
H

H₀

- ▶ Nullhypothese

H₁

- ▶ Alternativhypothese

HA

- ▶ Hyaluronan

HAAg

- ▶ Hepatitis A-Virus (HAV)

Haare als Proben

W. G. Guder

Englischer Begriff hair as sample

Definition Verwendung von Haaren zum diagnostischen oder (häufiger) forensischen Nachweis von toxischen Substanzen oder Drogen.

Beschreibung Haare als diagnostische Proben sind geeignet, um den Zeitpunkt der Zufuhr eines Giftes, das in Haaren gespeichert wird, bzw. die Dauer der Einnahme illegaler Drogen nachzuweisen.

Dazu werden Haare am Ansatzpunkt abgeschnitten, nachdem sie an einer klebenden Fläche fixiert wurden (z. B. Tesafilm) und entsprechend deren Länge nach Waschen (um Kontaminationen von außen zu entfernen) in Segmente unterteilt, die je nach Fragestellung einer Woche, einem Monat bis zu einem Jahr entsprechen (normales Wachstum der Haare 1 cm/Monat). Die Analyse ergibt dann eine Zuordnung der gefundenen Substanzen zum Zeitpunkt der Einnahme und ggf. Metabolisierung. Die Haarprobe wird in einer Kugelmühle zerkleinert und in organischen Lösungsmitteln (z. B. Methanol) extrahiert. Ein Aliquot des Extraktes wird mit GC-MS oder LC-MS analysiert. Auf diese Weise kann z. B. ein Drogenentzug nachgewiesen werden (bei Frage der Fahrerlaubnis nach Führerscheinentzug) oder die Dauer der Zufuhr eines Gifts in Monaten des Kalenders ermittelt werden. Zu Details und aktuellen Richtlinien s. Society of Hair Testing unter www.soht.org.

Literatur

- Külpmann WR (2002) Klinisch-toxikologische Analytik. Verfahren, Befunde, Interpretation. Wiley-VCH, Weinheim
Medea B, Mußhoff F (2004) Haaranalytik. Technik und Interpretation in Medizin und Strafrecht. Deutscher Ärzteverlag, Köln

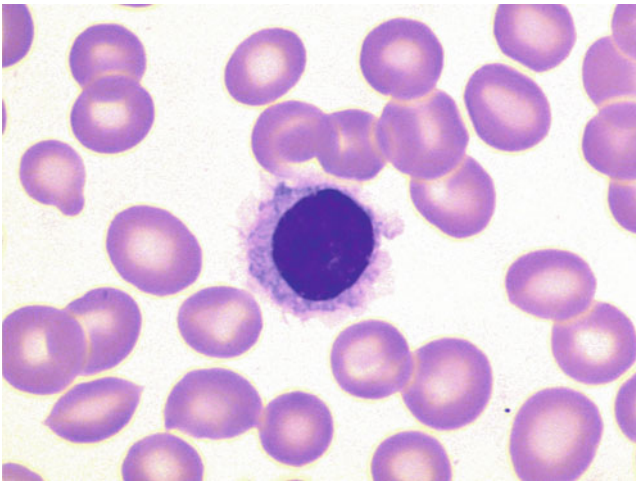
Haarzelle

H. Baum

Englischer Begriff hairy cell

Definition Größerer Lymphozyt mit reichlichem, schwach basophilem, an den Rändern stark ausgefranstem Zytoplasma, einem runden bis ovalen Kern und wenig dichtem Kernchromatin.

Beschreibung Die Haarzelle (s. Abbildung; 1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung) ist die charakteristische Zellform eines bestimmten Non-Hodgkin-Lymphoms und gab dieser Entität deren Namen (Haarzelleukämie):



Immunphänotypisch gehört die Haarzelleukämie zu den B-Zelllymphomen und ist durch die zusätzliche Expression des Oberflächenantigens CD103 eindeutig von anderen B-Zelllymphomen abgrenzbar. Morphologisch handelt es sich um eine mittelgroße mononukleäre Zelle mit hellblauem, unruhigem, relativ weitem Zytoplasmasaum, der gelegentlich zarte azurophile Granula oder eine schwache Vakuolisierung enthält sowie charakteristischen Zytoplasmaausläufern, die an Haare erinnern. Der Kern ist häufig exzentrisch gelegen, mittelgroß und zeigt ein lockeres Chromatingerüst. Zytochemisch sind Haarzellen positiv für die tartratresistente saure Phosphatase und unspezifische Esterasen.

Literatur

Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphomy study group. *Blood* 84:1361–1392

Haemophilus influenzae

W. Stöcker und C. Krüger

Englischer Begriff haemophilus influenzae

Beschreibung des Erregers Bei den Bakterien der Gattung *Haemophilus* handelt es sich um gramnegative Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*; Spezies: von *Haemophilus influenzae* sind sowohl bekapselte (Serotypen a bis f) als auch kapsellose Stämme bekannt.

Erkrankungen *Haemophilus influenzae* lebt als Kommensale ausschließlich in den Schleimhäuten des Menschen, vor allem in denen des oberen Atmungssystems (Nase, Rachen, Luftröhre), und verursacht dort gelegentlich entzündliche Erkrankungen (Epiglottitis, Bronchitis, Pneumonie). Über 95 % der Infektionen mit *Haemophilus influenzae* lassen sich auf den Serotyp b zurückführen. Übertragen wird das Bakterium durch Kontakt- und Tröpfcheninfektion, begünstigt durch enge Lebensverhältnisse. Es existiert ein hohes Ansteckungsrisiko bei Kindern bis zum zweiten Lebensjahr, Patienten mit Virusinfektionen der Atemwege und einer defekten Selbstreinigung der Bronchien.

Bei Neugeborenen führen Infektionen mit *Haemophilus influenzae* zu Konjunktivitis und Otitis media, und vor allem bei Kleinkindern ist dieses Bakterium auch Erreger von Hirnhautentzündungen (Meningitis) und weiteren entzündlichen Erkrankungen. Bei Erwachsenen treten Infektionen durch *Haemophilus influenzae* seltener auf und manifestieren sich vor allem als Bronchitis.

Als Prophylaxe wird eine Schutzimpfung gegen *Haemophilus influenzae* Typ b für Kinder ab 2 Monaten und bis zum 4. Lebensjahr empfohlen. Die Therapie stützt sich im Wesentlichen auf Antibiotika.

Analytik Kultur: Die Erregerdiagnose erfolgt durch Anzucht aus Körperflüssigkeiten und anschließende Differenzierung anhand des Wachstumsfaktorbedarfs. *Haemophilus influenzae* benötigt für die Anzucht besondere Wirkstoffe (X-Faktor: Hämin, V-Faktor: Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid). Anzüchtung unter erhöhter CO₂-Konzentration auf Kochblut-Agar, zusätzlich ausgestrichener *Staphylococcus aureus* sorgt dabei für ideale Wachstumsbedingungen. Nach ein- bis zweitägiger Inkubation bei 37 °C lassen sich glatte, leicht durchsichtige Kolonien feststellen. Die Abgrenzung von *Haemophilus influenzae* gegenüber anderen Spezies erfolgt durch Prüfung von Stoffwechseleigenschaften (z. B. Porphyrinproduktion) oder Direktnachweis.

Direktnachweis: Identifizierung des Kapsel-Serovars mithilfe immunologischer Methoden wie Latexagglutination, ▶ **Immunpräzipitation** oder direkter Immunfluoreszenz.

Serologie: Für serologische Untersuchungen werden indirekte Immunfluoreszenz- (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) und ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**-Testsysteme eingesetzt.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Kultur und Direktnachweis: Liquor, Blut, Sputum, Sekrete und Abstriche von Konjunktiva oder Rachen. Die Proben sollten gekühlt transportiert und innerhalb von 4 Stunden analysiert werden.

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

Diagnostische Wertigkeit. *Haemophilus influenzae b* präsentiert im Wesentlichen 3 Kategorien antigener Determinanten: Kapselpolysaccharide, äußere Membranproteine und Lipooligosaccharide. Antikörper gegen Kapselpolysaccharide werden nur im Verlauf einer akuten Infektion gebildet, hingegen können Antikörper gegen äußere Membranproteine relativ hochtitrig auch bei gesunden Normalpersonen auftreten. Das sicherste Zeichen für eine akute Infektion ist daher nicht ein bestehender hoher Ausgangstitel, sondern ein deutlicher Titeranstieg innerhalb von 2 Wochen. Die Bestimmung der spezifischen Antikörper wird auch zur Kontrolle des Impferfolges durchgeführt.

Literatur

- Gorbunov SG, Demina AA, Spirikhina LV, Gracheva AM, Samsonova IM (2002) Diagnostic value of different laboratory methods in the diagnosis of pneumonia caused by haemophilus influenzae type B. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 4:51–54
- Hahn H (2000) Haemophilus influenzae. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 314–317, 701–706

Hagemann-Faktor

► Gerinnungsfaktor XII

Häkchenmethode

► Koagulometer

Halbsättigungsdruck (Hämoglobin)

O. Müller-Plathe

Synonym(e) *p*50

Englischer Begriff partial pressure of oxygen at half saturation; *p*50; *p*O₂(0,5)

Definition *p*50 ist derjenige Sauerstoffpartialdruck, bei dem das bindungsfähige Hämoglobin (Hb) zur Hälfte mit O₂ gesättigt ist, bei dem also *s*O₂ 0,50 beträgt.

Funktion – Pathophysiologie *p*50 ist der quantitative Ausdruck für die O₂-Affinität des Hämoglobins:

O ₂ -Affinität	O ₂ -Dissoziationskurve	<i>p</i> 50	O ₂ -Abgabe
↑	Links ←	↓	↓
↓	→ Rechts	↑	↑

Zu den Ursachen einer veränderten O₂-Affinität ► **Sauerstofftransport**. Die erheblichen Auswirkungen von Affinitätsänderungen auf die O₂-Abgabe sind dort in der Abbildung am Beispiel des pH-Einflusses veranschaulicht.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Nach kräftiger Venenstauung von etwa 2 Minuten in einer Blutgas-spritze abgenommenes Heparinblut (*s*O₂ 0,40–0,80).

Probenstabilität ► **Blutgasanalyse**.

Präanalytik ► **Blutgasanalyse**.

Analytik Messung von *p*O₂, *p*CO₂, pH und *s*O₂ mit dem Blutgasanalysator. Berechnung des aktuellen *p*50 (bezogen auf die aktuellen Werte für pH und *p*CO₂):

$$\lg p50(\text{akt}) = \lg pO_2 - \text{logit } sO_2/2,7$$

$$\text{logit } sO_2 = \lg (sO_2/[1 - sO_2])$$

Die Berechnung wird in größeren Blutgasanalysatoren automatisch durchgeführt.

Konventionelle Einheit mmHg.

Internationale Einheit kPa.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit 0,133.

Referenzbereich – Erwachsene 25–29 mmHg, 3,3–3,9 kPa.

Referenzbereich – Kinder 25–29 mmHg, 3,3–3,9 kPa; Neugeborene: 18–24 mmHg, 2,4–3,2 kPa (niedriger durch Anteile von fetalem Hb).

Indikation ► **Sauerstofftransport**.

Interpretation Der aktuelle *p*50 gibt Auskunft über die momentane O₂-Affinität unter Berücksichtigung aller Einflüsse und ist bei kritischer O₂-Versorgung in der Akutmedizin von Bedeutung.

Literatur

- International Federation of Clinical Chemistry (1990) Guidelines for routine measurement of blood oxygen affinity. Scand J Lab Invest 50(Suppl. 203):227–234

Halbwertszeit

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff elimination half-time

Definition Die Halbwertszeit gibt die Zeit an, in der die Anfangskonzentration einer Substanz in dem betrachteten Kompartiment auf die Hälfte abgefallen ist.

Beschreibung In der Regel wird die Halbwertszeit für Plasma angegeben. Die Kinetik der Elimination einer Substanz folgt meist einer e-Funktion (► [Eliminationshalbwertszeit](#)).

Literatur

Gladtko E, Hattingberg HM (1973) Pharmakokinetik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Halbwertszeiten von Enzymen

► [Enzymhalbwertszeiten im Blutkreislauf](#)

Halluzinogene Pilze

► [Pilze als Rauschmittel](#)

Halogenkohlenwasserstoffe, leichtflüchtige

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) LHKW

Englischer Begriff volatile halogenated hydrocarbons

Definition Gruppe toxischer chlorierter Kohlenwasserstoffe.

Struktur Z. B. Dichlormethan CH_2Cl_2 , Trichlormethan (Chloroform) CHCl_3 , Tetrachlormethan (Tetrachlorkohlenstoff) CCl_4 .

Molmasse Dichlormethan 84,93 g; Chloroform 119,4 g; Tetrachlorkohlenstoff 159,8 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination LHKW werden meist durch Inhalation aufgenommen, unabsichtlich oder beim Schnüffeln (► [Schnüffelstoffe](#)). Sie reichern sich im Fettgewebe, wie z. B. Gehirn, an. Der Abbau erfolgt in der Leber unter der Katalyse von ► [Cytochrom P450](#), die Ausscheidung über Lunge und Niere.

Halbwertszeit Die Halbwertszeit ist für die verschiedenen LHKW unterschiedlich:

- Trichlorethanol (aus Trichlorethen [„Tri“]): 10 Stunden (Plasma)
- Trichloressigsäure (aus Trichlorethen und Tetrachlorethen [„Per“]): 100 Stunden (Plasma)

Pathophysiologie LHKW wirken akut narkotisch und können bei hoher Dosis in wenigen Tagen durch schwere Schädigung von Leber und Niere zum Tode führen. Chronische Exposition kann bleibende Schäden des Zentralnervensystems hinterlassen. Die Wirkungen werden zu erheblichem Teil durch die Metabolite der LHKW hervorgerufen.

Untersuchungsmaterial Blut (EDTA) im gasdichten Rollrandröhrchen.

Analytik Gaschromatographische Dampfzählanalyse.

Referenzbereich Nicht nachweisbar; für MAK-Werte (► [Arbeitsplatzkonzentration, maximale](#)) und BAT-Werte (► [Arbeitsstoff-Toleranzwert, biologischer](#)) s. aktuelle Liste (Degel et al. 2009).

Indikation Überwachung der Exposition; Verdacht auf Vergiftung. Bei Aufnahme von Dichlormethan ist zusätzlich CO-Hb regelmäßig zu kontrollieren, da CO beim Abbau gebildet wird.

Literatur

Degel F, Geldmacher-v. Mallinckrodt M, Köppel C (2009) Volatile halogenated hydrocarbons. In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 539–553

Haloperidol

- ▶ Butyrophenone

Haltbarkeit von Blut-, Plasma-, Serum-, Urin-, Liquorproben

- ▶ Probenstabilität

HAMA

- ▶ Antikörper, heterophile
- ▶ Human anti-mouse antibodies

Hämagglutinine

- ▶ Agglutinine

Hämatinalbumin

- ▶ Methämalbumin

Hämatokrit

H. Baum

Synonym(e) HK

Englischer Begriff hematocrit; packed red cell volume; PCV

Definition Anteil des Erythrozytenvolumens am Gesamtblutvolumen.

Funktion – Pathophysiologie Der Hämatokrit beschreibt den Volumenanteil der ▶ **Erythrozyten** am Gesamtblutvolumen. Veränderungen erfolgen gleichsinnig mit Änderungen der ▶ **Hämoglobin**-Konzentration. Veränderungen können bedingt sein durch Zu- oder Abnahme des Erythrozytenvolu-

menanteils oder durch Erhöhungen oder Verminderungen ihres Verteilvolumens (intravasaler Flüssigkeitsraum).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Blut, Heparinblut.

Probenstabilität Bei Raumtemperatur bis 24 Stunden stabil.

Analytik

- Zentrifugationsmethode mit einer Mikrohämatokritzentrifuge, geregelt in der DIN 58 933 Teil I. Es wird eine mit Blut gefüllte heparinisierte Kapillare bei $10.000 \times g$ zentrifugiert. Das Sediment wird dabei von den Erythrozyten gebildet. Dieser Anteil wird in das Verhältnis zur Gesamtblutmenge gesetzt.
- Ermittelt aus den in Analysensystemen direkt gemessenen Kenngrößen Erythrozytenzahl und MCV mit der Formel $\text{Hämatokrit} = \text{Erythrozytenzahl (T/L)} \times \text{MCV (fL)} / 10$.

Konventionelle Einheit %.

Internationale Einheit L/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit:100.

Referenzbereich – Frauen 0,37–0,43 L/L (37–43 %).

Referenzbereich – Männer 0,40–0,48 L/L (40–48 %).

Referenzbereich – Kinder Der Referenzbereich ist bei Kindern stark altersabhängig, wobei Säuglinge und Kleinkinder höhere Werte haben:

Alter	Mittelwert (L/L)	2 s-Bereich (L/L)
Neugeborene	0,59	0,51–0,65
1 Monat	0,50	0,42–0,56
3 Monate	0,45	0,39–0,52
1 Jahr	0,42	0,37–0,49
4 Jahre	0,40	0,30–0,51
8 Jahre	0,41	0,36–0,46

Indikation

- Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Anämien, Polyglobulien, Polyzythämien sowie bei Zuständen mit Hämodilution oder Hämokonzentration
- Berechnung der Erythrozytenindices MCV und MCHC

Interpretation

- Erniedrigter Hämatokrit bei Anämien, Hyperhydratation (z. B. Gravidität)
- Erhöhter Hämatokrit bei Polyglobulie kardialer oder pulmonaler Genese, Polycythaemia vera, Dehydratationszustände

Diagnostische Wertigkeit Der Hämatokrit ist eine einfache und zuverlässige Methode zur Bestimmung des Erythrozytenanteils an der Gesamtblutmenge und somit indirekt des Hämoglobingehaltes des Bluts.

Literatur

Stobbe H (1991) Hämatokritwert. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 56–62

Hämatopoese

- ▶ [Blutbildung](#)

Hämaturie

- ▶ [Blut im Urin](#)
- ▶ [Hämoglobin im Urin](#)
- ▶ [Myoglobin im Urin](#)

Hämoglobin

- ▶ [Methämoglobin](#)

Hämoccult-Test

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) [Blut, okkultes fäkales](#); [Guaiac-Test](#)

Englischer Begriff hemoccult; occult fecal blood; occult blood test

Definition Nichtquantitativer Nachweis von okkultem Blut im Stuhl mittels der Guaiac-Methode.

Beschreibung Der Nachweis des okkulten Bluts im Stuhl wird häufig mit dem Hämoccult-Test (Guaiac-Test) gleichgesetzt, da dieser die am weitesten verbreitete Methode für diese Fragestellung derzeit ist. Der Nachweis des okkulten Bluts beruht auf der Messung der Peroxidaseaktivität des Häm. Hämoglobinhaltige Proben führen nach Zusatz einer Guaiacharzlösung und von Wasserstoffperoxid zu einer Blaufärbung.

Indikationen für den Einsatz des Hämoccult-Tests sind:

- Screening bei symptomlosen Patienten >45 Jahre hinsichtlich des Vorliegens eines kolorektalen Karzinoms
- Ergänzende Untersuchung zur Differenzialdiagnose bei symptomatischen Patienten

Trotz der relativ geringen Sensitivität, Spezifität und dem niedrigen positiv prädiktiven Wert hat sich gezeigt, dass die konsequente Vorsorge durch den Hämoccult-Test, alleine oder im Wechsel mit einer Sigmoidoskopie, die Mortalität des Kolonkarzinoms bei gleichzeitiger Kosteneffektivität gesenkt werden kann. Dabei wird der Hämoccult-Test als Voruntersuchung zu weiterführender endoskopischer Diagnostik angewendet. Bei einer Blutbeimengung von mehr als 30 mL in der 24-Stunden-Stuhlmenge sind etwa 90 % der Untersuchungen positiv.

Differenzialdiagnostisch sind allerdings u. a. Hämorrhoiden, Analfissuren, Polypen, entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, andere Ursachen einer gastrointestinalen Blutung und Menstruationen zu berücksichtigen.

Falsch positive Befunde können außerdem durch das Nichteinhalten von Diätvorschriften (z. B. rohes Fleisch, Meerrettich, Broccoli, Blumenkohl, Leber, Rettich, Radieschen, Bananen, Kirschen, Eisen und Iod), durch die Einnahme potenziell blutungsfördernder Medikamente (z. B. Azetylsalizylsäure, Glukokortikoide, nichtsteroidale Antiphlogistika, Antirheumatika oder Cumarinderivate) sowie eine Eisentherapie verursacht werden. Falsch negative Resultate erhält man unter anderem durch die Einnahme von Vitamin-C-Präparaten sowie verschiedenen Fruchtsäften.

Neue Parameter wie die Messung des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes (▶ [Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl](#)) können möglicherweise diese Limitationen überwinden.

Tumorspezifischere Marker wie die Bestimmung von DNA-Veränderungen abgeschilfterter epithelialer Zellen im Stuhl können potenziell die Spezifität für die Screeninguntersuchungen verbessern.

Mit der Aufnahme des immunologischen Tests auf fäkales Blut (iFOB-Test, s. ▶ [Okkultblut, fäkales](#)) in das kassenärztliche Leistungsspektrum steht ein zum Guaiac-Test spezifischeres Verfahren allgemein zur Verfügung und wird letzteren vollständig ablösen.

Literatur

John M, Schmidt-Gayk H (2008) Okkultes Blut im Stuhl. In: Thomas L (Hrsg) Labor und diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 661–665

Hämodialyse

► Dialyse

Hämoglobin

H. Baum

Synonym(e) Blutfarbstoff, roter

Englischer Begriff hemoglobin

Definition Eisenhaltiges, sauerstoffbindendes Protein der Erythrozyten mit Peroxidaseeigenschaft.

Struktur Tetramer aus 2 Paaren identischer Globinketten sowie 4 Hämmolekülen.

Die Abbildung zeigt die tetramere Struktur des Hämoglobins HbA, innerhalb der jeweiligen Ketten ist das Sauerstoffbindende Hämmolekül dargestellt (aus: Löffler und Petrides 2006):

Molmasse 68 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Hämoglobin wird ausschließlich in den erythrozytären Vorläuferzellen synthetisiert. Seine Verteilung entspricht der Erythrozytenmasse. Der Abbau erfolgt nach Aufnahme der Erythrozyten in Zellen des retikuloendothelialen Systems vor allem der Milz. Der Hämanteil wird über Biliverdin zum unkonjugierten Bilirubin abgebaut, das hepatisch eliminiert wird.

Funktion – Pathophysiologie Das Hämoglobinmolekül ist ein Tetramer aus 2 identischen Paaren von Polypeptidketten, wobei jede Kette ein Hämmolekül (Ferroprotoporphyrin IX) enthält (Abb. 1). Allen normalen fetalen und adulten Hämoglobinen ist das α -Kettenpaar gemeinsam. Die unterschiedlichen Hämoglobine werden durch das zweite Kettenpaar bestimmt (β -, γ - oder δ -Kette). Jede dieser 4 Hämmoleküle kann reversibel ein Molekül O₂ binden, sodass das Hämoglobin der ideale Sauerstoffträger ist. Die Sauerstoffsättigung des

Hämoglobins hängt dabei vor allem von der Sauerstoffspannung ab. Das Sauerstoffbindungsvermögen ist abhängig von der Art des variablen Kettenpaars der Hämoglobine sowie von der Konzentration von CO₂, H⁺, 2,3-Diphosphoglycerinsäure sowie der Temperatur.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Blut.

Präanalytik Es sind keine besonderen präanalytischen Bedingungen einzuhalten.

Präanalytik

- Empfohlen wird die fotometrische Messung mit der Cyanhämoglobinmethode. Dabei werden alle im Blut nachweisbaren Hämoglobine mit Kaliumhexacyanoferrat(III) quantitativ in Cyanhämoglobin überführt und bei 546 nm gemessen.
- Alternativ wird bei einigen vollautomatischen Methoden auch SLS (Natriumlaurylsulfat) zur Messung verwendet. Dabei werden normalerweise gleiche Ergebnisse erzielt.

Konventionelle Einheit g/dL.

Internationale Einheit mmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit g/dL = mmol/L \times 1,61.

Referenzbereich – Frauen 123–153 g/L.

Referenzbereich – Männer 140–175 g/L.

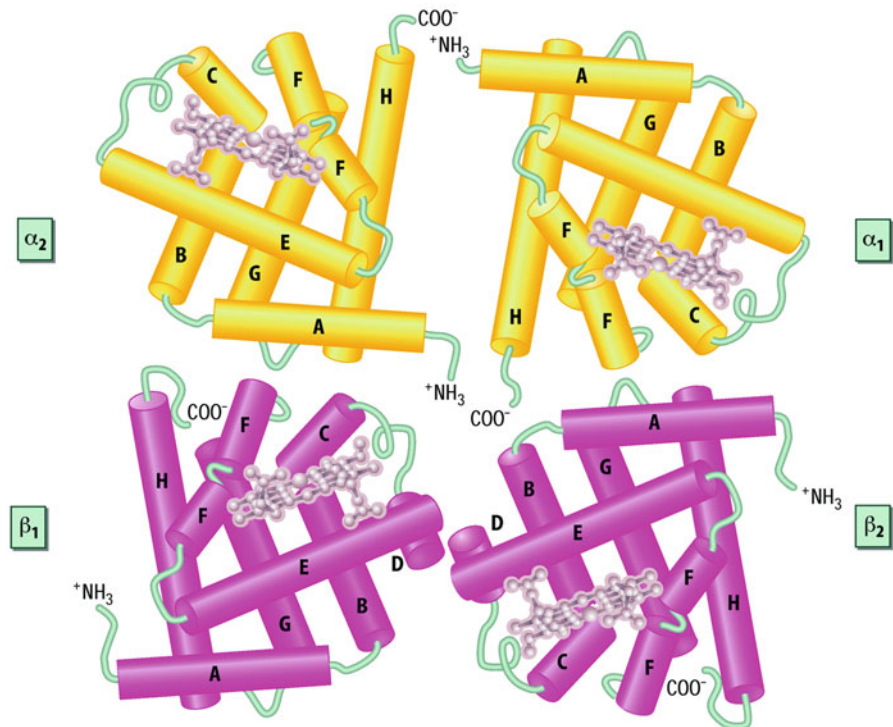
Referenzbereich – Kinder Alters- und geschlechtsabhängig, wobei Neugeborene höhere Werte bis >200 g/L haben, die aber innerhalb von 10–12 Wochen auf einen Nadir von etwa 90 g/L abfallen. Die Werte der Erwachsenen werden erst mit der Pubertät erreicht.

Indikation Diagnostik von Anämien und Polyglobulien.

Interpretation Verminderung der Hämoglobinkonzentration unter die jeweilige alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereichsgrenze spricht für eine Anämie, eine Erhöhung wird als Polyglobulie bezeichnet.

Diagnostische Wertigkeit Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration wird, zusammen mit dem ► **Hämatokrit**, zur Definition von Anämien und Polyglobulien herangezogen. Eine Einteilung der Anämien kann jedoch nur durch die abgeleiteten Kenngrößen MCH, MCV, MCHC und der Retikulozyten (► **Retikulozyt**) erfolgen.

Hämoglobin, Abb. 1 Struktur des HbA



Literatur

Löffler G, Petrides PE (2006) Biochemie und Pathobiochemie, 8. völlig neu bearb. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York
 Thomas L (2005) Hämoglobine. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 487–489

Hämoglobin, freies

H. Baum

Englischer Begriff hemoglobin in plasma

Definition Frei im Plasma nachweisbares Hämoglobin.

Funktion – Pathophysiologie Beim Abbau der Erythrozyten im retikuloendothelialen System (RES) werden geringe Mengen dimeres Hämoglobin freigesetzt. Dieses freigesetzte Hämoglobin wird äquimolar an Haptoglobin gebunden und dem RES wieder zugeführt. Wird die Bindungskapazität des Haptoglobins überschritten (z. B. starke Hämolyse), so kann freies Hämoglobin im Plasma nachgewiesen werden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Heparinplasma, Citratplasma, Blut frei abtropfen lassen und schonend transportieren.

Probenstabilität Möglichst schnelle Abtrennung des Plasmas, um falsch hohe Messwerte durch Übertritt von Hämoglobin aus den Erythrozyten in vitro zu vermeiden. Im Plasma selbst ist der Parameter dann stabil.

Präanalytik Es stehen mehrere Methoden zur Verfügung:

Methode nach Harboe Photometrische Messung des verdünnten Plasmas bei 3 Wellenlängen und Berechnung nach der Formel:

$$\text{Konz.}_{\text{Hb}} \text{ (mg/dL)} = (\text{Abs.}_{415\text{nm}} \times 167) - (\text{Abs.}_{380\text{nm}} \times 83) - (\text{Abs.}_{450\text{nm}} \times 83)$$

(Abs. = Absorption)

Die Methode wird durch Hyperbilirubinämie >2 mg/dL gestört.

Methode nach Kahn Photometrische Messung des unverdünnten Plasmas bei 3 Wellenlängen und Berechnung nach der Formel:

$$\text{Konz.}_{\text{Hb}} \text{ (mg/dL)} = (\text{Abs.}_{578\text{nm}} \times 155) - (\text{Abs.}_{562\text{nm}} \times 86) - (\text{Abs.}_{598\text{nm}} \times 69)$$

Die Methode wird durch eine starke Lipämie gestört.

Immunologische Methoden Nephelometrie, Turbidimetrie.

Konventionelle Einheit mg/dL.

Referenzbereich – Erwachsene <5 mg/dL.

Referenzbereich – Kinder <5 mg/dL.

Indikation

- Diagnose und Verlaufsbeurteilung von akuten und chronischen Hämolysen
- Nachweis artifizieller präanalytischer Hämolysen

Interpretation Anstieg des freien Hämoglobins über 5 mg/dL spricht für das Vorliegen einer stärkeren Hämolyse. Dabei ist die Erhöhung des freien Hämoglobins ein empfindlicherer Parameter einer Hämolyse als die LDH, jedoch erst nach starkem Abfall des Haptoglobins.

Diagnostische Wertigkeit Die Bestimmung des freien Hämoglobins ist eine wichtige Kenngröße zur Beurteilung des Hämolyseausmaßes. In erster Linie ist dabei differenzialdiagnostisch zu denken an:

- Herzklappenersatz
- Extrakorporaler Kreislauf bei herzchirurgischen Eingriffen
- Arzneimittelintoxikationen und -nebenwirkungen
- Hämoglobinopathien
- Schwermetallvergiftungen
- Malaria

Literatur

- Bednar R, Bayer PM (1994) Freies Hämoglobin im Plasma – Vergleich zweier spektralphotometrischer Methoden; Bilirubin als Störfaktor. Lab Med 18:196–199
- Thomas L (Hrsg) (2005) Freies Hämoglobin. In: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 196–199

Hämoglobin, glykiertes

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) Glykohämoglobin

Englischer Begriff glycated hemoglobin

Definition Glykierungsprodukte von Hämoglobin mit unterschiedlichen Kohlenhydraten, vornehmlich Glukose.

Beschreibung Wie andere Proteine wird Hämoglobin nicht-enzymatisch glykiert. Freie Aminogruppen für diese Reaktion sind an den N-terminalen Aminosäuren der Globinketten und an mehreren Lysinresten verfügbar. Da die Reaktion in erster Linie von der Konzentration der Kohlenhydrate abhängt, gibt die Konzentration von glykiertem Hämoglobin Aufschluss über den Glukosegehalt des Bluts während der Lebensdauer eines Erythrozyten. Zur Nomenklatur der glykierten Hämoglobine s. folgende Tabelle:

Nichtglykiertes Hb	Anteil (%)	Glykierte Formen	Kommentar
HbA (a2, b2)	95–97	HbA ₁	N-terminal an der β-Kette glykiertes HbA
		HbA _{1a1}	Mit Fruktose-1,6-Bisphosphat
		HbA _{1a2}	Mit Glukose-6-Phosphat
		HbA _{1b}	Mit unbekanntem Partner
		HbA _{1c}	Mit D-Glukose (ca. 75–80 % des HbA ₁)
HbA ₂ (a2, d2)	<3	HbA _{2c}	N-terminal an der β-Kette mit D-Glukose glykiertes HbA ₂
HbF (a2, g2)	<1	HbF	N-terminal an der β-Kette mit D-Glukose glykiertes HbF

Zu beachten ist, dass HbA und HbA₂ Hämoglobine unterschiedlicher Globinzusammensetzung bezeichnen, während HbA₁ sich auf glykiertes HbA bezieht. Diese Inkonsequenz der Nomenklatur ist historisch entstanden. Die nicht mit Glukose glykierten Formen werden bei den selteneren Hämoglobinen A₂ und F nicht berücksichtigt, weil sie quantitativ zum Gesamthämoglobin vernachlässigbar sind. Wenn neben dem N-terminal glykierten Hämoglobin auch an Aminogruppen von Lysin glykierte Varianten detektiert werden, wird vom Gesamtglykohämoglobin gesprochen. Die Analytik glykierter Hämoglobine erfolgt meist mittels ► [Ionenaustauschchromatographie](#), elektrophoretisch oder immunologisch und erfasst in der Regel nur die N-terminal glykierten Formen. Die verschiedenen Methoden machen sich Unterschiede in Ladung, Struktur oder Chemie zunutze. In den letzten Jahren hat sich die Bestimmung von HbA_{1c} (► [Hämoglobin A1c](#)) in der klinischen Routine gegenüber den anderen Methoden durchgesetzt (s. Tabelle).

Hämoglobin im Urin

W. G. Guder

Synonym(e) Hämaturie; Mikrohämaturie

Englischer Begriff hemoglobin in urine; hemoglobinuria; hematuria

Definition Sicht- oder nicht sichtbare Hämoglobinbeimengung im Urin.

Funktion – Pathophysiologie Eine Vermehrung von freiem Hämoglobin im Urin kann prärenale, renale und postrenale Ursachen haben:

- Prärenal verursachte Hämoglobinurie ist durch ► **Hämolyse, in vivo und in vitro** im Blut bedingt und tritt bei schwersten Infektionskrankheiten, Vergiftungen und Transfusionszwischenfällen auf.
- Renale Ursachen der Hämoglobinurie können Blutungen im Tubulussystem bei hypotonem Urin sein (z. B. bei Nierenkarzinom, Tuberkulose der Niere oder toxischen Schädigungen des Tubulussystems).
- Postrenale Hämoglobinurie entsteht bei Blutungen in die ableitenden Harnwege und anschließender Hämolyse im Urin während der Passage, in der Blase oder in der Urinprobe in vitro.

Schließlich kann eine Hämoglobinurie auch durch Kontamination mit Blut aus der Scheide oder, beim Mann durch Kontamination mit äußeren Wunden und Blutungen am äußeren Genitale verursacht werden.

Präanalytik Bei sichtbarer Hämoglobinurie gibt die Probengewinnung in Portionen (► **Drei-Gläser-Probe**) schon einen Hinweis auf die Ursache der Blutung.

Analytik Eine Hämoglobinurie wird ab einer Konzentration von 1 mg/L Hämoglobin mit dem ► **Teststreifen** positiv. Der Nachweis erfolgt durch die Peroxidaseeigenschaften des Hämoglobins (bei Ausschluss von Myoglobin im Urin, das ebenfalls Peroxidaseeigenschaft besitzt!). Die Empfindlichkeit nimmt bei längerer Lagerung der Probe an Luft ab durch Bildung von Methämoglobin bis zur Bildung von dunkelbraunen und schwarzen Metaboliten des Hämoglobins im Urin.

Anhand der mikroskopischen Untersuchung kann zwischen Hämoglobinurie und Hämaturie unterschieden werden. Auch die Analyse des Hämoglobins vor und nach Zentrifugation kann einen Hinweis auf die Form der Hämaturie geben.

Referenzbereich – Erwachsene Nicht nachweisbar.

Referenzbereich – Kinder Nicht nachweisbar.

Indikation Im Rahmen des ► **Urinstatus** wird als Basisuntersuchung mit ► **Urinteststreifen** jede Urinprobe auf Hämoglobin

und Erythrozyten sowie Myoglobin mit einem Testfeld untersucht. Jede mittels Teststreifen oder bloßem Auge festgestellte Hämaturie sollte auf das Vorliegen einer Hämoglobinurie geprüft werden.

Diagnostische Wertigkeit Durch starkes Überwiegen artifizierlicher Hämoglobinurien durch nachträglichen Verfall von Erythrozyten ist die Wertigkeit des Nachweises von freiem Hämoglobin und seiner Quantifizierung im Urin von geringer diagnostischer Bedeutung.

Die qualitative Feststellung sollte jedoch in jedem Fall zu einer Klärung der Ursache führen. Bei prärenaln Ursachen überwiegen meist schon vor der Feststellung der Hämoglobinurie die klinischen Symptome der Erkrankung, weshalb die Diagnose einer dieser Erkrankungen über die Urinfärbung heute die Ausnahme ist. Die diagnostische Strategie wurde in einer Empfehlung beschrieben und ist Gegenstand einer AWMF Leitlinie (in Vorbereitung).

Literatur

Hofmann W, Ehrich JHH, Guder WG, Keller F, Scherberich JE (2012) Diagnostic pathways for exclusion and diagnosis of kidney diseases. Clin Lab 58:871–889

Hämoglobin A1

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) HbA₁

Englischer Begriff hemoglobin A1

Definition Am N-terminalen Valin der β -Globinkette glykiertes Hämoglobin.

Beschreibung HbA₁ ist ein Gemisch aus HbA, das mit unterschiedlichen Kohlenhydraten glykiert ist: HbA_{1a1}-Fruktose-1,6-Diphosphat, HbA_{1a2}-Glukose-6-Phosphat, HbA_{1b}-unbekanntes Kohlenhydrat, HbA_{1c}-Glukose. Für die Diagnostik ist HbA₁ obsolet. Es sollte im Hinblick auf die Standardisierung und Aussagekraft angestrebt werden, nur HbA_{1c} spezifisch zu messen, das auch als einziges glykiertes Hämoglobin in den diversen Leitlinien geführt wird.

Literatur

John WG (2003) Haemoglobin A1c: analysis and standardisation. Clin Chem Lab Med 41:1199–1212

Hämoglobin A1c

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) HbA_{1c}, β N1-Deoxyfructosyl-Hämoglobin

Englischer Begriff hemoglobin A_{1c}

Definition Am N-terminalen Valin der β-Globinkette mit D-Glukose glykiertes Hämoglobin (Hb).

Molmasse N-terminal mit Glukose glykiertes β-Globin: 16028 Da.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination HbA_{1c} entsteht im Erythrozyten durch spontane Glykierung in Abhängigkeit von der Höhe der intrazellulären Glukosekonzentration.

Halbwertszeit Bei normaler Erythrozytenüberlebensdauer ca. 60 Tage.

Funktion – Pathophysiologie HbA_{1c} hat keine spezifische Funktion im Stoffwechsel. Seine Fähigkeit, O₂ zu transportieren, ist nicht signifikant verändert. Da Erythrozyten das glykierte Hämoglobin nicht abbauen, nimmt der Anteil von HbA_{1c} am Gesamt-Hb über die Lebensdauer der Zelle zu. Mehrere große Studien konnten eine inverse Korrelation zwischen HbA_{1c}-Konzentration im Blut und der Prognose diabetischer Patienten nachweisen, sodass HbA_{1c} heute als einer der wichtigsten Therapie- und Prognosemarker bei Diabetikern gilt.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Blut.

Probenstabilität Unterschiedliche Angabe für Vollblut von <48 Stunden bei 4 °C bis zu 4 Wochen bei 4 °C. Generell besteht jedoch Konsens, dass Proben normalerweise innerhalb von 24 Stunden bestimmt sein sollten. Daneben werden die verschiedenen Methoden unterschiedlich beeinflusst, deshalb wird empfohlen bei geplanter Langzeitlagerung, z. B. im Rahmen von Studien, den Einfluss auf die verwendete Methode spezifisch zu klären.

Analytik Zur Analytik kommen verschiedene Methoden infrage: Kationenaustausch-HPLC, Affinitäts-HPLC, Affinitätschromatographie mit Fluoreszenzdetektion, Elektrophorese oder Immunturbidimetrie. Point-of-Care-Systeme zur HbA_{1c} Bestimmung beruhen entweder auf immunologischen oder affinitätschromatographischen Prinzipien. Die immunologischen Methoden verwenden in der Regel Antikörper gegen

den modifizierten N-Terminus des β-Globins. Als Referenzmethode werden von der IFCC 2 Protokolle, die auf proteolytischer Spaltung von Hämoglobin beruhen, geführt. Die N-terminalen Peptide werden mittels HPLC getrennt und über ESI-MS/MS oder Kapillarelektrophorese quantifiziert. Analytik von Referenzmaterialien sollte mit diesen Methoden erfolgen. Die IFCC hat verschiedene Referenzmaterialien entwickelt, die einem Netzwerk von Referenzlabors zur Verfügung stehen. Die Standardisierung mithilfe der IFCC-Referenzmethode führt zu deutlich niedrigeren Werten für HbA_{1c} als die bisher übliche Kalibration nach NGSP/DCCT (National Glycohemoglobin Standardization Program/Diabetes Control and Complications Trial). Aus diesem Grund werden die IFCC-standardisierten Werte in der Einheit mmol/mol Hb angegeben. Eine Umrechnung der mit den jeweiligen Kalibrationen bestimmten Werte ist mit der Formel.

$$\text{NGSP (\%Hb)} = 0,0915 \times \text{IFCC (mmol/mol Hb)} + 2,15$$
möglich. Dabei ist aber immer zu bedenken, dass es sich nicht um eine einfache Umrechnung von Einheiten handelt. Deshalb wird heute generell empfohlen, dass beide Werte angegeben werden.

Die Routinemethoden reagieren unterschiedlich auf Stör- und Einflussfaktoren. Deshalb ist auch die Wertelage noch von der Methode beeinflusst. Generell können Hämoglobinvarianten sowohl zu falsch hohen als auch falsch niedrigen Werten führen. In Abhängigkeit vom Epitop der Antikörper werden abnorme glykierte Hämoglobine nicht erfasst, insbesondere wenn Mutationen die ersten 6–8 Aminosäuren betreffen. Azetylsalizylsäure und Alkohol können Hämoglobinaddukte (Acetylhämoglobin, Acetaldehydaddukte) verursachen, die vorzugsweise die chromatographischen Verfahren stören. Hämolyse oder anderweitig verkürzte Überlebensdauer der Erythrozyten führt zu falsch niedrigen Werten.

Konventionelle Einheit % Hb.

Internationale Einheit mmol/mol Hb (bei Verwendung der IFCC-Standardisierung).

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit Eine Umrechnung muss die bei Verwendung der unterschiedlichen Einheiten auch üblicherweise verwendete unterschiedliche Kalibration berücksichtigen (s. oben).

Referenzbereich – Erwachsene 4,5–5,6 % (methodenabhängig); für die IFCC-Standardisierung wurde ein vorläufiger Referenzbereich von 28–38 mmol/mol Hb angegeben, der nicht genau mit den in großen Studien erhobenen Referenzbereichen für die NGSP/DCCT-Kalibration übereinstimmt und deshalb einer Überprüfung bedarf.

Referenzbereich – Kinder S. Erwachsene.

Indikation Langzeitkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus; Erstdiagnose des Diabetes mellitus.

Interpretation Unter Berücksichtigung der o. g. methodenabhängigen Stör- und Einflussfaktoren bedeutet ein erhöhtes HbA_{1c} eine schlechte Diabeteseinstellung und ungünstige Prognose. Im Hinblick darauf wird gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie für Typ-2-Diabetes in Deutschland ein HbA_{1c} von 6,5–7,5 % und bei ausgewählten Patienten <6,5 % als Therapieziel angestrebt. Generell wird in den Leitlinien inzwischen eine individualisierte, an Nutzen und Risiken adaptierte Diabetestherapie empfohlen, sodass die Zielwerte für HbA_{1c} orientierenden Charakter haben. Erhöhte HbA_{1c}-Werte lassen auf eine inadäquate Therapie oder Compliance in den letzten 6–8 Wochen schließen. Einige Fachgesellschaften (u. a. die Deutsche Diabetesgesellschaft) empfehlen das HbA_{1c} für die Erstuntersuchung von Diabetikern. Dabei gilt ein Diabetes bei Werten <5,7 % als ausgeschlossen, bei Werten >6,4 als bewiesen. Im Bereich dazwischen ist eine weitere Diagnostik (► **Glukose**) erforderlich.

Diagnostische Wertigkeit Das HbA_{1c} stellt heute einen der wichtigsten Parameter in der langfristigen Therapiekontrolle von Diabetikern dar. Für das Populationscreening in der Erstdiagnostik des Diabetes mellitus wird das HbA_{1c} inzwischen von einigen Fachgesellschaften empfohlen. HbA_{1c} ist eingeschränkt verwertbar bei Splenektomie und Hämoglobinvarianten.

Literatur

- American Diabetes Association (2017) Glycemic targets. Diabetes Care 40(Suppl 1):S48–S56
- Ang SH, Thevarajah M, Alias Y, Khor SM (2015) Current aspects in haemoglobin A1c detection: a review. Clin Chim Acta 439:202–211
- Jeppsson JO, Kobold U, Barr J et al (2002) International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 40:78–89
- Müller-Wieland D, Petermann A, Nauck M et al (2016) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie 11(Suppl 2):S78–S81
- National Glycohemoglobin Standardization Program. HbA1c Assay Interferences. NGSP Web site. <http://www.ngsp.org/interf.asp>. Updated 12-2016

Hämoglobin A₂

H. Baum

Synonym(e) HbA₂

Englischer Begriff hemoglobin A₂

Definition Hämoglobinmolekül, das aus je 2 α - und 2 δ -Ketten besteht.

Molmasse 68 kDa.

Funktion – Pathophysiologie HbA₂ ist ein Hämoglobinmolekül, das beim Gesunden <3 % der Gesamthämoglobinkonzentration ausmacht. Es besteht aus je 2 α - und δ -Ketten. Dabei hat die δ -Kette eine sehr große Homologie zu der β -Kette des überwiegend vorkommenden HbA. Bei genetischen Erkrankungen mit einer gestörten Bildung der β -Kette (β -Thalassämien) des Hämoglobins wird regulatorisch die δ -Kette oder auch die γ -Kette verstärkt exprimiert. Bei Expression der δ -Kette wird HbA₂ gebildet, bei Expression der γ -Kette wird ► **Hämoglobin F** gebildet.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Hämolysat aus EDTA-Blut; die Erythrozyten sollten möglichst schnell lysiert und das Hämoglobin stabilisiert werden.

Probenstabilität Bei –20 °C ist das Lysat mehrere Monate stabil.

Analytik

- Elektrophoretische Auftrennung auf einer Celluloseacetatfolie im alkalischen Milieu
- Auftrennung mit der HPLC im geeigneten Puffer
- Mikrosäulenmethode mit anschließender Eluation und Quantifizierung

Konventionelle Einheit %.

Internationale Einheit %.

Referenzbereich – Erwachsene <3,5 %.

Referenzbereich – Kinder Neugeborene <1 %.

Indikation

- Verdacht auf das Vorliegen einer β -Thalassämie
- Hypochrome, mikrozytäre Anämie bei normalem Eisenstatus

Interpretation Werte zwischen 3,5–8 % der Gesamthämoglobinkonzentration sprechen für das Vorliegen einer β -Thalassämie

lassämie. Werte $>8\%$ sind primär unplausibel und sollten wiederholt werden.

Diagnostische Wertigkeit Die Bestimmung des HbA₂ ist in der Diagnostik der β -Thalassämie-Syndrome ein wegweisender Parameter. Allerdings muss die Interpretation immer in der Zusammenschau mit dem Elektrophoresemuster beurteilt werden, da bei einzelnen β -Thalassämie-Syndromen eine Erhöhung von HbA₂ nicht nachweisbar ist. In diesen Fällen ist jedoch das HbF erhöht. Auch können bei einigen Formen beide Hämoglobinvarianten erhöht nachgewiesen werden.

Literatur

Wild BJ, Bain BJ (2001) Investigation of abnormal haemoglobins and thalassaemia. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (Hrsg) Practical haematology, 9. Aufl. Churchill Livingstone, London, S 231–268

Hämoglobin F

H. Baum

Synonym(e) HbF

Englischer Begriff hemoglobin F

Definition Hämoglobinmolekül, das aus 2 α -Ketten und 2 γ -Ketten besteht.

Funktion – Pathophysiologie Das HbF wird physiologisch nur während der Fetalperiode synthetisiert. Im Vergleich zum HbA des Erwachsenen hat es eine höhere Bindungsaffinität zu Sauerstoff, sodass der Sauerstoffplazentar leichter auf das fetale HbF übertritt. Postpartal wird das HbF durch das HbA ersetzt. Bei verschiedenen Hämoglobinopathien und Thalassämiesyndromen wird das HbF im Sinne einer Reexprimierung vermehrt gebildet und kann somit zur Diagnostik herangezogen werden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen

- EDTA-Blut; nach Blutentnahme sollte baldmöglichst ein Hämolysat hergestellt werden
- Fixiertes Ausstrichpräparat

Probenstabilität Hämolysat bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mehrere Monate stabil.

Präanalytik Keine besonderen Abnahmebedingungen erforderlich.

Präanalytik Zur Bestimmung des HbF stehen mehrere Methoden zur Verfügung:

- Elektrophoretische Auftrennung auf einer Celluloseacetatfolie im alkalischen Milieu
- HPLC
- Säuredilution eines fixiertem Ausstrichpräparat
- Alkalidenaturierung

Konventionelle Einheit %.

Internationale Einheit %.

Referenzbereich – Erwachsene $<0,5\%$.

Referenzbereich – Kinder

Alter	Hämoglobin-F-Anteil (%)
Unreife Neugeborene	>95
Reife Neugeborene	77,5–87
<1 Jahr	Altersabhängiger Abfall
1–2 Jahre	0,5–2,0
>2 Jahre	$<0,5$

Indikation V. a. das Vorliegen einer Hämoglobinopathie oder Thalassämie mit vermehrter Expression von HbF. In erster Linie bei:

- V. a. familiäre Hämoglobin-F-Persistenz (HPFH)
- V. a. Thalassämie-Syndrome
- Andere seltene Hämoglobinvarianten
- Differenzialdiagnose maternale oder fetale Erythrozyten bei vaginaler Blutung in der Schwangerschaft

Interpretation Bei den einzelnen Hämoglobinopathien kann das HbF in unterschiedlicher Konzentration nachgewiesen werden.

In der folgenden Tabelle sind unterschiedliche Hämoglobin-F-Konzentrationen bei ausgewählten Hämoglobinopathien zusammengefasst:

Hämoglobin-F-Konzentration (%)	Hämoglobinopathie
0–1	Normal
1–5	In ca. 30 % der Fälle mit β -Thalassämien Verschiedene hetero- und homozygote Hämoglobinvarianten Sporadisch in der Normalbevölkerung
5–20	Bei einigen β -Thalassämievarianten Einige homozygote Hämoglobinvarianten Heterozygote Form familiärer HbF-Persistenz (HPFH) β -Thalassämien
15–45	Heterozygote HPFH-Formen β -Thalassämia intermedia
>45	β -Thalassämia major Einige Formen der β -Thalassämia intermedia Neugeborene
>95	Homozygote Form der HPFH Neu- und Frühgeborene

Diagnostische Wertigkeit Die Bestimmung des HbF erfolgt in der Regel simultan mit anderen Hämoglobinvarianten. Dabei werden die Art der nachweisbaren Hämoglobine und deren prozentuale Verteilung zur Differenzialdiagnose herangezogen.

Literatur

Wild BJ, Bain BJ (2001) Investigation of abnormal haemoglobins and thalassaemia. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (Hrsg) Practical haematology, 9. Aufl. Churchill Livingstone, London, S 231–268

Hämoglobin S

H. Baum

Synonym(e) HbS

Englischer Begriff hemoglobin S

Definition Abnormes Hämoglobin mit Mutation in der β -Kette des Hämoglobins und Austausch einer Aminosäure ($\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$).

Funktion – Pathophysiologie Durch eine Mutation in der β -Kette des Hämoglobins kommt es zu einem Aminosäureaustausch bei $\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$. Dies führt, vor allem bei verminderter Sauerstoffspannung, zur Aggregationsneigung des Hämoglobinmoleküls. Die Erythrozyten verlieren dadurch ihre Verformbarkeit und rheologischen Eigenschaften und neh-

men eine Sichelform an. Die Mutation wird autosomal dominant übertragen, wobei es jedoch eine Vielzahl von phänotypischen Ausprägungen gibt.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Blut. Es sind keine besonderen Entnahmebedingungen zu beachten.

Probenstabilität Der Parameter ist stabil und kann mehrere Tage gelagert werden.

Präanalytik Zur Bestimmung des HbS können verschiedene Verfahren eingesetzt werden:

- HbS-Löslichkeitstest: Das Hämolsat wird mit Dithionit zum Entzug von Sauerstoff versetzt. Das HbS wird als einziges Hämoglobin ausgefällt und führt zu einer Trübung des Ansatzes. Diese Methode wird meist nur bei in der Hämoglobinelektrophorese nicht eindeutig zu interpretierender Befunde eingesetzt.
- Hämoglobinelektrophorese: Im alkalischen Milieu wandert das HbS an typischer Stelle zusammen mit dem HbD und HbG. Durch eine zusätzliche Auftrennung im sauren Milieu können dann diese 3 abnormalen Hämoglobine unterschieden werden.
- Andere Methoden sind die Säulenchromatographie oder die HPLC. Für spezielle Fragestellungen kann auch der molekularbiologische Nachweis der Mutation durchgeführt werden.

Referenzbereich – Erwachsene Nicht nachweisbar.

Referenzbereich – Kinder Nicht nachweisbar.

Indikation

- Anämien nach Ausschluss eines Eisenmangels bei Patienten aus Verbreitungsgebieten
- Gefäßverschlusserkrankungen bei Patienten aus Verbreitungsgebieten
- Präventive Fragestellungen, genetische Beratung
- Partnerscreening in der Schwangerschaft

Interpretation Der Nachweis des HbS ist beweisend für die Diagnose der Sichelzellanämie. Es können dabei heterozygote und homozygote Merkmalsträger unterschieden werden. Die homozygoten Merkmalsträger zeigen die klinischen Symptome bereits im Kleinkindalter, während heterozygote Merkmalsträger meist erst unter Stress mit Verminderung der Sauerstoffspannung symptomatisch werden (Herzfehler, Nierenerkrankungen, Flug ohne Druckausgleich, große Höhen, Extremsport). Dabei sind die Symptome meist mild ausgeprägt.

Diagnostische Wertigkeit Der Nachweis dient dem Beweis bzw. Ausschluss einer Sichelzellanämie bei Patienten mit Anämien.

Literatur

Kohne E (2005) Hämoglobinopathien. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 499–506

Hämoglobinbestimmung

H. Baum

Englischer Begriff hemoglobin determination

Definition Photometrische Bestimmung der Hämoglobinkonzentration in einer Flüssigkeit.

Physikalisch-chemisches Prinzip Mit Kaliumhexacyanoferrat(III) wird Hämoglobin zu Hämiglobin oxidiert. In einer anschließenden Reaktion reagiert das gebildete Hämiglobin mit Kaliumcyanid zu Hämiglobincyanid. Dieses sehr stabile Hämiglobincyanid hat bei 546 nm ein Absorptionsmaximum und kann so fotometrisch bestimmt werden.

Einsatzgebiet Bestimmung der Hämoglobinkonzentration in Blut und anderen Körperflüssigkeiten.

Untersuchungsmaterial EDTA-Blut, andere Körperflüssigkeiten.

Instrumentierung Die Bestimmung des Hämoglobins wird von allen modernen Blutbildanalysegeräten zusammen mit der Zählung der zellulären Bestandteile parallel durchgeführt.

Fehlermöglichkeit Falsch hohe Messwerte können gefunden werden, wenn andere Substanzen im Blut vorkommen, die bei der gleichen Wellenlänge wie das Hämiglobincyanid ein Extinktionsmaximum haben (Bilirubin) oder die Probe trübe ist (Triglyzeride, extreme Leukozytose).

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Die Methode ist einfach und zuverlässig. Sie ist problemlos automatisier-

bar, wobei in mechanisierten Analysengeräten keine Endpunktmessung, sondern eine kinetische Messung durchgeführt wird.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Es gibt verschiedene Methoden zur Hämoglobinbestimmung. Empfohlen wird jedoch ausschließlich die Cyanhämiglobinmethode. Die Cyanhämiglobinmethode erfasst alle im Blut vorkommenden Hämoglobine und wandelt sie quantitativ in den stabilen Hämiglobincyanidkomplex um.

Literatur

Stobbe H (1991) Analyte des Kleinen Blutbildes – Hämoglobinkonzentration. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellendiagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 44–54

Hämoglobin-bindendes Protein

► [Haptoglobin](#)

Hämoglobindifferenzierung

H. Baum

Englischer Begriff hemoglobin differentiation

Definition Differenzierung der einzelnen Hämoglobinvarianten durch physikalische oder chemische Methoden zum Nachweis normalerweise nicht oder nur in Spuren vorkommender Hämoglobine.

Beschreibung Die Hämoglobindifferenzierung wird zur Erkennung physiologisch beim Erwachsenen nicht vorkommender Hämoglobine durchgeführt. Dabei kommen verschiedene physikalische und chemische Techniken zum Einsatz. Unterschieden werden dabei Methoden zum Trennen der im Blut enthaltenen Hämoglobine wie die Elektrophorese (► [Hämoglobinelektrophorese](#)) im alkalischen oder sauren Milieu und der Nachweis einzelner Hämoglobine, wie z. B. die Methode nach Kleihauer-Bethge zur Erkennung von HbF-Zellen im Ausstrich. In

der Tabelle sind die wichtigsten Differenzierungstechniken und ihre Einsatzgebiete zusammenfassend dargestellt:

Methode	Einsatz
Elektrophorese	Thalassämiesyndrome Hämoglobinopathien (HbS, HbC, HbE etc.)
Chromatographie	HbA _{1c} , HbA ₂
HPLC	HbA _{1c} , HbA ₂
Säure-Elutionsmethode nach Kleinhauer-Betke	HbF-Zellen im Ausstrich
Alkalidenaturierung	HbF
Hb-Stabilitätstest	Nachweis instabiler Hämoglobine
HbS-Löslichkeitstest	Abgrenzung von HbS gegenüber in der Elektrophorese an selber Stelle wandernder Hämoglobine
HbS-Sichelzelltest	Nachweis der Sichelzellen unter Sauerstoffentzug
DNA-Analyse	Bei Ergebnislosigkeit von Proteinanalysemethoden

Literatur

Kohne E (2005) Hämoglobinopathien. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S S 499–S 506

Hämoglobinelektrophorese

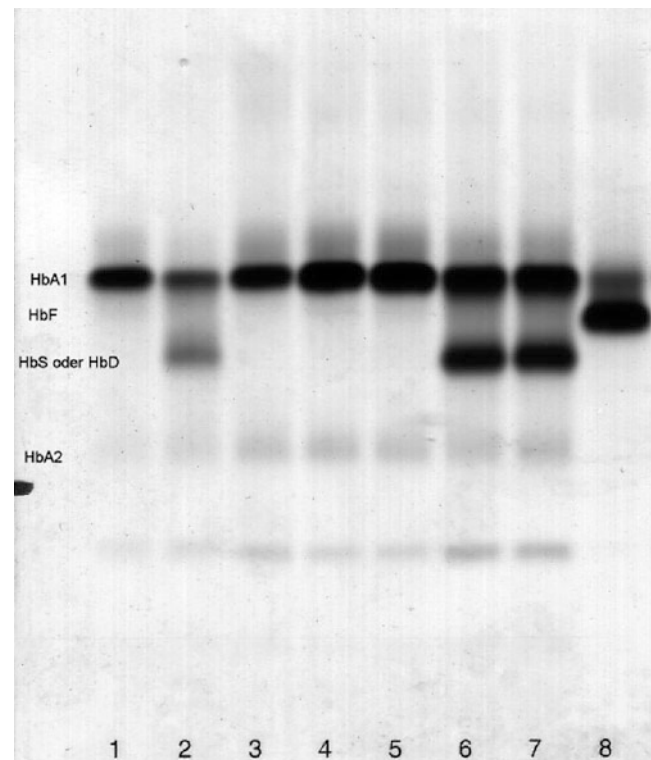
H. Baum

Englischer Begriff hemoglobin electrophoresis

Definition Auftrennen der verschiedenen Hämoglobine auf einem geeigneten Trägermedium im elektrischen Feld.

Physikalisch-chemisches Prinzip Je nach Aminosäurezusammensetzung tragen die einzelnen Hämoglobine eine unterschiedliche Nettogesamtladung. In einem elektrischen Feld kommen die einzelnen Hämoglobine deshalb in Abhängigkeit ihrer elektrischen Nettoladung bei einem definierten pH-Wert an unterschiedlichen Stellen zum Liegen. Die Auftrennung erfolgt dabei normalerweise in einem alkalischen Milieu mit pH 8,5. Durch eine zusätzliche Auftrennung in einem sauren Milieu mit pH 6,1 können Hämoglobine getrennt werden, die im alkalischen Milieu an gleicher Stelle zum Liegen kommen.

Die Abbildung zeigt eine Hämoglobinelektrophorese im alkalischen Milieu (pH 8,5) (Spur 1: Normalkontrolle; Spur 2: HbS-Kontrolle; Spur 3–5: Patienten mit Erhöhung des HbA₂; Spur 6–7: Patient mit HbS; Spur 8: HbF-Kontrolle):



Einsatzgebiet Screeningmethode bei Verdacht auf das Vorliegen von Hämoglobinvarianten:

- Thalassämie-Syndrome
- Identifizierung der häufigsten Hämoglobin-Strukturvarianten (HbC, HbD, HbF, HbS)

Untersuchungsmaterial Lysiertes und stabilisiertes EDTA-Blut.

Instrumentierung Elektrophoresekammer zur Auftrennung; für eine Quantifizierung wird ein Densitometer benötigt.

Spezifität Differenziert werden nur solche abnormalen Hämoglobine, die im Vergleich zu den normalerweise vorkommenden Hämoglobinen eine andere elektrophoretische Beweglichkeit haben. Insofern ist in Einzelfällen mit falsch negativen Ergebnissen zu rechnen.

Fehlermöglichkeit Abnormale Hämoglobine mit identischem Wanderungsverhalten wie die normalerweise nachweisbaren Hämoglobine können zu Fehlinterpretationen führen.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Bei Verwendung von konfektionierten Assays ist die Analyse zuverlässig

und einfach in ihrer Durchführung. Die Methode ist nur zum Teil automatisierbar.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Screeningmethode bei Verdacht auf das Vorliegen einer Hämoglobinopathie. In Zweifelsfällen muss das Ergebnis mit spezifischen Testen verifiziert werden.

Literatur

Behnken LJ, Darvey D (1991) Hämoglobinopathien. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 108–109

Hämoglobingehalt, Erythrozyten

H. Baum

Synonym(e) Hb_E; MCH; Mittleres korpuskuläres Hämoglobin

Englischer Begriff mean corpuscular hemoglobin; MCH

Definition Mittlerer Hämoglobingehalt des Einzelerthrozyten.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Blut.

Präanalytik Rechengröße aus den Kenngrößen Hämoglobin und Erythrozytenzahl nach der Formel:

$$\text{MCH (pg)} = \frac{\text{Hämoglobin (g/L)}}{\text{Erythrozytenzahl} (\times 10^{12}/\text{L})}$$

Konventionelle Einheit pg.

Internationale Einheit fmol.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit

$$\text{pg} = 16,11 \times \text{fmol.}$$

Referenzbereich – Frauen 26–32 pg.

Referenzbereich – Männer 26–32 pg.

Referenzbereich – Kinder

Alter	Hämoglobingehalt der Erythrozyten (pg)
Neugeborene	30–42
3 Monate	27–37

(Fortsetzung)

Alter	Hämoglobingehalt der Erythrozyten (pg)
6 Monate	25–35
1 Jahr	22–32
4 Jahre	23–32

Indikation Rechengröße bei der Bestimmung des kleinen Blutbildes.

Interpretation Einteilung der Erythrozyten in hypochrome, normochrome und hyperchrome Zellen. Die Kenngröße kann jedoch nur in der Zusammenschau mit den anderen Erythrozytenindizes (MCV, MCHC) und dem Hämoglobingehalt interpretiert werden (► [Erythrozyten-Indices](#)).

Diagnostische Wertigkeit ► [Erythrozyten-Indices](#).

Literatur

Stobbe H (1991) Erythrozytenindizes. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 73–78

Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl

T. Arndt

Synonym(e) Hb-Hp-Komplex; Hp-Hb-Komplex; Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex

Englischer Begriff hemoglobin-haptoglobin-complex (in stool); Hb-Hp-complex; haptoglobin-hemoglobin-complex; Hp-Hb-complex

Definition Kenngröße zum immunologischen Nachweis von okkultem Blut im Stuhl mittels ► [Immunoassay](#).

Struktur Äquimolarer Komplex (► [Äquimolarität](#)) aus ► [Hämoglobin](#) und ► [Haptoglobin](#).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex (Haptoglobin) bildet sich im Rahmen der durch intravasalen Erythrozytenuntergang bedingten Hämoglobinfreisetzung. Er wird aufgrund seiner Molekülgröße nicht renal filtriert und dient somit der Retention des Hämoglobineisens im Körper sowie der Protektion der Niere durch massive Hämoglobinurie. Der Komplex wird schnell (Halbwertszeit 8 Minuten) durch den Scavenger-Rezeptor (CD 163) an Gewebemakrophagen (Le-

ber, Milz) gebunden, internalisiert und katabolisiert und so aus der Zirkulation eliminiert.

Bei intestinalen Einblutungen treten neben anderen Blutbestandteilen Hämoglobin und der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex in das Darmlumen über und liegen im Stuhl inhomogen verteilt vor.

Halbwertszeit In der Zirkulation beträgt die Halbwertszeit des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes ca. 8 Minuten.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Haselnussgroße Menge eines Spontanstuhls (kein Sammelstuhl erforderlich). Aufgrund der nichthomogenen Verteilung des Komplexes im Stuhl wird empfohlen, von 2 aufeinanderfolgenden Stühlen jeweils 2 Proben von unterschiedlichen Stellen des Stuhls zu analysieren.

Probenstabilität Gekühlter Probentransport erforderlich, insbesondere bei hohen Außentemperaturen. Der Komplex ist 48 Stunden bei 2–8 °C, 4 Wochen bei –20 °C stabil. Mehrmaliges Einfrieren und Auftauen ist zu vermeiden.

Präanalytik Im Unterschied zum ► [Hämoccult-Test](#) keine diätetischen Einschränkungen erforderlich und keine Beeinflussung durch Pharmaka und Desinfektionsmittel.

Analytik Im derzeit am häufigsten eingesetzten Test werden ca. 100 mg Stuhlprobe mit entsprechenden Volumina an Wasch- und Verdünnungspuffer aufbereitet. Die Hb-Hp-Komplex-Bestimmung erfolgt mit einem ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) (ELISA) (mit Antikörpern gegen humanen Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex beschichteten Mikrotiterplatten, Peroxidase-gekoppeltem zweiten Antikörper und Umsetzung von TMB [Tetramethylbenzidin] mit abschließender Extinktionsmessung bei 450 nm gegen 620 nm).

Konventionelle Einheit U/g (U/mL).

Referenzbereich – Erwachsene <2,5 U/g.

Referenzbereich – Kinder Nicht etabliert.

Indikation Nachweis von Blut im Stuhl (z. B. durch kolorektale Karzinome und Adenome).

Interpretation Ein positives Testergebnis bedarf weiterer Untersuchungen wie Kontrolle und/oder immunologischer Test auf ► [Okkultblut, fäkales](#) und/oder endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarms.

Diagnostische Wertigkeit Der Nachweis des okkulten Bluts im Stuhl wird häufig mit dem ► [Hämoccult-Test](#) (Guaiac-

Test) gleichgesetzt. Dieser zeigt jedoch keine befriedigende Sensitivität und Spezifität und ist z. B. durch tierische Nahrungsproteine und Lösungs- und Oxidationsmittel (Desinfektionsmittel) beeinflusst. Mit der Aufnahme des immunologischen Tests auf fäkales Blut (iFOB-Test, s. ► [Okkultblut, fäkales](#)) in das kassenärztliche Leistungsspektrum steht ein zum Hämoccult-Test spezifischeres Verfahren allgemein zur Verfügung und wird letzteren vollständig ablösen.

Derzeit kann noch nicht beurteilt werden, ob die Bestimmung des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes oder eine Kombination mit dem iFOB-Test eine höhere diagnostische Aussagekraft als der iFOB-Test allein haben. Wie sich der iFOB-Test diagnostisch zum Hämoglobin-Haptoglobin-Test positionieren wird, ist derzeit noch unsicher. In der nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat bis 13.06.2018 gültigen Fassung der S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (s. Lit.) wird der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl nicht erwähnt.

Literatur

- Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ et al (1996) A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 334:155–159
- Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Version 1.1 – August 2014. AWMF-Registernummer: 021/007OL. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL_S3_KRK_2014-08-verlaengert.pdf. Zugegriffen am 03.11.2017
- Young GP, St John DJ, Winawer SJ et al (2002) Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol* 97:2499–2507

Hämoglobinquotient

► [Färbeindex](#)

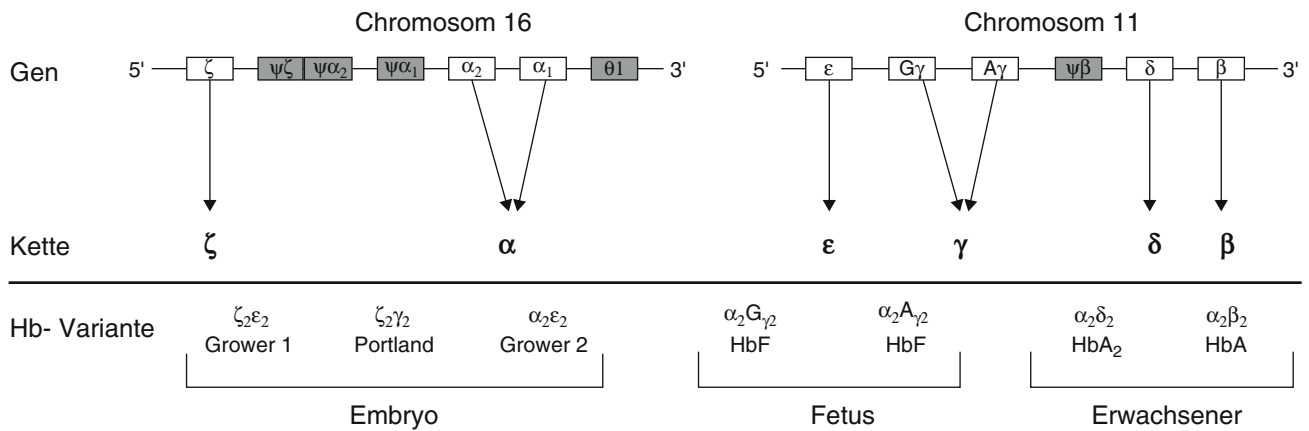
Hämoglobinurie

► [Blut im Urin](#)

Hämoglobinvarianten

H. Baum

Englischer Begriff hemoglobinvariants



Hämoglobinvarianten, Abb. 1 Anordnung der Gene der Hämoglobinketten auf den Chromosomen 16 und 11 und die physiologischerweise exprimierte Ketten beim Embryo, Fetus und postpartal. Die grau

hinterlegten Hämoglobingene sind stumm und werden nicht transkribiert (modifiziert nach: Wild und Bain 2001)

Definition Hämoglobine, die sich in der Zusammensetzung ihrer Globinketten unterscheiden.

Beschreibung Das Hämoglobinprotein besteht aus 2 Paaren von Globinpeptiden, wobei jede Globinkette eine sauerstoffbindende Hämgruppe trägt. Insgesamt können angesichts der Globinkettenzusammensetzung 7 verschiedene Hämoglobine unterschieden werden, wobei 4 Hämoglobine nur während der Embryogenese exprimiert werden (Hb Grower 1 und 2, Hb Portland 1 und 2). Im Fetalstadium werden diese embryonalen Hämoglobine durch das Hb F ersetzt, das wiederum postpartal durch das Hb A, die adulte Form, ersetzt wird. Allerdings können auch beim Erwachsenen geringe Mengen an **Hämoglobin F** (<1 %) und zusätzlich das **Hämoglobin A₂** (<3,3 %) nachgewiesen werden.

Die Gene für die einzelnen Hämoglobinketten sind auf dem Chromosom 16 (ζ - und α -Globulingen) und auf dem Chromosom 11 (ϵ -, γ - und β -Globulingen) lokalisiert. Dabei sind die Gene für die α -Kette und γ -Kette zweimal vorhanden (α_1 und α_2 sowie $G\gamma$ und $A\gamma$). In Abb. 1 sind die Gene, die daraus resultierenden Ketten und die gebildeten Hämoglobine zusammengefasst.

Neben den normalerweise vorkommenden Hämoglobinvarianten gibt es über 700 verschiedene, durch Mutationen generierte genetisch determinierte Varianten. Diese sind klinisch jedoch meist unauffällig. Klinisch auffällige Varianten werden unter dem Begriff der Hämoglobinopathien zusammengefasst. Grundsätzlich unterschieden werden dabei Synthesedefekte einzelner Globinketten (Thalassämie-Syndrome) von der Expression strukturell abnormaler Hämoglobine (z. B. **Hämoglobin S**).

Literatur

Wild BJ, Bain BJ (2001) Investigation of abnormal haemoglobins and thalassaemia. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (Hrsg) Practical Haematology, 9. Aufl. Churchill Livingstone, London, S 231–268

Hämogramm nach Schilling

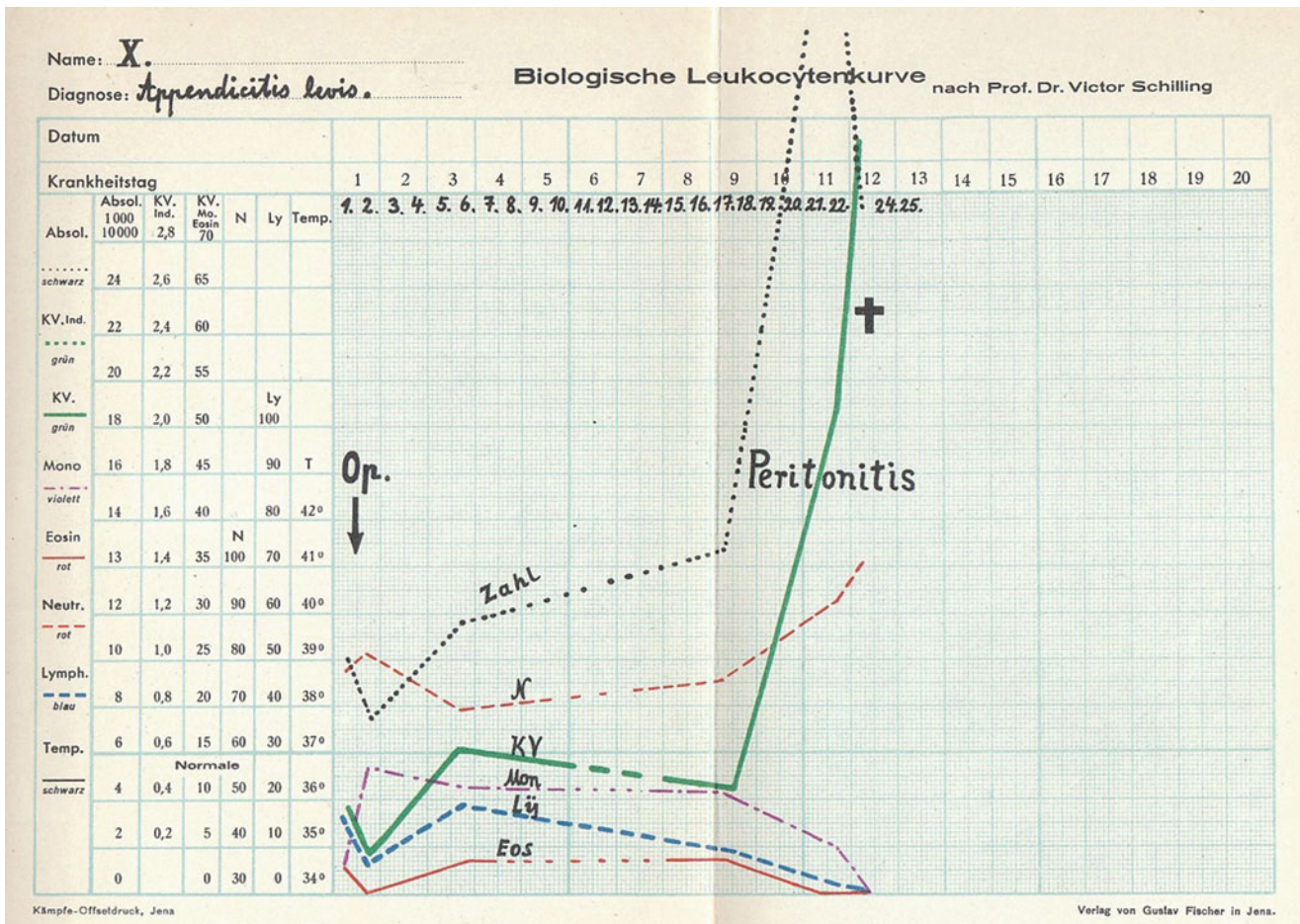
H. Baum

Synonym(e) Leukozytenverteilungskurve

Englischer Begriff leucocyte distribution curve

Definition Biologische Leukozytenverteilungskurve bei Infektionen (Abb. 1).

Beschreibung Das Hämogramm nach Schilling beschreibt die prozentuale Verteilung der einzelnen Zellpopulationen im peripheren Blut im Verlauf einer akuten Infektion sowie die relative Verschiebung der neutrophilen Granulozyten hin zu den unreiferen Zellen, den stabkernigen Granulozyten (**Granulozyten, stabkernige**) und **Metamyelozyten**.



Hämogramm nach Schilling, Abb. 1 Leukozytenkurve (aus: Schilling 1938)

Literatur

- Begemann H, Begemann M (1998) Praktische Hämatologie, 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 126–130
 Schilling V (1938) Praktische Blutlehre, 8./9. Aufl. Verlag von Gustav Fischer, Jena

Hämolyse, in vivo und in vitro

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff hemolysis

Definition Auflösung der Erythrozyten.

Beschreibung Hämolyse kann krankheitsbedingt auftreten (In-vivo-Hämolyse) z. B. bei Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel der Erythrozyten, Hämoglobinopathien (Thalassämie, Sichelzellanämie), Wärme- bzw. Kälteantikörpern (Autoimmunerkrankungen), Transfusionszwischenfall, disseminierter intravasaler Gerinnung, Malaria, Vitamin-B₁₂-, Folsäure- oder Eisenmangel, paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie. Hämolyse kann bei Probennahme oder -verwahrung entstehen (In-vitro-Hämolyse): übermäßige Stauung bei Blutentnahme, starkes Aspirieren, Ausspritzen, Schütteln, Stehenlassen bei Raumtemperatur, Kontamination (Wasser, Detergenzien), hochtouriges Zentrifugieren.

Folgen der Hämolyse:

- Bestandteile, die im Vergleich zum Plasma in hoher Konzentration in Erythrozyten enthalten sind, führen zu

(falsch) hohen Messwerten im Plasma: z. B. Laktatdehydrogenase, Kalium, AST, ALT, Magnesium.

- Hämoglobin in hoher Konzentration stört durch spektrale Interferenz.
- Hämoglobin kann den Reaktionsverlauf von Bestimmungsverfahren stören.

Literatur

Wisser H (1995) Einflußgrößen und Störgrößen. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 50–71

Hämolyse, transfusionsbedingt intra- und extravasal

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

Englischer Begriff Hemolysis

Definition Abbau der Erythrozytenmembran mit Freisetzung der zellulären Bestandteile nach inkompatibler Erythrozytentransfusion.

Beschreibung Hämolytische Transfusionsreaktionen werden durch Alloantikörper des Empfängers, die mit Antigenen auf der Membran der Spendererythrozyten reagieren, ausgelöst. Abhängig von der Spezifität und dem Titer des Antikörpers werden in Ausmaß und zeitlichem Ablauf deutliche Unterschiede beobachtet. So können schon während der Transfusion im Gefäßsystem starke Hämolysen (intravasale Hämolysen) oder zeitlich verzögert nach vorwiegend extravasalem Abbau der Erythrozyten Tage später Anämien auftreten.

Eine intravasale Hämolyse wird von allen Antikörpern ausgelöst, die bei ihrer Bindung an die korrespondierenden Erythrozytenantigene die Komplementkaskade bis C9 aktivieren. Dies sind vor allem die der IgM-Klasse angehörenden Isoagglutinine und die der IgG-Klasse angehörenden Isohämolysine Anti-A und Anti-B, erheblich seltener das Anti-Lea, das auch der IgM-Klasse angehört. Im Rahmen der Komplementaktivierung fallen hier die C5b-9-

Komplexe an, die sich an der Erythrozytenmembran anlagern und diese derart schwer schädigen, dass das Membrangefüge zusammenbricht und der Zellinhalt in die Blutbahn austritt.

Der extravasale Abbau antikörperbeladener Erythrozyten und von Zellfragmenten erfolgt nach Gefäßaustritt in den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems der Leber und/oder der Milz und wird durch Antikörper ausgelöst, die zwar die Komplementkaskade aktivieren, deren Aktivierung aber auf der C3-Stufe verbleibt. Eine andere Gruppe der Antikörper aktiviert kein Komplement. Im komplementvermittelten Abbau werden C3b-beladene Erythrozyten über Makrophagen mit C3b-Rezeptoren vorzugsweise in der Leber (intrahepatisch) abgebaut. In der Milz werden vorwiegend antikörperbeladene Erythrozyten über mononukleäre Zellen, die Fc-Rezeptoren besitzen, aus der Zirkulation entfernt. Dieser Vorgang wird als antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität bezeichnet.

Die C3b-vermittelte intrahepatische Hämolyse kann durch einen Teil der Anti-Lea- und wahrscheinlich auch durch die Anti-Leb-Antikörper ausgelöst werden (► [Lewis-\(Le-\)Blutgruppensystem](#)). Außerdem wird sie durch Kälteagglutinine wie Anti-A1, Anti-P1, Anti-H und Anti-I, das als Autoantikörper auch eine intravasale Hämolyse hervorrufen kann, verursacht, sofern diese auch bei 37 °C wirksam sind. Diese Antikörper gehören der IgM-Klasse an. Anti-M und Anti-N (► [MNS-Blutgruppensystem](#)), ebenfalls ► [Kälteagglutinine](#) der IgM-Klasse, führen bei Wärmewirksamkeit gleichfalls zur intrahepatischen Hämolyse, obwohl sie kein Komplement aktivieren. Dasselbe gilt für die kompletten IgM-Antikörper des ► [Rhesus-Blutgruppensystem](#), vor allem für das komplette Anti-D, das zwar nicht komplementaktivierend, aber primär wärmewirksam ist. Daneben gibt es noch weitere IgG-Antikörper, die ebenfalls die Komplementkaskade bis zum C3 aktivieren und eine intrahepatische Hämolyse auslösen. Dazu gehören alle Kidd-Antikörper (Anti-Jka, Anti-Jkb) und ein Teil der Anti-S-, Anti-Fya-, Anti-Fyb- und Anti-K-Antikörper.

Eine extravasale Hämolyse in der Milz rufen vorwiegend IgG-Antikörper hervor, die kein Komplement binden. Dazu gehören praktisch alle IgG-Antikörper des Rhesussystems sowie die Anti-s-Antikörper und ein Teil der Anti-S-, Anti-Fya-, Anti-Fyb- und Anti-K-Antikörper.

Da aber Antikörper fast immer ein Gemisch verschiedener Immunglobulinklassen darstellen, kann eine Abgrenzung nicht so scharf gezogen werden, d. h., es kommt zu einer Überlappung des Erythrozytenabbaus in Milz und Leber. Auch intravasale und extravasale Hämolyse finden mit unterschiedlichen Schwerpunkten gleichzeitig statt.

Literatur

- Eckstein R, Zimmermann R (2015) Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin, 7. Aufl. Urban & Fischer/Elsevier Verlag, München
- Kiefel V (Hrsg) (2010) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 4. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Hämolysin

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

Englischer Begriff hemolysin

Definition Substanzen, die zur Zytolyse von Erythrozyten führen.

Beschreibung Hämolsine sind Substanzen, die zur Hämolyse (Zellzerstörung) der Erythrozyten führen. Dies können bakterielle Exotoxine wie z. B. Hämolsine aus hämolysierenden Strepto- oder Staphylokokken sein oder auch membranzerstörende Toxine bei Spinnen. In der Transfusionsmedizin werden als Hämolsine Antikörper bezeichnet, die zur Komplementaktivierung-bedingten Zytolyse von Erythrozyten führen können. Hämolysierende Antikörper werden als komplette oder inkomplette Hämolsine bezeichnet, je nachdem, ob sie in Anwesenheit von Komplement bereits zur Hämolyse von unbehandelten Zellen führen oder ob die -Hämolyse nur bei proteasebehandelten Erythrozyten auftritt.

Literatur

- Metaxas-Bühler M (1993) Blutgruppen und Transfusionsmedizin. Verlag Hans Huber, Bern/Göttingen/Toronto/Seattle
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Hämolytische Aktivität

- [Komplementsystem, Globalteste](#)

Hämolytische Fetose

- [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)

Hämolytische Neugeborenenengelbsucht

- [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)

Hämopexin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) β -1B-Glykoprotein; β -1B-Globulin; Hpx

Englischer Begriff hemopexin

Definition In der Leber synthetisiertes, spezifisch Häm-bindendes Glykoprotein mit antioxidativer Funktion und klinischer Bedeutung als Kenngröße der (schweren) intravasalen Hämolyse (► [Hämolyse, in vivo und in vitro](#)).

Molmasse 60 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das aus einer Polypeptidkette (439 Aminosäuren) bestehende, ganz überwiegend in den Hepatozyten synthetisierte, kohlenhydratreiche, elektrophoretisch in der β_1 -Globulin-Fraktion wandernde Glykoprotein (Molmasse 60 kDa, 20 % Kohlenhydratmassenanteil) besitzt unter den bekannten Serumproteinen die höchste Bindungsaffinität für Häm (Kd < 1 pmol/L), was Hpx als dessen Detoxifikations- und Transportprotein definiert. Genlokalisierung auf Chromosom 11p15.4–p15.5. Hpx bindet das potenziell hochtoxische Häm, das in Lipidmembranen interkaliert und Hydroxylradikale generiert, im molaren 1:1-Verhältnis und verhindert somit Hämvermittelten oxidativen Stress und renalen Verlust von Hämgebundenem ► [Eisen](#). Der Hpx-Häm-Komplex wird mit einer Halbwertszeit von ca. 8 Stunden rasch und spezifisch von Hepatozyten aufgenommen und dort katabolisiert, freies Hpx hat eine Halbwertszeit von 7 Tagen. Bei physiologischer Hpx-Konzentration von 0,8 g/L bindet die gesamte Hpx-Menge ca. 25 mg Häm, was 0,7 g ► [Hämoglobin](#) oder ca. 10 % des täglichen Hämoglobin-Turnovers entspricht. Hpx bindet zusätzlich weitere Porphyrine und Hämatin vom Methämalbuminkomplex.

Funktion – Pathophysiologie Hpx ist ein schwach reagierendes Protein der ► [Akute-Phase-Reaktion](#) mit maximal 2-fachem Konzentrationsanstieg. Die extrem beschleunigte

Clearance des Häm-Hpx-Komplexes führt bei intravasaler Hämolyse zu einem raschen Abfall der Hpx-Konzentration, was dessen Einsatz als Kenngröße der intravasalen Hämolyse begründet.

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

Probenstabilität Analytstabilität bei 4 °C ca. 3 Tage, bei –20 °C 6 Monate, bei –70 °C unbegrenzt.

Präanalytik Lipämie- und Hämolyse-freies Serum/Plasma.

Analytik ▶ [Immunnephelometrie](#), ▶ [Immunturbidimetrie](#), ▶ [Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans](#).

Referenzbereich – Erwachsene 0,5–1,15 g/L.

Indikation Diagnosik und Verlaufskontrolle intravasaler Hämolyse (besonders dann, wenn ▶ [Haptoglobin](#) aufgrund einer überlagernden Akute-Phase-Reaktion angestiegen und deshalb als Hämolysekenngröße nicht aussagekräftig ist).

Interpretation Da Hpx ein nur schwach positiver Reaktant der Akuten-Phase ist, wird dessen Aussagekraft für Hämolyse durch akute und chronische Entzündungen nicht wesentlich beeinträchtigt. Neben schwerer Hämolyse kommen (Protein-) Mangelernährung und Proteinverlustsyndrome sowie chronische Lebererkrankungen (Leberzirrhose) als Ursache von Konzentrationserniedrigungen in Betracht (s. Tabelle). In der Schwangerschaft über 1,5-fach erhöhte Konzentrationen.

Bewertung von Serum-Hpx-Veränderungen:

Erniedrigung	Erhöhung
Starke intravasale Hämolyse	Diabetes mellitus
Unterernährung	Melanom
Proteinverlust-Syndrome	Hämochromatose
Leberzirrhose	Schwangerschaft

Diagnostische Wertigkeit Im Vergleich zu Haptoglobin reagiert Hpx bei geringer Hämolyse unempfindlicher, erst bei stärkerer Hämolyse kommt es zu Erniedrigungen.

Literatur

- Delanghe JR, Langlois MR (2001) Hemopexin: a review of biological aspects and the role in laboratory medicine. Clin Chim Acta 312:13–23
- Schaer DJ, Vindi F, Ingogliadal G (2014) Haptoglobin, hemopexin and related defense pathways—basic science, clinical perspective and drug development. Front Physiol 28(5):415

Hämorrhagisches-Krim-Kongo-Fieber-Viren

- ▶ [Krim-Kongo-Fieber-Viren](#)

Hämosiderin

H. Baum

Englischer Begriff hemosiderin

Definition Speicherform des Eisens, bestehend aus Eisen (III)hydroxid und Teilen des Apoferritin.

Beschreibung Hämosiderin, eine Speicherform des Eisens, besteht aus Ferritin, das voll oder teilweise sein Apoferritin verloren hat und fast ausschließlich aus Aggregaten von (FeOOH_x)-Kristallen besteht. Ungefähr 25–30 % des Gesamtanteils des Hämosiderins ist dabei Eisen. Hämosiderin ist in erster Linie in Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems nachweisbar, unter pathophysiologischen Bedingungen können aber alle Organe Eisen in Form von Hämosiderin speichern. Mikroskopisch kann Hämosiderin im ungefärbten Präparat als goldgelbes Pigment in Form von Granula oder als Klumpen nachgewiesen werden. Mit der Berlinerblau-Färbung (▶ [Berlinerblau-Reaktion](#)) wird es spezifisch blau angefärbt und ist somit vom Ferritineisen abgrenzbar.

Literatur

- Fairbanks VF, Beutler E (1991) Iron metabolism – Hemosiderin. In: Williams WJ, Beutler E, Ersler AJ et al (Hrsg) Hematology, 4. Aufl. International Edition, McGraw-Hill, New York, S 330

Hämosiderophagen im Liquor cerebrospinalis (CSF)

- ▶ [Liquor-Siderophagen](#)

Hämoxigenase

- ▶ [Hämoxigenase](#)

Hämoxigenase

H. Fiedler

Synonym(e) Hämoxigenase; HO; HOMX

Englischer Begriff heme oxygenase; haem oxygenase

Definition Hämoxigenase (HO) ist der Name für ein Enzym (EC 1.14.99.3), das Häm und andere Häm-haltige Proteine mithilfe von NADP + H⁺ und O₂ zu Eisen (Fe³⁺), ► **Biliverdin** und Kohlenmonoxid oxidativ abbaut. HO existiert beim Menschen in der induzierbaren Isoform 1 (HO-1) und der konstitutiven Isoform 2 (HO-2). Induktoren sind Häm, oxidativer Stress (► **Stress, oxidativer**), Lipidperoxide, Hypoxie, Zytokine und „vascular endothelial growth factor“.

Beschreibung Ein Großteil der Wirkungen von HO ist auf die Reaktionsprodukte des Hämabbaus zurückzuführen: pro-angiogenetische Wirkung besonders auch in der Embryonalentwicklung und die Hemmung von Entzündungsvorgängen, oxidativem Stress, pathologischer Bindegewebsvermehrung und Apoptose. Bei Präeklampsie wurde weniger HO-1 in der Plazenta und weniger CO in der Ausatemungsluft festgestellt, wodurch die angiogenetischen Faktoren sFlt-1 (► **Fms-like tyrosine kinase 1, lösliche**) und sEndoglin verstärkt freigesetzt werden. Bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung ist in alveolären Makrophagen die HO-1-Expression reduziert. In vielen Karzinomen wird HO-1 überexprimiert, fördert die Angiogenese und hemmt Apoptose und Chemotherapie. In Korrektur früherer unspezifischer Induktionsversuche mit Kobalt-Protoporphyrin wurde eine proinflammatorische Wirkung von HO-1 bei metabolischen Erkrankungen (auch Metaflammation genannt) gefunden. Reduzierung von HO-1 in Leber und Fettgewebe begünstigt Insulinsensitivität und reduziert Steatose. HO-1 könnte ein Prädiktor für frühzeitige Erkennung von Insulinresistenz und für die Stratifizierung von „gesunder“ und „ungesunder“ Adipositas sein (Jais et al. 2014). Der genetische HO-1-Mangel bei einem 6 Jahre alten Jungen führte zu Wachstumsretardierung, chronisch hämolytischer Anämie, Leuko- und Thrombozytose, Häm siderose, Hypobilirubinämie und schwerer Atherosklerose.

Es gibt bisher kein standardisiertes analytisches Verfahren für die Hämoxigenasebestimmung. In Gewebeextrakten wird nach aufwendiger Vorbereitung die Konzentration mit einem ELISA gemessen und die Spezifität mit Western-Blots nachgewiesen. Für die Enzymaktivität kann das Reaktionsprodukt Biliverdin mit LC-MS/MS sehr spezifisch gemessen werden.

Literatur

- Dulak J, Deshane J, Joskowicz A, Agarwal A (2008) Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in vascular pathobiology. Focus on angiogenesis. *Circulation* 117:231–241
- Iwamori S, Sato E, Saigusa D et al (2015) A novel and sensitive assay for heme oxygenase activity. *Am J Physiol Renal Physiol* 309:F667–F671
- Jais A, Einwallner E, Sharif O et al (2014) Heme oxygenase-1 drives metaflammation and insulin resistance in mouse and man. *Cell* 158:25–40

Hämozytometer

- **Zählkammer**

HAMP

- **Hepcidin**

Hämsynthase

- **Ferrochelatase**

Ham-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Acidified serum lysis test; Säure-Serum-Test

Englischer Begriff Ham test; Ham assay

Definition Heute nur noch ausnahmsweise verwendeter diagnostischer Suchtest auf paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Marchiafava (PNH).

Beschreibung Das Testverfahren wurde von dem US-amerikanischen Arzt Thomas H. Ham (geb. 1905) um 1937 entwickelt. In Kochsalzlösung gewaschene Erythrozyten des Patienten und von einer gesunden Kontrollperson der gleichen Blutgruppe zeigen in kompatiblen Normalserum, das vorher auf pH 6,5–7,0 gering angesäuert wurde, nach Inkubation bei 37 °C eine sichtbare Hämolyse.

Querverweise ► **Säure-Hämolyse-Test**

Literatur

Ham, Th (1937) Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *N Engl J Med* 217(23):915–917

Häm-Vorläufer

► [Porphyrine](#)

Häm-Vorstufen

► [Porphyrine](#)

Handspiegelzellen

H. Baum

Englischer Begriff hand mirror cells

Beschreibung Handspiegelzellen sind durch im Ausstrich nachweisbare zytoplasmatische Ausläufer charakterisiert, die der Zelle das Aussehen eines Handspiegels geben. Diese Zellform kann bei Patienten mit einer akuten Leukämie im Ausstrich nachgewiesen werden. Überwiegend handelt es sich dabei um akute lymphatische Leukämien, vereinzelt können sie aber auch bei akuten myeloischen Leukämien gefunden werden. Die Ursache dieser morphologischen Entität ist unklar, wahrscheinlich jedoch lediglich ein Ausstrichphänomen.

Literatur

Löffler H (1991) Zytochemische Methoden. In: Boll I, Heller S (Hrsg) *Praktische Blutzellendiagnostik*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 203

Hanf

T. Arndt

Synonym(e) *Cannabis sativa* L.

Englischer Begriff hemp; indianhemp; cannabis

Definition Zur Pflanzengattung *Cannabis* L. gehöriges, ein- bis zweijähriges, bis 5 m hohes Kraut mit kurzhaarig-rauem Stängel, mit angedrückten Borsten, unten gegenständigen,

oben teils wechselständigen Zweigen und Blättern, letztere lang gestielt und 3- bis 7-teilig gefiedert und mit weiblichen Blütenständen in beblätterten Scheinähren und männlichen Blütenständen in rispenartigen Trugdolden, wie das folgende Bild zeigt *Cannabis sativa* L. zeigt (Abbildung aus: Thomé 1885–1905; reproduziert mit freundlicher Genehmigung von www.biolib.de). Die gefiederten Blätter können nach Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen 3- bis 7-teilig (hier im Bild 3- bis 5-teilig) und nicht wie zumeist dargestellt nur 7-teilig sein.



Beschreibung Die Systematik der Gattung beruht auf 2 voneinander abweichenden Konzepten, einem Ansatz mit mehreren Arten (*Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* LAM. und seltener *Cannabis ruderalis* LASCH.) und einem Ansatz mit nur einer Sammelart (*Cannabis sativa* L.) in vielen Unterarten und Varietäten.

Charakteristisch und außer in den Samen in allen Pflanzenteilen vorkommend sind die mehr als 60 verschiedenen ► [Cannabinoide](#). Von diesen sind die Carbonsäuren von Cannabidiol (CBDA), Δ -9-Tetrahydrocannabinol (THCA), Cannabichromen (CBCA) und Cannabigerol (CBGA) die quantitativ wichtigsten, genuinen Cannabinoide.

Die höchste Cannabinoidkonzentration bezogen auf die Trockenmasse findet sich in den Deckblättern der (weiblichen) Blüten- und Fruchtstände (3–6 %). In den Laubblättern beträgt der Anteil abhängig vom Alter 1–3 %.

Cannabinoiden machen mehr als 90 % des subkutikulären Sekrets der Drüsenhaare aus. Nach Einsetzen der Blüte wird dieses Sekret im Bereich der Triebspitzen der weiblichen Pflanzen als cannabinoidreiches Harz abgeschieden, in dem mit der Zeit die Cannabinoidcarbonsäuren zu Cannabinoidphenolen decarboxyliert werden, z. B. Δ -9-Tetrahydrocannabinolcarbonsäure (Abk. THCA) zu Δ -9-Tetrahydrocannabinol (Abk. Δ -9-THC, THC). Letzteres ist vor allem für die psychotrope Wirkung von Cannabisprodukten verantwortlich, weshalb Δ -9-THC-reiche Pflanzen zur Drogenherstellung bevorzugt werden. Tatsächlich ist nach dem EMCDDA-Drogenbericht 2016 seit Jahren ein Anstieg des Δ -9-THC-Gehaltes von Cannabisprodukten zu beobachten.

Die Hanfpflanzen(teile) werden durch Trocknung zu Cannabiskraut (Marihuana), durch Auspressen und -kochen zu Cannabisharz (Haschisch) oder durch Destillation zu Hanföl verarbeitet. Für diese 3 Produktgruppen existiert eine nahezu unüberschaubare Vielzahl von Unterprodukten und/oder sog. Straßennamen (► [Straßennamen von Drogen](#)).

Die häufigste Konsumform ist das Rauchen eines „Joints“ (sog. „Kiffen“). Cannabisgebäck (Hanfkekse, Hanfkuchen) und Cannabistee werden seltener aufgenommen, im Einzelhandel erhältliche Produkte sind THC-frei.

Psychotrope Wirkungen sind nach oralem Konsum von etwa 20 mg Δ -9-THC oder Inhalation einer Zigarette mit ca. 2 % Δ -9-THC zu erwarten. Sie sind nicht nur von der Dosis, sondern auch von der individuellen Prägung und dem sog. Setting (Rahmenbedingungen) abhängig. Typische Wirkungen sind Stimmungsänderungen, Antriebsminderung, verminderte Aufmerksamkeit und Denkleistung und eine Beeinträchtigung des Zeitgefühls. Der Cannabisrausch wird überwiegend als angenehm empfunden, mit Euphorie, traumähnlichen Abschnitten und veränderten sensorischen Eindrücken.

In Deutschland ist die Zulassung und Verwendung von Δ -9-THC und seinen Verbindungen und Salzen sowie von Cannabispflanzen und -pflanzenteilen im Betäubungsmittelgesetz (BtmG) geregelt. Von den illegalen Drogen ist Cannabis die in Europa und Deutschland von allen Altersgruppen mit Abstand am häufigsten konsumierte Droge. Mehr als drei Viertel (78 %) der Drogensicherstellungen des Jahres 2014 entfielen in Europa auf Cannabis (682.000 Sicherstellungen, davon 453.000 auf Cannabiskraut [Deutschland ca. 32.000] und 229.000 auf Cannabisharz [Deutschland ca. 5000]). Zwischen 10–15 % der in Deutschland lebenden 15-bis 34-Jährigen haben in den letzten 12 Monaten Cannabis konsumiert (EMCDDA 2016).

Hanf wurde bereits lange vor unserer Zeitrechnung als Faserpflanze, Nahrungs- und Futtermittel, Heilpflanze und Droge verwendet. Seit einigen Jahren werden die positiven

Eigenschaften von Hanf und Hanfprodukten, jenseits psychotroper Wirkungen, wieder entdeckt. Ausnahmegenehmigungen zu Anbau, Verarbeitung und Verwendung von THC-armem Hanf (<0,2 %) sind im BtmG geregelt. Über eine Legalisierung von Cannabis, wie in anderen Staaten, wird in Deutschland konträr diskutiert.

Mit dem „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ vom 6. März 2017 („Cannabis-Gesetz“), veröffentlicht im Bundesgesetzblatt 2017 Teil 1 Nr. 11 vom 9. März 2017 werden mit Wirkung vom 10. März 2017 im Einzelfall für Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen Cannabisarzneimittel als Therapiealternative legalisiert und eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen geregelt. Das Gesetz enthält die hierzu erforderlichen Änderungen im Betäubungsmittelgesetz (BtMG), der Betäubungsmittel-Außenhandelsverordnung (BtMAHV), der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV), dem Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) sowie dem Grundstoffüberwachungsgesetz (GÜG). An dieser Stelle sei lediglich die Umgruppierung von „Cannabis, d. h. Marihuana, Pflanzen und Pflanzenteilen der zur Gattung Cannabis gehörenden Pflanzen“ von der Anlage I (nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel) in die Anlage III (verkehrsfähige und verschreibungspflichtige Betäubungsmittel) genannt. Bislang fielen diese unter Anlage II aber nur „... zur Herstellung von Zubereitungen zu medizinischen Zwecken ...“ und unter Anlage III aber „... nur in Zubereitungen, die als Fertigarzneimittel zugelassen sind“ oder in Form der isolierten Wirkstoffe Dronabinol und Nabilon.

Literatur

- Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J, Schulz V (Hrsg) (2007) Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen, Band 3 Bev-Ced. 6. Aufl. Wiss Verlagsges Stuttgart, Springer Heidelberg, S 680–698
- Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA) (2016) Europäischer Drogenbericht 2016: Trends und Entwicklungen. Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, Luxemburg unter <http://www.emcdda.europa.eu> Zugriffen am 30.12.2016.
- Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 6. März 2017 (2017) Bundesgesetzblatt Teil 1 Nr. 11, Bundesanzeiger Verlag, Bonn, 403–405
- Thomé OW (1885–1905) Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz – in Wort und Bild für Schule und Haus, Gera-Untermhaus

Hanta-Viren

W. Stöcker

Englischer Begriff Hanta virus

Beschreibung des Erregers Die verschiedenen Hanta-Virustypen gehören zum Genus Hanta-Virus (Familie *Bunyaviridae* mit über 200 Arten). Das Viruspartikel ist 80–110 nm groß und enthält eine einzelsträngige RNA, assoziiert mit einem Nukleokapsid, das von einer Hülle aus 2 Glykoproteinen (G1, G2) umgeben ist. In den USA und in Südamerika kommen die Virustypen Sin-Nombre und Andes vor, in Asien Hantaan und Seoul und in Europa Puumala, Tula und Dobrava.

Erkrankungen Hanta-Viren sind die Erreger des pulmonaren Hantavirus-Syndroms (als interstitielle Pneumonie vorwiegend in Amerika) und des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (akute Niereninsuffizienz). Auf dem Balkan kommt eine moderate Verlaufsform vor, die Nephropathia epidemica. Die Viren werden über die Ausscheidungen von infizierten Nagetieren (vorwiegend Mäuse) aerogen durch Staub oder Aerosole auf den Menschen übertragen. Nach einer Inkubationszeit von 2–5 Wochen beginnt die Krankheit mit hohem Fieber und grippeähnlichen Allgemeinsymptomen (Kopfschmerz, Myalgie). Es folgen starke Schmerzen im Lenden- und im Abdominalbereich. Die dritte Phase ist gekennzeichnet durch eine Einschränkung der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen. Die Behandlung erfolgt symptomatisch, zur Prävention vermeidet man den Kontakt mit Nagetieren.

Analytik Direktnachweis: In der akuten Phase der Erkrankung ist der direkte Erregernachweis mittels ▶ **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)** aus Blut oder Biopsiematerial möglich, jedoch nicht bei jedem Patienten erfolgreich.

Kultur: Die Virusanzucht gelingt in der Regel nicht.

Serologie: Bestimmung Hanta-spezifischer Antikörper der Klassen IgG und IgM durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**), ▶ **Enzymimmunoassay** oder ▶ **Immunblot**-Techniken. Der Virusneutralisationstest (s. ▶ **Neutralisationstest**) bleibt aufgrund der Sicherheitseinstufung der Hanta-Viren Speziallaboratorien vorbehalten.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Untersucht werden Blut und Biopsien. Das Material sollte bis zur Weiterverarbeitung bei +4 bis +8 °C aufbewahrt werden. Direktnachweise sind innerhalb von 24 Stunden durchzuführen, Kulturen innerhalb von 6 Stunden anzulegen. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.

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

Diagnostische Wertigkeit Virusnachweis aus dem Urin oder Blut mittels PCR oder Virusanzucht während der akuten

Krankheitsphase, die relativ kurze Virämie begrenzt jedoch die Erfolgsaussicht. Mit Beginn der klinischen Symptome sind in der Regel spezifische Antikörper nachweisbar. Liegen sowohl spezifische IgM als auch IgG vor oder wird ein signifikanter IgG-Titeranstieg in einem Serumpaar festgestellt, gilt die Diagnose als sicher. Aufgrund der vielfältigen und unspezifischen Symptomatik sind andere bakterielle oder virale Erkrankungen mit Nierenbeteiligung sowie akute Nierenerkrankungen abzugrenzen. Bei Hämorrhagien kommen auch andere virale hämorrhagische Fieber in Betracht.

Positive Ergebnisse sind meldepflichtig.

Literatur

- Jacob J, Koch J, Krüger DH, Schmidt-Chanasit J, Ulrich RG (2008) Informationen zur Vermeidung von Hanta-Virus-Infektionen. Robert-Koch-Institut, Berlin
- Krüger DH (2008) Epidemiol Bull 19: 147–156, Robert-Koch-Institut Berlin, www.rki.de
- Robert-Koch-Institut Berlin (2015) RKI-Ratgeber für Ärzte. Hantavirus-Erkrankung. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Hantaviren.html. Zugegriffen am 07.03.2017

H-Antigen

- ▶ **H-Substanz**

H-Antigendefizienz

- ▶ **Bombay-Phänotyp**

Haplo-Insuffizienz

J. Arnemann

Synonym(e) **Unzulänglichkeit einer haploiden Gendosis**

Englischer Begriff haploinsufficiency

Definition Haplo-Insuffizienz beschreibt einen pathogenen Phänotyp aufgrund des Ausfalls einer Genkopie.

Beschreibung Wenn eine Genkopie in einer Situation, in der die Expression bzw. Gendosis beider Kopien für eine Normalentwicklung notwendig ist, z. B. aufgrund von Mutationen ausfällt und die „haploide“ Expression nicht ausreichend ist, führt diese Haplo-Insuffizienz zu einem klinisch auffälligen Phänotyp.

So werden Mutationen in diesen Genen, die zu keinem oder zu einem verkürzten Transkript oder Protein führen, als dominante Loss-of-function-Mutation definiert. Die Deletion eines kompletten Gens wird hingegen als allelische Insuffizienz definiert.

Formal-genetisch muss man diese Gene als kodominant definieren, da die Effekte beider Gene im Phänotyp zu sehen und notwendig sind.

Literatur

- Berger AH, Pandolfi PP (2011) Haplo-insufficiency: a driving force in cancer. *J Pathol* 223:137–146
- Huang N et al (2010) Characterising and predicting haploinsufficiency in the human genome. *PLoS Genet* 6(10):e1001154

Haplotyp

J. Arnemann

Synonym(e) [Variantenblock](#)

Englischer Begriff haplotype

Definition Ein Haplotyp, ursprünglich auch haploider Genotyp genannt, beschreibt einen beispielsweise durch Polymorphismen charakterisierten, oftmals kurzen DNA-Sequenzabschnitt, der als zusammenhängender Block innerhalb eines familiären Stammbaums oder auch in Populationen segregiert, ohne durch Rekombinationsereignisse durchbrochen zu werden.

Beschreibung In den Anfängen wurden in großen Stammbaumanalysen die Segregation der Haplotypen bzw. die Häufigkeit von Rekombinationsereignissen zwischen einem genetischen Marker bzw. Haplotyp und einem Krankheitslocus getestet. Das Auftreten von Rekombinationshäufigkeiten wurde dabei zur Bestimmung der genetischen Distanz (in Centimorgan, cM) verwendet und diente oftmals zur Kartierung der physikalischen Abstände und Identifizierung des eigentlichen Krankheitsgens. Heutzutage dienen die Varianten der SNPs („single nucleotide polymorphism“) zur Konstruktion von Haplogruppen, die eine Gruppe ähnlicher Haplotypen eines gemeinsamen Vorfahren mit einer spezifischen SNP-Mutation zusammenfassen.

Wenn Individuen bestimmte oder seltene SNP-Allele an 2 relativ benachbarten Stellen einer DNA-Sequenz tragen, die sich von der Normverteilung der übrigen SNP-Varianten unterscheiden, liegt oftmals ein sog. Kopplungsungleiche-

wicht („linkage disequilibrium“, LD) vor, das u. U. auf phänotypische Auffälligkeiten (z. B. Erkrankung) hinweist und in der Vergangenheit auch zur Kartierung von Krankheitsloci eingesetzt wurde.

Derzeit läuft das International HapMap Project, das zum Ziel hat, die unterschiedlichen Haplotypen des menschlichen Genoms unter Berücksichtigung unterschiedlicher ethnischer Abstammung zu kartieren. Man hofft, durch dieses wissenschaftliche Projekt in einem Folgeschritt Assoziationsstudien zu häufigen Erkrankungen durchführen zu können. Das Einsatzgebiet ist die Durchführung von Kopplungsuntersuchungen bzw. „whole genome association studies“ (WGAS).

Literatur

- The International HapMap Consortium (2005) A haplotype map of the human genome. *Nature* 437:1299–1320

Hapten

► [Antigen](#)

Haptocorrin

► [Vitamin B₁₂](#)

Haptoglobin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Hämoglobin-bindendes Protein](#); [Hp](#)

Englischer Begriff haptoglobin; hemoglobin-binding protein

Definition Eine Gruppe strukturell und funktionell eng verwandter, in der Leber synthetisierter α_2 -Globuline, die positive Reaktanten der ► [Akute-Phase-Reaktion](#) sind, Bindungs- und Transporteigenschaften für ► [Hämoglobin](#) aufweisen und klinisch als sensitive Kenngröße der intravasalen Hämolyse dienen.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Hp wird in den Hepatozyten als Einzelpeptidkette synthetisiert und posttranslational proteolytisch in eine kleinere aminoterminal-

α -Kette und eine wesentlich längere carboxyterminale β -Kette gespalten. Beide Ketten sind über eine Disulfidbrücke zu einem Kettenpaar verbunden, das wiederum durch eine Disulfidbrücke mit einem zweiten α - β -Paar zu einem tetrameren Molekül verbunden ist. Diese dem Aufbau von Immunglobulinen ähnelnde Grundstruktur ist durch einen ausgeprägten genetischen **Polymorphismus** mit drei strukturell unterschiedlichen Phänotypen (Hp 1-1, Hp 2-1 und Hp 2-2), die das Ergebnis der Expression von zwei unterschiedlichen Allelen (Hp 1 und Hp 2) des Hp-Gens auf Chromosom 16q22 sind, charakterisiert. Variante α -Polypeptide des Hp 2-Allels mit zwei freien Cysteinresten bedingen die Bildung von polymeren Hp-Strukturen bei Vorliegen des Hp 2-1- und Hp 2-2-Phänotyps, die zu einer wichtigen und ausgeprägten molekularen Heterogenität mit folgenden Molmassen führt:

- Hp 1-1 mit einer Molmasse von 86 kDa und gut definierter tetramerer Struktur
- Hp 2-1 mit einer Molmasse von 86–300 kDa und heteropolymerer Struktur
- Hp 2-2 mit einer Molmasse von 170–1000 kDa mit einer multiplen makropolymeren Struktur

Die Hp-Allel-Frequenzen zeigen ausgeprägte geographische Unterschiede. Halbwertszeit des freien Haptoglobins beträgt ca. 2 Tage, des Hämoglobin-Hp-Komplexes ca. 8 Minuten. Der Komplex wird von den **Makrophagen** des retikuloendothelialen Systems in Leber (Kupffer-Zellen) und Milz phagozytiert und somit aus der Zirkulation eliminiert.

Funktionelle Bedeutung

- Bindung und Transport des intravasal durch Erythrozyten-destruktion freigesetzten Hämoglobins. Es bildet sich ein hochaffiner stöchiometrischer Komplex von Hp und Hämoglobin aus, der aufgrund seiner größeren Molmasse renal nicht filtriert wird und somit der Retention des Hämoglobineisens im Körper sowie einer Protektion der Niere durch massive Hämoglobinurie dient. Der Komplex wird schnell (Halbwertszeit: 8 Minuten) durch den Scavenger-Rezeptor (CD 163) an Gewebemakrophagen (Leber, Milz) gebunden und internalisiert und katabolisiert. Freie Hämoglobinämie und Hämoglobinurie treten erst dann auf, wenn die Hp-Bindungskapazität für Hämoglobin erschöpft ist, physiologischerweise kann die Hp-Gesamtmenge im Blut ca. 3 g Hämoglobin binden, somit etwas weniger als die Hälfte der täglich degradierten Hämoglobinmenge von ca. 7 g.
- Positive Reaktion in der Akuten Phase/Akute Entzündungen stimulieren über Expression von Interleukin-6 (IL-6) und Sekretion von Hp in Hepatozyten, was zu einem

deutlichen Konzentrationsanstieg führt. Da Entzündungen häufig von einer milden bis moderaten Hämolyse begleitet werden, ist die Hp-Konzentrationsveränderung eine Resultante bidirektionaler Veränderungen: Abnahme durch Hämolyse, Anstieg durch **Akute-Phase-Reaktion**.

- Funktion als Antioxidans Der Hp-Hämoglobin-Komplex ist funktionell eine aktive (Hämoglobin-)Peroxidase, die lokale Peroxidationen (oxidative Stressreaktion) im Rahmen von Entzündungen inhibiert.

Funktion – Pathophysiologie Hp ist ein potentes antiinflammatorisches Plasmaprotein, dessen Konzentrationsanstieg bei Akute-Phase-Reaktion in Verbindung mit seiner Hämoglobinbindungseigenschaft und Funktion als funktionell aktiver Peroxidasekomplex einerseits einen antioxidativen Schutzmechanismus darstellt und andererseits renalen Häm- bzw. Eisenverlust verhindert und eine Reutilisation im Körper ermöglicht. Unter den verschiedenen Phänotypen sind funktionelle Unterschiede, z. B. im Eisenstoffwechsel und in der Prädisposition zu verschiedenen pathologischen Zuständen mit verändertem Eisenstoffwechsel, z. B. Hämochromatose, Infektionen, Atherosklerose festzustellen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Probenstabilität Analytstabilität bei 4 °C 3 Tage, bei –20 °C 2 Wochen.

Präanalytik Hämolyse- und lipämiefreies Serum.

Analytik

- Immunologische Methoden
 - Am weitesten verbreitet Immunnephelometrie, Immunturbidimetrie, radiale Immundiffusion (RID)
 - Die molekulare Heterogenität beeinflusst insbesondere die Analytik durch radiale Immundiffusion, da die Diffusionsgeschwindigkeit von der Molmasse abhängig ist, die für Hp 2-1 und Hp 2-2 wesentlich höher als für Hp 1-1 ist. RID-Ergebnisse müssen somit nach Feststellung des Phänotyps korrigiert werden.
- Indirekte Methode
 - Sättigung des Serums mit Hämoglobin und Bestimmung des an Hp gebundenen Hämoglobins aufgrund seiner Peroxidaseeigenschaft nach elektrophoretischer oder chromatographischer Abtrennung des freien (nicht gebundenen) Hämoglobinanteils. Das Verfahren ist in der Routine unüblich, ergibt niedrigere Werte als immunochemische Methoden.
- Phänotypisierungen
 - Vorzugsweise durch isoelektrische Fokussierung, früher auch durch Stärkegelelektrophorese.

Referenzbereich – Erwachsene

Alter	Haptoglobinkonzentration (g/L)
Neugeborene	0,05–0,48
6 Monate – 16 Jahre	0,25–1,38
Erwachsene	0,15–2,00
>60 Jahre	0,35–1,75

Referenzbereich – Kinder Referenzbereich – Erwachsene.**Indikation**

- Diagnose, Beurteilung von Schweregrad und Stadium intravasaler Hämolyse
- Diagnose akut entzündlicher Reaktionen verschiedener Ätiologien
- Paternitätsdiagnostik (Vaterschaftsdiagnostik) durch Typen- und Subtyppendifferenzierung

Interpretation Hp ist ein sensitiver Parameter intravasaler Hämolyse unterschiedlicher Ätiologien. Erniedrigungen sind außer durch Hämolyse auch durch Leberzellinsuffizienz, Östrogenmedikation, Schwangerschaft und durch die seltene genetische Anhaptoglobinämie bedingt. Das Verhalten als positiver Reaktant der akuten Phase macht eine Interpretation bei überlagernden akut entzündlichen Zuständen schwierig bzw. unmöglich, weswegen immer eine simultane Bestimmung von C-reaktivem Protein (C-reaktives Protein) oder α_1 -saurem Glykoprotein (Glykoprotein, α_1 -sauer) erfolgen sollte (s. Tabelle).

Klinische Bewertung von Serum-Hp-Veränderungen:

Erniedrigung	Erhöhung
Intravasale Hämolyse verschiedener Ätiologien	Akute-Phase-Reaktion
• Transfusionsreaktionen	• Akute Entzündungen
• Perniziöse Anämie	• Rheumatoide Arthritis
• Immunhämolyse	• Entzündliche Darmerkrankungen
• Toxische Hämolyse	Tumoren (in Verbindung mit Nekrosen)
• Enzymopenische Hämolyse	Kortikosteroide
• Ineffektive Erythropoese (Sichelzellanämie)	Cholestase
• Mechanische Hämolyse	Verschlussikterus
Schwere Leber(zell-)insuffizienz	Nephrotisches Syndrom
Leberzirrhose	Diabetes mellitus (bei Hp-2-1- und Hp-2-2-Phänotypen)
Schwangerschaft, Östrogene, orale Kontrazeptiva	
Kongenitale Anhaptoglobinämie	
Nephrotisches Syndrom (bei Hp-1-1-Phänotyp)	

Diagnostische Wertigkeit Sensitive Kenngröße der In-vivo-Hämolyse, reagiert empfindlicher als ▶ [Hämopexin](#).

Freie Hämoglobinämie und Hämoglobinurie treten erst nach Überschreiten des Sättigungsbereichs von Hp auf. Keine Beeinflussung durch Myoglobin, das nicht an Hp bindet.

Literatur

Van Vlierberghe H, Langlois M, Delanghe J (2004) Haptoglobin polymorphisms and iron homeostasis in health and in disease. Clin Chim Acta 345:35–42

Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex

- ▶ [Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl](#)

HARA

- ▶ [Human anti-rabbit antibodies](#)

Harderoporphyrin

- ▶ [Porphyrine](#)

Hardware

O. Colhoun

Definition Sammelbezeichnung für alle materiellen Komponenten eines Computersystems.

Beschreibung Dazu zählen alle Bauteile wie die Systemplatine, Chips, Steckkarten sowie Peripheriegeräte.

Harnanalyse

- ▶ [Urinanalyse](#)

Harnfarbe

- ▶ [Färbung, Urin](#)

Harnfarbe-Beurteilung

► [Färbung, Urin](#)

Harngeruch

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff smell of urine

Bewertung Zu beurteilen ist nur frisch gelassener Urin. Geruch nach Ammoniak oder Fäkalien findet sich bei schwerer Infektion der Harnwege. Auffälliger Geruch besonders bei Säuglingen oder Kindern weist auf eine Stoffwechselerkrankung hin:

- Ahornsirupkrankheit: Maggi
- Isovaleriansäureacidose: Käse, Schweiß
- Methioninmalabsorption: Hopfen
- 3-Methylcrotonylglyzinurie: Katzenurin
- Phenylketonurie: Maus
- Trimethylaminurie: fauliger Fisch
- Tyrosinämie: Kohl
- Ketonurie: Aceton

Der Geruch kann auch durch Nahrungsmittel oder Gifte verändert sein.

Literatur

Colombo JP (1994) Klinisch-chemische Urindiagnostik. Labo-Life Verlag, Rotkreuz

Harnproben

► [Urinproben](#)

Harnsäure

H.-D. Haubeck

Synonym(e) [Urat](#)

Englischer Begriff uric acid

Definition Harnsäure ist das Endabbauprodukt des Purinstoffwechsels.

Molmasse 168,11 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Harnsäure ist das Endprodukt des Purinstoffwechsels, in dem die Purinnukleotide ATP und GTP über Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure abgebaut werden. Exogen mit der Nahrung zugeführte Purine werden ebenfalls teilweise in den Purinstoffwechsel eingeschleust bzw. zu Harnsäure abgebaut. Harnsäure bzw. Urat wird renal eliminiert, hierbei wird Urat zunächst zu 100 % glomerulär filtriert und danach tubulär reabsorbiert und erneut sezerniert. Im Ergebnis erfolgt eine Ausscheidung von ca. 8–10 % des glomerulär filtrierten Urats.

Funktion – Pathophysiologie Bei einem pH = 7,4 liegt Harnsäure im Serum überwiegend als Urat vor. Eine gesättigte Lösung von Mononatriumurat im Serum entspricht ca. 420 µmol/L (7 mg/dL). Die klinischen Symptome der Gicht ergeben sich aus der Auskristallisation von Mononatriumurat bzw. Harnsäure aufgrund ihrer schlechten Wasserlöslichkeit. Dies führt in den Gelenken zur Bildung von Mononatriumuratkristallen, die von neutrophilen Granulozyten und Monozyten/Makrophagen phagozytiert werden und die akute Entzündungsreaktion, d. h. den akuten Gichtanfall, auslösen (Arthritis urica). Langfristig führt die Arthritis urica zur Gelenkzerstörung. In der Niere kommt es zur Ausbildung von Steinen (Uratnephrolithiasis) und im Interstitium zu Uratablagerungen. Diese führen zur interstitiellen Nephritis und häufig zur progredienten Niereninsuffizienz (Gichtniere, Uratnephropathie). In zahlreichen weiteren Geweben kommt es ebenfalls zur Ablagerung von Uratkristallen mit Ausbildung von Tophi. Ursache der primären Hyperurikämie können neben einer verminderten renalen Harnsäureausscheidung (ca. 70–80 %) eine verminderte Aktivität der ► [Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase](#) oder, seltener, anderer Enzyme des Purinstoffwechsels sein.

Die Therapie der Gicht bzw. der Hyperurikämie kann mit urikosurischen Medikamenten (z. B. Benzbromaron), die zu einer gesteigerten renalen Harnsäureausscheidung führen, oder mit Urikostatika (z. B. Allopurinol), die als kompetitive Inhibitoren der Xanthinoxidase (► [Xanthin](#)) die Bildung von Harnsäure aus Xanthin und ► [Hypoxanthin](#) hemmen, erfolgen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma (nicht EDTA, Citrat); Harnsäureausscheidung: 24-Stunden-Sammelurin.

Probenstabilität Lichteinwirkung führt zum Abfall der Harnsäurekonzentration. Proben, insbesondere 24-Stunden-Sammelurin, sollten bei Raumtemperatur unter Lichtabschluss aufbewahrt werden. Im Kühlschrank kommt es zur

Präzipitation von Uratkristallen. Bei Hyperurikämie kann es auch bei Raumtemperatur zu Präzipitaten kommen.

Präanalytik Mindestens 3 Tage vor der Untersuchung purin- und proteinarme Ernährung.

Analytik Die Bestimmung erfolgt mit der Uricase-Methode, bei der in der ersten Reaktion die Harnsäure zu Allantoin und Wasserstoffperoxid umgesetzt wird. Entstehendes Wasserstoffperoxid ist das Substrat verschiedener Indikatorreaktionen:

- Katalase-Methode
- Peroxidase-katalysierte oxidative Kopplung von Phenol und 4-Aminophenazon (Trinder-Methode)
- Aldehyd-Dehydrogenase-Methode

Bei der Katalase-Methode (Kageyama-Reaktion) wird Methanol in Gegenwart von H_2O_2 zu Formaldehyd umgesetzt. Dieser reagiert in einer weiteren Reaktion mit Acetylaceton zu 3,5-Diacetyl-1,4-Dihydrolutidin, einem gelben Farbstoff, dessen Absorption bei 410 nm gemessen werden kann.

Konventionelle Einheit mg/dL; Urin: g/24 h.

Internationale Einheit $\mu\text{mol/L}$; Urin: mmol/d.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit mg/dL $\times 59,5 = \mu\text{mol/L}$.

Referenzbereich – Frauen 2,4–5,7 mg/dL (nach der Menopause entspricht der Referenzbereich dem der Männer).

Referenzbereich – Männer 3,4–7,0 mg/dL; Urin: 1,2–6 mmol/d (0,2–1 g/24 h).

Referenzbereich – Kinder

Alter (Jahre)	Harnsäurekonzentration (mg/dL)
0–6	1,7–5,8
7–11	2,2–6,6
12–19 (w)	2,7–5,7
12–19 (m)	3,0–7,7

Indikation Verdacht auf Störungen des Harnsäurestoffwechsels mit Hyperurikämie: z. B. Gicht, Nierensteinanamnese, Steinmetaphylaxe. Eine sekundäre Hyperurikämie findet sich u. a. bei Polyzythämie, akuten Leukämien, chronisch-myeloischer Leukämie, perniziösen und hämolytischen Anämien, Tumorthherapie (Zytostatika, Bestrahlung), Nephropathien und bei Hunger bzw. Fasten. Hypourikämie bei angeborenen Defekten des Purinstoffwechsels, z. B. Xanthinurie.

Interpretation Bei einer Harnsäurekonzentration $>7,0 \text{ mg/dL}$ liegt definitionsgemäß eine Hyperurikämie vor. Dies entspricht der Löslichkeit von Harnsäure im Blut bei 37°C und einem $\text{pH} = 7,4$. Die Prävalenz der Hyperurikämie ist in industrialisierten Ländern mit bis zu 30 % bei Männern und ca. 3 % bei Frauen sehr hoch. Weniger als 10 % von ihnen entwickeln eine Gicht, d. h. eine Arthritis urica bzw. Gichttophi.

Die meisten Fälle von Hypourikämie sind durch eine erhöhte renale Harnsäureausscheidung bedingt und ohne Krankheitswert.

Diagnostische Wertigkeit Harnsäure ist der wichtigste Parameter zur Erfassung von Störungen des Purinstoffwechsels.

Literatur

- Grobner W, Zöllner N (2004) Gicht. Z Rheumatol 63:2–9
 Kageyama K (1971) A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase-catalase system. Clin Chim Acta 31:421–426

Harnsäurekristalle

- [Mononatriumurat-Kristalle](#)

Harnsediment

W. G. Guder

Synonym(e) [Sediment des Harns](#); [Urinsediment](#)

Englischer Begriff urinary sediment

Definition Im Rahmen der mittelalterlichen Harnschau repräsentierte das Sediment als „Fundus“ die unterste Schicht in der Matula nach Stehenlassen der Harnprobe, in denen charakteristische Bestandteile wie kristalline Sedimente, farbige Trübungen und andere Komponenten als Spiegel der unteren Körperhälfte gedeutet wurden.

Mit Einführung der mikroskopischen Harnanalyse wurde die Untersuchung des Harnsediments fester Bestandteil der Harnanalyse, indem man den Harn nach Zentrifugation und Dekantierung der oberen neun Zehntel des Volumens aufschwemmte und unter kleiner (Objektiv $10\times$) oder starker Vergrößerung (Objektiv $100\times$) im Mikroskop betrachtete.

Untersuchungsmaterial Traditionell erster Morgenurin, immer Mittelstrahlurin, der in einem 10-mL-Röhrchen bei 400 g für 5–10 Minuten zentrifugiert und der klare Überstand dekantiert wird. Nach Aufschütteln des Sediments wird die Aufschwemmung auf einen Objektträger getropft und mit einem Deckglas zugedeckt. Bei neueren Analysatoren (s. Analytik) kann nichtzentrifugierter Harn verwendet werden.

Analytik Seit dem 19. Jahrhundert ist die Betrachtung des Harnsediments von der visuellen in die mikroskopische Betrachtung übergegangen. Dabei werden, vorteilhafterweise nach Färbung und/oder Phasenkontrasteinrichtung, 10 Gesichtsfelder bei niedriger Vergrößerung ($10\text{--}12 \times 10$) betrachtet und bei höherer Vergrößerung (10×40) quantifiziert. Dabei wird zwischen keine, vereinzelt, häufig oder viel und massenhaft unterschieden.

Neuerdings ist eine quantitative Ermittlung im nichtzentrifugierten Urin möglich (UF-100 und UN containing UF 5000/4000, Fa. Sysmex; iQ 10, 100 und 200, Fa. Iris; sediMAX, Fa. Menarini or FUS-2000, Diriu Industrial Co). Diese Verfahren erlauben Angaben in Partikeln pro Liter Urin.

Referenzbereich Bevor Referenzbereiche des Harnsediments beschrieben werden, sollte man sich klar werden, wie relativ unbedeutend eine Angabe pro L Urin ist in Anbetracht der großen biologischen Variabilität und der vielfachen präanalytischen Variablen bei der Urinbildung und Gewinnung bis hin zu methodischen Unterschieden. Die folgenden Angaben können also nur als Hinweis auf ungefähre Konzentrationen sein. Die Angaben beschränken sich auf Partikel, die von diagnostischer Bedeutung und im normalen Urin vorhanden sind.

Dabei wird angenommen, dass die alte Einheit „pro Gesichtsfeld“ bei hoher Vergrößerung einem Volumen von $0,0095 \mu\text{L}$ entspricht und eine Konzentrierung des Harns um den Faktor 20 erfolgte. Daher ist eine Konzentration $\times 10^6/L = 5,8 \times$ Gesichtsfeldangabe.

Leukozyten: 2–10 Mpt ($\times 10^6$)/L, höher bei Neugeborenen, Frauen > Männer.

Erythrozyten: 1–14 Mpt/L, davon 50–80 % dysmorph.

Einzelne Epithelien und gelegentliche hyaline Zylinder sind ebenfalls Bestandteil des normalen Sediments.

Bei Verwendung von Durchflusszytometern mit nichtzentrifugiertem Urin wurden höhere Zahlen gefunden, ein Hinweis auf die Verluste bei der Zentrifugation und Aufbereitung des mikroskopischen Präparats.

Bewertung Das Harnsediment ist über 100 Jahre in vielen Ländern ein fester Bestandteil des sog. Harnstatus gewesen, d. h. der Basisuntersuchung des Urins. Tendenzen, es nur noch dann durchzuführen, wenn der Teststreifen einen Hin-

weis auf pathologische Hämaturie, Leukozyturie oder Proteinurie gibt, sind als Versuch zu werten, die aufwendige Technik auf pathologische Urine zu beschränken. Dies scheint aber nicht immer gerechtfertigt, sodass auch nach Einführung vollmechanisierter Analysatoren die Rolle des Harnsediments neu von der medizinischen Seite definiert werden muss.

Einig sind sich alle Autoren, dass die Analyse der Kristalle bis auf das Auffinden von Cystinkristallen bei Cystinurie keine diagnostische Bedeutung mehr hat. Auch für die Leukozyten und Erythrozyten genügt oft der Teststreifenbefund. Hier hat die Einführung der Bestimmung von dysmorphen Erythrozyten im Urin (► **Dysmorphe Erythrozyten im Urin**) als Marker einer renalen Ursache der Hämaturie dem Sediment neue Bedeutung gegeben. Diese Funktion ist bisher mit mechanisierten Analysatoren nicht befriedigend zu ersetzen. Wenn eine Proteinanalyse mit Messung von α_2 -Makroglobulin im Urin durchgeführt wird (► **Proteinuriediagnostik**), ist bei Albuminurie $>100 \text{ mg/L}$ die Ursache der Hämaturie hiermit zu lösen. Die große diagnostische Bedeutung der Zylinder hat durch die Einführung tubulärer Marker (► **α_1 -Mikroglobulin im Urin**) stark abgenommen, da diese wesentlich früher, empfindlicher und quantitativ die tubuläre Dysfunktion anzeigen. Auch die Erfassung von Bakterien, gemeinsam mit den ► **Teststreifen** für Leukozyten und Nitrit, kann eine wertvolle Aussage über das Vorliegen einer Infektion der ableitenden Harnwege liefern und damit eine Indikation für das Anlegen einer Kultur.

Durch die Einführung des digitalmikroskopischen Analysators kann das Harnsediment ohne mikroskopische Kontrolle vollmechanisiert durchgeführt werden, da alle pathologischen Bestandteile als Bilder dokumentiert werden können. Diese Technik ermöglicht mit der quantitativen Erfassung aller Harnpartikel mehr als medizinische Erfordernisse benötigen. Es bleibt Leitlinien vorbehalten, die Rolle der Bestandteile des Harnsediments neu zu definieren. Die publizierten diagnostischen Pfade können als Vorstufe dieser nationaler Leitlinien gelten.

Literatur

- Atlas des Harnsediments (CD-ROM) (2003) Chronolab, Zug
- Benovska M, Wiewiorcka O, Pinkavova J (2018) Evaluation of FUS-2000 urine analyzer: analytical properties and particle recognition. Scand J Clin Lab Invest <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1423108>
- DeLange JR, Kouri T, Huber AR, Hannemann-Pohl K, Guder WG, Lun A, Sinha P, Stamminger G, Baier L (2000) The role of automated urine particle flow cytometry in clinical practice. Clin Chim Acta 301:1–18
- Fogazzi GB, Ponticelli C, Ritz E (1999) The urinary sediment. An integrated view, 2. Aufl. Oxford University Press, Oxford
- Hofmann W, Ehrlich JHH, Guder WG, Keller F, Scherberich J (2011a) Diagnostische Pfade bei Nierenerkrankungen. J Lab Med 35:127–146
- Hofmann W, Ehrlich JHH, Guder WG, Keller F, Scherberich JE (2011b) Diagnostische Pfade bei Nierenerkrankungen. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 40:47–70

Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG (2000) European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest 60(Suppl 231):38

Shayanfar H, Tobler U, von Eckardstein A, Bestmann L (2007) Automated urinalysis: first experience and a comparison between the Iris iQ200 urine microscopy system, the Sysmex UF-100 flow cytometer and manual microscopic particle counting. Clin Chem Lab Med 45:1251–1256

Harnstatus

► Urinalyse

Harnsteinanalyse

► Steinanalyse

Harnsteine

- Oxalatsteine
- Steinanalyse

Harnstoff

W. G. Guder

Synonym(e) Harnstoff-Stickstoff

Englischer Begriff urea; BUN (blood urea nitrogen), wie es in USA gebräuchlich ist, bezeichnet den Stickstoffanteil des Harnstoffs

Definition Harnstoff wurde im Urin entdeckt als Hauptausscheidungsform des Stickstoffs, seine Synthese wurde von Hans Krebs (1900–1981) als Funktion der Leber aufgeklärt.

Struktur $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$.

Molmasse 60,06 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Harnstoff im Blut wird ausschließlich in der Leber synthetisiert. Pro Tag werden in Abhängigkeit von der Proteinzufuhr mit der Nahrung 0,5–1,5 mmol Harnstoff (30–90 g) gebildet und über glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion im Urin ausge-

schieden. Dabei ist die Harnstoffausscheidung von der Wasserdiurese abhängig. Neben der enteralen und systemischen Aminosäurezufuhr bestimmt der pH-Wert des Bluts die Harnstoffsynthese. Bei Azidose wird die Harnstoffsynthese zugunsten der hepatischen Glutaminsynthese reduziert und der Stickstoff als Ammoniak im Urin ausgeschieden. Dies ist die Ursache, warum bei Hunger der Anteil des Harnstoffs an der Stickstoffausscheidung abnimmt und die Ausscheidung von Ammoniak im Urin steigt.

Halbwertszeit In der Zirkulation 2–3 Minuten.

Funktion – Pathophysiologie Die Harnstoffsynthese wird weitgehend in der Konzentration des Harnstoffs im Plasma widerspiegelt. Bei starker Einschränkung der Leberfunktion kommt es daher zu einer Verminderung der Harnstoffkonzentration bei normaler renaler Ausscheidung. Umgekehrt ist die häufigste Ursache eines Anstiegs der Harnstoffkonzentration im Blut die Verminderung der glomerulären Filtrationsrate und/oder der Wasserausscheidung im Sammelrohr der Niere.

Angeborene Ursachen der verminderten Harnstoffsynthese sind ein Fehlen eines der Enzyme des Harnstoffzyklus (Mangel an Arginase, Ornithintranscarbamylase, Argininosuccinatsynthetase oder Argininosuccinatlase) mit erhöhter Ausscheidung von Citrullin und Hyperammonämie bei Neugeborenen. Dies kann auch bei der transitorischen Hyperammonämie vorübergehend als Reifestörung des Harnstoffzyklus auftreten. Beim Ornithintranscarbamylasemangel wird als Endprodukt Orotat vermehrt im Urin ausgeschieden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum oder (Heparin-)Plasma. Die Bestimmung im Urin wird in einer Probe des Sammelurins vorgenommen.

Probenstabilität Im Blut 1 Tag (danach Anstieg durch Bildung von Ammoniak, der bei der Messung miterfasst wird), im Plasma/Serum 7 Tage bei Raumtemperatur und im Kühlschrank, eingefroren 1 Jahr stabil. Im Urin 2 Tage bei Raumtemperatur stabil, wenn $\text{pH} < 7$, bei bakterieller Infektion oder Kontamination Abbau durch bakterielles Wachstum mit Alkalisierung durch Ammoniakbildung.

Präanalytik Einflussgrößen: Verminderung der Trinkmenge führt zum Anstieg des Harnstoffs ohne Anstieg anderer Marker der glomerulären Filtration. So können auch vermehrte Zufuhr von Stickstoff mit der Nahrung, katabole Zustände (z. B. postoperativ) und Herzinsuffizienz zum Anstieg des Harnstoffs führen, ohne dass die glomeruläre Clearance gestört ist. Infusion von Aminosäuren und starker Anstieg des Ammoniaks (bei fehlender Leerwertbildung in der Analytik, Störfaktor) können ebenfalls zu einem Anstieg der Harnstoffkonzentration führen.

Analytik Die Analyse erfolgt heute nahezu ausschließlich mit der enzymatischen Urease-Methode und Nachweis des NH_4^+ mit Glutamatdehydrogenase.

Konventionelle Einheit mg/dL; Urin: g/24 h.

Internationale Einheit mmol/L; Urin: mmol/24 h.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit mg/dL $\times 0,167 =$ mmol/L.

Referenzbereich – Frauen 3–8 mmol/L (20–50 mg/dL) im Plasma /Serum, 300–550 mmol/24 h (18–33 g/24 h) im Sammelurin.

Referenzbereich – Männer 3–8 mmol/L (20–50 mg/dL) im Plasma /Serum, 300–550 mmol/24 h (18–33 g/24 h) im Sammelurin.

Referenzbereich – Kinder Von 2–4 mmol/L (14–25 mg/dL) in den ersten Lebensmonaten ansteigend bis zu den Werten Erwachsener ab dem 10. Lebensjahr: 3–8 mmol/L (20–50 mg/dL) im Plasma /Serum, 300–550 mmol/24 h (18–33 g/24 h) im Sammelurin.

Indikation Im Plasma/Serum wird Harnstoff häufig neben Kreatinin als Marker der Nierenfunktion im Rahmen des Basisprogramms gemessen. Bei Kindern zum Ausschluss einer Synthesestörung des Harnstoffzyklus. Zur Ermittlung einer Stickstoffbilanzierung wird die Harnstoffausscheidung im Sammelurin gemessen.

Interpretation Eine erhöhte Harnstoffkonzentration wird meist als Ausdruck einer verminderten Nierenfunktion gesehen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass Harnstoff unabhängig von der Muskelmasse, dafür aber in Abhängigkeit von der Nahrung, der Leberfunktion und dem Wasserhaushalt ist. Eine Interpretation einer erhöhten Harnstoffkonzentration sollte daher gemeinsam mit der Interpretation des Kreatinins (oder besser Cystatin C) erfolgen. Ursache diskrepanter Harnstoffanstiege bei normalem Kreatinin sind neben geringer Muskelmasse eine verminderte Trinkmenge und eine katabole Stoffwechsellaage (auch z. B. durch Glukokortikoidgaben). Auch erhöhte orale oder parenterale Zufuhr von Stickstoff (Aminosäureinfusion) kann Harnstoff unabhängig von der Nierenfunktion erhöhen. Eine Verminderung der Harnstoffkonzentration findet sich neben angeborener Störung des Harnstoffzyklus bei stark eingeschränkter Leberfunktion und bei metabolischer Acidose.

Diagnostische Wertigkeit Der Harnstoff hat trotz oder wegen seiner eingeschränkten Interpretierbarkeit eine feste Bedeutung bei der Abschätzung der Nierenfunktion, der Stickstoffbilanz und der Leberfunktion.

Literatur

- Guder WG (2009) Harnstoff. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) Das Laborbuch für Klinik und Praxis, 2. Aufl. Elsevier/Urban und Fischer, München, S 816–817
 Guder W, Häussinger D, Gerok W (1987) Renal and hepatic nitrogen metabolism in systemic acid base regulation. J Clin Chem Clin Biochem 25:457–466

Harnstoff-Stickstoff

► [Harnstoff](#)

Harnstoff-Urease-Test

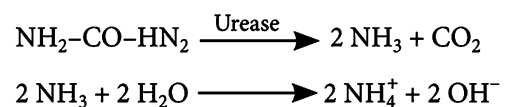
R. Tauber und F. H. Perschel

Synonym(e) Urease-Schnelltest

Englischer Begriff Rapid urease-test

Definition Verfahren zum Nachweis von ► [Helicobacter pylori](#) in Schleimhautbiopsaten, das auf dem Abbau von ► [Harnstoff](#) zu ► [Ammonium](#)-Ionen durch die Urease von *Helicobacter pylori* und dem durch den alkalischen pH-Wert ausgelösten Farbumschlag eines Indikators beruht.

Physikalisch-chemisches Prinzip Je 2 Biopsien aus Corpus und Antrum werden mit Harnstoff- und Indikator-haltigem Medium (HUT-Test, CLO-Test) versetzt. Urease von *Helicobacter pylori* spaltet Harnstoff zu Ammoniumionen. Dies führt innerhalb von 1–2 Stunden zu einem Umschlag des Indikatorfarbstoffs:



Einsatzgebiet Nachweis von *Helicobacter pylori* im Rahmen der Diagnostik und Therapieüberwachung.

Untersuchungsmaterial Biopsate aus Corpus und Antrum des Magens.

Spezifität Harnstoff-Urease-Schnellteste haben eine Spezifität von 95 – 100 % und eine Sensitivität von 85 – 95 %.

Fehlermöglichkeit Bei Therapie mit Antibiotika und Protonenpumpeninhibitoren kann der Harnstoff-Urease-Test falsch negativ ausfallen.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Es ist ein preiswerter und schnell verfügbarer Test, der jedoch invasiv und mit der Durchführung einer Endoskopie verbunden ist.

Literatur

- Caspary WF, Rösch W (1996) Diagnostik und Therapie der Helicobacter pylori-Infektion. Dtsch Arztebl 93:B2094–B2097
- Peterson WL, Graham DY (1998) Helicobacter Pylori. In: Feldman M, Sleisenger MD, Scharschmidt BF (Hrsg) Gastrointestinal and liver disease. WB Saunders, Philadelphia, S 604–619
- Tseng CA, Wang WM, Wu DC (2005) Comparison of the clinical feasibility of three rapid urease tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Dig. Dis. Sci.50: 449–452

Harntrübung

- ▶ [Trübung des Urins](#)

Harnzucker

- ▶ [Glukose im Urin](#)

Harnzylinder

- ▶ [Zylinder im Urin](#)

Hasch

T. Arndt

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

Haschisch

- ▶ [Cannabinoide](#)

Hasselbalch, Karl Albert

O. Müller-Plathe

Lebensdaten Dänischer Physiologe, geboren am 1. November 1874, gestorben am 19. September 1962.

Verdienste Hasselbach war von 1905–1917 Direktor des Finsen-Instituts in Kopenhagen, später Agronom. Brachte die von Henderson (▶ [Henderson, Lawrence Joseph](#)) formulierte Gesetzmäßigkeit in die logarithmische Form, übernahm die negativ-logarithmische Ausdrucksweise für die Wasserstoffionenkonzentration und entwickelte so die bekannte Henderson-Hasselbalch-Gleichung (▶ [Säure-Basen-Stoffwechsel](#)).

Literatur

- Hasselbalch KA (1917) Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Bluts aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Bluts als Funktion der Wasserstoffzahl. Biochem Z 78:112

Häufige Antigene, erythrozytäre

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

Synonym(e) [Hochfrequente Antigene](#)

Englischer Begriff public antigens; high incidence antigens; high frequency antigens

Definition Die Häufigkeit eines häufigen Antigens liegt über 99 % (meist >99,9 %).

Beschreibung Im erythrozytären System kommen diese Antigene bei fast allen Individuen vor. Hochfrequente Antigene, die bisher nicht bekannten Blutgruppensystemen zugeordnet werden konnten, wurden zu der numerischen 901er-Serie zusammengestellt. Bei Bildung von Anti-public-Antikörpern bei Personen ist die Bereitstellung von kompatiblen Blutkonserven deutlich erschwert. Nach Differenzierung der Antikörperspezifität mit speziellen, selten vorkommenden Testerythrozyten kann auf kompatible kryokonservierte Konserven in spezialisierten Blutbanken zurückgegriffen werden. Falls möglich, ist auch eine Eigenblutspende indiziert.

Einige Beispiele für häufige erythrozytäre Antigene sind AnWj (Anton), Ata (August), Coa (▶ [Colton-Blutgruppensystem](#)), Duclos, Emm, Ge ▶ [Gerbich-\(GE-\)Blutgruppensystem](#), I (▶ [Ii-Blutgruppensystem](#)), JMH, Jra, k (Cellano-Antigen), Kpb (Rautenberg), Lan (Langereis), Lub (▶ [Lutheran-\(LU-\)Blutgruppensystem](#)), MER2 (Ralph), Oka, Sda (Sid), PEL, Ve (▶ [Vel-Antigen](#)) und Yta (Cartwright).

Haupteffekt

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

Englischer Begriff main effect

Definition Als Haupteffekt werden die Auswirkungen der verschiedenen Kategorien eines Einflussfaktors auf die Zielvariable in einem statistischen Modell (► [Modell, statistisches](#)) wie etwa der ► [Varianzanalyse](#) bezeichnet.

Literatur

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

Haupthistokompatibilitätskomplex

► [HLA-Allele](#)

Hausmeister-Gen

J. Arnemann

Synonym(e) [Caretaker-Gen](#)

Englischer Begriff caretaker gene

Definition Hausmeister- bzw. Caretaker-Gene gehören zur Gruppe der Tumorsuppressorgene (s. ► [Tumorsuppressorgen](#)) und üben die Funktion aus, die genetische Stabilität in den Zellen aufrecht zu erhalten, vor allem durch Erkennen und Reparieren von Mutationen oder Läsionen.

Beschreibung Beim Erkennen und Reparieren von Mutationen oder Läsionen stehen im Vordergrund sowohl die Gefahr einer chromosomalen Instabilität durch chromosomale Rearrangements als auch einer genomischen Instabilität aufgrund einer Akkumulation von Mutationen.

Caretaker-Gene üben eine wesentliche Funktion in den unterschiedlichen zellulären Reparatursystemen, wie z. B. NER („nucleotide excision repair“), BER („base excision repair“), NHEJ („non-homologous end joining“), „mismatch repair pathways“ oder auch der Telomer-Metabolismus.

Bei Vorliegen einer erblichen oder somatisch erworbenen Mutation führt dies zu einem veränderten Genprodukt, das seine Aufgaben nur bedingt erfüllen kann und die normale Zelle zu einer neoplastischen Zelle konvertiert, die sich häufiger teilt und nicht in Apoptose übergeht. Durch Auftreten einer zweiten, somatischen Mutation auf dem zweiten Allel des vorgeschädigten Caretaker-Gens kommt es zu einem kompletten Funktionsausfall, verbunden mit einer Akkumulation an Mutationen sowie genomischer und chromosomaler Instabilität, die zur Krebsentwicklung führen.

Literatur

Oliveira AM et al (2005) Tumor suppressor genes in breast cancer: the gatekeepers and the caretakers. Am J Clin Pathol 124(Suppl): S16–S28

HAV

► [Hepatitis A-Virus \(HAV\)](#)

HAV-Ag

► [Hepatitis A-Virus \(HAV\)](#)

HAV-Antikörper

► [Hepatitis A-Virus \(HAV\)](#)

HAV-IgM-Antikörper

► [Hepatitis A-Virus \(HAV\)](#)

Hawkinsin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Hawkinsinurie](#); [4- \$\alpha\$ -Hydroxyphenylpyruvathydroxylase-Mangel](#)

Englischer Begriff hawkinsinuria

Definition Autosomal dominant vererbte, sehr seltene Störung des Tyrosinstoffwechsels.

Beschreibung Bei der durch die 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxigenase katalysierten Reaktion entsteht durch Oxidation und Decarboxylierung ein Intermediärprodukt, das durch weitere Reaktion mit ► [Glutathion](#) oder ► [Cystein](#) zum Hawkinsin entgiftet wird.

Extrem seltene (Inzidenz 1:100.000), durch Entwicklungsstörungen und Azidose in der Kindheit gekennzeichnete, später symptomlos verlaufende, durch 4-Hydroxyphenylpyruvathydroxylase-Mangel verursachte, autosomal dominant vererbte metabolische Störung des Tyrosinstoffwechsels (► [Tyrosin](#)). Der Defekt wird vermutet in der Epoxid-Homogentisat-Umlagerungsreaktion nach Oxidation und Decarboxylierung von 4-Hydroxyphenylpyruvat. Bisher nur 4 Familien mit Hawkinsinurie bekannt.

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/New York

Hawkinsinurie

► [Hawkinsin](#)

Hayem-Lösung

H. Baum

Synonym(e) [Hayemsche Lösung](#)

Englischer Begriff Hayem's solution

Definition Quecksilber(II)chlorid-Lösung (Sublimat) zur Stabilisierung der Erythrozyten bei der manuellen Erythrozytenzählung.

Beschreibung Die Hayem-Lösung ist eine blutisotone Quecksilberlösung (0,25 g Quecksilber(II)chlorid, 2,5 g Natriumsulfat, 0,5 g Natriumchlorid ad 100 mL H₂O). Bei der Verdünnung zur ► [Erythrozytenzählung](#) werden die ► [Erythrozyten](#) fixiert, ohne dass eine wesentliche Änderung ihrer Morphologie oder Farbe auftritt. Benannt ist die Lösung nach dem französischen Arzt Georges Hayem (1841–1933).

Literatur

Hayem G (1878) Recherches sur l'évolution des Hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés. Arch Physiol Norm Pathol 5:692–734
Merck E (1974) Klinisches Labor. Merck-Verlag, Darmstadt, S 11

Hayemsche Lösung

► [Hayem-Lösung](#)

Hb_E

► [Hämoglobingehalt, Erythrozyten](#)

HbA₁

► [Hämoglobin A1](#)

HbA_{1c}

► [Hämoglobin A1c](#)

HbA₂

► [Hämoglobin A2](#)

HBc-Antikörper

► [Hepatitis B-Virus \(HBV\)](#)

HBc-IgM-Antikörper

► [Hepatitis B-Virus \(HBV\)](#)

α-HBDH

► [α-Hydroxybutyratdehydrogenase](#)

Hb-Differenzierung

- ▶ Hämoglobindifferenzierung

HBe-Ag

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

HBe-Ak

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

HBe-Antigen

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

HBe-Antikörper

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

Hb-Elektrophorese

- ▶ Hämoglobinelektrophorese

HbF

- ▶ Hämoglobin F

HbF-Zellen

- ▶ Kleihauer-Betke-Test

Hb-Hp-Komplex

- ▶ Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl

HBM-I und -II

- ▶ Human-Biomonitoring-Wert

HbS

- ▶ Hämoglobin S

HBs-Ag

- ▶ Australia-Antigen
- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

HBs-Ak

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

HBs-Antigen

- ▶ Australia-Antigen
- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

HBs-Antikörper

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

HBV

- ▶ Dane-Partikel
- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

HBV-DNA

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

HB-Virus

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

HC2

▶ Heparincofaktor II

hCG

▶ Choriongonadotropin, humanes

hCGβ

▶ Choriongonadotropin, humanes

HCG-Test

M. Bidlingmaier

Synonym(e) Leydig-Zell-Funktionstest

Englischer Begriff human chorionic gonadotropin stimulation test

Definition Stimulationstest zur Überprüfung der ▶ **Testosteron**-Synthese der Leydig-Zelle des Hodens unter Verwendung von synthetischem humanen Choriongonadotropin (hCG).

Durchführung Es gibt unterschiedliche Protokolle zur Durchführung des Tests. Ein Protokoll evaluiert die Testosteronsekretion vor und 36 Stunden nach Injektion von 5000 U. Häufig erfolgt eine hCG-Gabe (1500 U i. m.) über 3 Tage, andere Arbeiten zeigen eine höhere Sensitivität des Tests bei einer längeren Gabe (z. B. 5 Injektionen über 19 Tage). Vor und 24 Stunden nach der letzten hCG-Gabe werden Blutproben zur Testosteronbestimmung entnommen. Teilweise wird auch eine Dosisadaptation bei Kindern nach Alter durchgeführt.

Struktur ▶ **Testosteron**.

Molmasse ▶ **Testosteron**.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination ▶ **Testosteron**.

Halbwertszeit ▶ **Testosteron**.

Pathophysiologie Aufgrund seiner Ähnlichkeit mit dem luteinisierendem Hormon (LH; s. ▶ **Luteinisierendes Hormon**) stimuliert hCG die Testosteronsynthese und -sekretion der Leydig-Zellen des Mannes. Damit beweist ein ansteigendes Testosteron nach Injektion das Vorhandensein funktionellen Hodengewebes. Dies macht man sich in der Differenzialdiagnostik von Kryptorchismus und Anorchie zunutze. Das Ausmaß des Testosteronanstiegs korreliert zudem mit der Leydig-Zellfunktion, sodass Störungen an einem unzureichenden Anstieg erkannt werden können. Dies spielt insbesondere bei der diagnostischen Abklärung der verzögerten Pubertätsentwicklung eine Rolle.

Untersuchungsmaterial ▶ **Testosteron**.

Präanalytik ▶ **Testosteron**.

Analytik ▶ **Testosteron**.

Probenstabilität ▶ **Testosteron**.

Konventionelle Einheit ▶ **Testosteron**.

Internationale Einheit ▶ **Testosteron**.

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

Referenzbereich – Erwachsene Die Testosteronkonzentrationen steigen normalerweise um das 1,5- bis 2-Fache an (Männer bis 60 Jahre).

Referenzbereich – Kinder Die diagnostischen Entscheidungsgrenzen beim Testosteron hängen von Testprotokoll, der hCG-Dosis und auch vom Testosteronassay ab. Ein Testosteronanstieg auf >100 ng/dL (3,5 nmol/L) schließt meist eine Leydig-Zellinsuffizienz aus (präpubertäre Knaben). In einem ähnlichen Bereich (104 ng/dL, 3,6 nmol/L) an Tag 3 nach hCG lag nach einer Arbeit die Entscheidungsgrenze für die Abgrenzung einer verzögerten Pubertät vom hypogonadotropen Hypogonadismus (Sensitivität und Spezifität von 92 %).

Indikation

- Kryptorchismus
- Anorchie
- Verzögerte Pubertätsentwicklung

Interpretation S. Referenzbereiche und Pathophysiologie.

Diagnostische Wertigkeit Besonders bei der differenzialdiagnostischen Abklärung des Kryptorchismus ist die Rolle

des hCG-Tests belegt. In der Diagnostik der verzögerten Pubertätsentwicklung kommt der hCG-Test neben anderen Tests zum Einsatz, die Datenlage erlaubt jedoch derzeit nicht die Empfehlung eines Tests als Goldstandard.

Querverweise ▶ [Schwangerschaftstest im Urin](#)

Literatur

Abitbol L, Zborovski S, Palmert MR (2016) Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? Arch Dis Child 101(8):767–771
Davenport M, Brain C, Vandenberg C, Zappala S, Duffy P, Ransley PG, Grant D (1995) The use of the hCG stimulation test in the endocrine evaluation of cryptorchidism. Br J Urol 76(6):790–794

hCT

▶ [Calcitonin](#)

HCV

▶ [Hepatitis C-Virus \(HCV\)](#)

HCV-Ak

▶ [Hepatitis C-Virus \(HCV\)](#)

HCV-Antikörper

▶ [Hepatitis C-Virus \(HCV\)](#)

HCV-RNA

▶ [Hepatitis C-Virus \(HCV\)](#)

HCY

▶ [Homocystein](#)

HDaG

▶ [Hepatitis D-Virus \(HDV\)](#)

HDL

▶ [High Density Lipoprotein](#)

HDL-Bestimmung, homogen

▶ [High Density Lipoprotein](#)

HDL-Cholesterin

▶ [High Density Lipoprotein](#)

HDV

▶ [Hepatitis D-Virus \(HDV\)](#)

HDV-Ak

▶ [Hepatitis D-Virus \(HDV\)](#)

HDV-Antikörper

▶ [Hepatitis D-Virus \(HDV\)](#)

HDV-RNA

▶ [Hepatitis D-Virus \(HDV\)](#)

HE4

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

Head-Space Gaschromatographie

- ▶ [Gaschromatographie](#)

Heidelberger, Michael

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Lebensdaten US-amerikanischer Chemiker und Immunologe, geboren am 29. April 1888, gestorben am 25. Juni 1991, jeweils in New York City.

Verdienste Studium der Chemie an der Columbia University, NYC, und anschließende wissenschaftliche Tätigkeiten am Rockefeller Institute, an der Columbia University, Rutgers University und New York State University. Wissenschaftlicher Schwerpunkt war die quantitative Immunchemie, die zur Aufklärung der Chemie und Interaktion von Antigenen und Antikörpern geführt hat. Mit der von ihm entwickelten Präzipitinreaktion analysierte und identifizierte er die Serumkomponenten, die über Bindung an Kapselpolysaccharide von Bakterien deren Präzipitation bewirken. Diese Methode erlaubte die quantitative Analyse von Antigen-Antikörper-Reaktionen („Heidelberger-Kurve“). Heidelberger beschäftigte sich außer mit der quantitativen Immunchemie auch mit therapeutischen Anwendungen von Antiserum, konnte die Antikörper der Globulinfraktion zuordnen und schuf die experimentellen Grundlagen für Radioimmunoassay (RIA) und ELISA. Hochrangige nationale und internationale Auszeichnungen würdigen sein wissenschaftliches Wirken.

Literatur

Kabat EA (1992) Michael Heidelberger. *J Immunol* 148(1):301–307

Heidelberger-Kendall-Kurve

- ▶ [Heidelberger-Kurve](#)

Heidelberger-Kurve

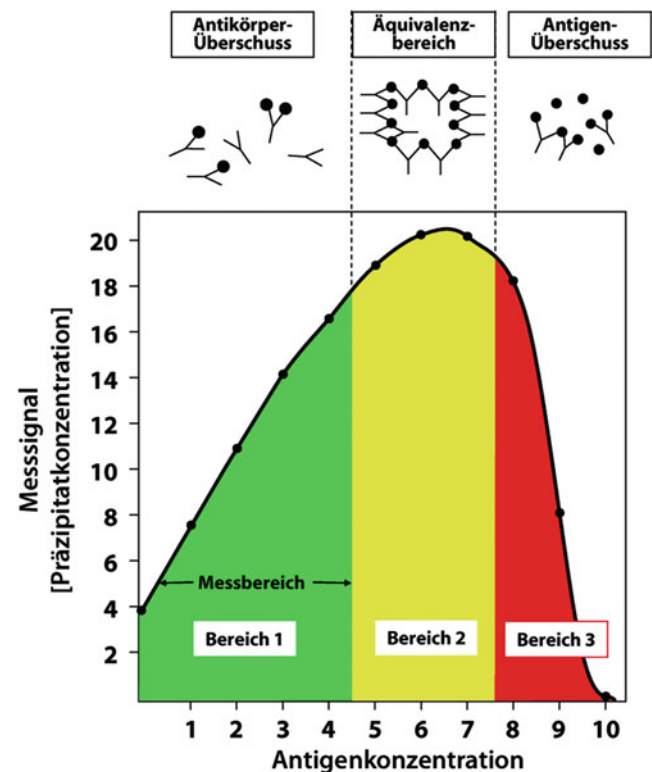
A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Heidelberger-Kendall-Kurve](#); [Präzipitationskurve](#), immunologische

Englischer Begriff Heidelberger curve

Definition Graphische Darstellung der quantitativen Beziehung zwischen Antigen und Antikörper bei der Immunpräzipitation.

Beschreibung Die u. a. von Heidelberger und Kendall (▶ [Heidelberger, Michael](#) und ▶ [Kendall, Edward Calvin](#)) ausgearbeiteten quantitativen Beziehungen der beiden Reaktionspartner ▶ [Antigen](#) und ▶ [Antikörper](#) bei der Immunkomplexbildung und nachfolgenden Präzipitation weisen drei Bereiche des Kurvenverlaufes auf (s. Abbildung):



Werden bei konstanter Antikörperkonzentration steigende Antigenmengen zugegeben (Bereich 1: aufsteigender Ast, Zone des Antikörperüberschusses) ergibt sich zunächst eine (nahezu) lineare Beziehung zwischen Präzipitatmenge und Antigenkonzentration. Die Antigenmenge ist im Bereich 1 nicht ausreichend, um alle Antikörper zu binden. Bei weiter steigender Antigenkonzentration nimmt die freie Antikörper-

konzentration im Überstand kontinuierlich ab bis zu einem Bereich, bei dem alle Antikörper durch das Antigen gebunden und unter Bildung eines Raumgitters kreuzvernetzt sind und sedimentieren (Bereich 2: Äquivalenzzone, maximale Präzipitatbildung). In diesem Bereich sind weder freies Antigen noch freier Antikörper nachweisbar. Bei weiterer Erhöhung der Antigenkonzentration nimmt die Präzipitatmenge wieder ab, und im Überstand wird zunehmend freies Antigen nachweisbar (Bereich 3: absteigender Ast, Zone des Antigenüberschusses). In diesem Bereich ist die Raumgitterbildung durch hohe Antigenkonzentrationen behindert, die entstehenden löslichen Immunkomplexe präzipitieren nicht. Die gemessene Präzipitatmenge ist in Bezug auf die vorliegende Antigenkonzentration falsch niedrig (► [High-Dose-Hook-Effekt](#)). Die zur Konzentrationsbestimmung von Plasmaproteinen in Lösungen angewandten Methoden der ► [Immunnephelometrie](#) und ► [Immunturbidimetrie](#) müssen so ausgelegt sein, dass sie im Bereich 1 der Heidelberger-Kurve (Antikörperüberschuss) messen, in der Antigenexzesszone (Bereich 3) sind falsch niedrige Messsignale zu erwarten. Die Präzipitationskurve nach Heidelberger und Kendall bildet somit die Grundlage quantitativer immunologischer Antigenbestimmungen in freier Lösung.

Literatur

Heidelberger M, Kendall FE (1932) Quantitative studies on the precipitation reaction. *J Exp Med* 55:555–561

Heinz-Innenkörper

H. Baum

Englischer Begriff Heinz bodies

Definition Denaturierte intraerythrozytäre Proteinausfällungen.

Beschreibung Heinz-Innenkörper sind der Zellmembran anliegende, globuläre Erythrozyteneinschlüsse, die nur mit Hilfe einer Supravitalfärbung nachweisbar sind. Heinz-Innenkörper sind insgesamt selten nachweisbar, weisen im positiven Fall jedoch auf instabile Hämoglobine bei Hämoglobinopathien, selten auch auf eine familiäre oder schwere toxische Hämolyse hin.

Literatur

Theml H, Diem H, Haferlach T (2002) Taschenatlas der Hämatologie, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 156

Heitzmann-Hämatoblasten

H. Baum

Definition Pluripotente Stammzelle der Hämatopoese des Knochenmarks.

Beschreibung Der Begriff „Hämatoblast“ beschreibt die pluripotente Stammzelle der Hämatopoese im Knochenmark, aus der alle Zellen der Myelopoese, Erythropoese, Megakaryopoese und Lymphopoese hervorgehen können. Der Begriff wurde bereits im Jahr 1872 von Carl Heitzmann geprägt: „Da ich wiederholt Gelegenheit haben werde, von den beschriebenen Bildungen zu sprechen, will ich, um wiederholte Beschreibungen zu vermeiden, für dieselben den Namen Hämatoblasten wählen.“

Literatur

Fatovic-Ferencic S (2000) The discovery of the hematoblast by Carl Heitzmann (1836–1896) in 1872. *Int J Dermatol* 39:632–635

Helical Peptide

H.-D. Haubeck

Synonym(e) [HELP](#)

Englischer Begriff helical peptide

Definition Das „helical peptide“ (HELP) entsteht beim proteolytischen Abbau von Kollagen Typ I im Knochen und ist ein Marker der Knochenresorption.

Beschreibung Kollagen Typ I (► [Kollagene](#)) ist mit einem Anteil von ca. 90 % der organischen Knochenmatrix das wichtigste Protein des Knochens. Dementsprechend lassen sich die durch proteolytischen Abbau von Kollagen Typ I entstehenden Degradationsprodukte als Marker des Knochenumbaus bzw. der Knochenresorption nutzen. Neben den carboxyterminalen und aminoterminalen Typ-I-Kollagen-Telopeptiden (CTx, CrossLaps und NTx) wurde bisher vor allem die Ausscheidung von Desoxypyridinolin (DPD) in den Urin gemessen. Im Gegensatz zu den Kollagenfragmenten aus den Telopeptiden von Kollagen Typ I wird mit HELP ein Peptid (aa 620-633) aus dem tripelhelikalen Bereich der α 1-Kette von Kollagen Typ I erfasst. Die Ausscheidung von

HELP in den Urin korreliert gut mit der Ausscheidung der carboxyterminalen und aminoterminalen Telo-peptide (CTx und NTx) obwohl HELP nicht nur im Kollagen Typ I des Knochens, sondern auch dem aus anderen Organen bzw. Geweben, z. B. der Haut, vorkommt.

Siehe auch ► [Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telo-peptid](#), ► [Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telo-peptid](#), ► [Aminoterminalen Typ-I-Kollagen-Telo-peptid](#).

Literatur

Taxel P, Fall PM, Prestwood KM et al (2004) Changes in urinary excretion of helical peptide during therapy for osteoporosis in older adults. Clin Chem 50:747–750

Helicobacter pylori

W. Stöcker

Synonym(e) *Campylobacter pylori*; *H. pylori*

Englischer Begriff helicobacter pylori

Beschreibung des Erregers Zuerst von Marshall und Warren (1983) aus Magenbiopsiematerial isoliert. Zunächst als *Campylobacter pylori* bezeichnet, später in *Helicobacter pylori* umbenannt. Gattung *Helicobacter*, Familie *Helicobacteriaceae*, Division der Proteobakterien.

Helicobacter pylori ist ein $3\text{--}4 \times 0,5\text{--}1,0 \mu\text{m}$ großes, gramnegatives, gebogenes, spiralförmiges Stäbchenbakterium, das sich aufgrund seiner 3–7 unipolaren Flagellen (2,5 μm lang, Durchmesser 30 nm) durch eine hohe Beweglichkeit auszeichnet. Eine Reihe von Virulenzfaktoren ist an der Pathogenese beteiligt. Charakteristisch ist die besonders hohe Ureaseaktivität, die das Überleben in der Magenschleimhaut durch Neutralisation der Magensäure über die Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid sichert. Intensiv erforscht sind die Pathogenitätsfaktoren VacA (vakuolisierendes Zytotoxin A) und CagA-Protein (Zytotoxin-assoziiertes Gen A), deren Präsenz signifikant stärker mit Folgekrankheiten (z. B. Magenkarzinomen) assoziiert ist. Reservoir für *Helicobacter pylori* ist ausschließlich der menschliche Magen.

Erkrankungen *Helicobacter pylori* ist nachweislich an der Pathogenese von chronisch atrophischer Gastritis, Ulcus ventriculi et duodeni und Adenokarzinom sowie MALT-Lymphom beteiligt. Es wurde deshalb 1994 durch die WHO (World Health Organisation) zum „Karzinogen erster Klasse“ ernannt.

Mehr als die Hälfte der adulten Weltbevölkerung trägt *H. pylori* in ihrem Gastrointestinaltrakt. In den Industrienationen beträgt die Infektionsrate 20–50 %, während sie in einigen Entwicklungsländern bei über 95 % liegt. *Helicobacter-pylori*-Infektionen werden mit einer Tripeltherapie aus 2 Antibiotika und einem Protonenpumpeninhibitor behandelt.

Analytik Invasive Testmethoden aus gastroendoskopischem Biopsiematerial:

- **Helicobacter-Ureaseschnelltest:** Biopsiematerial wird über eine pH-Wert-Änderung durch Farbumschlag eines Indikators auf Ureaseaktivität untersucht. Besonders geeignet für eine schnelle Primärdiagnostik (► [Harnstoff-Urease-Test](#)).
- **Histologie:** mikroskopische Darstellung von *H. pylori* in der Magenschleimhaut mittels HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin). Nachweis pathologischer Veränderungen (Aktivität und Chronizität). Einsatzgebiete: Primärdiagnostik und Therapiekontrolle.
- **Kultur:** Anzucht der Bakterien auf Spezialnährmedien über 5–7 Tage, aus frisch gewonnenen Magenschleimhautbiopsien.
- **PCR-Verfahren (► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)):** Erregernachweis durch Analyse der DNA, gleichzeitig können Antibiotikaresistenz-assoziierte Punktmutationen aufgedeckt werden. Damit ist eine Resistenzbestimmung auch dann möglich, wenn die konventionelle Kultivierung nicht gelingt.

Nicht invasive Methoden:

- **Stuhlantigentest:** Erreger werden mittels monoklonaler Antikörper im Stuhl bestimmt. Geeignet für Primärdiagnostik und Therapiekontrolle. Besonders für Kleinkinder die Methode der Wahl.
- **^{13}C -Harnstoff-Atemtest:** Oral zugeführter, markierter Harnstoff wird durch bakterielle Urease gespalten. Die $^{13}\text{CO}_2$ -haltige Expirationsluft wird nach 10 Minuten (50 mg ^{13}C -Harnstoff, Diabact UBT-Tabletten) bzw. 30 Minuten (75 mg ^{13}C -Harnstoff, aufgelöst im Getränk) aufgefangen und der relative Anstieg des $^{13}\text{CO}_2$ gegenüber $^{12}\text{CO}_2$ aus einer Atemprobe vor Einnahme des ^{13}C -Harnstoff gemessen (Bewertung s. Tabelle). Geeignet für Primärdiagnostik und Therapiekontrolle.

δ -Wert (‰) bei 75 mg ^{13}C -Harnstoff/ 30 Minuten	Bewertung
<2,5	Negativ
>4	Positiv
δ -Wert (‰) bei Diabact UBT-Tabletten/ 10 Minuten	
<1,3	Negativ
>1,7	Positiv

- **Serologie:** Indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) und ► [Enzymimmunoassay](#) besitzen für die Diagnostik einen geringeren Stellenwert als die Direktnachweise, sind jedoch hilfreich, wenn keine Indikation für eine Gastroskopie vorliegt sowie bei reduzierter Koloniedichte in der Magenschleimhaut. Spezifische Antikörper gegen die Virulenzfaktoren CagA und VacA können mittels ► [Immunblot](#) bestimmt werden.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Untersucht wird gastroscopisches Biopsiematerial. Es sollte bis zur Weiterverarbeitung in Spezialtransportmedien bei +4 bis +8 °C aufbewahrt werden. Direktnachweise sind innerhalb von 24 Stunden durchzuführen, Kulturen innerhalb von 6 Stunden anzulegen. Material nicht einfrieren!

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

In Deutschland befasst sich ein nationales Referenzzentrum mit *Helicobacter-pylori*-Infektionen.

Literatur

- Kist M, Glocker E, Suerbaum S (2005) Pathogenese, Diagnostik und Therapie der *Helicobacter-pylori*-Infektion. Bundesgesundheitsblatt 48:669–678
- Suerbaum S, Vogt K (2004) *Helicobacter*. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SH, Ullmann U (Hrsg) Medizinische Mikrobiologie, 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, S 291–295

Helicobacter-pylori-Antigen-Stuhltest

- [HpSA](#)

α-Helix

- [Proteinstruktur](#)

Heller, Johann Florian

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Lebensdaten Tschechischer Chemiker, geboren am 4. Mai 1813 in Iglau (Tschechien), gestorben am 21. November 1871 in Wien.

Verdienste Heller erhielt bereits während seiner Gymnasialzeit Unterricht in praktischer Chemie von seinem als Apotheker tätigen Vater, studierte Chemie in Prag, schloss mit einem pharmazeutischen Examen ab und promovierte im Jahr 1837 in Prag zum Dr. chem. Neben dem Studium der Chemie belegte Heller medizinische Vorlesungen und Kurse. Nach Übersiedlung nach Wien im Jahr 1838 widmete er sich dem Studium pathochemischer Prozesse und veranstaltete chemische Kurse für Medizinstudenten und private Kurse für Ärzte in der physiologischen und pathologischen Chemie und Mikroskopie. 1844 übernahm Heller die Leitung des Pathologisch-Chemischen Laboratoriums am Wiener Allgemeinen Krankenhaus, wurde aber erst 1855 zum offiziellen Leiter ernannt. Seine herausragenden Beiträge zur Klinischen Chemie (► [Klinische Chemie](#)) betreffen die programmatische Definition der Aufgaben der Klinischen Chemie, die Entwicklung neuer Testmethoden (z. B. ► [Heller-Ringprobe](#)), die systematische chemische Analyse von Körperflüssigkeiten in definierten Krankheitszuständen, die medizinische Interpretation klinisch-chemischer Befunde, die Organisation des Pathologisch-Chemischen Laboratoriums am Wiener Allgemeinen Krankenhaus sowie die Tätigkeit als Editor des ersten Journals der Klinischen Chemie („Hellers Archiv für physiologische und pathologische Chemie und Mikroskopie“, das in 6 Bänden zwischen 1844 und 1853 erschien). Heller betonte und entwickelte die pathologische Chemie als eine unverzichtbare adjuvante Disziplin für eine wissenschaftlich orientierte Medizin. Zusammen mit Scherer (► [Scherer, Johann Joseph von](#)) und Simon (► [Simon, Johann Franz](#)) gehört er zu den Begründern der Klinischen Chemie.

Literatur

- Schmalhofer J (1980) Das Werk von Johann Florian Heller mit besonderer Berücksichtigung der Entstehung des ersten pathologisch-chemischen Laboratoriums im Allgemeinen Krankenhaus und der Ernennung Hellers zum Vorsitzenden des Laboratoriums. Dissertation, Bonn

Heller-Ringprobe

W. G. Guder

Synonym(e) [Heller'sche Schichtprobe](#)

Englischer Begriff Heller reaction

Definition Methode zum qualitativen Nachweis von ► [Protein, gesamt im Urin](#) (► [Albumin im Urin](#))

Beschreibung Im Jahr 1852 beschrieb Heller (► [Heller, Johann Florian](#)) in Wien ein Verfahren, bei dem Urin nach Zusatz von einem Tropfen Salpetersäure entlang der Wand des Reagenzglases an der Grenzfläche einen scharf begrenzten weißen Ring bildete, der beim Mischen wieder verschwand und bei erneutem Zusatz von Salpetersäure wieder entstand.

Der Test wies damit ► [Albumin](#) nach mit einer Empfindlichkeit von 0,02 Promille(!), d. h. 20 mg/L. Das Verfahren hat sich aber wegen der kurz danach eingeführten ► [Kochprobe](#) nicht durchgesetzt.

Literatur

- Dall'Olio G, Dorizzi RM (2000) Diagnosis of diabetes mellitus at the Hospital of Venice in 1863. *Clin Chim Acta* 297:17–27
 Heller JF (1852) Über die Erkennung des Albumins, der Urate, der Knochenerde und einer eigentümlichen Proteinverbindung im Harn. *Arch physiol pathol Chemie Mikroskopie* 5:161–171

Heller'sche Schichtprobe

- [Heller-Ringprobe](#)

Helmzellen

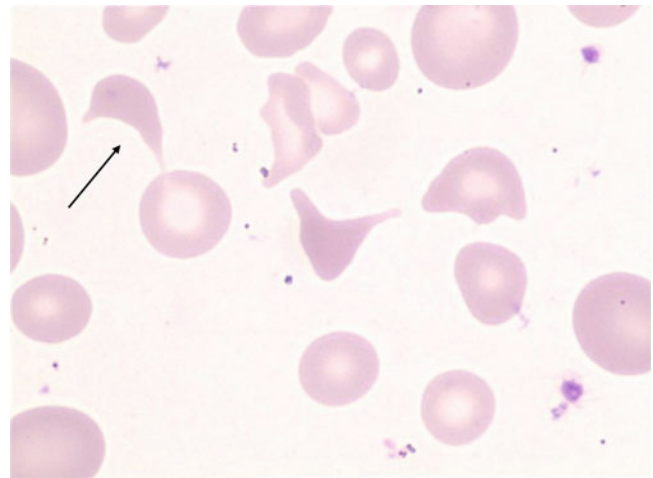
H. Baum

Synonym(e) [Fragmentozyten \(Sonderform\)](#); [Schistozyten](#)

Englischer Begriff helmet cell

Definition Fragmentozyt mit helmförmigem bis mondsichelförmigem Aussehen und ausgefranstem Rand an der konkaven Seite.

Beschreibung Helmzellen sind Fragmentozyten (► [Fragmentozyt](#)) mit einem spezifischen Aussehen. Die fragmentierten Erythrozyten erscheinen im Blutaussstrich mondsichelförmig (s. Abbildung, *Pfeil*), wobei die konkave Seite dieser Zelle einen ausgefransten Randsaum aufweist und somit das Aussehen des Erythrozytenfragments an einen Helm erinnert:



Helmzellen sind, wie alle anderen Formen fragmentierter Erythrozyten, ein Hinweis auf eine intravasale Hämolyse oder mechanische Schädigung der Erythrozyten.

Literatur

- Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) *Praktische Blutzell Diagnostik*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 172

HELP

- [Helical Peptide](#)

Hemizygotie

J. Arnemann

Synonym(e) [Vorkommen einer Genkopie](#)

Englischer Begriff hemizygoty

Definition Hemizygotie beschreibt den Zustand, dass ein Allel eines Gens nur auf einem Chromosom vorkommt, wo andersweitig 2 Allele auf 2 Chromosomen vorkommen.

Beschreibung Hemizygotie bezieht sich insbesondere auf das Y-Chromosom, bei dem eine konstitutionelle Hemizygotie vorliegt und Y-spezifische Gene nicht auf dem X-Chromosom zu finden sind. Im Gegensatz zur konstitutionellen gibt es aber auch noch eine funktionelle Hemizygotie, bei der ein Chromosom bzw. Gen inaktiviert ist, beispielsweise durch X-Inaktivierung (bei den Gonosomen) oder auch durch einen parentalen Imprinting-Effekt (bei Autosomen).

Literatur

Alberts B et al (2002) Molecular biology of the cell, 4. Aufl. Garland Science, New York

Hemker-Thrombinbildungspotenzial

► [Endogenes Thrombinbildungspotenzial](#)

Hemmkörperteste

T. Stief

Definition Hemmkörperteste erfassen Inhibitoren gegen einzelne Gerinnungsfaktoren oder diagnostizieren ein Lupus-Antikoagulans (Antikörper gegen Phospholipid-bindende Proteine wie β 2-Glykoprotein 1 oder Prothrombin oder gegen Phospholipide wie Cardiolipin). Bedeutende Hemmkörperteste sind der ► [Plasmamischtest](#) oder Plasmatauschversuch, die ► [Kaolin Clotting Time \(KCT\)](#) und die ► [Russel Viper Venom Time \(RVVT\)](#).

Hemojuvelin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [HJV](#); [HFE2](#)

Englischer Begriff hemojuvelin

Definition Transmembranöses Protein mit Funktionen im Eisenstoffwechsel und durch Mutationen von pathogenetischer Relevanz für die juvenile Hämochromatose.

Beschreibung Hemojuvelin ist ein transmembranöses, sowohl ein RGD-Motif (Arg-Gly-Asp) als auch eine partielle ► [Von-Willebrand-Faktor](#)-Typ-D-Domäne aufweisendes Protein, das in fetaler und adulter Leber, aber auch in Herz- und Skelettmuskulatur exprimiert wird. Das Gen ist auf Chromosom 1q21 lokalisiert. Durch differenzielles RNA-Spleißen werden verschiedene Genprodukte gebildet, die in ihrer Größe variieren, wobei das größte Produkt insgesamt 425 Aminosäuren umfasst. Die einzelnen Genprodukte sind in die Eisenhomöostase funktionell involviert, wahrscheinlich durch Induktion der ► [Hepcidin](#)-Expression. Mutationen von HJV, die mit niedrigen Hepcidin-

konzentrationen einhergehen, sind wie die des Hepcidins pathogenetisch für die juvenile Hämochromatose relevant. Die durch solche Mutationen hervorgerufene Hämochromatose wird autosomal rezessiv vererbt. Jedoch können auch heterozygot auftretende Mutationen die ► [Penetranz](#) einer Hämochromatose erhöhen, falls weitere Mutationen in anderen Genen des Eisenstoffwechsels (z. B. Hämochromatosegen) vorhanden sind.

Literatur

Liu J, Pu C, Lang L et al (2016) Molecular pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Histol Histopathol* 31(8):833–840
 Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH et al (2004) Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 36:77–82
 Pietrangelo A (2015) Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin. *Gastroenterology* 149(5): 1240–1251

HEMPAS-Antigen

H. Baum

Synonym(e) [N-Acetylglucosaminyltransferase-Mangel](#)

Englischer Begriff HEMPAS antigene

Definition Genetisch bedingter Mangel an *N*-Acetylglucosaminyltransferase mit typischer morphologischer Erythrozytenabnormalität und Lyse der Erythrozyten im angesäuerten Blut.

Beschreibung HEMPAS ist ein Akronym und steht für „Hereditary Erythroblastic Multinuclearity associated with Positive Acidified Serum test“. Es beschreibt die Besonderheiten der „Kongenitalen Dyserythropoetischen Anämie Typ II“. Durch den Mangel an *N*-Acetylglucosaminyltransferase sind die Erythrozyten an ihrer Oberfläche zu wenig glykosyliert. Dies führt zur Freilegung von Neoantigenen, die durch natürlich vorkommende IgM-Antikörper, die zur Komplektaktivierung führen, erkannt werden und somit die Erythrozyten lysieren. Diese Lyse kann in vitro durch Ansäuerung des Bluts (pH 6,8) induziert werden.

Literatur

Beutler E, Valentine WN (1991) The congenital dyserythropoietic anemias – congenital dyserythropoietic anemia type II (HEMPAS). In: Williams WJ, Beutler E, Ersler AJ et al (Hrsg) *Hematology*, 4. Aufl. International Edition, McGraw-Hill, New York, S 330

Henderson, Lawrence Joseph

O. Müller-Plathe

Lebensdaten Amerikanischer Physiologe, geboren am 3. Juni 1878 in Lynn, USA, gestorben am 10. Februar 1942.

Verdienste Professor für Physiologie in Harvard. Er beschrieb im Jahr 1908 die physiologische Bedeutung der Kohlensäure für die Pufferung des Bluts mit Hilfe des 1867 von Guldberg und Waage formulierten Massenwirkungsgesetzes. Weiterentwicklung durch Hasselbalch (► [Hasselbalch, Karl Albert](#)).

Literatur

Henderson LJ (1908) The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am J Physiol* 21:427–448

Henderson-Hasselbalch-Gleichung

► [Säure-Basen-Stoffwechsel](#)

Heparanase

H.-D. Haubeck

Synonym(e) [Endo- \$\beta\$ -D-glukuronidase](#); [Heparansulfat-Endoglykosidase](#)

Englischer Begriff heparanase

Definition Heparanase ist eine Endoglykosidase, die spezifisch Heparansulfatketten von Zelloberflächen- und Basalmembran-Heparansulfat-Proteoglykanen spaltet und an wichtigen biologischen Prozessen wie der Tumorinvasion und Metastasierung beteiligt ist.

Beschreibung ► [Heparansulfat-Proteoglykane](#) (HS-PG) sind wichtige Bestandteile von Basalmembranen und kontrollieren die Zellmigration. Im Rahmen von Entzündungs- und Immunreaktionen müssen Entzündungs- und Immunzellen, d. h. neutrophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten, aus den Blutgefäßen in das Entzündungsgebiet auswandern und hierfür die Basalmembranen überwinden. Für die Basalmembranpassage ist es notwendig, die Basalmembran lokal zu degradieren und insbesondere die Heparansulfatketten der HS-PG abzubauen. Dementsprechend wird Heparanase von einer Reihe von Zelltypen, vor allem Leukozyten, Thrombozyten, aber

auch vielen Tumorzellen, exprimiert. Durch eine Hemmung der Heparanase lassen sich daher nicht nur Entzündungsreaktionen, sondern auch die Invasion und Metastasierung von Tumoren hemmen. Die hohe Expression von Heparanase durch Tumorzellen ist ein prognostischer Marker z. B. beim Pankreaskarzinom. Die Entwicklung geeigneter Heparanaseinhibitoren bildet, insbesondere weil beim Menschen lediglich ein Gen für die Heparanase existiert, einen neuen interessanten Ansatz in der Tumorthherapie.

Heparanase wird zunächst als inaktives Proenzym von ca. 65 kDa gebildet. Aus diesem Proenzym wird proteolytisch ein 6-kDa-Fragment herausgeschnitten, und die beiden entstehenden 8- und 50-kDa-Fragmente bilden das aktive Heterodimer. Heparanase spaltet Heparansulfat und Heparin nur an wenigen definierten Schnittstellen der Polysaccharidkette. Dementsprechend können auf Zelloberflächen, in der Basalmembran, aber insbesondere in der extrazellulären Matrix an Heparansulfat gebundene Zytokine und Wachstumsfaktoren (z. B. bFGF) freigesetzt werden und damit Prozesse wie die Angiogenese, aber auch Wundheilungs- und Reparaturprozesse steuern.

Für die Messung der Heparanase steht ein Enzymimmunoassay verfügbar.

Literatur

Hulett MD, Freeman C, Hamdorf BJ et al (1999) Cloning of mammalian heparanase, an important enzyme in tumor invasion and metastasis. *Nat Med* 5:803–809

Rohloff J, Zinke J, Schoppmeyer K et al (2002) Heparanase expression is a prognostic indicator for postoperative survival in pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 86:1270–1275

Heparansulfat-Amyloid-Ablagerung

► [Amyloid-Protein-Fehlfaltung](#)

Heparansulfat-Endoglykosidase

► [Heparanase](#)

Heparansulfat-Proteoglykane

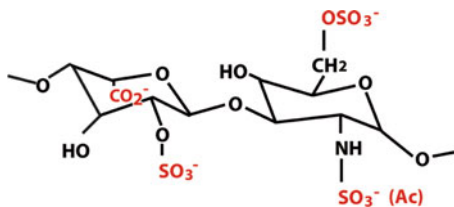
H.-D. Haubeck

Englischer Begriff heparan sulfate proteoglycans; heparan sulphate proteoglycans

Definition Heparansulfat-Proteoglykane bilden eine große, heterogene Gruppe von Proteoglykanen, die an zahlreichen

wichtigen biologischen Prozessen, wie der Kontrolle von Zellproliferation und Differenzierung, von Tumordinvasion und Metastasierung, aber auch der Kontrolle des Gerinnungssystems, beteiligt sind.

Beschreibung Heparansulfat-Proteoglykane bilden eine heterogene Familie von komplexen Makromolekülen, deren Grundstruktur aus einem Core-Protein besteht, an das eine oder mehrere Heparansulfat-Glykosaminoglykan-Ketten gebunden sind. Die Heparansulfatketten bestehen, wie das eng verwandte Heparin (► [Heparin und Heparinoide](#)), aus repetitiven Disaccharideinheiten aus *N*-Acetyl-Glukosamin und Glukuronsäure bzw. der C5-epimeren Iduronsäure, wie die folgende Abbildung zeigt:

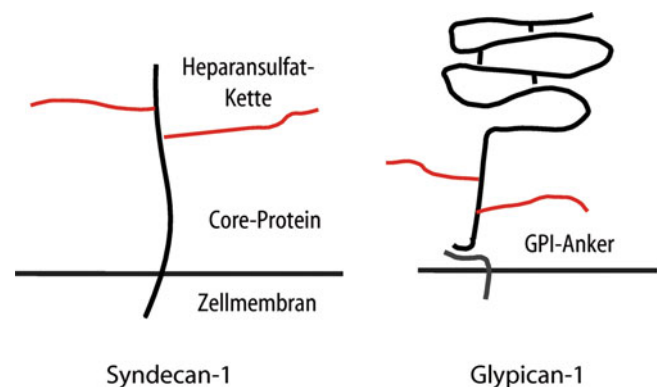


Diese Heparansulfatketten unterliegen während der Biosynthese umfangreichen Modifikationen, welche die Ausbildung spezifischer Domänen für die Interaktion mit zahlreichen Liganden ermöglichen. Dabei erfolgt, im Anschluss an die Synthese der Bindungsregion (linkage region: Glukuronsäure-Galaktose-Galaktose-Xylose) an spezifischen Serinresten des Core-Proteins, die Kettenverlängerung durch die Polymerasen EXT1 und EXT2. Beide Polymerasen besitzen Glukuronyl-Transferase- und *N*-Acetyl-Glukosamin-Transferase-Aktivität und bilden ein Dimer, das für die maximale Transferaseaktivität benötigt wird. Beim Menschen führt ein heterozygoter Defekt des EXT1-Gens zum Auftreten von multiplen Exostosen, d. h. benignen Knochentumoren, und weiteren Skelettanomalien, während ein homozygoter EXT1-Gendefekt nicht beschrieben ist. Wahrscheinlich ist dieser Gendefekt letal, wie bei EXT1-defizienten (Knock-out-) Mäusen, die in der frühen Embryonalphase (Gastrulationsphase) versterben. Die wachsende Heparansulfatkette wird durch verschiedene Enzyme (NDST, C5-Epimerase, Sulfotransferasen) weiter modifiziert, wobei der NDST (Glucosaminyl-*N*-Deacetylase/*N*-Sulfotransferase), die die Acetylgruppe von *N*-Acetyl-Glukosamin durch eine Sulfatgruppe ersetzt, eine Schlüsselrolle zukommt, da die weiteren Modifikationen nur in der Nachbarschaft solcher *N*-Sulfatgruppen erfolgen. Die Bedeutung dieser verschiedenen Modifikationen ergibt sich aus dem Phänotyp der entsprechenden gendefizienten (Knockout-)Mäuse, z. B. der fehlenden Nierenbildung (renale Agenesie) beim 2-*O*-Sulfotransferase-Defekt. Das Ergebnis des komplexen biosynthetischen Prozesses sind Heparansulfatketten, auf denen Cluster von *N*- und *O*-sulfatierten Zuckerresten durch nicht modifizierte Bereiche getrennt werden. Diese Cluster bilden spezifische Domänen

für die Interaktion mit zahlreichen Liganden, zu denen neben Zytokinen und Wachstumsfaktoren (FGFs, VEGF, TGF- β 1, TGF- β 2, PDGF, IL-8 etc.) Komponenten der extrazellulären Matrix, Proteasen, Proteaseinhibitoren, Lipasen, Lipoproteine, Gerinnungsfaktoren, aber auch virale Proteine gehören. Ein Beispiel ist ein Pentasaccharid in Heparin und Heparansulfat, das eine 3-*O*-Sulfatgruppe enthält und spezifisch Antithrombin III (AT-III) bindet. Diese Bindung induziert eine Konformationsänderung im AT-III-Molekül, die zu einem starken Anstieg der AT-III-Aktivität, d. h. der Inaktivierung von Thrombin und Faktor Xa, führt.

Heparansulfat-Proteoglykane kommen in fast allen Zellen und Geweben vor. Sie sind ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen (s. Abbildung), Basalmembranen und der extrazellulären Matrix.

Struktur von Zelloberflächen-Heparansulfat-Proteoglykanen (HS-PG):



Verschiedene Familien von Heparansulfat-Proteoglykanen wurden beschrieben. Neben ► [Perlecan](#) und ► [Agrin](#), die überwiegend in Basalmembranen vorkommen, sind hier die Familie der ► [Syndecane](#) (Syndecan 1–4) und die Familie der ► [Glypicane](#) (Glypican 1–6) zu nennen. Während die Syndecane in der Zellmembran über eine klassische Transmembrandomäne verankert sind, besitzen die Glypicane einen Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol-Anker. Zellmembranständige Heparansulfat-Proteoglykane, zu denen auch ► [Betaglykan](#) gehört, besitzen vielfältige Aufgaben u. a. als Corezeptoren für Zytokine und Wachstumsfaktoren.

Literatur

- Esko JD, Lindahl U (2001) Molecular diversity of heparan sulfate. *J Clin Invest* 108:169–173
- Esko JD, Selleck SB (2002) Order out of chaos: assembly of ligand binding sites in heparan sulfate. *Annu Rev Biochem* 71:435–471
- Forsberg E, Kjellen L (2001) Heparan sulfate: lessons from knockout mice. *J Clin Invest* 108:175–180
- Kramer KL, Yost HJ (2003) Heparan sulfate core proteins in cell signaling. *Annu Rev Genet* 37:461–484
- Park PW, Reizes O, Bernfield M (2000) Cell surface heparan sulfate proteoglycans: selective regulators of ligand receptor encounters. *J Biol Chem* 275:29923–29926

Heparin, gepuffertes

W. G. Guder

Synonym(e) Elektrolyt-stabilisierte Heparinlösung; Elektrolyt-balancierte Heparinlösung

Englischer Begriff electrolyte balanced heparin solution; buffered heparin solution

Definition Bei Anwendung von Heparin zur Gewinnung von Blutproben für die Messung von Elektrolyten und Blutgasen im Vollblut verwendete Heparinlösung, die in Zusammensetzung und pH-Wert normalem Plasma angepasst ist.

Beschreibung Bei Gewinnung von arteriellem, venösem oder kapillärem Blut für die Blutgas- und Elektrolytanalyse wird oft gelöstes Heparin verwendet. Um eine Verdünnung der Messergebnisse oder Veränderungen durch atypischen pH der Heparinlösung zu vermeiden, wurden von der IFCC Heparinlösungen empfohlen, deren Lösungsmittel folgender Zusammensetzung entsprechen:

- Natrium: 120–150 mmol/L
- Kalium: 3,5–4,5 mmol/L
- Ionisiertes Calcium: 1,2–1,4 mmol/L
- Chlorid: 100–130 mmol/L
- pH: 6,0–8,0

Die Lösung darf keine Calcium-bindenden Anionen enthalten (Phosphat, Carbonat, Sulfat).

Literatur

Burnett RW, Covington AK, Fogh-Andersen N et al (1995) Approved IFCC recommendations on whole blood sampling for simultaneous determination of pH, blood gases and electrolytes. Eur J Clin Chem Clin Biochem 33:247–253

Heparin und Heparinoide

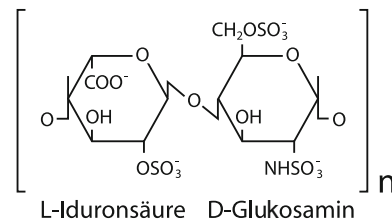
T. Stief und P. Kiefer

Synonym(e) Fraktioniertes Heparin; Niedermolekulares Heparin; Unfraktioniertes Heparin

Englischer Begriff heparin; low-molecular-weight heparin (LMWH)

Definition Heparine und Heparinoide sind hochsulfatierte Polysaccharide, die als Kofaktoren zum Antithrombin-3 die Gerinnung durch Inhibition der Faktoren IIa oder Xa (F2a/F10a) hemmen.

Beschreibung Heparin ist ein sulfatiertes Glykosaminoglykan (SGAG; s. ► [Glykosaminoglykane](#)), das aus einem Gemisch unverzweigter Ketten von 15–100 alternierend verbundenen, sulfatierten Monosaccharideinheiten von L-Iduronsäure und D-Glukosamin besteht. Nachfolgend ist die häufigste Disaccharideinheit dargestellt, die bis zu 90 % der Struktur des Heparins aus Rinderlunge und 70 % aus der Schweinemukosa repräsentiert.

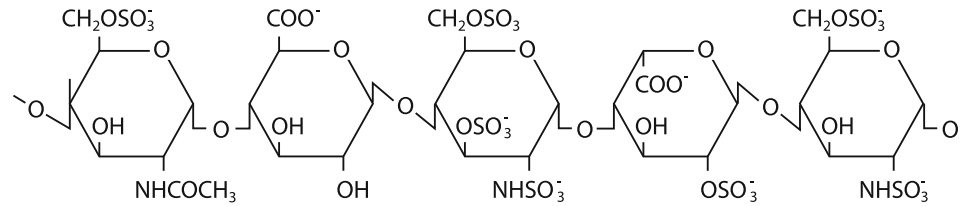


Natürlicherweise wird viel Heparin in Mastzellen von Geweben gefunden, die einen direkten Kontakt zur Außenwelt haben (Darm, Lunge, Haut). Heparansulfat, ein dem Heparin ähnliches SGAG, findet sich hingegen auf Endothelzellen und hat antikoagulatorische Aktivität. Die in der Therapie eingesetzten Heparine oder Heparinoide werden in der Regel aus Schweinemukosa gewonnen. Heparin bindet an Antithrombin-3 (AT3), wodurch sich die AT3-Konformation so ändert, dass die Inaktivierung von Thrombin oder F10a stark beschleunigt wird. Die Bindung an AT-3 wird bewirkt durch eine spezifische Pentasaccharidsequenz in der Heparin/Heparansulfatkette. Während für die Inhibition des F10a die alleinige Bindung von SGAG an AT3 genügt, muss für die Hemmung von ► [Thrombin](#) ein ternärer Komplex aus AT3, Thrombin und SGAG entstehen. Hierzu ist in der Regel eine Minimallänge von mindestens ca. 18 Monosaccharideinheiten nötig. Niedermolekulare Heparine bestehen aus 5–17 Monosacchariden (Molmasse im Mittel: 4–6,5 kDa), während unfraktioniertes Heparin aus bis zu 100 Monosacchariden besteht (mittlere Molmasse: ca. 18 kDa). Danaparoid ist niedermolekulares Heparinoid, das aus einem Gemisch verschiedener SGAG (84 % Heparansulfat, 12 % Dermatansulfat, 4 % Chondroitinsulfat) besteht. Die Halbwertszeit in Blut von LMWH ist gegenüber Heparin (ca. 60 min) ca. 3-mal, die von Danaparoid ca. 20-mal länger. Als relativ großes Polyanion triggert unfraktioniertes Heparin die Kontaktphase („altered matrix“) der Gerinnung wesentlich stärker als LMWH.

Mittlerweile steht ein vollsynthetisches Pentasaccharid (Fondaparinux) mit der Sequenz der AT3-Bindungssequenz zur Verfügung (Abb. 1).

Wie LMWH und Danaparoid hat Fondaparinux eine 100 %ige Bioverfügbarkeit, es besitzt eine Halbwertszeit

Heparin und Heparinoide,
Abb. 1 Pentasaccharidsequenz
 von Heparin



(HWZ) von 15 h. Eine starke (therapeutische) Antikoagulation scheint für Fondaparinux schwierig zu erreichen, wohl aber durch LMWH. Danaparoid und LMWH werden im Wesentlichen renal ausgeschieden. Fondaparinux, Danaparoid oder LMWH haben keinen oder nur einen geringen Effekt auf Routinegerinnungstests wie die APTT, PT oder TZ, daher müssen Therapien mit diesen Antikoagulanzen, wenn erforderlich (bei Schwangerschaft, Niereninsuffizienz, erhöhtes Blutungs- oder Thromboserisiko) über ihre Anti-Xa-(Gerinnungs-)Aktivität überwacht werden, zum Beispiel im F2a/F10a Generierungstest EXCA oder INCA.

Literatur

- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al (2001) Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 119:64S–94S
- Stief TW, Ajib S, Renz H (2008a) Loss of anticoagulant action of ultra-low-dose heparin. *Hemostasis Laboratory* 1:135–142
- Stief TW, Ajib S, Renz H (2008b) The sensibility of individual plasma to heparins. *Hemostasis Laboratory* 1:143–157

Heparinate als Antikoagulanzen

- ▶ [Antikoagulanzen in vitro](#)

Heparincofaktor II

T. Stief

Synonym(e) HC2

Englischer Begriff heparin cofactor 2; HC2

Definition Heparincofaktor II (HC2) ist ein Serinproteaseinaktivator, der von den Gerinnungsfaktoren insbesondere ▶ [Thrombin](#) hemmt, verglichen mit AT3 ist HC2 allerdings von stark untergeordneter Bedeutung.

Beschreibung HC2, ein 66-kDa-Glykoprotein, ist ein physiologischer Serinproteaseinaktivator (Serpine), der neben Thrombin noch Kathepsin und Chymotrypsin inaktiviert.

HC2 wird in der Leber synthetisiert und zirkuliert im Blutplasma in einer Konzentration von ca. $1,2 \pm 0,4 \mu\text{M}$. Die Halbwertszeit beträgt ca. 2,5 Tage.

Die eigentliche Funktion des Serpins ist nicht klar: Die Prävalenz eines HC2-Mangels scheint in thrombotischen Patienten nicht höher zu sein als in der Kontrollgruppe, weshalb aktuell bei Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen eine Routinetestung für einen HC2-Mangel nicht empfohlen wird.

Literatur

- Tollefsen DM (2002) Heparin cofactor II deficiency. *Arch Pathol Lab* 126:1394–1400

Heparin-Konzentration, Blut

- ▶ [Anti-Xa-Aktivität](#)

Hepatic nuclear factor 1- α

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) HNF-1 α

Englischer Begriff hepatic nuclear factor 1-alpha

Definition Homeobox-Domain-Transkriptionsfaktor, der zuerst in der Leber gefunden wurde, aber auch in anderen Geweben einschließlich des Pankreas exprimiert wird.

Molmasse 67,4 kDa; 3 Isoformen (A, B, C), die durch alternatives Splicing entstehen.

Beschreibung Defekte von HNF-1 α führen zum „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) Typ III. Die Defekte gehen mit einer gestörten Insulinsekretion und Menge von pankreatischen β -Zellen einher.

Literatur

- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS (2001) Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 345:971–980
- Hattersley AT, Patel KA (2017) Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 60:769–777

Hepatic nuclear factor 1-β

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) [HNF-1β](#); [Hepatocyte nuclear factor-2](#)

Englischer Begriff hepatic nuclear factor 1-beta

Definition Homeobox-Domain-Transkriptionsfaktor, der zuerst in der Leber gefunden wurde, aber auch in anderen Geweben einschließlich des Pankreas exprimiert wird.

Molmasse 61,3 kDa; 3 Isoformen (A, B, C), die durch alternatives Splicing entstehen.

Beschreibung Defekte des HNF-1β führen zum „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY), der auch als Typ-V- oder HNF-1β-MODY bezeichnet wird. Die Defekte gehen mit einer gestörten Regulation der Insulinsekretion und Entwicklung von pankreatischen Beta-Zellen einher. HNF-1β ist in ein regulatorisches System mit HNF-1α und HNF-4α eingebunden. Anders als Defekte dieser beiden Transkriptionsfaktoren verursachen HNF-1β-Defekte zusätzlich progrediente, renale Störungen bis zur Niereninsuffizienz.

Literatur

- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS (2001) Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 345:971–980
- Hattersley AT, Patel KA (2017) Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 60:769–777

Hepatic nuclear factor 4-α

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) [HNF-4α](#)

Englischer Begriff hepatic nuclear factor 4-alpha

Definition Transkriptionsfaktor, der zuerst in der Leber gefunden wurde, aber auch in anderen Geweben einschließlich des Pankreas exprimiert wird.

Molmasse 51,7 kDa; 4 Splicevarianten: HNF-4α-1, HNF-4α-2, HNF-4α-3, HNF-4α-4.

Beschreibung Defekte von HNF-4α führen zum „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY), der auch als Typ-I- oder HNF-4α-MODY bezeichnet wird. Die Defekte gehen mit einer gestörten Regulation der Insulinsekretion und Entwicklung von pankreatischen Beta-Zellen einher. HNF-4α ist an der Regulation von HNF-1α beteiligt, wodurch Defekte zu einem ähnlichen Phänotyp führen.

Literatur

- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS (2001) Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 345:971–980
- Hattersley AT, Patel KA (2017) Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*. 60:769–777

Hepatische Lipase

► [Lipase, hepatische](#)

Hepatischer Eisenindex

► [Leber-Eisen-Index](#)

Hepatitis A-Impfung

► [Hepatitis A-Virus \(HAV\)](#)

Hepatitis A-Virus (HAV)

A. Ehling, B. Gierten und T. Arndt

Synonym(e) [HAV](#); [Hepatovirus A](#)

Englischer Begriff hepatitis A virus; hepatovirus A

Beschreibung des Erregers Feinstone et al. entdeckten den Erreger der Hepatitis A 1973 in Stuhlproben von Hepatitis A-Viren Patienten. Es handelt sich um ein sphärisches, ca. 30 nm großes Virus ohne Hüllmembran mit einzelsträngigem RNA-Genom. HAV ist eine Spezies der Gattung *Hepatitisvirus* und gehört zur Familie *Picornaviridae*. Es ist ubiquitär verbreitet, besonders in Ländern mit niedrigen Hygienestandards. Hauptwirt ist der Mensch. Das Virus ist äußerst stabil gegenüber thermischen Einflüssen, Säuren oder Desinfektionsmitteln. Nach der offiziellen Taxonomie ist das Virus seit 2014 als Hepatovirus A zu bezeichnen.

Erkrankungen Die Übertragung der Hepatitis A-Viren erfolgt fäkal-oral (Schmierinfektion, kontaminierte Nahrung). Via Gastrointestinaltrakt gelangt das Virus in die Hepatozyten, wo es sich vermehrt und anschließend über die Galle mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Auch eine Übertragung durch Geschlechtsverkehr ist möglich.

Besonders betroffen sind hierbei Männer, die Sex mit Männern haben (MSM). Die Infektion verläuft unterschiedlich. Vor allem bei Kindern sind asymptomatische Verläufe beschrieben. Typischer Verlauf: Nach einer Inkubationszeit von ca. 15–50 Tagen treten allgemeines Krankheitsgefühl und gastrointestinale Symptome, gelegentlich begleitet von erhöhten Temperaturen, auf. Anschließend kann eine ikterische Phase folgen, in der es zu Transaminaseerhöhungen, Ikterus, Cholestase, Hepato- und häufig auch Splenomegalie kommt. Diese Phase kann Tage bis einige Wochen andauern. In einigen Fällen sind auch über Monate anhaltende Verläufe bekannt, die in der Regel ohne Komplikationen ausheilen. Sehr selten kommt es zu fulminanten Hepatitiden mit letalem Ausgang. Die Therapie erfolgt symptomatisch. Ungefähr 2 Wochen vor und bis etwa 1 Woche nach der ikterischen Phase ist der Erkrankte als infektiös zu betrachten. Nach einer Infektion besteht lebenslange Immunität. Prophylaktisch ist eine Impfung möglich (s. aktuelle STIKO-Empfehlungen).

Analytik Kultur: Die kulturelle Anzucht ist als Routineverfahren nicht geeignet.

Direktnachweis: HAV-Antigen lässt sich im Stuhl mittels Immunoassay, HAV-RNA mittels NAT (Nukleinsäureamplifikationstechnik) in Stuhl (bevorzugtes Material) und Blut nachweisen. Der Antigennachweis wird zunehmend durch die NAT verdrängt.

Serologie: Je nach Hersteller und Testsystem werden Immunoassays zum Nachweis von HAV-IgG-Ak oder Total HAV-Ak (IgG und IgM-Ak) und zusätzlich HAV-IgM-Ak zum Nachweis einer akuten Infektion angeboten.

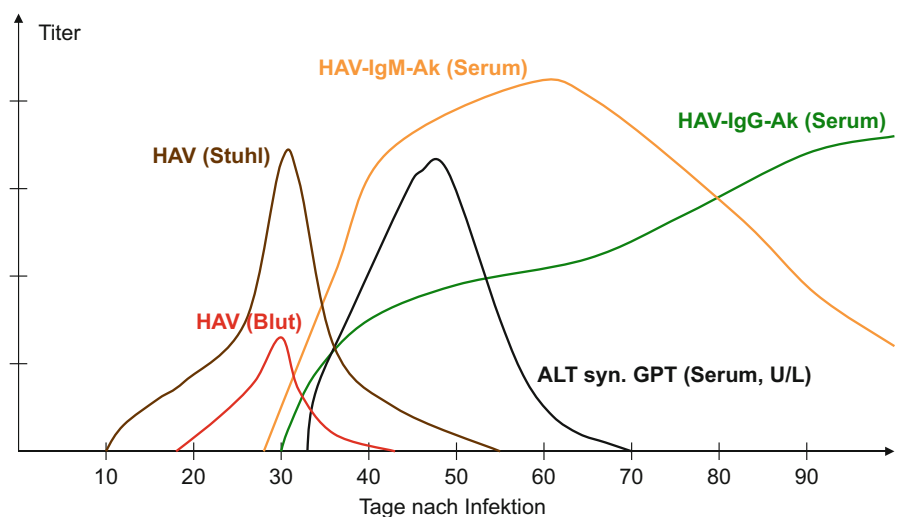
Untersuchungsmaterial und Probenstabilität Direktnachweis: Lagerung der Stuhlproben bei +4 °C oder –20 °C; EDTA-Blut bei +4 °C, besser zentrifugieren und Plasma bei –20 °C einfrieren.

Serologie: Serum, Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen und bei –20 °C ein Jahr stabil.

Diagnostische Wertigkeit Bei einer akuten Infektion sind HAV-IgM- und IgG-Ak meist schon zu Beginn der klinischen Symptomatik nachweisbar. HAV-IgM-Ak persistieren für 3–4 Monate. Auch kurz nach einer Impfung gegen Hepatitis A sind HAV-IgM-Ak häufig nachweisbar. Ein positives Ergebnis im HAV-IgM-Assay spricht somit für eine akute oder kurz zurückliegende Infektion oder Reaktion auf eine kürzliche Hepatitis A-Impfung (Impfanamnese!). Der alleinige Nachweis von HAV-IgG-Ak oder Total-HAV-Ak (IgG- und IgM-Ak) bei negativem IgM-Ak spricht in der Regel für eine Immunität nach zurückliegender HAV-Infektion oder Impfung (aktiv oder passiv durch Immunglobulingabe). Bei Säuglingen ist auch an mütterliche Leihantikörper zu denken. Der direkte Erregernachweis ist beweisend für eine akute Infektion. Der HAV-RNA-Nachweis gelingt bereits vor Beginn der klinischen Symptomatik. Im Stuhl ist HAV-RNA

Hepatitis A-Virus (HAV),

Abb. 1 Titerverlauf von Hepatitis A-Virus in Stuhl und Blut sowie der HAV-IgM- und -IgG-Antikörper nach einer Hepatitis A-Virus-Infektion. ALT, Alanin-Aminotransferase als Marker der hepatozellulären Schädigung (nach: Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit Hepatitis A-Virus 2001)



früher und länger nachweisbar als im Blut, weshalb Stuhl das bevorzugte Probenmaterial für den Nukleinsäurenachweis ist.

Die Abb. 1 zeigt den Verlauf der Titer von Hepatitis A-Virus in Stuhl und Blut sowie der HAV-IgM- und -IgG-Antikörper nach einer Hepatitis A-Virus-Infektion.

Literatur

- Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit Hepatitis-A-Virus (HAV) Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2001 44:844–850 © Springer 2001. http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/stHAV.pdf?__blob=publicationFile
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH (1973) Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 182(4116):1026–1028
- RKI-Ratgeber für Ärzte. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisA.html#doc2374552bodyText2. Zugegriffen am 05. 04. 2018

Hepatitis B-Impfung

► Hepatitis B-Virus (HBV)

Hepatitis B-Virus (HBV)

A. Ehling, B. Gierten und T. Arndt

Synonym(e) HBV; HB-Virus

Englischer Begriff hepatitis B virus

Beschreibung des Erregers Das Hepatitis B-Virus (HBV) wurde 1970 entdeckt – und damals noch von D. S. Dane et. al. als ► **Dane-Partikel** bezeichnet. Es gehört zur Familie der *Hepadnaviridae*, Gattung *Orthohepadnavirus*. Zurzeit sind 9 verschiedene Genotypen (A bis I) und weitere Subgenotypen bekannt. In Europa sind vor allem die Genotypen A2 und D verbreitet. HBV ist ca. 40 nm groß. Das Genom ist aus ungefähr 3200 bp aufgebaut. Das ikosaedrische Kapsid besteht aus dem „Hepatitis B core (Kern)“-Protein (HBc-Antigen), das die zirkuläre, meist doppelsträngig vorliegende DNA enthält. Das Viruskapsid ist umhüllt von einer Lipidmembran mit eingelagerten Oberflächenproteinen („Hepatitis B surface“-Antigen [HBs-Ag], zunächst von seinem Entdecker Baruch S. Blumberg ► **Australia-Antigen** genannt). HBs-Ag kommt in 3 Formen vor. Das Hauptantigen S („small“) bildet zusammen mit einer aus 55 Aminosäuren

bestehenden PreS2-Domäne das HBs-Ag M („middle“). Ist an HBs-Ag M zusätzlich noch die Domäne PreS1 angelagert, spricht man von HBs-Ag L („large“). Der einzig natürliche Wirt von HBV sind Menschen und größere Menschenaffen.

Erkrankungen Eine akute Hepatitis B kann asymptomatisch verlaufen oder sich nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 60–120 Tagen zunächst durch unspezifische Symptome (z. B. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Gelenkschmerzen) äußern. In manchen Fällen schließt sich Tage später eine ikterische Phase an, die einige Wochen andauern kann. Der Verlauf einer HBV-Infektion ist insbesondere abhängig von der übertragenen Virusmenge und dem Immunstatus des Infizierten. Bei immunkompetenten Erwachsenen heilen über 90 % der HBV-Infektionen aus. Unter Immunsuppression oder bei Säuglingen und Kleinkindern mit noch nicht komplett ausgereiftem Immunsystem verläuft die HBV-Infektion in 30–90 % chronisch. Eine chronische Infektion liegt vor, wenn HBs-Ag länger als 6 Monate im Blut nachgewiesen werden kann.

Die chronische Infektion wird je nach klinischem Verlauf weiter unterteilt in:

- Chronische Hepatitis B (vorliegende Leberzellschädigung)
- Hochvirämischer HBs-Ag-Trägerstatus (ohne Leberzellschädigung, meist bei Mutter-Kind-Übertragung oder bei Infektion Immundefizienter; eine chronische Hepatitis B kann sich ausbilden)
- Niedrigvirämischer HBs-Ag-Trägerstatus (ohne Leberzellschädigung, entzündliche Aktivität kann reaktivieren, besonders unter Immunsuppression)

Aufgrund des häufig asymptomatischen oder nur von unspezifischen Symptomen begleiteten Verlaufs bleibt die HBV-Infektion oft unbemerkt. Bei 2–10 % der chronisch Infizierten entwickelt sich eine Leberzirrhose verbunden mit dem erhöhten Risiko, in ein Leberzellkarzinom überzugehen. Als extrahepatische Manifestation können Immunkomplexerkrankungen bei Patienten mit sehr hoher Virämie auftreten.

Auch nach Ausheilung einer HBV-Infektion kann das Virus in geringer Menge in den Leberzellen verbleiben. Besonders unter Immunsuppression besteht dann das Risiko einer Reaktivierung. Diese Reaktivierung kann klinisch und serologisch nicht von einer akuten HBV-Infektion unterschieden werden. Da Co- oder Superinfektionen mit HDV großen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit haben, sollte bei Patienten mit einer HBV-Infektion immer eine zusätzliche HDV-Infektion (► **Hepatitis D-Virus (HDV)**) abgeklärt werden.

Laut WHO-Angaben aus dem Jahr 2015 haben ungefähr 3 % der Weltbevölkerung eine chronische HBV-Infektion, ca. 2 Milliarden haben eine aktive oder durchgemachte HBV-Infektion. HBV-Infektionen zählen zu den häufigsten

Infektionskrankheiten weltweit. Die Prävalenz der chronischen HBV-Infektion ist regional unterschiedlich. Regionen mit hoher Prävalenz sind z. B. Teile Afrikas und Ostasiens (bis zu 10 % chronisch Infizierte), auch in der Türkei ist die chronische HBV-Infektion häufig (ca. 7 %). Deutschland gehört zu den Niedrigprävalenzländern. Etwa 0,3 % der Allgemeinbevölkerung haben eine aktive Infektion, ca. 5,1 % sind HBc-Ak positiv, d. h. haben eine aktive oder durchgemachte HBV-Infektion. In Risikogruppen ist die Prävalenz deutlich höher.

Zu den Risikogruppen gehören u. a.:

- Männer, die Sex mit Männern haben (MSM)
- Personen mit häufig wechselndem Sexualpartner und ungeschütztem Verkehr
- Dialysepatienten
- HIV-Infizierte
- Drogenanamnese
- Polytransfundierte
- Personen mit Migrationshintergrund aus Hochprävalenzländern
- Personen mit engem Kontakt zu HBV-Infizierten (Partner, Berufstätige im Gesundheitswesen)

Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch Kontakt mit kontaminiertem Blut, aber auch anderen kontaminierten Körperflüssigkeiten. Häufig dienen minimale Verletzungen der Haut oder Schleimhaut als Eintrittspforte, zudem ist HBV gegen Austrocknung und hohe Temperaturen äußerst stabil. Mögliche Infektionswege sind daher Nutzung der gleichen Applikationsutensilien beim Drogenkonsum, Nadelstichverletzungen, unhygienisches Arbeiten mit kontaminierten Gegenständen (z. B. beim Tätowieren, Piercen, gemeinsame Nutzung von Nagelscheren in Altersheimen), ungeschützter Geschlechtsverkehr, Bisswunden (z. B. unter Kleinkindern) etc. Die HBV-Übertragung infizierter Mütter auf ihr Kind, die primär perinatal erfolgt, ist weltweit der häufigste Infektionsweg. Zum Ausschluss einer aktiven HBV-Infektion wird daher bei Schwangeren nach der 32. Schwangerschaftswoche die HBs-Ag Bestimmung im Blut durchgeführt. Neugeborene HBs-Ag positiver Mütter erhalten innerhalb der ersten 12 Stunden nach Geburt eine Simultanimpfung gegen Hepatitis B. Bei hochvirämischen Schwangeren ist auch eine antivirale Therapie während der Schwangerschaft zu erwägen. Die Übertragung von HBV durch Bluttransfusion konnte durch die verpflichtende Testung von HBs-Ag und HBc-Ak sowie die von den meisten Instituten durchgeführte Testung auf HBV-DNA auf ein Risiko von ca. 1:500.000 gesenkt werden.

Da fast alle akuten HBV-Infektionen ausheilen, wird in der akuten Phase nur bei eingeschränkter Leberfunktion eine Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga in Betracht gezogen. Als erstes Nukleos(t)id-Analogon wurde 1999 Lamivudin zur

virusstatischen Therapie der chronischen HBV-Infektion zugelassen. Vorher wurde es bereits in der HIV-Therapie eingesetzt. Die Therapieindikation chronisch Erkrankter richtet sich nach der Viruslast (Grenzwert 2000 IU/mL) sowie weiteren Faktoren, wie z. B. Entzündungsaktivität, Fibrosegrad und Immunstatus. Zunächst sollte eine Therapie mit Interferon-alpha (IFN) in Betracht gezogen werden, da praktisch nur unter IFN eine HBs-Ak-Serokonversion zu erreichen ist, unter Nukleos(t)id-Analoga hauptsächlich HBe-Ak-Serokonversion und Senkung der Viruslast. Dies ist meist nur durch lebenslange Einnahme der Medikamente zu erreichen. Mittel der ersten Wahl bei Nukleos(t)id-Analoga sind derzeit Entecavir und Tenofovir, Resistenzentwicklungen sind möglich.

Als präventive Maßnahme existiert seit 1982 eine aktive Impfung mit HBs-Ag (Totimpfstoff). Diese Impfung wurde 1992 von der WHO für alle Personen empfohlen und schützt auch vor einer Hepatitis D-Infektion. In Deutschland gehört die Hepatitis B-Impfung im Rahmen der Sechsfachimpfung bereits im frühen Säuglingsalter zu den von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfungen. Für das weitere Vorgehen bei „Low-“ oder „Non-Respondern“, Indikationen für Auffrischimpfungen etc. sei auf die aktuellen STIKO-Empfehlungen verwiesen.

Analytik Direktnachweis: DNA lässt sich mittels NAT (Nukleinsäureamplifikationstechnik) in Plasma, Serum und Leberbiopsien nachweisen. Die HBV-Genotypisierung sowie HBV-Resistenzbestimmung erfolgt aus Plasma oder Serum.

Serologie: Folgende Parameter bilden die Grundlage der serologischen Hepatitis B-Diagnostik, die in Serum und Plasma mittels Immunoassay nachgewiesen werden können:

Analyt	Abkürzung
Hepatitis B-surface-Antigen	HBs-Ag (qualitativ oder quantitativ)
Hepatitis B-surface-Antikörper	HBs-Ak (quantitativ)
Hepatitis B-core-IgM- und -IgG-Antikörper	HBc-Ak (IgG und IgM) (qualitativ)
Hepatitis B-core-IgM-Antikörper	HBc-IgM-Ak (qualitativ)
Hepatitis B-envelope-Antigen	HBe-Ag (qualitativ)
Hepatitis B-envelope-Antikörper	HBe-Ak (qualitativ)

Untersuchungsmaterial und Probenstabilität Direktnachweis: Lagerung von EDTA-Blut/Serum bei +4 °C, besser zentrifugieren und Plasma/Serum bei -20 °C einfrieren; Biopsiematerial: nativ bei -20 °C einfrieren.

Serologie: Serum/Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen, bei -20 °C 1 Jahr stabil. HBs-Ag in Serum/Plasma ist bei +4 °C 2 Wochen, bei -20 °C 1 Jahr stabil. HBe-Ag ist im Serum/Plasma bei +4 °C 7 Tage stabil, bei -20 °C einige Monate.

Diagnostische Wertigkeit HBV-DNA ist nach erfolgter HBV-Infektion als erster Marker – allerdings erst nach einigen Wochen – nachweisbar. Die HBV-DNA ist ein Maß der Viruskonzentration und wird in International Units (IU)/mL angegeben. Hierbei entsprechen 1 IU/mL je nach verwendetem Testsystem 3,3–6 Kopien/mL. Von einer hohen Viruslast spricht man ab 2000 IU/mL HBV-DNA. Ab diesem Grenzwert ist das Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines Leberzellkarzinoms deutlich höher.

Basis der HBV-Diagnostik bilden die serologischen Parameter:

- **HBs-Ag (qualitativ oder quantitativ):** Das Antigen der Hülle ist einige Wochen nach der DNA nachweisbar. Die meisten Assays sind qualitative Tests, der quantitative Nachweis dient als Verlaufsparemeter unter Therapie. Eine HBs-Ag-reaktive Probe muss durch Zusatztests wie ► **Neutralisationstest** mit HBs-Ak oder Nachweis von HBc-Ak bzw. HBe-Ag bestätigt werden. HBs-Ag ist ein Parameter, der zum Screening von HBV-Infektionen eingesetzt wird, unter anderem bei Schwangeren. Der Nachweis von HBs-Ag ist auch eine Maß für die Infektiosität. HBs-Ag wird als Impfantigen in den Hepatitis B-Impfstoffen verwendet. Daher kann in den ersten 4 Wochen nach Hepatitis B-Impfung der Test schwach positiv ausfallen.
- **HBs-Ak (quantitativ):** HBs-Ak (meist IgG-Ak) werden als Reaktion des Organismus auf HBs-Ag gebildet. Nach Serokonversion eines HBV-Infizierten mit Verlust von HBs-Ag und Bildung von HBs-Ak ist von Ausheilung auszugehen. Ab einem HBs-Ak-Titer >10 IU/L wird Immunität angenommen. Der Impferfolg gegen Hepatitis B kann 4–8 Wochen nach der Impfung anhand des HBs-Ak-Titers beurteilt werden (nähere Erläuterungen s. aktuelle STIKO-Empfehlungen).
- **HBc-Ak (IgG und IgM) (qualitativ):** HBc-Ak sind die Antikörper gegen das Core-Antigen. Die Tests weisen sowohl IgG- als auch IgM-Ak nach. Hbc-Ak ist bereits kurz nach HBs-Ag zeitgleich mit dem Transaminasenanstieg (► **Alanin-Aminotransaminase**, ► **Aspartat-Aminotransaminase**) detektierbar. Der Nachweis von HBc-Ak spricht für einen Kontakt mit HBV. Hierbei kann es sich um eine akute, chronische oder ausgeheilte HBV-Infektion handeln. Geimpfte Personen bilden kein HBc-Ak.

stiegt (► **Alanin-Aminotransaminase**, ► **Aspartat-Aminotransaminase**) detektierbar. Der Nachweis von HBc-Ak spricht für einen Kontakt mit HBV. Hierbei kann es sich um eine akute, chronische oder ausgeheilte HBV-Infektion handeln. Geimpfte Personen bilden kein HBc-Ak.

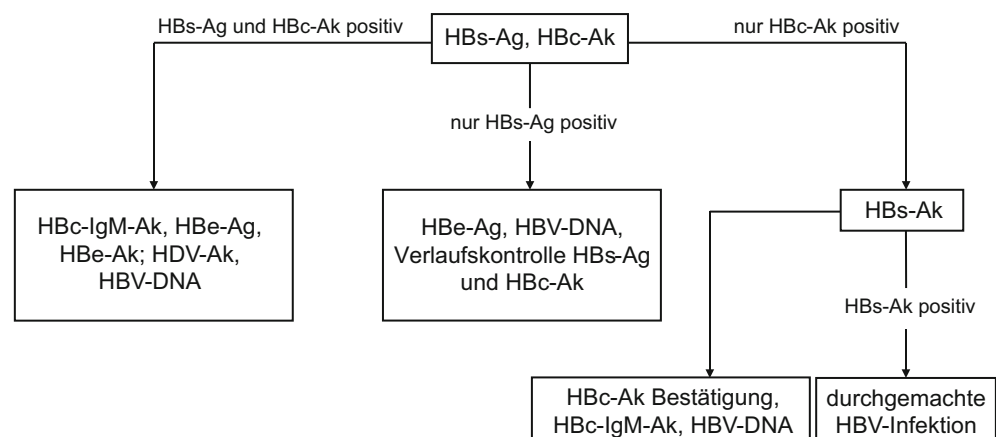
- **HBc-IgM-Ak (qualitativ):** IgM-Ak gegen das HBc-Antigen lassen sich bei akuten HBV-Infektionen, aber auch nach Reaktivierungen nachweisen.
- **HBe-Ag (qualitativ):** Während Hbc-Antigen in den Leberzellen verbleibt und nur dort nachgewiesen werden kann, wird die exkretorische Form des HBc-Ag – das HBe-Ag – ins Blut sezerniert und ist meist nur Tage bis Wochen nachweisbar. Bei Nachweis von HBe-Ag ist meist von einer hohen Viruslast auszugehen. HBe-Ag ist ein prognostischer Marker im Krankheitsverlauf der HBV-Infektion und wird bei Ausheilung früher negativ als HBs-Ag.
- **HBe-Ak (qualitativ):** Mit Verschwinden von HBe-Ag treten HBe-Ak im Blut auf, was als prognostisch gutes Zeichen gewertet wird.

Es wird die in Abb. 1 dargestellte Stufendiagnostik bei Verdacht auf Hepatitis B-Infektion bzw. Screening von Patienten (z. B. unter Immunsuppression) empfohlen.

Initial HBs-Ag- und HBc-Ak-Bestimmung:

- **HBs-Ag (inkl. Bestätigungstest) und HBc-Ak positiv:** HBc-IgM-Ak, HBe-Ag, HBe-Ak; HDV-Ak, HBV-DNA
- **Nur HBs-Ag positiv:** HBe-Ag, HBV-DNA (Cave: Ausschluss einer HBV-Impfung in den letzten Wochen); Verlaufskontrolle von HBs-Ag und HBc-Ak (falls HBc-Ak positiv auch HBc-IgM-Ak) nach 2–4 Wochen
- **Nur HBc-Ak positiv:** HBs-Ak:
 - Falls HBs-Ak positiv: Hinweis auf durchgemachte HBV-Infektion
 - Falls HBs-Ak negativ: Bestätigung von HBc-AK, HBc-IgM-Ak, HBV-DNA (Differenzierung von akuter HBV-Infektion, Escape-Varianten, „Anti-HBc-only“-Status, okkulte HBV-Infektion; s. Sonderfälle)

Hepatitis B-Virus (HBV),
Abb. 1 Stufendiagnostik bei Verdacht auf HBV-Infektion



Genotypisierung: Da eine erfolgversprechende Therapie mit Interferon-alpha vom Genotyp abhängig ist, sollte bei Therapieindikation zunächst eine Genotypisierung durchgeführt werden. Die besten Therapieergebnisse werden beim Genotyp A erreicht, die geringsten Therapieansprechraten weist Genotyp D auf. Der Erfolg einer IFN-Therapie stellt sich meist erst nach Jahren, sogar Jahrzehnten ein (HBs-Ak-Serokonversion 3–6 Jahre, bis zu 14 Jahre).

Resistenzbestimmung: Kommt es initial unter Nucleos(t)id-Analoga-Gabe nicht zum Ansprechen der Therapie (fehlender Abfall der Virämie) oder nach bereits erfolgreicher Senkung der Viruslast zu einem Anstieg der Virämie, sollte – sofern die regelmäßige Einnahme gesichert ist – eine Resistenzbestimmung des Virus erfolgen. Anhand des Ergebnisses kann eine alternative Therapieoption gewählt werden.

Leberbiopsie: Die histologische Bewertung des Lebergewebes bei chronischer HBV-Infektion gibt Aufschluss über den Grad der Entzündung und der Fibrose und hilft somit die Indikation für eine Therapie zu stellen.

Sonderfälle:

- „Anti-HBc-only“-Status: HBc-Ak positiv, HBs-Ag negativ, HBs-Ak negativ oder <10 IU/L, HBV-DNA kann niedrig titrig (<20 IU/mL) nachweisbar sein. Eine Hepatitis liegt nicht vor, die GPT ist normal. Folgende Ursachen sind möglich:
 - Lange zurückliegende, abgelaufene Hepatitis B-Infektion mit sinkendem HBs-Ak-Titer unter die Nachweisgrenze.
 - Latent chronische HBV-Infektion: tritt v. a. bei Personen, die älter als 65 Jahre sind, HIV- oder HCV-Koinfizierten auf.
 - Serokonversionsphase, bei der HBs-Ag nicht mehr, HBs-Ak noch nicht nachweisbar ist. Potenziell sind diese Patienten infektiös.
 Sofern ein unspezifisches Ergebnis des HBc-Ak-Assays ausgeschlossen ist, ist der Betroffene potenziell infektiös, unter Immunsuppression kann es zu einer Reaktivierung kommen.
- Okkulte HBV-Infektion: HBs-Ag negativ, HBV-DNA kann meist niedrig titrig (20–200 IU/mL) nachweisbar sein, HBc-Ak und HBs-Ak können, müssen aber nicht nachweisbar sein. Auch die okkulte HBV-Infektion findet man gehäuft bei HIV- oder HCV-Koinfizierten, aber auch bei Patienten mit kryptogener Leberzirrhose und Leberzellkarzinom.
- HBs-Ag-Escape-Varianten: Mutationen in den HBs-Ag-Epitopen führen dazu, dass diese Varianten in den HBs-Ag-Assays nicht erkannt werden.
- HBe-Ag-negative Varianten: Manche Genotypen, die vorwiegend im asiatischen Raum und mittleren Osten vor-

kommen, bilden kein HBe-Ag. Meist ist die Inkubationszeit kürzer als bei HBe-Ag-positiven Varianten, das Risiko einer Leberzirrhose ist etwas geringer.

- Selten kann die Bildung von HBc-Ak ausbleiben (trotz hoher Virämie), z. B. nach perinataler Infektion oder bei HIV-Infizierten.

Querverweise ► [Dane-Partikel](#)

Literatur

Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021 /011 (LL wird derzeit überprüft). https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf. Zugegriffen am 05.02.2018
 RKI-Ratgeber für Ärzte; Hepatitis B. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html;jsessionid=09D5951D1111C3670DB2E528157979D3.2_cid381#doc2390050bodyText2. Zugegriffen am 05.02.2018

Hepatitis B-Virus-e-Antigen

- [Hepatitis B-Virus \(HBV\)](#)

Hepatitis B-Virus-Hüllantigen, -Oberflächenantigen

- [Hepatitis B-Virus \(HBV\)](#)

Hepatitis B-Virus-Surface-Antigen

- [Australia-Antigen](#)

Hepatitis C-Virus (HCV)

A. Ehling, B. Gierten und T. Arndt

Synonym(e) HCV; Non-A-Non-B-Hepatitis

Englischer Begriff hepatitis C virus

Beschreibung des Erregers HCV gehört der Familie der *Flaviviridae* und innerhalb der Familie der Gattung *Hepacivirus* an. Vor seiner Identifizierung Ende der 1980er-Jahre wurde das Hepatitis C-Virus (HCV) als Non-A-Non-B-

Hepatitis (Bezeichnung vor 1989) Erreger bezeichnet (s. a. ► **Hepatitis A-Virus (HAV)** und ► **Hepatitis B-Virus (HBV)**).

Die aus ca. 9600 Nukleotiden bestehende, lineare einsträngige RNA des Virus ist zusammen mit dem Core-Protein von einer Lipidhülle umgeben. Das Virus besitzt eine hohe Mutationsrate und genetische Variabilität. Man unterscheidet bisher Genotypen 1 bis 7. Es sind ca. 100 Subtypen bekannt.

HCV-Infektionen treten weltweit auf. Der häufigste Genotyp in Europa und USA ist der Genotyp 1, gefolgt von Genotyp 2 und 3. In Ländern Nordafrikas und im Nahen Osten überwiegt Genotyp 4, in Südafrika Genotyp 5 und in Südostasien Genotyp 6. Die Genotypen und Subtypen scheinen sich in ihrer Virulenz nicht zu unterscheiden. Jedoch konnte nachgewiesen werden, dass Genotyp 1 schwieriger zu therapieren ist.

Lange galt der Mensch als einziger Wirt für HCV. HCV-Antikörper konnten aber auch in Fledermäusen nachgewiesen werden, was vermuten lässt, dass sich HCV möglicherweise in Nagetieren entwickelt hat.

Erkrankungen Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 7–8 Wochen (bis zu 26 Wochen sind möglich) entwickeln drei Viertel der Infizierten lediglich unspezifische, grippeartige Symptome, ein Viertel der Infizierten eine akute, meist milde verlaufende Hepatitis. Selten verläuft eine HCV-Infektion fulminant. Bei 50–85 % der Infizierten wird die HCV-Infektion chronisch, d. h. die Infektion bleibt länger als 6 Monate bestehen. Chronische Infektionen können sich durch Oberbauchschmerzen und Abgeschlagenheit ebenso äußern wie durch extrahepatische Manifestationen wie z. B. Kryoglobulinämie (► **Kryoglobuline**), Juckreiz, Arthritis, membranproliferative Glomerulonephritis und Porphyrinurie cutanea tarda. Die Transaminasen (► **Alanin-Aminotransaminase**, ► **Aspartat-Aminotransaminase**) sind bei über einem Drittel der Infizierten nicht erhöht.

Aufgrund der unspezifischen oder nicht vorhandenen Symptomatik bleibt eine HCV-Infektion häufig jahrelang unentdeckt. Nach meist über 20 Jahren führt eine HCV-Infektion bei 2–35 % der Infizierten zur Leberzirrhose, die jährlich bei 2–5 % dieser Patienten in ein Leberzellkarzinom übergeht. Laut WHO sind 2–3 % der Weltbevölkerung chronisch mit HCV infiziert. Deutschland zählt mit einer Prävalenz von ca. 0,2 % zu den Niedrigprävalenzländern. Einige asiatische und afrikanische Länder weisen deutlich höhere HCV-Prävalenzen auf (bis zu 15 %).

HCV wird primär über kontaminiertes Blut übertragen, weshalb Drogenkonsumenten mit intravenösem oder intranasalem Abusus mit denselben Applikationsutensilien als Risikogruppe eingestuft werden. Dialysepatienten und Personen, die vor der Einführung von HCV-Antikörpertests Anfang der 1990er-Jahre Blutprodukte erhalten haben, haben ebenso ein erhöhtes Infektionsrisiko. Die sexuelle Übertragung von HCV spielt eine untergeordnete Rolle. Allerdings steigt das Risiko bei Sexualpraktiken mit hohem Verletzungsrisiko

deutlich an. Eine weitere Risikogruppe für HCV-Infektionen sind HIV-Infizierte (s. a. ► **HIV-1 und -2**). Bei HIV-HCV-Koinfizierten bestimmt der Grad der durch HIV bedingten Immunsuppression den Verlauf der HCV-Infektion. Leberfibrose und -zirrhose schreiten schneller voran, damit steigt auch das Risiko, ein Leberzellkarzinom zu entwickeln. Eine gute HIV-Therapie beeinflusst den HCV-Verlauf günstig. HCV konnte auch in anderen Körperflüssigkeiten wie Schweiß, Tränenflüssigkeit und Speichel nachgewiesen werden. Eine Übertragung auf diesem Wege ist jedoch eher unwahrscheinlich. In Muttermilch kann HCV ebenfalls detektiert werden, die Infektion des Säuglings über Muttermilch ist aber bisher umstritten.

Das Risiko für eine HCV-Infektion bei Stichverletzung mit HCV-positivem Blut wird meist mit 1,5–3 % angegeben. Zum Vergleich: Das Infektionsrisiko bei Stichverletzung mit Hepatitis B-positivem Blut beträgt bis zu 30 %.

Die Einführung der DAA („directly acting antivirals“) im Jahr 2012 hat die Therapie der HCV-Infektion revolutioniert. Die bis dahin langwierige, nebenwirkungsreiche und nicht immer erfolgreiche Standardtherapie, die auf pegyliertem Interferon basierte, wurde durch neue, interferonfreie, nebenwirkungsarme Medikamentenregime mit relativ kurzer Behandlungsdauer (8–12 Wochen) ersetzt. Durch diese Medikamente können mittlerweile über 90 % der chronischen HCV-Infektionen geheilt werden. Die aktuellen Empfehlungen zur Therapie, die sich nach Geno- und Subtyp, Fibrosegrad und anderen Faktoren richten, sind der Website der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zu entnehmen. Eine Impfung existiert nicht. Eine ausgeheilte HCV-Infektion hinterlässt keine Immunität, daher sind Reinfektionen möglich.

Analytik Direktnachweis: RNA lässt sich mittels NAT (Nukleinsäureamplifikationstechnik) in Plasma, Serum und Leberbiopsien nachweisen. Die HCV-Genotypisierung erfolgt aus Plasma oder Serum. HCV-Antigen lässt sich immunologisch aus Serum und Plasma nachweisen.

Serologie: Nachweis von HCV-IgG-Antikörpern (HCV-IgG -Ak) im Serum und Plasma mittels Immunoassay. Verwendet werden Tests der 2. Generation (enthalten die Antigene Core-Antigen, Nichtstrukturproteine [NS] 3 und NS4) und der 3. Generation (enthalten die Antigene Core-Antigen, NS3, NS4 und NS5). Außerdem Immunoblots (s. a. ► **Immunoblot**) zum Nachweis von IgG-Ak (s. a. Immunglobulin G) gegen einzelne spezifische HCV-Antigene (HCV-Ag). Kombinationstests von HCV-Ag/Ak konnten sich bisher noch nicht durchsetzen.

Untersuchungsmaterial und Probenstabilität Direktnachweis: Lagerung von EDTA-Blut bei +4 °C, besser zentrifugieren und Plasma bei –20 °C einfrieren; Biopsiematerial: nativ bei –20 °C einfrieren.

Antigennachweis: Serum und Plasma für den Antigen-nachweis sind bei +4 °C bis zu 5 Tage stabil; für längere Lagerung bei –20 °C einfrieren.

Serologie: Serum und Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen und bei –20 °C ein Jahr stabil.

Diagnostische Wertigkeit Antikörper gegen HCV werden meist erst 2–4 Monate nach Infektion gebildet, verzögerte Antikörperbildung z. B. bei Immunsuppression ist möglich. In der Regel lassen sie sich spätestens 6 Monate nach Infektion nachweisen. In diesem als „diagnostisches Fenster“ bezeichneten Zeitraum gelingt die HCV-Diagnostik nur mittels direktem Erregernachweis. HCV-RNA ist meist bereits 10 Tage nach Infektion im Blut nachweisbar, HCV-Antigen lässt sich einige Tage später detektieren.

Bei Screeninguntersuchungen oder Verdacht auf eine chronische HCV-Infektion wird zunächst der HCV-Ak-Suchtest im Immunoassay durchgeführt. Ein negativer Suchtest kann auftreten bei

- HCV-negativen Personen,
- akuter HCV-Infektion VOR Serokonversion,
- HCV-Infektion bei Immunsuppression und unterdrückter Antikörperbildung,
- lange zurückliegender HCV-Infektion mit unter die Nachweisgrenze sinkenden Antikörpertitern.

Da der Suchtest auch unspezifisch positive Resultate (z. B. bei Gammopathien oder Autoimmunerkrankungen) ergeben kann, muss er bei wiederholt positivem Testergebnis durch weitere Tests bestätigt werden. Hierfür sind grundsätzlich 2 Diagnostikpfade möglich:

1. Bestätigung mittels Immunoblot: Ist der Immunoblot ebenfalls positiv, kann es sich um eine zurückliegende oder aktive HCV-Infektion handeln. Die weitere Abklärung erfolgt anhand des RNA-Nachweises.
2. Bestätigung mittels RNA-Nachweis: Die Bestimmung erfolgt aus einer frischen, ungeöffneten Blutprobe (Kontaminationsgefahr bei bereits geöffneten Proben). Da die Virämie bei HCV-Infektion fluktuierend verläuft, sollte die Untersuchung bei negativem Ergebnis nach 6–12 Monaten wiederholt werden. Ist der RNA-Test weiterhin negativ, ist von einer zurückliegenden HCV-Infektion auszugehen. Zur Klärung der Spezifität des eingangs positiven Suchtests (Immunoassay) kann der Immunoblot herangezogen werden.

Lässt sich HCV-RNA im Blut nachweisen, besteht eine aktive HCV-Infektion. Solange der Patient virämisch ist, ist von Infektiosität auszugehen.

Ein HCV-RNA-Nachweis ist anzustreben bei

- Verdacht auf eine akute HCV-Infektion, da in der akuten Phase Antikörper noch nicht zuverlässig nachgewiesen werden können,
- HCV-Infizierten mit Immunsuppression (z. B. HIV-Infizierte oder Dialysepatienten), da bei diesen Patienten die Antikörperbildung unterbleiben kann,
- Neugeborenen von HCV-infizierten Müttern, da die serologischen Nachweise nicht zwischen kindlichen Antikörpern und mütterlichen Leihantikörpern unterscheiden können.

Der HCV-RNA-Nachweis kann qualitativ und quantitativ erfolgen. Beim quantitativen Nachweis wird die RNA-Konzentration und damit der Grad der Virämie bestimmt. Die RNA-Konzentration dient als Verlaufsparemeter z. B. unter Therapie und als Maß der Infektiosität. Um die bestmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten, sollte die HCV-RNA-Konzentrationsbestimmung mit der gleichen Methode im gleichen Labor erfolgen. Ist HCV-RNA 24 Wochen nach HCV-Therapie im Blut nicht mehr nachweisbar, spricht man von „sustained virologic response“ (SVR). In dem Fall geht man von einer ausgeheilten HCV-Infektion aus.

Für die Therapieauswahl und Prognose ist die Bestimmung des Genotyps erforderlich. Anhand des Genotyps lassen sich auch Infektionsketten aufklären. Seit April 1999 ist die Überprüfung der Proben von Blutspendern mittels RNA-Nachweis verpflichtend, um eine größtmögliche Sicherheit für die Blutproduktempfänger zu gewährleisten. Bei den hierfür verwendeten Verfahren müssen HCV-RNA-Konzentrationen von 5000 IU/ml, bezogen auf die Einzelblutspende, verlässlich detektiert werden. Das Risiko, sich heutzutage durch Bluttransfusionen mit HCV zu infizieren, ist verschwindend gering (<1:4.000.000).

Die diagnostische Rolle des HCV-Antigentests ist bisher nicht endgültig geklärt. Die Bestimmung von HCV-Antigen hilft, das diagnostische Fenster der Antikörpertests zu verkleinern und ist kostengünstiger als NAT. Allerdings ist die RNA früher nachweisbar und sensitiver als der immunologische Antigennachweis.

Literatur

- Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C Dezember (2016) <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>. Zugegriffen am 05.01.2018
- Bekanntmachung des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und soziale Sicherung; Hepatitis-C-Virus (HCV); Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit; Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2003 46:712–722. <https://doi.org/10.1007/s00103-003-0662-x>. http://edoc.rki.de/documents/rki_ab/re1cFdAGYmplk/PDF/24Uaa8DyMZHnRE.pdf. Zugegriffen am 05.01.2018
- RKI-Ratgeber für Ärzte; Hepatitis C https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html;jsessionid=3B40E9382EFF64FB3C700354CB6FD428.1_cid381. Zugegriffen am 05.01.2018

S3-Leitlinie Gastroenterologie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion (abgelaufen; LL wird derzeit überprüft). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-012.html>. Zugriffen am 05.01.2018

Sarrazin U, Brodt R, Sarrazin, C, Zeuzem S (2005) Prophylaxe gegenüber HBV, HCV und HIV nach beruflicher Exposition. Dtsch Arztebl 102(33): A-2234/B-1884/C-1784

Hepatitis (D)Delta-Antigen

- ▶ Hepatitis D-Virus (HDV)

Hepatitis Delta-Virus

- ▶ Hepatitis D-Virus (HDV)

Hepatitis Delta-Virus-RNA

- ▶ Hepatitis D-Virus (HDV)

Hepatitis D-Virus (HDV)

A. Ehling, B. Gierten und T. Arndt

Synonym(e) δ -Agens; Delta-Antigen; HDV; Hepatitis Delta-Virus

Englischer Begriff hepatitis D virus

Beschreibung des Erregers Hepatitis D-Virus – früher auch als ▶ **delta-Antigen** bezeichnet – ist ein defektes einzelsträngiges RNA-Virus mit zirkulärem Genom. Es benötigt zur Replikation die Hülle des ▶ **Hepatitis B-Virus (HBV)**, weshalb HDV immer zusammen mit einer Hepatitis B-Infektion auftritt.

HDV gehört der Gattung *Deltavirus* an und ist die einzige Spezies, die keiner Virusfamilie zugeordnet werden kann. Bislang ließen sich 8 HDV-Genotypen identifizieren, einziger natürlicher Wirt ist der Mensch.

HDV kommt weltweit vor. Als Endemiegebiete gelten vor allem der Mittelmeerraum, einige nordafrikanische Länder, der Mittlere Osten und Südamerika. Ungefähr 5 % der HBs-Antigenträger weisen eine zusätzliche HDV-Infektion auf.

Erkrankungen Hepatitis D-Viren werden analog zu Hepatitis B-Viren durch Kontakt mit Blut oder Körperflüssigkeiten infizierter Personen übertragen (Geschlechtsverkehr, gemeinsam benutzte Injektionsnadeln). Die Infektion kann entweder als Simultaninfektion (Koinfektion) gleichzeitig mit HBV oder als Superinfektion einer bereits HBV-infizierten Person erfolgen.

In der Regel führt eine Simultaninfektion nach einer Inkubationszeit von 4–8 Wochen zu einer akuten, häufig schwer verlaufenden Hepatitis, die nur in wenigen Fällen (ca. 5 %) chronisch wird. Allerdings ist das Risiko eines akuten Leberversagens etwas höher verglichen mit einer HDV-Superinfektion. Eine Superinfektion führt nach einer Inkubationszeit von 50–180 Tagen meist zu schweren, akuten Hepatitiden, die fast immer chronifizieren. Chronische HBV-Träger mit HDV-Superinfektion entwickeln häufiger eine Leberzirrhose als chronische HBV-Träger ohne HDV-Infektion. Der Einfluss von HDV auf die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms ist umstritten.

Einzige Therapieoption ist derzeit pegyliertes Interferon-alpha mit mäßigem Therapieerfolg. Eine Hepatitis B-Impfung eignet sich auch als Prophylaxe gegen eine HDV-Infektion. Bereits HBV-Infizierten bleibt als einzige prophylaktische Maßnahme die Expositionsprophylaxe.

Analytik Direktnachweis: Der nur noch selten durchgeführte HDV-Antigennachweis gelingt im Serum mittels Immunoassay. Der Antigennachweis ist zunehmend durch die NAT (Nukleinsäureamplifikationstechnik) verdrängt worden. HDV-RNA lässt sich mittels NAT in Serum, Plasma und Gewebe (Leberbiopsie) nachweisen. Die hohe Variabilität im Genom kann falsch negative Ergebnisse verursachen.

Serologie: Je nach Hersteller und Testsystem werden Immunoassays zum Nachweis von Total HDV-Ak (IgG und IgM-Ak), seltener HDV-IgG-Ak und separat HDV-IgM-Ak angeboten.

Untersuchungsmaterial und Probenstabilität Direktnachweis: Stabilität des Antigens in Serum bei +4 °C 2 Tage, längere Lagerung bei –20 °C. HDV-RNA: Vollblut innerhalb von 6 Stunden zentrifugieren; Plasma und Serum sind bei +4 °C 3 Tage, bei –20 °C mindestens 1 Monat stabil. Gewebe bei –20 °C einfrieren.

Serologie: Serum und Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen und bei –20 °C 1 Jahr stabil.

Diagnostische Wertigkeit HDV-Diagnostik ist nur bei positivem HBs-Ag (▶ **Hepatitis B-Virus (HBV)**) sinnvoll. Als Suchtest wird meist ein Total-HDV-Ak-Test zum Nachweis von HDV-IgG- und HDV-IgM-Ak genutzt. Es sollte sich die Bestimmung der HDV-RNA im Blut anschließen, um zwi-

schen einer ausgeheilten oder aktuellen HDV-Infektion unterscheiden zu können. Die HDV-RNA im Blut ist ein Maß für Virämie und Infektiosität. Sie dient der Therapiekontrolle. Der zeitliche Verlauf der verschiedenen Marker ist bei Simultaninfektion und Superinfektion unterschiedlich.

Simultaninfektion: Bei der gleichzeitigen Infektion mit HBV und HDV werden die Hepatozyten zuerst mit HBV infiziert. Die HDV-Expression erfolgt 1–2 Wochen später. Durch diese zeitliche Abfolge der Infektionen kommt es häufig zu einem biphasischen Transaminasenanstieg (einer durch HBV, der andere durch HDV bedingt). HDV-RNA und -Ag sind bereits früh (6–8 Wochen nach Exposition) nachweisbar. HDV-Ag lässt sich in Serum nur in einem kurzen Zeitfenster detektieren, häufig bleibt es unter der Nachweisgrenze. Tage bis Wochen nach Beginn der Hepatitis setzt die IgM-Ak-Antwort, gefolgt von der IgG-Ak-Bildung, ein. Bei immundefizienten Patienten kommt es zu einer verzögerten Immunantwort. IgM-Ak sind meist nur wenige Wochen in der akuten Phase nachweisbar. Der gleichzeitige Nachweis von HDV-Ak und HBc-IgM-Ak spricht für eine Simultaninfektion. Da diese meist zur Eradikation beider Viren führt, verschwindet HBs-Ag im Verlauf und HBs-Ak wird gebildet, HDV-IgG-Ak-Titer fallen langsam ab.

Superinfektion: Auch bei der Infektion eines HBV-Infizierten mit HDV sind HDV-RNA und HDV-Ag früh (ca. 2 Wochen nach Exposition) detektierbar. HDV-RNA ist meist in hoher Konzentration nachweisbar. Mit Ausbruch der klinischen Symptomatik sind zunächst HDV-IgM-Ak nachweisbar, gefolgt von HDV-IgG-Ak. Oft führt die Superinfektion zu einer deutlichen Reduzierung der HBV-Replikation in den Hepatozyten bis hin zum Verschwinden von HBs-Ag und HBe-Ag, Bildung von HBe-Ak und Abfall der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze. Der Nachweis von HDV-Ak, HBs-Ag und HBc-Ak bei nicht nachweisbarem HBc-IgM-Ak spricht für eine Superinfektion.

Von einer chronischen HDV-Infektion spricht man, wenn die HDV-RNA mindestens 6 Monate persistiert. Auch HDV-IgM-Ak bleibt weiter nachweisbar; HDV-IgG-Ak liegt in hohen Titern vor. Eine erfolgreiche Therapie der HDV-Infektion lässt sich am Verschwinden der HDV-IgM-Ak und der HDV-RNA monitoren.

Literatur

- Cornberg M, Protzer U, Petersen J et al (2011) Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol* 49:871–930
- Negro F (2014) Hepatitis D virus coinfection and superinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4(11):a021550
- Sultanik P, Pol S (2016) Hepatitis delta virus: epidemiology, natural course and treatment. *J Infect Dis Ther* 4:271. <https://doi.org/10.4172/2332-0877.1000271>
- WHO Fact sheets Hepatitis D. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/hepatitis-d/en/>. Zugegriffen am 05.04.2018

Hepatitis E-Virus (HEV)

A. Ehling, B. Gierten und T. Arndt

Synonym(e) HEV

Englischer Begriff hepatitis E virus

Beschreibung des Erregers Das Hepatitis E-Virus ist ein nicht umhülltes, ikosaedrisches, ca. 32–34 nm großes Virus mit einzelsträngiger RNA. Es wird der Familie *Hepeviridae* und der Gattung *Orthohepevirus* zugeordnet. Die für den Menschen pathogenen Hepatitis E-Viren gehören zur Spezies *Orthohepevirus A*. Diese Spezies zählt bisher offiziell 7 Genotypen (HEV-1 bis -7), ein achter wurde 2016 neu beschrieben. HEV-1 und -2 kommen vor allem in asiatischen und afrikanischen Ländern mit niedrigem Hygienestandard endemisch vor und verursachen dort immer wieder größere Hepatitis E-Ausbrüche. Sie werden meist über kontaminiertes Trinkwasser oder Lebensmittel übertragen. Auch eine Übertragung von Mensch-zu-Mensch ist bei diesen Genotypen z. B. durch Schmierinfektion möglich. Der Mensch ist der einzige Wirt von HEV-1 und HEV-2. Die Genotypen HEV-3 und HEV-4 haben neben dem Mensch vor allem Schweine und andere Säugetiere als Wirt. Da eine Tier-zu-Mensch-Übertragung z. B. durch den Verzehr von kontaminiertem und nicht ausreichend durchgegartem Schweinefleisch stattfinden kann, zählen sie zu den Zoonosen. HEV-3 ist weltweit verbreitet und in Deutschland und anderen Industrieländern häufigste Ursache einer Hepatitis E-Infektion. Genotyp 4 ist in einigen Teilen Asiens anzutreffen. Von Genotyp 7, dessen Hauptwirt Kamele sind, ist ebenfalls eine Übertragung auf den Menschen nach Genuss von Kamelmilch und -fleisch beschrieben.

Erkrankungen HEV wird fäkal-oral übertragen. In Deutschland liegt die Seroprävalenz nach Angaben des Robert Koch-Instituts bei 16,8 %, wobei die meisten Infektionen asymptomatisch verlaufen. Nach einer Inkubationszeit von 15–64 Tagen kann es in symptomatischen Fällen zu akuten Hepatitiden mit zunächst unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Muskel- und Gelenkschmerzen kommen. Es können sich Ikterus und Pruritus anschließen. Auch diverse neurologische Symptome wie periphere Neuralgien, Guillain-Barré-Syndrom und Meningitiden können auftreten. Die Erkrankung ist in der Regel selbstlimitierend. Sehr selten endet eine akute Hepatitis E-Infektion letal. Bei Schwangeren und Patienten mit hepatischen Vorerkrankungen kommt es in Regionen, in denen HEV-1 endemisch auftritt, gehäuft zu fulminanter Hepatitis. Für den in Deutschland vorrangig verbreiteten Genotyp HEV-3 konnte bei Schwangeren ein vermehrtes Auftreten

fulminanter Hepatiden bisher nicht beobachtet werden. HIV-Infizierte und Patienten unter immunsuppressiver Therapie haben ein erhöhtes Risiko, eine chronische Hepatitis E zu entwickeln. Diese kann bereits nach wenigen Jahren zu schweren Leberschäden führen. Therapeutisch ist bei Immunsupprimierten mit chronischer HEV-Infektion Ribavirin eine Therapieoption. Allerdings kommt es in einigen Fällen unter Ribavirin zum Anstieg der Viruslast mit potenziell lebensbedrohlichen Folgen. Ein Impfstoff ist seit 2012 nur in China zugelassen, in Europa derzeit jedoch nicht verfügbar.

Analytik Kultur: Die kulturelle Anzucht ist als Routineverfahren nicht geeignet.

Direktnachweis: RNA lässt sich mittels NAT (Nukleinsäureamplifikationstechnik) in Plasma und Stuhl nachweisen. Genotypisierung zur Aufklärung von Infektionsketten ist in Speziallaboren möglich.

Serologie: IgG- und IgM-Antikörpernachweis im Serum mittels Immunoassay und Immunoblot.

Untersuchungsmaterial und Probenstabilität Direktnachweis: Lagerung der Stuhlproben bei +4 °C oder –20 °C; EDTA-Blut bei +4 °C, besser zentrifugieren und Plasma bei –20 °C einfrieren.

Serologie: Serum und Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen und bei –20 °C ein Jahr stabil.

Diagnostische Wertigkeit HEV-RNA ist ungefähr 10–14 Tage vor Symptombeginn im Blut und etwa eine Woche vorher im Stuhl nachweisbar. Die Ausscheidung des Erregers mit dem Stuhl dauert etwa 3–4 Wochen an, in einzelnen Fällen bis zu mehrere Monate. Bei einer Virämie, die länger als 3 Monate anhält, spricht man von einer chronischen HEV-Infektion. Mit Symptombeginn sind bei Immunkompetenten meist HEV-IgM-Antikörper nachweisbar, und das Maximum der Transaminaseaktivität ist erreicht. Häufig sind auch schon HEV-IgG-Antikörper detektierbar. Spezifische IgM-Antikörper lassen sich in der Regel für 3–6 Monate, IgG-Antikörper mehrere Jahre nachweisen. Der Nachweis von IgG-Antikörpern ohne Nachweis von IgM-Antikörpern spricht für eine zurückliegende Infektion. Noch nicht geklärt ist die Frage, ob die Infektion eine lebenslange Immunität hinterlässt. Werden HEV-IgG-Antikörper bei Säuglingen nachgewiesen, ist an mütterliche Leihantikörper zu denken. Der Antikörpernachweis mittels Immunoblot dient als Bestätigungsanalyse des Immunoassays. Bei Immunsupprimierten lassen sich Antikörper nicht zuverlässig nachweisen, weshalb der RNA-Nachweis vorzuziehen ist. Es existieren teilweise erhebliche Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität der serologischen Testsysteme, die unter anderem durch die unterschiedlichen Genotypen bedingt sind. Die Folge sind falsch negative oder falsch positive Resultate. Hier besteht weiterhin

Verbesserungsbedarf. Daher sollte in nicht eindeutigen Fällen der RNA-Nachweis zur Klärung herangezogen werden.

Literatur

- https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/hepeviridae/728/genus-orthohepevirus
- Mitteilungen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit Hepatitis-E-Virus Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Bundesgesundheitsbl (2015) 58:198–218. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-2103-4>. Springer, Berlin/Heidelberg 2014. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/HEV.pdf?__blob=publicationFile
- Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H, Hepatitis E (2014) in Germany-an underreported infectious disease. Dtsch Arztebl Int 111(35–36):577–583. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0577>
- RKI-Ratgeber für Ärzte. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisE.html;jsessionid=70650F20EF957827AE82A703CEC12E78.1_cid298. Zugegriffen am 11.12.2017
- Woo PC, Lau SK, Teng JL, Cao KY, Wemery U, Schountz T, Chiu TH, Tsang AK, Wong PC, Wong EY, Yuen KY, New Hepatitis E (2016) Virus genotype in bactrian camels, Xinjiang, China, 2013. Emerg Infect Dis 22(12):2219–2221. <https://doi.org/10.3201/eid2212.160979>

Hepatitis F-Virus (HFV)

A. Ehling, B. Gierten und T. Arndt

Synonym(e) HFV

Englischer Begriff hepatitis F virus; HFV

Definition In infektiösem Stuhlmaterial französischer Patienten entdeckte, virusähnliche Partikel, die für sporadisch auftretende, Non-A-, Non-B-Hepatitiden verantwortlich gemacht wurden.

Beschreibung Aufgrund der Herkunft der erstbeschriebenen Patienten aus Frankreich wurden die Partikel zunächst als „hepatitis French (for origin) virus“ oder HFV bezeichnet. Die Existenz von HFV und deren Status als echte humanpathogene Hepatitisviren blieb bis heute unbestätigt.

Literatur

- Bowden S (2001) New hepatitis viruses: contenders and pretenders. J Gastroenterol Hepatol 16:124–131
- Deka N, Sharma MD, Mukerjee R (1994) Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B Hepatitis. J Virol 68:7810–7815
- Kelly D, Skidmore S (2002) Hepatitis C-Z: recent advances. Arch Dis Child 86:339–343

Hepatitis G-Virus (HGV/GBV-C)

A. Ehling, B. Gierten und T. Arndt

Synonym(e) GB-Virus-C; GBV-C; HGV; HPgV; Humanes Pegivirus

Englischer Begriff human pegivirus (HPgV); GB virus type C; Hepatitis G virus

Beschreibung des Erregers Der eher als Hepatitis G-Virus oder GB-Virus-C bekannte Erreger wird nach der offiziellen Taxonomie Humanes Pegivirus (HPgV) bezeichnet. Der ursprüngliche Name, Hepatitis G-Virus, rührt von der Annahme her, dass dieses Virus eine Hepatitis auslöst. Dies konnte jedoch in weiteren Untersuchungen nicht bestätigt werden.

GB-Virus-C leitet sich von den Namensinitialen des an eines bis dahin unbekanntem Hepatitis-erkrankten Patienten ab. Mit dessen Blut konnte in Krallenaffen eine Hepatitis induziert werden. Erstmals isoliert wurde das Virus 1995 von 2 unterschiedlichen Forschergruppen, die es Hepatitis G-Virus (HGV) bzw. GB-Virus nannten. Erst später stellte sich heraus, dass es sich um das gleiche Virus handelte. Die beim Menschen nachgewiesene Variante wurde als GB-Virus-C (GBV-C) bezeichnet, während GBV-A und GBV-B bei Affen auftreten und nur GBV-B eine Hepatitis auslöst.

HPgV ist ein behülltes, einsträngiges RNA-Virus mit positiver Polarität und gehört zur Familie der Flaviviren. Es ist eng mit dem ▶ **Hepatitis C-Virus (HCV)** verwandt. Seit 2012 ist es dem neu aufgenommenen Genus *Pegivirus*, Spezies *Pegivirus C* zugeordnet. Es sind mehrere Genotypen des HPgV bekannt, deren Zahl in den letzten Jahren stetig zugenommen hat. Die ca. 9,4 kb große RNA kodiert für 2 Strukturproteine (E1 und E2) sowie die Nichtstrukturproteine NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B. Das Virus kommt ubiquitär in der menschlichen Population vor. In Industrienationen sind 1–4 % der gesunden Blutspender virämisch für HPgV, d. h. HPgV-Träger. Weitere 5–13 % der Bevölkerung weisen Antikörper gegen das Hüllprotein E2 auf, was für eine frühere Infektion spricht.

Erkrankungen Die Übertragung von HPgV erfolgt über Blutkontakt und Körperflüssigkeiten. Anders als zunächst angenommen, verursacht das Virus keine Hepatitis. Es konnte bislang nicht gezeigt werden, dass HPgV humanpathogen ist. Da HPgV ebenso wie das ▶ **Hepatitis B-Virus (HBV)**, das ▶ **Hepatitis C-Virus (HCV)** und das Humanpathogene Im-

mundefizienz-Virus (▶ **HIV-1 und -2**) über Körperflüssigkeiten übertragen wird, findet man HPgV häufig als Koinfektion bei mit Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV infizierten Patienten. Auch unter Drogenabhängigen oder Polytransfunden ist die Prävalenz erhöht.

Während HPgV keinen Einfluss auf die Leberschädigung bei HCV-Infektion hat, wirkt sich eine gleichzeitige Infektion bei HIV-Infizierten günstig aus. Mit HPgV koinfizierte HIV-Patienten haben eine niedrigere Mortalität.

Analytik Direktnachweis: RNA-Nachweis in Blut mittels NAT (Nukleinsäureamplifikationstechnik; s. a. ▶ **Nukleinsäure-Extraktion** sowie ▶ **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)**).

Serologie: Nachweis von Antikörpern gegen verschiedene Antigene (meist gegen Hüllantigen E2) in Speziallaboren möglich. Kein Routineparameter, derzeit kein kommerzieller Test verfügbar.

Untersuchungsmaterial und Probenstabilität Direktnachweis: RNA-Nachweis EDTA-Blut bei +4 °C, besser zentrifugieren und Plasma bei –20 °C einfrieren.

Diagnostische Wertigkeit Der Nachweis von HPgV-RNA zeigt eine aktuelle Infektion mit dem Erreger an. Bei Gesunden entwickeln sich in der Regel nach Monaten oder Jahren neutralisierende Antikörper, die über einige Jahre im Blut nachweisbar sind (s. a. ▶ **Neutralisationstest**).

Da bisher nicht belegt ist, dass das Virus Ursache einer Erkrankung ist, hat der Nachweis von HPgV-Antikörpern (HPgV-Ak) keine Bedeutung. Er zeigt lediglich eine zurückliegende HPgV-Infektion an.

Der Nachweis einer aktuellen Infektion anhand von HPgV-RNA im Blutplasma kann als weiterführende Diagnostik bei HIV-Infizierten eingesetzt werden (günstiger Verlauf der HIV-Erkrankung bei HPgV-RNA-positiven Patienten).

Literatur

- Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H (1967) Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passages, and description of liver lesions. *J Exp Med* 125(4):673–688
https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/363/genus-pegivirus. Zugegriffen am 05.04.2018
- Reshetnyak VI, Karlovich TI, Ilchenko LU (2008) Hepatitis G virus. *World J Gastroenterol* 14(30):4725–4734. Review
- Zhang W, Chaloner K, Tillmann HL, Williams CF, Stapleton JT (2006) Effect of early and late GB virus C viraemia on survival of HIV-infected individuals: a meta-analysis. *HIV Med* 7(3):173–180

Hepatitis V-Virus

- ▶ Dane-Partikel

Hepatitis-assoziiertes Antigen

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

Hepatitis-Viruslast

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)
- ▶ Hepatitis C-Virus (HCV)

Hepatocuprein

- ▶ Cerebrocuprein

Hepatocyte growth factor

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) Hepatozyten-Wachstumsfaktor; HGF; Scatter factor;

Englischer Begriff hepatocyte growth factor

Definition Der „hepatocyte growth factor“ (HGF) ist ein 92 kDa schweres, multifunktionelles Protein mit einem ausgeprägt mitogenen Effekt auf Hepatozyten.

Struktur Der HGF besteht aus einer schweren (60 kDa) und einer leichten (32 kDa) Peptidkette. Er bindet an die Zelloberfläche über einen Tyrosinkinase-Rezeptor, der das Produkt des Protoonkogens c-met ist.

Molmasse 92 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Ursprünglich wurde mit dem HGF ein Peptid isoliert, das an der Regeneration der Leber beteiligt ist und deren Funktionsfähigkeit nach Hepatektomie anzeigt. Der HGF wird von mesenchy-

malen Zellen sezerniert, induziert auf parakrinem Weg die Mitogenese verschiedener epithelialer Zellen und stimuliert die zelluläre Motilität. Darüber hinaus weist HGF angiogene und antiapoptotische Wirkung auf. Außerdem spielt HGF nach Freisetzung von Osteoklasten und Monozyten eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Knochenmetabolismus und der Hämatopoese.

Funktion – Pathophysiologie Bei einer Reihe von malignen Erkrankungen werden erhöhte HGF-Konzentrationen im Serum gefunden. Aufgrund seiner Fähigkeit, Adhäsion und Migration von Tumorzellen zu unterstützen, fördert HGF die systemische Ausbreitung dieser Erkrankungen. Durch tumorspezifische Mutationen oder Amplifikation von HGF oder seines c-met-Rezeptors können diese Effekte zusätzlich verstärkt oder eine Resistenz gegen EGFR- und ALK-Inhibitoren verursacht werden. Die klinische Bedeutung der HGF-Bestimmung liegt vor allem im Therapiemonitoring, der frühzeitigen Rezidiverkennung und Prognose maligner Tumoren.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Körperflüssigkeiten.

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

Konventionelle Einheit ng/mL.

Referenzbereich – Erwachsene Median 0,19 ng/mL (methodenabhängig).

Indikation Therapiekontrolle, Nachsorge und Prognose beim hepatozellulären, Bronchial-, Blasen-, kolorektalen und Magenkarzinom, bei Non-Hodgkin-Lymphom, multiplen Myelom und Melanom möglich.

Interpretation Die meisten HGF-Assays sind für die Anwendung im Serum und Plasma ausgetestet und können auch für die Bestimmung von HGF in anderen Körperflüssigkeiten eingesetzt werden.

Da HGF keine Organspezifität aufweist, ist bei allen soliden Tumorerkrankungen mit positiven Testergebnissen zu rechnen. Hohe Werte wurden u. a. bei hepatozellulären, Bronchial-, Blasen-, kolorektalen und Magenkarzinom, bei Non-Hodgkin-Lymphom, multiplen Myelom und Melanom beobachtet, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium; erhöhte HGF- und MET-Werte im Plasma und Serum sind dabei mit rascher Erkrankungsprogression, Metastasierung, schlechtem Ansprechen auf zielgerichtete molekulare Therapien und einer ungünstigen Prognose assoziiert.

Ebenso können benigne Erkrankungen des pulmonalen, gastrointestinalen, urologischen und gynäkologischen Organsystems zu erhöhten Werten führen. Insbesondere können erhöhte HGF-Werte durch benigne Erkrankungen der Leberfunktion, z. B. Hepatitiden und cholestatische Lebererkrankungen sowie Einschränkungen der Nierenfunktion in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate hervorgerufen werden.

Trotz der diagnostischen und differenzialdiagnostischen Limitierung kann die Bestimmung von HGF für die Verlaufsuntersuchung während und nach Therapie sowie für die Prognose bei den genannten Karzinomen sinnvoll sein.

Diagnostische Wertigkeit Therapiekontrolle, Nachsorge und Prognose bei hepatozellulären, Bronchial-, Blasen-, kolorektalen und Magenkarzinom, bei Non-Hodgkin-Lymphom, multiplen Myelom und Melanom möglich.

Literatur

- Matsumoto K, Umitsu M, De Silva DM et al (2017) Hepatocyte growth factor/MET in cancer progression and biomarker discovery. *Cancer Sci* 108:296–307
- Yamagami H et al (2002) Serum concentrations of human hepatocyte growth factor is a useful indicator for predicting the occurrence of hepatocellular carcinomas in c-viral chronic liver diseases. *Cancer* 95:824–834

Hepatocyte nuclear factor-2

- ▶ [Hepatic nuclear factor 1-β](#)

Hepatokine

H. Fiedler

Englischer Begriff hepatokines

Definition Hepatokine sind meist kleinmolekulare Peptide oder Proteine, die vorwiegend in der Leber exprimiert werden und an der Regulation des systemischen Metabolismus und der Energiehomöostase beteiligt sind. Sie gehören zu den Organokinen (s. ▶ [Organokine](#)) und wirken auto- und parakrin in der Leber sowie endokrin auf Muskel und weißes und/oder braunes Fettgewebe. Durch Proteomanalysen wur-

den bisher über 100 Kandidaten für Hepatokine gefunden, die zu ca. 60 % in Datenbanken identifiziert werden konnten.

Beschreibung Fetuin A (▶ [α₂-HS-Glykoprotein](#)) wird vorwiegend in der Leber produziert und ist ein Inhibitor der Insulinrezeptor-Tyrosinkinase und ein Ligand von Toll-like-Rezeptor 4. Beides induziert Insulinresistenz und subklinische Entzündung. Fetuin-A-Spiegel sind erhöht bei Adipositas, metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes und korrelieren mit der nichtalkoholischen Steatose. Wegen der hohen Konzentration und der langsamen Regulierbarkeit wird Fetuin A oft nicht als Hepatokin eingeordnet. „Fibroblast growth factor 21“ (FGF21) wird außer in der Leber auch im Pankreas, weißen Fettgewebe und Skelettmuskel synthetisiert und wird durch Chenodeoxycholsäure induziert. FGF21 korreliert mit BMI, Leptin und Insulin, aber invers mit Adiponectin. Neben diagnostischen Möglichkeiten bei metabolischen Erkrankungen ist FGF21 offenbar ein Biomarker für die Diagnose von Fettleber und ihre Folgen. „Angiopoietin-like protein 8“ (ANGPTL8, Lipasin) wird nur in der Leber exprimiert und reguliert den Triglyzeridspiegel. 2013 wurde in Hoffnung auf eine Diabetesheilung berichtet, dass ANGPTL8 die Proliferation von pankreatischen β-Zellen und die β-Zellmasse steigere. Der Name Betatrophin wurde jedoch inzwischen storniert, weil die Ergebnisse nicht reproduzierbar waren. Auch andere „angiopoietin-like proteins“ (3, 4 und 6) wirken auf den Fettstoffwechsel (Triglyzeride, Lipoproteine) und sind am metabolischem Syndrom/Diabetes beteiligt (einige Ergebnisse müssen noch am Menschen verifiziert werden). „Leukocyte cell-derived chemotaxin 2“ (LECT2) ist an hepatischen Entzündungsvorgängen beteiligt. Die systemischen Konzentrationen von LECT2 korrelieren mit der Schwere von Adipositas und Insulinresistenz besonders im Skelettmuskel. Als Hepatokine werden u. a. Selenoprotein P, ▶ [Sexualhormon-bindendes Globulin](#) und ▶ [Resistin](#) (ein Adipohepatokin) diskutiert. Durch die Proteomiktechniken werden zukünftig sicher die Zahl der Hepatokine erweitert, aber auch bereinigt und genauer in das Netzwerk der Organokine eingeordnet.

Literatur

- Itoh N (2014) FGF21 as a hepatokine, adipokine, and myokine in metabolism and diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 5:107. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00107>
- Lan F, Misu H, Chikamoto K et al (2014) LECT2 functions as a hepatokine that links obesity to skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes* 63:1649–1664
- Oh K-J, Lee DS, Kim WK et al (2017) Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *Int J Mol Sci* 18(1):8. <https://doi.org/10.3390/ijms18010008>
- Stefan N, Häring H-U (2013) The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 9:144–152

Hepatitis A

- ▶ [Hepatitis A-Virus \(HAV\)](#)

Hepatozyten-Wachstumsfaktor

- ▶ [Hepatocyte growth factor](#)

Hepcidin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Englischer Begriff hepcidin

Definition Ein nahezu ausschließlich in der Leber exprimiertes, niedermolekulares, cysteinreiches, kationisches, antimikrobiell wirksames Protein mit hemmender Wirkung auf die intestinale Eisenresorption und dadurch von zentraler Bedeutung für die Eisenhomöostase des Körpers.

Beschreibung Das „hepcidin antimicrobial peptide (HAMP)“-Gen (Hepcidin) umfasst 3 Exone und ist auf dem langen Arm von Chromosom 19 (19q13) lokalisiert. Es kodiert ein Präpropeptid von 84 Aminosäuren (Molmasse 9408 Da), von dem ein 24 Aminosäure-großes Signalpeptid bei der Bildung von Prohepcidin (60 Aminosäuren) abgespalten wird. Die weitere Prozessierung ergibt schließlich das reife, C-terminale, 25 Aminosäuren (Molmasse 2797 Da) umfassende Hepcidin, das zusammen mit Prohepcidin in Blut und Urin auftritt. Die Synthese ist nahezu ausschließlich auf die Leber (Hepatozyten) beschränkt; geringe Expressionen finden sich auch in Darm, Magen, Kolon, Lunge und Herz. Die Elimination erfolgt aufgrund der niedrigen Molmasse über die Nieren. Es handelt sich um ein evolutionär konserviertes, cysteinreiches, kationisches Protein mit antimikrobieller und antifungaler Wirkung, das strukturell und funktionell den Defensinen (▶ [Defensine](#)) und Thioninen ähnlich ist. Die Serumkonzentration steigt bei akuten Entzündungen an. Es gehört zur Gruppe der Typ-II-Akute-Phase-Proteine (▶ [Akute-Phase-Proteine](#)). ▶ [Interleukin-6](#) induziert die Hepcidinexpression, ▶ [Erythropoetin](#) und hohe Eisenkonzentrationen hemmen sie. Hepcidin nimmt eine zentrale funktionelle Stellung in der Regulation des Eisenstoffwechsels ein, indem es die intestinale Eisenresorption hemmt und die Eisenfreisetzung aus Makrophagen und Synzytiotrophoblasten der Plazenta reduziert. Verlust von Hepcidin bzw. inaktivierende Hepcidinmutationen führen zu Eisen-

hyperresorption (▶ [Eisenresorptionstest](#)) und Zunahme der Eisenkonzentration im Blut und Gewebe. Die Assoziation verschiedener Mutationen innerhalb des HAMP-Gens mit der Ausprägung der juvenilen Hämochromatose zeigt, dass es wesentliche Funktionen im Eisenstoffwechsel besitzt. Es sind zahlreiche Hepcidinmutationen beschrieben, die wie die des ▶ [Hemojuvelin](#), Ursache der juvenilen (Early-onset-) Hämochromatose sein können. Dabei ist es in der Regel so, dass sie in homozygoter Ausprägung alleine eine juvenile Hämochromatose bewirken, in heterozygoter (▶ [Heterozygotie](#)) Ausprägung die ▶ [Penetranz](#) einer Hämochromatose, bei gleichzeitiger Mutation des Hämochromatose-Gens, erhöhen. Die Konzentrationsbestimmung von Prohepcidin mittels eines kompetitiven Enzymimmunoassays (Konzentrationsbereich 52–153 µg/L, Mittelwert 106 µg/L) und der Nachweis funktionell bedeutender Hepcidinmutationen befinden sich diagnostisch in den Anfängen.

Literatur

- Fraenkel PG (2017) Anemia of inflammation: a review. *Med Clin N Am* 101(2):285–296
- Pfeiffer CM, Looker AC (2017) Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr*.106(Suppl 6):1606S–1614S
- Sangkhav V, Nemeth E (2017) Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Adv Nutr* 8(1):126–136

Heptacarboxyporphyrin

- ▶ [Porphyrine](#)

Heptaporphyrin

- ▶ [Porphyrine](#)

Heptest

T. Stief

Definition Der Heptest ist ein koagulometrischer Test zur Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität im Plasma. Er wird eingesetzt zur Messung der Plasmakonzentrationen von Heparinen oder Heparinoiden.

Beschreibung Wie bei den (verlässlicheren) chromogenen Tests wird eine definierte Menge an Faktor Xa (F10a) zugesetzt, der durch Antithrombin-3 inaktiviert wird. Die Inakti-

vierung ist proportional zur Konzentration an Heparin(oid). Die Hemmung wird bestimmt durch die Verlängerung der Gerinnungszeit nach Rekalzifizierung.

Literatur

Bara L, Maridiguian J, Samama M (1990) In vitro effect on Heptest of low molecular weight heparin fractions and preparations with various anti- IIa and anti-Xa activities. *Thromb Res* 57:585–592

HER2

► [Human Epidermal Growth Factor Receptor](#)

α_2 -Heremans-Schmid-Glykoprotein

► [\$\alpha_2\$ -HS-Glykoprotein](#)

Hermes antigen

► [Hyaluronan-Rezeptor](#)

HER2/neu oncogen

► [Human Epidermal Growth Factor Receptor](#)

Heroin

► [Morphin\(derivate\)](#)

Herpes-simplex-Viren 1 und 2

W. Stöcker

Synonym(e) HHV-1; [Humanes Herpes-Virus 1](#); HHV-2; [Humanes Herpes-Virus 2](#)

Englischer Begriff Herpes simplex virus type 1 and type 2

Beschreibung des Erregers Familie: *Herpesviridae* (behüllte Viren mit einer doppelsträngigen, linearen DNA als Genom);

Unterfamilie: *α -Herpesviridae*; Gattung: Herpes-simplex-Virus; Spezies: Herpes-simplex-Virus-1 und -2 (HSV-1, HSV-2).

Der Begriff Herpes (griech.: „herpein“ = kriechen) beschreibt die Ausbreitung der Herpesläsionen der Haut.

Die Vertreter der *Herpesviridae* zählen bezüglich ihres Genoms und ihrer Morphologie zu den größten und komplexesten Viren. Die Herpes-simplex-Virionen (Durchmesser 140–180 nm) enthalten ein ikosaedrisches Kapsid (Durchmesser 100–110 nm). Dieses ist von etwa 20 Tegumentproteinen umkleidet und von einer äußeren Virushülle umgeben. Reservoir für Herpes-simplex-Viren ist ausschließlich der Mensch.

Erkrankungen Herpes simplex ist durch Bläschen auf Haut und Schleimhaut gekennzeichnet. Herpes labialis wird häufiger durch HSV-1 und Herpes genitalis überwiegend durch HSV-2 verursacht. Nach einer Erstinfektion, die häufig symptomlos oder als Stomatitis aphthosa abläuft, verbleibt das Virus in einem Ruhezustand (Latenzort: sensorische Nervenganglien) stets lebenslang im Organismus (persistierende Infektion).

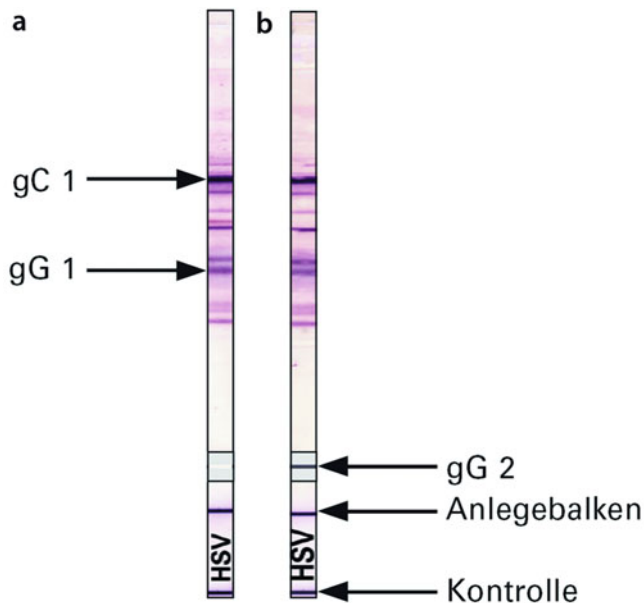
Die Erkrankung ist weltweit verbreitet und verläuft in der Regel ohne schwere Krankheitssymptomatik. Selten, aber schwerwiegend sind die Herpes-simplex-Enzephalitis und der Herpes neonatorum bei Neugeborenen (Ansteckung im Geburtskanal). Die Durchseuchung der Bevölkerung mit HSV-1 beträgt 70–90 %, mit HSV-2 lediglich 10–20 %.

Für die HSV-Therapie stehen mehrere, hauptsächlich lokal anzuwendende Virostatika zur Verfügung, z. B. Acyclovir und dessen Derivate.

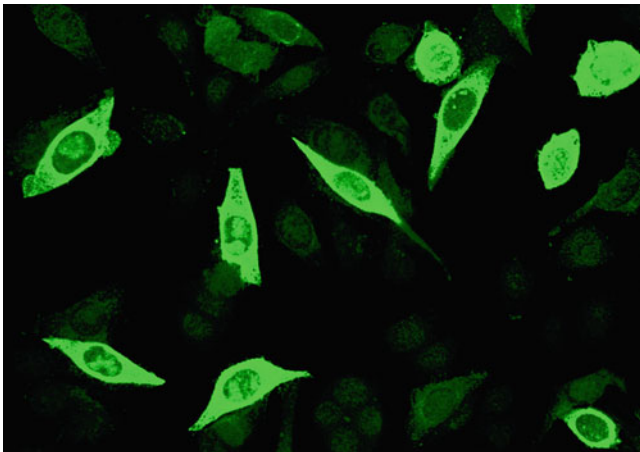
Analytik Direktnachweis: Die klassische Virusisolierung auf Zellkulturen mit anschließender Typisierung über spezifische monoklonale Antikörper ist sehr zeitaufwendig (Kultivierung über mehrere Tage). Immunfluoreszenztests zum Direktnachweis virusspezifischer Antigene liefern innerhalb kurzer Zeit ein Ergebnis, gelten jedoch als nur eingeschränkt sensitiv und spezifisch. Der Nukleinsäurenachweis mittels ► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#) ist der Goldstandard für die Diagnose einer akuten HSV-Infektion.

Serologie: Nachweis HSV-spezifischer Antikörper über Komplementbindungsreaktion (KBR), indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) sowie ► [Enzymimmunoassay](#). Virustyp-spezifische Serologie mit ELISA (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)) oder ► [Immunblot](#) auf der Basis der Glykoproteine C-1 und G-1 für HSV-1 sowie Glykoprotein G-2 für HSV-2 möglich (s. Abbildungen).

Kombination Linien- (gG 2) mit Western-Blot: Antikörper gegen Herpes-simplex-Viren (**a** positive Reaktion für HSV-1, **b** positive Reaktion für HSV-2):



Indirekte Immunfluoreszenz: Antikörper gegen Herpes-simplex-Viren:



Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Untersucht werden Bläschenabstriche, verdächtige Sekrete (z. B. Vaginalsekret), Biopsiematerial, Liquor oder EDTA-Blut. Das Material sollte bis zur Weiterverarbeitung bei +4 bis +8 °C aufbewahrt werden. Direktnachweise sind innerhalb von 24 Stunden durchzuführen, Kulturen innerhalb von 6 Stunden anzulegen. Material für die Virusisolierung ist gekühlt zu transportieren.

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

Diagnostische Wertigkeit Gängige Methode zur Diagnose einer akuten HSV-Infektion ist der direkte Virusnachweis

über PCR, insbesondere in dringlichen Fällen wie der Herpes-simplex-Enzephalitis. Alternativ gilt eine nachgewiesene Anti-HSV-IgG-Serokonversion als Beleg für eine akute Primärinfektion. Für die Beurteilung des Risikos eines Herpes neonatorum in der Schwangerschaft sowie für epidemiologische Studien ist die Typ-spezifische Antikörperbestimmung durch ELISA oder Immunblot von Bedeutung. Eine Unterscheidung zwischen akuter Primärinfektionen und einem Rezidiv ist nur über die Kombination aus PCR und Serologie an einer Serumprobe aus der Frühphase der Infektion möglich.

Literatur

- Ashley RL, Militoni J, Lee F, Nahmias A, Corey L (1988) Comparison of Western blot (immunoblot) and glycoprotein G-specific immunodot enzyme assay for detecting antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 in human sera. *J Clin Microbiol* 26:662–667
- Sauerbrei A (2014) Diagnostik und antivirale Therapie von Herpes-simplex-Virus-Infektionen. *Mikrobiologie* 24:151–158
- World Health Organization. Media Centre (2017) Herpes simplex virus. Factsheet. Latest update Jan 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/en/>. Zugegriffen am 23.05.2017

Herzmuskel-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen herzspezifische Antigene

Heterochromatin

J. Arnemann

Synonym(e) Verdichtetes Chromatin

Englischer Begriff heterochromatin

Definition Heterochromatin ist ein mit Histonen und Nicht-Histonen sehr dicht gepacktes Chromatin, das sich im Zellkern oder bei der Chromosomenanalyse sehr stark anfärbt.

Beschreibung Heterochromatin ist genetisch inaktiv, da aufgrund der dichten Struktur die DNA nicht zugänglich für die Transkriptionsmaschinerie ist.

Man unterscheidet zwischen dem konstitutiven Heterochromatin, das immer vorhanden ist und mehrheitlich aus repetitiven DNA-Sequenzen besteht, wie z. B. in den Zentromerbereichen der Chromosomen oder im langen Arm des

Y-Chromosoms (Y-chromosomales Heterochromatin), und dem fakultativen Heterochromatin, bei dem die Chromatinstruktur sich phasenweise verändert und die DNA auch transkribiert werden kann, wie z. B. beim Barr-Körperchen oder inaktiven X-Chromosom.

Das Gegenteil zu Heterochromatin ist Euchromatin, das locker gepackt ist und den Transkriptionsfaktoren Zugang zur DNA ermöglicht.

Literatur

Alberts et al (2002) Molecular biology of the cell, 4. Aufl. Garland Science, New York

Heterogener Immunoassay

► [Immunoassay, heterogener](#)

Heterolyse

► [Dissoziationskonstante](#)

Heterophile Antikörper

- [Antikörper, heterophile](#)
- [Human anti-mouse antibodies](#)
- [Human anti-rabbit antibodies](#)

Heteroplasmie

J. Arnemann

Synonym(e) [Mosaikverteilung der mitochondrialen DNA](#)

Definition Heteroplasmie bezeichnet das mosaikartige Auftreten von Mitochondrien mit unterschiedlicher DNA-Sequenz in einer Zelle.

Beschreibung In jedem Mitochondrium sind geschätzt 2–10 Kopien der zirkulären DNA vorhanden und in jeder Zelle durchschnittlich 100–10.000 Mitochondrien. Mutationen in

der mtDNA, z. B. aufgrund von Replikationsfehlern, akkumulieren sich nur sehr langsam und über zahlreiche Zellteilungen. So können bei Zellteilungen die mutierten und nicht mutierten Mitochondrium nach dem Zufallsprinzip ungleichmäßig und vor allem von Gewebe zu Gewebe unterschiedlich verteilt werden. Diese mosaikartige Aufteilung wird als Heteroplasmie bezeichnet und kann in den untersuchten Gewebeproben prozentual definiert werden. Erst wenn ein hinreichend kritischer Anteil mutierter mtDNA-Moleküle in einer Zelle vorliegt und die Schwelle für den nötigen Energiestoffwechsel unterschritten ist, zeigt die Mutation eine pathogene Auswirkung. Aufgrund der hohen Variabilität von Gewebe zu Gewebe oder Organ, aber auch innerhalb des Gewebes können die daraus resultierenden Krankheitsbilder sehr stark variieren. Ein Test auf Heteroplasmie bzw. mitochondriale Mutationen kann daher nur sicher an Biopsiematerial der betroffenen Gewebe erfolgen.

Literatur

Chinnery et al (2000) The inheritance of mitochondrial DNA heteroplasmy: random drift, selection or both? Trends Genet 16: 500–505

Heteropolare Bindung

► [Ionenbeziehung](#)

Heterozygotie

J. Arnemann

Synonym(e) [Mischerbigkeit](#)

Englischer Begriff heterozygosity

Definition Mit Heterozygotie, auch als Mischerbigkeit bezeichnet, beschreibt man einen genetischen Zustand, bei dem sich beide, jeweils von Vater und Mutter ererbte Kopien eines Gens unterscheiden.

Beschreibung Da der Zygotiezustand eine genetische Beschreibung ist, bezieht es sich nur auf den Genotyp des jeweils betrachteten Gens bzw. Allels, nicht jedoch auf die eigentliche Merkmalsausprägung, den Phänotyp. Der Zygotiezustand gibt auch keine Information, ob das heterozygote

Allele dominant oder rezessiv exprimiert wird. Eine heterozygote Mutation muss daher nicht zwangsläufig eine klinische Auffälligkeit bedingen.

Literatur

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

HEV

- ▶ [Hepatitis E-Virus \(HEV\)](#)

HEV-Ak

- ▶ [Hepatitis E-Virus \(HEV\)](#)

HEV-Antikörper

- ▶ [Hepatitis E-Virus \(HEV\)](#)

Hexacarboxyporphyrin

- ▶ [Porphyrine](#)

1,6-Hexandicarbonsäure

- ▶ [Adipinsäure](#)

Hexanoylglyzin

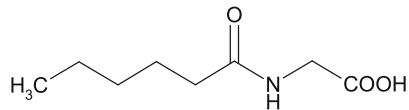
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) [Caproylglyzin](#)

Englischer Begriff hexanoylglycine

Definition Das Glyzinkonjugat der Capronsäure tritt als pathologischer Metabolit bei mitochondrialen β -Oxidationsstörungen auf.

Struktur $C_8H_{15}NO_3$; Strukturformel:



Molmasse 173,21 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die im Verlauf der mitochondrialen β -Oxidation aus dem trifunktionellen Protein freigesetzten mittelkettigen Fettsäuren werden durch die mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD) weiter verkürzt und im weiteren Verlauf zu Acetyl-CoA (geradzahlige Fettsäuren) bzw. zu Propionyl-CoA (ungeradzahlige Fettsäuren) abgebaut, die schließlich in den Citratzyklus einfließen.

Bei Defekten der MCAD wird u. a. die Hexansäure alternativ durch ω -Oxidation zu mittelkettigen Dicarbonsäuren (Adipinsäure) abgebaut oder mit Glyzin zu Hexanoylglyzin konjugiert. Diese pathologischen Metabolite werden im Urin ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Hexanoylglyzin hat keine bekannte Funktion im Intermediärstoffwechsel.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin.

Analytik

- Durch ▶ [Flüssig-Flüssig-Extraktion](#) im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (▶ [GC-MS](#)) als Mono- und Di-Trimethylsilylester

Als Mono-Trimethylsilylester:

- Retentionsindex RI:1636
- M^+ (m/z): 245
- Quant Ion (m/z): 230
- Conf. Ion (m/z): 158

Als Di-Trimethylsilylester:

- Retentionsindex RI:1655
- M^+ (m/z): 317
- Quant Ion (m/z): 302
- Conf. Ion (m/z): 200

Konventionelle Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin).

Referenzbereich – Kinder <2 mmol/mol Kreatinin.

Pathologischer Bereich:

- 2–730 mmol/mol Kreatinin (MCAD)
- 0–300 mmol/mol Kreatinin (multiple Acyl-CoA-Dehydrogenasemangel/Glutaracidurie Typ II)

Indikation Hypoketotische Hypoglykämien, rezidivierende Hepatopathien und Enzephalopathien, insbesondere Reye-Syndrom, Myopathien, Rhabdomyolyse.

Interpretation Erhöhte Hexanoylglyzinausscheidung im Urin tritt bei Defekten der MCAD auf. Als weitere pathologische Metabolite werden bei diesem Defekt in erster Linie die freien Säuren Adipinsäure und Suberinsäure, aber auch andere Glyzinkonjugate, allen voran Suberylglyzin ausgetrennt. Beim multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenasemangel finden sich zusätzlich u. a. Glutarsäure und Ethylmalonsäure.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Urinausscheidungen von Hexanoylglyzin weisen bis zum Beweis des Gegenteils auf einen Defekt der MCAD hin.

Die weitere Differenzierung erfordert Kenntnisse über die o. g. weiteren Metabolite bzw. die enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik.

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

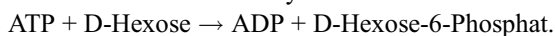
Hexokinase

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) EC 2.7.1.1; Glukosekinase; HK

Englischer Begriff hexokinase

Definition Hexokinase katalysiert die Reaktion:



Beschreibung Die Hexokinase (HK) ist ein zentrales Enzym des Hexose- und Glukosestoffwechsels eukaryonten Organismen. Beim Menschen werden 4 Typen des Enzyms zur Hexokinasefamilie gerechnet:

- Typ I – Gehirntyp
- Typ II – Muskeltyp

- Typ III – keine Gewebsspezifität
- Typ IV – ► [Glukokinase](#)

Alle sind an der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiert und werden allosterisch reguliert. Splice-Varianten der einzelnen Typen sind bekannt, die gewebespezifisch sind. Beim Typ I sind die Varianten 2 für Erythrozyten, die Varianten 3 und 4 für den Hoden spezifisch. HK I bis III haben ein Molekulargewicht von ca. 100 kDa, während HK IV eines von ca. 50 kDa hat.

Hexokinase Typ IV

► [Glukokinase](#)

Hexokinase-Methode

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff hexokinase method

Definition Referenzmethode zur Bestimmung der Glukose mit Hilfe der Hexokinase-Reaktion.

Physikalisch-chemisches Prinzip Dabei wird Glukose zunächst durch Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat umgesetzt, das dann durch Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G6-PDH) zu D-Glukonolacton-6-Phosphat umgewandelt wird. Dabei wird NADP zu NADPH + H⁺ reduziert. Die Zunahme von letzterem wird fotometrisch erfasst und ist ein Maß für die Glukosekonzentration in der Probe (Abb. 1).

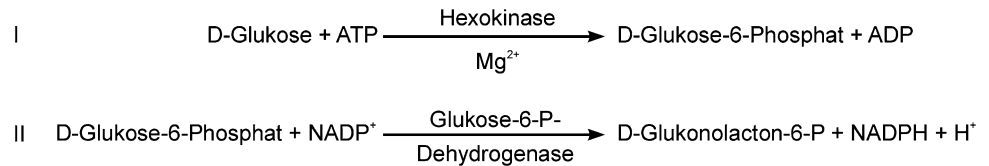
Einsatzgebiet Vorwiegend nasschemische Bestimmung der Glukosekonzentration in Serum, Plasma, Liquor und anderen Körperflüssigkeiten.

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma, Vollblut.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die Hexokinase-Methode gilt bei Beachtung methodischer Kriterien u. a. wegen ihrer hohen Spezifität, die sie durch die Kopplung der Reaktionen der relativ unspezifischen Hexokinase mit der Glukose-spezifischen Glukose-6-Phosphatdehydrogenase erhält, als Referenzmethode (s. ► [Referenzmessverfahren](#)) zur Glukosebestimmung.

Hexokinase-Methode,

Abb. 1 Prinzip der Hexokinase-Methode

**Literatur**

- Marks V (1996) Blood glucose: its measurement and clinical importance. Clin Chim Acta 251:3–17
- Neese JW, Duncan P, Bayse D et al (1976) Development and evaluation of a hexokinase/glucose-6-phosphate dehydrogenase procedure for use as a national glucose reference method. Center for Disease Control DHEW Pub. No. (CDC) 77–8330. Public Health Service, Atlanta

β-Hexosaminidase

- ▶ N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase

β-Hexosaminidase bei Alkoholmissbrauch

- ▶ Alkoholmissbrauchskenngrößen

hFABP

- ▶ Fettsäurebindungsprotein, cardiales

HFE2

- ▶ Hemojuvelin

HFV

- ▶ Hepatitis F-Virus (HFV)

Hg

- ▶ Quecksilber

HGF

- ▶ Hepatocyte growth factor

HGH

- ▶ Wachstumshormon

HGH-Stimulation

- ▶ Wachstumshormon-Stimulationstest (GHRH- und/oder Arginin-induziert)

HGH-Stimulationstest

- ▶ Exercise-Test

HGH-Stimulationstest (unter körperlicher Belastung)

- ▶ Exercise-Test
- ▶ Wachstumshormon-Stimulationstest (GHRH- und/oder Arginin-induziert)

Hg-Lampe

- ▶ Quecksilber(dampf)lampe

HGMD-Datenbank

J. Arnemann

Synonym(e) [Human Genome Mutation Database](#)

Englischer Begriff HGMD database; Human Genom Mutation Database

Definition Die HGMD-Datenbank (Human Genome Mutation Database) ist eine Datenbank zu publizierten Genmutationen.

Beschreibung Die HGMD-Datenbank ist ein beliebtes Nachschlagewerk für die Befundung von Mutationsanalysen. Sie ist für nicht akademische Nutzer nur kommerziell im Abonnement verfügbar. Grundlage der Datenbank sind die Publikationen zu Genmutationen und den klinischen Krankheitsbildern.

Unter dem Begriff des gesuchten Gens sind für eine detailliertere Suche nachfolgende Suchfelder wählbar:

- Missense-/Nonsense-Mutation
- Spleißmutation
- Regulatorische Mutation
- Kleine Deletionen
- Kleine Insertionen
- Kleine Indels
- Große Deletionen
- Große Insertionen
- Komplexe Rearrangements
- Repeat-Variationen

Die Suchergebnisse sind tabellarisch aufgelistet mit verschiedenen Querverweisen, wie z. B. die Literaturzitate der Originalpublikation oder die Referenzsequenzen der Gene.

Literatur

www.hgmd.cf.ac.uk/

HGPRT

- ▶ Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase

HGV

- ▶ Hepatitis G-Virus (HGV/GBV-C)

HGV-Antikörper

- ▶ Hepatitis G-Virus (HGV/GBV-C)

HGV-RNA

- ▶ Hepatitis G-Virus (HGV/GBV-C)

HGVS-Datenbase

J. Arnemann

Synonym(e) Human Genome Variation Society Database; Human Genome Variation Society

Englischer Begriff HGVS (Human Genome Variation Society) Database

Definition Die HGVS (Human Genome Variation Society) ist eine Vereinigung, die u. a. die Standards setzt für die formelle Beschreibung von humanen Varianten, z. B. in medizinischen Befunden.

Beschreibung Sie ist ein Zusammenschluss der verschiedenen internationalen Gesellschaften für Humangenetik und der Human Genome Organisation (HUGO). Sie befasst sich auch mit der phänotypischen Charakterisierung und ethnische Verteilung von DNA-Varianten sowie deren Registrierung in verschiedenen Datenbanken. Die HGVS gibt das Journal „Human Mutation“ als zentrales Organ heraus.

Literatur

<http://www.HGVS.org/vamomen>. Zugegriffen im März 2017

Hh-Blutgruppensystem

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

Synonym(e) Null-Phänotyp im Blutgruppensystem

Englischer Begriff Hh blood group

Definition Blutgruppensystem, welches das Vorkommen bzw. das Fehlen des H-Antigens beinhaltet, das die Grundstruktur für die AB0-Blutgruppen darstellt.

Beschreibung Die Blutgruppe Hh besteht aus einem singulären Antigen, dem H-Antigen, das auf allen Erythrozyten vorkommt und die Grundstruktur für die Bildung der AB0-Blutgruppen (► [AB0-Blutgruppensystem](#)) darstellt.

Eine H-Antigen-Defizienz, auch als Bombay-Phänotyp (h/h, 0h) bezeichnet, kommt mit einer Frequenz von 1:10.000 bis 1:1 Million vor. Bei Personen mit ► [Bombay-Phänotyp](#) können aufgrund des Fehlens des H-Antigens die Blutgruppen A und B nicht ausgebildet werden (► [Null-Phänotyp im Blutgruppensystem](#)), weshalb Antikörper der Spezifität Anti-A, Anti-B und Anti-H im Serum dieser Personen zu finden sind. Dies führt bei notwendigen Transfusionen zu Problemen bei der Bereitstellung von Blutkonserven, da einem Empfänger vom Bombay-Phänotyp aufgrund von Antikörpern gegen das H-Antigen lediglich Blutkonserven von H-Antigen-defizienten Spendern transfundiert werden dürfen. Die Bezeichnung Bombay-Phänotyp resultiert aus der Erstbeschreibung des Hh-Blutgruppensystems: Im Jahr 1951 wurde in Bombay (Indien) eine Person beschrieben, deren Serum Antikörper enthielt, die Erythrozyten der Blutgruppen A, B, AB und 0 agglutinierten. Die Erythrozyten dieser Person enthielten augenscheinlich keine AB0-Blutgruppenantigene, zusätzlich fehlte das Vorläuferantigen H, das die Grundstruktur für die AB0-Blutgruppenantigene bildet.

Das H-Antigen ist ein Kohlenhydratantigen mit einer Oligosaccharidstruktur, wobei minimal als terminaler Zucker ein Disaccharid aus α 1,2-glykosidisch verknüpfter Fukose und Galaktose vorkommen muss. Die Biosynthese des H-Antigens und der A- und B-Antigene erfolgt durch die sequenzielle Aktivität von unterschiedlichen Glykosyltransferasen (s. ► [Glykosyltransferasen A und B](#)). Glykosyltransferasen sind Enzyme, die Monosaccharide aus aktivierten Nucleotidzuckern (UDP-Zucker) auf Akzeptorstrukturen übertragen und eine sehr hohe Donor- und Akzeptorspezifität aufweisen. Die aus dieser Enzymaktivität resultierenden Antigene stellen an Lipide oder Proteine gebundene Oligosaccharidketten dar, die in der Erythrozytenmembran verankert sind. Aufgrund der ubiquitären Verbreitung dieser Antigenstrukturen bei Bakterien sind im Serum von allen erwachsenen Personen, die das jeweilige Antigen nicht selbst tragen, ► [Isoagglutinine](#), also Antikörper, gegen die AB0-Antigene nachweisbar.

Das H-Antigen wird durch die spezifische Fukosyltransferase 1 (H-Transferase) synthetisiert, die vom FUT1-Gen kodiert wird. Dieses H-Antigen wird dann durch Addition eines Glukose- oder Galaktosemoleküls in die Blutgruppen A oder B umgewandelt, während es bei Personen mit der Blutgruppe 0 unverändert bleibt. Neben der Fukosyltransferase 1 existiert im humanen Organismus noch eine hoch homologe Fukosyltransferase 2 (Se-Transferase), die vom FUT2-Gen (Se-Locus) kodiert und in sekretorischen Drüsen exprimiert wird. Die Gene FUT1 und FUT2 sind auf Chromosom 19q13.3 lokalisiert und werden aufgrund ihrer geringen Distanz von nur 35 kb als Haplotyp gekoppelt vererbt. Die

Fukosyltransferase 2 weist eine ähnliche Substratspezifität wie die Fukosyltransferase 1 auf und ist für den ► [Sekretorstatus](#) einer Person verantwortlich. „Sekretoren“ (Se/Se oder Se/se) weisen mindestens eine funktionsfähige Kopie des FUT2-Gens auf und synthetisieren eine lösliche Form des H-Antigens, das in Saliva und anderen Körperflüssigkeiten gefunden wird. „Non-Sekretoren“ (se/se) hingegen produzieren kein lösliches H-Antigen.

Die vom FUT2-Gen kodierte Glykosyltransferase ist auch in die Biosynthese der Lewis-Antigene involviert (► [Lewis-\(Le-\) Blutgruppensystem](#)). Wenn weder eine aktive H-Transferase noch eine aktive Se-Transferase vorhanden sind (h/h, se/se), wird kein H-Antigen auf den Erythrozyten und auch kein lösliches H-Antigen in Saliva und Körperflüssigkeiten gebildet. Bei diesen Personen, die den Bombay-Phänotyp aufweisen, kommt es zur Bildung des Anti-H-Isoagglutinins, das mit Erythrozyten der Blutgruppen A, B, AB und 0 reagiert.

Antikörper der Spezifität Anti-H sind komplementaktivierende Antikörper primär vom IgM-Typ, die zur intravasalen Hämolyse (s. ► [Hämolyse, transfusionsbedingt intra- und extravasal](#)) von H-Antigen tragenden Erythrozyten und zu akuten hämolytischen Transfusionsreaktionen führen können. Auch ein Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn; s. ► [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)) sollte auftreten, wenn die Mutter den Bombay-Phänotyp aufweist und die fetalen Erythrozyten H-Antigen tragen. In seltenen Fällen kann ein Bombay-Phänotyp auch durch einen Defekt im GDP-Fukosetransporter 1 hervorgerufen werden, der für den Transport von GDP-Zucker in den Golgi-Apparat und somit für die Bereitstellung des Substrates der Fukosyltransferasen 1 und 2 verantwortlich ist.

Neben dem Bombay-Phänotyp existiert noch ein Para-Bombay-Phänotyp, bei dem nur sehr geringe Mengen von H-Antigen auf den Erythrozyten nachweisbar sind. Hervorgerufen wird der Para-Bombay-Phänotyp entweder durch eine inaktive H-Transferase bei funktionsfähiger Se-Transferase oder durch eine H-Transferase mit minimaler Restenzymaktivität bei inaktiver Se-Transferase. Bei Personen mit Para-Bombay-Phänotyp sind Anti-H-Antikörper häufig nachweisbar, jedoch im Vergleich zum Bombay-Phänotyp nur in geringer Konzentration. Das alleinige Fehlen der Se-Transferase bei aktiver H-Transferase führt jedoch nur zum Fehlen von löslichem H-Antigen im Speichel (Non-Sekretor-Phänotyp) und nicht zur Bildung von Anti-H-Antikörpern. Ungefähr 20 % der europäischen Bevölkerung weisen diesen Phänotyp auf.

Die Funktion des H-Antigens, außer seiner Rolle als Grundstruktur der AB0-Blutgruppenantigene, ist bislang noch nicht bekannt, jedoch wird eine Beteiligung des H-Antigens bei Zelladhäsionsprozessen diskutiert. Die H-Antigendefizienz führt zu keinen klinischen Effekten bei Personen mit Bombay-Phänotyp, jedoch spielt das Fehlen des H-Antigens aufgrund der Präsenz von Anti-H-Antikörpern

bei Transfusionen eine große Rolle, da das H-Antigen auf allen Erythrozyten von Personen, die selbst nicht den Bombay-Phänotyp aufweisen, vorhanden ist. Somit können nur H-Antigen negative Erythrozyten von Personen mit Bombay-Phänotyp transfundiert werden.

Literatur

- Dean L (2005) Blood groups and red cell antigens. National Library of Medicine, NCBI, Bethesda
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

HH-Formel (HH-Werte)

- ▶ Huber-Herklotz-Formel

HHV-1

- ▶ Herpes-simplex-Viren 1 und 2

HHV-2

- ▶ Herpes-simplex-Viren 1 und 2

HHV-4

- ▶ Epstein-Barr-Viren

Hiatus leucaemicus

H. Baum

Englischer Begriff hiatus leucaemicus

Definition Auftreten einer Blastenpopulation neben reifen Granulozyten im peripheren Blut. Zwischenstufen der Myelopoese sind dabei nicht nachweisbar.

Beschreibung Der Hiatus leucaemicus beschreibt eine typische Veränderung der Leukozytenzusammensetzung im peri-

peren Blut bei Patienten mit einer akuten Leukämie. Neben einer meist kleinen Population an reifen neutrophilen Granulozyten ist nur eine größere Population an unreifen, blastären Zellen nachweisbar. Nicht nachweisbar sind die Zwischenstufen der normalen Myelopoese, also ▶ [Promyelozyt](#), ▶ [Myelozyten](#), ▶ [Metamyelozyten](#) und stabförmige Granulozyten (▶ [Granulozyten, stabkernige](#)).

Literatur

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

Hickey-Hare-Test

- ▶ Kochsalz-Belastungstest

High Density Lipoprotein

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) α -Lipoproteine; HDL

Englischer Begriff high density lipoprotein

Definition Lipoproteinfraktion mit einer Dichte zwischen 1,063 und 1,21 g/mL.

Struktur HDL bestehen zu je etwa der Hälfte aus Proteinen und Lipiden. Die wichtigsten Apolipoproteine des HDL sind ApoA-I und ApoA-II. Daneben kommen noch ApoC-I, ApoC-II und ApoC-III, ApoE und eine Reihe anderer Proteine in der HDL-Fraktion vor. Für wissenschaftliche Zwecke werden HDL noch in Subfraktionen unterschieden, die durch Dichtegradientenzentrifugation (HDL₂ und HDL₃) oder durch Gradientengelelektrophorese definiert werden.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination HDL werden zum größten Teil, wenn nicht vollständig, in der Zirkulation aus Vorläufern gebildet, die von der Leber sezerniert werden oder beim Stoffwechsel triglyzeridreicher Partikel entstehen. Diese bestehen aus ApoA-I und ApoA-II, Phospholipiden und wenig Cholesterin. Sie nehmen in der Zirkulation weitere Lipide und Apolipoproteine auf. Für die Entstehung reifer HDL-Partikel ist die Funktion der ▶ [Lecithin-](#)

Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) und von ▶ **Phospholipid-Transferprotein (PLTP)** unverzichtbar.

Halbwertszeit Ca. 3–5 Tage.

Funktion – Pathophysiologie HDL gelten allgemein als antiatherogene Lipoproteine, da ihre Konzentration invers mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Die HDL sind essenziell für den sog. reversen Cholesterintransport, also den Transport von Cholesterin aus der Peripherie zur Leber. Da nichthepatische Zellen Cholesterin nicht abbauen, ist dies der wichtigste Weg zur Abgabe von überschüssigem Cholesterin. Diese Funktion der HDL gilt als ihre wichtigste antiatherogene Eigenschaft. Daneben werden antiinflammatorische Eigenschaften diskutiert.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA-Plasma; es sind auch Vollblutmethoden beschrieben.

Analytik Die Bestimmung von HDL bezieht sich grundsätzlich auf die Bestimmung des HDL-Cholesterins. Dazu stehen Fällungsmethoden sowie direkte Methoden zur Verfügung. Die Bestimmung mittels Lipoproteinelektrophorese ist obsolet. Bei den Fällungsmethoden werden die ApoB-haltigen Lipoproteine aus der Probe ausgefällt, sodass nur noch HDL zurückbleibt. Als Fällungsreagenzien werden Phosphorwolframsäure/MgCl₂, Heparin/MnCl₂, Dextransulfat/MgCl₂ oder Polyethylenglykol 6000 eingesetzt. Das Cholesterin der in Lösung bleibenden HDL-Fraktion wird dann enzymatisch bestimmt. Die Bestimmung des HDL-Cholesterins mit einer modifizierten Abell-Kendall-Methode nach vorheriger Abtrennung der VLDL-Fraktion mittels Ultrazentrifugation und Fällung der IDL/LDL-Fraktion mit Heparin/MnCl₂ ist zwar formal keine Referenzmethode, gilt aber als zuverlässigstes Protokoll für eine korrekte Bestimmung und wird von den Centers of Disease Control (CDC) dafür empfohlen. Die wegen ihrer Automatisierbarkeit in der Diagnostik inzwischen überwiegend verwendeten direkten Methoden beruhen entweder auf der Verwendung Polyethylenglykol-modifizierter Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase, denen nach Vorbehandlung der Probe mit alpha-Cyclodextrin nur noch das Cholesterin der HDL-Fraktion zugänglich ist, oder auf Vorinkubation der Probe mit einem Polyanion-Polymer/Detergenzgemisch. Auch hier setzen die Cholesterinesterase und -oxidase nur noch das HDL-Cholesterin um. Protokolle, die auf einer Magnetseparation mittels spezifischer Antikörper beruhen, haben sich nicht im Alltag durchgesetzt. Die genannten direkten Methoden erfüllen bei korrekter Handhabung die geforderten Kriterien einer Unrichtigkeit <5 % gegenüber der o. g. CDC-Methode und einer Unpräzision <4 %.

Konventionelle Einheit mg/dL.

Internationale Einheit mmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit 0,02586.

Referenzbereich – Frauen 35–80 mg/dL.

Referenzbereich – Männer 30–65 mg/dL.

Referenzbereich – Kinder Keine validen Angaben; aber außer in der Neugeborenenphase nicht grundsätzlich verschieden von den Erwachsenenwerten.

Indikation Bestimmung des kardiovaskulären Risikos.

Diagnostische Wertigkeit HDL-Cholesterinspiegel <40 mg/dL gelten unabhängig von den Verteilungswerten in der Bevölkerung als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit. Werte <10 mg/dL sollten an eine genetische Form der Hypoalphalipoproteinämie denken lassen. Nach heutigem Kenntnisstand kommt erhöhten HDL-Cholesterinwerten keine klinische Bedeutung zu. Ursachen dafür können u. a. Defekte im CETP (▶ **Cholesterylester-Transferprotein**) sein.

Literatur

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

High-Dose-Hook-Effekt

H. Fiedler

Englischer Begriff high dose hook effect

Definition Bei Immunreaktionen, besonders Präzipitationsreaktionen, tritt bei sehr hohen Antigenkonzentrationen der High-Dose-Hook-Effekt auf und führt zu falsch niedrigen Werten. Die quantitativen Beziehungen zwischen Antigen (Ag) und Antikörper (Ak) entsprechen der ▶ **Heidelberger-Kurve**. Andere Störungen der Agglutination sind auf den ▶ **Prozoneneffekt** zurückzuführen.

Beschreibung Bei Ag-Unterschuss werden in einer fast linearen Beziehung einfache Ag-Ak-Komplexe ohne Vernetzung gebildet. In der Äquivalenzzone (2–3 Ak für 1 Ag) bildet sich ein räumliches Netzwerk mit größter Präzipitamentmenge. Bei hohem Ag-Überschuss (schwere Erkrankung!)

sind alle Bindungsstellen des Ak durch Ag in Form von Ag_2Ak abgesättigt und die Quervernetzung entfällt. Der Effekt, auch Prozoneneffekt genannt, tritt besonders bei Sandwich-Immunoassays mit Ein-Schritt-Inkubation auf, da überschüssiges Ag an Fänger-Ak bindet und weniger messbare Sandwich-Komplexe gebildet werden. Es werden falsch niedrige Werte gemessen.

Die Fehler können durch Verdünnung der Probe, Einsatz kleinerer Probenvolumina oder in vielen Fällen durch Einsatz von Zwei-Schritt-Immunoassays vermieden werden. Eine wichtige Variante bei der Turbidimetrie von Analyten mit großer Schwankungsbreite (Ferritin, HCG, AFP) ist auch die Herabsetzung des Messbereichs und die Wiederholung aller darüber liegenden Messwerte nach starker Verdünnung.

High-frequency antigens

- ▶ Häufige Antigene, erythrozytäre

High-Molecular-Weight Kininogen

T. Stief

Synonym(e) Fitzgerald-Faktor; HMWK; Williams-Faktor

Englischer Begriff high-molecular-weight kininogen

Definition High-Molecular-Weight Kininogen ist ein Cofaktor für die Aktivierung von ▶ Präkallikrein zu Kallikrein („F12a/Kallikrein Loop“). Kallikrein und FXIIa setzen aus HMWK das vasoaktive Bradykinin frei.

Beschreibung High-Molecular-Weight Kininogen (HMWK) und Low-Molecular-Weight Kininogen (LMWK) sind Produkte des gleichen Gens, das auf dem langen Arm von Chromosom 3 (3q26-qter) liegt. Beide Produkte sind das Ergebnis eines alternativen Splicings. LMWK ist ein 68 kDa großes β -Globulin mit einer Plasmakonzentration von 90 mg/L und HMWK ein 120 kDa großes α -Globulin mit einer Plasmakonzentration von 80 mg/L. Hepatozyten exprimieren beide Proteine, Endothelzellen nur HMWK. HMWK konnte auch in Thrombozyten, Granulozyten und in renalen Tubuluszellen nachgewiesen werden. HMWK und LMWK sind Multidomänproteine. Domäne 4 enthält die Bradykininsequenz. FXIIa (F12a) und Kallikrein spalten HMWK und setzen vasoaktives Bradykinin frei. Die Domäne 5 von HMWK bindet an negativgeladene Oberflächen (altered matrix), an Neutrophile, Endothelzellen und Thrombozyten. Ein angeborener Mangel

(Williams-Faktor-Mangel, Fitzgerald-Faktor-Mangel) führt nicht zu einer erhöhten Blutungsneigung. Ein erworbener Faktorenmangel findet sich beim erhöhten Verbrauch von Kontaktfaktoren (Sepsis, Polytrauma, disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC)) oder bei schweren Leberfunktionseinschränkungen. Ein HMWK-Mangel kann mit einstufiger aPTT gemessen werden.

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
- Stief TW (2012) Zn^{2+} , hexane, valproate, or glucose in two purified systems of F12-PK-HMWK. Hemost Lab 5:35–50
- Stief TW, Mohrez M (2012) HMWK increases or decreases F12a generation dependent on the contact trigger concentration in two purified systems. Hemost Lab 5:51–65

High Performance Anion Exchange Chromatography

- ▶ Hochleistungs-Anionenaustauschchromatographie

High Performance Capillary Electrophoresis

- ▶ Hochleistungs-Kapillarelektrophorese

High Performance Liquid Chromatography

- ▶ Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie

High Performance Size Exclusion Chromatography

- ▶ Hochleistungs-Größenausschlusschromatographie mit MALLS-Detektor

High Pressure Liquid Chromatography

- ▶ Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie

High-resolution Mass Spectrometry

B. Güssregen

Synonym(e) [Hochaufgelöste Massenspektrometrie](#)

Englischer Begriff High-resolution Mass Spectrometry

Beschreibung Bei „high resolution mass spectrometry“ werden Molekülmassen eines Chromatogramms oder eines Massenspektrums auf 3–4 Stellen hinter dem Komma genau (akkurate Masse) bestimmt (entspricht einer Abweichung von 2–5 ppm). Aus der akkuraten Masse kann bei einer unbekannt Substanz in einem Chromatogramm die Anzahl der möglichen Summenformeln eingeschränkt werden und zur Strukturaufklärung, z. B. bei Metabolismusuntersuchungen, herangezogen werden. Bei der Quantifizierungen können koeluerende Matrixkomponenten mit einer ähnlichen, aber nicht gleichen Masse durch die Auflösung des Massenspektrometers abgetrennt werden, sodass die Quantifizierung eines Analyten valider wird.

Nachteile der Hochauflösung sind die höheren Anschaffungskosten und der zu anderen Massenspektrometern höhere Unterhaltsaufwand.

High-throughput-PCR

J. Arnemann

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

Englischer Begriff high-throughput-PCR

Definition Hochdurchsatz-PCR beschreibt die weitestgehend automatisierte Durchführung der [▶ PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#) im größeren Maßstab, wie z. B. 96er- oder meist 384er-Plattenformat.

Beschreibung Die Durchführung einer Hochdurchsatz-PCR stellt besondere Ansprüche an die Automatisierung der einzelnen Ablaufschritte und deren Verknüpfung. So kann man durch die direkte Kombination von Pipettierautomaten für die PCR-Reaktionsansätze mit PCR-Cyclern und einer direkten Anbindung an das LIMS die Daten automatisch und ohne weitere personelle Intervention generieren und auswerten. Die DNA-Proben werden meist separat extrahiert und in 96er-Platten Barcode-markiert vorgelegt oder auch durch Einbau des Extraktionsschrittes in den Pipettierautomaten in den Arbeitsablauf integriert. Lösungen werden von allen Herstellern zur Laborautomation angeboten.

Anwendungsbereiche sind i. d. R. Typisierungen von DNA-Proben oder Erstellung von Expressionsprofilen mit über 100 Genen.

Literatur

Schmittgen TD et al (2008) High-throughput real-time PCR. *Methods Mol Biol* 429:89–98

High titer low avidity antibodies

▶ [HTLA-Antikörper](#)

Hilfesystem

O. Colhoun

Synonym(e) [Online-Hilfe](#)

Englischer Begriff help system

Definition Funktion, durch die der Nutzer des Labor-EDV-Programms Erklärungen und Hinweise zu dessen Bedienung aufrufen kann.

Beschreibung Der Aufruf geschieht entweder mit einer speziellen Taste (F1-Taste, Hilfetaste) oder über den Menüpunkt „Hilfe“. Die gesamte Hilfefunktionalität (also die Hilfetexte und die Navigation durch die Texte) ist üblicherweise in separaten Dateien abgelegt, die als kleine Volltextdatenbanken programmiert wurden. Unter Windows haben diese Dateien meist die Erweiterung „.hlp“.

Hilfsstoff

▶ [Additiv](#)

HILIC

T. Arndt

Synonym(e) [Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography](#)

Englischer Begriff HILIC; hydrophilic interaction liquid chromatography; aqueous normal phase chromatography

Definition Eine Weiterentwicklung der ► **Normalphasen-Chromatographie**, bei der auf einer polaren stationären Phase (► **Stationäre Phase**) mit einem Gemisch aus organischem Lösungsmittel und Wasser als ► **mobile Phase** Probenbestandteile nach ihrer Hydrophilie getrennt werden.

Beschreibung Viele Substanzen (Pharmaka und deren Metabolite, Stoffwechselprodukte) sind zu polar, um in den unpolaren mobilen Phasen (z. B. Alkane) der Normalphasen-Chromatographie gelöst zu werden oder um an den apolaren stationären Phasen der Reversed-Phase-Chromatographie (► **Chromatographie**) ausreichend retiniert und damit von der Lösungsmittelfront (► **Retentionszeit**) abgetrennt zu werden. In diesen Fällen ist der Einsatz einer polaren stationären Phase und eines organischen Lösungsmittel-Wasser-Gemisches als mobile Phase sinnvoll. Der Trennmechanismus ist noch unklar. Auf der polaren Oberfläche der stationären Phase soll sich ein Wasserfilm bilden, in dem die Probenbestandteile abhängig von ihrem Verteilungsgleichgewicht zwischen Film und mobiler Phase unterschiedlich retiniert und dadurch getrennt werden. HILIC wäre danach eine Form der Verteilungschromatographie (und nicht wie die Normalphasen-Chromatographie auf Dipol- und Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen beruhend). Allerdings sollen auch ionische Wechselwirkungen zwischen den polaren Analyten und funktionellen Gruppen der Oberfläche zur Trennleistung (► **Trennvermögen**) beitragen. Typische Lösungsmittel sind Acetonitril, Methanol, Isopropanol mit einem Wasseranteil bis ca. 40 %.

Literatur

Lorbach V (2009) Ende des Dornröschen-Schlafs – die Normalphasen-Chromatographie kehrt als HILIC zurück. www.analytik-news.de. Zugegriffen am 20.06.2011

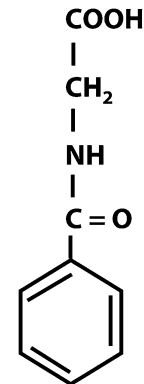
Hippursäure

T. Arndt

Synonym(e) *N*-Benzoylglyzin; *N*-Benzoyl-Amino-Essigsäure

Englischer Begriff hippuric acid

Definition Von Liebig erstmals aus Pferdeharn (griech.: hippos = Pferd, uron = Harn) isolierte, farb- und geruchlose Substanz mit einer Molmasse von 179,17 g. Strukturformel:



Beschreibung Hippursäure ist ein Konjugationsprodukt von je 1 Molekül Benzoesäure und Glyzin. Hippursäure wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert und über die Nieren ausgeschieden (unter physiologischen Bedingungen <1,5 g/L Urin). Seltene Defekte im Harnstoffzyklus wie Carbamoylphosphat-Synthetase- und Ornithin-Transcarbamoylase-Defizienz, die zu einer Anhäufung an Glyzin und Glutamin führen, können durch Gabe großer Mengen Benzoat behandelt und über eine Erfassung der Hippursäureausscheidung im Urin kontrolliert werden.

Die weitaus häufigere Indikation für Hippursäureanalysen sind arbeitsmedizinische Untersuchungen zur Überprüfung einer Toluolbelastung. Toluol wird nahezu vollständig im Organismus zu Benzoesäure oxidiert und nach Konjugation von Benzoesäure und Glyzin als Hippursäure ausgeschieden. Dabei können die Normalwerte von 1–2 g/L (in Abhängigkeit von der Exposition) deutlich überschritten werden. In geringem Maß wird auch Styrol in Hippursäure umgewandelt. Xylole werden als ► **Methylhippursäuren** ausgeschieden. Untersuchungen zur Lösungsmittelbelastung sollten prinzipiell nach der Arbeitsschicht bzw. am Expositionsende durchgeführt werden. Die Analyse erfolgt zumeist mit HPLC. BAT-Werte (DFG 2017): Toluol im Blut 600 µg/L, (unmittelbar nach Exposition), Toluol im Urin 75 µg/L (Expositions- bzw. Schichtende), Xylol (alle Isomere) als Methylhippursäuren (= Tolursäuren) alle Isomere im Urin 2000 mg/L (Expositions- bzw. Schichtende). Keine Werte für Xylol im Blut und Hippursäure im Urin gelistet.

Literatur

Baselt RC (2014) Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Chapter: Toluene, 10. Aufl. Biomedical Publications, Seal Beach
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2017) Mitteilung 53 der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe vom 1. Juli 2017. MAK- und BAT-Werte-Liste 2017. Wiley-VCH, Weinheim

Hippursäuretest

T. Arndt

Englischer Begriff hippuric acid test

Definition Heute obsoleter Belastungstest zur Erfassung der Detoxifizierungsleistung der Leber.

Beschreibung Der Test wurde im Jahr 1933 von Armand James Quick (► [Quick, Armand James](#)) als Leberfunktions-test eingeführt. Nach oraler Gabe von Benzoesäure (z. B. Gabe von 6 g Natriumbenzoat in 200 mL Wasser) wurde die ► [Hippursäure](#) ausscheidung im in den folgenden 4 Stunden gesammelten Urin gemessen. Eine Variante mit intravenöser Gabe von 1,77 g Natriumbenzoat in 20 mL innerhalb 5 Minuten und Harnsammlung über die folgende Stunde wurde ebenfalls beschrieben.

Da die Konjugation von Benzoesäure und Glyzin im Wesentlichen in der Leber erfolgt, wurde die Hippursäureausscheidung mit der Detoxifizierungsfähigkeit der Leber korreliert. Eine verminderte Hippursäureausscheidung galt als Ausdruck eines Enzymmangels und/oder einer Leberparenchymschädigung. Eine eingeschränkte diagnostische Aussagekraft, z. B. bei Nierenfunktionsstörungen und extrahepatischen Gallengangsobstruktionen, insbesondere aber der Mangel an routineteauglichen, akkuraten Hippursäureanalysemethoden schränkten die Bedeutung des Hippursäuretests ein. Heute wird er nicht mehr angewandt.

Literatur

Henry RJ, Cannon DC, Winkelmann JW (Hrsg) (1974) Clinical chemistry principles and technics. Harper & Row Publishers, Hagerstown

Hirudin als Antikoagulans

► [Antikoagulanzen in vitro](#)

Hirudin-Konzentration, Blut

► [Thrombinaktivität in Plasma](#)

His

► [Histidin](#)

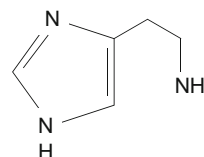
Histamin

H. Renz und B. Gierten

Englischer Begriff histamine

Definition Biogenes Amin.

Struktur 2-(4-Imidazol)Ethylamin, C₅H₉N₃.



Molmasse 111,15 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Histamin entsteht nach Decarboxylierung der Aminosäure Histidin vorwiegend in Mastzellen/Basophilen und histaminergen Neuronen. Weitaus geringere Mengen werden von Monozyten, Lymphozyten und Thrombozyten synthetisiert. Der Abbau erfolgt über die Histamin-Methyltransferase, die besonders in Kolonschleimhaut, Leber, Milz und Lunge vorkommt, und die ► [Diaminoxidase](#), ein ubiquitär exprimiertes Enzym.

Halbwertszeit <1 Stunde.

Funktion – Pathophysiologie Über die physiologischen Aufgaben von Histamin ist bisher wenig bekannt. Durch pharmakologische Blockierung der spezifischen Rezeptoren wurden viele Funktionen des Histamins gefunden:

- Kontraktion der glatten Muskulatur in Darm, Uterus, Bronchien und Gefäßen
- Juckreiz
- Über H1-Rezeptoren: Adrenalinausschüttung in der Nebennierenrinde; kardial: verstärkte Depolarisation am Sinusknoten, negativ inotrop; immunmodulatorisch: proinflammatorische Effekte, NO-Freisetzung aus Gefäßendothel
- Über H2-Rezeptoren: Vasodilatation, Stimulation der Magensaftsekretion; antiinflammatorisch: Aktivierung von Suppressor-T-Zellen (auch H1), Reduktion der Antikörpersekretion von Plasmazellen
- Über H3-Rezeptoren: Autoregulation der Transmitterfreisetzung von Histamin

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma (Heparin-, EDTA-), Urin. Stoffwechselprodukte von Histamin akkumulieren im Urin über einen längeren Zeitraum und weisen höhere Stabilität auf als Histamin.

Probenstabilität Vollblutproben sollten sofort nach Entnahme zentrifugiert und das Serum/Plasma analysiert werden. Eine längere Lagerung ist nur bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ möglich.

Präanalytik Vermeiden von fermentierten Nahrungsmitteln (wie z. B. Käse, Wein oder Sauerkraut), da durch bakterielle Decarboxylasen große Mengen Histamin in vitro gebildet werden können. Ebenso zu meiden sind bestimmte Fischarten (Makrelen), die u. U. hohe Histaminkonzentrationen enthalten können.

Analytik Gaschromatographie, Massenspektrometrie, HPLC, RIA.

Konventionelle Einheit $\mu\text{g/dL}$.

Internationale Einheit nmol/L .

Referenzbereich – Erwachsene Serum: <9 .
Urin: 17–68 $\mu\text{g}/24$ Std.

Referenzbereich – Kinder s. Erwachsene.

Indikation Diagnose einer möglichen Mastozytose oder Mastzelldegranulation im Rahmen einer allergischen Reaktion.

Diagnostische Wertigkeit Im Gegensatz zur systemischen Mastozytose gehen Mastzelldegranulation/Basophilendegranulation, in der Regel über H1-Rezeptoren vermittelt, im Rahmen einer allergischen Reaktion mit erhöhten Serumhistaminspiegeln einher, die allerdings bereits nach 1 Stunde wieder abfallen. Durch Bestimmung des \blacktriangleright **Tryptase**serumspiegels können solche Reaktionen besser erfasst werden, da die Halbwertszeit von Tryptase deutlich über der von Histamin liegt.

Erhöhte Serumwerte von Histamin können bei systemischer Mastozytose, chronischen myeloproliferativen Erkrankungen und Polyzythaemia vera nachweisbar sein. Auch einige Formen von enterochromaffinen oder Karzinoidtumoren (besonders mit gastralem Ursprung) können exzessiver Mengen an Histamin produzieren.

Literatur

McGlashan D (2003) Histamine: a mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 112:S53–S59

Histaminase

\blacktriangleright **Diaminoxidase**

Histidin

A. C. Sewell

Synonym(e) His

Englischer Begriff histidine

Definition Eine semiessenzielle, proteinogene α -Aminosäure.

Struktur \blacktriangleright **Aminosäuren**.

Molmasse 155,2 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination His wird aus Phosphoribosylpyrophosphat und ATP über mehrere Zwischenprodukte, u. a. Imidazolglycerinphosphat, synthetisiert. His ist ein Vorläufer in der Biosynthese von \blacktriangleright **Histamin** und \blacktriangleright **Carnosin**. His kann entweder zum biogenen Amin Histamin decarboxyliert oder vollständig zu Glutamat (\blacktriangleright **Glutaminsäure**) abgebaut werden.

Funktion – Pathophysiologie Histidin-Ammonium-Lyase (Histidase) wandelt His in Ammoniak (\blacktriangleright **Ammonium**) und Urocainsäure um. Der Mangel dieses Enzyms führt zur Histidinämie.

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

Analytik \blacktriangleright **Aminosäuren**.

Referenzbereich \blacktriangleright **Aminosäuren**.

Indikation Aktuell wird die Histidinämie als eine benigne Erkrankung eingestuft.

Literatur

Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore

Histidinbelastungstest

- ▶ FIGLU-Test
- ▶ Folsäure

Histidinreiches Glykoprotein

G. Töpfer

Synonym(e) α_2 -Histidin-reiches Glykoprotein; CM Protein I

Englischer Begriff histidin-rich glycoprotein; histidine-proline-rich glycoprotein

Definition Histidinreiches Glykoprotein (HRG) ist ein einkettiges Glykoprotein (s. ▶ [Glykoproteine](#)) mit ▶ [Histidin](#)-, ▶ [Prolin](#)- und ▶ [Glyzin](#)-reichen Aminosäureabschnitten, das Affinität für Heparin (▶ [Heparin](#) und [Heparinoide](#)), Häm, Metallionen und Plasmaproteine des Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems aufweist.

Beschreibung Das im Jahr 1972 von Heimburger, Haupt, Kranz und Baudner chromatographisch aus menschlichem Blutserum isolierte histidinreiche Glykoprotein kommt in 2 Isoformen mit Molmassen von 75 und 77 kDa und als Mischform (heterozygot) vor. Die Isoformen mit höheren Molmassen weisen höhere Konzentrationen im Plasma/Serum auf. Referenzbereich etwa 100–200 mg/L. Die ▶ [Halbwertszeit](#) beträgt etwa 3 Tage. HRG ist in den α -Granula der Thrombozyten gespeichert und wird bei Thrombinaktivierung freigesetzt. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit gehört HRG zur Cystatin-Superfamilie wie Cystatin-SN, -SA und -C (▶ [Cystatin C](#)) sowie hochmolekulares Kininogen.

HRG bindet an ▶ [Fibrinogen](#), Gerinnungsfaktor XIII a (s. ▶ [Gerinnungsfaktor XIII](#)), ▶ [Plasminogen](#), ▶ [Thrombospondine](#), einige Komplementfaktoren, Häm, Metallionen (besonders ▶ [Zink](#)), aktivierte ▶ [Thrombozyten](#) und T-Lymphozyten (▶ [T-Lymphozyt](#)). HRG bindet auch an Heparin – eine HRG-Entfernung aus Plasma führt zu einem verstärkten Heparineffekt

- auf die Thrombininhibition durch den Heparin-Antithrombin-Effekt (Thrombinzeitverlängerung) infolge Verminderung des Antithrombinaktivität des Heparin-Kofaktor II;
- auf die Inhibition des aktivierten Protein C mittels des Protein-C-Inhibitors.

Diese Effekte des HRG werden durch Zinkzusatz verstärkt. Dagegen hat HRG geringe oder keine Wirkung auf andere Glykosaminoglykane.

Obwohl Plasminogen gebunden wird, wird die Plasminbildung im Plasmamilieu durch HRG nicht beeinflusst. Thrombospondin-gebundenes HRG bindet und neutralisiert weiterhin Heparin.

HRG bindet sehr stark an die ▶ [Immunglobulin-G-Subklassen](#) IgG1 und IgG2, wenn ihre Leichtketten vom Typ κ sind. Immobilisierende Leichtketten vom Typ κ werden fester gebunden als vom Typ λ . Da HRG auch von Monozyten und Makrophagen gebunden wird, könnten sich Erklärungen für die stärkere Ablagerung von (nicht phagozytierten) Immunkomplexen mit λ -Leichtketten und von Leichtketten-Ablagerungen des Typs λ ergeben. Das N-terminale Ende des HRG-Moleküls drosselt die Expression des Fc-Gamma-Rezeptors und damit die Phagozytose der Makrophagen.

HRG-Mangel Beschrieben ist der angeborene Mangel an histidinreichem Glykoprotein:

- 2 Familien mit Aminosäureaustausch in Position 85 von Glyzin zu Glutamin (HRG Tokushima 1)
- 1 Familie mit Aminosäureaustausch in Position 223 von Zystein zu Arginin (heterozygot, HRG Tokushima 2)

Durch den Aminosäureaustausch kommt es zu einer Proteolyse des HRG unmittelbar nach der Synthese, sodass nur ein Fünftel bis die Hälfte des Proteins die Zelle verlassen (ähnlich wie bei α_1 -Antitrypsin-Z-Variante und -0-Variante). Bemerkenswert ist, dass in diesen 3 Familien Thrombosen stark gehäuft auftraten.

HRG-Erhöhung In einer Studie mit 695 Patienten mit Thrombophilie wurde neben anderen „Thrombophilie-Markern“ HRG zweimal innerhalb von 5 Jahren (Zeitabstand mindestens 6 Wochen) untersucht. 10 % der Patienten hatten eine erhöhte HRG-Konzentration, davon etwa ein Fünftel kombiniert mit einem weiteren Thrombophilierisikofaktor, wobei der erhöhte Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI) und die verminderte t-PA-Freisetzung am häufigsten vorkamen. In 3 Familien mit HRG-Erhöhung kamen Myokardinfarkt, Venenthrombose und Lungenembolie sehr häufig vor, in einer Familie nachweisbar über 4 Generationen.

Zusammenfassend ist neben den bezüglich klinischer Relevanz interessanten In-vitro-Beobachtungen die Wirkung des histidinreichen Glykoproteins als Heparininhibitor hervorzuheben. Damit im Zusammenhang könnte die klinische Beobachtung einer Thrombosehäufung bei HRG-Erhöhung stehen.

Welche Ursachen die Thromboseneigung bei HRG-Mangel hat, muss noch geklärt werden.

Literatur

Ehrenforth S, Aygören-Pürsün E, Hach-Wunderle V, Scharer I (1994) Prevalence of elevated histidine-rich glycoprotein in patients with thrombophilia – a study of 685 patients. *Thromb Haemost* 71:160–161

α_2 -Histidin-reiches Glykoprotein

► [Histidinreiches Glykoprotein](#)

Histokompatibilitätsantigen B27

► [HLA-B27](#)

Histon

J. Arnemann

Synonym(e) [Basische chromatinproteine](#)

Englischer Begriff histone

Definition Histone sind eine Klasse von basischen Kernproteinen, die die Verpackung der DNA zum Chromatin bilden und aufgrund von posttranslationalen Modifikationen auch regulatorisch in die Genexpression eingreifen.

Beschreibung Histone sind in insgesamt 5 Hauptgruppen eingeteilt, nämlich H1, H2A, H2B, H3 und H4. Die Histone H2A, H2B, H3 und H4 lagern sich zu einem Oktamer zusammen, jeweils 2 Dimere H2A/2B und 2 Dimere H3/4, um die sich dann 146 bp DNA winden und als kleinste Einheit des Chromatins das Nukleosom bilden. Das Histon H1 ist in die nächst höhere Verpackungsebene involviert und sorgt durch seine Bindung an DNA und Nukleosom für eine Komprimierung der DNA um den Faktor 6–7.

Neben diesen strukturellen Funktionen sind die Histone auch an der Regulation der Genexpression, an DNA-Replikation und DNA-Reparatur beteiligt.

Voraussetzung für funktionelle Aktivitäten ist eine freie Zugänglichkeit der DNA für Proteine durch Lösen oder Verschieben der Histone. Diese Chromatinstrukturierung wird u. a. durch Modifikation der Histone bedingt. Hierzu tragen die konservierten N-terminalen Abschnitte der Histone entscheidend bei, die u. a. durch Acetylierung, Methylierung, Phosphorylierung oder Ubiquitinkonjugation die Ladung der

Histone so modifizieren, dass beispielsweise die Affinität zwischen Histon und DNA sich lockert und der Promotorbereich zugänglich wird für Transkriptionsfaktoren und RNA-Polymerase. So sind die Histonacetyltransferasen (HAT), die Lysinreste acetylieren, als Koaktivatoren der Transkription beteiligt, während die Histondeacetylasen (HDAC), die die Acetylgruppen entfernen, als Korepressoren der Transkription fungieren. Ähnlich entgegengesätzliche Effekte kann man auch bei der Methylierung finden, wobei die Methylierung der Argininreste immer eine Transkriptionsaktivierung, aber die Methylierung der Lysinreste meist eine Blockade der Transkription bedingt.

Literatur

Alberts et al (2002) *Molecular biology of the cell*, 4. Aufl. Garland Science, New York

Histon-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Histone](#)

Histon-Deacetylase

J. Arnemann

Synonym(e) [Histon-Deacetylierung](#)

Englischer Begriff Histon deacetylase

Definition Histon-Deacetylasen sind Histon-modifizierende Enzyme, die Acetylgruppen von acetylierten Lysinmolekülen am N-Terminus von Histonen (s. ► [Histon](#)) entfernen und dadurch eine Transkriptionsrepression und nachgeordnet auch eine Regulation des Zellzyklus und der Zellproliferation ausüben.

Beschreibung Die Modifikation von Histonen übt einen wesentlichen regulatorischen Effekt auf die Chromatinstruktur und die ► [Transkription](#) der Gene aus. Grundsätzlich gilt, dass eine lockere Chromatinstruktur Voraussetzung für die Bindung von Transkriptionsfaktoren und Ausbildung von Transkriptionskomplexen ist, während ein kompakt organisiertes ► [Chromatin](#) mit starker ► [Affinität](#) zwischen Histonen und DNA jegliche Transkription blockiert. 2 Enzyme sind wesentlich an der Regulation beteiligt: Während die Histon-Acetylasen (HAT) durch Acetylierung der endständigen und aus dem Nukleosom herausragenden Lysinreste im Histonmolekül eine Auflockerung der Chromatinstruktur und

damit eine mögliche Transkription ermöglichen, wird dieser Prozess durch Histon-Deacetylasen (HDAC) wieder rückgängig gemacht. Histon-Deacetylasen werden durch eine Methylierung der DNA aktiviert, um dann einen Repressorkomplex zu bilden. Durch Deacetylierung der Lysinreste und daraus folgender Ladungsveränderung werden die Nukleosomen, d. h. Histone mit gebundener DNA, kompakter zueinander angelagert und können ein transientes inaktives Heterochromatin ausbilden, sodass Transkriptionsfaktoren keinen Zugang zu den Promotorbereichen der Gene haben und die Transkription blockiert wird.

Ein besonders hoher Anteil an Histon-Deacetylasen (HDAC) findet sich in Tumorzellen. Hier sind im Zusammenhang mit einer Hypermethylierung oftmals bevorzugt Kontrollgene, wie Tumorsuppressorgene, den Zellzyklus kontrollierende Gene und DNA-Reparaturgene, betroffen. Die Krebsforschung versucht nun über die Entwicklung von HDAC-Inhibitoren neue Krebstherapien zu entwickeln. Erste Versuche beim multiplen Myelom wurden gestartet.

Literatur

Minucci S, Pelucci PG (2006) Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer* 6:31–58

Histon-Deacetylierung

► [Histon-Deacetylase](#)

HIT-Antikörper

► [Antikörper gegen Heparin/PF4](#)

Hitzedesaktivierung von alkalischen Phosphatasen

► [Phosphatase, alkalische](#)

Hitzeschockproteine

H. Fiedler

Synonym(e) HSP(s)

Englischer Begriff heat shock proteins

Definition Hitzeschockproteine (HSPs) gehören zu den Stressproteinen und sind benannt nach dem Befund, dass sie bei erhöhten Temperaturen durch den Hitzeschockfaktor-1 induziert werden. Auch Infektionen, Entzündungen, Hunger und Ischämie/Reperfusion sind Induktoren. Einige HSPs sind konstitutiv und werden als „heat shock cognate (Hsc) proteins“ bezeichnet. Hitzeschockproteine werden in allen Organismen gefunden und besitzen verschiedene Splicevarianten. Die Wirkungen sind stark abhängig von Spezies und deren Organen sowie den Wechselwirkungen mit anderen HSPs.

Beschreibung Zahlreiche HSPs wirken als molekulare ► [Chaperone](#) und Chaperonine. Sie schützen ungefaltete Proteine vor Polymerisation und Aggregation und helfen bei deren korrekten Faltung. Andere Hitzeschockproteine (HSP90) binden und stabilisieren Steroidrezeptoren und Proteinkinasen unter Mitwirkung von Cochaperonen (► [Chaperone](#)) und HSP70. Nach Bindung des Hormons wird HSP90 abgelöst, und der Rezeptor kann durch eine nukleäre Lokalisierungssequenz in den Zellkern gelangen. Kleinmolekulare HSPs, oft in phosphorylierter Form, beeinflussen Gefäß- und kardialen Muskeltonus und Plättchenaggregation. Intrazelluläre HSPs sind in hohen Konzentrationen in Karzinomzellen enthalten und sind wesentlich für deren Überleben. Deshalb werden Inhibitoren von HSP90 in onkologischen Studien erforscht.

Die Hitzeschockproteine werden nach ihrem Molekulargewicht (kDa) in Familien klassifiziert:

- HSP20–30, die sog. **kleinen HSPs** (besonders HSP27, α -Crystallin, ► [Ubiquitin](#)), wirken auf Gefäße, glatte und quer gestreifte Muskeln, das kardiovaskuläre System und Proteine der Augenlinse.
- HSP40 enthält die J-Domäne und reguliert die ATPase-Aktivität von HSP70.
- HSP60 faltet und entfaltet als **Chaperonin** Matrixproteine zum Transport in die Mitochondrien, aktiviert Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen und hat offenbar Bedeutung für die Autoimmunität.
- HSP70 (und Varianten) falten und entfalten (zum Transport in und durch Membranen) viele Proteine unter ATP-Verbrauch (HSP40), bindet Antigene und ist an der Regulation des Zellzyklus und der Karzinogenese beteiligt. Dazu gehört das im endoplasmatischen Retikulumstress (► [Endoplasmatischer Retikulumstress](#)) wirksame „binding immunoglobulin protein“ (BiP).
- HSP90 falten frisch synthetisierte Proteine, stabilisieren Steroidrezeptoren, Transkriptionsfaktoren und das Proteasom und werden für VEGF („vascular endothelial growth factor“) und NO-Synthetase benötigt.
- HSP100 gehören zur Gruppe der AAA+-ATPasen, umhüllen nach Entfaltung den Proteinfaden, um die Chance für eine korrekte Faltung zu erhöhen.

Hitzeschockproteine werden auch sezerniert oder bei Zelluntergang freigesetzt. Sie werden als Biomarker für Tumoren, Entzündungen und Stresszuständen empfohlen. Die ELISA-Tests sind noch nicht standardisiert und liefern keine vergleichbaren Konzentrationen (Lee et al. 2015), aber innerhalb eines Tests deutliche Unterschiede bei bestimmten Stresszuständen zu Kontrollpopulationen (Pockley et al. 2014).

Literatur

- Christians ES, Ishiwata T, Benjamin IJ (2012) Small heat shock proteins in redox metabolism: implications for cardiovascular diseases. *Int J Biochem Cell Biol* 44:1632–1645
- Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ et al (2009) Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones* 14:105–111
- Lee BJ, Sukri NM, Ogden H et al (2015) A comparison of two commercially available ELISA methods for the quantification of human plasma heat shock protein 70 during rest and exercise stress. *Cell Stress Chaperones* 20:917–926; Comment by Schwarzer J, Multhoff G (2015) *Cell Stress Chaperones* 20:865–866
- Moyano JV, Evans JR, Chen F et al (2006) AlphaB-crystallin is a novel oncoprotein that predicts poor clinical outcome in breast cancer. *J Clin Invest* 116:261–270
- Pockley AG, Henderson B, Multhoff G (2014) Extracellular cell stress proteins as biomarkers of human disease. *Biochem Soc Trans* 42:1744–1751
- Wang H, Tan M-S, Lu R-C, Yu J-T, Tan L (2014) Heat shock proteins at the crossroads between cancer and Alzheimer disease. *Biomed Res Int* 2014:239164

HIV-1 und -2

W. Stöcker

Synonym(e) AIDS-Virus; Humanpathogenes Immundefizienz-Virus; Menschenpathogenes Immunschwächevirus

Englischer Begriff Human immunodeficiency viruses (HIV) type 1 (HIV-1) and type 2 (HIV-2)

Beschreibung des Erregers HIV gehört zur Familie der Retroviren und zur Gattung der Lentiviren. Die bisher bekannten beiden Arten werden als HIV-1 und HIV-2 bezeichnet, ihre Aminosäuresequenzen sind zu etwa 50 % homolog. Beide Infektionen ähneln sich hinsichtlich des klinischen Bildes, bei HIV-2 verläuft die Krankheit jedoch langsamer. HIV-1 und HIV-2 entstanden aus unterschiedlichen Typen der „simian immunodeficiency viruses“ (SIV) bestimmter Affenpopulationen.

Das Viruspartikel hat einen Durchmesser von 100–120 nm und ist von einer Lipoproteinhülle umgeben. In diese eingebettet sind env-Glykoproteinkomplexe, die aus einem externen Anteil (gp120) und einem Transmembranprotein (gp41)

bestehen. Gp120 ist für die Bindung des Virus an die CD4-Rezeptoren der Zielzellen von entscheidender Bedeutung. Da die Hülle des HIV aus der Membran der Wirtszelle entsteht, enthält sie beispielsweise Moleküle der HLA-Klassen I und II sowie Adhäsionsproteine. Im Inneren des Virions befindet sich das Kapsid („core“) mit dem viralen Genom, bestehend aus 2 Kopien Einzelstrang-RNA in Plusstrangorientierung sowie den Enzymen Reverse Transkriptase (RT) und Integrase.

Erkrankungen Eine Ansteckung mit HIV kann asymptomatisch verlaufen oder nach unterschiedlich langer, meist mehrjähriger Inkubationszeit zum derzeit noch unheilbaren manifesten AIDS („acquired immunodeficiency syndrome“; erworbenes Immundefektsyndrom) führen, das sich als akute primäre Infektion oder als generalisierte Lymphadenopathie manifestieren kann. Die Infektion mit HIV verläuft progressiv, besitzt ohne Therapie keine Rückbildungstendenz und endet in der Regel letal. Kennzeichnend für das Stadium der Immundefizienz ist das Auftreten opportunistischer Infektionen (Kandidiasis, Mykobakteriose, Toxoplasmose etc.), maligner Tumoren und neurologischer Erkrankungen.

HIV ist wirtsspezifisch für den Menschen. In Schimpansen führt eine Infektion mit HIV zu einer chronischen Virämie, jedoch nicht zur Ausbildung des AIDS. Eine Übertragung von HIV ist möglich durch homo- und heterosexuelle Kontakte, vertikale Transmission von der HIV-infizierten Mutter auf das Neugeborene, parenteral durch Blut oder Blutprodukte, Transplantationen, Nadelstichverletzungen im medizinischen Bereich sowie bei Drogenabhängigen durch verseuchtes Injektionsbesteck. Entsprechend der Viruskonzentration in verschiedenen Körperflüssigkeiten variiert die von ihnen ausgehende Infektiosität: Blut und Sperma HIV-infizierter Personen enthalten hohe, andere Körpersekrete wie Speichel, Tränenflüssigkeit, Urin oder Stuhl nur geringe Virusmengen. Die Viruskonzentration im peripheren Blut ist unmittelbar nach der Infektion, bevor sich ausreichend Antikörper gebildet haben, besonders hoch, nimmt dann ab und steigt in späten Stadien der Erkrankung wieder an. Homo- und heterosexuelle Personen mit häufig wechselnder Sexualpartnerschaft, Prostituierte und Drogenabhängige sind besonders gefährdet und bilden ihrerseits das höchste Infektionspotenzial.

An der Verbreitung des AIDS war gegen 1980 ein maßlos promiskuitiver homosexueller Flugbegleiter beteiligt, der das Virus innerhalb eines Jahres an über einhundert vorwiegend männliche Personen weitergegeben hatte. Die Seuche hat sich zu einer Pandemie entwickelt, an der bisher etwa 35 Millionen Menschen gestorben sind. Zurzeit sind fast 37 Millionen Menschen mit dem Virus infiziert (2015). Die Prävalenz zeigt in den Regionen der Welt große Unterschiede, 70 % der Infizierten leben im mittleren und südlichen Afrika.

Prophylaxe: Eine Impfung gegen HIV ist (noch) nicht etabliert. Deshalb konzentriert sich die Prävention auf die

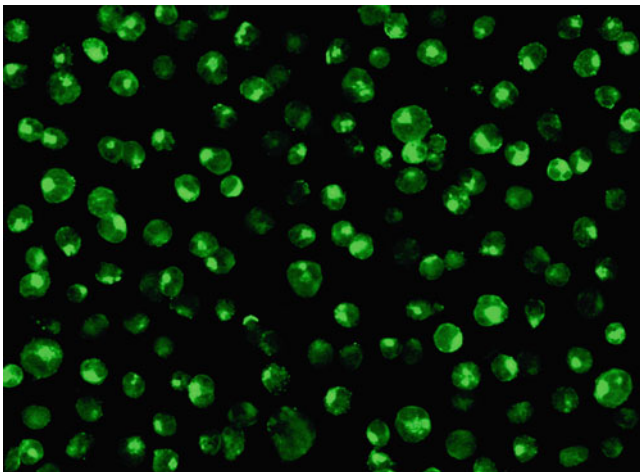
Information der Bevölkerung sowie auf die sorgfältige Kontrolle von Blutkonserven, Plasmaprodukten und Transplantaten. Die derzeit verwendeten antiretroviralen Therapeutika, basierend auf einer Hemmung virusspezifischer Enzyme (Reverse Transkriptase und virale Protease), können die Lebenserwartung HIV-infizierter Menschen mittlerweile um Jahre bis Jahrzehnte verlängern und reduzieren gleichzeitig das Risiko einer Übertragung des Virus auf andere Personen. Etwa 18 Millionen HIV-positive Menschen hatten 2016 Zugang zu antiretroviralen Therapien.

Analytik Kultur: Die Virusanzucht in stimulierten Lymphozytenkulturen wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt, etwa bei Neugeborenen HIV-positiver Mütter, da bei diesen aufgrund des Vorliegens maternaler Antikörper eine Infektion serologisch nicht diagnostiziert werden kann.

Direktnachweis: Der Nukleinsäurenachweis durch Reverse-Transkriptase-PCR (► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)) ist eine der treffsichersten Untersuchungsmethoden. Fällt sie negativ aus, liegt entweder keine HIV-Infektion vor oder die Viruslast ist äußerst gering. Die PCR wird bei Infizierten zu Verlaufs- und Therapiekontrolle eingesetzt und findet auch im Blutspendewesen für die Untersuchung von Blut- und Plasmaspenden Anwendung. Bei der Aufnahme in eine Rettungsstelle wird für Patienten ebenfalls regelmäßig eine PCR durchgeführt, wenn Verdacht auf eine akute HIV-Infektion besteht.

Serologie: Als Suchtest wird ein ► [Enzymimmunoassay](#) der 3. oder 4. Generation verwendet. Alle ► [Enzyme-linked Immunosorbent assay](#), Lumineszenz-Immunoassays oder Mikropartikel-Enzymimmunoassays der 3. Generation und ihre Vorgänger erfassen nur Antikörper gegen HIV-1 und -2, Immuntests der 4. Generation (seit 1999) erkennen auch das Kapsidantigen p24 des HIV-1. Western-Blots (► [Immunblot](#)) können Antikörperreaktivitäten gegen unterschiedliche HIV-Proteine anzeigen und dienen als geforderte Bestätigungstests.

Indirekte Immunfluoreszenz: Antikörper gegen HIV:



Um auch in Ländern mit schlechter Laborinfrastruktur HIV-Infektionen rasch nachweisen zu können, wurden Heim- oder Schnelltests („home tests“, „point-of-care tests“, „bedside tests“ oder „rapid/simple test devices“) entwickelt, die auf verschiedenen immundiagnostischen Prinzipien basieren, wie Partikelagglutination, Immudot (Dipstick), Immunfiltration oder Immunchromatographie. Sie sind auch in Situationen nützlich, bei denen es auf ein sofortiges Ergebnis ankommt, z. B. bei der Entscheidung über eine Postexpositionsprophylaxe nach Nadelstichverletzungen (Untersuchung der Infektionsquelle).

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Kultur: Vollblut, Buffy Coat, Plasma, Liquor oder Gewebe.

Direktnachweis: Vollblut, Serum, Plasma, Gewebe. Gewebe- und Blutproben für die PCR müssen innerhalb von 6 Stunden bei 5–20 °C an das Labor gesendet werden.

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

Diagnostische Wertigkeit Für die HIV-Serologie wurden Suchtests (Screeningtests) und Bestätigungstests mit dem Ziel entwickelt, Antikörper, Antigene oder RNA des HIV zu identifizieren. Ziel eines Suchtests ist es, möglichst sensitiv alle infizierten Personen zu erkennen. Reaktive Proben werden im (aufwendigeren) Bestätigungstest nachuntersucht, der eine höhere Spezifität besitzt als ein Suchtest.

Bei einem positiven Ergebnis im Suchtest muss dieser wiederholt und zusätzlich ein Antikörperbestätigungstest mittels Western-Blot oder ein Nukleinsäurenachweis durchgeführt werden. Nach Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird die Diagnose „HIV-positiv“ aufgrund von Antikörpern gegen mindestens 2 verschiedene Virusproteine (z. B. gp160, p120, gp41, p55, p40, p24, p17, p66, p51, p32) gestellt. Das Ergebnis muss nun noch durch eine unabhängig vom ersten Test abgenommene Blutprobe verifiziert werden, um Verwechslungen auszuschließen.

Bei Immuntests der 3. Generation konnte eine HIV-Infektion im Regelfall erst nach 12 Wochen sicher diagnostiziert werden (diagnostische Lücke), da der Organismus im Rahmen der Immunantwort für die Bildung spezifischer Antikörper mehrere Wochen benötigt. Mit Immuntests der 4. Generation kann durch die gleichzeitige Erfassung des HIV-1-p24-Antigens, das sich schon vor Bildung der Anti-HIV-Antikörper im Blut befindet, die diagnostische Lücke im Regelfall verkürzt werden. Beachtet werden muss jedoch, dass das HIV-1-p24-Antigen nur für ca. 4 Wochen im Körper nachweisbar ist. Dies ist im Normalfall nicht weiter nachtei-

lig, da sich die Nachweisbarkeit des HIV-1-p24-Antigens und der HIV-Antikörper zeitlich überschneiden. In Einzelfällen kann aber bei Infizierten das p24-Antigen bereits wieder unter die Nachweisgrenze zurückgehen, während die HIV-Antikörper noch nicht messbar sind. Es hat sich somit eine „zweite diagnostische Lücke“ aufgetan. Für die Diagnostik von HIV-2-Infektionen ist bei einem Immuntest der 4. Generation statt des p24-Antigens das p26-Antigen zu untersuchen.

Zur Überprüfung einer HIV-Infektion bei Neugeborenen seropositiver Mütter kann ein positiver IgG-Antikörpertest nicht verwertet werden, da das IgG von der Mutter stammen könnte, das diaplazentar in den Blutkreislauf des Kindes gelangte. Man könnte dann möglicherweise spezifische Antikörper der Klassen IgA und IgM bestimmen, da sie die Plazentaschranke nicht passieren können, die gängige Untersuchungsmethode bei Neugeborenen und Säuglingen ist aber der Virusnachweis über die Reverse-Transkriptase-PCR.

Die Spezifität der Reverse-Transkriptase-PCR liegt bei nahezu 100 %, und mit einer unteren Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL übertrifft das Verfahren alle anderen HIV-Tests an Sensitivität (95 %). Das Verfahren weist die kleinstmögliche diagnostische Lücke auf: Bereits (durchschnittlich) 11 Tage nach einem Risikokontakt kann virale RNA nachgewiesen werden.

Literatur

- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (Hrsg) (2006) Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 4. Aufl. St. Louis: Elsevier Saunders, S 1567–1570
- Rabenau HF, Bannert N, Berger A et al (2015) Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (IV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsystem und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis. Bundesgesundheitsbl 58:877–886
- Wilks D, Farrington M, Rubenstein D (Hrsg) (2003) The infectious disease manual, 2. Aufl. Oxford: Blackwell, S 143–147
- World Health Organization. Media Centre (2016) HIV/AIDS. Factsheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/> Zugegriffen am 23.05.2017

2-HIVA

- ▶ 2-Hydroxyisovaleriansäure

3-HIVA

- ▶ 3-Hydroxyisovaleriansäure

HJV

- ▶ Hemojuvelin

HK

- ▶ Hämatokrit
- ▶ Hexokinase

hK2

- ▶ Humanes Kallikrein 2

H⁺/K⁺ATPase-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Parietalzellen

H-Kette

- ▶ Schwerketten

HKL

- ▶ Hohlkathodenlampe

HL7

- ▶ HL7-Schnittstelle

HLA-Allele

W. Stöcker

Synonym(e) Humane Leukozyten-Antigen-Allele

Englischer Begriff human leukocyte antigen alleles; HLA alleles

Definition Allele sind alternative Formen eines Gens, die einen bestimmten Chromosomenort besetzen können. Die Ausprägung eines HLA-Typs wird nach molekulargenetischer Bestimmung HLA-Allel und nach serologischer Bestimmung Antigen genannt. HLA-Allele werden durch ihre Gensequenz definiert. Für die Nomenklatur zur Beschreibung der Gene der HLA-Klasse-I- und -II-Allele existieren internationale Richtlinien.

Struktur Der als menschlicher Haupthistokompatibilitätskomplex („major histocompatibility complex“, MHC) bezeichnete, auf Chromosom 6 lokalisierte Chromosomenabschnitt ist als HLA-Locus bekannt. Innerhalb dieses Komplexes gibt es mindestens 4 Blöcke von Genen, die mehrere Klassen von Transmembranproteinen kodieren. Die MHC-Klasse-I-Gene kodieren die HLA-Klasse-I-Moleküle (-Antigene), die auf allen kernhaltigen Körperzellen vorkommen. Ihre Struktur wird beim Menschen von 3 Genorten bestimmt, die als HLA-A, HLA-B und HLA-C benannt werden. Die HLA-Klasse-I-Moleküle stellen die klassischen HLA-Gewebetypen dar, da sie zuerst bei Gewebetransplantationsversuchen entdeckt wurden. Die MHC-Klasse-II-Gene kodieren die HLA-Klasse-II-Moleküle, die auf wenige Zelltypen, wie B-Zellen, Makrophagen und dendritische Zellen, beschränkt sind. Die Synthese dieser Moleküle wird von der Genregion D (HLA-DP, HLA-DQ und HLA-DR) gesteuert. Die MHC-Klasse-III-Gene kodieren u. a. einige Komplementkomponenten und Isoenzyme und die MHC-Klasse-IV-Gene Moleküle, die in ihrer Struktur den Klasse-I-Molekülen ähneln. Die MHC-Gene sind durch einen ungewöhnlich hohen Polymorphismus gekennzeichnet, sodass es viele Allele in den Individuen einer Spezies gibt. Von der großen Zahl an MHC-Allelprodukten besitzt jedes seine eigene, individuelle Proteinspezifität. Somit ist die Wahrscheinlichkeit sehr klein, dass 2 nicht verwandte Individuen identische HLA-Klasse-I- und -II-Moleküle besitzen. Es kommt aber zur Transplantatabstoßung, wenn die Genotypen nicht eng übereinstimmen.

Pathophysiologie Die Funktion der HLA-Klasse-I- und -II-Moleküle besteht in der Steuerung der T-Zellen, den zytotoxischen Zellen und den Helferzellen. Die HLA-Moleküle sind an der Erkennung von Antigenen, an Wechselwirkungen zwischen Lymphozyten, an der Entwicklung der körpereigenen Toleranz und der Transplantatabstoßung beteiligt.

Die Natur hat ja Transplantationen nicht vorgesehen, und es gäbe keinen evolutionsstrategischen Sinn, sie zu verbieten. Einer der Gründe für die Vielfalt der HLA-Muster dürfte darin bestehen, dass eine Population mit reinerbig identischen Merkmalen der Zelloberflächen und der Immunregulation dagegen sehr anfällig wäre, durch einen bestimmten Infektionserreger quantitativ ausgelöscht zu werden.

Untersuchungsmaterial EDTA-, Citrat- oder Heparin-Blut.

Analytik Die HLA-Moleküle wurden klassischerweise durch serologische Typisierung nachgewiesen. Der Nachweis erfolgte über komplementabhängige zytotoxische Reaktionen mit monospezifischen Antiseren bekannter Spezifität (HLA-Mikrozytotoxizitätstest), d. h., ein Individuum wird typisiert, indem man seine Lymphozyten in Anwesenheit von Komplement einem Spektrum solcher Seren aussetzt. Einfache serologische Typisierungen können alternativ auch direkt mittels der Durchflusszytometrie unter Verwendung monospezifischer, fluoreszenzmarkierter Antikörper durchgeführt werden. Heute werden HLA-Moleküle jedoch exakter und sicherer über eine DNA-Typisierung identifiziert. Hierfür wird in erster Linie die PCR eingesetzt. Aus der genomischen DNA werden mit allelspezifischen Primern gezielt bestimmte HLA-Allele vervielfältigt, das Amplifikationsergebnis wird anschließend über eine Gelelektrophorese ausgewertet. Diese Methode ist sehr aufwendig, da viele parallele Reaktionen durchgeführt und analysiert werden müssen, um alle gewünschten Allele zu erfassen. Bei moderneren Verfahren erfolgt die Analyse der PCR-Produkte daher durch Hybridisierung mit allelspezifischen Sonden. Mit geeigneten Multiparametersystemen (vgl. ► [Mikroarray](#)) kann so aus einer einzigen oder nur wenigen PCR-Reaktion der komplette Nachweis erfolgen.

Bewertung Die HLA-Typisierung spielt in Form der Gewebetypisierung bei Spender und Empfänger eine wichtige Rolle, da Unverträglichkeiten im Haupthistokompatibilitätskomplex zur am schwierigsten beherrschbaren Form der Transplantatabstoßung führen. Die Bestimmung der HLA-Spezifitäten (Antigene und Allele) ist auch wegen der Existenz HLA-assoziiierter Krankheiten, wie Autoimmunerkrankungen, malignen Erkrankungen und Stoffwechselkrankheiten, von Bedeutung (vgl. ► [HLA-B27](#), ► [HLA-DQ2/8](#)). In vielen Fällen kann die Identifizierung eines HLA-Allels zusätzliche Informationen über ein Krankheitsrisiko geben.

HLA-Antigene

► [HLA-Allele](#)

HLA-Antikörper

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

Synonym(e) [Anti-HLA-Antikörper](#); [MHC-Antikörper](#)

Englischer Begriff HLA antibodies; MHC antibodies

Definition Antikörper gegen Histokompatibilitätsantigene.

Methode Zum Nachweis von HLA-Antikörpern kommen Methoden wie ► [lymphozytotoxischer Test](#), Durchflusszytometrie, Enzymimmunoassays und Hämagglutinationsteste (► [Agglutinationstest](#)) zum Einsatz, die sich allerdings nur begrenzt zur Antikörperdifferenzierung eignen. Hierzu müssen Spendertestzellen verwendet werden, deren HLA-Antigenmuster bekannt ist. Über das Reaktionsmuster im Lymphozytotoxizitätstest oder Enzymimmunoassay kann dann die Spezifität des Antikörpers ermittelt werden. Ein Definitionspanel für HLA-Antikörper muss Zellen von mindestens 45–50 verschiedenen Spendern umfassen.

Funktion – Pathophysiologie Über eine Aktivierung der Lymphozyten ist das menschliche Immunsystem in der Lage, Antikörper gegen körperfremde Proteine (Antigene) zu bilden. Solche Antikörper können auch gegen körperfremde HLA-Merkmale gebildet werden. Dies ist vor allem bei Schwangerschaften und Bluttransfusionen der Fall.

So gelangen während einer Schwangerschaft oder der Geburt geringe Mengen des kindlichen Blutes in den mütterlichen Kreislauf. Da die kindlichen Leukozyten hinsichtlich der mütterlichen HLA-Merkmale Haplotyp-identisch sind, kann es bei einem Kontakt des mütterlichen Immunsystems mit den fremden, vom Vater stammenden HLA-Antigenen zu einer Produktion spezifischer Antikörper gegen diese Antigene kommen. Daher findet man bei einem Großteil der Frauen nach einer Schwangerschaft HLA-Antikörper im zirkulierenden Blut. Dies ist vor allem nach mehreren Schwangerschaften der Fall. Zwar sinkt der Antikörpertiter im Laufe der Zeit meist unter die Nachweisgrenze, jedoch steigt die Antikörperproduktion bei erneutem Antigenkontakt sehr schnell wieder an (Boosterung).

Eine andere Möglichkeit, die zur Bildung von HLA-Antikörpern führen kann, ist die Transfusion von allogenen Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, da der Blutspender in der Regel andere HLA-Merkmale aufweist als der Patient. Besonders immunogen wirken hierbei die in den Blutkomponenten kontaminierend vorhandenen Lymphozyten und Monozyten, da diese nicht nur Klasse-I-, sondern auch Klasse-II-Antigene tragen. Am häufigsten findet man HLA-Antikörper daher bei polytransfunden Patienten aus dem hämatologisch-onkologischen Bereich. Man geht davon aus, dass bereits etwa 1 mL Fremdblut ausreicht, um eine HLA-Sensibilisierung auszulösen. Seit der gesetzlichen Einführung der Leukozytendepletion bei Blutspenden ist die Bildung von HLA-Antikörpern aufgrund von Bluttransfusionen in Deutschland allerdings deutlich zurückgegangen.

Zu den klinischen Folgen einer Immunisierung gegen HLA-Antigene gehören in der Transfusionsmedizin u. a.:

- Refraktärität nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten
- Nicht hämolytisch-febrile Transfusionsreaktion (NHFT)

- Graft-versus-host-Erkrankung (GvH)
- Transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (TRALI)

HLA-Antikörper spielen auch eine bedeutende Rolle bei der Organ- und Gewebetransplantation. So sind beim Organempfänger Antikörper gegen HLA-Antigene des Spenders eine häufige Ursache von Abstoßungsreaktionen bei Nieren-, Herz-, Lungen- und Lebertransplantationen.

Literatur

- Eckstein R, Zimmermann R (2015) Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin. Urban & Fischer/Elsevier Verlag, München
Kiefel V (Hrsg) (2010) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 4. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

HLA-Antikörper-Absorption

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

Englischer Begriff HLA antibody absorption; HPC adsorption

Definition Verwendung von Thrombozyten-Pools zur Reduzierung oder Entfernung der ► [HLA-Antikörper](#) aus humanem Serum durch Bindung an thrombozytäre HLA-Antigene.

Beschreibung Antikörper gegen Antigene des HLA-Systems befinden sich häufig im Serum mehrfach transfundierter Patienten und Frauen, die mehrere Schwangerschaften durchgemacht haben. Diese Antikörper führen oft zu Störungen beim Nachweis möglicherweise vorhandener anderer klinisch signifikanter Blutgruppenantikörper. Die Identifikation dieser Antikörper lässt sich durch vorherige teilweise oder vollständige Absorption der hämagglutinierenden HLA-gruppenspezifischen Antikörper erleichtern. Obwohl der Grad der Expression außerordentlich variiert, werden HLA-A-, -B- und -C-Antigene auf Thrombozytenoberflächen exprimiert und machen Thrombozyten zu einem hervorragenden Absorptionsmaterial zur Entfernung der HLA-bezogenen Antikörper. Die Durchführung von Absorptionen mittels Pools aus Thrombozyten vieler Spender („human platelet concentrate“, HPC) erhöht dabei die Wahrscheinlichkeit, dass ausreichende Mengen an HLA-Antigenen zur Verfügung stehen, um eine gründliche Absorption der Antikörper zu ermöglichen.

Der Vergleich der Ergebnisse von absorbiertem Serum mit dem gleichen, nicht absorbierten Serum ermöglicht die Bestätigung der Anwesenheit von HLA-Antikörpern und/oder die

Identifikation möglicherweise zusätzlich vorhandener Antikörper.

Der Einsatz dieser Methode ist jedoch begrenzt, da zusätzlich zu HLA-bezogenen Antikörpern auch andere Spezifitäten absorbiert werden können, wie z. B. A, B, H, I, Lea, Leb, Fya und P. Deshalb sollten Tests, die bei Thrombozyten-Pools zur Absorption eingesetzt wurden, durch andere Methoden zum Antikörpernachweis ergänzt werden. Auch die Möglichkeit, dass ein seltener Alloantikörper absorbiert wird, kann nicht eindeutig ausgeschlossen werden.

Literatur

Aster RH, Miskovich BH, Rodey GE (1973) Histocompatibility antigens of human plasma; localization to HLD 3 lipoprotein fraction. *Transplantation* 16:205–210

HLA-B27

C. Krüger und W. Stöcker

Synonym(e) **Histokompatibilitätsantigen B27**; **Humanes Leukozyten-Antigen B27**

Definition HLA-B27 findet sich bei etwa 8 % der kaukasischen Bevölkerung auf der Oberfläche von Leukozyten und ist stark mit dem Vorkommen des Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis), aber auch anderer Störungen mit einem Autoimmunhintergrund assoziiert.

Struktur HLA-B27 ist ein heterodimeres Glykoprotein, das aus einer in der Zellmembran verankerten schweren Kette und einer angelagerten leichten Kette (β 2-Mikroglobulin) besteht.

Molmasse Schwere Kette von HLA-B27: 45 kDa; β 2-Mikroglobulin: 12 kDa.

Funktion – Pathophysiologie HLA-B27 gehört zur Gruppe der Klasse-I-HLA-Proteinkomplexe, auch Haupthistokompatibilitätskomplexe Klasse I (MHC-Klasse I) genannt. Dabei handelt es sich um stark polymorphe Glykoproteine, die auf den Oberflächen aller kernhaltigen Zellen, besonders dicht aber auf Leukozyten vorkommen.

Durch Analyse der HLA-B27 kodierenden DNA-Sequenzen lassen sich zahlreiche Subtypen (B*27:01–B*27:161) bestimmen, die sich nur in wenigen Basenpaaren unterscheiden und unterschiedlich stark mit dem Auftreten des Morbus Bechterew assoziiert sind.

Die DNA-Sequenz von HLA-B27 weist eine Homologie zu einem bakteriellen Protein der Spezies *Klebsiella* auf, ein Hinweis auf die mögliche Beteiligung der Klebsiellen an der Pathogenese der ankylosierenden Spondylitis. Diese Hypothese zur Rolle des HLA-Antigens bei der Entstehung der Autoimmunstörungen konnte aber ebenso wenig wie viele andere stichhaltig bestätigt werden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Blut (Humane Patienten-DNA).

Probenstabilität Je nach verwendeter Extraktionsmethode kann die Proben-DNA in der Regel mehrere Tage bei +2 bis +8 °C aufbewahrt werden.

Analytik Die Bestimmung von HLA-B27 gelingt exakt und präzise mit molekularbiologischen Methoden über den Nachweis des entsprechenden Allels (HLA-B*27) in der genomischen DNA des Patienten (vgl. ► **Mikroarray**). Diese Methode verdrängt zunehmend die bisherigen, auf Antikörpern basierenden durchflusszytometrischen Verfahren und Lymphozytotoxizitätstests. Insbesondere die PCR (► **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)**) unter Verwendung allelspezifischer Primer hat das Potenzial, zuverlässigere Ergebnisse zu liefern. Aufgrund der bei Antikörpern auftretenden Kreuzreaktivitäten (mit z. B. HLA-B7) und möglicher falsch negativer Befunde in der Immunphänotypisierung bei niedriger HLA-B*27-Expression ist die molekulargenetische HLA-B*27-Bestimmung spezifischer und sensitiver als serologische Methoden, sofern ein gut konzipierter und validierter Test zum Einsatz kommt. Von Vorteil ist, wenn dieser alle bisher bekannten HLA-B*27-Untertypen erfasst und auch anzeigt, ob es sich um die Subtypen HLA-B*27:06 oder HLA-B*27:09 handelt, die beide nicht mit dem Auftreten der Spondylitis ankylosans assoziiert sind.

Indikation Die Bestimmung der HLA-Spezifitäten bzw. der HLA-Allele ist wegen der Existenz HLA-assoziiierter Krankheiten von außerordentlicher differenzialdiagnostischer Bedeutung. In vielen Fällen kann die Identifizierung eines HLA-Allels Informationen über ein Krankheitsrisiko geben. Außerdem spielt die HLA-Typisierung in Form von Gewebetypisierung bei Spender und Empfänger von Organ-/Gewebetransplantation eine große Rolle, da Unverträglichkeiten im Histokompatibilitätskomplex zur am schwierigsten beherrschbaren Form der Transplantatabstoßung führen.

Das membranständige HLA-B27-Protein ist mit dem Auftreten mehrerer Autoimmunerkrankungen assoziiert. Bei Vorliegen von HLA-B27 beträgt das relative Risiko für Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans, ankylosierende Spondylitis, AS) 87,4, für Morbus Reiter (Symptomkombination Urethritis, Konjunktivitis/Uveitis, Arthritis) 37,0, für die reaktive Arthritis (para-/postinfektiöse Arthritis) 14,0–21,0 (abhängig vom Erreger), für die akute Uveitis anterior bzw.

akute Iridozyklitis 10,4, für die Periarthritis (Periarthropathia) humeroscapularis 6,3, für die Arthritis psoriatica (Psoriasis-Arthritis) 4,0 und für die juvenile idiopathische Arthritis 3,2. Auch Enteropathien (chronisch entzündliche Darmerkrankungen, CED) sind mit HLA-B27 assoziiert.

Mehr als 90 % aller Patienten mit M. Bechterew weisen das Leukozyten-Antigen HLA-B27 auf, mit Ausnahme der Subtypen HLA-B*27:06 und HLA-B*27:09, die nicht mit der Krankheit assoziiert sind.

Interpretation HLA-B*27-positive Personen haben zwar ein höheres Risiko, eine ankylosierende Spondylitis zu entwickeln; der Test kann jedoch das Ausbrechen der Krankheit nicht vorhersagen und sollte nicht mit dieser Fragestellung durchgeführt werden.

Literatur

- Bowness P (2002) HLA B27 in health and disease: a double-edged sword? *Rheumatology (Oxford)* 41:857–868
- Khan MA (2017) An update on the genetic polymorphism of HLA-B*27 with 213 alleles encompassing 160 subtypes (and still counting). *Curr Rheumatol Rep* 19(2):9
- Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N (2007) The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev* 6:183–189
- López de Castro JA (2007) HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunol Lett* 108:27–33

HLA-Crossmatch

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

Synonym(e) HLA-Kreuzprobe

Englischer Begriff HLA crossmatch

Definition Serologische Verträglichkeitsprobe im Gewebe-HLA-System.

Beschreibung Bei Transplantatempfängern vorkommende Antikörper gegen HLA-Antigene (► **HLA-Allele**) des Spenders können nach Transplantation zu einer Transplantatabstoßung führen. Vor einer Transplantation erfolgt daher ein sog. HLA-Crossmatch, bei dem das Serum des Empfängers gegen B- und T-Lymphozyten des Spenders im lymphozytotoxischen Test untersucht wird, um zu überprüfen, ob beim Empfänger zytotoxische HLA-Antikörper vorhanden sind. Für eine erfolgreiche Transplantation wird ein negatives Crossmatch gefordert.

HLA-DQ2/8

W. Stöcker und J. Fraune

Synonym(e) Humane Leukozytenantigene DQ2 und DQ8

Englischer Begriff Human leukocyte antigens DQ2 and DQ8; HLA-DQ2/DQ8

Definition Mit Zöliakie (Gluten-sensitive Enteropathie) assoziierte HLA-DQ-Moleküle, wobei von DQ2 zwei relevante Isoformen existieren (DQ2.2 und DQ2.5); Heterodimere aus einer α - und einer β -Untereinheit, kodiert durch spezifische Allele der HLA-DQA1- und HLA-DQB1-Gene.

Pathophysiologie Die für Zöliakie charakteristische Enteropathie wird durch eine Überreaktion des Immunsystems auf Gewebstransglutaminase-modifizierte Gliadinfragmente (Gliadin ist ein Bestandteil des Glutens) ausgelöst (s. a. ► **Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase**, ► **Antikörper gegen Gliadin**). Die HLA-DQ2- und -DQ8-Moleküle sind für die Antigenpräsentation der modifizierten (desamidierten) Gliadinfragmente auf dendritischen Zellen verantwortlich. T-Zellen werden durch das dargebotene Antigen aktiviert und stimulieren ihrerseits B-Zellen zur Produktion Zöliakiespezifischer Antikörper.

Untersuchungsmaterial Blut, das direkt nach der Probenentnahme mit EDTA versetzt und aus dem im Anschluss genomische DNA extrahiert wird; ggf. auch aus Abstrichmaterial isolierte genomische DNA.

Probenstabilität EDTA-Blutproben sollten vor der DNA-Extraktion maximal 2 Wochen bei +2 bis +8 °C gelagert werden. Isolierte DNA-Proben sind bei tiefen Temperaturen unter –18 °C in der Regel mindestens 1 Jahr haltbar.

Präanalytik DNA-Extraktion aus Blutprobe.

Analytik Die Bestimmung der krankheitsassoziierten HLA-DQ2/8-Merkmale erfordert den Nachweis der kodierenden HLA-DQA1- und -DQB1-Allele mittels molekulargenetischer Verfahren. Besonders einfach gelingt die Bestimmung mit speziell auf den HLA-DQ2/8-Nachweis abgestimmten multiparametrischen Testsystemen, z. B. Mikroarrays. Mit diesen kann die Patienten-DNA in einem einzigen Ansatz auf alle mit der Zöliakie assoziierten HLA-DQA1- und HLA-DQB1-Allele getestet werden. Im ersten Analyseschritt werden aus der DNA-Probe mehrere Abschnitte der HLA-DQA1- und HLA-DQB1-Gene mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) vervielfältigt, wobei die entstehenden DNA-Fragmente wäh-

rend der Synthese mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert werden. Im zweiten Schritt werden die PCR-Produkte mit einem Mikroarray analysiert, auf dem DNA-Sonden immobilisiert sind, die komplementär zu den unterschiedlichen HLA-DQA1- und -B1-Allelen sind. Die spezifische Bindung (Hybridisierung) der fluoreszierenden PCR-Produkte an die korrespondierenden Mikroarray-Spots kann mit einem Scanner detektiert und von dazugehöriger Software automatisch ausgewertet werden.

Indikation Die Bestimmung der genetischen Marker dient insbesondere dem Ausschluss einer Zöliakie bei Patienten mit zweifelhaften Biopsie- oder Serologieergebnissen, zur Abklärung der genetischen Prädisposition von Verwandten ersten Grades von Zöliakie-Patienten sowie bei Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring, Diabetes mellitus Typ I oder Morbus Down.

Interpretation Nahezu 100 % der Zöliakie-Patienten sind positiv für HLA-DQ2 (ca. 95 %) und/oder HLA-DQ8 (ca. 10 %), jedoch auch etwa 50 % der gesunden Bevölkerung. Damit sind die genetischen Merkmale zwar wenig spezifisch, aber bei Abwesenheit kann eine Zöliakie nahezu ausgeschlossen werden (negativer Vorhersagewert über 98 %). Personen, die HLA-DQ2- und/oder -DQ8-positiv sind, haben grundsätzlich ein erhöhtes Risiko, an Zöliakie zu erkranken.

Diagnostische Wertigkeit Ausschluss einer Zöliakie sowie Risikoabschätzung.

Literatur

- Megiorni F, Pizzuti A (2012) HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci* 19:88
- Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg O, Raki M, Kwok WW, Jung G, Lundin KE, Sollid LM (2006) HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest* 116:2226–2236

HLA-DR

H. Renz und B. Gierten

Englischer Begriff HLA-DR

Definition Teil des MHC-II-Komplexes.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination HLA-DR, das am stärksten exprimierte Molekül des MHC-II-Komplexes, ist auf der Oberfläche zahlreicher Zellen (B-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten, aktivierten T-Zellen und humanen Progenitorzellen) nachweisbar. Zur durchflusszytometrischen Analyse von Leukozytenpopulationen im peripheren Blut im Rahmen immunologischer Diagnostik dient HLA-DR als Marker in Kombination mit CD3 (aktivierte T-Zellen) oder CD14 (Monozyten).

Funktion – Pathophysiologie Die Expression von HLA-DR auf Monozyten wird durch zahlreiche Zytokine reguliert, die an der Stimulation der zellulären Immunantwort beteiligt sind (z. B. IFN- γ , GM-CSF). Die genannten Zytokine führen direkt zur Stimulation der zellulären HLA-DR-Expression auf Monozyten. Andere Mediatoren (z. B. IL-10, TGF- β) und Medikamente (Glukokortikoide, Ciclosporin A, Katecholamine) dagegen inhibieren direkt oder indirekt die Expression auf Monozyten. Aufgrund dieser komplexen Regulationsmechanismen kann man die Expression von HLA-DR auf Monozyten als Surrogat der zellulären Immunkompetenz ansehen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Blut.

Präanalytik ▶ [CD14](#)

Analytik Durchflusszytometrie, auch quantitativ (durch Einsatz fluoreszierender Latexpartikel).

Konventionelle Einheit HLA-DR-Moleküle/CD14 (absolut oder %).

Referenzbereich – Erwachsene

HLA-DR/CD14 (abs.)	HLA-DR/CD14 (%)	Interpretation
>15.000	>70	Unauffällig
5000–10.000	30–70	Kontrollbedürftiger Bereich
<5000	<30	Immunparalyse

Referenzbereich – Kinder s. Erwachsene.

Interpretation Eine starke Verminderung der HLA-DR-Expression auf Monozyten oder des Anteils HLA-DR-positiver Zellen kann als Zeichen global eingeschränkter Immunkompetenz angesehen werden. Sie ist bei Patienten nach schweren Operationen, Traumata, Stress, nach immunsuppressiver Therapie sowie bei schweren systemischen Infektionen nachweisbar. Dabei zeigt die länger persistie-

rende verminderte Expression von HLA-DR ein hohes Risiko für bakterielle oder mykotische Infektionen an. Bei immunsupprimierten Patienten (Transplantation) mit stark verminderter HLA-DR-Expression können septische Komplikationen durch starke Reduktion der immunsuppressiven Therapie u. U. vermieden werden, ohne eine Transplantatabstoßung zu induzieren. In diesen Fällen zeigt die verminderte Expression von HLA-DR an, dass das Immunsystem weder in der Lage ist, eine Infektion abzuwehren noch das Transplantat abzustoßen. Dieser Zustand ist durch den Begriff Immunparalyse gekennzeichnet. Immunologisch ist sie durch eine Monozytendeaktivierung (und Veränderung der T-Zell-Funktion) gekennzeichnet, die durch die stark verminderte HLA-DR-Expression dokumentiert und überwacht werden kann.

Diagnostische Wertigkeit Bei Risikopatienten (Intensivpatienten mit der Gefahr septischer Komplikationen) sollten im Rahmen der Diagnostik des zellulären Immunsystems u. a. die HLA-DR-Expression auf CD14-Zellen überprüft werden. Mithilfe von Verlaufskontrollen können Krankheitsverlauf und Therapie frühzeitig abgeschätzt werden. Persistierend niedrige Expression von HLA-DR deutet auf Immunparalyse hin.

Die präanalytischen Bedingungen sind genau einzuhalten, da die Lagerung der Probe bei Raumtemperatur bereits nach kurzer Zeit eine In-vitro-Aktivierung (messbar an gesteigerter Expression von HLA-DR) eintritt und damit falsch hohe Expressionswerte gemessen werden.

Literatur

- Kunz D, Kohse P (2002) Entzündungsdiagnostik in der Pädiatrie. Lab Med 26:335–341
 Volk HD et al (1999) Immunological monitoring of the inflammatory process: which viables? when to assess? Eur J Surg Suppl 584:70

HLA-Kreuzprobe

- ▶ HLA-Crossmatch

HLA-Typisierung

- ▶ HLA-Allele

H₂-Lampe

- ▶ Wasserstofflampe

HL7-Schnittstelle

O. Colhoun

Synonym(e) HL7

Englischer Begriff HL7 interface

Definition Schnittstellenbeschreibung für den Datenaustausch im Gesundheitswesen, z. B. auch zwischen Labor-EDV-System und Analysegeräten.

Beschreibung HL7 (Health Level 7) ist ein Set internationaler Standards für den elektronischen Austausch von medizinischen, administrativen und finanziellen Daten zwischen Informationssystemen im Gesundheitswesen. Die Standards werden durch die gleichnamige internationale Organisation definiert.

HL7 ist grundsätzlich eine äußerst detaillierte Arbeitsanleitung für den elektronischen Austausch der Informationen. HL7-Nachrichten bestehen aus einer sog. Abstract Message Definition (grundlegende Struktur einer Nachricht) und Encoding Rules (Schreibregeln für die Nachricht). Eine Nachricht besteht aus einzelnen Segmenten, diese wiederum aus Feldern.

Die erste Version von HL7 wurde an der Universitätsklinik in Palo Alto 1987 entwickelt. Heute veröffentlicht und vertreibt eine kommerzielle Organisation (<http://www.hl7.org>) den Standard (aktuelle Version V 3).

Literatur

- hl7.de. Zugegriffen am 19.12.2016
[hl7.org](http://www.hl7.org). Zugegriffen am 19.12.2016

HMA

- ▶ Autoantikörper gegen herzspezifische Antigene

HMBS

- ▶ Porphobilinogendesaminase

HMWK

- ▶ High-Molecular-Weight Kininogen

HNA

- ▶ Granulozytäre Antigene

4-HNE, HNE

- ▶ 4-Hydroxynonenal

HNF-1 α

- ▶ Hepatic nuclear factor 1- α

HNF-1 β

- ▶ Hepatic nuclear factor 1- β

HNF-4 α

- ▶ Hepatic nuclear factor 4- α

HO

- ▶ Hämoxygenase

Hochaufgelöste Massenspektrometrie

- ▶ High-resolution Mass Spectrometry

Hochauflösende Flüssigchromatographie

- ▶ Hochleistungs-Flüssigchromatographie

Hochauflösende Gaschromatographie

- ▶ Kapillar-Gaschromatographie

Hochauflösung

T. Arndt

Englischer Begriff high resolution

Definition Ein nicht näher definierter Begriff, für besonders leistungsfähige (hochauflösende) Analysensysteme (z. B. „high resolution chromatography“).

Hochauflösung (Massenspektrometrie)

B. Güssregen

Englischer Begriff high resolution (mass spectrometry)

Beschreibung Bei hochaufgelöster Massenspektrometrie werden die akkuraten Massen (▶ [Masse, exakte und akkurate](#)) bestimmt. Die Genauigkeit der Massenbestimmung liegt je nach Molekülgröße bei 1–10 ppm.

Hochdruck-Flüssigchromatographie

- ▶ Hochleistungs-Flüssigchromatographie

Hochdurchsatz-PCR

- ▶ High-throughput-PCR

Hochdurchsatz-Screening

- ▶ High-throughput-PCR

Hochfrequente Antigene

► Häufige Antigene, erythrozytäre

Hochleistungs-Anionenaustauschchromatographie

T. Arndt

Synonym(e) HPAEC

Englischer Begriff high performance anion exchange chromatography; HPAEC

Definition Eine nicht näher definierte, besonders leistungsfähige Variante der ► [Ionenaustauschchromatographie](#).

Hochleistungs-Anionenaustauschchromatographie mit gepulster amperometrischer Detektion

T. Arndt

Synonym(e) [Hochleistungs-Ionenchromatographie](#) mit gepulstem amperometrischem Detektor; HPAECPAD

Englischer Begriff high performance anion exchange chromatography with pulsed amperometric detection; HPAEC-PAD

Definition Eine ► [Ionenaustauschchromatographie](#), bei der anstelle der sonst üblichen Leitfähigkeitsdetektoren ein amperometrischer Detektor mit einem zeitlich variablen (gepulsten) Potenzial eingesetzt wird.

Beschreibung Die HPAEC-PAD wird u. a. zur Bestimmung von Kohlenhydraten in Lebensmitteln, zur Cyanid-Quantifizierung in Trinkwasser und zur Bestimmung der Monosaccharidzusammensetzung von Glykanen (Kohlenhydratketten der Glykoproteine) eingesetzt. Hierzu werden die Glykane durch saure Hydrolyse in die Einzelkomponenten (Monosaccharide) gespalten. Anschließend werden die Monosaccharide über Anionenaustausch-Chromatographie getrennt und im Detektor elektrochemisch oxidiert oder reduziert. Die Änderung des Stroms in der Messzelle in Abhängigkeit von der Zeit wird registriert (Chromatogramm) und über geeignete Kalibrations-

funktionen der Konzentration der einzelnen Monosaccharide zugeordnet. Die Pulsung des in der Messzelle anliegenden Potentials verhindert weitestgehend eine Verschmutzung der Arbeitselektrodenoberfläche (Golddraht oder Glaskohlenstoff) durch Probenbestandteile (z. B. Proteine) und Reaktionsprodukte (Oxidations- oder Reduktionsprodukte der Monosaccharide und anderer Probenbestandteile). Daraus resultiert eine Verbesserung der Empfindlichkeit der Methode und der Reproduzierbarkeit der Analysenergebnisse im Vergleich zur ungelulsten Arbeitsweise. Der Einsatz dieser Technik in der klinischen Chemie beschränkt sich auf Speziallaboratorien.

Literatur

- Christison TT, Rohrer JS (2007) Direct determination of free cyanide in drinking water by ion chromatography with pulsed amperometric detection. *J Chromatography A* 1155:31–39.
- Rühlin I (1999) Anwendung voltammetrischer Verfahren in Kopplung mit der HPLC zur Charakterisierung redoxaktiver Wirkstoffe. Dissertationsschrift, Universität Hannover. <https://www.deutsche-digitale-bibliothek.de/binary/FCRVFIQO6EMUVZKKN5DZUXXR5G27TN/full/1.pdf>. Zugegriffen am 21.11.2016
- Steinbach A, Wille A (2010) Ionenchromatografische Bestimmung von Kohlenhydraten in Lebensmitteln. *Labor & More* 6. <http://www.laborundmore.com/archive/678013/Ionenchromatografische-Bestimmung-von-Kohlenhydraten-in-Lebensmitteln.html>. Zugegriffen am 07.09.2017

Hochleistungs-Dünnschichtchromatographie

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) HPTLC

Englischer Begriff high performance thin layer chromatography

Beschreibung Bei der HPTLC werden Trennschichten verwendet, die sich aus kleineren Partikeln als bei der ► [Dünnschichtchromatographie](#) (TLC) sonst üblich zusammensetzen. Es resultieren eine vergleichsweise größere Trennleistung und niedrigere Nachweisgrenzen. Nachteilig gegenüber anderen chromatographischen Verfahren, z. B. HPLC, ist die mangelnde Mechanisierbarkeit.

Literatur

- Demme U (2009) Neuroleptic drugs and antidepressants: High-performance thin-layer chromatography. In: Külpmann WR (Hrsg) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, S 422–429

Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie

T. Arndt

Synonym(e) HPLC; Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie; Hochleistungs-Säulen-Flüssig-Chromatographie; Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie

Englischer Begriff high performance liquid chromatography; high pressure liquid chromatography; HPLC

Definition Eine besonders leistungsfähige Form der ► Flüssigkeitschromatographie, die wiederum eine Form der ► Chromatographie ist.

Physikalisch-chemisches Prinzip Moderne Formen der Flüssigkeitschromatographie nutzen sehr kleine Teilchen (Durchmesser meist 3–10 µm) als ► stationäre Phase, die dicht gepackt auf einer Säule (2–20 cm Länge) einen hohen Eingangsdruck erzeugen. Der daraus resultierende hohe Druck im System (nicht selten über 100 at) führte zum Begriff Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie („high pressure liquid chromatography“, HPLC). Allerdings ist diese Bezeichnung veraltet. Stattdessen wird heute mit dem Begriff Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie („high performance liquid chromatography“, HPLC) das hohe Trennvermögen dieser Systeme angesprochen. 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. Dabei führen starke Wechselwirkungen zu einer langsamen, schwach ausgeprägte zu einer schnellen Elution der entsprechenden Substanzen. Moderne Ausführungen der HPLC mit extrem dicht gepackten, oft kurzen Säulen und entsprechend hohem Auflösungsvermögen werden als UPLC (► Ultra-Performance-Flüssigkeitschromatographie) bezeichnet.

Untersuchungsmaterial Blut und alle aus ihm gewonnenen Materialien wie Serum, Plasma, Zelllysate etc., Urin, Mageninhalt, Extrakte aus Fäzes und Gewebs- und Haarproben, Nahrungsmittel, Pharmaka u. a.

Instrumentierung Eine HPLC-Anlage besteht in ihrer allgemeinsten Form aus einem Reservoir für die ► mobile Phase (Eluent), einer oder mehreren HPLC-Pumpen, einem Probenaufgabemodul, einer HPLC-Säule ggf. mit Vorsäule zum Schutz der analytischen Säule (stationären Phase) und einem Detektor mit Registriereinheit (Flussschema ► Chromatographie).

Spezifität In Abhängigkeit von der Qualität der chromatographischen Trennung und der Selektivität des Detektors ist die Spezifität der Methode ausreichend bis außerordentlich hoch. Deshalb wird die HPLC in Kombination mit massenspektrometrischen Detektoren auch als Referenzverfahren gewertet. Die Kombination aus HPLC und ► Massenspektrometrie (MS) als LC-MS oder LC-MS/MS ist als rechtssicheres Mittel zum Nachweis oder Ausschluss eines Drogenkonsums allgemein akzeptiert.

Sensitivität Die Sensitivität der Methode ist abhängig von der jeweiligen Applikation, d. h. der Probenverdünnung infolge einer Probenaufbereitung, dem injizierten Probenvolumen und insbesondere vom Detektortyp. Heute sind Nachweisgrenzen im ng/L-Bereich erreichbar.

Fehlermöglichkeit Fehler in der Probenvorbereitung, z. B. durch Analytverluste, können durch Einsatz eines internen Standards (► Standard, interner) oder durch das Prinzip der Standardaddition kompensiert werden (**Standardaddition** = Zugabe einer definierten Analytmenge zu einem Aliquot der Probe, Analyse der nativen und aufgestockten [gespikten] Probe, Auswertung der Signalhöhenquotienten anhand geeigneter Kalibrationsfunktionen).

Eine unzureichende Selektivität 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 HPLC-Analyse hängt in entscheidendem Maße von der Qualität der chromatographischen Trennung der Probenbestandteile ab.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Es stehen eine Vielzahl von Einzelkomponenten für die HPLC, aber auch Komplettanlagen zur Verfügung. Die Anschaffungskosten betragen für letztere mehrere 10.000 Euro. Komplettkits zur Durchführung von HPLC-Analysen sind teurer (oft zwischen 2–5 Euro/Analyse) als Eigenentwicklungen mit oft geringen Materialkosten. Gewöhnlich erzeugt die HPLC-Säule mit 250–600 Euro die größten Verbrauchskosten. Allerdings sind gewöhnlich mehrere 100–1000 (bei sog. Mikrobore-HPLC-Systemen auch mehrere 10.000) Analysen mit einer Trennsäule durchführbar.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die Vorteile der HPLC gegenüber der klassischen Fest-Flüssig-Chromatographie sind

- wesentlich höhere Auflösung, sodass bis zu 100 und mehr Komponenten, die sich nur geringfügig in ihren physiko-

chemischen Eigenschaften unterscheiden, getrennt werden können,

- stark verkürzte Analysenzeit (Minuten statt Stunden),
- verbesserte Empfindlichkeit.

Gewöhnlich können alle drei Kriterien nicht gleichzeitig erfüllt werden, sodass bei der Optimierung des Verfahrens oft ein Kompromiss zwischen den drei Bedingungen gefunden werden muss.

Die HPLC ist eine ausgereifte Methode mit hoher Robustheit im Routinebetrieb und langer Standzeit. Die Kombination von HPLC und Massenspektrometrie als ► **LC-MS** oder ► **LC-MS/MS** hat in den letzten Jahren die klinisch-chemische und toxikologische Analytik im Bereich der sog. kleinen Moleküle (Masse durch Ladung bis ca. 1500 g/mol) revolutioniert. Mit dem Einsatz von „LC-Time of Flight Massenspektrometer (TOF)“-Kopplungen sind größere Moleküle (Medikamente auf der Basis monoklonaler Antikörper, Peptide, Proteine oder Proteinfragmente) zugänglich, sodass die HPLC auch in den kommenden Jahren eine weiter wachsende Rolle in der physiko-chemischen labormedizinischen Analytik haben wird.

Literatur

- Carr PW, Stoll DR, Wang X (2011) Perspectives on recent advances in the speed of high performance liquid chromatography. *Anal Chem* 83:1890–1900
- Unger KK (Hrsg) (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag, Darmstadt

Hochleistungs-Größenausschlusschromatographie mit MALLS-Detektor

T. Arndt

Synonym(e) HPSEC-MALLS

Englischer Begriff high performance size exclusion chromatography with multiangle laser light scattering; HPSEC-MALLS

Definition Kombination aus Größenausschlusschromatographie und einem Streulichtdetektor („multiangle laser light scattering detector“).

Beschreibung Die Größenausschlusschromatographie ermöglicht die Trennung von Molekülen nach ihrem hydrodynamischen Volumen. Da dieses gewöhnlich mit der Molmasse

korreliert, kann die Größenausschlusschromatographie auch zur Molmassenbestimmung eingesetzt werden. Streulichtmessungen eignen sich zur Charakterisierung von Zellstrukturen (s. a. ► **Durchflusszytometrie**) und Polymerstrukturen. Die Kopplung beider Techniken als HPSEC-MALLS erlaubt die gleichzeitige Fraktionierung von Polymeren nach ihrer Molekülgröße und deren anschließende strukturelle Charakterisierung (z. B. Erkennung von Monomeren, Dimeren etc.).

Im klinisch-chemischen Labor findet diese Kombination kaum Anwendung. Sie ist in der angewandten Forschung u. a. zur Charakterisierung von Polymeren, die als Blutplasmaersatzstoffe eingesetzt werden, von Bedeutung (Hydroxyethyl- oder Acetylstärke). Molmasse und Substitutionsgrad der Stärkemoleküle sind hier wichtig zur Abschätzung des Volumeneffekts im Blut sowie der Halbwertszeit der Substanzen im Organismus.

Literatur

- Lohmann CA (2006) Charakterisierung von ionischen und nicht-ionischen Polymeren im Hinblick auf ihre Anwendung. Dissertationsschrift, Universität Hamburg. <https://www.chemie.uni-hamburg.de/bibliothek/2006/DissertationLohmann.pdf>. Zugegriffen am 05.12.2016

Hochleistungs-Ionenchromatographie mit gepulstem amperometrischem Detektor

- **Hochleistungs-Anionenaustauschchromatographie mit gepulster amperometrischer Detektion**

Hochleistungs-Kapillarelektrophorese

R. Westermeier

Synonym(e) HPCE; Kapillarelektrophorese

Englischer Begriff high performance capillary electrophoresis; HPCE

Definition Variante der Elektrophorese (alternierend Kapillarelektrophorese oder Hochleistungs-Kapillarelektrophorese bezeichnet) zur Trennung von geladenen Molekülen, wie z. B. Proteinen, Peptiden oder Nukleinsäuren in Kapillaren (mit oder ohne Gel) mit Innendurchmesser <100 µm. Die

Detektion der Zonen erfolgt über UV-Absorption direkt in der Kapillare. Im Unterschied zu den Medien in der Gel- und Folienelektrophorese werden die Kapillaren wiederholt verwendet.

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

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

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

Literatur

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S 253–284

Hochleistungs-Säulen-Flüssig-Chromatographie

► **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie**

Hochmolekularer Enzymkomplex

► **Makroenzyme**

Hochsegmentierung, erblich konstitutionelle

H. Baum

Englischer Begriff hereditary constitutional high segmentation of neutrophilic granulocytes (Undritz)

Definition Idiopathisch vermehrtes Auftreten von übersegmentierten neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut.

Beschreibung Die erblich konstitutionelle Hochsegmentierung nach Undritz ist durch das vermehrte Vorkommen von übersegmentierten neutrophilen Granulozyten (mehr als 5 Kernsegmente) ohne gleichzeitigen Hinweis auf eine auslösende Ursache (z. B. perniziöse Anämie, Hungerzustände, nach Transfusion) charakterisiert. Sie ist, wie alle sogenannten „Rechtsverschiebungen“, ohne differenzialdiagnostische Bedeutung.

Hodgkin-Zelle

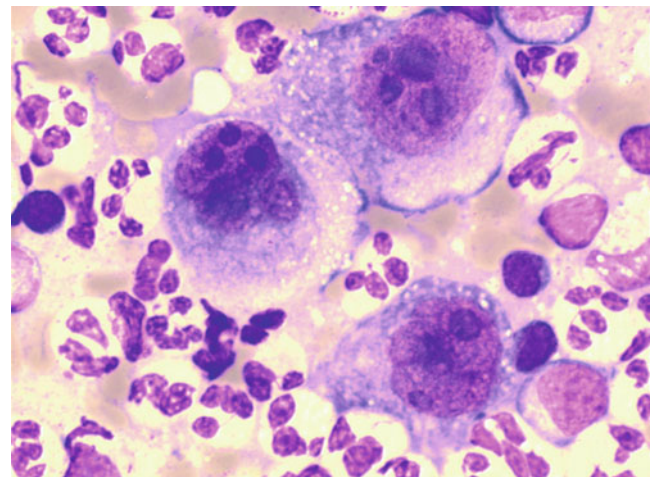
H. Baum

Synonym(e) **Einkernige Granulomzelle**

Englischer Begriff Hodgkin cell

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

Die Abbildung zeigt 3 einkernige Hodgkin-Zellen bei Lymphogranulomatose (Lymphknotenquetschpräparat; 630×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung Die Hodgkin-Zelle ist, zusammen mit der mehrkernigen ► [Reed-Sternberg-Zelle](#) das morphologische Korrelat der malignen Zellpopulation bei Morbus Hodgkin. Neueste Untersuchungen deuten darauf hin, dass es sich um eine präapoptotische Keimzentrums-B-Zelle handelt, die durch bisher nicht voll verstandene Mechanismen der negativen Selektion entkommt. Als mögliches pathophysiologisches Korrelat wird u. a. eine Aktivierung durch NFκB diskutiert, die auch durch eine EBV-Infektion getriggert werden kann. Auch scheint eine Resistenz des Apoptoserezeptors FAS oder Überexpression des antiapoptotischen c-FLIP in der Entstehung von Hodgkin-Zelle und Morbus Hodgkin beteiligt zu sein.

Literatur

Thomas RK, Re D, Wolf J et al (2004) Part I: Hodgkin's lymphoma – molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 5:11–18

Hoesch-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Englischer Begriff Hoesch test for porphobilinogen

Definition Der Hoesch-Test ist eine einfache, relativ sensitive Nachweisreaktion für Porphobilinogen im Urin und kann somit als Screeningverfahren (Suchtest) bei akuten hepatischen Porphyrien eingesetzt werden.

Beschreibung Die von dem deutschen Internisten Kurt Hoesch (1890–1966) im Jahre 1947 publizierte Nachweisreaktion von ► [Porphobilinogen](#) im Urin beruht auf einer umgekehrten Urobilinogenreaktion: Zu 1 ml des modifizierten Ehrlich-Reagenz (2 g p-Dimethylaminobenzaldehyd in 100 ml 6 N HCL; ► [Ehrlich-Probe](#)) werden 1–2 Tropfen frischen Urins zugegeben, was nach Mischung an der Oberfläche bei Anwesenheit von Porphobilinogen (>5 mg/L) zu einer typisch leuchtenden, kirschroten Färbung führt. Andere Farbentwicklungen sind unspezifisch, eine Interferenz mit Urobilinogen liegt nicht vor. Die Sensitivität ist ähnlich der des Schwartz-Watson-Tests (► [Schwartz-Watson-Test](#)), jedoch ist die Spezifität des Hoesch-Tests höher durch das Ausbleiben falsch positiver Reaktionen. Präanalytisch muss das Untersuchungsmaterial kühl und lichtgeschützt gelagert werden. Der qualitative Suchtest ist heute nur noch ausnahmsweise in Gebrauch und durch differenzierte Analytik der ► [Porphyrine](#) und des Porphobilinogens (► [Porphobilinogen](#)) ersetzt.

Literatur

Hoesch K (1947) Über die Auswertung der Urobilinogenurie und die umgekehrte Urobilinogenreaktion. *Dtsch Med Wochenschr* 72:704–705

Lamon J, With TK, Redeker AG (1974) The Hoesch test: bedside screening for urinary porphobilinogen in patients with suspected porphyria. *Clin Chem* 20(11):1438–1440

Richterich R, Colombo JP (1978) *Klinische Chemie. Theorie, Praxis, Interpretation*, 4. Aufl. S. Karger, Basel/München

Höhe über dem Meeresspiegel

► [Geographische Höhe als Einflussgröße](#)

Höhe über Normalnull

► [Geographische Höhe als Einflussgröße](#)

Hohlkathodenlampe

J. Knecht

Synonym(e) [HKL](#)

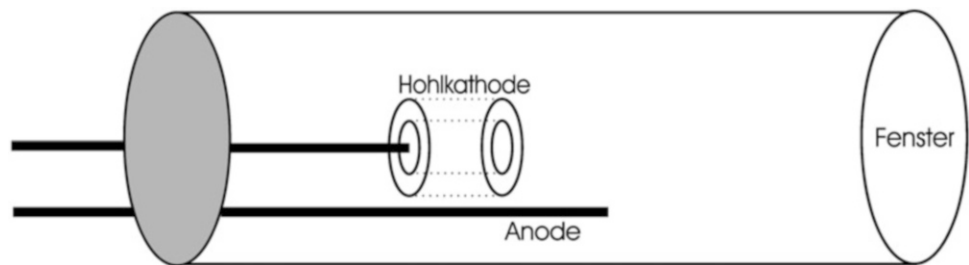
Englischer Begriff hollow cathode lamp

Definition Bei der Hohlkathodenlampe wird das emittierte Linienspektrum des zu bestimmenden Elements von der Kathode der Lampe ausgesendet. Die Kathode hat die Form eines Hohlzylinders bzw. neuerdings innen die Form einer Halbkugel.

Beschreibung Die Hohlkathodenlampe ist eine exzellente Quelle für die Linienspektren der meisten Elemente, die mit der Atomabsorptionsspektrometrie bestimmt werden. Die folgende Abbildung 1 zeigt schematisch die Konstruktion einer solchen Lampe.

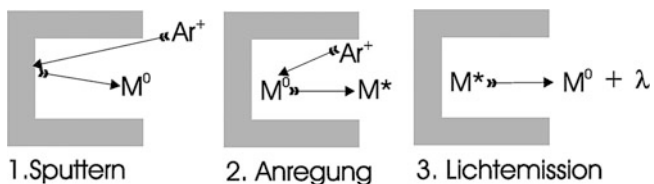
Die Kathode der Lampe ist ein Hohlzylinder und besteht normalerweise aus dem Metall, dessen Spektrum emittiert wird. Anode und Kathode sind in einem Glaszylinder untergebracht, der mit Neon oder Argon unter geringem Druck gefüllt ist. Am Ende des Glaszylinders ist ein für die emittierte Strahlung durchsichtiges Fenster.

Wenn man zwischen Anode und Kathode ein elektrisches Potenzial legt, werden einige Füllgasatome ionisiert. Die positiv geladenen Füllgasatome werden durch das elektrische Feld beschleunigt und treffen auf die negativ geladene

Hohlkathodenlampe,**Abb. 1** Hohlkathodenlampe

Kathode. Dann schlagen sie aus der Kathode einzelne Metallatome heraus (= Sputtern) und diese werden durch weitere Kollisionen mit den Elektronen und Ionen der Füllgasatome zur Strahlung angeregt (s. folgende Abbildung).

Ablauf der Anregung in der Hohlkathode:



Durch das Sputtern werden teilweise Metallatome aus der Kathode entfernt und irgendwo in der Lampe niedergeschlagen. Besonders bei den leichtflüchtigen Elementen wie As, Se etc. ist dieser Verlust beträchtlich. Deshalb verwendet man für diese Elemente heute meist die sog. elektrodenlosen Entladungslampen („electrodeless discharge lamps“, EDL).

Um diesen Verlust möglichst gering zu halten, hat die Kathode innen etwa die Form einer Halbkugel.

Während des Lampenbetriebs werden teilweise die Füllgasatome durch verschiedene Prozesse eingefangen und stehen damit nicht mehr für die Ionisation zur Verfügung, was die Lebensdauer der Hohlkathodenlampe zum Teil beträchtlich verringert. Deshalb ist es wichtig, dass die Lampe eine gewisse Mindestgröße hat, damit ausreichend Füllgas vorhanden ist.

Die Kathode besteht normalerweise aus hochreinem Metall, und entsprechend besteht das Emissionsspektrum auch nur aus diesem Element. Manchmal ist es möglich, für eine Multielementlampe die Kathode aus mehreren Elementen zu bauen. Im Allgemeinen haben sich diese Lampen wegen der geringeren Intensität pro Element, möglichen Linienüberlappungen und einer verminderten Lebensdauer nicht bewährt.

Literatur

- Broekaert JAC (2005) Analytical atomic spectrometry with flames and plasmas, 2. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim
 Welz B, Sperling M (1997) Atomabsorptionsspektrometrie, 4. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim

Hol-Komm-Liste

O. Colhoun

Englischer Begriff collection list

Definition Zusammenfassung bestimmter Analysen, für die eine Materialgewinnung durch Laborpersonal erfolgt. Wird in Listenform vom ► [Labor-EDV-System](#) generiert und ausgedruckt.

Beschreibung Beispiel ist der Blutzucker-Arbeitsplatz im Zentrallabor einer Klinik. Für die Hologänge von MTA zur kapillären Blutentnahme bei den Patienten verschiedener Stationen werden über das Labor-EDV-System entsprechende Listen zusammengestellt, welche die Gänge hinsichtlich Entnahmezeiten (etwa Blutzucker früh, mittags, abends) und/oder Wegstrecken (räumliche Lokalisation der Anforderer) optimiert.

Hollander-Insulin-Test

► [Hollander-Test](#)

Hollander-Test

T. Arndt

Synonym(e) [Hollander-Insulin-Test](#)

Englischer Begriff Hollander's test

Definition Funktionstest zur Beurteilung der Effektivität einer selektiven Vagotomie auf die Säureproduktion des Magens mithilfe intravenöser Insulingaben. Nur eine völlige Anazidität des Magensafts bei gleichzeitigem Blutzuckerabfall beweist die komplette Vagusdurchtrennung.

Literatur

- Hollander F (1948) Laboratory procedures in the study of vagotomy. *Gastroenterology* 11:419–425
- Spencer J, Burns GP, Cheng FCY, Cox AG, Welbourn RB (1969) Differences between males and females in the Hollander insulin test. *Gut* 10:307–310

HoloTC

- ▶ [Vitamin B₁₂](#)

Holotranscobalamin

- ▶ [Vitamin B₁₂](#)

HOMA

- ▶ [Homeostasis Model Assessment](#)

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Serum(Plasma) – Insulinkonzentration} [\mu\text{U/mL}] \times \text{Serum(Plasma) – Glukosekonzentration} [\text{mmol/L}]}{22,5}$$

Indikation Verdacht auf Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, metabolisches Syndrom. Adipositas mit einem ▶ [Body-Mass-Index](#) >28 kg/m².

Bewertung <1,0 normal, >2,0 Hinweis auf Insulinresistenz, >2,5 Insulinresistenz sehr wahrscheinlich, >5,0 manifester Typ-2-Diabetes.

Die Bestimmung der ▶ [Insulin-](#) und ▶ [Glukosekonzentration](#) erfolgt im Nüchternzustand nach einer etwa zwölfstündigen Nahrungskarenz.

Literatur

- Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wiefel D et al (Hrsg) (2011) *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 6. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412–419

Homeostasis model assessment of insulin resistance score

- ▶ [Homeostasis Model Assessment](#)

HOMA-Index

- ▶ [Homeostasis Model Assessment](#)

Homeostasis Model Assessment

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [HOMA-Index](#); [Homeostasis model assessment of insulin resistance score](#); [Insulin-Resistenzindex \(IR\)](#)

Englischer Begriff insulin resistance index/score

Definition Zur Abschätzung der endogenen Insulinresistenz eingesetzte Formel aus Insulin- und Glukosekonzentration im Serum des nüchternen Probanden.

Beschreibung Eine Beurteilung der endogenen Insulinresistenz erlaubt der HOMA-Score, der nach folgender Gleichung berechnet wird:

Homocystein

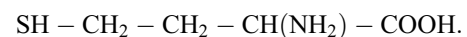
T. Arndt

Synonym(e) [HCY](#)

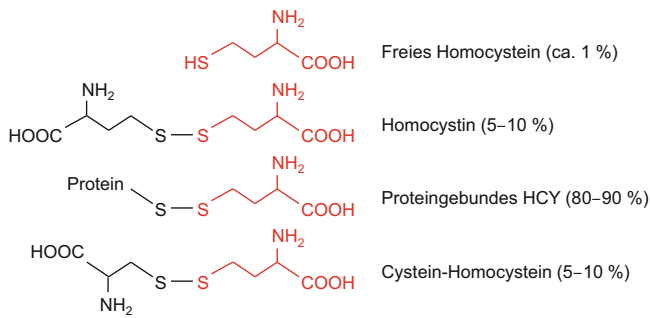
Englischer Begriff homocysteine; HCY

Definition Homocystein ist eine schwefelhaltige, nicht proteinbildende Aminosäure, die bei der Demethylierung der mit der Nahrung aufgenommenen essenziellen Aminosäure ▶ [Methionin](#) entsteht.

Struktur



Erscheinungsformen des Homocysteins im menschlichen Blut:



Molmasse 135,2 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Homocystein entsteht bei der Methylierung von Proteinen, DNA, RNA, Phospholipiden und Neurotransmittern durch Methyltransferasen. Die Übertragung der Methylgruppe erfolgt von dem aus der essenziellen Aminosäure Methionin gebildeten *S*-Adenosyl-Methionin. Es bleibt *S*-Adenosylhomocystein zurück, das unter Wirkung der *S*-Adenosylhomocystein-Hydrolase zu Homocystein und Adenosin gespalten wird. Die Methylierungsreaktion und die intrazelluläre *S*-Adosylmethionin-Konzentration werden reguliert durch die ▶ **5,10-Methylentetrahydrofolatreduktase** (MTHFR, FAD-abhängiges Enzym, das die Versorgung mit 5-Methyltetrahydrofolat gewährleistet), die Methioninsynthase (▶ **Vitamin B12**-abhängiges Enzym, das die Synthese von Methionin aus Homocystein und 5-Methyltetrafolat katalysiert) und die Cystathionin-β-Synthase (CBS, ▶ **Vitamin B6**-abhängiges Enzym, das den Abbau überschüssigen Homocysteins über Transsulfatierung katalysiert).

Funktion – Pathophysiologie Die intrazelluläre Homocystein-Konzentration wird durch verschiedene Mechanismen auf niedrigem Niveau gehalten:

- Remethylierung durch die Vitamin-B12-abhängige Methioninsynthase (alle Gewebe) oder Reaktion mit Betain zu Methionin (Leber und Niere mit Betain-Methyltransferase)
- Abbau über den Transsulfatierungsweg mit durch die Vitamin-B6-abhängige Cystathionin-β-Synthase katalysierter Reaktion von Homocystein mit Serin zu Cystathionin und weiter durch Vitamin-B6-abhängige Cystathioninase zu Cystein und α-Ketobutyrat, überschüssiges Cystein wird zu Taurin und anorganisches Sulfat oxidiert oder mit dem Harn ausgeschieden, das Sulfat geht u. a. in die Heparin-, Heparansulfat-, Dermatan-sulfat- und Chondroitinsulfatsynthese ein.
- Ausschleusung aus der Zelle

Eine Überlastung der Wege des Homocysteinmetabolismus tritt ein

- bei hoher täglicher Protein- (und damit Methionin-) Aufnahme (optimal 0,9 g/Tag, oft aber bis zu 2 g/Tag),
- bei homo- oder heterozygotem Defekt von Enzymen des Homocystein-katabolismus (besonders MTHFR und CBS),
- bei Folsäure- und Vitamin-B-Mangel.

Der Anstieg der intrazellulären Homocystein-Konzentration führt letztlich zum Austritt in die Zirkulation und damit zu einer erhöhten Plasma-Homocystein-Konzentration. Die Endothelschädigung durch Homocystein ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Vermutet wird u. a. ein reaktives Zwischenprodukt (Homocysteinthiolacton), das an ▶ **Apolipoprotein B** von ▶ **Low density lipoprotein** (LDL) bindet, dieses verdichtet und dessen spontane Präzipitation auslöst. Makrophagen nehmen diese Partikel von der Arterienwand auf, bilden sich dabei zu Schaumzellen um, die zum Ausgangspunkt für atherosklerotische Plaques werden. Eine andere Hypothese betrachtet die durch Autooxidation von Homocystein gebildeten reaktiven Sauerstoffspezies und eine erhöhte Konzentration an reaktivem Stickstoffmonoxid (NO) mit Kontraktion der Blutgefäße als pathognomonisch.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA- oder Heparin-Plasma, NaF/Heparin-Plasma. Blutentnahme in vorgekühlte Röhrchen und zeitnahe Zentrifugation, um die Bildung von Homocystein in den Erythrozyten und anschließende Abgabe in das Plasma zu verhindern. Serumproben liefern regelmäßig 5–10 % höhere Analysenergebnisse als Plasmaproben, da die Gerinnung unter Raumtemperatur abläuft und somit 30–60 Minuten zur In-vitro-Homocysteinproduktion durch die Erythrozyten verbleiben.

Probenstabilität Bei Raumtemperatur ist durch die In-vitro-Homocysteinsynthese der Erythrozyten, unabhängig von der Ausgangskonzentration im Plasma, ein Anstieg von ca. 1 μmol/L/h zu erwarten. Blutproben müssen deshalb zeitnah zentrifugiert und das Plasma oder Serum gefroren versandt werden.

Präanalytik Keine besondere Patientenvorbereitung.

Analytik Immunoassay, HPLC, LC-MS/MS; gewöhnlich nach Abspaltung des gebundenen Homocysteins (s. Abbildung) mit Dithiotreitol (SH-CH₂-CH(OH)-CH(OH)-CH₂-SH) und anschließender Quantifizierung des Gesamthomocysteins (= nativ freies + ursprünglich gebundenes Homocystein).

Konventionelle und internationale Einheit μmol/L.

Referenzbereich – Erwachsene und Kinder Obere Referenzbereichsgrenzen für die Homocystein-Konzentration im Nüchternplasma (Refsum et al. 2004):

Gruppe	Unter Folat-Supplementierung (µmol/L)	Ohne Folat-Supplementierung (µmol/L)
Schwangere	8	10
Kinder <15 Jahre	8	10
Erwachsene 15–65 Jahre	12	15
Erwachsene >65 Jahre	16	20

Indikation Erkrankungen bzw. Prävention innerhalb folgender Erkrankungsformenkreise:

- Vitaminmangel
- Herz/Kreislauf
- Nerven
- Knochen

Daraus abgeleitet z. B. bei Thrombosen, Verdacht auf hereditäre Homocystinurie, Risiko für Vitamin-B12- und/oder Folsäuremangel, kardiovaskuläre Erkrankung in Risikogruppen (aber nicht zum Screening auf Atheroskleroserisiko in der Allgemeinbevölkerung).

Interpretation Homocystein wird als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-, Nerven- und Knochenkrankungen diskutiert (DACH-Liga 2017).

Allerdings wurden anfänglich sehr positive Interpretationen zur diagnostischen Wertigkeit der Plasma-Homocysteinkonzentration als Kenngröße eines erhöhten atherogenen Risikos und zur Nützlichkeit der Absenkung erhöhter Homocysteinkonzentrationen durch Vitamin-B12-, -B6- und/oder Folsäuregaben zunehmend relativiert. So empfiehlt die American Heart Association z. B. keine Folsäuregaben zur Vermeidung von kardiovaskulären Erkrankungen (Abraham und Cho 2010). Nach denselben Autoren lassen sich Ursachen für erhöhte Homocystein-Blutkonzentrationen wie folgt unterteilen:

Milde Hyperhomocysteinämie (15–30 µmol/L)

- Milde bis moderate Nierenerkrankung (mit eingeschränkter glomerulärer Filtration, dem Hauptmechanismus der HCY-Elimination)
- Medikation mit Antiepileptika, Methotrexat, Theophyllin, Immunsuppressiva, Niacin, Fibraten, Levodopa, Metformin
- Hyperthyreoidismus
- Hyperproliferative Erkrankungen
- Psoriasis
- MTHFR-677C>T-Variante (s. o.)
- Milder (bis moderater) Vitamin-B12- oder Folsäuremangel

- Alter (s. Tabelle)
- Proteinreiche Kost, vitaminarme Kost
- Sichelzellanämie

Moderate Hyperhomocysteinämie (30–100 µmol/L)

- Terminale Nierenerkrankungen
- Moderater Vitamin-B12-Mangel, schwerer Folsäuremangel
- MTHFR-677C>T-Variante mit Folsäuremangel

Schwere Hyperhomocysteinämie (>100 µmol/L)

- Starker Vitamin-B12-Mangel
- Cystathionin-β-Synthase-Defizienz (s. o.)

Allein hieraus wird deutlich, dass erhöhte HCY-Plasmakonzentrationen kein spezifischer Marker für ein erhöhtes atherogenes Risiko sein kann.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Homocystein-Plasmakonzentrationen zeigen einen Folsäure- und Vitamin-B12-(Cobalamin)-Mangel an, sind aber kein Screeningparameter eines erhöhten atherogenen Risikos. Die zur HCY-Absenkung vielfach propagierten Folsäure- und Vitamin-B12-Gaben stehen zudem im Verdacht, zumindest für ältere Patienten, das Krebsrisiko zu erhöhen.

Literatur

- Abraham JM, Cho L (2010) The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve Clin J Med* 77:911–918
- DACH-Liga (2017) www.dach-liga-homocystein.org. Zugegriffen am 13.03.2017
- Ebbing M et al (2009) Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 302:2119–2126
- Refsum H et al (2004) Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 50:3–32

Homocysteinthiolacton

- ▶ [Homocystein](#)

Homogentisinazidurie

- ▶ [Alkaptonurie](#)

Homogentisinsäure

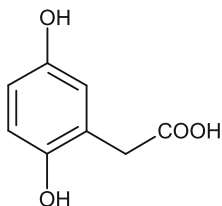
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) 2,5-Dihydroxyphenylelessigsäure

Englischer Begriff homogentisic acid; homogentisate

Definition Die phenolische Carbonsäure tritt als Intermediat im Stoffwechsel der aromatischen Aminosäure Tyrosin auf.

Struktur C₈H₈O₄; Strukturformel:



Molmasse 168,15 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das Transaminierungsprodukt des Tyrosins, 4-Hydroxyphenylbrenztraubensäure, wird durch die 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase oxidativ zu Homogentisinsäure decarboxyliert. Im weiteren Verlauf des Abbauwegs wird durch die Homogentisat-Dioxygenase Maleylacetessigsäure gebildet. Dieses wird über Fumarylacetessigsäure zu Fumarsäure und Acetessigsäure gespalten.

Homogentisinsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten und wird renal ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Bei einem Defekt der Homogentisat-Dioxygenase kommt es zu einer Anreicherung der Homogentisinsäure und ihrer oxidierten Form, der Benzochinonessigsäure. Dieses Benzochinon wird als eigentlich toxischer Metabolit angesehen und ist der Precursor des dunklen Pigments, das in verschiedenen bradytrophen Geweben, vorzugsweise in Knorpeln, abgelagert wird.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

Analytik

- ▶ **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Gaschromatographie-Massenspektrometrie als Trimethylsilylester:
 - Retentionsindex RI:1850
 - M+(m/z): 384

- Quant Ion (m/z): 384
- Conf. Ion (m/z): 341
- HPLC
- Enzymatisch:
 - Spektrophotometrisch mittels der Aspergillus-nidulans-Homogentisat-Dioxygenase

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

Referenzbereich – Kinder <2 mmol/mol Kreatinin.
Pathologischer Bereich: 1000–5000 mmol/mol Kreatinin.

Indikation Verdacht auf ▶ **Alkaptonurie**, Arthropathie; Abklärung: dunkelgefärbter Urin.

Interpretation Erhöhte Homogentisinsäureausscheidung im Urin ist typisch für das Krankheitsbild der Alkaptonurie. Bei Alkalisierung des Urins eines Alkaptonurie-Patienten tritt sofort eine dunkelbraune Färbung des Urins ein.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Urinausscheidungen von Homogentisinsäure weisen auf einen Defekt der Homogentisat-Dioxygenase hin. Eine enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik ist möglich.

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

Homogentisinsäurederivate

- ▶ **Alkapton**

Homolog

- ▶ **Substanzen, homologe**

Homologe Chromosomen

- ▶ **Chromosom**

Homologe Rekombination

J. Arnemann

Synonym(e) HR

Englischer Begriff homologous recombination

Definition Bei der homologen Rekombination findet ein Austausch von Nukleotidsequenzen zwischen 2 homologen Duplex-DNA-Molekülen statt und findet sich in der Meiose und vor allem im DNA-Reparaturprozess.

Beschreibung Der homologen Rekombination (HR) geht immer ein Doppelstrangbruch einer DNA-Sequenz voraus. Doppelstrangbrüche werden z. B. durch Bestrahlung, durch reaktive Chemikalien oder durch Bruch der Replikationsgabel bei der Zellteilung verursacht. Somit ist die homologe Rekombination der wichtigste DNA-Reparaturmechanismus der Zelle.

Bei der Reparatur werden zunächst die 5'-Enden der Bruchstellen durch spezifische Nucleasen verdaut, sodass bei beiden Strängen ein 3'-Überhang vorliegt. Das geschädigte und das als Template dienende Duplex-DNA-Molekül lagern sich mit ihren über einen gewissen Abschnitt homologen oder sehr ähnlichen Sequenzen aneinander. Im nächsten Schritt lagert sich einer der beiden 3'-Überhang-DNA-Stränge durch Bildung eines DNA-Filaments mit dem RAD51-Protein an die Duplex-DNA des Templates, was zu einer Dehnung der Duplex-DNA und nachfolgend zu einem Auseinanderweichen der Helix führt. Die 3'-Überhang-DNA kann nun durch konventionelle Basenpaarung an den homologen Abschnitt des Templates über einen Abschnitt von ca. 15 Nukleotiden durch Synthese ausgedehnt werden, um anschließend sich von der Template-Duplex-DNA zu lösen und mit dem anderen Abschnitt der gebrochenen Duplex-DNA neu zu paaren und durch Synthese und Ligation die Lücke zu schließen. Die DNA-Sequenz ist somit wieder identisch hergestellt.

Die homologe Rekombination während der Meiose zeigt gewisse Unterschiede. So liegen beide homologen Chromosomen gepaart vor, wenn das Enzym Spo11 zunächst bei einem Chromosom einen Doppelstrangbruch gezielt setzt. Der Nuclease-Komplex prozessiert auch hier die 5'-Enden. Ein Strangabschnitt bindet dann mittels RAD51 homolog an einen Strang der auseinandergewichenen Template-DNA und wird durch Synthese ausgedehnt. Gleichzeitig kann der zweite Strang der gebrochenen Duplex-DNA ebenfalls an den zweiten Strang des Templates binden und durch Synthese ausgedehnt werden. Es bilden sich so 2 sog. Holliday Junctions oder auch Überkreuzstrangaustausche aus, die anschlie-

ßend als Branch Migration z. T. über tausende Nukleotide auseinander geschoben werden können, bevor die Verzweigungen durch spezifische Enzyme gespalten werden und 2 Chromosomen mit homolog ausgetauschten Sequenzen entstehen.

Literatur

Albers B et al (2015) Molecular biology of the cell, 6. Aufl. Garland Science, New York
 Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München

Homolyse

► [Dissoziationskonstante](#)

Homoprolin

► [Pipicolinsäure](#)

Homovanillinsäure

► [Katecholamine](#)

Homozygotie

J. Arnemann

Synonym(e) Reinerbigkeit

Englischer Begriff homozygosity

Definition Mit Homozygotie, auch als Reinerbigkeit bezeichnet, beschreibt man einen genetischen Zustand, bei dem beide, jeweils von Vater und Mutter ererbte Kopien eines Gens vollständig übereinstimmen.

Beschreibung Der Zygotezustand ist eine genetische Beschreibung und bezieht sich nur auf den Genotyp des jeweils betrachteten Gens bzw. Allels, nicht jedoch auf die eigentliche Merkmalsausprägung, den Phänotyp. Der homozygote Zustand gibt auch keine Information, ob das Allel in

einem heterozygoten Zustand dominant oder rezessiv exprimiert wird.

Literatur

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

HOMX

► [Hämoxxygenase](#)

Hook-Effekt

► [High-Dose-Hook-Effekt](#)

Hoppe-Seyler, Felix

H. Fiedler

Lebensdaten Felix (auch Ernst Felix Immanuel) Hoppe-Seyler war deutscher Arzt und Physiologe, geboren 1825 in Freyburg (Unstrut), gestorben 1895 in Wasserburg (Bodensee). Sein Schwager Pastor Georg Seyler adoptierte ihn nach dem Tod seiner Eltern und gab ihm den Doppelnamen. Sein Enkel Felix Adolf Hoppe-Seyler (1898–1945) leitete die Physiologisch-Chemischen Institute in Würzburg (1930–1934) und Greifswald (1934–1945).

Hoppe-Seyler studierte Medizin in Halle, Leipzig, Prag und Wien und promovierte 1850 in Berlin. Nach 2 Jahren als praktischer Arzt wurde er 1854 Prosektor im Institut für Anatomie und Physiologie in Greifswald. 1856 wechselte er in die Chemische Abteilung des Virchowschen Pathologischen Instituts und wurde 1861 als Professor für Angewandte Chemie nach Tübingen berufen. In einem primitiven Labor in der umgebauten Küche des Schlosses Hohentübingen wurden so viele wichtige Ergebnisse erbracht, dass 2015 der Raum als Museum der Tübinger Biochemie eingeweiht wurde. 1872–1895 war er Professor für Physiologische Chemie in Straßburg. Die ► [Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. \(DGKL\)](#) vergibt seit 1985 alle 3 Jahre den Felix-Hoppe-Seyler-Preis für besondere wissenschaftliche Leistungen.

Verdienste Hoppe-Seyler gilt als Begründer der Physiologische Chemie und hat deren Bedeutung in Lehre und Klinik immer wieder betont und durchgesetzt. An allen Wirkungs-

stätten hat er eine große Zahl von Studenten und Ärzten aus vielen Ländern angeleitet, promoviert und habilitiert (wenige Beispiele): Alexander Schmidt (Blutgerinnung, Fibrinogen), Ernst von Leyden, Wilhelm Kühne (Enzyme), Friedrich Miescher (1844–1895, Entdeckung des „Nuclein“), Eugen Baumann (Schwefelstoffwechsel, Homogentisinsäure), Ernst Leopold Salkowski (Phenolausscheidung, Autolyse, Pentosurie), ► [Kossel, Albrecht](#), Rudolf von Jaksch (Acetoacetat, Melanintest), Josef von Mering (entdeckte mit O. Minkowski durch Pankreatektomie die Ursache des Typ-1-Diabetes).

Hoppe-Seyler forschte über Blutfarbstoffe und Chlorophyll. Er bewies, dass Hämoglobin eine definierte chemische Substanz ist und Eisen enthält. Mit einem verbesserten Spektroskop fand er verschiedene Absorptionsbanden und deren Veränderung durch Sauerstoffaufnahme und Bildung von CO-Hb und Met-Hb. Er bewies, dass die Oxidation zur Energiegewinnung nicht im Blut, sondern in der Zelle erfolgt. Mit seinen Schülern untersuchte er die Zusammensetzung der Zellen (Nukleoproteine, Lecithin, Albumin, Cholesterin und Glykosamine) und analysierte Knorpel, Knochen und Zahnschmelz. 1877 gründete er die Zeitschrift für Physiologische Chemie.

Literatur

Hoppe-Seyler F (1858) Handbuch der physiologisch und pathologisch-chemischen Analyse, 8. Aufl. 1909. Hirschwald, Berlin

Hoppe-Seyler F (1877–1881) Textbuch der Physiologischen Chemie, 4 Bde. Hirschwald, Berlin

Mathews AP (1898) The life and work of Felix Hoppe-Seyler. Popular Science Monthly 53:August. https://en.wikisource.org/wiki/Popular_Science_Monthly/Volume_53/August1898. Zugegriffen im Sept. 2016

Horizontalelektrophorese

► [Flachbett-Elektrophorese](#)

Hostabfrage

► [Host-Query](#)

Host-Query

O. Colhoun

Synonym(e) [Hostabfrage](#)

Englischer Begriff host query

Definition Abfrage im Datenbestand des ► [Labor-EDV-Systems](#).

Beschreibung Beispiel ist die Anfrage eines online angeschlossenen Analysesystems beim Labor-EDV-Host nach angeforderten Analysen für eine Proben-Identifikationsnummer, dessen Probenröhrchen im Gerät soeben abgescannt wurde und bearbeitet werden soll.

Howell-Jolly-Körper

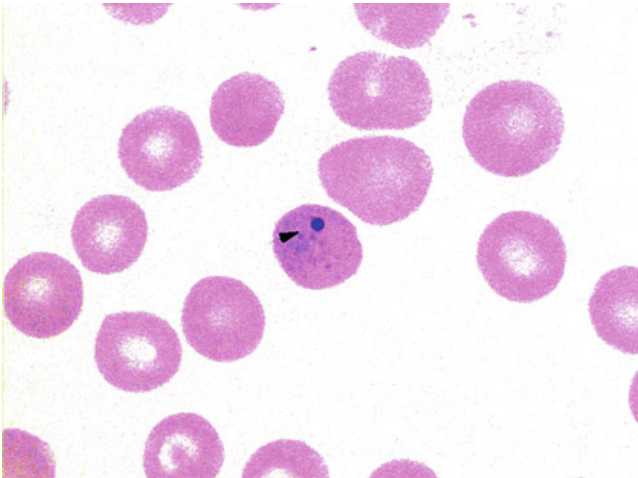
H. Baum

Synonym(e) [Jolly-Körperchen](#)

Englischer Begriff Howell-Jolly body

Definition Dunkelbasophile, ca. 1 µm große Einschlusskörper in reifen Erythrozyten.

Beschreibung Howell-Jolly-Körperchen (s. [Abbildung](#)) sind Kernreste (DNA) in Erythrozyten:



Sie können beim Gesunden normalerweise nicht nachgewiesen werden, da sie bei der Milzpassage herausgefiltert werden. Nach Milzextirpation werden sie somit regelmäßig im peripheren Blut nachweisbar. Aber auch eine funktionelle Insuffizienz der Milz oder eine überstürzte Blutneubildung führen zum Auftreten von Erythrozyten mit Howell-Jolly-Körperchen im peripheren Blut.

Literatur

Koepfen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellidiagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 175

Hp

► [Haptoglobin](#)

HPA

► [Phenylalanin im Blut und Urin](#)
 ► [Thrombozyten-Antigene](#)

HPA-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Thrombozyten](#)

HPAEC

► [Hochleistungs-Anionenaustauschchromatographie](#)

HPAECPAD

► [Hochleistungs-Anionenaustauschchromatographie mit gepulster amperometrischer Detektion](#)

HPCE

► [Hochleistungs-Kapillarelektrophorese](#)

HPgV

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

Hp-Hb-Komplex

► [Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex im Stuhl](#)

HPLC

► [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#)

HPLC-MS

- ▶ LC-MS

HPO

- ▶ Phänotyp Ontologie, humane

HPRT

- ▶ Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase

HpSA

T. Arndt

Synonym(e) *Helicobacter-pylori*-Antigen-Stuhltest

Englischer Begriff *Helicobacter pylori* stool antigen test

Definition Nichtinvasiver Test zum Nachweis einer *Helicobacter-pylori*-Besiedlung des Verdauungstraktes durch immunologische Bestimmung eines *Helicobacter-pylori*-Antigens im Stuhl.

Beschreibung Der gewöhnlich im mikrobiologischen Labor etablierte und deswegen hier nicht weiter vorgestellte Test ist eine nicht invasive Alternative zu endoskopischen Untersuchungen und zum vergleichsweise aufwendigen ▶ ¹³C-Harnstoff-Atemtest.

HPSEC-MALLS

- ▶ Hochleistungs-Größenausschlusschromatographie mit MALLS-Detektor

HPTLC

- ▶ Hochleistungs-Dünnschichtchromatographie

Hpx

- ▶ Hämopectin

H. pylori

- ▶ *Helicobacter pylori*

HR

- ▶ Homologe Rekombination

HR-GC

- ▶ Kapillar-Gaschromatographie

hrv

- ▶ V-Antigen

HsEg5

- ▶ Autoantikörper gegen Spindelapparat

HSGA

- ▶ α₂-HS-Glykoprotein

α₂-HS-Glykoprotein

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) α₂-Heremans-Schmid-Glykoprotein; A2HS; AHS; AHSG; Fetuin A; HSGA

Englischer Begriff human fetuin; α_2 -HS-glycoprotein

Definition Plasma-Glykoprotein, das in Hepatozyten als negatives Akute-Phase-Protein synthetisiert wird, aufgrund seiner negativen Ladung als Transportprotein für bioaktive Moleküle einschließlich Calcium dient und zunehmende Bedeutung als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall) und Insulinresistenz (Typ-2-Diabetes) gewinnt.

Beschreibung AHSG (Alpha-Heremans-Schmid-Glykoprotein) ist das humananaloge Protein (Molmasse 48,7 kDa, 13,4 % Kohlenhydratmassenanteil) des bovinen Fetuins; es wird nahezu ausschließlich in Hepatozyten, eine kleine Fraktion in Monozyten/Makrophagen synthetisiert und besitzt durch drei N- und drei O-gebundene Oligosaccharidketten mit terminaler Sialinsäure eine stark negative Ladung (saurer Glykoprotein). Plasmakonzentration liegt zwischen 0,3 und 0,6 g/L und nimmt bei akuten Entzündungen (► [Akute-Phase-Reaktion](#)) um 30–50 % ab (negative ► [Akute-Phase-Proteine](#)). Die höchsten Serumkonzentrationen werden während der Fetalperiode erreicht. Physiologische Funktionen sind noch weitgehend unbekannt. Eine Rolle als Transportprotein für bioaktive Moleküle, als Calciumcarrier, Inhibitor der Insulinrezeptor-Autophosphorylierung und Inhibierung der Makrophagenaktivität sind bekannt und teilweise an dessen Phosphorylierung gebunden. Es gehört mit den strukturverwandten Glykoproteinen (► [Histidinreiches Glykoprotein](#)), Kininogenen und Fetuin B zur Cystatin-Superfamilie (► [Cystatin C](#)). Es hemmt ► [Adiponectin](#) und stimuliert ► [Tumornekrosefaktor- \$\alpha\$](#) . Zunehmende klinische Bedeutung gewinnt AHSG/Fetuin A als Risikoindikator für Schlaganfall, Myokardinfarkt, Insulinresistenz (Diabetes Typ 2) und die Pathogenese der nichtalkoholischen Fettleber (NAFLD).

Literatur

- Aroner SA, Mukamal KJ, St-Jules DE et al (2017) Fetuin-A and risk of diabetes independent of liver fat content: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Endocrinol* 185(1):54–64
- Mathew ST, Deutsch DD, Iyer G et al (2003) Plasma α_2 -HS glycoprotein concentrations in patients with acute myocardial infarction quantified by a modified ELISA. *Clin Chim Acta* 319(1):27–34
- Wang H, Zhang M, Bianchi M et al (1998) Fetuin (α_2 -HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophage deactivating molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:14429–14434

Hsp70-Antikörper

- [Autoantikörper gegen Hitzeschockproteine](#)

HSP(s)

- [Hitzeschockproteine](#)

H-Substanz

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

Synonym(e) [H-Antigen](#)

Englischer Begriff H antigen

Definition Oligosaccharidstruktur auf der Oberfläche von Erythrozyten, die die Grundlage der AB0-Blutgruppenantigene bildet.

Beschreibung Das H-Antigen ist ein Kohlenhydratantigen mit einer Oligosaccharidstruktur, die sich ubiquitär auf der Erythrozytenoberfläche findet und die Grundstruktur für die AB0-Blutgruppenantigene bildet (► [AB0-Blutgruppensystem](#)). Die Biosynthese des H-Antigens erfolgt durch Glykosyltransferasen, die Monosaccharide mit hoher Donor- und Akzeptorspezifität aus aktivierten Nucleotidzuckern auf Akzeptorstrukturen übertragen (► [Hh-Blutgruppensystem](#)). Als minimale determinante Struktur des H-Antigens befindet sich das Disaccharid $\text{Fukose-}\alpha\text{-1,2-Galaktose-}\beta\text{1-Rest}$ auf Glykoproteinen und -lipiden auf der Erythrozytenoberfläche. Diese Struktur wird bei Trägern der Blutgruppen A, B und AB durch die A- bzw. B-Transferasen, die die Addition von N-Acetylgalaktosamin bzw. Galaktose an den Galaktoserest des H-Antigens katalysieren, modifiziert. Personen der Blutgruppe 0 exprimieren keine enzymatisch aktive A- oder B-Transferase, weshalb die H-Substanz nicht modifiziert wird. Diese Personen bilden als immunologische Reaktion auf ubiquitär vorkommende A- und B-Antigen-ähnliche bakterielle Strukturen Anti-A- und Anti-B-Antikörper (► [Isoagglutinine](#)). Das Fehlen des H-Antigens, das aufgrund von Mutationen im H-Transferase-Gen FUT1 und einer daraus resultierenden inaktiven Transferase entsteht, führt zum ► [Bombay-Phänotyp](#), der durch das Vorkommen von Isoagglutininen der Spezifität Anti-A, Anti-B und Anti-H charakterisiert ist. Neben dem FUT1-Gen existiert im menschlichen Genom noch das homologe Gen FUT2, das für die Se-Transferase kodiert, eine Fukosyltransferase mit ähnlicher Substratspezifität wie die H-Transferase. Personen, die eine enzymatisch aktive Se-Transferase exprimieren, synthetisieren eine lösliche Form des H-Antigens, die in Saliva und anderen Körperflüssigkeiten gefunden wird (s. a. ► [Sekretorstatus](#)).

Literatur

- Mollison PL, Engelfriet CP (1993) Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific Publications, London
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York
- Müller TH, Hallensleben M, Schunter F, Blasczyk R (2001) Molekulargenetische Blutgruppendiagnostik. Dtsch Ärztebl 98:B267–B272

³H-Taurocholat-Absorptionstest

► Taurocholat-Absorptionstest, ¹⁴C- oder ³H-markiert

HTLA-Antikörper

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

Synonym(e) High titer low avidity antibodies

Englischer Begriff HTLA antibodies; high titer low avidity antibodies

Definition Untergruppe der Antikörper gegen hochfrequente Antigene, die sich durch einen hohen Antikörpertiter und eine niedrige Antigenavidität auszeichnen.

Beschreibung HTLA-Antikörper stellen eine Untergruppe der Antikörper gegen häufige Antigene (► [Häufige Antigene, erythrozytäre](#)) dar, wobei die Mehrzahl der HTLA-Antikörper gegen das Chido-Antigen (Cha) (► [Chido/Rodgers-Blutgruppensystem](#)) und gegen das Knops-Antigen (Kna) gerichtet ist. Die im Patientenserum nachgewiesenen Antikörpertiter sind sehr variabel und können Titerhöhen von mehr als 1:10.000 erreichen. Charakteristisch für HTLA-Antikörper ist das Fehlen einer kontinuierlichen Abnahme der Reaktivität in immunhämatischen Tests bei der Bestimmung des Antikörpertiters, die durch eine niedrige Avidität des Antikörpers zum adressierten Antigen erklärt wird. HTLA-Antikörper sind in der Regel ohne klinische Relevanz, können jedoch die Bereitstellung serologisch verträglicher Blutkonserven für Patienten mit HTLA-Antikörpern sehr verkomplizieren, da Antikörper gegen hochfrequente Antigene im Rahmen der serologischen Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe; s. ► [serologische Verträglichkeitsprobe](#)) und der serologischen Antikörperdifferenzierung mit einer Vielzahl von Testerythrozyten reagieren und so weitere transfusionsmedizinisch relevante Alloantikörper maskieren können. Dies ist bei HTLA-Antikör-

pern von besonderer Bedeutung, da wissenschaftliche Untersuchungen gezeigt haben, dass bei mehr als 10 % der Patienten mit HTLA-Antikörpern weitere Alloantikörper nachweisbar sind.

Literatur

- Heuft HG, Genth R, Wittmann G, Salama A (1999) Alloantibodies directed against high-frequency red blood cell antigens. Infusionsther Transfusionsmed 26:234–239

HTML

O. Colhoun

Synonym(e) [Hypertext Markup Language](#)

Englischer Begriff HTML

Definition Beschreibungssprache für Dokumente im Internet.

Beschreibung Mit ihrer Hilfe wird die logische Struktur eines Dokuments beschrieben, etwa Überschriften, Textabsätze, Listen und Tabellen. Weiter können Grafiken und multimediale Inhalte in den Text integriert sowie anklickbare Verweise (Hyperlinks) auf beliebige andere Webseiten oder Datenquellen im Internet erzeugt werden. HTML-Dokumente sind die Grundlage des World Wide Web und werden von Webbrowsern dargestellt. Neben den vom Browser angezeigten Inhalten können HTML-Dateien zusätzliche Angaben in Form von Metainformationen enthalten, z. B. über die im Text verwendeten Sprachen, den Autor oder den zusammengefassten Inhalt des Textes. Zur Erleichterung von Formatierungen und zur Ermöglichung von dynamischen Inhalten bietet HTML eine Schnittstelle zu den Erweiterungssprachen Cascading Style Sheets (CSS) und JavaScript bzw. JScript. Außerdem basiert HTML auf der weltweit verbreiteten und anerkannten Auszeichnungssprache SGML, stellt genau genommen eine SGML-Spezifikation dar. Das Auszeichnungsschema von HTML geht von einer hierarchischen Gliederung eines Dokuments aus. Dokumente haben globale Eigenschaften (etwa Namen und Typ), die bei HTML in einem Kopf („head“) zusammengefasst werden. Der eigentliche Inhalt, von HTML im sog. Körper („body“) organisiert, besteht aus bestimmten Elementen (z. B. Überschrift, Tabelle, Aufzählung, fett gedruckte Stelle), die verschachtelt werden können. So kann ein Tabellenfeld eine Aufzählungsliste enthalten, ein Aufzählungspunkt fett ausgezeichnet sein etc.

Literatur

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

5-HTOL

► [5-Hydroxytryptophol](#)

5-HTP

► [5-Hydroxytryptophan](#)

Hub

O. Colhoun

Synonym(e) [Verteiler](#)

Englischer Begriff hub

Definition Verteilereinrichtung im Computernetzwerk, die an zentraler Stelle Netzleitungen sternförmig verbindet.

Beschreibung Meist lassen sich an einen Hub auch weitere Hubs anschließen (Stackable Hubs). Man unterscheidet weiter zwischen aktiven Hubs, die eingehende Signale verstärken, und passiven Hubs, bei denen keine Signalverstärkung stattfindet. Ein Switching-Hub ist ein spezieller Hub, der Datenpakete von einem Computer genau an den Zielcomputer weiterleitet, einfache Hubs senden die Datenpakete dagegen an alle angeschlossenen Kommunikationseinrichtungen.

Huber-Herklotz-Formel

H. Baum

Synonym(e) HH-Formel

Definition Formel zur Abgrenzung einer α -Thalassämie von anderen hypochromen Anämien mithilfe der Erythrozytenzahl, des MCH und der ► [Erythrozytenverteilungsbreite](#) („red cell distribution width“, RDW).

Beschreibung Der Nachweis einer α -Thalassämie ist über die Standardmethoden ► [Hämoglobinelektrophorese](#), Chromatographie oder Quantifizierung von HbA₂ und HbF nicht möglich, sodass keine einfachen Methoden zum Screening zur Verfügung stehen.

Die Formel nach Huber und Herklotz (HH) erlaubt bei Patienten mit einer hypochromen Anämie (MCH <27 pg) die einfache Differenzialdiagnose einer α -Thalassämie gegenüber einer Eisenmangelanämie oder Mischformen. Bei MCH-Werten >27 pg kann die Formel nicht angewandt werden:

$$HH = \frac{\text{MCH (pg)} \times \text{RDW (fL)}}{10 \times \text{Ery (T/L)}} + \text{RDW (fL)}$$

HH-Werte <20 sind fast ausschließlich bei einer α -Thalassämie nachzuweisen, Werte zwischen 20–23 können bei einer α -Thalassämie zusammen mit einer hypochromen Anämie anderer Ursache nachgewiesen werden. Werte >23 sind für eine Eisenmangelanämie typisch (► [Hämoglobinelektrophorese](#)).

Literatur

Huber AR, Ottiger C, Risch L et al (2004) Thalassämie-Syndrome: Klinik und Diagnose. Schweiz. Med Forum 4:947–952

Hübner-Thomsen-Friedenreich-Phänomen

► [T-Polyagglutinabilität](#)

Human anti-mouse antibodies

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) [HAMA](#)

Englischer Begriff human anti-mouse antibodies

Definition Heterophile Antikörper, die nach einer Applikation von Maus-Immunglobulinen im Zuge von diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen gebildet werden.

Struktur ► [Immunglobuline](#)

Funktion – Pathophysiologie Im Rahmen einer Immunsintigraphie oder einer Immuntherapie mit Maus-Immun-

globulinen werden heterophile Anti-Maus-Antikörper gebildet, die in Testsystemen, in denen monoklonale Maus-Antikörper verwendet werden, zu falsch positiven Ergebnissen führen können. Diese heterophilen Antikörper können auch bei Patienten, die mit „Frischzellen“ behandelt worden sind, vorkommen und falsch hohe Tumormarkerwerte vortäuschen. Heterophile Antikörper werden nach intensivem Kontakt mit Tieren jedoch sehr selten auch bei Normalpersonen gefunden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Referenzbereich – Erwachsene <40 µg/L (methodenabhängig).

Indikation Abklärung plötzlich erhöhter oder unerklärlich hoher Tumormarkerwerte ohne klinisches Korrelat.

Interpretation Heterophile Anti-Maus-Antikörper sollten bei plötzlich erhöhten oder unerklärlich hohen Tumormarkerwerten ohne klinisches Korrelat untersucht werden. Erhöhte HAMA-Werte erübrigen eine weitere Diagnostik mit Tumormarkern.

Diagnostische Wertigkeit Abklärung plötzlich erhöhter oder unerklärlich hoher Tumormarkerwerte ohne klinisches Korrelat.

Literatur

- Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H (2002) Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. AACC Press, Washington, DC
- Stieber P, Heinemann V (2008) Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern. J Lab Med 32:339–360

körper gebildet, die in Testsysteme, in denen monoklonale Kaninchen-Antikörper verwendet werden, zu falsch positiven Werten führen können. Diese heterophilen Antikörper können auch bei Patienten, die mit „Frischzellen“ behandelt worden sind, vorkommen und falsch hohe Tumormarkerwerte vortäuschen. Heterophile Antikörper werden nach intensivem Kontakt mit Tieren jedoch sehr selten auch bei Normalpersonen gefunden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Indikation Abklärung plötzlich erhöhter oder unerklärlich hoher Tumormarkerwerte ohne klinisches Korrelat und negativen HAMA-Werten.

Interpretation Heterophile Anti-Kaninchen-Antikörper sollten bei plötzlich erhöhten oder unerklärlich hohen Tumormarkerwerten ohne klinisches Korrelat und negativen HAMA-Werten untersucht werden. Erhöhte HARA-Werte erübrigen eine weitere Diagnostik mit Tumormarkern.

Diagnostische Wertigkeit Abklärung plötzlich erhöhter oder unerklärlich hoher Tumormarkerwerte ohne klinisches Korrelat und negativen HAMA-Werten.

Literatur

- Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H (2002) Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. AACC Press, Washington, DC
- Stieber P, Heinemann V (2008) Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern. J Lab Med 32:339–360

Human anti-rabbit antibodies

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) HARA

Englischer Begriff human anti-rabbit antibodies

Definition Heterophile Antikörper, die nach einer Applikation von Kaninchen-Immunglobulinen im Zuge von diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen gebildet werden.

Struktur ► [Immunglobuline](#).

Funktion – Pathophysiologie Im Rahmen einer Immunszintigraphie oder einer Immuntherapie mit Kaninchen-Immunglobulinen werden heterophile Anti-Kaninchen-Anti-

Human-Biomonitoring-Wert

T. Arndt und D. Meißner

Synonym(e) HBM-I und -II

Englischer Begriff human biomonitoring value

Definition Grenzwert für die Beurteilung der individuellen Belastung des Menschen durch Schadstoffe aus der Umwelt.

Beschreibung Human-Biomonitoring(HBM)-Werte werden „auf der Grundlage von toxikologischen und epidemiologischen Untersuchungen abgeleitet. Bisher stützte sich die Ableitung von toxikologisch begründeten HBM-Werten üblicherweise auf Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen der Konzentration eines Stoffes oder seiner Metaboliten in

menschlichen Körperflüssigkeiten und dem Auftreten adverser Wirkungen nachgewiesen wurde. Für zahlreiche Substanzen fehlen jedoch Studien zu relevanten biologischen Wirkungen am Menschen. Vor diesem Hintergrund hat sich die Kommission entschieden, zur Ableitung von HBM-Werten künftig auch bereits toxikologisch begründete tolerable Aufnahmemengen oder geeignete toxikologische Endpunkte aus Tierversuchen mit heranzuziehen“ (Umweltbundesamt 2016).

Der HBM-I-Wert ist die Konzentration eines Schadstoffs in einem Körpermaterial, bis zu der eine gesundheitliche Gefährdung nicht anzunehmen ist. Wird dieser Wert überschritten, sollten weitere Kontrollen veranlasst werden. Der HBM-II-Wert ist die Konzentration eines Schadstoffs, bei deren Überschreitung eine gesundheitliche Gefährdung möglich und daher eine medizinische Betreuung zu veranlassen ist. Die Festlegung der HBM-Werte, der Bewertungskriterien und der daraus abzuleitenden Maßnahmen erfolgt auf der Grundlage des aktuellen Stands der Bewertung durch die Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes.

Die HBM-Werte geben explizit kein Niveau an, bis zu dem „aufgefüllt“ werden kann. Bei der Interpretation von Messergebnissen in Bezug auf HBM-Werte ist die individuelle Situation des jeweiligen Falles in der Beurteilung zu berücksichtigen. HBM-Werte für Blei im Vollblut wurden ausgesetzt, existieren für Cadmium und Thallium in Urin, Quecksilber in Urin und Vollblut und einige wenige organische Verbindungen. Die jeweils aktuelle vollständige Liste ist unter Umweltbundesamt (2016) zu finden.

Literatur

- Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl 39(6):221–224
- Umweltbundesamt (2016) Beurteilungswerte der HBM-Kommission. <http://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheits/kommissionen-arbeitsgruppen/kommission-human-biomonitoring/beurteilungswerte-der-hbm-kommission>. Zugegriffen am 23.12.2016

Humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA)

- ▶ Antikörper, heterophile
- ▶ Human anti-mouse antibodies

Humane Herpes-1-Viren

- ▶ Herpes-simplex-Viren 1 und 2

Humane Herpes-4-Viren

- ▶ Epstein-Barr-Viren

Humane Herpes-6-Viren

W. Stöcker

Englischer Begriff human herpes virus type 6

Beschreibung des Erregers Das humane Herpes-Virus 6 (HHV-6), erstmals im Jahr 1986 beschrieben, wurde bei dem Versuch entdeckt, das HIV aus den Lymphozyten eines AIDS-Patienten zu isolieren. Daher wurde es zunächst als humanes B-lymphotropes Virus (HBLV) bezeichnet. Später konnte jedoch gezeigt werden, dass sich das Virus vorwiegend in T-Zellen vermehrt.

HHV-6 gehört zur Familie *Herpesviridae* (behüllte Viren mit einer doppelsträngigen, linearen DNA als Genom), Unterfamilie *β-Herpesvirinae*, Gattung Roseolo-Viren. Die HHV-6-Virionen (Durchmesser 200 nm) bestehen aus einem ikosaedrischen Kapsid, das von Tegumentproteinen umkleidet und einer äußeren Virushülle umgeben ist. Reservoir für HHV-6 ist ausschließlich der infizierte Mensch. HHV-6 existiert als Spezies HHV-6A oder HHV-6B, sie sind auf Nukleotidebene zu 90 % homolog, können jedoch nicht miteinander rekombinieren. Der Übertragungsmodus von HHV-6A ist bisher noch ungeklärt. HHV-6B wird in der Regel als Kontakt- oder Tröpfcheninfektion über den Speichel weitergegeben. Die Durchseuchungsrate mit HHV-6 bei Kleinkindern im Alter von 2 Jahren liegt ca. 95 %.

Erkrankungen HHV-6A-Infektionen verlaufen eher asymptomatisch. HHV-6B ist das ätiologische Agens des Exanthema subitum (Roseola infantum oder Dreitagefieber), das zu den klassischen Kinderkrankheiten zählt – betroffen sind fast ausschließlich Kinder unter 2 Jahren. Die Erkrankung ist durch plötzliches hohes Fieber gekennzeichnet, als Komplikation können Krampfanfälle auftreten, zum einen Fieberkrämpfe mit meist guter Prognose, zum anderen Enzephalitisbedingte Krämpfe angesichts einer Beteiligung des ZNS. Seltener sind gastrointestinale und respiratorische Symptome, Schwellung der zervikalen Lymphknoten und rote Flecken an Gaumen und Zäpfchen (Nagayama-Flecken). Bei Entfieberung, nach 3–4 Tagen, tritt ein Hautausschlag mit feinen Flecken oder Papeln an Rumpf und Nacken auf.

Behandlung symptomatisch, bei schweren neurologischen Komplikationen Therapie mit Ganciclovir, Foscarnet oder Cidofovir.

Analytik Direktnachweis: Viruskultur oder Nachweis viraler DNA durch Virussubtyp-spezifische PCR (► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#))).

Serologie: Antikörperbestimmung durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) oder ► [Enzymimmunoassay](#).

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Untersucht wird Liquor, selten Plasma. Das Material sollte bis zur Weiterverarbeitung bei +4 bis +8 °C aufbewahrt und innerhalb von 24 Stunden untersucht werden. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.

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

Diagnostische Wertigkeit Bei Dreitagefieber ist in der Regel keine Labordiagnostik erforderlich. In Fällen mit unklarer Klinik können Tests zum Nachweis von IgG- und IgM-Antikörper gegen HHV-6 die Diagnose unterstützen. Man kann allerdings noch nicht zwischen HHV-6A und HHV-6B unterscheiden. Zu beachten sind außerdem Kreuzreaktivitäten mit HHV-7- und Cytomegalie-Viren. Die Viruskultur wird nur in Speziallaboren durchgeführt und ist diagnostisch unbedeutend. Bei Verdacht auf Enzephalitis besitzt die Virussubtyp-spezifische PCR mit einer Liquorprobe die höchste Aussagekraft.

Literatur

- Gärtner BC, Müller-Lantzsch N (2007) Dreitagefieber/Humanes Herpesvirus 6 und 7. In: Handbuch der Infektionskrankheiten, Hofmann, VIII-6.10, 18
- Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, Halligan G, Biberfeld P, Wong-Staal F, Kramarsky B et al (1986) Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 234:596–601

Humane Herpes-7-Viren

W. Stöcker

Englischer Begriff Human herpes virus type 7

Beschreibung des Erregers Das humane Herpes-Virus 7, erstmals im Jahr 1990 beschrieben, repliziert sich in CD4⁺-T-Lymphozyten und persistiert in Epithelzellen der Mundspei-

cheldrüsen. HHV-7 gehört zur Familie *Herpesviridae* (behüllte Viren mit einer doppelsträngigen, linearen DNA als Genom), Unterfamilie *β-Herpesvirinae*. Die HHV-7-Virionen (Durchmesser 170 nm) bestehen aus einem ikosaedrischen Kapsid, das von Tegumentproteinen umkleidet und von einer äußeren Virushülle umgeben ist. Reservoir für HHV-7 ist ausschließlich der infizierte Mensch. Das Virus vermehrt sich in Speicheldrüsenepithelien und wird in den Speichel abgegeben.

Erkrankungen HHV-7 wird als mögliche Ursache einer Reihe verschiedener Krankheiten angesehen. Darunter sind unspezifische fieberhafte Viruserkrankungen mit Exanthem, in seltenen Fällen mit neurologischer Symptomatik, wie Fazialisparese, Meningitis und Krampfanfälle. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zu Pityriasis rosea beschrieben. In seltenen Fällen kann sich auch das Bild eines Exanthema subitum zeigen (► [Humane Herpes-6-Viren](#)).

Die Primärinfektion findet im Säuglings- bis Kleinkindalter statt (später als die HHV-6-Infektionen), bei Erwachsenen beträgt die Prävalenz 95 %. Behandlung der Primärinfektion allenfalls symptomatisch. Ganciclovir zeigt gegenüber HHV-7, im Gegensatz zu HHV-6, eine schlechte Wirksamkeit und wird nicht zur Therapie empfohlen.

Analytik Direktnachweis: Viruskultur oder Nachweis viraler DNA durch Virussubtyp-spezifische PCR (► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#))).

Serologie: Antikörperbestimmung durch einen ► [Enzymimmunoassay](#). Im Wesentlichen sind ELISA-Verfahren (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)) beschrieben, deren Antigene aus Viruskulturen gewonnen werden.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis: mittels PCR: Liquor.

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

Diagnostische Wertigkeit Für HHV-7-Infektionen ist eine Labordiagnostik in der Regel nicht erforderlich. Die Viruskultur wird nur in Speziallaboren durchgeführt und ist diagnostisch unbedeutend. Bei Verdacht auf Enzephalitis besitzt die Virussubtyp-spezifische ► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#) mit Liquorproben die höchste Aussagekraft. Für den Antikörpernachweis ist insbesondere die Kreuzreaktivität mit CMV und HHV-6 zu beachten, da den β-Herpes-Viren viele Epitope gemeinsam sind.

Literatur

- Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Katsafanas G, Roffman E, Danovich RM, June CH (1990) Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:748–752
- Gärtner BC, Müller-Lantzsch N (2007) Dreitagefieber/Humanes Herpesvirus 6 und 7. In: *Handbuch der Infektionskrankheiten*, Hofmann, VIII-6.10, 18

Humane Herpes-8-Viren

W. Stöcker

Synonym(e) [Human herpes virus type 8](#)

Beschreibung des Erregers Das humane Herpes-Virus 8, erstmals im Jahr 1994 beschrieben, wird aufgrund seiner Entdeckung im Gewebe von Kaposi-Sarkomen auch als Kaposi-Sarkom-Herpes-Virus (KSHV) bezeichnet. HHV-8 infiziert in erster Linie B-Lymphozyten, die auch den Ort der Latenz darstellen.

HHV-8 gehört zur Familie *Herpesviridae* (behüllte Viren mit einer doppelsträngigen, linearen DNA als Genom), Unterfamilie *γ-Herpesvirinae*, Gattung Rhadino-Virus. Die Virionen (Durchmesser 140 nm) bestehen aus einem ikosaedrischen Kapsid, das von Tegumentproteinen umkleidet und von einer äußeren Virushülle umgeben ist. Reservoir für HHV-8 ist ausschließlich der infizierte Mensch, der das Virus auch asymptomatisch ausscheiden kann.

Erkrankungen Die Primärinfektion des Mund- und Rachenraums mit HHV-8 verläuft bei Immungesunden in den meisten Fällen asymptomatisch, gelegentlich treten Fieber oder ein Exanthem auf. HHV-8 ist ätiologisch an der Entstehung des Kaposi-Sarkoms beteiligt, an dem bevorzugt AIDS-Patienten erkranken. Zudem scheinen verschiedene seltene lymphoproliferative Erkrankungen, z. B. das primäre Ergusslymphom (PEL) und eine Variante der multizentrischen Castleman-Erkrankung (MCD), mit dem Virus assoziiert zu sein. Das Virus wird insbesondere durch Speichel und auf sexuellem Weg übertragen. Die Durchseuchung in Deutschland ist im Vergleich zu anderen Herpes-Viren mit 1–8 % niedrig, in Afrika liegt die Seroprävalenz bei 50 %.

Analytik Direkter Erregernachweis mittels ▶ [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#). Der immunhistochemische Nachweis von HHV8-LNA („latent nuclear antigen“) in formalinfixiertem, paraffineingebettetem Material ist ebenfalls möglich. Antikörperdiagnostik mittels indirekter Immunfluoreszenz

(▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) oder ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#).

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Untersucht werden Speichel, Blut sowie Biopsien aus Kaposi-Sarkomen. Das Material sollte bis zur Weiterverarbeitung bei +4 bis +8 °C aufbewahrt werden. Direktnachweise sind innerhalb von 24 Stunden durchzuführen, Kulturen innerhalb von 6 Stunden anzulegen. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.

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

Diagnostische Wertigkeit Wenn es gilt, eine Infektion mit HHV-8 festzustellen, zeigen Speichelproben für den direkten Erregernachweis die höchste Sensitivität. Für die Diagnostik HHV-8-assoziiierter Erkrankungen muss Biopsiematerial eingesetzt werden, eine negative PCR aus suspektem Tumorgewebe spricht gegen ein Kaposi-Sarkom. Ein positiver Anti-HHV-8-IgG-Befund kann den Verdacht einer HHV-8-Infektion oder einer damit assoziierten Krankheit bestätigen, ein negativer Befund schließt eine Infektion nicht aus.

Literatur

- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS (1994) Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266:1865–1869
- Edelman DC (2005) Human herpesvirus 8 – a novel human pathogen. *Virology* 2:78. Review

Humane Leukozyten-Antigen-Allele

▶ [HLA-Allele](#)

Humane Leukozytenantigene DQ2 und DQ8

▶ [HLA-DQ2/8](#)

Humane Leukozytenantigene (HLA)

▶ [Major Histocompatibility Complex](#)

Humane Papilloma-Viren (HPV)

W. Stöcker und J. Fraune

Englischer Begriff Human papillomaviruses

Beschreibung des Erregers Familie: *Papillomaviridae*. Unbehüllte, doppelsträngige DNA-Viren mit einem ikosaedrischen Kapsid. Über 200 Subtypen sind derzeit bekannt, sie befallen ausschließlich Epithelzellen. Etwa 30 Subtypen stehen im Zusammenhang mit Infektionen der Haut und Schleimhäute speziell im anogenitalen Bereich. Entsprechend ihres Potenzials, bei Infektion des Menschen die Bildung maligner Tumoren zu verursachen, werden diese HPV in Niedrigrisiko- und Hochrisiko-Subtypen eingeteilt.

Erkrankungen Hochrisiko-Subtypen können die Entstehung von Karzinomen vor allem im Anogenitalbereich, aber auch im Rachen auslösen. In über 99 % aller Zervixkarzinome (Gebärmutterhalskrebs) kann mindestens ein Hochrisiko-HPV nachgewiesen werden. Niedrigrisiko-HPV sind Auslöser für gutartige Tumoren und Warzen. Sie gelten allein nicht als krebserregend, können aber im Rahmen einer Mischinfektion mit Hochrisiko-Typen einen zusätzlichen Risikofaktor für eine maligne Entartung der Zellen darstellen.

Analytik Direktnachweis: Nachweis viraler DNA mithilfe von überwiegend ► **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)**-basierten HPV-Tests, z. B. Mikroarrays. Durch die Bestimmung Subtypen-spezifischer DNA-Abschnitte ist neben dem Nachweis auch eine Typisierung des HPV möglich. Die verfügbaren molekularen Tests unterscheiden sich neben der generellen analytischen Qualität darin, welche HPV-Subtypen (Hochrisiko-HPV- und/oder Niedrigrisiko-HPV-Typen) und welche HPV-Gene nachgewiesen werden. Testsysteme auf Basis der konservierten HPV-Gene L1 oder E1 sind anfällig für falsch negative Ergebnisse, weil es bei der Integration der Virus-DNA in das Wirtsgenom zum Verlust dieser viralen Gene kommen kann. Nachweissysteme für die Onkogene E6 oder E7 erfassen verlässlich alle HPV-positiven Patienten, da die virale E6/E7-Region auch bei einer Integration ins Wirtsgenom erhalten bleibt. Darüber hinaus gibt es quantitative Testsysteme, mit deren Hilfe die Menge an synthetisierten E6/E7-Transkripten (mRNA) oder -Proteinen bestimmt werden kann.

Probenmaterial Zervixabstrich. Aus der Probe wird die DNA für den Einsatz im Mikroarray präpariert. Isolierte DNA-Proben sind bei einer Temperatur von +4 °C üblicher-

weise mehrere Tage haltbar, für eine längere Haltbarkeit wird eine Lagerung bei –20 °C empfohlen.

Diagnostische Wertigkeit Mit dem klassischen Pap-Test (benannt nach dem Erfinder und Arzt George Papanicolaou) werden Zervixzellen in einem Abstrich vom Muttermund und oberem Gebärmutterhals mikroskopisch auf maligne Veränderungen untersucht. Die Methode gilt jedoch als wenig sensitiv (Sensitivität 50 % bei 98 % Spezifität), die Auswertung als subjektiv. Der direkte Nachweis einer HPV-Infektion ist mithilfe molekulargenetischer Tests möglich. PCR-basierte HPV-Tests identifizieren Infektionen frühzeitig, objektiv und mit einer hohen Sensitivität und ermöglichen außerdem eine exakte Typisierung des HPV. Das differenzierte Testergebnis erlaubt, das Risiko einer Patientin für Gebärmutterhalskrebs individuell zu beurteilen. Die Vorsorge bzw. weitere Untersuchungsschritte können entsprechend angepasst werden, noch bevor sich erkennbare Zellveränderungen und Krebsvorstufen ausbilden. Ein erhöhtes Krebsrisiko besteht bei persistierenden Infektionen mit einem oder mehreren Hochrisiko-HPV-Typen. Von der WHO wurden bislang 13 HPV-Typen als karzinogen eingestuft (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66), 5 weitere Subtypen (HPV 26, 53, 68, 73, 82) wurden ebenfalls in Zervixkarzinomen nachgewiesen. In 70 % der Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs liegen Infektionen mit HPV 16 und/oder 18 vor. Infektionen mit ausschließlich Niedrigrisiko-HPV, am häufigsten HPV 6 und 11, führen zu keinem erhöhten Gebärmutterhalskrebsrisiko.

Pap- und HPV-Tests sind wichtige Hilfsmittel zur Vorsorge und Früherkennung, dienen aber nicht der Krebsdiagnose. Erst eine Kolposkopie und Biopsie zeigen, ob sich Veränderungen innerhalb des Gewebes der Zervix und gegebenenfalls des Zervikalkanals ausgebreitet haben.

Literatur

- Cavalari M, Beyer C (2016) Humane Papillomaviren. Karzinogenese, Nachweismethoden, Impfstrategien. *Gynakologe* 49:311–318
- Morris BJ (2005) Cervical human papillomavirus screening by PCR: advantages of targeting the E6/E7 region. *Clin Chem Lab Med* 43(11):1171–1177
- World Health Organization (2016) Fact sheet: human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>. Zugegriffen am 07.02.2017

Humane Phänotyp Ontologie

- **Phänotyp Ontologie, humane**

Human Epidermal Growth Factor Receptor

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) EGFR; ErbB; HER2

Englischer Begriff human epidermal growth factor receptor

Definition Der „human epidermal growth factor receptor“ ist eine Familie von transmembranösen Protoonkogenen mit Rezeptoreigenschaft für den „epidermal growth factor“.

Struktur Die „human epidermal growth factor receptor“-Familie besteht aus 4 strukturell verwandten Transmembranproteinen: dem „epidermal growth factor receptor“ (EGFR, ErbB1, HER1), ErbB2 (HER2, neu), ErbB3 (HER3) und ErbB4 (HER4).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die EGFR-Tyrosinkinase spielt eine wichtige physiologische Rolle bei Zellproliferation und -differenzierung. Überexpression und genetische Mutation des Rezeptors mit der Folge einer veränderten Signaltransduktion sind für den Prozess der malignen Transformation bei einer Vielzahl von Karzinomen von Bedeutung. Neben den membranständigen Rezeptoren wurden auch lösliche Formen für alle Mitglieder der EGFR-Familie identifiziert. Diese aus der extrazellulären Domäne des Rezeptors bestehenden Proteine liegen in mehreren Isoformen mit unterschiedlicher Länge vor.

Funktion – Pathophysiologie Überexpression und genetische Mutationen der EGFR-Familie sind bei einer Reihe von malignen Tumoren beschrieben, insbesondere beim Mamma-, Ovarial- und Lungenkarzinom und bei gastrointestinalen Karzinomen. Für Patientinnen mit einem Mammakarzinom, die eine Überexpression von ErbB2 (HER2) aufweisen, wird eine Antikörpertherapie gegen diesen Membranrezeptor angeboten. Ebenso wird die Wirksamkeit dieser Therapie bei anderen Karzinomen untersucht. Insbesondere zur Beurteilung des Therapieverlaufs wurden Assays zur Quantifizierung von löslichem sErbB2 (sHER2) und auch für sErbB1 (sHER1) im Serum entwickelt. Im Serum zirkulierende, lösliche EGFR-Spaltprodukte führen möglicherweise zu einer Verminderung der Zellproliferation, u. a. durch kompetitive Bindung an Wachstumsfaktoren oder Heterodimerisierung mit membranständigen EGFR-Rezeptoren und konsekutiver Inhibition des Kinase-Signalwegs.

Andererseits können aktivierende Mutationen des EGF-Rezeptors (z. B. L858- oder Exon-19-Deletion) die nachgeschaltete Signalkaskade über RAS, BRAF und MAPK sowie

über PI3K, AKT und mTOR dauerhaft stimulieren und so zu einer erhöhten Proliferation, Transkription und verbessertem Überleben der Zelle führen. Bei einem Lungenkarzinom ist der Nachweis dieser EGFR-Mutationen deshalb Voraussetzung für die Gabe von extrazellulären EGFR-Antikörpern oder intrazellulär EGFR-bindenden Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs). Trotz besserer Ansprechraten treten regelmäßig Rezidive oder eine Progression ein, die häufig auf Resistenzmutationen im EGFR-Gen (z. B. T790M) oder Translokationen in anderen Genen (z. B. ALK-EML4-Fusionsgen, ROS1-Rearrangement) zurückzuführen sind. Beim kolorektalen Karzinom werden genetische Veränderungen in der nachgeschalteten Signalkaskade (u. a. KRAS und NRAS-Mutationen) als sogenannte Companion Diagnostics getestet. Nur wenn keine Mutationen vorliegen, kann eine EGFR-Antikörpertherapie durchgeführt werden. In der Regel werden diese Untersuchungen im Tumorgewebe vorgenommen. Allerdings erlauben heute ultrasensitive Methoden den Nachweis von Tumormutationen auch auf zirkulierender DNA im Blutplasma (Liquid Profiling).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Liquor, Pleura-, Aszitesflüssigkeit.

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

Konventionelle Einheit µg/L.

Referenzbereich – Erwachsene Serum: Median 8,5 µg/L (Bereich 6–14,5 µg/L; methodenabhängig).

Indikation Prognose, Therapiekontrolle und Nachsorge beim Mammakarzinom (mit ▶ [Carcinoembryonales Antigen](#) und ▶ [Carbohydrate antigen 15-3](#)) und beim Ovarialkarzinom (mit ▶ [Carbohydrate antigen 125](#)).

Interpretation Bisher wurden mehrere Immunoassays für die löslichen Formen des ErbB1-(HER1-) und ErbB2-(HER2/neu-)Rezeptors entwickelt. Da von beiden Proteinen mehrere Isoformen existieren (ErbB1: 60 kDa und 110 kD; ErbB2: 68 kD, 105 kDa und 110 kD) und den Assays unterschiedliche Antikörper, Einheiten und Referenzmaterialien zugrunde liegen, kann derzeit über die Vergleichbarkeit der Teste keine Aussage gemacht werden. Auch existieren zurzeit widersprüchliche Beobachtungen über die Korrelation der Expression von ErbB1 bzw. ErbB2 im Gewebe und der Konzentration im Serum.

Die Bedeutung des löslichen ErbB1 im Serum ist noch unklar: Während die sErbB1-Konzentration beim Ovarialkarzinom erniedrigt gefunden wurde, ist sie beim Mammakarzinom häufig erhöht.

Hingegen wurde für sErbB2 (HER2/neu) eine vermehrte Freisetzung in die Zirkulation bei beiden Karzinomen, insbesondere bei metastasierten Karzinomen beschrieben. Außerdem wurden zumindest leicht erhöhte sErbB2-(HER2/neu-) Werte in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei vielen verschiedenen Karzinomarten (z. B. beim Lungen-, Ovarial- und Prostatakarzinom) und bei einigen benignen Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose) gefunden. Somit ist sErbB2 (HER2/neu) weder organ- noch tumorspezifisch. Bei anderen akuten und chronischen Erkrankungen unterschiedlichster Genese befinden sich die Werte im Bereich von gesunden Personen.

Beim Mammakarzinom kennzeichnet eine hohe sErbB2-(HER2/neu-)Konzentration im Serum eine Patientenuntergruppe mit ungünstiger Prognose. Im fortgeschrittenen Stadium des Mammakarzinoms finden sich erhöhte sErbB2-(HER2/neu-) Werte in über 40 % der Patientinnen – mit einer starken Assoziation zur HER2-Überexpression im Tumorgewebe sowie der Lokalisation und Anzahl der Metastasen. In diesem Stadium kann sErbB2(HER2/neu) im Serum zur Überwachung einer systemischen Herceptin-Therapie und ggf. zur Verlaufskontrolle nach der primären Therapie (zusammen mit CEA und CA 15-3) eingesetzt werden.

Diagnostische Wertigkeit Mammakarzinom: Therapiemonitoring, Rezidiverkennung (mit CEA und CA 15-3), Prognose.

Ovarialkarzinom: Therapiemonitoring, Rezidiverkennung (mit CEA 125), Prognose.

Literatur

- Molina R, Escudero JM, Muñoz M et al (2012) Circulating levels of HER-2/neu oncoprotein in breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 50:5–21
- Petersen ER, Sørensen PD, Jakobsen EH et al (2013) Serum HER-2 predicts response and resistance to trastuzumab treatment in breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 51:1483–1492

Humane Plättchen-Antigene

- ▶ Autoantikörper gegen Thrombozyten
- ▶ Thrombozyten-Antigene

Human erythroblast membrane protein (HERMAP)

- ▶ Scienna-Blutgruppensystem

Humanes Herpes-Virus 1

- ▶ Herpes-simplex-Viren 1 und 2

Humanes Herpes-Virus 2

- ▶ Herpes-simplex-Viren 1 und 2

Humanes Herpes-Virus 4

- ▶ Epstein-Barr-Viren

Humanes Kallikrein 2

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) hK2

Englischer Begriff human kallikrein 2

Definition Das humane Kallikrein 2 gehört wie alle Kallikreine einer Untergruppe der sezernierten, Trypsin-ähnlichen Serinproteinasen-Enzymfamilie an.

Struktur Das humane Kallikrein 2 ist eine Serinproteinase, deren Gen auf Chromosom 19q13.4 lokalisiert ist. Es kann durch seinen Genlocus, seine Aminosäuresequenz, seine Substratspezifität und seine kininogene Aktivität von anderen Kallikreinen abgegrenzt werden.

Molmasse 23–26 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Wie andere Kallikreine wird auch hK2 in hormonabhängigen Geweben wie der Prostata, der Brust und den Ovarien exprimiert; hK2 wird in vielen Flüssigkeiten zusammen mit hK3 (syn. ▶ **Prostata-spezifisches Antigen**) angetroffen. Es ist in der Lage, sich selbst autokatalytisch zu aktivieren, wie auch hK3 zu aktivieren. S. a. ▶ **Kallikrein-Kinin-System**.

Funktion – Pathophysiologie Im Seminalplasma trägt hK2 durch die Spaltung von Seminogelin I und II zur Verflüssigung bei; dabei spaltet es die Substrate allerdings an unterschiedlichen Stellen und mit geringerer Effizienz als hK3. Außerdem spaltet hK2 Fibronectin, den Urokinase-Plasminogen-Aktivator sowie Growth-factor-binding-Proteine. Eine Dysregulation der

hK-Expression wurde bei einigen malignen Tumoren beobachtet, insbesondere beim Prostata- und Mammakarzinom. Zusammen mit dem prostataspezifischen Antigen (syn. hK3) wird hK2 als Serummarker beim Prostatakarzinom eingesetzt.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Analytik ▶ [Enzymimmunoassay](#) (EIA).

Referenzbereich – Erwachsene <0,05 µg/L (methodenabhängig).

Indikation Diagnose, Prognose und Monitoring beim Prostatakarzinom.

Interpretation Bei Patienten mit Prostatakarzinom wurde eine erhöhte Konzentration von hK2 beschrieben. Auch ist mit einer vermehrten Expression von hK2 eine ungünstigere Prognose verbunden. Hinsichtlich beider Applikationsgebiete wurde für hK2 ein additiver Wert zum PSA (▶ [Prostata-spezifisches Antigen](#); syn. hK3) und zum freien PSA nachwiesen. Eine Kombination von 4 Kallikreinen hatte eine deutlich höhere prädiktive Aussagekraft beim Screening des Prostatakarzinoms als PSA und Alter allein. Ferner waren hK2 und PSA prädiktive Marker für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit Prostatakarzinom.

Diagnostische Wertigkeit Diagnose, Prognose und Monitoring beim Prostatakarzinom.

Literatur

- Diamandis EP, Yousef GM (2002) Human tissue kallikreins: a family of new cancer biomarkers. *Clin Chem* 48:1198–1205
- Guerrico AG, Hillman D, Karnes J et al (2017) Roles of kallikrein-2 biomarkers (free-hK2 and pro-hK2) for predicting prostate cancer progression-free survival. *J Circ Biomark* 6:1849454417720151
- Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ et al (2010) A four-kallikrein panel predicts prostate cancer in men with recent screening: data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clin Cancer Res* 16:3232–3239

Humanes Leukozyten-Antigen B27

- ▶ [HLA-B27](#)

Humanes Leukozyten-Protein

- ▶ [Calprotectin](#)

Humanes Pegivirus

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

Humangenetische Beratung

- ▶ [Genetische Beratung](#)

Human Genome Mutation Database

- ▶ [HGMD-Datenbank](#)

Human Genome Variation Society

- ▶ [HGVS-Database](#)

Human Genome Variation Society Database

- ▶ [HGVS-Database](#)

Human herpes virus type 8

- ▶ [Humane Herpes-8-Viren](#)

Human-kidney-injury molecule 1

- ▶ [Kidney injury molecule-1](#)

Human leucocyte antigene

- ▶ [HLA-Allele](#)

Humanpathogenes Immundefizienz-Virus

- ▶ [HIV-1 und -2](#)

Hungerversuch, Tab. 1 Hungerversuch (modifiziert nach: Service 1995)

	Hypoglykämiesymptome	Glukose (mg/dL)	Insulin (mU/L)	C-Peptid (nmol/L)	Sulfonylharnstoffe
Normal	–	>40	<6	<0,2	Negativ
Insulinom	+	<50	>6	>0,2	Negativ
Exogene Insulinzufuhr	+	<50	>6	<0,2	Negativ
Sulfonylharnstoffeinnahme	+	<50	>6	>0,2	Positiv

Hungerversuch

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff supervised fast

Definition Funktionstest zum Nachweis und zur Differenzialdiagnostik von spontanen Hypoglykämien unter Nahrungskarenz.

Durchführung Der Hungerversuch gilt als Standardtest in der Diagnostik spontaner Hypoglykämien. Verschiedene Protokolle werden beschrieben. Typischerweise dürfen die Patienten unter klinischer Beobachtung und Kontrolle der Laborwerte bis zu 72 Stunden keine Nahrung oder nährstoffhaltigen Getränke zu sich nehmen. Der Test wird bei Auftreten einer Hypoglykämie (Glukose <45 mg/dL und klinische Symptome) oder nach 72 Stunden beendet. Solange die Blutglukose über 60 mg/dL liegt, wird alle 6 Stunden eine Blutentnahme zur Bestimmung von Glukose, Insulin und C-Peptid durchgeführt. Bei Werten unter 60 mg/dL empfiehlt sich eine engmaschigere Kontrolle, z. B. alle 1–2 Stunden. Bei Auftreten einer symptomatischen Hypoglykämie wird nochmals Blut entnommen. Diese Probe ist für die Diagnostik entscheidend. Aus ihr müssen in jedem Fall Glukose und Insulin bestimmt werden. Für die Differenzialdiagnose einer exogenen Insulinzufuhr ist die Bestimmung von C-Peptid erforderlich. Zum Ausschluss der Einnahme von Sulfonylharnstoff muss diese Probe auf Sulfonylharnstoffe untersucht werden. Die Analyse von β -Hydroxybutyrat kann bei der Unterscheidung von nicht durch Insulin verursachten Hypoglykämien nützlich sein. Die Glukosebestimmung für die Diagnostik sollte nur mit Methoden erfolgen, die eine Unpräzision <4 % und eine maximale Unrichtigkeit <7 % bzw. <4,2 mg/dL bei Werten unter 60 mg/dL aufweisen (Richtlinien der Bundesärztekammer). In Tab. 1 sind die möglichen Wertekonstellationen und Interpretationen aufgelistet. Zur weiteren Differenzialdiagnose schließen einige Zentren die i. v. Gabe von Glukagon (1 mg) mit anschließender Bestimmung von Glukose nach 10, 20 und 30 Minuten an.

Das Fehlen einer symptomatischen Hypoglykämie innerhalb von 72 Stunden schließt die Diagnose spontaner Hypo-

glykämien mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus. Eine Verlängerung des Hungerversuchs ist nicht erforderlich.

Literatur

Service FJ (1995) Hypoglycemic disorders. N Engl J Med 332: 1144–1152

Huntingtin

► [Protein-Fehlfaltungs-Erkrankungen \(tau, alpha-Synuclein, Polyglutamin, Huntingtin, Transthyretin\)](#)

HUT11

► [Kidd-Blutgruppensystem](#)

HVS

► [Katecholamine](#)

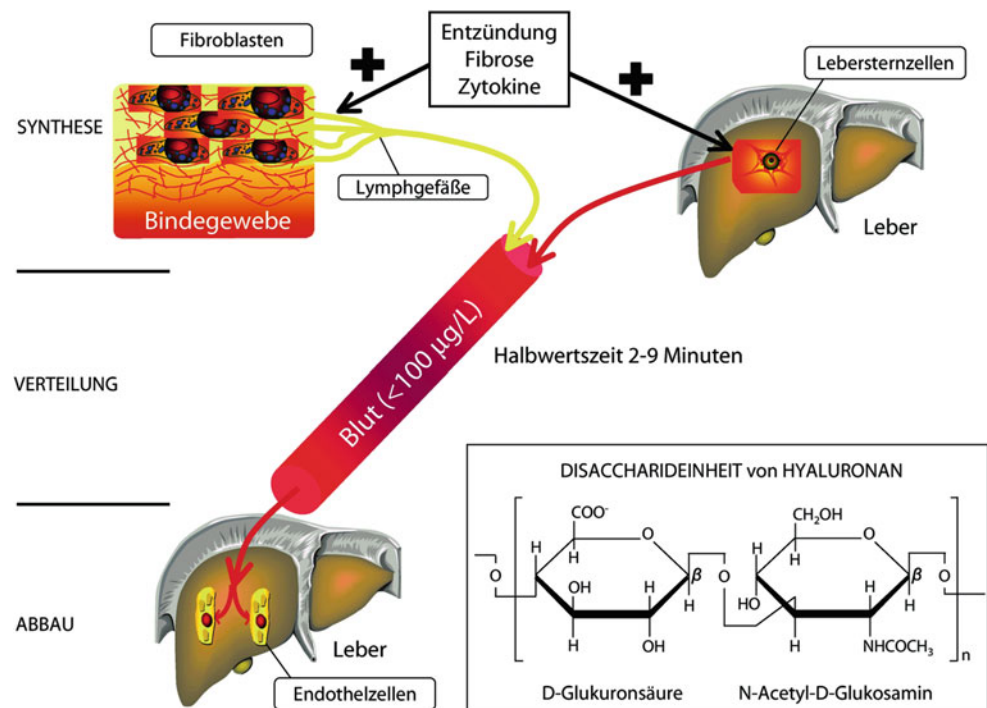
Hyaluronan

A. M. Gressner und O. A. Gressner

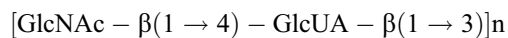
Synonym(e) [Hyaluronsäure](#); HA

Englischer Begriff hyaluronic acid

Definition Hyaluronan ist ein aus repetitiven Disaccharideinheiten von D-Glukuronsäure und N-Acetyl-D-Glukosamin zusammengesetztes, unsulfatiertes und proteinfreies Kohlenhydratpolymer (► [Glykosaminoglykane](#)), dessen Serumkonzentrationsbestimmung für die Diagnose und Verlaufskontrolle fibrotischer Lebererkrankungen eingesetzt wird.

Hyaluronan,**Abb. 1** Stoffwechsel von Hyaluronan

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Hyaluronan ist ein lineares, anionisches, unsulfatiertes, proteinfreies Glykosaminoglykan, welches aus den Disaccharideinheiten *N*-Acetyl-D-Glukosamin (GlcNAc) und D-Glukuronsäure (GlcUA) gemäß folgender Struktur aufgebaut ist (Abb. 1):



Die Molmasse beträgt $2\text{--}6 \times 10^6$ Da, niedrig molekulares Hyaluronan der Molmasse $0,1\text{--}1,0 \times 10^6$ Da tritt ebenfalls auf. HA ist als Bestandteil der extrazellulären Matrix (Bindegewebe) zahlreicher Gewebe (z. B. Knorpel, Haut, Glaskörper, Nabelschnur) und Körperflüssigkeiten (z. B. Synovialflüssigkeit, Blut, Liquor, Seminalplasma, bronchoalveoläre Lavage) weit verbreitet.

Auf Grund seiner einzigartigen hygroskopischen, rheologischen und viskoelastischen Eigenschaften sorgt HA in Verbindung mit Proteoglykanen (► **Proteoglykane**) für die Gewebehdratation (Wasserbindung) und als „Gelenkschmiere“ in der Synovialflüssigkeit für geringen Reibungswiderstand der Gelenkflächen. Hauptsyntheseorte sind gewebespezifische Fibroblasten, in der Leber hepatische Sternzellen (Ito-Zellen) bzw. die aus ihnen in der entzündeten Leber hervorgegangenen Myofibroblasten. Etwa 10–100 mg HA gelangen pro Tag in das Blut, sodass die Serumkonzentration relativ konstant zwischen 10 und 100 $\mu\text{g/L}$ liegt. Die Halbwertszeit von HA in der Zirkulation beträgt 2–9 Minuten, die Elimination erfolgt über einen HA-spezifischen Rezeptor der sinusoi-

idalen (Leber-)Endothelzellen, die Degradation erfolgt in den Lysosomen (Abb. 1).

Funktion – Pathophysiologie Konzentrationserhöhungen im Serum kommen außer bei rheumatoider Arthritis, Sklerodermie und einigen malignen Tumoren vor allem bei chronischen Lebererkrankungen mit Ausbildung von Fibrose und Zirrhose vor. Ursächlich sind hierfür gesteigerte Produktion insbesondere in den aktivierten hepatischen Sternzellen (Myofibroblasten) und reduzierte Clearance durch rezeptorvermittelte Endozytose der sinusoidalen Endothelzellen anzuführen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Synovialflüssigkeit u. a.

Probenstabilität HA ist bei -20°C über mehrere Monate stabil.

Analytik Es stehen turbidimetrische und Radioligandenassays unter Verwendung HA-bindender Proteine (HABP) wie Knorpelproteoglykane (sog. Link-Proteine), Hyaluronectin (aus menschlichem Gehirn isoliert) oder HA-spezifische Antikörper zur Verfügung.

Die HA-Bindungspartner werden in unterschiedlichen methodischen Varianten als kompetitive Radioliganden oder als enzymgekoppelte Immunoassays (ELISA) eingesetzt. Die Methoden unterscheiden sich teilweise sehr deutlich hinsichtlich analytischer Unpräzision und Standardisierung, sodass

die Vergleichbarkeit der Messergebnisse verschiedener Laboratorien methodenabhängig stark variieren kann.

Referenzbereich – Erwachsene 10–100 µg/L, altersabhängige Zunahme.

Referenzbereich – Kinder Individuen <3 Jahre haben deutlich höhere Konzentrationen.

Indikation (Nichtinvasive) Diagnose und Verlaufskontrolle der fibrotischen Entwicklung chronischer Lebererkrankungen (z. B. Hepatitis B, C, alkoholische Leberschädigung, primär biliäre Zirrhose) (► [Fibrosekenngrößen](#)).

Interpretation Die Serum-HA-Konzentration korreliert positiv mit dem Fibrose-Score (Knodel-Metavir-Score u. a.) und dem Child-Pugh-Stadium (► [Child-Turcotte-Pugh-Score](#)). Sie ist dem N-terminalen Prokollagenpeptid des Typ-III-Prokollagens (► [Prokollagenpeptid Typ III, N-terminales](#)) als Fibrosekenngröße (► [Fibrosekenngrößen](#)) überlegen und für die Therapiekontrolle (z. B. Interferon-α) sowie zur Prognosebeurteilung der chronischen Hepatitis C gut geeignet. Eine positive Korrelation der Serum-HA-Konzentration mit dem Portalvenendruck und inverse Korrelationen mit dem ► [Indocyaningrün-Test](#) und ► [Galaktosebelastungstest](#) wurden festgestellt. HA ist eine wertvolle Kenngröße zur Überwachung der transplantierten Leber (Endothelzellfunktion). Extrahepatische Ursachen für erhöhte Serum-HA-Konzentrationen sind idiopathische Lungenfibrose, Sarkoidose, Mesotheliom, Wilms-Tumor (Nephroblastom), einige andere Karzinome, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Niereninsuffizienz und Verbrennungen.

Diagnostische Wertigkeit HA-Erhöhungen besitzen für Zirrhose in einem Kollektiv von Lebergesunden und nicht zirrhotischen Lebererkrankungen eine Sensitivität von 0,87, Spezifität von 0,93, einen positiven (negativen) prädiktiven Wert von 0,87 (0,93), eine Effizienz von 0,90. Die Kenngröße stellt eine wertvolle Ergänzung des Child-Turcotte-Pugh-Scores dar.

Literatur

- Guéchet J, Poupon RE, Poupon R (1995) Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis. *J Hepatol* 22(Suppl 2):103–106
- Körner T, Kropf J, Kosche B, Kristahl H, Jaspersen D, Gressner AM (2003) Improvement of prognostic power of the Child-Pugh classification of liver cirrhosis by hyaluronan. *J Hepatol* 39:947–953
- Kropf J, Gressner AM, Tittor W (1991) Logistic-Regression model for assessing portal hypertension by measuring hyaluronic acid (hyaluronan and laminin in serum). *Clin Chem* 37(1):30–35

Hyaluronan-Rezeptor

H.-D. Haubeck

Synonym(e) CD44; ECMR III; Hermes antigen; Ly-24

Englischer Begriff hyaluronan receptor (CD 44)

Definition Der Hyaluronan-Rezeptor (CD 44) ist ein Zelladhäsionsmolekül, das, neben seiner Bedeutung für den Hyaluronan-Metabolismus, eine wichtige Rolle bei Immun- und Entzündungsreaktionen, aber auch beim Tumorstadium und der Metastasierung spielt.

Beschreibung Der Hyaluronan-Rezeptor (CD 44) ist ein weit verbreitetes Zelladhäsionsmolekül, das an zahlreichen wichtigen biologischen Prozessen, insbesondere an Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen vor allem durch seine Affinität für ► [Hyaluronan](#), aber auch über die Interaktion mit weiteren Liganden, z. B. ► [Osteopontin](#), ► [Fibronectin](#), ► [Kollagene](#), ► [Matrix-Metalloproteinasen](#), Zytokine und Wachstumsfaktoren, beteiligt ist. CD 44 wird von einem einzigen Gen kodiert, das aus 20 Exons besteht. Das Standard-CD 44 (CD 44s) besteht aus 12 Exons, während die restlichen Exons in zahlreichen Kombinationen alternativ gespleißt werden und zu einer großen Zahl von CD-44-Isoformen (CD 44v) führen. Verschiedene posttranslationale Modifikationen, wie Glykosylierung und die kovalente Bindung von Glykosaminoglykanketten (► [Glykosaminoglykane](#)), erhöhen die Diversität zusätzlich. CD 44s besitzt ein Molekulargewicht von ca. 80–100 kDa (abhängig von der Glykosylierung). CD-44-Isoformen (mit einem Molekulargewicht von 100–250 kDa) werden hauptsächlich von Epithelzellen, aktivierten Lymphozyten und Tumorzellen exprimiert. CD 44s besteht aus 3 Domänen, d. h. einer zytoplasmatischen Domäne, über die die Interaktion mit dem Zytoskelett erfolgt, einer kurzen Transmembrandomäne und der N-terminalen extrazellulären Domäne. Die Isoformen werden durch Insertion der alternativen Exons an einer membranannahen Position der extrazellulären Domäne erzeugt. Die meisten Zellen exprimieren CD 44 mit einer niedrigen Affinität für Hyaluronan, die durch Aktivierung der Zellen über bisher nicht verstandene Mechanismen in eine hochaffine Form umgewandelt werden kann.

Neben der Zellmembran-gebundenen Form von CD 44 werden im Serum, in der Lymphe, aber auch in der bronchoalveolären Flüssigkeit lösliche CD-44-(sCD 44-)Formen gefunden. Diese entstehen durch proteolytische Spaltung (Shedding) der extrazellulären Domäne durch verschiedene Proteasen aus der Familie der Matrix-Metalloproteinasen

(MMP) und der Familie der Disintegrin-Metalloproteinasen (ADAM).

Neben seiner Funktion im Rahmen des Hyaluronan-Metabolismus spielt CD 44 eine wichtige Rolle bei Immun- und Entzündungsreaktionen. Bei diesen Prozessen wird CD 44 auf hämatopoetischen Zellen, z. B. auf aktivierten T-Lymphozyten, verstärkt exprimiert und dient u. a. dazu, die T-Lymphozyten am Entzündungsort zu konzentrieren. Experimente mit Anti-CD-44-Antikörpern und CD-44-defizienten (Knockout-)Mäusen haben gezeigt, dass durch das Fehlen bzw. die Inhibition von CD 44 Entzündungsreaktionen abgeschwächt oder blockiert werden können. Auch die Atherogenese wird, über die Inhibition der Einwanderung von Makrophagen in atherosklerotische Plaques, reduziert.

CD 44 spielt darüber hinaus beim invasiven Tumorwachstum und der Metastasierung eine wichtige Rolle. Hier kommt vor allem der perizellulären Proteolyse der Tumorzellen durch MMP und ADAM, durch die u. a. das Zelladhäsionsmolekül CD 44 gespalten wird, eine wichtige Bedeutung zu. Dies ermöglicht die Ablösung der Tumorzellen aus dem Gewebe, d. h. von den umliegenden Zellen bzw. der Extrazellulärmatrix, und ist eine entscheidende Voraussetzung für das invasive Wachstum der Tumorzellen und für die Metastasierung. Bei der Spaltung von CD 44 entsteht das lösliche CD 44, das z. T. in der Extrazellulärmatrix festgehalten, z. T. aber auch in das Blut freigesetzt wird. Dadurch kann der Nachweis von sCD 44 als prognostischer Marker für die Tumorprogression und die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung eingesetzt werden.

Eine erhöhte Expression von CD 44 im Tumor findet sich vor allem bei Hirntumoren, kolorektalen Tumoren, Magentumoren, Lungentumoren, Mammatumoren, Hauttumoren und Lymphomen. Hier finden sich häufig auch erhöhte Serumkonzentrationen des löslichen CD 44s und/oder CD 44v. Entsprechend der Domänenstruktur von CD 44s und CD 44v werden durch Antikörper gegen CD 44s alle CD-44-Formen erkannt. Der Nachweis einer erhöhten CD-44-Serumkonzentration erfolgt über Enzymimmunoassays für das lösliche CD 44(s) und z. T. auch CD 44(v).

Literatur

Cichy J, Pure E (2003) The liberation of CD 44. *J Cell Biol* 161:839–843
Naor D, Sionov RV, Ish-Shalom D (1997) CD 44: structure, function and association with the malignant process. *Adv Cancer Res* 71:241–319

Hyaluronsäure

► [Hyaluronan](#)

Hybridgeräte

J. Knecht

Synonym(e) [Doppelspektrometer](#)

Englischer Begriff [hybridspectrometer](#)

Definition Unter Hybridgeräten versteht man in der ► [Atomabsorptionsspektrometrie](#) Doppelspektrometer, mit denen man in einem Gerät ohne Umbau sowohl Flammen- als auch Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie oder Flammen- und Hybrid-Atomabsorptionsspektrometrie durchführen kann.

Beschreibung Die Hybridgeräte sind Spezialkonstruktionen, die man bei speziellen analytischen Fragestellungen in einem eng begrenzten Bereich zur Bestimmung von verschiedenen Elementen verwendet. Sie sind nicht weit verbreitet.

Literatur

Price WJ (1979) *Spectrochemical analysis by atomic absorption*. Heyden, London
Welz B, Sperling M (1997) *Atomabsorptionsspektrometrie*, 4. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim

Hybridisierungssonde

► [Break-apart-Sonde](#)

Hybridomawachstumsfaktor

► [Interleukin-6](#)

Hybridtechnik

► [Atomabsorptionsspektrometrie](#)

Hydrochinon

► [Benzol](#)

Hydrokortison

► [Kortisol](#)

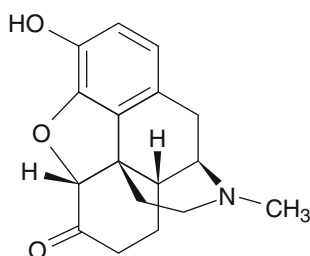
Hydromorphon

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff hydromorphone

Definition Morphinderivat (halbsynthetisch). Hustenmittel und zentral wirksames Analgetikum. Missbrauchsdroge.

Strukturformel:



Molmasse 285 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation beträgt 51 %. Im Urin werden 6 % einer Dosis unverändert ausgeschieden, 30 % in konjugierter Form.

Halbwertszeit 2–3 Stunden im Plasma.

Funktion – Pathophysiologie ► [Morphin\(derivate\)](#). Verstärkung der Sedierung und Atemdepression von zentral dämpfenden Arzneimitteln (z. B. Hypnotika, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, zentral wirksame Analgetika) und Alkohol. Antagonist: Naloxon.

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

Analytik Screening: Opiat-Immunoassay (Urin). Erhöhung der Nachweisempfindlichkeit durch Hydrolyse der Glucuron- und Sulfonsäure-Konjugate.

Als Bestätigungsanalyse: HPLC, GC-MS, LC-MS/MS.

Indikation Der Nachweis wird durchgeführt bei Verdacht auf Drogenabusus.

Interpretation Therapeutischer Bereich (S, P): 0,005–0,015 mg/L; toxisch: >0,1 mg/L; komatös/letal: >0,2 mg/L.

Literatur

Käferstein H, Sticht G (2009) Morphineandmorphine derivatives. In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 240–249

Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography

► [HILIC](#)

Hydroxocobalamin

► [Vitamin B₁₂](#)

17β-Hydroxyandrost-4-en-3-on

► [Testosteron](#)

11-Hydroxyandrosteron

► [17-Ketosteroide](#)

11-Hydroxyätiocolanolon

► [17-Ketosteroide](#)

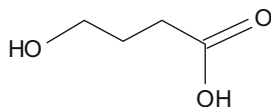
γ-Hydroxybuttersäure

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [4-Hydroxybuttersäure](#); [Liquid Ecstasy](#)

Englischer Begriff gamma-hydroxybutyrate (GHB); liquid ecstasy

Definition Sedativum. Struktur:



Molmasse 104,1 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Nach oraler Aufnahme wird GHB rasch resorbiert, sodass nach 0,5–2 Stunden die maximale Plasmakonzentration vorliegt. Es wird im Organismus weitgehend metabolisiert, sodass weniger als 5 % der Dosis unverändert im Urin erscheinen (s. ▶ [γ-Hydroxybutyrat \(bei Hydroxybutyratazidurie\)](#)). 1,4-Butandiol und Gamma-Butyrolacton werden in vivo rasch in GHB umgewandelt.

Halbwertszeit 0,3–1 Stunden (Plasma).

Funktion – Pathophysiologie GHB wird wegen seiner häufig euphorisierenden Wirkung eingenommen und als K.o.-Mittel eingesetzt. Bei Intoxikation finden sich Schläfrigkeit bis hin zu Atemlähmung und Koma. Häufig wird GHB zusammen mit anderen Drogen (z. B. Amphetamin, Ecstasy, Kokain, Heroin) sowie Ethanol eingenommen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Plasma, Urin.

Analytik GC-MS.

Indikation Nachweis des Abusus, Intoxikationsverdacht.

Interpretation Plasmakonzentration therapeutisch unbekannt, toxisch >50 mg/L, komatös-letal >250 mg/L. GHB wird schnell zu CO₂ + H₂O abgebaut und damit dem Nachweis entzogen. GHB ist auch Abbauprodukt des Neurotransmitters γ-Aminobuttersäure (GABA; s. u. ▶ [γ-Aminobuttersäure als Neurotransmitter](#)). Ein positiver Nachweis von GHB im Urin ist deshalb nicht beweisend für eine GHB-Einnahme. Urinkonzentrationen von >5–10 mg/L gelten als unphysiologisch. GHB ist maximal 24 Stunden nach Gabe in erhöhter Konzentration im Urin nachweisbar. Bei Verdacht auf GHB-Beibringung unbedingt jenen der Verdachtszeit nächstgewinnbaren Urin auffangen und analysieren.

Literatur

Merckel C, Auwärter V, Simmert D, Pragst F (2009) γ-Hydroxybutyrate. In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 488–492

γ-Hydroxybuttersäure (bei Hydroxybutyratazidurie)

▶ [γ-Hydroxybutyrat \(bei Hydroxybutyratazidurie\)](#)

3-Hydroxybuttersäure

▶ [β-Hydroxybutyrat](#)

4-Hydroxybuttersäure

▶ [γ-Hydroxybuttersäure](#)

▶ [γ-Hydroxybutyrat \(bei Hydroxybutyratazidurie\)](#)

β-Hydroxybutyrat

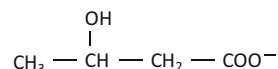
A. C. Sewell

Synonym(e) 3-Hydroxybuttersäure

Englischer Begriff beta-hydroxybutyrate; 3-hydroxybutyrate

Definition Chirale Verbindung und Ketonkörper.

Struktur



Molmasse 104,1 g.

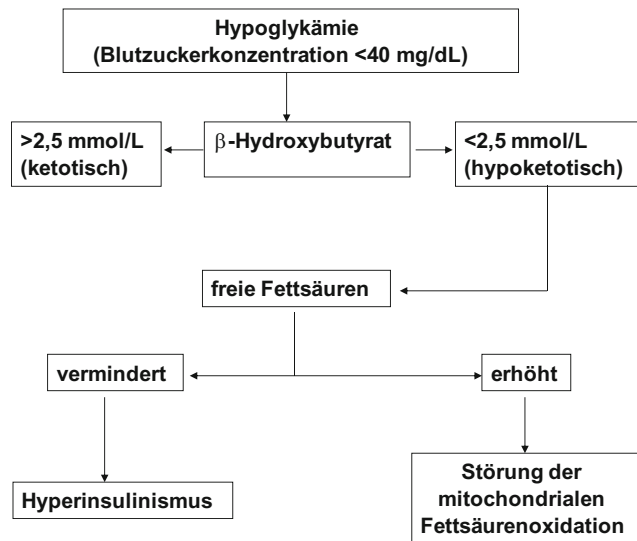
Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Ausgehend von Acetyl-CoA (▶ [Pantothensäure](#)) wird β-Hydroxybutyrat in der Leber synthetisiert. Es ist ebenfalls Endprodukt der Lipidoxidation.

Pathophysiologie Bei Abfall der Blutglukose stellt β-Hydroxybutyrat eine Energiereserve für das Gehirn dar. Erhöhte Werte nach Fastenzuständen und Ketose. Niedrige Werte werden bei Defekten der Ketogenese bzw. β-Oxidation gefunden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Plasma, Serum.

Probenstabilität Gering. Die Bestimmung sollte sofort nach der Gewinnung des Plasmas bzw. Serums erfolgen. Proben dürfen bei –20 °C für ca. 1 Woche aufbewahrt werden.

Präanalytik β -Hydroxybutyrat und \blacktriangleright **Glukose** sollten parallel bestimmt werden. Für die Hypoglykämiediagnostik im Kindesalter, wie im Folgenden schematisch dargestellt, muss die Blutentnahme bei einem Blutzuckerwert <40 mg/dL erfolgen.



Analytik Kinetisch. Das vorhandene β -Hydroxybutyrat wird in Gegenwart von β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase in Acetessigsäure (\blacktriangleright **Acetoacetat**) unter Bildung von NADH umgewandelt. Der Verbrauch von NAD wird kontinuierlich photometrisch gemessen und die Konzentration von β -Hydroxybutyrat in der Probe ermittelt.

Internationale Einheit mmol/L.

Referenzbereich – Erwachsene Keine einheitlichen Referenzbereiche, da stark von der Glukosekonzentration abhängig. Euglykämie: $<0,25$ mmol/L. Mit zunehmender Nahrungskarenz steigt die Konzentration von β -Hydroxybutyrat im Blut an und kann bei Kindern nach einer Fastendauer von 24-h-Werte um 3–6 mmol/L erreichen.

Indikation Hypoglykämiediagnostik, Überwachung von Patienten mit Diabetes.

Literatur

Böhles H (1991) Differentialdiagnose der Hypoglykämien im Kindesalter. Pädiat Prax 42:255–270

γ -Hydroxybutyrat (bei Hydroxybutyratazidurie)

A. C. Sewell

Synonym(e) 4-Hydroxybuttersäure; γ -Hydroxybuttersäure (bei Hydroxybutyratazidurie)

Englischer Begriff 4-hydroxybutyric acid; 4-hydroxybutyrate

Definition Organische Säure, die im Abbau von GABA (\blacktriangleright **γ -Aminobuttersäure als Neurotransmitter**) bei Fehlen des Enzyms Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase entsteht. Merkmal der γ -Hydroxybutyratazidurie.

Beschreibung Der Abbau von GABA zu Succinat als Endprodukt erfolgt durch die Wirkung von Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase. GABA und γ -Hydroxybuttersäure besitzen neuropharmakologische Eigenschaften (\blacktriangleright **γ -Hydroxybuttersäure**). Eine Störung des GABA-Abbaus durch Mangel an Succinat-Semialdehyd-Dehydrogenase führt zur Akkumulation von γ -Hydroxybuttersäure im Urin, Plasma und Liquor. Schwere neurologische Symptome sind die Folge.

Der Nachweis von γ -Hydroxybuttersäure erfolgt über die Bestimmung der organischen Säuren mittels \blacktriangleright **GC-MS**. Die Diagnostik wird aufgrund der sehr variablen und instabilen Ausscheidung im Urin häufig erschwert.

Referenzwert: $<3,0$ mmol/mol Kreatinin (Urin).

Literatur

Jaeken J, Jakobs C, Wevers R (2000) Disorders of neurotransmission. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G (Hrsg) Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment, 3. Aufl. Springer, Heidelberg/Berlin/New York, S 299–304

4-Hydroxybutyrat

\blacktriangleright **γ -Hydroxybutyrat (bei Hydroxybutyratazidurie)**

α -Hydroxybutyratdehydrogenase

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) α -HBDH

Englischer Begriff hydroxybutyrate dehydrogenase

Definition Hydroxybutyratdehydrogenase umfasst begrifflich die beiden Isoenzyme 1 und 2 der \blacktriangleright **Laktatdehydrogenase**, die mit hoher Geschwindigkeit 2-Oxobutyrat zu Hydrobutyrat umsetzen.

Struktur Die beiden LDH-Isoenzyme mit Hydroxybutyratdehydrogenase-Aktivität, LDH-1 und -2, sind Tetramere, die sich aus den beiden Untereinheiten H (Herz) und M (Muskel)

zusammensetzen. LDH-1 besteht aus einem H-Tetramer (HHHH), LDH-2 aus 3 H- und einer M-Untereinheit (HHHM).

Molmasse 170 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die Synthese der beiden Untereinheiten H und M wird von 2 getrennten Genloci kodiert. LDH-1 und -2 werden in Herzmuskulatur, Erythrozyten und Niere synthetisiert.

Halbwertszeit LDH-1: 110 Stunden.

Funktion – Pathophysiologie ▶ [Laktatdehydrogenase](#).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Probenstabilität Serum, Plasma: 20–25 °C 7 Tage; 4–8 °C 7 Tage; –20 °C 6 Wochen.

Präanalytik In-vitro-Hämolyse führt aufgrund des hohen HBDH-Gehalts der Erythrozyten zu hohen Messwerten.

Analytik HBDH wird analog der LDH-Methode bestimmt. Als Substrat wird jedoch α -Oxobutyrat eingesetzt, das gegenüber den anderen LDH-Isoenzymen nur von HBDH in hoher Geschwindigkeit umgesetzt wird (DGKC-Methode optimiert, 37 °C):



Konventionelle Einheit U/L.

Internationale Einheit $\mu\text{kat/L}$.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit U/L $\times 0,0167 = \mu\text{kat/L}$.

Referenzbereich – Erwachsene <182 U/L (37 °C).

Indikation Spätdiagnose eines akuten Myokardinfarkts, Diagnose einer hämolytischen Anämie.

Interpretation HBDH bleibt nach einem Myokardinfarktinfarkt bis zu 20 Tage lang erhöht und ist somit prinzipiell für die Spätdiagnose eines Myokardinfarkts geeignet. Bei In-vitro- (Probentransport) oder In-vivo-Hämolyse z. B. im Rahmen einer akuten hämolytischen Anämie kommt es bei nahezu 100 % der Patienten zu einem HBDH-Anstieg.

Diagnostische Wertigkeit Die Bestimmung der HBDH wird praktisch nicht mehr genutzt, da adäquate alternative Parameter (▶ [Troponin](#), ▶ [Kreatinkinase](#)) verfügbar sind. Für die Diagnose einer hämolytischen Anämie ist üblicherweise eine LDH-Bestimmung ausreichend.

Literatur

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

25-Hydroxycholecalciferol

▶ [Vitamin D](#)

4-Hydroxycyclohexylacetat

▶ [4-Hydroxycyclohexylelessigsäure](#)

4-Hydroxycyclohexylelessigsäure

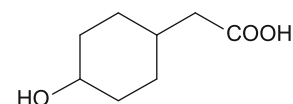
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) [4-Hydroxycyclohexylacetat](#)

Englischer Begriff 4-hydroxycyclohexylacetic acid

Definition Das Cyclohexanderivat ist ein pathologischer Metabolit bei Störungen im Stoffwechsel der Aminosäure Tyrosin.

Struktur $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$; Strukturformel:



Molmasse 158,19 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Im Abbauweg der aromatischen Aminosäuren (▶ [Phenylalanin](#) und ▶ [Tyrosin](#)) wird das Transaminierungsprodukt des Tyrosin, die 4-Hydroxyphenylbrenztraubensäure, durch die 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase zu ▶ [Homogentisinsäure](#) umgesetzt. Es wird vermutet, dass bei einer speziellen Störung der Dioxygenase 4-Hydroxycyclohexylelessigsäure und andere anormale Metabolite durch eine unvollständige Umwandlung von 4-Hydroxyphenylbrenztraubensäure zu Homogentisinsäure entstehen.

Funktion – Pathophysiologie 4-Hydroxycyclohexylelessigsäure hat keine bekannte Funktion im Intermediärstoffwechsel. Toxische Wirkungen sind nicht bekannt.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin.

Präanalytik

- Durch ▶ **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (▶ **GC-MS**) als Di-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI: 1589

M+(m/z): 302

Quant Ion (m/z): 197

Conf. Ion (m/z): 212

Internationale Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin).

Referenzbereich – Kinder Normalbereich: <2 mmol/mol Kreatinin.

Pathologischer Bereich: 10–70 mmol/mol Kreatinin.

Indikation Erhöhte Ausscheidungen der 4-Hydroxycyclohexylelessigsäure sind von zweifelhafter klinischer Relevanz, sodass keine spezifischen Indikationen für einen Untersuchungsauftrag bestehen.

Interpretation Erhöhte Ausscheidung von 4-Hydroxycyclohexylelessigsäure im Urin wird bei der Hawkinsinurie beobachtet, einer seltenen Störung im Stoffwechsel der Aminosäure Tyrosin, deren enzymatische und molekulare Ursachen noch nicht eindeutig geklärt sind. Sie wird auf einen Defekt der 4-Hydroxyphenylpyruvat Dioxygenase zurückgeführt. Zugleich finden sich Hawkinsin (2-Cystenyl-1,4-Dihydroxycyclohexenylelessigsäure) und die phenolischen Säuren 4-Hydroxyphenylelessigsäure, -milchsäure und -brenztraubensäure erhöht. Im Säuglingsalter ist auch 5-Oxoprolin erhöht.

Die Tyrosinämie Typ III, eine Erkrankung, die auf einem rezessiven Defekt desselben Enzyms beruht, unterscheidet sich von der Hawkinsinurie durch das Fehlen von Hawkinsin und der 4-Hydroxycyclohexylelessigsäure.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Urinausscheidungen von 4-Hydroxycyclohexylelessigsäure sind lediglich bei der Stoffwechsellanomalie Hawkinsinurie beschrieben.

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

16 α -Hydroxy-17 β -estradiol

▶ **Estriol**

3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on

▶ **Estron**

3-Hydroxyglutarat

▶ **3-Hydroxyglutarsäure**

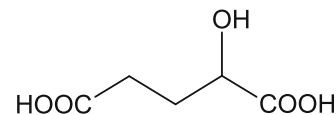
2-Hydroxyglutarsäure

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

Englischer Begriff 2-hydroxyglutaric acid

Definition Die ungradzahlige Hydroxy-Dicarbonsäure ist optisch aktiv und existiert in 2 enantiomeren Formen (D- und L-Form).

Struktur C₅H₈O₅; Strukturformel:



Molmasse 148,11 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Nach derzeit vorherrschender Meinung kann die L-Malat-Dehydrogenase, die die reversible Oxidation von L-Äpfelsäure zu Oxallessigsäure katalysiert, mit geringerer katalytischer Effizienz unspezifisch auch die zu Oxallessigsäure strukturanaloge 2-Oxoglutarat zu L-2-Hydroxyglutarat reduzieren. Letztere wird normalerweise durch die L-2-Hydroxyglutarat-Dehydrogenase wieder zu 2-Oxoglutarat oxidiert.

In analoger Weise wird D-2-Hydroxyglutarat aus 2-Oxoglutarat durch die Wirkung einer für Hydroxy- und für Oxosäuren spezifischen Transhydrogenase gebildet und im Normalfall durch die D-2-Hydroxyglutarat-Dehydrogenase wieder in 2-Oxoglutarat zurückgeführt.

Funktion – Pathophysiologie Die Funktion der D- wie auch der L-Form der 2-Hydroxyglutarat ist im Säugetierstoff-

wechsel bisher ungeklärt. In-vitro-Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Pathophysiologie der L-2-Hydroxyglutarazidurie und der D-2-Hydroxyglutarazidurie unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen.

Bei einem Defekt der mitochondrialen FAD-abhängigen L-2-Hydroxyglutarat-Dehydrogenase wird die Re-Oxidation von L-2-Hydroxyglutarsäure zu 2-Oxoglutarsäure verhindert, in deren Folge es zu einer Anreicherung von L-2-Hydroxyglutarsäure und zum Krankheitsbild der L-2-Hydroxyglutarazidurie kommt.

In analoger Weise führt ein Defekt der D-2-Hydroxyglutarsäure-Dehydrogenase bei der D-2-Hydroxyglutarazidurie Typ I zu einer D-2-Hydroxyglutarsäure-Erhöhung. Ein ganz anderer Mechanismus liegt der Akkumulation von D-2-Hydroxyglutarsäure bei der D-2-Hydroxyglutarazidurie Typ II zugrunde. Die Isocitrat-Dehydrogenase 2 (IDH2), deren reguläre Funktion die Umwandlung von Isocitronensäure zu D-2-Hydroxyglutarsäure ist, erfährt durch eine Mutation im IDH2-Gen eine Funktionserweiterung (Gain-of-function-Mutation) und ist dann in der Lage, sehr effizient 2-Oxoglutarsäure zu D-2-Hydroxyglutarsäure zu reduzieren. Die dabei gebildeten Mengen an D-2-Hydroxyglutarsäure übersteigen die Kapazität der D-2-Hydroxyglutarsäure-Dehydrogenase und führen zu einer Nettoanreicherung von D-2-Hydroxyglutarsäure.

Exzitotoxische Effekte erhöhter D-2-Hydroxyglutarsäure lassen sich sowohl auf die direkte Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, auf die Erhöhung intrazellulärer Calciumlevel und auf eine Inhibierung der ATP-Synthese zurückführen.

Die Pathophysiologie erhöhter L-2-Hydroxyglutarsäure ist dagegen noch unbekannt.

Im Fall der kombinierten D-/L-2-Hydroxyglutarazidurie führt ein durch eine Mutation im SLC25A1-Gen hervorgerufener Defekt des mitochondrialen Citrattransporters, der für den Austausch von mitochondrialem Citrat gegen zytosolisches Malat verantwortlich ist, zu einer gleichzeitigen Erhöhung beider Enantiomere.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

Präanalytik

- Durch ► **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► **GC-MS**) als Tri-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI: 1583

M+(m/z): 364

Quant Ion (m/z): 203

Conf. Ion (m/z): 247

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

Referenzbereich – Kinder Normalbereich:

- L-Form:
 - 1,0–19 mmol/mol Kreatinin (Urin)
 - 0,5–1,0 µmol/L (Plasma)
 - 0,3–2,3 µmol/L (CSF)
- D-Form:
 - 3,0–17 mmol/mol Kreatinin (Urin)
 - 0,3–0,9 µmol/L (Plasma)
 - 0,07–0,3 µmol/L (CSF)

Pathologischer Bereich:

- L-Form:
 - 226–4299 mmol/mol Kreatinin (Urin)
 - 7–84 µmol/L (Plasma)
 - 23–474 µmol/L (CSF)
- D-Form:
 - D-2-Hydroxyglutarazidurie Typ I:
 - 103–2414 mmol/mol Kreatinin (Urin)
 - 26–123 µmol/L (Plasma)
 - 6–18 µmol/L (CSF)
 - D-2-Hydroxyglutarazidurie Typ II:
 - 448–11.305 mmol/mol Kreatinin (Urin)
 - 99–757 µmol/L (Plasma)
 - 30–172 µmol/L (CSF)

Indikation

- Leukodystrophie
- Progrediente psychomotorische Retardierung
- Epileptische Enzephalopathie

Interpretation Da 2-Hydroxyglutarsäure in 2 enantiomeren Formen vorliegt, die für 2 phenotypisch unterschiedliche Krankheitsbilder verantwortlich zeichnen (D- bzw. L-2-Hydroxyglutarazidurie), ist es für eine differenzierte Diagnose unvermeidlich, die Konfiguration der akkumulierten 2-Hydroxyglutarsäure zu bestimmen. Bei der D-2-Hydroxyglutarazidurie findet sich oft zusätzlich die 2-Oxoglutarsäure erhöht.

Diagnostische Wertigkeit Starke Erhöhungen der 2-Hydroxyglutarsäure sind pathognomonisch für die D- bzw. L-2-Hydroxyglutaracidurie. Leichtere Erhöhungen, vor allem der D-2-Hydroxyglutarsäure finden sich auch bei primären Mitochondriopathien.

D-2-Hydroxyglutarsäure-Erhöhen werden auch mit der Entstehung von Gliomen und Leukämien in Verbindung gebracht.

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

3-Hydroxyglutarsäure

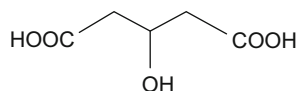
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) 3-Hydroxyglutarat

Englischer Begriff 3-hydroxyglutaric acid

Definition Die ungeradzahlige Hydroxydicarbonsäure entsteht als pathologischer Metabolit im Stoffwechsel der Aminosäuren Lysin, Hydroxylysin und Tryptophan.

Struktur C₅H₈O₅; Strukturformel:



Molmasse 148,11 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination 3-Hydroxyglutarsäure entsteht aus Glutaconyl-CoA, das im gemeinsamen letzten Abschnitt der Abbauwege der Aminosäuren Tryptophan, Hydroxylysin und Lysin aus Glutaryl-CoA durch die Wirkung der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase gebildet wird.

Obwohl bei einem Defekt der FAD-abhängigen Glutaryl-CoA-Dehydrogenase die Bildung des Glutaconyl-CoA aus Glutaryl-CoA gestört ist und somit nur Glutarsäure entstehen sollte, wird bei diesem Defekt auch eine vermehrte Ausscheidung von 3-Hydroxyglutarsäure beobachtet, deren Bildung nicht leicht erklärt werden kann. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass andere mitochondriale Enzyme, wie die Butyryl-CoA-Dehydrogenase die Dehydrogenierung des sich anstauenden Glutaryl-CoA zu Glutaconyl-CoA bewerkstelligen können. Das auf diese Weise gebildete 3-Hydroxyglutaryl-CoA wird nicht weiter metabolisiert. Im Einklang damit ist die Beobachtung, dass 3-Hydroxyglutarsäure nicht gebildet wird, wenn neben der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase auch weitere Acyl-CoA-Dehydrogenasen wie im Fall der Glutaracidurie Typ II defekt sind.

Die 3-Hydroxyglutarsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten. Sie wird renal effizient ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Die pathophysiologische Wirkung von sich akkumulierender 3-Hydroxyglutarsäure

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 Transportes 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.

Präanalytik

- Durch ► [Flüssig-Flüssig-Extraktion](#) im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► [GC-MS](#)) als Tri-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI: 1584

M+(m/z): 364

Quant Ion (m/z): 217

Conf. Ion (m/z): 259

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

Referenzbereich – Kinder Normalbereich:

- <8 mmol/mol Kreatinin (Urin)
- 0,2–1,36 μmol/L (Plasma)
- <0,2 μmol/L (CSF)

Pathologischer Bereich:

- Normal bis 500 mmol/mol Kreatinin (Urin)
- Normal bis 30 μmol/L (Plasma)
- Normal bis 5 μmol/L (Liquor)

Indikation Makrozephalie, subdurale Hämatome und Hygrome im Säuglingsalter, akute und chronische Dystonien im Kindesalter, Leukodystrophie.

Interpretation Bei der Glutaracidurie Typ I (GA I) sind neben der 3-Hydroxyglutarsäure die Glutarsäure, Glutaryl-carnitin und seltener auch Glutaconsäure erhöht.

Bei Niedrigausscheidern ist eine Isotopenverdünnungsanalyse beider Säuren in unterschiedlichen Körperflüssigkei-

ten (Urin, Plasma, Liquor) vor und nach Hydrolyse zur korrekten Diagnose notwendig.

Diagnostische Wertigkeit Der Nachweis einer erhöhten 3-Hydroxyglutarsäure-Ausscheidung im Urin ist beweisend für die Diagnose der Glutaracidurie Typ I.

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
- Nikolas Boy SP, 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

7-(3-Hydroxy-2-[3-hydroxyoct-1-enyl]-5-oxo-cyclopentyl)hept-5-ensäure (IUPAC)

► [Prostaglandin E2](#)

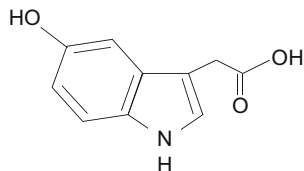
5-Hydroxyindolessigsäure

R. Tauber und F. H. Perschel

Englischer Begriff 5-hydroxyindoleacetic acid; 5-HIAA

Definition 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) ist das Hauptabbauprodukt vom ► [Serotonin](#), eines biogenen Amins, das aus der essenziellen Aminosäure ► [Tryptophan](#) gebildet wird.

Struktur Doppelringstruktur (Indol) mit Hydroxylgruppe am C6-Ring und Essigsäurerest. Summenformel: $C_{10}H_9NO_3$.
Strukturformel:



Molmasse 191,19 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Serotonin wird durch Monoaminoxidase (MAO) oxidativ zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd desaminiert, das größtenteils durch Aldehyddehydrogenase zu 5-Hydroxyindolessigsäure oxidiert wird. 5-Hydroxyindolessigsäure wird überwiegend in freier Form mit dem Urin ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Störungen ► [Serotonin](#)-abhängiger Prozesse sind vielfältig. Die quantitativ bedeutendste Veränderung der Serotoninproduktion und damit auch seiner Metaboliten findet sich bei Patienten mit Karzinoidtumoren. Karzinoide gehören zu den Tumoren des APUD-Systems („amine precursor uptake and decarboxylation“), die aus enterochromaffinen Zellen hervorgehen. Sie sitzen bevorzugt in mittleren Darmabschnitten, sind aber auch bronchial, im Magen, im Pankreas und in den anderen Darmabschnitten zu finden. Sie können fernmetastasieren, insbesondere in die Leber. Diese Tumoren können in allen Altersgruppen auftreten, betreffen vor allem aber Erwachsene im 7. Lebensjahrzehnt. Klinisch auffällig werden betroffene Patienten typischerweise durch das Karzinoidsyndrom, das sich in Flush-Reaktion, Diarrhoe, Klappenschädigung des rechten Herzens und Bronchokonstriktion äußert. In Abhängigkeit vom Sitz der Karzinoidtumoren und einer Metastasierung kann eine exzessive Produktion, Speicherung und Freisetzung biogener Amine und Peptide erfolgen. Das im Plasma vorhandene Serotonin wird hierbei rasch zu 5-HIES metabolisiert. Auch in der Niere wird Serotonin zu 5-HIES umgewandelt, sodass trotz erhöhter Serotoninfreisetzung die Serotoninausscheidung im Urin normal sein kann. Die Bestimmung von 5-HIES im Urin ist daher Basisuntersuchung bei V. a. Karzinoidtumoren.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen 24-Stunden-Sammelurin bei pH 4 (Vorlage von 10 mL Eisessig oder 10 mL 25 % HCl in das Sammelgefäß). Sofern dies unpraktikabel ist (z. B. Verätzungsgefahr), muss das Urinaliquot zumindest vor Versand in das Labor angesäuert werden, z. B. durch Zugabe von 25 % HCl in 5 µL-Schritten zu dem 5 bis 10 mL-Aliquotröhrchen, bis pH 4,0 erreicht ist.

Präanalytik 3 Tage vor Uringewinnung Tabak, Tee, Kaffee und Früchte (Bananen, Ananas, Tomaten u. a.) vermeiden.

Analytik Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie (HPLC) mit elektrochemischer oder fluorometrischer Detektion.

Internationale Einheit Ausscheidung im Urin µmol/24 h, µmol/mmol Kreatinin.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit µmol/L = mg/L × 5,23.

Referenzbereich – Erwachsene 5,2–36,6 µmol/24 h, 0,8–4,1 µmol/mmol Kreatinin.

Referenzbereich – Kinder 3–8 Jahre: 2,1–29,3 µmol/24 h, 0,7–9,6 µmol/mmol Kreatinin.

9–12 Jahre: 5,2–32,9 µmol/24 h, 1,4–5,1 µmol/mmol Kreatinin.

13–17 Jahre: 4,7–34,0 µmol/24 h, 1,1–3,3 µmol/mmol Kreatinin.

Indikation V. a. Karzinoidtumor.

Interpretation Erhöhte Ausscheidung bei Karzinoidtumoren.

Diagnostische Wertigkeit Eine Erhöhung der 5-HIES-Ausscheidung auf mehr als das Doppelte des Grenzwerts spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoids.

Literatur

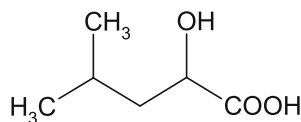
- Kema IP, de Vries EGE, Muskiet FAJ (2000) Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Chromatogr B* 747:33–48
 Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC, Hicks JM (2007) Pediatric reference intervals, 6. Aufl. AACC Press, Washington, DC

2-Hydroxyisocapronsäure

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

Englischer Begriff 2-hydroxyisocaproic acid

Struktur C₆H₁₂O₃; Strukturformel:



Molmasse 132,16 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Im 2. Schritt des Katabolismus der verzweigtkettigen Aminosäure Leucin, der letztlich über Acetyl-Co A in den Citratzyklus mündet, wird das Transaminierungsprodukt 2-Oxoisocapronsäure durch den Multienzymkomplex verzweigtkettige 2-Oxosäuredehydrogenase (BCKDH) zu Isobutyryl-Coenzym A umgesetzt. 2-Hydroxyisocapronsäure entsteht bei pathologischer Akkumulation der 2-Oxosäure in einem alternativen Reduktionsschritt.

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

Funktion – Pathophysiologie Ein Defekt der BCKDH (MSUD) führt primär zu einer Akkumulation von 2-Oxoisocapronsäure und nach Reduktion zu 2-Hydroxyisocapronsäure. Untersuchungen zur individuellen Toxizität der verschiedenen 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren liegen erst in Ansätzen vor.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

Präanalytik

- Durch ► **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► **GC-MS**) als Trimethylsilylester-Trimethylsilylether

Retentionsindex RI: 1242

M+(m/z): 276

Quant Ion (m/z): 103

Conf. Ion (m/z): 159

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

Referenzbereich – Kinder Normalbereich: <2 mmol/mol Kreatinin.

Pathologischer Bereich: 3–80 mmol/mol Kreatinin.

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

Interpretation 2-Hydroxyisocapronsäure ist neben anderen verzweigtkettigen 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren pathologisch erhöht bei der Ahornsirupkrankheit (MSUD) sowie bei einem Dihydrolipoyl-Dehydrogenase-(E3-) Mangel. Dabei sind gleichzeitig die Funktionen des 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase- und des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes defekt und führen zur Akkumulation weiterer pathologischer Säuren (Laktat, Pyruvat, 2-Oxoglutarat).

Geringere Erhöhungen werden auch bei primären und sekundären Laktatazidosen sowie bei Ketosen infolge eines erhöhten intramitochondrialen Redoxpotenzials, das die vermehrte Bildung von 2-Hydroxy-3-Methylvaleriansäure aus 2-Oxo-3-Methylvaleriansäure begünstigt, beobachtet.

Diagnostische Wertigkeit In Kombination mit Erhöhungen der korrespondierenden 2-Oxosäure hoch für die Diagnostik einer Ahornsirupkrankheit (MSUD) bzw. eines Dihydrolipoyl-Dehydrogenase-(E3-) Mangels.

Literatur

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

2-Hydroxyisovaleriansäure

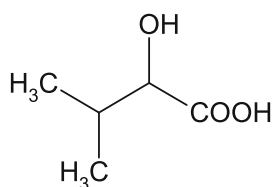
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) 2-HIVA; 2-Hydroxy-3-Methylbuttersäure

Englischer Begriff 2-hydroxyisovaleric acid

Definition Die verzweigt-kettige Hydroxycarbonsäure entsteht im pathologischen Zustand im Stoffwechsel der Aminosäure Valin.

Struktur C₅H₁₀O₃; Strukturformel:



Molmasse 118,13 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Im 2. Schritt des Katabolismus der verzweigt-kettigen Aminosäure Valin, der über Propionyl-Co A und Succinyl-Co A in den Zitronensäurezyklus mündet, wird das Transaminierungsprodukt 2-Oxoisovaleriansäure durch den Multienzymkomplex Verzweigt-kettige 2-Oxosäuren Dehydrogenase (BCKDH) zu Isobutyryl-Coenzym A umgesetzt. 2-Hydroxyisovaleriansäure entsteht bei pathologischer Akkumulation der 2-Oxoisovaleriansäure in einem alternativen Reduktionsschritt.

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

Funktion – Pathophysiologie Ein Defekt der BCKDH (MSUD) resultiert primär in einer Akkumulation von 2-Oxoisovaleriansäure und nach Reduktion zur Bildung von 2-Hydroxyisovaleriansäure. Erhöhungen finden sich ebenfalls bei einem Defekt der Dihydrolipoyl-Dehydrogenase (E3). Dabei sind gleichzeitig die Funktionen des 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase- und des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes defekt und führen zur Akkumulation weiterer pathologischer Säuren (Laktat, Pyruvat, 2-Oxoglutarat).

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

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

Präanalytik

- Durch ► **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► **GC-MS**) als Trimethylsilylester-Trimethylsilylether

Retentionsindex RI: 1171

M+ (m/z): 262

Quant Ion (m/z): 145

Conf. Ion (m/z): 219

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

Referenzbereich – Kinder Normalbereich: <2 mmol/mol Kreatinin.

Pathologischer Bereich: 850–3600 mmol/mol Kreatinin.

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

Interpretation 2-Hydroxyisovaleriansäure ist neben anderen verzweigt-kettigen 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren pathologisch erhöht bei der Ahornsirupkrankheit (MSUD) sowie bei einem Dihydrolipoyl-Dehydrogenase-(E3-)Mangel. Dabei sind gleichzeitig die Funktionen des 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase- und des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes defekt und führen zur Akkumulation weiterer pathologischer Säuren (Laktat, Pyruvat, 2-Oxoglutarat).

Vermehrte 2-HIVA-Ausscheidung wird auch bei primären und sekundären Laktatazidosen und bei Ketosen infolge eines erhöhten intramitochondrialen Redoxpotenzials, das die vermehrte Bildung von 2-HIVA aus 2-Oxoisovaleriansäure begünstigt, beobachtet.

Diagnostische Wertigkeit In Kombination mit Erhöhungen der korrespondierenden 2-Oxosäure hoch für die Diagnostik einer Ahornsirupkrankheit (MSUD) bzw. eines Dihydrolipoyl-Dehydrogenase-(E3-) Mangels.

Literatur

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

3-Hydroxyisovaleriansäure

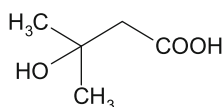
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) 3-Hydroxy-3-Methylbuttersäure; 3-HIVA

Englischer Begriff 3-hydroxyisovaleric acid

Definition Die verzweigt-kettige Hydroxycarbonsäure staut sich bei Defekten im Stoffwechsel der verzweigt-kettigen Aminosäure Leucin an.

Struktur C₅H₁₀O₃; Strukturformel:



Molmasse 118,13 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Verschiedene Enzymdefekte im Katabolismus der verzweigt-kettigen Aminosäure Leucin, die sich in unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen darstellen, führen zur pathologisch vermehrten Bildung von 3-Hydroxyisovaleriansäure:

- Im Fall der pathologischen Akkumulation von Isovaleryl-CoA, einem Intermediat im Stoffwechsel der Aminosäure Leucin, bei einem Defekt der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase werden durch alternative Reaktionswege (Isovalerianazidurie) anormale Metabolite gebildet, unter anderem durch (ω -1)-Oxidation die 3-Hydroxyisovaleriansäure.
- Nach Anreicherung von 3-Methylcrotonyl-CoA infolge eines 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylasedefekts (3-Methylcrotonylglyzinurie) oder von Defekten der beiden darauffolgenden Enzyme wird 3-Hydroxyisovaleriansäure durch die Wirkung einer Crotonase mit nachfolgender Hydrolyse des CoA-Esters gebildet.
- Bei Funktionsstörungen im Biotinstoffwechsel (Biotinidase- oder Holocarboxylase-Synthetase-mangel) kommt es durch eine verringerte Carboxylasenaktivität zur Akkumulation von 3-Methylcrotonyl-CoA (s. o.).

Die 3-Hydroxyisovaleriansäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten. Sie wird effizient renal ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Die 3-Hydroxyisovaleriansäure ist ein Intermediärmetabolit im Abbau von Leucin und hat keine bekannte physiologische Funktion. Erhöhte Konzentrationen hemmen den mitochondrialen Energiestoffwechsel (Laktatazidose, Hyperammonämie) und die Entwicklung granulopoetischer Stammzellen (Panzytopenie).

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 Trimethylsilylester-Trimethylsilylether

Retentionsindex RI: 1214

M+(m/z): 262

Quant Ion (m/z): 205

Conf. Ion (m/z): 131

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

Referenzbereich – Kinder 0–16 mmol/mol Kreatinin
Pathologischer Bereich:

- Isovalerianazidämie: 110–2000 mmol/mol Kreatinin
- Isolierter 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylasemangel: 96–8850 mmol/mol Kreatinin
- 3-Methylglutaconazidurie Typ I: 47–3840 mmol/mol Kreatinin
- 3-Hydroxy-3-Methylglutarazidurie: 60–9600 mmol/mol Kreatinin
- Biotinstoffwechseldefekte: 50–500 mmol/mol Kreatinin
- Glutarazidurie Typ 2: 50–500 mmol/mol Kreatinin

Indikation Unerklärte Ketoazidosen, vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter, Hypoglykämie oder Hyperammonämie, Gedeihstörung, progrediente psychomotorische Retardierung.

Interpretation Erhöhte Ausscheidungen von 3-Hydroxyisovaleriansäure im Urin werden bei Leucinabbaudefekten sowie bei Biotinstoffwechselerkrankungen gefunden. Eine Differenzierung ist möglich durch die Konstellation weiterer pathologischer Metabolite:

- Bei einer Isovalerianazidurie infolge eines Defekts der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase werden neben 3-Hydroxyisovaleriansäure auch Isovaleriansäure und v. a. Isovalerylglyzin erhöht gefunden.
- Bei einer 3-Methylcrotonylglyzinurie infolge eines Defekts der 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase (MCC) wird 3-Methylcrotonylglyzin als weiterer Metabolit nachgewiesen.
- Bei der 3-Methylglutaconazidurie Typ I infolge eines Defekts der 3-Methylglutaconyl-CoA-Hydratase werden

neben 3-Hydroxyisovaleriansäure 3-Methylglutaconsäure und 3-Methylglutarsäure ausgeschieden.

- Bei der 3-Hydroxy-3-Methylglutarazidurie infolge eines Defekts der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Lyase werden neben 3-Hydroxyisovaleriansäure, 3-Methylglutaconsäure und 3-Methylglutarsäure und besonders die 3-Hydroxy-3-Methylglutarsäure vermehrt gebildet. Des Weiteren lässt sich 3-Methylcrotonylglyzin im Urin nachweisen.

Im Fall eines Biotinidase- oder Holocarboxylase-Synthetase mangels werden zusätzlich zu Derivaten des 3-Methylcrotonyl-CoAs vermehrt Laktat und Derivate des Propionyl-CoAs gebildet.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Konzentrationen von 3-Hydroxyisovaleriansäure sind obligat als pathologisch zu werten und Ausdruck einer monogenen Leucin- bzw. Biotinstoffwechselstörung.

Die weitere Differenzierung erfordert Kenntnisse über die o. g. weiteren Metabolite bzw. die enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdiagnostik.

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

17- α -Hydroxykortexone

- ▶ 11-Desoxykortisol

17-Hydroxykortikosteron

- ▶ Kortisol

18-Hydroxykortikosteron

W. Hubl

Synonym(e) 18-OHB

Englischer Begriff 18-hydroxycorticosterone

Definition 18-Hydroxykortikosteron ist ein Hormon der Nebennierenrinde mit mineralokortikoider Wirkung.

Struktur 4-Pregnen-11 β ,18,21-triol-3,20-dion, C₂₁H₃₀O₅.

Molmasse 362,5 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Synthese: 18-Hydroxykortikosteron (18-OHB) wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde aus dem Cholesterin gebildet. Hierbei sind verschiedene spezifische Enzyme beteiligt: das Cytochrom (CYP)11A1 (Cholesterin-Seitenketten-abspaltende Enzym P450_{SCC}) führt zum Pregnenolon, die 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 3 β -HSD bildet das Progesteron, mithilfe der CYP21A2 (C-21-Hydroxylase P450_{C21}) wird 11-Desoxykortikosteron gebildet und die CYP11B1 (C-11-Hydroxylase P450_{C11 β}) synthetisiert schließlich das Kortikosteron. Mithilfe der Aldosteronsynthetase CYP11B2 (P450_{AS} Typ I, 18-Hydroxylase), die ausschließlich in der Zona glomerulosa vorkommt, wird das 18-OHB gebildet.

Transport: Im Blut ist 18-OHB an Proteine (vorwiegend Albumin) gebunden.

Abbau: Die Inaktivierung des 18-Hydroxykortikosterons erfolgt in der Leber mit einer Reduktion des A-Rings und einer Konjugation mit Glukuronsäure in Position 3. Die gebildeten wasserlöslichen Produkte werden über die Niere ausgeschieden.

Halbwertszeit 60 Minuten.

Funktion – Pathophysiologie 18-Hydroxykortikosteron stellt den unmittelbaren Vorläufer der Synthese des Aldosterons dar. Hinsichtlich seiner biologischen Wirkung gehört es zu den Mineralokortikoiden. Patienten mit einem CYP11B2 (Aldosteronsynthetase Typ II)-Defekt haben erhöhte 18-OHB-Werte und entwickeln eine Hypertonie bei gleichzeitig erniedrigten Aldosteronkonzentrationen.

Liegt ein kompletter CYP11B2 (Aldosteronsynthetase vom Typ I und II)-Defekt vor, dann zeigen sowohl erniedrigte 18-OHB-Werte als auch erniedrigte Aldosteronkonzentrationen einen Mineralokortikoidmangel an.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Heparin- oder EDTA-Plasma, 24-Stunden-Sammelurin.

Probenstabilität Plasma: 20–25 °C 8 Stunden, 4 °C 24 Stunden, –20 °C >1 Jahr; Urin: 20–25 °C 24 Stunden, 4 °C 48 Stunden, –20 °C >1 Jahr.

Präanalytik Erhöhungen bei: Einnahme von Diuretika, Spironalaktone, Natriumentzug, natriumarme Kost, Gravidität.

Analytik ▶ Radioimmunoassay, ▶ Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie, Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS).

Konventionelle Einheit ng/L.

Internationale Einheit pmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit ng/L
× 2,759 = pmol/L.

Referenzbereich – Erwachsene Plasma 317–1517 pmol/L;
Urin 4,1–17,9 nmol/24 Stunden.

Indikation

- Differenzialdiagnose des isolierten Mineralokortikoidmangels
- Diagnose des CYP11B2(Aldosteronsynthetase Typ II)-Defektes
- Frühdiagnostik und Ausschluss des primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Interpretation

- 18-Hydroxykortikosteron ↑, Aldosteron ↓: CYP11B2 (Aldosteronsynthetase Typ II)-Defekt
- 18-Hydroxykortikosteron ↑, Aldosteron ↑: idiopathischer Hyperaldosteronismus, Aldosteron-produzierendes Adenom
- 18-Hydroxykortikosteron ↓: Mineralokortikoidmangel

Diagnostische Wertigkeit

- Aldosteron-produzierendes Adenom: diagnostische Sensitivität 99,2 %, diagnostische Spezifität 95,2 %
- Idiopathischer Hyperaldosteronismus: diagnostische Sensitivität 79,7 %, diagnostische Spezifität 60,9 %

Literatur

- Ghulam A, Vantyghem MC, Wemeau JL et al (2003) Adrenal mineralocorticoids pathway and its clinical applications. Clin Chim Acta 330:99–110
- Grebe SKG, Singh RJ (2011) LC-MS/MS in the clinical laboratory – where to from here? Clin Biochem Rev 32:5–31
- Riepe FG (2010) Nebenniere. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M (Hrsg) Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Springer, Berlin/Heidelberg, S 365–390

Hydroxylapatit

- ▶ [Apatit-Kristalle](#)

17-Hydroxylase-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen](#)

21-Hydroxylase-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Nebennierenrinde](#)

11-β-Hydroxylase-Mangel

- ▶ [CYP450 11B1-Mutation](#)

21-Hydroxylasemangel

- ▶ [CYP450 21A2-Mutation](#)

Hydroxylysin

A. C. Sewell

Synonym(e) [Hyl](#)

Englischer Begriff hydroxylysine

Definition Ein hydroxyliertes Derivat von ▶ [Lysin](#).

Beschreibung Hydroxylysin (Hyl) ist ein Bestandteil der ▶ [Kollagene](#). Ausgehend von ▶ [Lysin](#) wird Hyl durch Einwirkung des Enzyms Lysyl-Hydroxylase synthetisiert. Mangel des Enzyms führt zu Ehlers-Danlos-Syndrom. Die Konzentrationen im Plasma sind niedrig. Im Urin wird Hyl als Glykosid ausgeschieden.

Literatur

- Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of aminoacid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore

Hydroxylysin-Glykoside

H.-D. Haubeck

Englischer Begriff hydroxylysine glycosides

Definition Die bei der Kollagenbiosynthese hydroxylierten und anschließend teilweise glykosilierten Lysinreste (Hydroxylysin-Glykoside) können als Parameter der Knochenresorption eingesetzt werden.

Beschreibung Bei der Kollagensynthese müssen Prolyl- und Lysylreste der Kollagenketten durch Prolyl-4- und Lysyl-Hydroxylasen hydroxyliert werden, bevor die Einzelketten sich zur Tripelhelix zusammenlagern können. Die Stabilität der Tripelhelix ist vom Ausmaß der Hydroxylierung, insbesondere der Prolyl-Hydroxylierung, abhängig. Nur hydroxylierte Prokollagenmoleküle werden in die Extrazellulärmatrix sezerniert. Im Anschluss an die Hydroxylierung der Kollagenketten erfolgt eine Glykosylierung, d. h., durch eine UDP-Galaktosyl- und eine UDP-Glukosyl-Transferase werden zunächst Galaktose- und z. T. auch Glukosereste auf Hydroxylysinreste übertragen. Der Grad der Glykosylierung der Kollagene unterscheidet sich in den verschiedenen Geweben und ist nach den vorliegenden Daten für die Regulation der Fibrillenbildung und der Fibrillenmorphologie von Bedeutung.

Als Bestandteil des Typ-II-Kollagens können Hydroxylysin-Glykoside (Galaktosyl-Hydroxylysin und Glukosyl-Galaktosyl-Hydroxylysin) als Marker der Knochenresorption eingesetzt werden. Allerdings ist das Vorkommen von Hydroxylysin-Glykosiden nicht auf das Typ-II-Kollagen des Knochens beschränkt. Dementsprechend besitzen sie eine geringere Sensitivität und Spezifität als etablierte Knochenresorptionsmarker, z. B. ▶ [Desoxypyridinolin](#) (DPD), amino- und carboxyterminale Kollagen-Typ-I-Telopeptide (▶ [Aminoterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid](#), ▶ [Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid](#)) (NTx, CTx, Cross-Laps), die z. T. auch im Serum mit Enzymimmunoassays gemessen werden können. Für die Bestimmung der Hydroxylysin-Glykoside (Galaktosyl-Hydroxylysin und Glukosyl-Galaktosyl-Hydroxylysin) wurde eine HPLC-Methode beschrieben.

Literatur

Rauch F, Georg M, Stabrey A et al (2002) Collagen markers deoxypyridinoline and hydroxylysine glycosides: pediatric reference data and use for growth prediction in growth hormone-deficient children. Clin Chem 48:315–322

Hydroxymethylbilan hydrolyase

▶ [Uroporphyrinogen-III-Synthase](#)

Hydroxymethylbilan synthase

▶ [Porphobilinogendesaminase](#)

2-Hydroxy-3-Methylbuttersäure

▶ [2-Hydroxyisovaleriansäure](#)

3-Hydroxy-2-Methylbuttersäure

▶ [2-Methyl-3-Hydroxybuttersäure](#)

3-Hydroxy-3-Methylbuttersäure

▶ [3-Hydroxyisovaleriansäure](#)

3-Hydroxy-3-Methylglutarat

▶ [3-Hydroxy-3-Methylglutarsäure](#)

3-Hydroxy-3-Methylglutarsäure

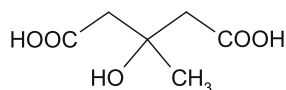
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) 3-Hydroxy-3-Methylglutarat

Englischer Begriff 3-hydroxy-3-methylglutaric acid

Definition Die verzweigt-kettige Hydroxydicarbonsäure tritt als pathologischer Metabolit im Abbau der Aminosäure Leucin und bei der Ketonkörper-Bildung auf.

Struktur C₆H₁₀O₅; Strukturformel:



Molmasse 162,14 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Im Stoffwechselweg der Aminosäure Leucin entsteht nach Transaminierung und oxidativer Decarboxylierung aus 3-Methylglutaconyl-CoA durch die Wirkung einer Hydratase 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA. Dieses wird durch die Hydroxymethylglutaryl-(HMG-)CoA-Lyase in Acetyl-CoA und Acetoacetat gespalten.

Die 3-Hydroxy-3-Methylglutarsäure verteilt sich in allen Körperflüssigkeiten. Sie wird effizient renal ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Ein Defekt der Hydroxymethylglutaryl(HMG)-CoA-Lyase resultiert in einem Anstau der Intermediate vor dem Enzymblock. Unter anderem wird 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA zu 3-Hydroxy-3-Methylglutarsäure gespalten.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin.

Präanalytik

- Durch ► [Flüssig-Flüssig-Extraktion](#) im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► [GC-MS](#)) als Di-Trimethylsilylester-Trimethylsilylether

Retentionsindex RI: 1614

M+(m/z): 378

Quant Ion (m/z): 273

Conf. Ion (m/z): 363

Internationale Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin).

Referenzbereich – Kinder Normalbereich – Urin (altersabhängig):

- 0–4 Monate: 15–105 mmol/mol Kreatinin
- Bis 2 Jahre: 13–49 mmol/mol Kreatinin
- Bis 10 Jahre: 6–27 mmol/mol Kreatinin
- >10 Jahre: 3–11 mmol/mol Kreatinin

Pathologischer Bereich:

- 200–11.000 mmol/mol Kreatinin

Indikation Hypoketotische Hypoglykämien, progrediente psychomotorische Retardierung.

Interpretation Erhöhte Ausscheidungen von 3-Hydroxy-3-Methylglutarsäure im Urin (3-Hydroxy-3-Methylglutarazidurie) treten bei einem 3-Hydroxymethylglutaryl-(HMG-)CoA-Lyase-Defekt auf. Durch Rückstau kommt es zu einer Anhäufung von 3-Hydroxyisovaleriansäure, Methylcrotonylglyzin, 3-Methylglutaconsäure und 3-Methylglutarsäure. Die HMG-CoA-Lyase spielt nicht nur eine Rolle im Leucinkatabolismus, sondern katalysiert auch den letzten Schritt der Ketonkörperbildung. Es entstehen bei Fastenzuständen hypoketotische Hypoglykämien.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Urinausscheidungen von 3-Hydroxy-3-Methylglutarsäure sind ein sicherer Hinweis auf einen Hydroxymethylglutaryl-(HMG-)CoA-Lyase-Defekt. Dieser kann enzymatisch und/oder molekularbiologisch gesichert werden.

Literatur

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

2-Hydroxy-3-Methylvalerat

► [2-Hydroxy-3-Methylvaleriansäure](#)

2-Hydroxy-3-Methylvaleriansäure

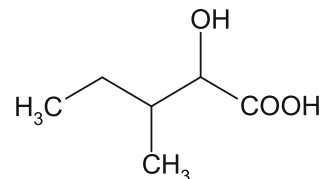
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) [2-Hydroxy-3-Methylvalerat](#)

Englischer Begriff 2-hydroxy-3-methylvaleric acid

Definition Die verzweigt-kettige Hydroxycarbonsäure entsteht bei Störungen im Abbau der Aminosäure Isoleucin.

Struktur C₆H₁₂O₃; Strukturformel:



Molmasse 132,16 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Im 2. Schritt des Katabolismus der verzweigt-kettigen Aminosäure Isoleucin, der über Propionyl-Co A und Succinyl-Co A in den Citratzyklus mündet, wird das Transaminierungsprodukt 2-Oxo-3-Methylvaleriansäure durch den Multienzymkomplex verzweigt-kettige 2-Oxosäure-Dehydrogenase (BCKDH) zu Isobutyryl-Coenzym A umgesetzt. 2-Hydroxy-3-Methylvaleriansäure entsteht bei pathologischer Akkumulation der 2-Oxosäure in einem alternativen Reduktionsschritt.

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

Funktion – Pathophysiologie Ein Defekt der BCKDH (MSUD) führt primär zu einer Akkumulation von 2-Oxo-3-Methylvaleriansäure und nach Reduktion zur Bildung von 2-Hydroxy-3-Methylvaleriansäure. Erhöhungen finden sich ebenfalls bei einem Defekt der Dihydrolipoyl-Dehydrogenase (E3). Dabei sind gleichzeitig die Funktionen des 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase- und des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes defekt und führen zur Akkumulation weiterer pathologischer Säuren (Laktat, Pyruvat, 2-Oxoglutarat).

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

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin, in Ausnahmefällen Liquor oder Plasma.

Präanalytik

- Durch ▶ [Flüssig-Flüssig-Extraktion](#) im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (▶ [GC-MS](#)) als Trimethylsilylester-Trimethylsilylether

Retentionsindex RI: 1250

M+(m/z): 276

Quant Ion (m/z): 159

Conf. Ion (m/z): 261

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

Referenzbereich – Kinder Normalbereich: <2 mmol/mol Kreatinin.

Pathologischer Bereich: 60–400 mmol/mol Kreatinin.

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

Interpretation 2-Hydroxy-3-Methylvaleriansäure ist neben anderen verzweigt-kettigen 2-Oxo- und 2-Hydroxysäuren pathologisch erhöht bei der Ahornsirupkrankheit (MSUD) sowie bei einem Dihydrolipoyl-Dehydrogenase(E3)-Mangel. Dabei sind gleichzeitig die Funktionen des 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase- und des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes defekt und führen zur Akkumulation weiterer pathologischer Säuren (Laktat, Pyruvat, 2-Oxoglutarat). Geringere Erhöhungen werden auch bei primären und sekundären Laktatazidosen sowie bei Ketosen infolge eines erhöhten intramitochondrialen Redoxpotenzials, das die vermehrte Bildung von 2-Hydroxy-3-Methylvaleriansäure aus 2-Oxo-3-Methylvaleriansäure begünstigt, beobachtet.

Diagnostische Wertigkeit In Kombination mit Erhöhungen der korrespondierenden 2-Oxosäure hoch für die Diagnostik einer Ahornsirupkrankheit (MSUD) bzw. eines Dihydrolipoyl-Dehydrogenase(E3)-Mangels.

Literatur

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

2-Hydroxymilchsäure

- ▶ [Glyzerinsäure](#)

Hydroxymorphinan

- ▶ [Dextromethorphan-Test](#)

4-Hydroxynonenal

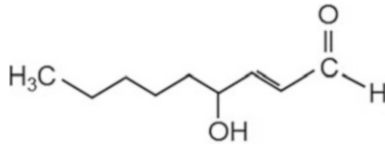
A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [4-HNE](#), [HNE](#)

Englischer Begriff 4-hydroxynoneal

Definition 4-HNE (Summenformel $C_9H_{16}O_2$, Molmasse 156,22 g) ist als Hauptprodukt der Lipidperoxidation ein Induktor und Mediator des oxidativen Stresses, in dessen Verlauf HNE in die Pathogenese (neuro)degenerativer, entzündlicher, maligner und autoimmuner Erkrankungen involviert ist.

Struktur von 4-Hydroxynonenal:



Beschreibung Im Körper ubiquitär auftretende reaktive Sauerstoffspezies (ROS) umfassen Superoxidationen, Wasserstoffperoxid, Hydroxylradikale, atomaren Sauerstoff und Lipidperoxidradikale. Sie entstehen als kurz- oder längerlebige Produkte im aeroben Stoffwechsel und führen bei Überproduktion zum oxidativen Stress (► [Stress, oxidativer](#)). In dessen Rahmen kommt es zur Oxidation vielfach ungesättigter Fettsäuren (PUFAs) in zellulären Membranen und Bildung von Lipidhydroperoxiden als primäres Oxidationsprodukt. Aus ihnen entstehen Lipidperoxidationsprodukte, unter denen das Lipidalkanal 4-HNE das bioaktivste ist (Benedetti et al. 1980). Es geht kovalente Bindungen mit nukleophilen funktionellen Gruppen von Nukleinsäuren, Proteinen und Membranlipiden ein, die zu pathogenetisch wichtigen Änderungen von Signal- und Strukturmolekülen führen (Shoeb et al. 2014). Unter physiologischen Bedingungen beträgt die zelluläre Konzentration von HNE 0,1–0,3 $\mu\text{mol/L}$, unter den Bedingungen des oxidativen Stresses steigt dessen Konzentration im Gewebe auf 10 $\mu\text{mol/L}$ bis 5 mmol/L an.

Durch HNE-Bindung und relativ stabile Adduktbildung modifizierte Struktur- und Funktionsmoleküle sind an zahlreichen pathologischen Abläufen beteiligt und bei Erkrankungen nachweisbar, wie Karzinome, Atherosklerose, Diabetes mellitus, Ischämie, Entzündungen, Katarakt, autoimmunen und neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Morbus Alzheimer).

HNE-modifizierte Addukte sind in Körperflüssigkeiten (Serum, Plasma, Liquor) mittels ELISA messbar (Weber et al. 2013). Die Bestimmung wird vorzugsweise in der Naturheilkunde, ggf. in Verbindung mit 3-Nitrotyrosin (► [Nitrotyrosin](#)) und/oder ► [Superoxiddismutase](#) eingesetzt.

Literatur

Benedetti A, Comporti M, Esterbauer H (1980) Identification of 4-Hydroxynonenal as a cytotoxic product originating from the peroxidation of liver microsomal lipids. *Biochim Biophys Acta* 620(2):281–296

Shoeb M, Ansari NH, Srivastava SK et al (2014) 4-Hydroxynonenal in the pathogenesis and progression of human disease. *Curr Med Chem* 21(2):230–237

Weber D, Milkovic L, Bennett s J et al (2013) Measurement of HNE-protein adducts in human plasma and serum by ELISA-Comparison of two primary antibodies. *Redox Biol* 1:226–233

4-Hydroxy-Phenylethylamin

► [Tyramin](#)

4- α -Hydroxyphenylpyruvathydroxylase-Mangel

► [Hawkinsin](#)

17-Hydroxyprogesteron

W. Hubl

Synonym(e) [17- \$\alpha\$ -Hydroxyprogesteron](#); [17-OHP](#)

Englischer Begriff [17- \$\alpha\$ -hydroxyprogesterone](#)

Definition Metabolit des Progesterons, wird bei fehlgeleiteter Hormonsynthese infolge eines Enzymdefektes in der Nebennierenrinde vermehrt gebildet (Adrenogenitales Syndrom).

Struktur 4-Pregnen-17- α -ol-3,20-dion, $C_{21}H_{30}O_3$

Molmasse 330,5 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Synthese: Das 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) wird in der Nebennierenrinde gebildet. Ausgangsprodukt ist das Cholesterin. Mit Hilfe des Cytochrom (CYP)11A1 (Cholesterin-Seitenketten-abspaltenden Enzyms P450_{SCC}) wird das Pregnenolon synthetisiert. Die CYP17 (C-17-Hydroxylase P450_{C17 α}) bildet das 17- α -Hydroxypregnenolon, das mit Hilfe der 3 β -HSD (3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase) in das 17- α -Hydroxyprogesteron umgewandelt wird.

Abbau: 17-OHP wird abgebaut zum Pregnantriol bzw. Ätiocholanolon und diese Metabolite im Urin ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Beim angeborenen oder erworbenen adrenogenitalen Syndrom (AGS) liegt ein Defekt des Enzyms CYP21A2 (C-21-Hydroxylase P450_{C21}) in der Nebennierenrinde vor. Dieses Enzym wandelt das 17-Hydroxyprogesteron in 11-Desoxykortisol um, das mit der CYP11B1 (C-11-Hydroxylase) Kortisol synthetisiert.

Beim Ausfall der CYP21A (C-21-Hydroxylase) kommt es zum Kortisolabfall, während die Steroide vor dem Block gestaut werden. Hierdurch kommt es primär zu einem Anstieg des 17-Hydroxyprogesterons. Dieser Anstieg wird als relevantes Kriterium bei der Diagnose des AGS eingesetzt.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Speichel, Filterpapierblutstropfen.

Probenstabilität Serum: 22 °C 24 Stunden, 4 °C 48 Stunden, –20 °C >1 Jahr; Filterpapierblutstropfen: 22 °C 1 Woche.

Präanalytik 17-OHP zeigt eine ausgeprägte Tagesrhythmik. Aus diesem Grund sollte die Blutentnahme morgens zwischen 6–9 Uhr erfolgen.

Die 17-OHP-Konzentrationen sind andererseits auch vom Menstruationszyklus abhängig.

Analytik Radio-, Enzym-, Lumineszenz-Immunoassays (► [Immunoassay](#)), Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS).

Konventionelle Einheit ng/dL.

Internationale Einheit nmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit nmol/L × 33,05 = ng/dL.

Referenzbereich – Frauen Morgens (6–9 Uhr):

- Follikelphase: 0,3–2,1 nmol/L
- Lutealphase: 0,8–6,7 nmol/L
- Postmenopause: 0,3–2,0 nmol/L

Referenzbereich – Männer Morgens (6–9 Uhr): 0,3–6,7 nmol/L.

Referenzbereich – Kinder 17-OHP-Konzentration im Serum:

Alter	17-OHP-Konzentration 7 Uhr (nmol/L)
1. Tag	0–180
2–3. Tag	2–14
4. Tag – 2 Monate	1–12
3. Monat – 14 Jahre	0,5–5,2

17-OHP-Konzentration im Speichel:

Alter	17-OHP-Konzentration (nmol/L)		
	7 Uhr	13 Uhr	19 Uhr
1–4 Wochen	168–402	123–450	90–216
1–12 Monate	84–198	84–144	36–93
1–2 Jahre	63–195	24–105	15–66
2–15 Jahre	6–225	3–195	3–93

Indikation

- Diagnose eines adrenogenitalen Syndroms mit CYP21A2-(21-Hydroxylase-)Mangel (AGS)
- Therapiekontrolle (Glukokortikoidsubstitution) des AGS

Interpretation Mögliche Interpretation der Analyseergebnisse fasst die folgende Tabelle zusammen.:

17-Hydroxyprogesteron-Konzentration (nmol/L)	Diagnose
↑↑	Adrenogenitales Syndrom mit CYP21A2-(21-Hydroxylase-)Mangel (klassische Form)
↑ (ACTH-Test: Anstieg auf >30)	Late-onset-CYP21A2-(21-Hydroxylase-)Mangel des AGS
Normal (ACTH-Test: Anstieg auf 7–30)	Heterozygote Form des AGS

Literatur

- Hughes I (2002) Congenital adrenal hyperplasia: phenotype and genotype. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15(Suppl 5):1329–1340
- Munar A, Frazee C, Garg U (2016) Quantification of Dehydroepiandrosterone, 11-Deoxycortisol, 17-Hydroxyprogesterone, and testosterone by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC/MS/MS). *Methods Mol Biol* 1378:273–279
- Riepe FC, Wort O (2014) Adrenogenitales Syndrom. In: Lehnert H (Hrsg) *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Thieme-Verlag, Stuttgart, S 271–288

17- α -Hydroxyprogesteron

► 17-Hydroxyprogesteron

17-Hydroxyprogesteron, Bestimmung aus Trockenblut

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

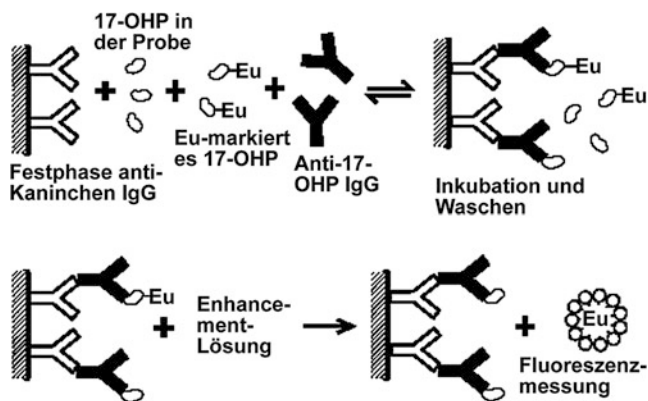
Synonym(e) Adrenogenitales Syndrom-Screening; CAH (Congenital Adrenal Hyperplasia)-Screening

Englischer Begriff 17-hydroxyprogesterone

Definition Bestimmung der Konzentration von 17-Hydroxyprogesteron im Trockenblut von Neugeborenen zum Screening auf das Vorliegen eines adrenogenitalen Syndroms.

Physikalisch-chemisches Prinzip Der AutoDELFI-Neo-natal-17-OH-Progesteron-(17-OHP-)Test ist ein zeitverzögerter Festphasen-Fluoroimmunoassay, der auf der kompetitiven Reaktion zwischen Europium-markiertem 17-OHP und Proben-17-OHP um eine beschränkte Anzahl von bindenden Stellen auf 17-OHP-spezifischen polyklonalen Antikörpern (vom Kaninchen gewonnen) basiert (s. Abbildung). Im Extraktionspuffer enthaltenes Danazol erleichtert die 17-OHP-Freisetzung von den bindenden Proteinen.

Prinzip der fluorometrischen 17-OH-Progesteron-Bestimmung:



Einsatzgebiet Neugeborenencreening.

Untersuchungsmaterial Vollblut getrocknet auf Filterpapier (= Trockenblut).

Instrumentierung Automatisiertes Immunoassay-System 1235 AutoDELFI, Multipuncher oder Handstanzen, Mikrotiterfilterplatten, Pipetten.

Spezifität Diagnostische Spezifität im Screening: ca. 99,5 %. Analytische Spezifität: kreuzreagierend mit Progesteron, 17-Hydroxyprogesteron und fetalen Steroiden.

Sensitivität Diagnostische Sensitivität im Screening: >99 %, die klassischen Formen des adrenogenitalen Syndroms (AGS) werden sicher detektiert, 17-OH-Progesteron ist erhöht bei 21-Hydroxylasemangel und bei 11 β -Hydroxylasemangel.

Analytische Sensitivität: 1,5 ng/mL Serum (2 nmol/L Blut).

Fehlermöglichkeit Das 17-OH-Progesteron, eine Kortisolvorstufe, ist beim 21- und 11 β -Hydroxylasemangel erhöht,

nicht aber bei den anderen Typen des AGS. Da 17-OH-Progesteron auch in der Plazenta als ein Metabolit des Progesterons hergestellt wird, sind dessen Konzentrationen im Nabelschnurblut und im Blut aller gesunden Neugeborenen höher als im späteren Säuglingsalter oder bei Erwachsenen. Bei gesunden Neugeborenen sinkt die Konzentration während der ersten Lebenstage rasch ab. Bei Kindern mit AGS bleiben die Konzentrationen dagegen hoch oder steigen sogar weiter an. Frühgeborene (<36. Schwangerschaftswoche) weisen im Vergleich zu reifen Neugeborenen ebenfalls höhere Konzentrationen an 17-OH-Progesteron auf (z. T. bedingt durch kreuzreagierende fetale Steroide). Zur Bewertung des Testergebnisses bei Frühgeborenen sind deshalb Gestationsalter- oder Gewichts-abhängige Normwerte zu verwenden.

Generell gilt:

- Falsch zu hoch: EDTA-Blut, Frühgeborene, Intensivtherapie (Stress), Neugeborene in den ersten 24 Stunden postpartal (fetale Steroide)
- Falsch zu niedrig: nach Bluttransfusion, bei Kortikoidbehandlung des Neugeborenen oder der Mutter während der Schwangerschaft

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Praktikabilität: sehr gut. Automatisierung: nahezu vollständig. Kosten: ca. 2–3 Euro/Test (für Chemikalien und Verbrauchsmaterialien im Screeningansatz).

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die 17-OH-Progesteronbestimmung mittels AutoDELFI stellt ein zuverlässiges Verfahren für das AGS-Neugeborenencreening dar.

Literatur

Zabransky S, Schulze E, Heinrich U (2001) Adreongenitales Syndrom (AGS, 21-Hydroxylasemangel). In: Zabransky S (Hrsg) Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen. Springer, Wien/New York, S 181–195

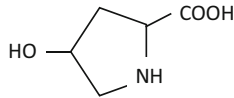
Hydroxyprolin

A. C. Sewell

Synonym(e) Hyp

Englischer Begriff hydroxyproline

Definition Eine α -Aminosäure. Bestandteil von ► [Kollagen](#).

Struktur

Molmasse 131,1 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Hyp entsteht aus Prolin (► [Prolin](#)) durch Hydroxylierung unter Einwirkung des Enzyms Prolylhydroxylase (► [Prolyl-4-Hydroxylase](#)).

Funktion – Pathophysiologie Hyp ist Hauptbestandteil der Kollagene, aber auch des ► [Elastin](#). Prolylhydroxylase benötigt ► [Vitamin C](#) als Kofaktor. Vitamin-C-Mangel führt zum Zähne- und Haarausfall (Skorbut) aufgrund einer gestörten Kollagensynthese.

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

Analytik ► [Aminosäuren](#).

Referenzbereiche ► [Aminosäuren](#).

Indikation Iminoglycinurie und Hydroxyprolinämie.

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

3-Hydroxypropionsäure

► [Säuren im Urin, organische](#)

1-Hydroxypyren

T. Arndt

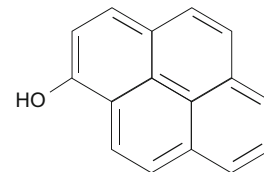
Synonym(e) PAH-Belastungsmonitoring; PAK-Belastungsmonitoring; Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, arbeitsmedizinisches Monitoring

Englischer Begriff 1-hydroxypyrene

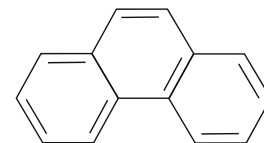
Definition 1-Hydroxypyren (Molmasse 218,1 g) ist ein Metabolit polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe (► [Kohlenwasserstoffe, aromatische polyzyklische](#); PAK), dessen Ausscheidung im Urin als Kenngröße einer PAK-Exposition und -belastung gilt.

Beschreibung PAK entstehen bei unvollständiger Verbrennung (Hausbrand, Kfz, Tabakrauchen, Industrie etc.), sind in der Umwelt weit verbreitet und wirken im Tierversuch und beim Menschen krebserregend. Sie werden nach komplexer Metabolisierung hauptsächlich als Pyrene (z. B. 1-Hydroxypyren) und Phenanthrene (z. B. 1-Hydroxyphenanthren, 2,9-Dihydroxyphenanthren, 3-Hydroxyphenanthren und 4-Hydroxyphenanthren) ausgeschieden.

1-Hydroxypyren-Strukturformel:



Phenanthren-Strukturformel:



Die Kommission „Human-Biomonitoring“ (HBM) des Umweltbundesamtes empfiehlt 1-Hydroxypyren als einen Parameter zur Beurteilung der aus allen Aufnahmepfaden resultierenden aktuellen PAK-Belastung des menschlichen Organismus. Zur Beschreibung der Grundbelastung der nicht rauchenden Bevölkerung wurde ein Referenzwert von 0,5 µg/L im Morgenurin vorgeschlagen (Umweltbundesamt 2009). Raucher zeigen im Vergleich zu Nichtrauchern eine etwa doppelt so hohe 1-Hydroxypyren-Ausscheidung im Urin.

Der Biologische Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR; ► [Arbeitsstoff-Referenzwert, biologischer](#)) im nach Expositionsende (Schicht) oder bei Untersuchungen zur Langzeitexposition nach mehreren Expositionsintervallen (Schichten) aufgefangenen Urin beträgt derzeit 0,3 µg/g Kreatinin (MAK- und BAT-Werte in DFG 2017).

Langfristig erhöhte Ausscheidungen von PAK-Metaboliten werden als Beitrag zu einem erhöhten Krebsrisiko diskutiert. Toxikologisch begründete HBM-Werte wurden wegen der kanzerogenen Eigenschaften einiger PAK nicht abgeleitet.

1-Hydroxypyren wird zumeist mit ► [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#) oder ► [GC-MS](#) bestimmt. Nach

Behandlung der Probe mit β -Glukuronidase werden neben der ursprünglich freien Form auch die ursprünglich glukuronidierte Form (1-Hydroxypyren-Glukuronid) summarisch als Gesamt-1-Hydroxypyren erfasst. Der o. g. BAR bezieht sich auf das Gesamt-1-Hydroxypyren.

Literatur

- DFG (2017). MAK- und BAT-Wert-Liste 2017. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Stoffe. Mitteilung 52. Wiley-VCH, Weinheim, S 243
- Human-Biomonitoring K (2005) 1-Hydroxypyren im Urin als Indikator einer inneren Belastung mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) – Referenzwert für 1-Hydroxypyren im Urin. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 48:1194–1206
- Umweltbundesamt (2009). http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1/dokumente/tab-pak-metabolite_2009.pdf Zugegriffen am 14.08.2017

Hydroxytoluol(isomere)

- [Kresol\(isomere\)](#)

5-Hydroxytryptamin

- [Serotonin](#)

5-Hydroxytryptophan

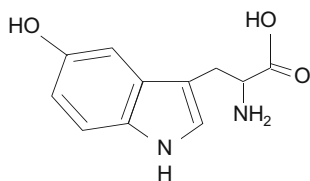
T. Arndt

Synonym(e) 5-HTP

Englischer Begriff 5-hydroxytryptophan

Definition 5-Hydroxytryptophan (Summenformel $C_{11}H_{12}N_2O_3$; Molmasse 220,23 g) ist eine natürlich vorkommende Aminosäure.

Strukturformel:



Beschreibung 5-Hydroxytryptophan ist ein Zwischenprodukt der Serotoninsynthese aus der essenziellen Aminosäure ► [Tryptophan](#). Es kommt in geringen Mengen in Käse vor und wird in der Leber und den Nervenzellen durch Wirkung der Tryptophandecarboxylase zum Neurotransmitter ► [Serotonin](#) abgebaut, das wiederum Ausgangsstoff der ► [Melatoninsynthese](#) ist. Eine 5-Hydroxytryptophangabe soll die zentralnervale Serotoninproduktion stimulieren und dadurch stimmungsaufhellende Wirkungen entfalten. 5-Hydroxytryptophan wurde zur Behandlung von Depression, Migräne, Fettsucht und Schlaflosigkeit eingesetzt. Heute ist es durch selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) abgelöst und als zugelassenes Medikament nicht mehr, als Nahrungsergänzungstoff jedoch verfügbar. 5-Hydroxytryptophan wird über den Urin (80 %) und Stuhl innerhalb von ca. 5 Tagen als Muttersubstanz, Serotonin und ► [5-Hydroxyindolessigsäure](#) ausgeschieden.

Literatur

- Baselt RC (2014) Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Biomedical Publications, Seal Beach, California, S 1023
- Biesalski HK, Bischoff S, Puchstein C (Hrsg) (2010) Ernährungsmedizin, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart/New York, S 113–115 und 815

5-Hydroxytryptophol

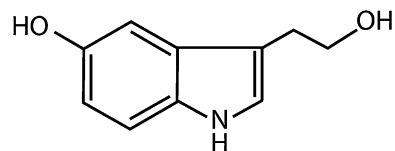
T. Arndt

Synonym(e) 5-HTOL

Englischer Begriff 5-hydroxytryptophol

Definition 5-Hydroxytryptophol ist ein im Vergleich zu ► [5-Hydroxyindolessigsäure](#) (5-HIES) in geringen Mengen gebildeter Metabolit des Neurotransmitters ► [Serotonin](#).

Strukturformel:



Beschreibung Die ethanolbedingte Hemmung der Aldehyddehydrogenase bzw. eine Erhöhung des NADH/NAD⁺-Quotienten sollen zu einer verstärkten Bildung von 5-HTOL führen. Infolgedessen wird bis zu 2 Tage nach Alkoholaufnahme eine erhöhte 5-HTOL-Ausscheidung im Urin beobachtet. Die diagnostische Aussagekraft des Parameters wird durch eine starke Abhängigkeit von der Serotoninauf-

nahme mit der Nahrung (z. B. Südfrüchte) reduziert. Eine erhöhte diagnostische Spezifität wurde für die 5-HTOL/Kreatinin- bzw. 5-HTOL/5-HIES-Quotienten berichtet.

5-HTOL und das glukuronidierte 5-HTOL (5-GTOL) gelten, wie das ► [Ethylglukuronid \(EtG\)](#) und ► [Ethylsulfat](#), als Kurzzeitmarker eines Alkoholkonsums. Sie werden u. a. für die Beurteilung der Abstinenz von Personen unter Alkoholentzugstherapie interpretiert, wobei 5-HTOL im Vergleich zu EtG keine breitere Anwendung fand.

Literatur

- Arndt T, Gressner AM, Kropf J (1994) Labordiagnostik des Alkoholabusus – ein Plädoyer für Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT). *medwelt* 45:247–257
- Høiseth G, Bernard JP, Stephanson N, Normann PT, Christophersen AS, Mørland J, Helander A (2008) Comparison between the urinary alcohol markers EtG, EtS, and GTOL/5-HIAA in a controlled drinking experiment. *Alcohol Alcohol* 43:187–191

5-Hydroxytryptophol/5-Hydroxyindoleessigsäure-Quotient

- [Alkoholmissbrauchskenngrößen](#)
- [5-Hydroxytryptophol](#)

Hygrin

- [Kokakauen vs. Kokainkonsum](#)

Hyl

- [Hydroxylysin](#)

Hyp

- [Hydroxyprolin](#)

Hyperchromasie

- [Hyperchromie](#)

Hyperchromie

H. Baum

Synonym(e) [Hyperchromasie](#)

Englischer Begriff hyperchromia

Definition Vermehrung des Hämoglobingehaltes des Einzelerythrozyten.

Beschreibung Hyperchromie bezeichnet Erythrozyten mit einem im Vergleich zum normalen Erythrozyten erhöhten Hämoglobingehalt. Beim kleinen Blutbild (► [Blutbild, kleines](#)) ist dabei der MCH oberhalb der Referenzbereichsgrenze (32 pg). Die Hyperchromie ist ein Zeichen einer gestörten Erythrozytenreifung, wobei in erster Linie ein ► [Vitamin B₁₂](#)- oder ein ► [Folsäure](#) ursächlich ist.

Literatur

- Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) *Praktische Blutzell Diagnostik*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 173

Hypergammaglobulinämie

- [Gammopathie](#)

Hypermethylierung

J. Arnemann

Synonym(e) [Überschießende Methylierung](#)

Englischer Begriff hypermethylation

Definition Hypermethylierung ist i. d. R. ein Phänomen der Tumorentwicklung und beschreibt eine abnormal starke Methylierung von CpG-Islands (s. ► [CpG-Island](#)) und damit verbundene Inaktivierung bevorzugt in Promotorregionen von Tumorsuppressorgen.

Beschreibung Veränderungen im Methylierungsmuster von Genen wird als eine wesentliche Komponente der Tumorent-

wicklung verstanden. So führt insbesondere eine aberrante Hypermethylierung in der Promotorregion von Genen zu einer Inaktivierung der betroffenen Gene. Diese Hypermethylierung wird dabei nach der Zellteilung auf die Tochterzellen vererbt. Sie findet sich bevorzugt in den Promotorbereichen von Tumorsuppressorgenen, meist den Zellzyklus kontrollierenden Genen, sowie in DNA-Reparaturgenen. Der Ausfall dieser Kontrollgene fördert im Umkehrschluss eine ungesteuerte Zellproliferation und eine Zunahme der DNA-Mutationen.

Literatur

Esteller M (2002) CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. *Oncogene* 21:5427–5440

Hyperphenylalaninämie

- ▶ [Phenylalanin im Blut und Urin](#)

Hypersegmentierung

- ▶ [Übersegmentierung](#)

Hypersensitivitätsreaktion

- ▶ [Überempfindlichkeitsreaktion, Typen I-IV](#)

Hypertext Markup Language

- ▶ [HTML](#)

Hypervariable Region (HVR)

- ▶ [Variable number of tandem repeats \(VNTRs\)](#)

Hyperzellularität, Knochenmark

- ▶ [Zellularität, Knochenmark](#)

Hypochromasie

- ▶ [Hypochromie](#)

Hypochromie

H. Baum

Synonym(e) [Hypochromasie](#)

Englischer Begriff hypochromia

Definition Verminderung des Hämoglobingehaltes des Einzelerythrozyten.

Beschreibung Hypochromie bezeichnet Erythrozyten mit einem im Vergleich zum normalen Erythrozyten erniedrigten Hämoglobingehalt. Beim kleinen Blutbild (▶ [Blutbild, kleines](#)) ist dabei der MCH unterhalb der Referenzbereichsgrenze (27 pg). Die Hypochromie ist ein Zeichen einer gestörten Erythrozytenreifung, wobei in erster Linie eine Eisenmangelanämie, aber auch Thalassämie-Syndrome und andere Hämoglobinopathien differenzialdiagnostisch infrage kommen.

Literatur

Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) *Praktische Blutzell Diagnostik*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 173

Hypocretin

- ▶ [Orexine](#)

Hypocretin-1 und -2

- ▶ [Orexine](#)

Hypokretine

- ▶ [Orexine](#)

Hypomethylierung

J. Arnemann

Synonym(e) Fehlende Methylierung

Englischer Begriff hypomethylation

Definition Hypomethylierung ist i. d. R. ein Phänomen der Tumorentwicklung und beschreibt eine meist fehlende Methylierung von CpG-Islands (s. ► [CpG-Island](#)) und damit verbundene Genaktivierung bevorzugt in Promotorregionen von Onkogenen.

Beschreibung Eine Hypomethylierung, d. h. eine fehlende Methylierung in den CpG-Islands von Promotorregionen, bedingt eine konstitutive ► [Transkription](#) der damit verbundenen Gene. Hypomethylierung ist meist schon ein frühes Ereignis in der Tumorentwicklung und korreliert mit einer chromosomalen Instabilität und dem Verlust eines genetischen Imprints (s. ► [Imprint](#)). Der Verlust des Imprintmusters wird bei der Zellteilung an die Tochterzellen vererbt. Die Hypomethylierung betrifft vorwiegend Onkogene (► [Onkogen](#)), d. h. proliferationsaktive Gene, die so ohne adäquate Regulation ungesteuert exprimiert werden können.

Literatur

Ehrlich M (2009) DNA hypomethylation in cancer cells. *Epigenomics* 1:239–259

Hypothalamisches Incretin

► [Orexine](#)

Hypothesentest

► [Test, statistischer](#)

Hypothyreose-Screening

► [TSH-Bestimmung aus Trockenblut](#)

Hypoxanthin

H.-D. Haubeck

Englischer Begriff hypoxanthine

Definition Hypoxanthin ist ein wichtiger Metabolit des Purinstoffwechsels und wird durch die Purinnukleosidphosphorylase (PNP) aus Inosin gebildet und durch die Xanthinoxidase weiter zu Xanthin und Harnsäure abgebaut.

Beschreibung Hypoxanthin wird durch die Purinnucleosidphosphorylase (PNP) aus Inosin gebildet und durch die Xanthinoxidase weiter zu ► [Xanthin](#) und ► [Harnsäure](#) abgebaut. Daneben kann Hypoxanthin durch die ► [Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase](#) (HGPRT) zu Inosinat (IMP) phosphoryliert und damit wiederverwendet werden („salvage pathway“). Die Bedeutung dieses Stoffwechselweges zeigt das Lesch-Nyhan-Syndrom. Der Nachweis von Hypoxanthin kann über HPLC-Methoden und GC-MS erfolgen.

Literatur

Ohdoi C, Nyhan WL, Kuhara T (2003) Chemical diagnosis of Lesch-Nyhan syndrome using gas chromatography-mass spectrometry detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 792:123–130

Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase

H.-D. Haubeck

Synonym(e) HGPRT; HPRT

Englischer Begriff hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT)

Definition Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase ist ein Enzym des Purinstoffwechsels, durch das Hypoxanthin zu Inosinat (IMP) und Guanin zu Guanylat (GMP) phosphoryliert werden und damit erneut für die Bildung von ATP und GTP zur Verfügung stehen („salvage pathway“).

Beschreibung Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT, EC 2.4.2.8) katalysiert die beiden Reaktionen:

- Hypoxanthin + PRPP \rightarrow Inosinat (IMP) + PPi
- Guanin + PRPP \rightarrow Guanylat (GMP) + PPi

und erlaubt damit die Wiederverwertung der Purine („salvage pathway“). Die Bedeutung dieses Stoffwechselweges zeigt das Lesch-Nyhan-Syndrom. Bei diesem X-chromosomal rezessiv vererbten HGPRT-Defekt kommt es nicht nur zur juvenilen Gicht mit Hyperurikämie, Hyperurikosurie und Uratnephropathie, sondern auch zu schweren neurologischen Schäden mit geistiger Retardierung, spastischen Lähmungen und stark aggressivem Verhalten mit Neigung zur Selbstverstümmelung. Der Pathomechanismus der Gicht und Nephropathie ergibt sich einerseits aus der vermehrten Bildung von Harnsäure, weil die Wiederverwertung von Hypoxanthin und Guanin nicht möglich ist. Andererseits führt die erhöhte Konzentration von PRPP (5'-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat) über die Aktivierung der Amidophosphoribosyl-Transferase (Schrittmacherenzym der De-novo-Purinsynthese) zu einer deutlich erhöhten Synthese von Purinnukleotiden und letztendlich auch deren Abbau zu Harnsäure. Im Gegensatz hierzu sind die molekularen Ursachen der neurologischen Veränderungen noch nicht geklärt.

Im HGPRT-Gen, das auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq26) liegt, sind bisher mehr als 270 Mutationen bekannt. Sie liegen über das ganze Gen verteilt und lassen sich nicht eindeutig mit dem klinischen Phänotyp und nur teilweise mit der Schwere des Krankheitsbilds korrelieren.

Der Nachweis des Gendefekts kann über die Metabolite mit HPLC- und GC-MS-Verfahren oder durch molekularbiologische Methoden erfolgen.

Literatur

Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC et al (2000) The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res* 463:309–326

Hypozellularität, Knochenmark

► [Zellularität, Knochenmark](#)