

V

Vaginalabstrich

W. G. Guder

Englischer Begriff vaginal smear

Definition Abstrich aus dem hinteren Drittel der Scheidenwand zur Bestimmung mikrobiologischer (bei Vaginitis) oder zytologischer Bestandteile (z. B. zur Vorsorge von Vaginal- und Zervixkarzinom).

Beschreibung In der Diagnostik verwendetes Verfahren zur Gewinnung von abschilfernden Zellen der Scheidenwand und des Muttermundes zum Zwecke der mikrobiologischen Diagnostik oder der Vorsorgeuntersuchung auf Portiokarzinom.

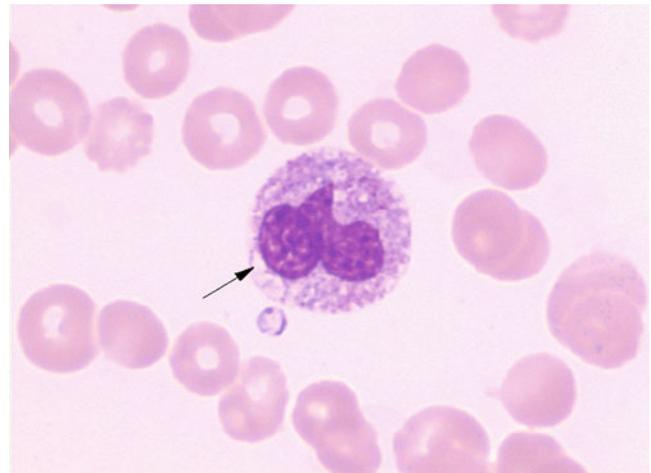
Vakuolisierung

H. Baum

Englischer Begriff vacuoles

Definition Nachweis von Vakuolen in Granulozyten.

Die Abbildung zeigt die Vakuolisierung (*Pfeil*) eines neutrophilen Granulozyten bei einem Patienten mit Sepsis; gleichzeitig erscheint das Zytoplasma leicht basophil und es ist eine verstärkte Granulierung zu beobachten (1000×, May-Grünwald-Giemsa-Färbung):



Beschreibung In der morphologischen Differenzierung können in den Granulozyten manchmal Vakuolen nachgewiesen werden. Diese Vakuolisierung tritt meist zusammen mit dem Nachweis einer toxischen Granulierung und ► **Döhle-Körperchen** in Erscheinung. Sie ist somit, wie die toxische Granulierung und der Nachweis von Döhle-Körperchen, ein Hinweis auf eine schwere Infektion. Abgegrenzt werden muss diese spezifische Vakuolisierung jedoch durch In-vitro-Artefakte, wie sie beim längeren Stehen des Blutes vor der Analyse vorkommen können, wobei morphologisch dies nicht voneinander abgegrenzt werden kann.

Literatur

Bain BJ (2001) Blood cell morphology in health and disease. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (Hrsg) Dacie and Lewis practical haematology, 9. Aufl. Churchill Livingstone, London, S 288–289

Vakuümröhrchen, Tab. 1 Übersicht über Farbcodes und Zusätze

Zusätze (Buchstabencode)	Farbcode	Verwendungszweck	Firmen
Ohne Zusatz (Z)	Rot/(Weiß)	Serum	BD, Greiner Bio One, Kabe
Ohne Zusatz mit Trenngel	Gold/(Hellbraun)	Serum	BD, Greiner Bio One, Kabe
Heparinat-Lithium, -Natrium (LH, NH)	Grün/(Orange)	Heparinplasma	BD, Greiner Bio One, Kabe
Heparinate mit Trenngel	Hellgrün/(Orange)	Heparinplasma	BD, Greiner Bio One, Kabe
EDTA, Di- und Tri-Kalium (K2E, K3E)	Lila/(Rot)	EDTA-Blut und -Plasma	BD, Greiner Bio One, Kabe
Trinatriumzitat (4NC)	Schwarz, Lila	Blut für Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	BD, Greiner Bio One, Kabe
Trinatriumzitat (9NC)	Hellblau/(Grün)	Zitratplasma für Gerinnungstests	BD, Greiner Bio One, Kabe
Zusätze (Fluorid, Iodazetat) zur Glykolysehemmung (FX, FE, FH)	Grau/(Gelb)	Plasma für Laktat, Glukose	BD, Greiner Bio One, Kabe
Zusätze von Gerinnungsaktivatoren (Thrombin, Kaolin, Silikat)	Orange/Gold/Rot	Serum	BD, Greiner Bio One, Kabe
Spurenfreie Röhrchen	Königsblau	Serum, Plasma (Metallspurenfrei)	BD, Greiner Bio One
Urinröhrchen	Hellbraun/Gelb/Olivgrün	Urinprobe aus Entnahmebehälter	BD, Greiner Bio One

Vakuümröhrchen

W. G. Guder

Synonym(e) Evakuierte Röhrchen

Englischer Begriff evacuated tube

Definition Luftdicht verschlossenes Röhrchen, das durch Erzeugung eines Vakuums in der Lage ist, bei Anlegen einer Kanüle Flüssigkeit einer definierten Menge aufzunehmen.

Beschreibung Auf der Basis eines Patents von Becton Dickinson (BD) wurden evakuierte Röhrchen für die Blutentnahme entwickelt, die eine definierte Füllung und damit eine standardisierte Mischung mit vorgelegten Mengen von Antikoagulans (► [Antikoagulanzen in vitro](#)) erlauben. 2017 hat man sich entschlossen, auch in Deutschland eine einheitliche Farbkennzeichnung für alle Blut- Probenröhrchen zu empfehlen. Eine Zusammenstellung von Herstellern, Codes und Zusätzen für Vakuümröhrchen findet sich in der Tabelle. In Zukunft nicht mehr empfohlene Farbcodes sind in Klammern gesetzt (Tab. 1).

Die Buchstabencodes für einige Zusätze wurden in einer ISO und DIN-Euronorm festgelegt, während für die Farbcodes derzeit keine gültigen Normen im europäischen Bereich gelten. BD und Greiner Bio One bieten auch für Urin Vakuümröhrchen an.

Literatur

- ISO/EN/DIN 14820 (2004) Gefäße zur einmaligen Verwendung für die venöse Blutentnahme beim Menschen. Genf/Brüssel/Berlin:Beuth-Verlag
- Von Meyer A, Cadamuro J, Streichert T, Gurr E, Fiedler GM, Leichtle A, Petersmann A, Pick K-H, Orth M, Riesch L, Sonntag O, Schmitt Y, Wiegand B, Töpfer G, Guder WG (2017) Standard - Arbeitsanleitung zur peripher venösen Blutentnahme für die laboratoriumsmedizinische Diagnostik. J Lab Med 41:333–40

Vakuümsublimation

► [Sublimation](#)

Val

T. Arndt

Synonym(e) Äquivalent; Grammäquivalent

Englischer Begriff Val

Definition Historische, heute obsolete Einheit zur Konzentrationsangabe von Ionen.

Beschreibung Die dem Äquivalentgewicht numerisch entsprechende Grammmenge heißt „1 Grammäquivalent“ oder

auch kurz „1 Val“. Dabei ist das Äquivalentgewicht als Quotient aus Formelgewicht (Summe der relativen Atommassen lt. Formel einer Substanz) dividiert durch die Wertigkeit (Ladung) definiert. Hierdurch sollte der Tatsache Rechnung getragen werden, dass mehrwertige Ionen, z. B. Sulfat-Ionen (SO_4^{2-}), Phosphat-Ionen (PO_4^{3-}) oder Kalzium-Ionen (Ca^{2+}) eine 2- bzw. 3-mal stärkere „wirksame“ Konzentration in einer Lösung entfalten als eine identische Einwaage einwertiger Ionen wie z. B. Cl^- , Na^+ oder K^+ .

Lösungen, die je Liter 1 Val einer Substanz enthalten, werden „1-normale Lösungen“ genannt. In einer 1-normalen Sulfatlösung sind demnach $96,006:2 = 48,033 \text{ g SO}_4^{2-}$, in einer 1-normalen Phosphatlösung sind $94,978:3 = 31,656 \text{ g PO}_4^{3-}$ gelöst.

Ältere Publikationen z. B. zu Normalbereichen (heute Referenzbereichen) von Ionen in Blut und Urin geben diese häufig mit der Einheit mVal/L (engl.: mEq/L) an. Nach o. g. Ausführungen sind diese Angaben mit der Wertigkeit der betrachteten Ionen zu dividieren, vorausgesetzt, die Wertigkeit ist eindeutig definiert (wie z. B. für Kalzium- und SO_4^{2-} -Ionen) und es liegen nicht unterschiedliche Oxidationsstufen parallel vor (z. B. Phosphat, das in der Form H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} und PO_4^{3-} vorliegt). Für einwertige Ionen wie z. B. Cl^- , Na^+ oder K^+ entspricht der Zahlenwert der Konzentrationsangabe in mVal/L jenem der Konzentrationsangabe in mmol/L (Division durch „1“).

Querverweise ► [Valin](#)

Literatur

Wiberg N (1995) Holleman-Wiberg Lehrbuch der Anorganischen Chemie, 101. Aufl. Walter de Gruyter, Berlin/New York, S 163–164

Validation technisch

► [Freigabe](#)

Validierung

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff validation

Definition Verifizierung, wobei die spezifizierten Anforderungen für den beabsichtigten Zweck angemessen sind (Brinkmann 2012). Für Beispiele s. Literatur.

Literatur

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

Validität

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

Englischer Begriff validity

Definition Die Validität einer Messung bezeichnet das Ausmaß, zu dem eine Messung mit dem „wahren“ biologischen Wert oder einem akzeptierten „Goldstandard“ übereinstimmt.

Beschreibung Validität impliziert die Minimierung von systematischen Messfehlern (► [Messabweichung, systematische](#)) im Messprozess. Insofern setzt Validität eine valide Messmethode und einen validen Beobachter voraus. Falls der wahre Wert (► [wahrer Wert einer Größe](#)) unbekannt ist und durch einen ► [Goldstandard](#) ersetzt wird, lässt sich die Validität offensichtlich nur indirekt bewerten. In diesem Fall differenziert man zwischen mehreren Teilaspekten der Validität. So spricht man von „face validity“, um das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen den beiden Messmethoden (► [Übereinstimmung zweier Messmethoden](#)) zu beschreiben. Ferner bezeichnet die „content validity“ das Ausmaß, zu dem die einzelnen Komponenten einer Messmethode „passend“ sind. Als „concurrent validity“ bezeichnet man den Grad, zu dem die Messmethode mit anderen Messmethoden korreliert (► [Korrelation, statistische](#)). Die Vorhersagefähigkeit (► [Vorhersagewert, negativer](#); ► [Vorhersagewert, positiver](#)) einer Messmethode für die Ergebnisse einer anderen Methode bezeichnet man als „predictive criterion validity“. Schließlich bezeichnet man als „construct validity“ das Ausmaß, zu dem die zu betrachtende messbare Eigenschaft an sich valide ist. Die vielschichtigen Facetten des Validitätsbegriffs reflektieren die Schwierigkeiten beim praktischen Nachweis dieser Eigenschaft. In der Statistik würde man Validität mit dem Begriff „Accuracy“ (► [Accuracy, diagnostische](#)) oder „Konstistenz“ übersetzen

Literatur

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

Validität, diagnostische

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

Englischer Begriff diagnostic test validity

Definition Die diagnostische Validität (Validität eines diagnostischen Tests) beschreibt, wie gut die Testresultate eines diagnostischen Tests (► [Test, diagnostischer](#)) mit einem objektiven diagnostischen Standard übereinstimmen.

Beschreibung. Offensichtlich hängt die Frage der Bewertung der diagnostischen Validität eng von den diagnostischen Fähigkeiten des verwendeten Goldstandards (► [Goldstandard](#)) ab.

Literatur

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

Valin

A. C. Sewell

Synonym(e) Val

Englischer Begriff valine

Definition Valin (lat. validus: kräftig, gesund) ist eine essenzielle, verzweigt-kettige, proteinogene α -Aminosäure, die in geringen Mengen in allen wichtigen Proteinen vorkommt. Valin wurde erst im Jahr 1901 von Hermann Emil Fischer (1852–1919) aus Kasein isoliert.

Struktur ► [Aminosäuren](#).

Molmasse 117,15 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Val kann nicht synthetisiert und muss mit der Nahrung aufgenommen werden. Val wird durch ► [Transaminierung](#) und Decarboxylierung zu Propionyl-CoA abgebaut.

Funktion – Pathophysiologie Val dient als Brennstoff und wird vor allem in Muskel, Fett, Nieren und Gehirn oxidiert. Die Ahornsirupkrankheit stellt einen Defekt in der Oxidation von Val (sowie ► [Leucin](#) und ► [Isoleucin](#)) dar.

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

Analytik ► [Aminosäuren](#).

Referenzbereich – Erwachsene ► [Aminosäuren](#).

Indikation Ahornsirupkrankheit

Literatur

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

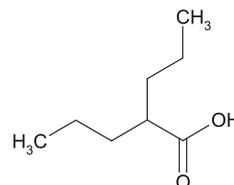
Valproinsäure

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Dipropyllessigsäure](#); [Propylvaleriansäure](#)

Englischer Begriff valproic acid

Definition Antiepileptikum.
Strukturformel:



Molmasse 144,22 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Valproat (Salz der Valproinsäure) wird oral appliziert. Es wird in der Leber weitgehend abgebaut, sodass nur 5 % der Dosis unverändert im Urin erscheint.

Halbwertszeit 18 Stunden.

Funktion – Pathophysiologie Als unerwünschte Wirkungen wurden unter der Therapie gastrointestinale Störungen, Benommenheit, Thrombozytopenie, Pankreatitis sowie Hepatotoxizität beobachtet.

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

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

Indikation Therapeutisches Drug Monitoring.

Interpretation Therapeutischer Bereich (S, P): 50–100 mg/L; toxisch ab 120 mg/L (Hiemke et al. 2012); komatös/letal ab 556–720 mg/L (Fallberichte, Schulz et al. 2012).

Literatur

- Hannak D, Külpmann WR, Hallbach J (2009) Anticonvulsants. In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 287–300
- Hiemke C et al (2012) AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. Psychopharmakotherapie 19:91–122
- Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. Crit Care 16:R136

Vanadin

► [Vanadium](#)

Vanadium

D. Meißner und T. Arndt

Synonym(e) [Vanadin](#)

Englischer Begriff vanadium

Definition Vanadium (chemisches Symbol: V) gehört zu den ► [Übergangsmetallen](#), hat die Atomnummer 23 und ist für Tiere ein essenzielles Ultrapurenelement (► [Ultrapurenelementen](#)). Für den Menschen ist die Essenzialität jedoch noch nicht erwiesen. Darüber hinaus zeigt Vanadium toxische Wirkungen.

Struktur Vanadium kommt in verschiedenen Oxidationsstufen von –1 bis +5 vor. In den Zellen des menschlichen Körpers liegt es hauptsächlich 4-wertig als Vanadyl-(VO²⁺-) oder 5-wertig als Vanadat-(VO₄³⁻-)Ion vor. Im Plasma ist es an ► [Transferrin](#) gebunden.

Molmasse Relative Atommasse: 50,9415.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Vanadium wird über Nahrung und Getränke zugeführt und enteral mit einer Absorptionsrate von 10–25 % aufgenommen. Aus der Atemluft wird es ebenfalls rasch absorbiert. Vom Blut aus verteilt es sich im Körper, hohe Konzentrationen werden in

Skelett, Nieren, Ovarien, Uterus, Milch und Haar gefunden. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich mit dem Stuhl, nur 2–6 % mit dem Urin. Stillende scheiden 15 % mit der Muttermilch aus.

Bedarf: <10 µg/Tag. Tolerierbare Aufnahme pro Tag: 100 µg/kg KG. Vanadiumreich sind Kakao, Tee, Pilze, blattreiches Gemüse, Küchenkräuter, Bier.

Funktion – Pathophysiologie Beim Menschen ist ein Vanadiummangel bisher nicht nachgewiesen worden. Im Tierversuch wurden bei vanadiumarmer Ernährung Wachstumsretardierung, Störungen in der Fortpflanzung und weitere Störungen beobachtet. Beim Menschen soll Vanadium einen insulinomimetischen Effekt haben. Es erhöht die Expression von Glukosetransportern in Leber und Fettgewebe und stimuliert die Insulinsekretion und trägt somit zu einer Reduktion der Hyperglykämie bei. Es ist versucht worden, verschiedene Vanadiumverbindungen zur Senkung der Blutzuckerkonzentration therapeutisch einzusetzen.

Hohe Vanadiummengen >10 mg/Tag sind für den Menschen gefährlich. Je nach Menge, Aufnahmedauer und Aufnahmeweg sind Bronchial-, Lungen- und Darmerkrankungen sowie Ohrensausen, Sehstörungen, Herzrhythmusstörungen, Abgeschlagenheit oder Übelkeit beobachtet worden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Urin.

Probenstabilität 20 °C 7 Tage, 4–8 °C 14 Tage, –20 °C 1 Jahr.

Präanalytik Spurenelementfreie Abnahmeggeräte (Kanülen!) und Aufbewahrungsgefäße verwenden. Hohe Kontaminationsgefahr.

Analytik Elektrothermische ► [Atomabsorptionsspektrometrie](#), Neutronenaktivierungsanalyse.

Konventionelle Einheit µg/L, µg/d.

Internationale Einheit nmol/L, nmol/d.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit nmol/L (d) = 19,6304 × µg/L (d); µg/L (d) = 0,05094 × nmol/L (d).

Referenzbereich – Erwachsene Blut: 0,021–0,103 µg/L. Urin: <0,166 µg/L (Heitland und Köster 2006a, b).

Referenzbereich – Kinder Blut: s. Erwachsene. Urin: <0,1 µg/L (Heitland und Köster 2006b).

Indikation Verdacht auf erhöhte Zufuhr oder Exposition.

Interpretation Die Serumkonzentrationen liegen nahe an der Nachweisgrenze der Methoden. Sie sind von der Analysemethode, der Vorbehandlung der Probe und von Kontaminationen abhängig und schwanken bei Normalpersonen von Autor zu Autor zwischen 0,7 und 0,02 µg/L.

Diagnostische Wertigkeit Diagnose einer Intoxikation.

Literatur

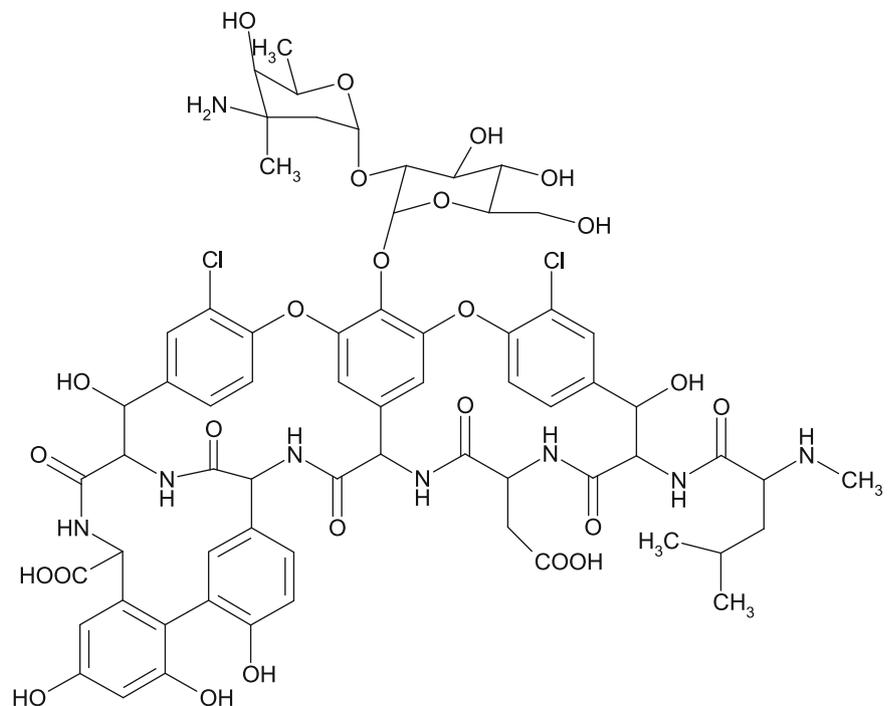
- Blotcky AJ, Duckworth WC, Hamel FG et al (1994) Vanadium. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H (Hrsg) Handbook on metals in clinical and analytical chemistry. Marcel Dekker, New York/Basel/Hong Kong, S 651–663
- Heitland P, Köster HD (2006a) Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. J Trace Elem Med Biol 20:253–262
- Heitland P, Köster HD (2006b) Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. Clin Chim Acta 365:310–318

Vancomycin

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff vancomycin

Vancomycin, Abb. 1
Strukturformel



Definition Glykopeptid-Antibiotikum (Abb. 1).

Molmasse 1449,22 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Vancomycin wird i.v. appliziert und zu über 90 % unverändert renal eliminiert.

Halbwertszeit 4–11 Stunden (Plasma).

Funktion – Pathophysiologie Vancomycin hemmt die Membransynthese von Bakterien. Als unerwünschte Wirkungen treten auf: Interstitielle Nephritis, Reduktion des Hörvermögens und Schwindel. Außerdem wurden anaphylaktoide Reaktionen beobachtet.

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

Analytik ► Immunoassay, ► GC-MS, LC-MS/MS.

Indikation Therapeutisches Drug Monitoring.

Interpretation Therapeutischer Bereich (S, P): 4–10 mg/L; toxisch: >30 mg/L, Talspiegel >5 mg/L; komatös/letal: unbekannt.

Bei Niereninsuffizienz ist die Vancomycinausscheidung reduziert. Die Dosis muss unter Überwachung der Vancomyinkonzentration im Plasma herabgesetzt werden.

Literatur

- Bircher J, Sommer W (1998) Klinisch-pharmakologische Datensammlung, 2. Aufl. Wiss. Verlagsges, Stuttgart
- Schulz M, Schmoltdt A (2003) Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie 58:447–474

Van-den-Bergh-Methode

- [Van-den-Bergh-Test](#)

Van-den-Bergh-Reaktion

- [Van-den-Bergh-Test](#)

Van-den-Bergh-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Van-den-Bergh-Methode](#); [Van-den-Bergh-Reaktion](#)

Englischer Begriff van den Bergh method; van den Bergh test

Definition Selektive kolorimetrische Quantifizierung von direkt reagierendem konjugiertem und indirekt, nach Zugabe eines Akzelerators reagierendem, Albumin-gebundenem Bilirubin unter Anwendung der Diazoreaktion (diazotierte Sulfanilsäure) nach Ehrlich (► [Ehrlich, Paul](#)).

Beschreibung Die von dem niederländischen Arzt A.A.H. van den Bergh (1869–1943, von 1918–1942 Leibarzt des im holländischen Exil lebenden letzten deutschen Kaisers Wilhelm II.) entwickelte Methode der selektiven kolorimetrischen Bestimmung (► [Kolorimetrie](#)) von konjugiertem (wasserlöslichen) und nichtkonjugiertem (Albumin-gebundenen) Bilirubin mit diazotierter Sulfanilsäure (4-Aminobenzolsulfonsäure, Reagenz nach Ehrlich) basiert auf der spezifischen Erfassung der unkonjugierten Fraktion erst nach Freisetzung aus der Albuminbindung durch Zugabe eines sog. Akzelerators (► [Bilirubin](#)). Der als Akzelerator dienende Alkohol (Methanol) bewirkt eine Präzipitation der Serumproteine und somit eine Freisetzung von Bilirubin aus der Albuminbindung. Die konjugierte Fraktion

reagiert (direkt) innerhalb von 30 Sekunden zum blauen Azofarbstoff. Zahlreiche Modifikationen der Mischung/Verdünnung von Serum, Diazoreagenz und Methanol (50 %) führten zu einer Optimierung der Methode ohne Proteinpräzipitation und zur Anwendung der ► [Photometrie](#). Damit hat van den Bergh die spezifische Erfassung der beiden differenzialdiagnostisch wichtigen Typen des Bilirubins möglich gemacht.

Literatur

- Malloy HT, Evelyn KA (1937) The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. J Biol Chem 119:481–490
- Van den Bergh AAH, Müller P (1916) Über eine direkte und eine indirekte Diazoreaktion auf Bilirubin. Biochem Zschr 77:90–103

Van-der-Waals-Kräfte

T. Arndt

Englischer Begriff Van der Waals forces

Definition Nach dem Physiker Johannes Diderik van der Waals (1837–1923) benannte Anziehungskräfte (Bindungskräfte) zwischen inerten Atomen bzw. gesättigten Molekülen mit einem temporär auftretenden (oszillierenden) Dipol.

Beschreibung Durch die Elektronenbewegungen in der Atomhülle kommt es zu zeitlich variierenden, unsymmetrischen Ladungsverteilungen im Atom. Die Folge ist ein temporärer Überschuss an negativer Ladung auf der einen und gleichzeitig ein Überschuss an positiver Ladung auf der anderen Seite des Atoms. Das Atom bildet einen temporären Dipol. Die Van-der-Waals-Kraft ist die elektrische Anziehungskraft zwischen zwei temporären Dipolen. Da die Dipolmomente sehr klein sind, ist die resultierende elektrische Anziehung sehr schwach und hat nur eine äußerst geringe Reichweite. Damit die Van-der-Waals-Kräfte überhaupt wirksam werden können, müssen sich zwei Atome bzw. zwei Moleküle sehr nahe kommen. Diese Annäherung ist umso „schwieriger“ (statistisch unwahrscheinlicher) je mehr kinetische Energie diese haben, also je höher die Temperatur ist. Mit steigender molarer Masse und/oder Oberfläche nehmen die Van-der-Waals-Kraft bzw. der Einfluss der Van-der-Waals-Bindung auf die Wechselwirkung von Molekülen zu. Deshalb sind innerhalb und zwischen großen Molekülen wie Peptiden und Proteinen z. T. ausgeprägte Van-der-Waals-Bindungen zu beobachten. Sie sind oft von großem Einfluss für die Struktur des Einzelmoleküls oder von Molekülaggregaten.

Literatur

Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1992) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

Vanillinmandelsäure

► [Katecholamine](#)

Van-Kampen-Zijlstra-Lösung

► [Transformationslösungen zur Hämoglobinbestimmung](#)

Van Slyke, Donald Dexter

O. Müller-Plathe

Lebensdaten Niederländischstämmiger amerikanischer Biochemiker, geboren am 29. März 1883 in Pike, New York, USA, gestorben am 4. Mai 1971 in Garden City, New York, USA.

Verdienste Direktor des Labors am Rockefeller Institute for Medical Research in New York. Bedeutendster Vertreter der Klinischen Chemie (► [Klinische Chemie](#)) in den USA in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Entwickelte eine Fülle von analytischen Methoden, unter anderem den bekannten „Manometrischen Apparat“ für die O₂- und CO₂-Bestimmung im Blut, und erarbeitete grundlegende Ergebnisse auf dem Gebiet des Säure-Basen- und Elektrolytstoffwechsels (► [Säure-Basen-Stoffwechsel](#); ► [Elektrolyte](#)).

Literatur

Peters JP, van Slyke DD (1931) Quantitative clinical chemistry. I. Interpretations, 1. Aufl. Bailliére, Tindall & Cox, London, S 1–1173

Peters JP, van Slyke DD (1932) Quantitative clinical chemistry. II. Methods, 1. Aufl. Williams and Wilkins, Baltimore, S 1–981

Rosenfeld L (1999) Donald Dexter van Slyke (1833–1971). An oral biography. Clin Chem 45:703–713

V-Antigen

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

Synonym(e) [Ces](#); [Hrv](#); [ISBT 004.010](#); [RH10](#)

Englischer Begriff V antigen

Beschreibung V-Antigen gehört zum ► [Rhesus-Blutgruppensystem](#) und hat eine Antigenfrequenz von 1 % (Kaukasier) bzw. 30 % (Menschen mit dunkler Hautfarbe). Das Antigen ist auf dem RHCE-Polypeptid lokalisiert. Anti-V-Antikörper treten meist im multispezifischen Serum auf, meist in Assoziation mit Anti-D-Antikörpern (► [Anti-D-Prophylaxe](#)).

Van Weemen, Bauke

► [Engvall, Eva](#)

Variabilität

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

Synonym(e) [Dispersion](#); [Streuung](#)

Englischer Begriff dispersion; variability

Definition Die Variabilität bezeichnet das Auftreten von Unterschieden zwischen Individuen einer ► [Grundgesamtheit](#) bzw. in der ► [Stichprobe](#).

Beschreibung Die Variabilität bezeichnet die Eigenschaft, dass beobachtete Messwerte (► [Messwert](#)) voneinander abweichen. Die Größe der Variabilität erfasst man durch Streuungsmaße. Es sollte deutlich zwischen der Streuung im Sinne von Variabilität und ihrem Maß (z. B. der ► [Standardabweichung](#) oder der ► [Varianz](#)) unterschieden werden.

Literatur

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

Variabilität, interindividuelle

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

Englischer Begriff interindividual variability; between-groups variability

Definition Die interindividuelle Variabilität beschreibt die ► [Variabilität](#) zwischen Individuen verschiedener Gruppen.

Variabilität, intraindividuelle

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

Englischer Begriff intraindividual variability; within variability

Definition Die intraindividuelle Variabilität beschreibt die
 ▶ **Variabilität** wiederholter Messungen innerhalb eines Individuums.

Variable

▶ **Merkmal**

Variable number of tandem repeats (VNTRs)

J. Arnemann

Synonym(e) VNTR

Englischer Begriff variable number of tandem repeats; VNTR

Definition In den nicht kodierenden Bereichen der DNA finden sich u. a. repetitive DNA-Abschnitte, die hochrepetitiv als Satelliten-DNA oder mittelrepetitiv als Mikrosatelliten- oder Minisatelliten-DNA definiert sind.

Beschreibung Wenn Minisatelliten tandemartig angeordnet sind und in der Anzahl der Wiederholungen variieren, bezeichnet man diese als „variable number tandem repeats“ (VNTR; variable Anzahl an ▶ **Tandem Repeats**). Die eigentlichen Basis-Repeats sind meist recht kurz und bestehen z. B. aus 6–8 einfachen Nukleotidabfolgen, die sich dann variabel wiederholen und in der Gesamtlänge intraindividuelle Unterschiede ergeben können.

Eine Abfolge von mehreren unterschiedlichen VNTR-Typen ergibt somit für eine Person ein individuenspezifisches Muster, was als DNA-Fingerprint bezeichnet wird und für forensische Fragestellungen Anwendung findet.

Literatur

Roewer L (2013) DNA fingerprinting in forensics: past, present, future. *Investig Genet* 4:22–32

Variantenblock

▶ **Haplotyp**

Varianz

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

Englischer Begriff variance

Definition Die Varianz ist definiert als die mittlere quadratische Abweichung der Messergebnisse vom arithmetischen Mittelwert.

Beschreibung Die Varianz ist ein ausreißeranfälliges Maß für die Stärke der ▶ **Variabilität** in den Messergebnissen (▶ **Messergebnis**). Die Einheit der Varianz ist gegeben als das Quadrat der Einheit der ursprünglichen Messergebnisse. Da eine Maßzahl mit der gleichen Maßeinheit wie die ursprünglichen Messergebnisse wünschenswert ist, wird an Stelle der Varianz häufig deren Quadratwurzel, die ▶ **Standardabweichung**, verwendet.

Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass formal die mittlere quadratische Abweichung in der Form

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

angegeben werden kann. Aus statistischen Gründen ist jedoch statt durch n durch $(n-1)$ zu teilen. Bei großen Stichproben wird sich kaum ein numerischer Unterschied ergeben; bei kleinen Stichproben kann der Unterschied jedoch erheblich sein.

Literatur

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

Varianz, gepoolte

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

Englischer Begriff pooled variance



Definition Die gepoolte Varianz misst die gemeinsame **Variabilität** innerhalb von 2 oder mehr Stichproben (**Stichprobe**), deren Messergebnisse (**Messergebnis**) miteinander kombiniert werden sollen.

Beschreibung Im allgemeinen Fall von k Stichproben mit Stichprobenumfängen n_1, \dots, n_k ergibt sich die gepoolte Varianz als eine Art „fallzahlgewichtete Mittelung“ der Stichprobenvarianzen s_1^2, \dots, s_k^2 (**Varianz**) der k einzelnen Stichproben:

$$S_p^2 = \frac{(n-1) \times s_x^2 + (m-1) \times s_y^2}{n+m-2}$$

Literatur

Glantz SA (1992) Primer of biostatistics, 3. Aufl. McGraw-Hill, New York

Varianzanalyse

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

Synonym(e) ANOVA

Englischer Begriff analysis of variance

Definition Die Varianzanalyse ist ein statistisches Verfahren, das den Einfluss eines oder mehrerer Einflussfaktoren, deren Ausprägungen in Kategorien vorliegen, auf eine stetige Zielvariable, untersucht.

Beschreibung Die beobachteten Werte der Zielvariablen werden durch ein lineares statistisches Modell (**Modell, statistisches**) beschrieben, in dem neben den zufälligen Fehlern der beobachteten Werte die Haupteffekte (**Haupteffekt**) der Einflussfaktoren sowie die Wechselwirkungseffekte (**Wechselwirkungseffekt**) der Kombinationen der Einflussfaktoren modelliert werden.

In der Varianzanalyse wird die Gesamtvarianz aufgeteilt in die **Varianz**, die sich durch das statistische Modell, d. h. durch die Unterschiede zwischen den verschiedenen Kategorien der Einflussvariablen, erklären lässt und die restliche Varianz, die nicht durch das statistische Modell erklärt werden kann. Die restliche Varianz schließt die Varianz innerhalb der Kategorien einer Einflussvariable ein.

Das Ziel der Varianzanalyse besteht darin, zumeist mithilfe eines statistischen Tests (**Test, statistischer**) nachzuweisen, ob die verschiedenen Kategorien eines oder mehrerer Ein-

flussfaktoren eine statistisch signifikante Wirkung auf die Zielvariable haben.

Als **Prüfgröße** für die Varianzanalyse wird der Quotient aus der Varianz, die durch das Modell erklärt wird und der restlichen Varianz herangezogen.

Literatur

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

Variationskoeffizient

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

Englischer Begriff coefficient of variation

Definition Der Variationskoeffizient (VK) ist definiert als Quotient von **Standardabweichung** s_x und Absolutbetrag des arithmetischen Mittelwerts \bar{x} der Messergebnisse:

$$VK = \frac{s_x}{|\bar{X}|}$$

Beschreibung Der Variationskoeffizient ist ein auf den arithmetischen Mittelwert (**Mittelwert, arithmetischer**) bezogenes dimensionsloses Maß für die Stärke der **Variabilität** in den Messergebnissen. Er wird in der Regel als Prozentzahl angegeben. Der Variationskoeffizient eignet sich insbesondere zum Vergleich der relativen Genauigkeit verschiedener Messreihen und wird daher gelegentlich auch als relative Standardabweichung bezeichnet.

Literatur

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

Varizella-Zoster-Viren

W. Stöcker

Synonym(e) VZV

Englischer Begriff Varizella-zoster virus

Beschreibung des Erregers Familie: *Herpesviridae*; Subfamilie: *Alphaherpesviridae*; Art: Varicella-Zoster-Virus. VZV wird auch als humanes Herpes-Virus 3 (HHV-3) bezeichnet.

Erkrankungen Varizellen (Windpocken) und Herpes zoster (Gürtelrose). Die ► **Viren** werden durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion von Mensch zu Mensch übertragen. VZV gelten als besonders kontagiös („Windpocken“), deshalb ist die natürliche Durchseuchung sehr hoch (bei 20-Jährigen 80–90 %). In Deutschland infizieren sich jedes Jahr 700.000 Menschen.

Bei der Erstinfektion mit VZV kommt es zu einer Replikation der Viren in den regionalen Lymphknoten, und nach 4–6 Tagen zu einer ersten Virämie. Eine zweite virämische Phase leitet das Prodromalstadium ein, mit unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Fieber und Abgeschlagenheit. Durch Befall der Haut und Schleimhäute kommt es anschließend zu einem schubweise auftretenden Exanthem (makulös, papulös, vesikulös, verkrustet; typisch ist das Vorliegen aller Stadien nebeneinander, im Gegensatz zu den Pocken mit gleichförmigen Effloreszenzen). Vielfältige Komplikationen:

- Cerebellitis (1:4000)
- Enzephalitis (1:25.000)
- Meningitis
- Thrombozytopenie
- Pneumonie
- Bakterielle Sekundärinfektionen

Die Komplikationsrate ist besonders hoch bei Kindern ≤ 1 Jahr, sie sinkt im Kleinkindalter ab und steigt mit dem vierten Lebensjahr wieder an. Für abwehrgeschwächte Patienten können Varizellen lebensbedrohlich sein. Die Therapie erfolgt bei leichten Verläufen symptomatisch, bei Bedarf auch mit Virostatika.

Infizieren sich seronegative Frauen (Prävalenz um 5 % in Europa) in den ersten 20 Schwangerschaftswochen (SSW), kommt es bei 2 % der Kinder dieser Frauen (600 Fälle pro Jahr in Deutschland!) zu einem fetalen (kongenitalen) Varizellen-Syndrom, mit Mikrozephalie, Katarakt, Mikrophthalmie, Chorioretinitis, Hypoplasie der Extremitäten, Hautdefekten, Fehlbildungen des Intestinal- und Urogenitaltrakts sowie Skelett- und Muskelhypoplasien.

Konnataler (neonataler) Varizellen entwickeln das Neugeborene in den ersten 2 Lebenswochen, wenn die Mutter innerhalb der letzten 3 SSW an Varizellen erkrankt war. Die Erkrankung wird durch fehlende mütterliche Antikörper sowie ein unreifes Immunsystem des Neugeborenen begünstigt. Unbehandelt besteht eine Letalität von bis zu 30 %.

In Deutschland ist jährlich mit etwa 40–90 Fällen konnataler Varizellen zu rechnen.

Postnatale Varizellen treten nach dem 12. Lebensstag auf. Während bei reifgeborenen Kindern meist keine Komplikationen zu erwarten sind, können sie bei Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen einen schweren Verlauf nehmen.

Herpes zoster (Gürtelrose) entsteht durch die Reaktivierung persistierender Viren in den Nervenganglien, mit der Folge einer lokalisierten Neuritis in Verbindung mit typischen Effloreszenzen und Schmerzen im entsprechenden Dermatom (75 % Thoraxbereich). Komplikationen sind Post-Zoster-Neuralgien, Zoster-Meningoenzephalitis und bakterielle Superinfektionen. Bei Immunsupprimierten kann der Zoster langwierig verlaufen und rezidivieren.

Seit 2004 wird in Deutschland von der Ständigen Impfkommission die aktive Immunisierung gegen VZV empfohlen. Der attenuierte Lebendimpfstoff wird einzeln oder als Komponente der Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfung verabreicht. Auch Erwachsene mit negativem Serostatus können sich immunisieren lassen, insbesondere Frauen mit Kinderwunsch. Für die Impfung werden abgeschwächte Wildtypen eingesetzt, und man muss mit gelegentlichen Durchbruchinfektionen rechnen, die untypische Symptome bieten und milder verlaufen, aber dennoch kontagiös sein können. Sind seronegative Schwangere mit einer Infektionsquelle in Berührung gekommen, sollten sie innerhalb 96 (besser 48) Stunden passiv immunisiert werden. Frauen im gebärfähigen Alter ohne VZV-Immunität sollten nicht in einem Kindergarten arbeiten (Abhilfe: aktive Schutzimpfung vor Beginn einer Schwangerschaft).

Analytik Direktnachweis: Möglich ist die elektronenmikroskopische Darstellung der Viren. Die Virusanzüchtung ist aufgrund der Labilität des VZV zeitaufwendig (1–4 Wochen) und schwierig. Die ► **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)** zeichnet sich demgegenüber durch bessere Sensitivität (90 %; ► **Sensitivität, diagnostische**) und Spezifität (99 %; ► **Spezifität, diagnostische**) aus.

Serologie: Etabliert sind indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) und ► **Enzymimmunoassay** (u. a. ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, Chemilumineszenz-Immunoassays). Die Quantifizierung erfolgt in internationalen Einheiten eines WHO-Standardserums.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Untersucht werden Bläscheninhalt, Gewebe, Fruchtwasser, bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (bei Pneumonie) und Liquor (bei Verdacht auf Varizellen-Enzephalitis), für die PCR auch Abstriche aus untypischen Läsionen, insbesondere bei Immunsupprimierten. Das Material sollte bis zur Weiterverarbeitung bei +4 bis +8 °C aufbewahrt werden. Direktnachweise sind innerhalb von 24 Stunden durchzuführen. 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 Spezifische Antikörper lassen sich bei Varizellen etwa 3–4 Tage nach dem Ausbruch des Exanthems nachweisen. Bei primären Infektionen findet man in der Regel zunächst spezifische Antikörper der Klassen IgM und IgA. Eine Serokonversion oder ein signifikanter Titeranstieg des spezifischen IgG innerhalb von 7–10 Tagen bestätigen die Diagnose. Bei einer Reaktivierung kommt es meist zu einem starken Anstieg spezifischer Antikörper der Klasse IgA. Die Bestimmung der Avidität des spezifischen IgG ist ebenfalls etabliert und hilft, primäre von sekundären Infektionen serologisch zu differenzieren.

In die Differenzialdiagnose sind Infektionen mit anderen neurotrophen Viren, Herpes-simplex-Viren (► [Herpes-simplex-Viren 1 und 2](#)), Pocken und blasenbildenden Autoimmundermatosen einzubeziehen. Die Serologie spielt eine wichtige Rolle bei der Immunitätsbestimmung vor und während der Schwangerschaft.

Akute Erkrankungen an Varizellen sind laut Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.

Literatur

- Marre R, Mertens Th, Trautmann M, Zimmerli W (Hrsg) (2008) Varizellen (Windpocken). *Klinische Infektiologie*, 2. Aufl. Urban und Fischer, München, S 715–718
- Robert-Koch-Institut Berlin. RKI-Ratgeber für Ärzte (2016) Herpes zoster (Gürtelrose), 30.03.2016, Windpocken. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Varizellen.html. Zugegriffen am 15.03.2017
- Wutzler P (2002) Herpesviren: Herpes-simplex-Virus Typ1 und 2, Varicella-Zoster-Virus. In: Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg) *Medizinische Virologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder*, 1. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart, S 378–381

Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

H. Fiedler

Synonym(e) VEGF

Englischer Begriff vascular endothelial growth factor, vascular permeability factor

Definition Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF oder auch VEGF-A) gehört zur „Platelet-derived growth factor“-Familie (mit einem Zystinknoten) und zusammen mit dem plazentaren Wachstumsfaktor (► [Plazentarer Wachstumsfaktor](#)) und VEGF-B, VEGF-C und VEGF-D zu einer eigenen Subfamilie. VEGF(-A) existiert in 5 Splicevarianten, wovon VEGF121 und VEGF165 zirkulierende Formen sind. Andere Isoformen (145, 189 und 219 Aminosäuren) sind gebunden an ► [Heparansulfat-Proteoglykane](#) und an Korezeptoren, wie Neuropilin. VEGF-C und VEGF-D sind über die VEGF-Rezeptoren-2 und -3 an der Lymphangiogenese beteiligt (Mutationen führen zu Lymphangiomyomatose mit Lymphödem).

Beschreibung VEGF(-A) wird in fast allen Organen, besonders auch in Tumorzellen, sowie besonders unter dem Einfluss von Hypoxie (stimuliert durch den „hypoxia-inducible factor-1“) und von Entzündungen exprimiert. Es bindet mit hoher Affinität an 2 Rezeptortyrosinkinasen: VEGFR-1 (Flt-1) und den funktionell wichtigeren Kinasedomänrezeptor (KDR, Flk-1, CD309 oder VEGFR-2). Die extrazelluläre Spliceform von VEGFR-1 wird als sFlt-1 (► [Fms-like tyrosine kinase 1, lösliche](#)) sezerniert und blockiert als Decoy-Rezeptor die Funktionen von VEGF-A.

Neben antiapoptotischen, mitogenen und permeabilitätserhöhenden Aktivitäten, wirkend auf das vaskuläre Endothel, fördert VEGF die embryonale Vasculogenese und später die adulte Angiogenese unter physiologischen und pathophysiologischen (Sauerstoffmangel, paraneoplastische Syndrome) Bedingungen: Proliferative und Neugeborenenretinopathie nach Absetzen der Sauerstoffbeatmung, diabetische Retinopathie, feuchte Altersmakuladegeneration, rheumatoide Arthritis, Tumoren und deren Metastasen. Erhöhte Konzentrationen sollen beim Mammakarzinom und Nierenzellkarzinom für eine schlechtere Prognose sprechen. Das seltene POEMS-Syndrom mit erhöhtem VEGF umfasst Polyradikuloneuropathie, Plasmazellenneoplasie, Sklerose der Knochen und Megalgie von Organen. In der Schwangerschaft wird VEGF durch sFlt-1 gebunden, wodurch es zu Schwellungen der Endothelzellen im Glomerulum kommt und die Entwicklung einer Präeklampsie begünstigt wird. Da vor und während einer Präeklampsie sFlt-1 stark ansteigt, werden durch die Bindung von VEGF und PlGF deren ungebundenen Konzentrationen reduziert. In der Gefäßwand fördert VEGF die Produktion von Stickstoffmonoxid und damit die Vasodilatation.

Die Messung der Konzentration von zirkulierendem VEGF ist bisher nicht standardisiert und stark abhängig von Präanalytik und vom verwendeten Test wegen Antikörperspezifität, Isoformen von VEGF und Interferenz mit VEGF-bindenden Molekülen (sFlt-1, Heparin, α_2 -Makroglobulin). Konzentrationen im Serum sind wesentlich höher als im Plasma, weil bei der Gerinnung VEGF freigesetzt wird. Zur Vermeidung der Sekretion von VEGF aus Thrombozyten,

Granulozyten und Monozyten sollte CTAD-Lösung bei der Blutentnahme eingesetzt werden. Neben RIA und ELISA für Gesamt-VEGF kann mit Capture-Assays das freie VEGF bestimmt werden: Gesamt-Plasma-VEGF etwa 3–25 µg/L, freies VEGF 9–15 ng/L, Urin Median ca. 2,0 ng/mg Kreatinin. Rezeptorbindungsassays und Bioassays (Wachstum endothelialer Zellen in vitro) sind auf die Forschung begrenzt.

Monoklonale Antikörper (Bevacizumab, Avastin) gegen VEGF wurden seit 2004 für die antiangiogenetische Behandlung von Metastasen bei Kolon-, Lungen- und Brustkrebs zugelassen und in abgewandelter Form (Lucentis) bei der feuchten Makuladegeneration angewendet. Andere Therapiemöglichkeiten sind Inhibitoren von Tyrosinkinase (Axitinib, Sunitinib).

Proangiogenetische Therapien mit VEGF, „fibroblast growth factor“ und PDGF („platelet-derived growth factor“) werden zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit und der peripheren Verschlusskrankheit erprobt.

Literatur

Jelkmann W (2001) Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. Clin Chem 47:617–623
 Meo S, Dittadi R, Gion M (2005) Biological variation of vascular endothelial growth factor. Clin Chem Lab Med 43:342–343
 Okamoto Y, Nagai T, Nakajo I et al (2008) Determination of age-related changes in human vascular endothelial growth factor in the serum and urine of healthy subjects. Clin Lab 54:173–177
 Shibuga M (2013) Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions and pathological roles in various diseases. J Biochem 153:13–19

Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor-1

► [fms-like tyrosine kinase 1, lösliche](#)

Vasoaktives intestinales Polypeptid

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) VIP

Englischer Begriff vasoactive intestinal polypeptide

Definition Niedermolekulares, mit höchsten Konzentrationen in ZNS und Gastrointestinaltrakt vorkommendes Neuropeptid, das ein breites Spektrum systemischer und gastrointestinaler Wirkungen und klinische Relevanz für die

Differenzialdiagnose persistierender profuser Diarrhoe, Verner-Morrison-Syndrom und VIP-Tumoren (VIPom) besitzt.

Molmasse 3,326 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das ubiquitär verteilte VIP ist ein saures, lineares Polypeptid von 28 Aminosäuren (Molmasse 3,326 kDa), das aufgrund N-terminaler, struktureller Homologien Mitglied der Sekretin-Glukagon-Peptid-Familie (► [Sekretin](#); ► [Glukagon](#)) ist. Es kommt mit höchsten Konzentrationen in ZNS und Gastrointestinaltrakt vor, dort in Nervenfasern vom Ösophagus bis zum Kolon in allen Gewebsschichten. Höchste Gewebekonzentrationen im distalen Dünndarm und Kolon. Weiteres Vorkommen in Herz, Lunge, Hypophyse, Niere und Milz. Synthese in neuroendokrinen Zellen und pankreatischen D-Zellen. Die Regulationsmechanismen sind nicht genau bekannt, wahrscheinlich führen Nahrungsaufnahme (salz-, fettreiche Kost, Alkohol) und Vagusreizung zur Freisetzung. Inaktivierung während einer Leberpassage.

Halbwertszeit Ca. 1 Minute.

Funktion – Pathophysiologie VIP besitzt ein breites Spektrum parakriner und neuroendokriner, intestinaler und extraintestinaler Wirkungen, die folgende Tabelle fasst die Stoffwechselwirkungen des vasoaktiven intestinalen Polypeptids zusammen:

Intestinal	Extraintestinal
↑ Wasser- und Ionensekretion	↑ Lipolyse
↑ Pankreassekretion	↑ Glykogenolyse
↑ Galleffluss	↑ Relaxation der glatten Muskulatur der Gefäße, des Darm- und Urogenitaltrakts
↑ Chloridsekretion	↑ Immunglobulinsynthese
↓ Gastrinsekretion	↑ Hormonsekretion
↓ Magensäure-sekretion	Neurotransmitterfunktion (Kotransmitter von Acetylcholin)
↓ Natriumresorption	

Überproduktion bei VIP-sezierenden Tumoren (VIPome) führt zu persistierenden profusen Durchfällen mit Stuhlmengen von 1–10 L und Hypokaliämie, dem Verner-Morrison-Syndrom (bekannt als pankreatische Cholera oder WDHA = Wasserdiarrhoe mit Hypokaliämie und Achlorhydrie).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Plasma mit Proteaseinhibitor-(Aprotinin-)Zusatz (0,5 mL Trasylol auf 10 mL Blut), eiskühlt.

Präanalytik Nüchternplasma, sofortige Kühlung in Eis, Zentrifugation unmittelbar nach Blutentnahme bei 4 °C und Lagerung bei –20 °C.

Analytik ► [Immunoassay](#), Variationskoeffizient ca. 15 %.



Referenzbereich – Erwachsene <50 ng/L (<15 pmol/L), im Liquor etwa 10-fach höhere Konzentration.

Referenzbereich – Kinder S. Erwachsene

Indikation

- Differenzialdiagnose der persistierenden profusen Diarrhoe mit Hypokaliämie
- Diagnose des Verner-Morrison-Syndroms (WDHA-Syndrom)
- Diagnostik und therapeutische Verlaufskontrolle des VIPoms

Interpretation Extreme Erhöhung der Plasmakonzentration bei VIPomen (0,6–9,0 µg/L), Konzentrationserhöhungen bei Verner-Morrison-Syndrom (WDHA-Syndrom), Ganglioneuroblastom, pankreatischer Inselzellhyperplasie, medullärem Schilddrüsenkarzinom, multipler endokriner Neoplasie, Leberzirrhose.

Diagnostische Wertigkeit VIP-Plasmakonzentration hat die bestmöglichen diagnostischen Kriterien für die Diagnostik des Verner-Morrison-Syndroms (WDHA-Syndrom) bzw. des VIPoms. In der Differenzialdiagnostik der profusen, permanenten wässrigen Diarrhoe in Verbindung mit Hypokaliämie, Hypochlorhydrie, Dehydratation, Hypotonie und Haut-Flushing (Vasodilatation) kommt der VIP-Bestimmung entscheidende Bedeutung zu. Das sehr seltene VIPom ist zu über 80 % im Pankreas lokalisiert, der Rest hat ein Glioneuroblastom oder VIP-sezernierende Phäochromozytome, Neurofibrome und kleinzellige Bronchialkarzinome zur Ursache.

Literatur

- Deng G, Jin L (2017) The effect of vasoactive intestinal peptide in neurodegenerative disorders. *Neurol Res* 39(1):65–72
- Mekhjian HS, O’Dorisio TM (1987) VIPoma Syndrome. *Semin Oncol* 14:282–291

Vasopressin

- [Antidiuretisches Hormon](#)

Vaspin

T. Arndt

Englischer Begriff visceral adipose tissue-derived serin protease inhibitor

Definition Ein zu den Adipokinen (► [Adipokine](#)) gehörendes, endokrin wirksames, die Zielzellen gegenüber Insulin sensibilisierendes Produkt des weißen Fettgewebes.

Beschreibung Vaspin wurde u. a. aus viszeralem Fettgewebe von Ratten eines Typ-II-Diabetes-Modells beschrieben. Es sensibilisiert Zielzellen gegenüber Insulin. Vaspingaben lösten im mesenteralen und subdermalen weißen Fettgewebe oberser Mäuse eine verminderte Expression von ► [Tumornekrosefaktor-α](#), ► [Leptin](#) und ► [Resistin](#) aus. Vaspin wird im Menschen eine Bedeutung für die Entwicklung von Fettsucht und Stoffwechselstörungen zugeschrieben. Hohe Vaspinkonzentrationen sollen protektiv bzgl. Ausbildung einer Insulinresistenz sein. Ein Zusammenhang zwischen der Vaspinproduktion in periaortalem Fettgewebe und der Ausbildung einer Atherosklerose werden diskutiert. Aktuelle Studien untersuchen u. a. die Relevanz von Serum-Vaspinkonzentrationen zur Detektion einer Insulinresistenz oder für die Ausbildung atherosklerotischer Plaques in den Blutgefäßen. Vaspinmessungen waren nicht zur Detektion einer Insulinresistenz in nichtschwangeren und schwangeren Frauen geeignet. Patienten mit instabiler Angina pectoris zeigten im Vergleich zu solchen mit stabiler Angina pectoris um etwa die Hälfte verminderte Plasma-Vaspinkonzentrationen (Mittelwerte 0,4 vs. 0,9 ng/mL; Methode ► [Enzymimmunoassay](#)) und zusätzlich eine reduzierte Vaspin-mRNA-Expression der mononuklearen Zellen des peripheren Blutes. Die Plasma-Vaspinkonzentration korrelierte zusätzlich negativ mit der Schwere der Koronararterienerkrankung. Es bleibt abzuwarten, ob sich Vaspin als Kenngröße (► [Kenngröße, klinisch-chemische](#)) zur Detektion und Schweregradabschätzung einer atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankung oder als Marker (► [State-Marker](#)) einer Insulinresistenz (und/oder Obesitasrisikos) etablieren kann.

Literatur

- Giomisi A et al (2011) Serum vaspin levels in normal pregnancy in comparison with non-pregnant women. *Eur J Endocrinol* 164:579–583
- Li H et al (2011) Vaspin plasma concentrations and mRNA expressions in patients with stable and unstable angina pectoris. *Clin Chem Lab Med* 49:1547–1554

Vaterschaftsnachweis

- [Vaterschaftstest](#)

Vaterschaftstest

J. Arnemann

Synonym(e) [Vaterschaftsnachweis](#)

Englischer Begriff paternity testing

Definition Beim Vaterschaftstest werden von minimal 2 Individuen, dem Kind und einem potenziellen biologischen Vater definierte, variable STRs (► [Short Tandem Repeat \(STR\)](#)) als DNA-Fingerprinting getestet und die DNA-Profile hinsichtlich Übereinstimmung miteinander verglichen.

Beschreibung Während in den Anfängen der Vaterschaftstestung noch recht unsichere Verfahren wie AB0- und HLA-Typisierung oder gar anthropometrische Verfahren eingesetzt wurden, führte die DNA-Typisierung zu größter Zuverlässigkeit und Aussagekraft. Für die DNA-Typisierung, auch genetischer Fingerabdruck genannt, werden weltweit definierte VNTRs („variable number tandem repeats“) und STRs („short tandem repeats“) zur Testung eingesetzt. In der Regel werden 8–15 VNTRs/STRs mittels ► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#) amplifiziert und meist mittels ► [Kapillarelektrophorese](#) auf die Fragmentlänge getestet. Die ermittelten Fragmentlängen sind zwischen den unterschiedlichen Laboren vergleichbar und werden neben der Vaterschaftsermittlung auch in der Forensik zur Täterermittlung eingesetzt. Die eingesetzten Marker sind hinreichend variabel, um ein Individuum mit einer nahezu absoluten Sicherheit zu typisieren. Bei der Auswertung des Vaterschaftstests muss in der DNA des Kindes jeweils ein paternales Allel jeden Markers als Bestätigung der Paternität nachweisbar sein.

In Deutschland unterliegt die DNA-Vaterschaftstestung mit Veröffentlichung des Gendiagnostikgesetzes von 2009 (s. ► [Gendiagnostikgesetz \(GenDG\)](#)) starken Einschränkungen. So darf eine entsprechende DNA-Testung nur von spezialisierten und nach ISO/IEC 17025 zertifizierten Experten durchgeführt werden. Die Probenentnahme, z. B. als Mundschleimhautabstrich, muss unter Aufsicht, beispielsweise durch einen Arzt, erfolgen, um juristisch verwendet werden zu können. Für die Durchführung muss obligat das Einverständnis beider Elternteile vorliegen, ansonsten droht eine Geldstrafe. Eine vorgeburtliche Vaterschaftstestung ist verboten, Ausnahmen hierbei sind sexueller Missbrauch und Vergewaltigung. Ein Mann, bei dem die Vaterschaft ausgeschlossen wurde, hat nach deutschem Recht gegenüber dem Kind keine rechtlichen Verpflichtungen und keine Unterhaltsleistungen mehr.

Formell kann auch ein Mutterschaftstest in gleicher Weise durchgeführt werden.

Literatur

Brinkmann B (2004) Forensische DNA Analytik. Dtsch Arztebl 101:34–35

VAW

► [Verfahrensanweisung](#)

VDGH

► [Verband der Diagnostica-Industrie e.V.](#)

Vea

► [Vel-Antigen](#)

Ve-Antigen

► [Vel-Antigen](#)

VEGF

► [Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor](#)

VEGFR-1

► [fms-like tyrosine kinase 1, lösliche](#)

Vel-Antigen

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

Synonym(e) [ISBT 901.001](#); [Vea](#)

Englischer Begriff Vel antigen

Definition Das Vel-Antigen gehört zu den hochfrequenten Antigenen („public antigen“) und wird in der „901 series of high incidence antigens“ geführt.

Beschreibung Vel-Antigen-negative Erythrozyten werden mit einer Frequenz von 1:4000 Personen und 1:1500 Norweger und Schweden gefunden. Die Expression des Vel-Antigens auf adulten Erythrozyten ist variabel, wobei eine schwache Vel-Expression als Vel-negativ fehlinterpretiert werden kann. Das Vel-Antigen ist bei der Geburt noch nicht voll entwickelt. Es sind sowohl Vel-Antikörper vom IgG- als auch vom IgM-Typ beschrieben worden. Hämolytische Transfusionsreaktionen sind in der Literatur beschrieben worden. Das Vel-Antigen konnte als ein integrales Membranprotein mit einer molekularen Masse von 8,7 kDa identifiziert werden, das von dem SMIM1-Gen auf Chromosom 1 kodiert wird.

Venter, Craig John

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Lebensdaten Amerikanischer Biochemiker, geboren am 14. Oktober 1946 in Salt Lake City, Utah, USA.

Verdienste Craig John Venter publizierte bereits während seiner Promotion über 10 hochrangige wissenschaftliche Arbeiten. Er gründete im Jahr 1998 das Biotechnologieunternehmen Celera Corp., das sich u. a. mit der vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms beschäftigte. 2001 publizierte Venters Arbeitsgruppe eine vorläufige Gesamtsequenz und Kartierung des humanen Genoms (► [Whole-Genome Sequenzierung \(WGS\)](#)) und hat damit den internen Wettstreit mit dem seit 1990 laufenden, staatlich finanzierten internationalen Humangenomprojekt (HGP) gewonnen. Zu diesem Erfolg trug auch die von Venter eingesetzte, sich vom Vorgehen des HGP unterscheidende Strategie der Hochdurchsatzsequenzierung (Shotgun-Sequenzierung) bei. In die von Venter im Jahr 2005 gegründete Firma Synthetic Genomics Inc. brachte er mehrere Tausend Patente ein, um sich u. a. der Nutzung der Ergebnisse in den Biowissenschaften und Medizin zu widmen. Venter gelang es auch, 2007 ein komplettes bakterielles Genom zu synthetisieren. Für diese wissenschaftlichen Leistungen erhielt er zahlreiche Auszeichnungen, u. a. den World Health Award (2002), den Paul-Ehrlich-und-Ludwig-Darmstädter-Preis (2002) und die National Medal of Science USA (2009).

Literatur

Venter CJ (2009) Entschlüsselt: Mein Genom, mein Leben. S.Fischer Verlag, Frankfurt am Main

Ventil-Filter

► [Trennhilfen](#)

Ventrikelliquor (V-Liquor)

► [Liquor cerebrospinalis](#)

Veraschung

T. Arndt

Synonym(e) [Schwefelsäure-Aufschluss](#)

Englischer Begriff ashing

Definition Bezeichnet die oxidative Zerstörung von organischen Substanzen wie Kohlenhydraten und Proteinen durch Erhitzen bis zur Aschebildung.

Beschreibung Hierfür werden die organischen Bestandteile von Gewebeproben, Blut oder Urin, unter definierten Bedingungen, d. h. bei relativ niedrigen Temperaturen unter Zusatz von oxidierenden Substanzen in sauerstoffhaltiger Atmosphäre, aufgeschlossen („verascht“). Eine klassische Anwendung der Veraschung ist die Bestimmung des Stickstoffgehalts der Nahrung (Stickstoffaufnahme) sowie in Stuhl, Urin und Haaren (Stickstoffverlust) im Rahmen von Stickstoffbilanzuntersuchungen (► [Kjeldahl-Methode](#)). Eine weitere Anwendung ist die Bestimmung des Aschegehalts in Lebensmitteln.

Literatur

di Giorgio J (1974) Nonprotein nitrogenous constituents. In: Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW (Hrsg) Clinical chemistry principles and technics. Harper & Row Publishers, Hagerstown

Verband der Diagnostica-Industrie e.V.

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [VDGH](#)

Englischer Begriff German Association of the Diagnostics Industry

Definition Der VDGH dient als Wirtschaftsverband der Vertretung und Förderung der gemeinsamen Interessen seiner Mitglieder aus der Diagnostica-Industrie.

Beschreibung Der Verband wurde im Juni 1977 von 13 in Deutschland tätigen Diagnostica-Firmen gegründet. Gegenwärtig hat er rund 100 Mitgliedsfirmen, die mehr als 90 % des in Deutschland getätigten Diagnostica-Umsatzes auf sich vereinigen. Der VDGH dient als Wirtschaftsverband sowohl der Vertretung wie auch Förderung der gemeinsamen Interessen seiner Mitglieder. Diese sind

- Entwicklung und Produktion von In-vitro-Diagnostica, Reagenzien und Analysengeräten,
- Hersteller von Tests/Geräten zur Qualitätskontrolle in der Pharma- und Lebensmittelindustrie,
- Zulieferer von Vorprodukten für die Diagnostica-Industrie, auch von Software,

die einen Sitz in Deutschland haben und selbst oder durch eine Mutterfirma im industriellen Ausmaß produzieren.

Seit seiner Gründung setzt sich der VDGH ein für Planungssicherheit durch transparente und mittelfristig konstante Rahmenbedingungen, ein dem Bedarf der Patienten angemessenes Volumen an Laborleistungen, eine der Leistung der Industrie angemessene Bezahlung der Produkte und Dienstleistungen und Raum für Innovationen. Dies erfolgt durch Interessenvertretung gegenüber Politik, Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Darstellung des Nutzens der In-vitro-Diagnostica gegenüber der Öffentlichkeit, kompetente Beratung und Unterstützung der Mitglieder bei allgemeinen wirtschaftlichen und regulatorischen Fragen, Beobachtungen des politischen und wirtschaftlichen Umfeldes und Information der Mitglieder über relevante Entwicklungen und die Beschaffung detaillierter Marktdaten. Ein wichtiges Anliegen seiner Tätigkeiten und satzungsgemäßen Aufgaben ist von Beginn an auch der Austausch mit den Vertretern der wissenschaftlichen Fachgesellschaften im Bereich der ► [Laboratoriumsmedizin](#) und Klinischen Chemie (► [Klinische Chemie](#)) sowie den einschlägigen Berufsverbänden.

Adresse:

VDGH Verband der Diagnostica-Industrie e.V.
Neustädtische Kirchstraße 8
D-10117 Berlin
Tel: 030 20059940
Fax: 030 20059949
E-Mail: vdgh@vdgh.de

Literatur

<http://www.vdgh.de>

Verdichtetes Chromatin

- [Heterochromatin](#)

Verdoglobin

- [Sulfhämoglobin](#)

Verdünnungsreihe, arithmetische

G. Schumann

Englischer Begriff arithmetical serial dilution

Definition Verfahren zur Verdünnung einer gelösten Substanz. Entsprechend einer arithmetischen Reihe ist die Differenz der Konzentration zweier aufeinanderfolgender Verdünnungsstufen konstant.

Beschreibung Bei der arithmetischen Verdünnung werden alle Verdünnungsstufen direkt aus der Stammlösung hergestellt.

Verdünnungsreihe, geometrische

G. Schumann

Englischer Begriff geometrical serial dilution

Definition Verfahren zur Verdünnung einer gelösten Substanz. Entsprechend einer geometrischen Reihe ist der Quotient der Konzentration zweier aufeinanderfolgender Verdünnungsstufen konstant.

Beschreibung Nach der Herstellung der ersten Verdünnungsstufe aus einer Stammlösung wird jede weitere Verdünnungsstufe aus der vorhergehenden Verdünnungsstufe hergestellt.

Vereinbarter Wert

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff conventional quantity value; conventional value of a quantity; conventional value

Definition Größenwert, der durch Vereinbarung einer Größe für einen vorgegebenen Zweck zugewiesen wird (Brinkmann 2012). Beispiel: Normalfallbeschleunigung $g_n = 9,80665 \text{ m/s}^2$. Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Vererbung, X-chromosomale rezessive und dominante

► [X-chromosomale Vererbung](#)

Verfahrensanweisung

U. Zimmermann und A. Steinhorst

Synonym(e) [VAW](#); [Verfahrensrichtlinien](#)

Englischer Begriff (standard-)procedure; SOP

Beschreibung Verfahrensanweisungen sind verbindliche Richtlinien mit der Zielsetzung, die allgemeinen Festlegungen im ► [Qualitätsmanagement](#) (QM)-Handbuch im Detail darzulegen und zu ergänzen. Es handelt sich dabei häufig um eine Beschreibung von abteilungsübergreifenden Maßnahmen/Abläufen, die das Funktionieren und die Wirksamkeit des Qualitätsmanagementsystems sicherstellen sollen.

Sie haben häufig den Charakter von Durchführungsbestimmungen für die im QM-Handbuch gemachten Festlegungen und gehören, neben dem QM-Handbuch und den Arbeitsanweisungen, zu den 3 Dokumentationsebenen eines Qualitätssicherungssystems.

Literatur

Hocheimer N (2002) Das kleine QM-Lexikon. Wiley-VCH, Weinheim

Verfahrensrichtlinien

► [Verfahrensanweisung](#)

Verfälschungstoffe

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff adulterants

Definition Substanzen, die von Probanden/Patienten meist benutzt werden, um den Nachweis von Drogen (► [Drogenscreening](#)) zu erschweren bzw. um trotz Abusus einen negativen Untersuchungsbefund zu erzeugen.

Beschreibung Verfälschungstoffe spielen eine bedeutende Rolle beim ► [Immunoassay](#) zum Drogennachweis. Es werden u. a. eingesetzt: Seife, WC-Reiniger, Chromatverbindungen, Nitrit. Manche Verfahren erlauben eine Prüfung auf das Vorliegen von Verfälschungstoffen („sample check“). Bei Verdacht ist zumindest die Bestimmung von pH (Seifenzusatz?), Kreatinin oder Osmolalität (verdünnter Urin?) und Temperaturmessung der angeblich frisch gelassenen Urinprobe (s. ► [Urinproben](#)) (mitgebrachte Probe: Temperatur $<32 \text{ }^\circ\text{C}$) erforderlich.

Literatur

Külpmann WR (2004) Drug screening: Actual status, pitfalls and suggestions for improvement. J Lab Med 28:317–325

Verfügbarkeit

O. Colhoun

Englischer Begriff availability

Definition Merkmal des ► [Labor-EDV-Systems](#), seiner Geräte und Komponenten, zur Nutzung bereitzustellen und Nutzern Zugang zu gewähren.

Beschreibung Im medizinischen Labor spielt vor allem die Dauer der Verfügbarkeit eine Rolle. Nach der allgemeinen Definition der Verfügbarkeit von EDV-Systemen, wonach diese mindestens der Zeitspanne entsprechen soll, in der die Komponente tatsächlich benötigt wird, dürfte im Krankenhauszentrallabor kein Ausfall der Labor-EDV vorkommen. In der Praxis ist daher eine Ausfallsicherung bereitzustellen (gespiegelter Server, mindestens doppelte Auslegung wichtiger Hardwarekomponenten wie Festplatten, Netzteile, Netzkarte).

Querverweise ► [Uptime](#)

Vergewaltigungsdrogen(-tropfen)

► [KO-Tropfen](#)

Vergiftungszentralen in Deutschland

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Giftzentralen; Giftinfozentralen; Giftnotrufzentralen

Englischer Begriff poison information centers in Germany

Definition Die Vergiftungszentralen in Deutschland beraten und informieren bei Vergiftungs- und Vergiftungsverdachtsfällen an allen Tagen des Jahres rund um die Uhr. Es ist ein Service für Apotheker, Ärzte und Laien.

Adressen:

1. Berlin (Berlin und Brandenburg)

Giftnotruf Berlin
Giftnotruf der Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
D-12203 Berlin
Tel.: 030 19240
Internet: <http://www.giftnotruf.de>

2. Göttingen

Giftinformationszentrum-Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein (GIZ-Nord)
Zentrum Pharmakologie und Toxikologie
Universitätskliniken Göttingen
Robert Koch-Str. 40
D-37075 Göttingen
Tel.: 0551 19240 (für die Bevölkerung), 0551 383180 (für med. Fachpersonal)
Fax: 0551 3831881
E-Mail: giznord@med.uni-goettingen.de
Internet: <http://www.giz-nord.de>

3. Bonn

Informationszentrale gegen Vergiftungen
Zentrum für Kinderheilkunde
Adenauerallee 119
D-53113 Bonn
Tel.: 0228 2873 2111 oder 0228 2873 333
Fax: 0228/2873 314
E-Mail: gizbn@ukb.uni-bonn.de
Internet: www.meb.uni-bonn.de/giftzentrale

4. Mainz

Beratungsstelle bei Vergiftungen
II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
D-55131 Mainz
Tel.: 06131 19240 und 232467
Fax: 06131 176605
E-Mail: mail@giftinfo.uni-mainz.de
Internet: www.giftinfo.uni-mainz.de

5. Homburg

Universitätskliniken
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Informations- und Beratungszentrum für Vergiftungsfälle
Kirrberger Straße
D-66421 Homburg/Saar
Tel.: 06841 19240
Fax: 06841 164017 oder 1168314
E-Mail: giftberatung@uks.eu
Internet: www.uniklinikum-saarland.de

6. Erfurt

Gemeinsames Giftinformationszentrum der Länder Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen
Nordhäuser Straße 74
D-99089 Erfurt
Tel.: 0361 73073.
Fax: 0361 7307317
E-Mail: shared.ggiz@t-online.de
Internet: www.ggiz-erfurt.de

7. Freiburg

Universitätskinderklinik
Informationszentrale für Vergiftungen
Mathildenstr. 1
D-79106 Freiburg
Tel.: 0761 19240 oder 2704361
Fax: 0761 2704457
E-Mail: giftinfo@uniklinik-freiburg.de
Internet: www.ukl.uni-freiburg.de/kinderkl/viz/homede.htm

8. München

Giftnotruf München
Toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik
Ismaninger Str. 22
D-81675 München
Tel.: 089 1924.
Fax: 089 41402467
E-Mail: tox@Irz.tum.de
Internet: www.toxinfo.org

9. Nürnberg

Toxikologische Intensivstation der II. Medizinischen Klinik im Städt. Klinikum
Flurstr. 17
D-90419 Nürnberg

Fax: 0911 3982205
 E-Mail: giftnotruf@klinikum-nuernberg.de
 Internet: www.giftinformation.de

Vergleichsbedingung

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff intermediate precision condition of measurement; intermediate precision condition

Definition Messbedingung bei Vorliegen einer Menge von Bedingungen, die dasselbe ► [Messverfahren](#), denselben Messort und wiederholte Messungen (► [Messung](#)) an demselben Objekt oder ähnlichen Objekten über ein längeres Zeitintervall umfasst, aber auch andere sich ändernde Bedingungen einschließen kann (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Vergleichsbedingung, erweiterte

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff reproducibility condition of measurement; reproducibility condition

Definition Messbedingung bei einer Menge von Bedingungen, die unterschiedliche Messorte, Bediener, Messsysteme (► [Messsystem](#)) und wiederholte Messungen (► [Messung](#)) an demselben oder an ähnlichen Objekten umfasst (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Vergleichsgrenze

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff reproducibility limit

Definition Wert, unter dem oder gleich dem der Betrag der Differenz zwischen zwei unter Vergleichsbedingungen (► [Vergleichsbedingung](#)) gewonnenen Ermittlungsergebnissen mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % erwartet werden kann.

Literatur

DIN 58985 (2003) Entscheidungsgrenzen. Beuth-Verlag, Berlin

Vergleichspräzision

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff intermediate measurement precision

Definition ► [Messpräzision](#) bei einer Menge von Vergleichsbedingungen (► [Vergleichsbedingung](#)) (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin
 DIN ISO 5725-2: 1994/Cor.1: 2002

Vergleichspräzision, erweiterte

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff measurement reproducibility; reproducibility

Definition ► [Messpräzision](#) unter erweiterten Vergleichsbedingungen (► [Vergleichsbedingung](#)) (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Vergleichswert

► [Vorwert](#)

Verhältnis-Skala

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Ratio-Skala](#)

Englischer Begriff ratio scale

Definition Eine Verhältnis-Skala besteht aus einem geordneten Satz von Werten. Jeder Wert besteht aus einem Zahlenwert multipliziert mit einer Maßeinheit. Der Nullpunkt der Skala entspricht dem natürlichen Nullwert der Messgröße, sodass ein gleich großes Verhältnis zwischen 2 Skalenwerten einem gleichen Größenverhältnis der Messgrößen entspricht. Beispiel: Skala der Stoffmengenkonzentration von Natriumionen im Blutplasma.

Literatur

Rigg JC, Brown SS, Dybkaer R et al (1995) Compendium of terminology and nomenclature of properties in clinical laboratory sciences. International Union of Pure and Applied Chemistry and International Federation of Clinical Chemistry/Blackwell, Oxford

Verifizierung

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff verification

Definition Erbringung eines objektiven Nachweises, dass eine Betrachtungseinheit die spezifizierten Anforderungen erfüllt (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

VerifyNow

► [Ultegra rapid platelet function assay](#)

Verlaufskontroldiagnostik

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff trend-monitoring diagnosis

Definition Diagnostik, bei der die Messergebnisse (► [Messergebnis](#)) von Proben (► [Probe](#)) aus dem gleichen System (z. B. Urin, venöses Blut) von ein und derselben Person, die in zeitlichem Abstand gewonnen wurden, darauf hin geprüft werden, ob sie sich statistisch signifikant unterscheiden.

Anmerkung: Die Messergebnisse gelten als signifikant verschieden, wenn ihre absolute Differenz größer als die kritische Differenz (► [Differenz, kritische](#)) ist (s. a. ► [Longitudinalbeurteilung](#)).

Literatur

DIN 58985 (2003) Entscheidungsgrenzen. Beuth-Verlag, Berlin

Verlaufskontrolle klinisch-chemischer Messgrößen

► [Longitudinalbeurteilung](#)

Verlust, neutraler

B. Güssregen

Englischer Begriff neutral loss

Beschreibung In der ▶ [Massenspektrometrie](#) wird die Abspaltung ungeladener Moleküle wie z. B. H₂O oder CO als neutraler Verlust bezeichnet.

Vermeidung von Harnsteinbildung

▶ [Steinmetaphylaxe](#)

Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen

▶ [Strahlenschutzverordnung](#)

Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen

▶ [Biostoffverordnung](#)

Verordnungen und Vorschriften in der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik

W. G. Guder

Englischer Begriff order/decree; regulations; directives

Definition Durch Gesetze oder übergeordnete Instanzen geregelte Direktiven zur Durchführung eines Vorgangs (hier in der Laboratoriumsmedizin).

Beschreibung Die in der präanalytischen Phase (▶ [Präanalytische Phase](#)) der ▶ [Laboratoriumsmedizin](#) geltenden gesetzlichen Regelungen und Vorschriften betreffen im Wesentlichen den Umgang mit potenziell infektiösem Material beim Bearbeiten, Versand und der Weitergabe (▶ [Versand von Proben](#)) sowie die Gefahrenstoffverordnungen zur Vermeidung von Schädigungen der damit betrauten Personen (▶ [Gefahrstoffpiktogramme](#)).

Die in der Präanalytik verwendeten Materialien unterliegen Vorschriften der Standardisierung und Normen, die durch EN-Normen beschrieben sind. Im Bereich des Qualitätsmanagements (▶ [Qualitätsmanagement](#)) sind ebenso wie bei der Durchführung der externen Qualitätssicherung (▶ [Qualitäts-](#)

[sicherung, externe](#)) EN-Normen zur Durchführung auch präanalytischer Prozesse enthalten.

Bei Bluttransfusionen sind die Richtlinien zur Immunhämatologie und das Transfusionsgesetz, bei allen anderen medizinischen Untersuchungen die ▶ [Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen](#) relevant.

Literatur

- Bundesärztekammer (1992) Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Immunhämatologie, in der Mikrobiologie. <http://www.bundesaerztekammer.de/Richtlinien/Labor> (Jan 2018)
- Bundesärztekammer (2008) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dt Ärztebl 105:C301–C315
- DIN, EN, ISO 15189 (2007) Medizinische Laboratorien – Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz. Beuth-Verlag, Berlin
- EN 829 (1996)) In vitro diagnostic systems. Transport packages for medical and biological specimens. Requirements, tests. European Committee for Standardization (CEN), Brüssel
- Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (2012). <http://www.gesetze-im-internet.de/tfg/>. Zugegriffen im Jan 2018

Versand von Proben

W. G. Guder

Synonym(e) [Blutversand](#); [Probenversand](#); [Postversand von Proben](#); [Urinversand](#)

Englischer Begriff mailing samples; posting samples

Definition Vorschriften, die beim Versand von diagnostischen Proben über Land, in der Luft und mit der Post zu beachten sind.

Beschreibung Beim Versand von diagnostischen oder anderen biologischen oder medizinischen Untersuchungsgütern sind die Vorschriften bezüglich der Verpackung und Beschriftung zu beachten. Die Absender von Untersuchungsgut (▶ [Untersuchungsgut, biologisches](#)) müssen sicherstellen, dass die Sendungen derart verpackt sind, dass sie den Bestimmungsort in gutem Zustand erreichen und während des Transports keinerlei Gefahr für Mensch, Tier und Umwelt darstellen. Bei Sendungen von infektiösem Material muss auf der Aufschriftseite links neben der Anschrift der auffällige Vermerk „Untersuchungsgut – Vorsicht infektiös“ angebracht sein. Für grenzüberschreitenden Verkehr ist diese Aufschrift in französischer Sprache „Matières Biologiques Perissables“ erforderlich. Die haftrechtlichen Folgen trägt grundsätzlich

der Absender. Das Versand- und Transportwesen akzeptiert nur Verpackungen, die folgendem Inhalt entsprechen:

- Innenverpackung für das Untersuchungsgut
- Aufsaugendes Material
- Außenverpackung als Schutzgefäß für das Probengefäß
- Versandhülle, die mit den entsprechenden Zeichen für medizinisches oder biologisches Untersuchungsgut bezeichnet sind

Über Mehrverpackungen in Kisten und Metallbehältern informiert die Gefahrstoffverordnung Straße und Eisenbahn GGVS oder GGVE (► [Gefahrstoffpiktogramme](#)).

Dazu gibt es noch ein allgemeines Zeichen für „Gefahr durch biologisches Material“, das auch beim Versand von menschlichem Untersuchungsmaterial anzubringen ist. Dies ist durch Europäische Gesetzgebung einheitlich in Europa gültig.

Literatur

- Deutsche Post AG (2010) Regelungen über den Postversand von medizinischem und biologischem Untersuchungsgut. <http://www.suesse.de/service/postversand-medizinisches-biologisches-untersuchungsgut/2017>
- EN 829 (1996) In vitro diagnostic systems. Transport packages for medical and biological specimens. Requirements, tests. European Committee for Standardization (CEN), Brüssel
- Guder WG, Narayanan S (Hrsg) (2015) Sample transport, treatment after arrival, storage and disposal. In: Preexamination Procedures in Laboratory Medicine. Berlin/Boston: Walter de Gruyter, S 251–263
- Thurm V, Tschäpe H (2001) Gefahrgutrechtliche Voraussetzungen für den Versand von Diagnostischen Proben, Bakterienkulturen u. a. infektiösen Materialien. Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 44:823–828
- United Nations (2005) Recommendations on the transport of dangerous goods. Model regulations, 14th rev edn. UN, New York/Geneva

Versandverpackungen

- [Versand von Proben](#)

Verschachtelte PCR

- [Nested-PCR](#)

Verschleppung

G. Schumann

Englischer Begriff carry-over

Definition Übertragung von Probenbestandteilen zwischen verschiedenen Proben (► [Probe](#)) oder die unbeabsichtigte Übertragung von Reagenzien auf die Proben (DIN 58936-2).

Beschreibung Die Verschleppung von Probenmaterial oder Reagenzien (probenbezogene und/oder probenunabhängige Verschleppung) kann entweder aufgrund des verschleppten Materials (Probe, Diluent, Reagenzien) oder nach dem Ort, an dem die Verschleppung stattfindet (Probengefäß, Waschstation, Probenaufnahmesystem, Pipettiersystem), klassifiziert werden. Verschleppung von Reagenz oder Probenmaterial kann zu falsch niedrigen (z. B. durch Verdünnungseffekt), falsch hohen (z. B. durch Analyteintrag) und/oder daraus resultierend falsch negativen oder falsch positiven Messergebnissen führen. Die Messsysteme sind deshalb regelmäßig und dokumentiert auf Verschleppung zu prüfen.

Literatur

- Haeckel R (1988) Recommendations for the definition and determination of carry-over effects. J Autom Chem 10:181–183
- Haeckel R (1993) Evaluation Methods in Laboratory Medicine. VCH, Weinheim, S 259–264
- Qualitätsmanagement in der Laboratoriumsmedizin (2001) Teil 2: Begriffe zur Qualität und Anwendung von Untersuchungsverfahren. Beuth-Verlag, Berlin. DIN 58936-2, 3.1.2.1

Verschlusskappe

W. G. Guder

Synonym(e) [Deckel](#); [Stopfen](#); [Schraubverschluss](#)

Englischer Begriff closure; stopper; screw closure

Definition Vorrichtung zum Verschluss von ► [Probenröhrchen](#) und -behältern, auch zum Verschluss nach Öffnung des ersten Verschlusses.

Beschreibung Verschlüsse von Probengefäßen erfüllen folgende Funktionen und sollten folgende Bedingungen erfüllen:

- Abdichtung der Proben gegenüber Kontaminationen von außen
- Abdichtung gegen Verluste der Proben durch Verdunstung und Undichtigkeit
- Vermeidung von Zusätzen, die das Ergebnis der Messung beeinflussen (weder Störgrößen noch Kontaminationen)
- Stabilität während einer maximal zulässigen Zentrifugation und Lagerung

- Durchstechbarkeit an entsprechenden Analysegeräten mit Wiederverschluss bei Entfernung der Nadel

Dies wurde durch verschiedene Verschlüsse erreicht: Gummistopfen mit Dach, Gummistopfen mit umgebender Kappe, Schraubverschluss mit durchstechbarer Membran, Aluminiumfolie mit aufklebendem Rand (inzwischen zurückgezogen).

Literatur

Kataloge der Firmen BD, Kabe, Greiner-Bio One, Sarstedt, Terumo

Versilberung

- ▶ [Gomori-Färbung](#)

Verstärker-Mutation

- ▶ [Driver-Mutation](#)

Verteiler

- ▶ [Hub](#)

Verteilerliste

- ▶ [Verteilung von Proben](#)

Verteilinformationen

- ▶ [Verteilung von Proben](#)

Verteilung, statistische

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

Englischer Begriff distribution

Definition Eine statistische Verteilung beschreibt das gehäufte und nicht gehäufte Auftreten von Messergebnissen (▶ [Messergebnis](#)) in der ▶ [Grundgesamtheit](#).

Beschreibung Statistische Verteilungen bilden die Grundlage für die Berechnung von Konfidenzintervallen (▶ [Konfidenzintervall](#)) bzw. für die Durchführung statistischer Tests (▶ [Test, statistischer](#)) im Rahmen der induktiven Statistik (▶ [Statistik, induktive](#)). Man unterscheidet 2 Klassen von Verteilungen: diskrete Verteilungen und stetige Verteilungen.

Diskrete Verteilungen sind dadurch charakterisiert, dass die Anzahl der möglichen verschiedenen Messergebnisse abzählbar ist. Das bekannteste Beispiel für eine diskrete Verteilung ist die ▶ [Binomialverteilung](#).

Stetige Verteilungen hingegen zeichnen sich dadurch aus, dass in einem bestimmten Messbereich zumindest theoretisch jeder beliebige Wert ein Messergebnis sein kann. Zu den wichtigsten stetigen Verteilungen zählen die ▶ [Normalverteilung](#) sowie die ▶ [Log-Normalverteilung](#) (logarithmische Normalverteilung).

Literatur

Glantz SA (1992) Primer of biostatistics, 3. Aufl. McGraw-Hill, New York

Verteilung von Proben

O. Colhoun

Englischer Begriff distribution

Definition Direktion der ▶ [Primärprobe](#), Herstellung, Kennzeichnung und Verteilung der Aliquots auf unterschiedliche Arbeitsplätze und Organisation der Arbeitslisten (s. ▶ [Arbeitsliste](#)) bzw. Arbeitsplätze.

Beschreibung Im Laboratorium mit zentraler Probenverteilung kommt die vom Einsender befüllte Primärprobe (Mutterprobe) zunächst an den zentralen Probenverteilplatz. Nach Scannen des Probenbarcodeetiketts werden für alle Arbeitsplätze, die Anforderungen aus diesem Muttergefäß abzarbeiten haben, Arbeitslisten und Beschickungssequenzen durch die ▶ [Labor-EDV](#) entsprechend der Arbeitsplatzdefinitionen in den Stammdaten aufgebaut. Entsprechend der benötigten Menge können Probenbarcodes für Tochtergefäße (Tochterproben nach Aliquotierung der Mutterprobe) gedruckt werden. Bei Bedarf lassen sich parallel zu den Arbeitslisten oder an Stelle dieser Verteilungslisten drucken, welche die Informationen für die zentrale Probenverteilung zusammenfassen.

Verteilungsvolumen

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff volume of distribution

Definition Das Verteilungsvolumen (V) ist das Volumen, in dem sich die Prüfsubstanz verteilt, wenn man die fiktive Anfangskonzentration im Plasma zugrunde legt:

$$V = \frac{D}{y}$$

D: Dosis; y: fiktive Anfangskonzentration.

Das Verteilungsvolumen ist größer als das Gesamtkörpervolumen, wenn die Prüfsubstanz sich in Geweben anreichert.

Literatur

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

Verträglichkeit, metrologische von Messergebnissen

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff metrological compatibility of measurement results; metrological compatibility

Definition Eigenschaft einer Menge von Messergebnissen (► **Messergebnis**) für eine ► **Messgröße** in der Weise, dass der Absolutwert der Differenz eines beliebigen Paares der Messwerte (► **Messwert**) aus 2 unterschiedlichen Messergebnissen kleiner ist als ein gewähltes Vielfaches der Standardmessunsicherheit dieser Differenz (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

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

Vertrauensintervall

► **Konfidenzintervall**

Vervielfältigung

► **Gen-Amplifikation**

Verwahrstück

► **Asservat**

Verwaltungssystem

► **KIS**

Verwerfungsbereich

► **Ablehnbereich**

Very low density lipoprotein

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) Lipoproteine sehr niedriger Dichte; Prä-β-Lipoproteine; VLDL

Englischer Begriff very low density lipoprotein

Definition VLDL sind triglyzeridreiche Lipoproteine mit einer Dichte <1,006 g/mL.

Struktur VLDL bestehen aus bis zu ca. 10 % Protein und ca. 90 % Lipiden, vorwiegend Triglyzeriden. Das Hauptprotein des VLDL ist das Apolipoprotein B-100.

Molmasse 5–100 × 10⁶ Da.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination VLDL werden in der Leber synthetisiert und sezerniert. Sie bestehen zu 5–10 % aus Protein, hauptsächlich ApoB-100. Daneben kom-

men noch C-Apolipoproteine und ApoE in relevanten Mengen in den VLDL vor. Die Lipide bestehen hauptsächlich aus Triglyzeriden (► [Triglyzeride](#)). ► [Phospholipide](#), Cholesterinester und ► [Cholesterin](#) kommen in geringen Mengen vor. Insulin hemmt die Produktion und Sekretion von VLDL. Im Plasma werden VLDL unter der Wirkung verschiedener Enzyme, vor allem der ► [Lipoproteinlipase](#), und Transferproteine zu IDL und LDL (► [Low density lipoprotein](#)) umgewandelt.

Halbwertszeit Die Halbwertszeit beträgt unter normalen Umständen 6–12 Stunden, kann aber in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen stark variieren.

Funktion – Pathophysiologie VLDL dienen dem Transport endogener Lipide von der Leber zu peripheren Organen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen VLDL-Cholesterin wird üblicherweise aus Serum oder Plasma, das nach 12 Stunden Nahrungskarenz abgenommen wurde, bestimmt. Zu beachten ist, dass die Werte bei Blutentnahme im Sitzen wegen Volumeneffekten um 5–10 % höher sein können als bei Entnahme im Liegen.

Probenstabilität Bei Raumtemperatur ist Serum/Plasma etwa 12 Stunden stabil, bei 4 °C ca. 7 Tage. Eingefrorenes Material ist wegen möglicher Aggregation der Partikel für die Analytik nicht geeignet.

Analytik Die Bestimmung der VLDL ist üblicherweise eine Bestimmung des VLDL-Cholesterins. Sie erfolgt mittels Ultrazentrifugation (► [Ultrazentrifuge](#)) bei einer Dichte (► [Dichte, spezifische und relative](#)) von 1,006 g/mL (Serumdichte) (► [Dichtegradientenzentrifugation](#)). Cholesterin kann entweder direkt in der Fraktion mit $d < 1,006$ g/mL, also dem Überstand, bestimmt oder aus der Differenz zwischen Gesamtcholesterin und der Cholesterinkonzentration in der Fraktion mit $d > 1,006$ g/mL errechnet werden. Da die quantitative Gewinnung der VLDL aus dem Überstand schwierig ist, wird üblicherweise der zweite Weg gewählt. Zu berücksichtigen ist, dass beide Ansätze ► [Chylomikronen](#) miteinbeziehen. Elektrophoretische Methoden zur quantitativen Bestimmung von VLDL bzw. VLDL-Cholesterin existieren, haben sich aber nicht allgemein durchgesetzt.

Konventionelle Einheit mg/dL.

Internationale Einheit mmol/L.

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

Referenzbereich – Erwachsene <40 mg/dL.

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

Indikation Diagnostik der familiären Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie).

Interpretation Neben der Serumtriglyzeridkonzentration bietet die VLDL-Cholesterinkonzentration mit Ausnahme der Patienten mit familiärer Dysbetalipoproteinämie keine zusätzliche klinische Information. Bei diesen Patienten ist der Quotient von VLDL-Cholesterin zu Triglyzeriden erhöht (>0,3 für die Einheit mg/dL), was dann zur Bestätigung der Diagnose durch eine Phäno- oder Genotypisierung des Apolipoprotein E führen sollte.

Vielelementanalyse

► [Multielementanalyse](#)

Vierfeldertafel

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

Synonym(e) [Kreuztabelle](#); [Kontingenztafel](#)

Englischer Begriff cross tabulation; 2×2 table

Definition Eine Vierfeldertafel ist eine Tabelle zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen 2 dichotomen Merkmalen (► [Merkmal](#)), d. h., jedes der Merkmale nimmt nur je 2 unterschiedliche Ausprägungen an.

Beschreibung Die möglichen Entscheidungen eines diagnostischen Tests (► [Test, diagnostischer](#)) lassen sich in einer Vierfeldertafel zusammenfassen (s. folgende Tabelle):

Testergebnis	Realität	
	Krank	Gesund
Positiv T^+	Richtige Entscheidung	Falsche Entscheidung Falsch-positiv
Negativ T^-	Falsche Entscheidung Falsch-negativ	Richtige Entscheidung

Liegen etwa im Rahmen eines Screenings die Ergebnisse eines diagnostischen Tests für eine geeignete ► [Stichprobe](#) von Patienten sowie die zugehörigen Informationen über den tatsächlichen Zustand der Erkrankung vor, beschreibt man die

beobachteten Häufigkeiten der möglichen Kombinationen in einer Vierfeldertafel (s. folgende Tabelle).

Beobachtete Häufigkeiten eines diagnostischen Tests:

Testergebnis (T)	Realität		Gesamt
	Krank	Gesund	
Positiv T ⁺	a	b	a + b
Negativ T ⁻	c	d	c + d
Gesamt	a + c	b + d	n

Literatur

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

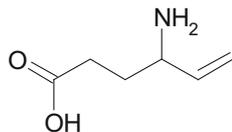
Vigabatrin

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff vigabatrin

Definition Antiepileptikum.

Struktur Strukturformel:



Molmasse 129,16 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Vigabatrin wird im Gastrointestinaltrakt rasch und vollständig resorbiert und zum größten Teil unverändert im Urin ausgeschieden.

Halbwertszeit 5–8 Stunden.

Pathophysiologie Vigabatrin wird zur Behandlung infantiler Spasmen sowie in Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit fokalen Anfällen eingesetzt, wenn andere Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren. Als Nebenwirkungen werden u. a. Benommenheit, Kopfschmerz, Psychosen und Verwirrtheit angegeben. Lebensbedrohliche toxische Effekte bei Überdosierung wurden bisher nicht beschrieben.

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

Analytik ► [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#), ► [GC-MS](#), LC-MS/MS.

Indikation Therapeutisches Drug Monitoring, Verdacht auf Intoxikation.

Interpretation Therapeutischer Bereich (S, P): 2–10 mg/L; toxisch: ab 20 mg/L (Hiemke et al. 2012); komatös-letal: unbekannt.

Literatur

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

Sabril®. Stand der Information 02/2014. In: FachInfo-Service. Rote Liste Service GmbH, Berlin

Vigneaud, Vincent du

W. Hubl

Lebensdaten Amerikanischer Biochemiker, geboren am 18. Mai 1901 in Chicago, gestorben am 11. Dezember 1978 in White Plains (New York). Vigneaud begann sein Studium im Jahr 1918 an der University of Illinois und wechselte 1926 an die Johns Hopkins University in Rochester und promovierte dort ein Jahr später. 1932 erhielt er den Ruf als Professor für Biochemie an die Washington University in St. Louis. Ab 1938 leitete er die biochemische Abteilung der Cornell University am Medical College (Ithaca, New York). Vigneaud arbeitete am Aufbau des Insulins (► [Insulin](#)) und identifizierte ► [Biotin](#) als Vitamin H, dessen Synthese ihm im Jahre 1942 gelang. 1950 konzentrierte er sich auf die Arbeiten zu den Hormonen des Hypophysenhinterlappens. Er ermittelte die Aminosäuresequenzen und konnte die Ringstruktur aufklären. 1967 emeritierte er.

Verdienste Vincent du Vigneaud isolierte und synthetisierte die Hypophysenhinterlappenhormone Oxytocin und Vasopressin (► [Antidiuretisches Hormon](#)). Im Jahr 1955 wurde ihm der Nobelpreis für Chemie für seine Arbeiten über die biochemisch bedeutsamen Schwefelverbindungen, insbesondere für die erste Synthese eines Polypeptidhormons (Oxytocin) verliehen. Er erhielt daneben im selben Jahr die Ehrendoktorwürde der Universitäten New York und Yale sowie 1960 der University of Illinois, ferner mehrere Ehrenmitgliedschaften, z. B. in der Royal Society of Edinburgh, in der Chemical Society und dem Royal Institute of Chemistry in London. Im Jahre 1948 erhielt er den Albert Lasker Award for

Basic Medical Research, 1955 die Chandler Medal der Columbia University und 1956 die Willard Gibbs Medal der American Chemical Society.

Literatur

- Hofmann, K (1987) Vincent du Vigneaud. A Biographical Memoir. National Academy of Sciences, Washington. S 543–595
 Nobel Lectures (1964) Chemistry 1942–1962. Elsevier Publishing Company, Amsterdam
 The Columbia Encyclopedia (2008) Vincent du Vigneaud. 6th edn. Columbia University Press, New York

VIM

- Internationales Wörterbuch der Metrologie

Vimentin

S. Holdenrieder und P. Stieber

Englischer Begriff vimentin

Definition Vimentin ist ein Filamentprotein, das in Zellen mesenchymalen Ursprungs Bestandteil des Zytoskeletts ist.

Struktur Das etwa 54 kDa schwere Vimentin gehört wie die Keratinfilamente, Neurofilamente und Lamine zur Gruppe der intermediären Filamente. Sie sind seilartige, widerstandsfähige Faserproteine mit einem Durchmesser von 8–10 nm und liegen zwischen den Aktinfilamenten und Mikrotubuli und bilden mit diesen das Zytoskelett.

Molmasse 54 kDa.

Indikation Histopathologische Diagnose von malignen Karzinomen mesenchymalen Ursprungs.

Interpretation Vimentin kann neben Zytokeratinen (► [Zytokeratin](#)) und Lamininen (► [Laminine](#)) als immunhistologischer Marker für die Charakterisierung und Differenzierung von verschiedenen malignen Tumoren, insbesondere von epithelialen, Adenokarzinomen und Sarkomen eingesetzt werden.

Die Bestimmung von Vimentin im Serum oder Plasma wird zur Tumordiagnostik nicht durchgeführt.

Literatur

- Fallert-Müller A (2000) Lexikon der Biochemie. Spektrum-Verlag, Heidelberg
 Lamerz R, Dati F, Feller AC et al (1988) Tumordiagnostik: Tumormarker bei malignen Erkrankungen. Behringwerke AG, Marburg

VIP

- [Vasoaktives intestinales Polypeptid](#)

Virales Kapsidantigen

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

Virchow, Rudolf Ludwig Karl

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Lebensdaten Deutscher Arzt, geboren am 13. Oktober 1821 in Schivelbein (Hinterpommern), gestorben am 5. September 1902 in Berlin.

Verdienste Studium der Medizin an der Militärärztlichen Akademie (Pépinière) in Berlin. Professor für pathologische Anatomie in Würzburg (1849–1856) und Berlin (ab 1856), entwickelte die Zellenlehre und begründete die Zellulärpathologie. Stellte den Grundsatz auf, dass die Zelle das letzte und kleinste Formelement aller lebendigen Erscheinungen im Gesunden wie im Kranken ist. Krankheit wird damit auf Zellveränderungen zurückgeführt. Mit der Zellulärpathologie wurden die herrschenden humoral- und neuropathologischen sowie vitalistischen Theorien überwunden und Krankheiten als Veränderungen physikalisch-chemischer Prozesse der Zellen aufgefasst. Zusätzlich viele Untersuchungen zur Thrombose und Embolie, zu malignen Tumoren, zur Anthropologie, Ethnologie und prähistorische Forschungen. Politische Aktivitäten als Abgeordneter im preußischen Landtag und als Stadtverordneter mit Schwerpunkten im kommunalen Gesundheitswesen, Schulwesen, Museumsaufbau u. a. Virchow gehört zu den universellsten Gelehrten der Geschichte.

Literatur

- Goschler C (2003) Rudolf Virchow – Mediziner – Anthropologe – Politiker. Böhlau Verlag, Köln

Viren

W. Stöcker und C. Krüger

Englischer Begriff viruses

Definition Viren sind obligate Zellparasiten, die keinen eigenen Stoffwechsel besitzen und für ihre Vermehrung auf lebende Wirtszellen angewiesen sind. Reife, extrazelluläre Viruspartikel werden als Virionen bezeichnet.

Beschreibung Mit einer Größe von 20–300 nm sind Virionen filtrierbar und lichtmikroskopisch unsichtbar. Virionen enthalten stets nur einen Typ von Nukleinsäure (DNA oder RNA) als Träger der genetischen Information. Die Nukleinsäure ist umgeben von einer Proteinhülle, dem Kapsid, das sich aus viruskodierten Kapsomeren zusammensetzt und gemeinsam mit dem Virusgenom das Nukleokapsid bildet. Bei einigen Virusarten ist das Nukleokapsid von einer Hülle aus einer Lipiddoppelmembran und viruskodierten Glykoproteinen umgeben. Häufig lagern sich die Glykoproteine zu Oligomeren zusammen und ragen als sog. Spikes aus der Hülle heraus. Zusätzliche Proteine mit struktureller, regulatorischer oder enzymatischer Funktion kommen nur in bestimmten Viren vor. Komplexe Strukturelemente (Kern, Mitochondrien, Ribosomen) bzw. Stoffwechselsysteme zu Proteinsynthese oder Energiegewinnung sind nicht vorhanden.

Zur Vermehrung beanspruchen Viren daher den Stoffwechselapparat lebender Zellen, wobei die erforderlichen Syntheseprogramme durch das Virusgenom kodiert werden. Die Virusreplikation umfasst folgende Schritte: Adsorption des Virus an Rezeptoren der Wirtszelloberfläche, Penetration in die Zelle, Freisetzung der viralen Nukleinsäure, Synthese viraler Nukleinsäuren und Proteine, Assemblierung des Nukleokapsids, Freisetzung von Viruspartikeln durch Exozytose oder Lyse der Wirtszelle.

Viren sind häufig hoch spezialisiert auf bestimmte Organismen, Zellen oder Gewebe. Sie sind Auslöser zahlreicher Infektionskrankheiten (z. B. Influenza, Röteln, Masern, AIDS), zu denen auch bestimmte Krebserkrankungen gehören (z. B. Zervixkarzinom, Burkitt-Lymphom, Kaposi-Sarkom).

Die Klassifikation der Viren basiert u. a. auf folgenden Kriterien:

- Art der Nukleinsäure: RNA, DNA
- Konfiguration der Nukleinsäure: einzelsträngig, doppelsträngig
- Symmetrie des Nukleokapsids: kubisch, helikal, komplex
- Ort der Replikation: Zellkern, Zytoplasma
- Vorhandensein einer Hülle
- Größe des Virions

- Antigene Eigenschaften der Kapsid- und Hüllproteine
- Anwesenheit viraler Enzyme, z. B. Neuraminidase, Polymerase, reverse Transkriptase
- Vorkommen spezifischer Nukleinsäuresequenzen
- Wirtsspektrum: Menschen, Tiere, Pflanzen, Algen, Pilze, Protozoa, Bakterien
- Gewebetropismus: respiratorisch, enterotrop, neurotrop

Analytik Viruspartikel können elektronenmikroskopisch visualisiert und identifiziert werden. Virale Nukleinsäuren sind mittels PCR (DNA), RT-PCR (RNA) oder In-situ-Hybridisierung diagnostizierbar. Zum Nachweis von Virusproteinen werden Antigen-ELISA, direkte Immunfluoreszenz, ▶ **Western blot**, Hämagglutination oder Enzymbestimmungen eingesetzt. Die Anzucht von Viren ist in Zellkulturen, bebrüteten Hühnereiern oder Versuchstieren möglich. Ggf. kann bei infizierten Kulturzellen eine verstärkte Proliferation oder ein zytopathischer Effekt (Einschlusskörperchen, Synzytienbildung, Zellabrundung, Lyse) beobachtet werden. Der indirekte Virusnachweis erfolgt über die Bestimmung viruspezifischer Antikörper im Wirtsorganismus durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**), ELISA (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**), ▶ **Immunblot** (Western Blot, Linienblot), ▶ **Neutralisationstest**, Hämagglutinationshemmtest, Komplementbindungsreaktion, ▶ **Radioimmunoassay** oder ▶ **Immunpräzipitation**. Für den Nachweis virusinfizierter Zellen können Lymphozytentransformationstests durchgeführt werden.

Diagnostische Wertigkeit Durch den direkten Nachweis und die Isolierung von Viren können akute Virusinfektionen oft schon vor der Etablierung einer Immunantwort und dem Ausbruch der Krankheit diagnostiziert werden. Direkte Nachweismethoden werden auch angewandt, um unklare serologische Befunde abzuklären oder den Erfolg einer antiviralen Therapie zu beurteilen. Der Nachweis viruspezifischer IgM-Antikörper ist ein wesentlicher Hinweis auf eine akute Primärinfektion, ebenso wie die Serokonversion oder ein signifikanter Titeranstieg des spezifischen IgG. Das Vorliegen niedrig avider IgG-Antikörper ist charakteristisch für frische Infektionen. Die Bestimmung von Antikörpern der Klasse IgA ist nur bei Infektionen mit bestimmten Virusarten diagnostisch relevant (z. B. mit Enteroviren, Influenza, RSV).

Indirekte Immunfluoreszenz und ▶ **Enzymimmunoassay** stellen aufgrund ihrer hohen Sensitivität, einfachen Handhabung und Automatisierbarkeit wichtige Standardverfahren in der Infektionsserologie dar und ermöglichen quantitative Antikörperbestimmungen. Western Blots haben wegen ihrer hohen Spezifität einen besonderen Stellenwert als Bestätigungstests. Bei einer Virusinfektion des ZNS kann man den Erreger oft direkt im Liquor nachweisen, oder man findet intrathekal synthetisierte erregerspezifische Antikörper.

Literatur

Strauss JH, Strauss EG (2002) Viruses and human disease, 1. Aufl. Academic, San Diego, S 1–374

Virionen

- ▶ Viren

Virologie und Infektionsepidemiologie

- ▶ Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie, Fachärztin/Facharzt für

Virozyten

- ▶ Lymphozyten, gereizte

Virtuelle Maschine (VM)

- ▶ Virtueller Server

Virtueller Server

O. Colhoun

Synonym(e) Virtuelle Maschine (VM)

Englischer Begriff virtual server; virtual machine

Definition Nachbildung eines Rechnersystems.

Beschreibung Der Begriff virtueller Server oder auch virtuelle Maschine bezeichnet die Erstellung einer softwarebasierten (virtuellen) Komponente anstatt einer hardwarebasierten (physischen). Es lassen sich auf diese Weise z. B. Server des Laborinformationssystems virtualisieren. Vorteile sind die geringeren Kosten für Hardware und deren Pflege: Viele Server sind nicht ausgelastet, was zu Serverwildwuchs und unnötiger Komplexität führt. Die Servervirtualisierung erlaubt eine Ausführung mehrerer Betriebssysteme auf einem einzigen physischen Server als virtuelle Maschinen, von

denen jede Zugriff auf die zugrunde liegenden Ressourcen des Servers hat. Die Virtualisierung ermöglicht eine schnellere Workload-Bereitstellung, dadurch gesteigerte Anwendungsperformance und eine höhere Verfügbarkeit.

Viruslast bei Hepatitis

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

Visfatin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) PBEF; Pre-B-cell colony enhancing factor

Englischer Begriff visfatin

Definition Zu den Adipo(zyto)kinen gehörendes, hormonell wirksames, bevorzugt im viszeralen Fettgewebe des Körpers exprimiertes und in das Blut sezerniertes Glykoprotein mit Insulin-mimetischer Wirkung, das vermutlich an der Pathogenese des metabolischen Syndroms beteiligt ist.

Beschreibung Das kürzlich isolierte, besonders im viszeralen und nicht im subkutanen Fettgewebe exprimierte Adipo(zyto)kin Visfatin korrespondiert zu dem früher isolierten „pre-B-cell colony-enhancing factor“ (PBEF), ein 52 kDa großes Zytokin (▶ Zytokine) der Lymphozyten (▶ Lymphozyt). In Abhängigkeit vom Umfang des viszeralen Fettgewebes steigen seine Expressionsstärke und die Plasmakonzentration an, so dass die zirkulierende Visfatinkonzentration die intraabdominale Obesitas widerspiegelt. Neben der bevorzugten Expression im viszeralen Fettgewebe ist es auch nachgewiesen worden in Skelettmuskel, Leber, Knochenmark und Lymphozyten (hier PBEF). Die Expressionsstärke wird durch Zytokine wie Interleukin-1 β (▶ Interleukin-1); ▶ Tumornekrosefaktor- α und ▶ Interleukin-6 sowie durch Lipopolysaccharide verstärkt, was eine mögliche Bedeutung von Visfatin im Rahmen der Sepsis nahe legt. Funktionell weist Visfatin Insulin-mimetische Wirkungen mit ▶ Glukose-senkendem Effekt auf. Es bindet an den Insulinrezeptor und verstärkt die Insulinwirkung. Neben dieser möglichen endokrinen Funktion werden Visfatin auch lokale (autokrine/parakrine) Funktionen zugeschrieben, die möglicherweise in der Regulation des Zellzyklus (Zellproliferation) bestehen. Intrazellulär ist Visfatin sowohl im Zellkern als auch im Zytoplasma anwesend. Eine pathogenetische Rolle bei der

Entwicklung des metabolischen Syndroms wird postuliert. Eine klinisch-diagnostische Wertigkeit als Surrogatkenngroße der viszeralen Fettmasse (abdominale Adipositas) als kardiovaskulärer Risikofaktor und/oder Pathogenesefaktor für das metabolische Syndrom befindet sich in den Anfängen.

Literatur

- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al (2005) Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 307:426–430
- Sawicka K, Krasowska D (2016) Adipokines in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 34(6):1101–1112
- Sethi JK, Vidal-Puig A (2005) Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 11:344–347

Viskosimetrie

H. Fiedler

Englischer Begriff viscosimetry

Definition In der Medizin wird die Viskosimetrie zur Messung der inneren Reibung und des Fließens (Fluidität, ein reziproker Parameter der Viskosität) von Plasma, Vollblut (Hämorrheologie) und Synovialflüssigkeit verwendet. Experimentell wurde die Abhängigkeit des Flussvolumens in dünnen Kapillaren von der Viskosität von Jean Léonard Marie Poiseuille (1797–1869) und Gotthilf Heinrich Ludwig Hagen (1797–1884) untersucht (Gesetz von Hagen-Poiseuille).

Physikalisch-chemisches Prinzip Auf das Blut wirkt durch die Pumpkraft des Herzens eine Schubkraft oder Schubspannung ein, es kommt zu einer „viskösen Deformation“, die zu einer Scherung führt (Verschiebung der Ebenen in einem Flussprofil). Plasma ist annähernd eine Newtonsche Flüssigkeit, in der die Schergeschwindigkeit proportional zur Schubspannung ist, der Proportionalitätsfaktor ist die dynamische Viskosität η , gemessen in mPa·s (SI-Einheit) bzw. in cP (centipoise). Blut verhält sich rheologisch anders als Plasma, im Wesentlichen als Nicht-Newtonsche Flüssigkeit. In den verschiedenen Gefäßregionen strukturiert sich das Blut in unterschiedlicher Weise, bei höherer Schubkraft sinkt die Blutviskosität unter Verminderung der Erythrozytenaggregation. Bei gegebener Schergeschwindigkeit wird die dynamische Viskosität vorwiegend durch die Zellzahl (► **Hämatokrit**) bestimmt. Auch Strukturveränderungen und geänderte Oberflächeneigenschaften der Erythrozyten steigern die Viskosität (► **Sphärozyt**, Sichelzellenkrankheit, intrazelluläre Dehydratation).

Einsatzgebiet

Plasmaviskosität:

- Hyper- und Dysproteinämien bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten sowie bei Tumoren. Besonders Plasmozytome, M. Waldenström Kryoglobuline und Hyperfibrinogenämien können zu einem Hyperviskositätssyndrom führen (Blutdrucksteigerung, Seh- und neurologische Störungen, Schleimhautblutungen, Durchblutungsstörungen). Aus den Konzentrationswerten der Plasmaproteine kann man die Viskosität nicht quantifizieren, dazu bedarf es der Messung.
- Erfolgskontrolle der Plasmapherese

Blutviskosität:

- Einsatz bei Mikrozirkulationsstörungen, Venenthrombosen, Durchblutungsstörungen bei Plasmozytom und M. Waldenström (s. oben).

Synovialflüssigkeit:

- Nachweis der Viskositätsminderung bei entzündlichen Prozessen (Abnahme von ► **Hyaluronan**), ► **Viskosität der Synovialflüssigkeit**.

Abschätzung der Achsenverhältnisse von Molekülen: Die spezifische Viskosität $\eta_{sp} = \eta - 1 = 2,5 \varphi$ (φ = Volumenanteil in der Lösung) hat bei kugelförmigen Teilchen einen Viskositätsfaktor von 2,5; bei einem Achsenverhältnis 1:30 (Fibrinogen) steigt der Faktor auf 75 an.

Instrumentierung Plasmaviskosität:

- Kugelfallmethode (kaum verwendet)
- Ubbelohde-Viskosimeter (umständliche Reinigung)
- Kapillarschlauchviskosimeter (Passagezeitmessung, Einwegmaterial, übliche Labormethode). Referenzbereich: 1,14–1,38 mPa·s; relativ (bezogen auf Wasser) $2,01 \pm 0,17$

Blutviskosität (Hämorrheologie):

- Rotationsviskosimeter (Platte/Kegel oder Zylinder/Zylinder oder Kapillarviskosimeter) mit variablen Scherkräften (abhängig von ► **Hämatokrit**, ► **Erythrozyten**-Aggregation und -deformierbarkeit). Die Messung kann bei nativem oder standardisiertem Hämatokrit erfolgen. Die Referenzbereiche sind abhängig von Schergeschwindigkeit und Methode. Der Anstieg des Hämatokrits um eine Einheit erhöht die Viskosität um 4 %. Temperaturerhöhung senkt die Blutviskosität, was umgekehrt bei Hypothermie zu beachten ist. Referenzbereich: ca. 3–4 mPa·s.

Fehlermöglichkeit Einhaltung von standardisierten Bedingungen bei der Blutentnahme: keine Stauung, Nüchternbe-

dingungen. Konstante Temperatur 25 oder 37 °C bei der Messung. Intraassay-VK <2 %.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Mechanisierte bzw. automatisierte computergestützte Geräte stehen zur Verfügung. Die Anwendung und Interpretationsqualität ist vom Spezialisierungsgrad der klinischen Einrichtung abhängig.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Eine Berechnung der Viskosität aus anderen klinisch-chemischen und physiologischen Kenngrößen ist nicht oder nur angenähert möglich. Die Plasmaviskosität ist ein gut reproduzierbarer globaler Parameter mit geringer intraindividuelle Variabilität (VK_i <2 %) und ist für Therapieentscheidungen und Verlaufskontrollen gut geeignet. Außerdem ist sie ein unabhängiger Risikoindikator für die koronare Herzkrankheit.

Ähnliche Aussagen zur Dysproteinämie, besonders zu Erhöhungen von ► **Fibrinogen** und ► **α₂-Makroglobulin**, und bei einer ► **Akute-Phase-Reaktion**, liefert die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (s. ► **Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren**). Bedeutung für die Synovialflüssigkeit s. ► **Viskosität der Synovialflüssigkeit**.

Literatur

- Alexy T, Pais E, Wenby RB et al (2005) Measurement of whole blood viscosity profiles via an automated viscosimeter: technical details and clinical relevance. *Clin Lab* 51:523–529
- Koenig W, Sund M, Filipiak B et al (1998) Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease. Results from the MONICA-Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:768–772
- Schuff-Werner P (1996) Methoden zur Messung rheologischer Kenngrößen und ihre klinische Bewertung. *DG Klin Chem Mittel* 27:133–137 und (1997) 28:83–86

Viskosität der Synovialflüssigkeit

H.-D. Haubeck

Synonym(e) Synovialflüssigkeits-Viskosität

Englischer Begriff viscosity

Definition Die Messung der Viskosität in der Synovialflüssigkeit erfolgt zur Differenzialdiagnose von entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen.

Beschreibung Die Viskosität einer Flüssigkeit ist eine Eigenschaft, die auf die innere Reibung, d. h. die Wechsel-

wirkung von Molekülen der Flüssigkeit untereinander, zurückzuführen ist. Blut und Synovialflüssigkeit sind Nicht-Newtonsche Flüssigkeiten, d. h., die Viskosität ist von der Fließgeschwindigkeit abhängig.

Die Viskosität der Synovialflüssigkeit ist unter standardisierten Bedingungen (25 °C) im Wesentlichen abhängig von der Hyaluronkonzentration und der Molmassenverteilung des Hyaluronans (mittlere Molmasse 6–7 × 10⁶ Da). Bei entzündlichen Gelenkerkrankungen kommt es insbesondere durch die Wirkung von Sauerstoffradikalen, die von neutrophilen Granulozyten und Monozyten/Makrophagen freigesetzt werden, zur Depolymerisation des Hyaluronans und einer starken Abnahme der Viskosität. Bei der Osteoarthritis/-arthrose findet sich dagegen eine normale oder erhöhte Viskosität.

Die Viskosität in der Synovialflüssigkeit lässt sich mit verschiedenen Verfahren messen (► **Viskosimetrie**). Neben den Kapillarviskosimetern nach Ostwald und Ubbelohde werden häufig Rotationsviskosimeter eingesetzt, bei denen ein Messkörper in der zu untersuchenden Substanz rotiert. Die Kalibration erfolgt mit Ölen definierter Viskosität.

Die Einheit (SI) der Viskosität ist die Pascal-Sekunde (Pas): Einheit $\eta = \text{Pas} = \text{Nsm}^{-2} = \text{kg/ms}$. Häufig findet sich noch die alte Angabe in Poise (P). 1 P = 0,1 Pas.

Eine grobe Abschätzung der Viskosität lässt sich auch mit dem Mucin-Faden-Test gewinnen. Hierbei wird ein Tropfen Synovialflüssigkeit zwischen Daumen und Zeigefinger gegeben, beim Spreizen der Finger kommt es zur Fadenbildung. Die Länge des Fadens bis zum Reißen ist abhängig von der Viskosität. Der subjektive ► **Mucin-Clot-Test**, bei dem durch Zugabe von Essigsäure das ► **Hyaluronan** gefällt wird und das Aussehen des sog. Mucin-Clots bewertet wird, sollte nicht mehr verwendet werden.

Literatur

- Dahl LB, Dahl IMS, Engström-Laurent A et al (1985) Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis* 44:817–822
- Mc Cord JM (1974) Free radicals and inflammation: protection of synovial fluid by superoxide dismutase. *Science* 185:529–531
- Stuhlsatz HW, Eberhard A, Kristin H et al (1976) Glycosaminoglycans in the synovial fluid of chronic joint diseases. *Verh Dtsch Ges Rheumatol* 4:444–454

VIS-Photometrie, -Spektrometrie, -Spektroskopie

► **UV/VIS-Spektrometrie**

Visuelle Betrachtung von Liquor cerebrospinalis (CSF)

► Liquor-Betrachtung, makroskopisch

Vitamin A

H. Jomaa

Synonym(e) Retinol

Englischer Begriff vitamin A; retinol

Definition Fettlösliches Vitamin. Als Vitamin A bezeichnet wird Retinol, das frei oder mit einer Fettsäure verestert (Retinylester) vorliegen kann und nur in tierischen Lebensmitteln vorkommt. Die aktiven Formen Retinal und Retinsäure sind notwendig für den Sehvorgang bzw. die Genregulation. Unspezifische Symptome bei Unterversorgung, bei ausgeprägtem Mangel Nachtblindheit, Xerosis und Keratomalazie.

Molmasse 286,46 g/mol (Retinol).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Der Begriff Vitamin A oder präformiertes Vitamin A steht für die Substanz Retinol, die frei oder als Retinylester (verestert mit einer Fettsäure, meist Palmitinsäure) vorliegen kann. Als Provitamin A werden Carotinoide bezeichnet, die in Retinol umgewandelt werden können. Retinol besteht aus 4 Isopreneinheiten, von denen die Atome 1–6 zu einem Iononring geschlossen sind (Abb. 1). Der azyklische Teil enthält 4 Doppelbindungen und ist am Ende mit einer Hydroxygruppe modifiziert.

Präformiertes Vitamin A (hauptsächlich als Retinylester des all-*trans*-Retinols) ist nur in Lebensmitteln tierischen Ursprungs enthalten. Besonders reichhaltig ist Leber. Provitamin A (hauptsächlich als β -Carotin) kommt in allen pflanzlichen Lebensmitteln vor.

Vitamin A und Provitamin A werden nach Einlagerung in gemischte Mizellen hauptsächlich im oberen Dünndarm resorbiert. Retinylester werden durch synergistische Wirkung der Enzyme „pancreatic triglycerid lipase“ und „pancreatic lipase-related protein 2“ sowie der Mukosa-assoziierten „intestinal phospholipase B“ gespalten. Fettreiche Nahrung begünstigt den Aufschluss durch Anregung der Produktion von Gallensäuren und Lipasen sowie die Bereitstellung von Lipidkomponenten der Mizellen. Freies Retinol gelangt durch Diffusion in die Enterozyten. β -Carotin wird über den „scavenger receptor class B type I“ (SCARB1) aufgenommen

und teilweise in 2 Moleküle Retinal gespalten, die zu Retinol reduziert werden. Als Komplex mit dem in Enterozyten hoch exprimierten zelluläre Retinolbindeprotein 2 (CRBP2) wird Retinol durch das Zytoplasma zum endoplasmatischen Retikulum transportiert. Dort erfolgt die Bildung von Retinylestern durch die Lecithin-Retinol-Acyltransferase (LRAT; hohe Substratspezifität, ca. 90 % des Umsatzes) und Diacylglycerol-*O*-Acyltransferase 1 (DGAT1; geringe Substratspezifität, ca. 10 % des Umsatzes). Die neu gebildeten Retinylester werden zusammen mit nicht gespaltenem β -Carotin in Chylomikronen eingelagert und in die Lymphe sezerniert.

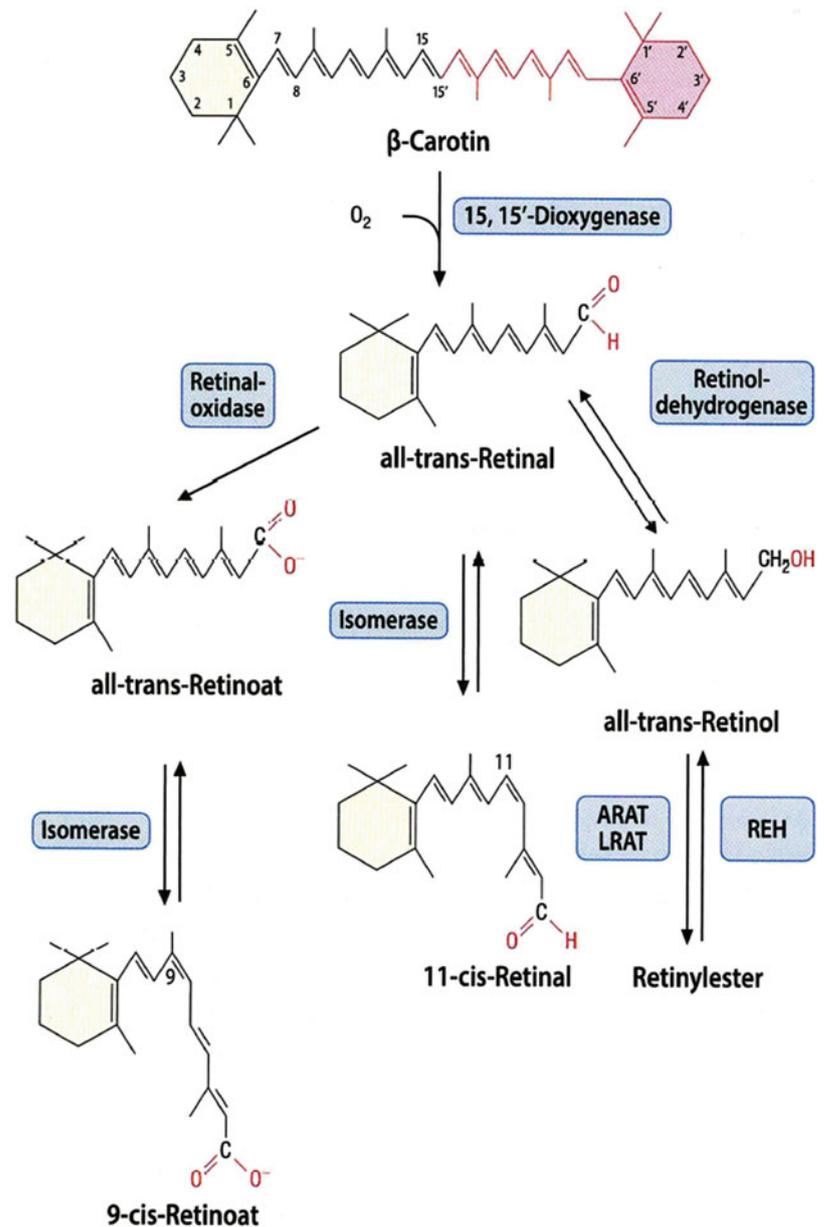
Ca. 30 % der Chylomikronen-assoziierten Retinylester werden unter Beteiligung der Lipoproteinlipase in verschiedene periphere Gewebe aufgenommen. Die verbleibenden 70 % werden mit den Chylomikronenrestkörpern vermittelt durch den Low-density-Lipoprotein-(LDL-)Rezeptor durch Hepatozyten endozytiert. Durch Hydrolyse der internalisierten Retinylester wird Retinol freigesetzt. Verschiedene Leberenzyme (Carboxylesterlipasen, Carboxylesterasen und hepatische Lipasen) zeigen Retinylesteraktivität; die genaue Bedeutung der einzelnen Enzyme für den Vitamin-A-Stoffwechsel ist unbekannt. Das Retinol gelangt über einen nicht vollständig verstandenen Mechanismus in die Ito-Zellen (Stern-Zellen), wird dort durch LRAT erneut verestert und in Lipidtröpfchen, die 90–95 % des hepatischen Vitamin A enthalten, gespeichert. Zur Mobilisierung der Vitamin-A-Speicher wird das Retinol aus den Retinylestern freigesetzt (möglicherweise durch die Carboxylesterasen 2, 4 und 10), in die Hepatozyten zurück transportiert und gebunden an das 21-kDa-Retinolbindeprotein (RBP, RBP4) in das Blut abgegeben. Das mit Retinol beladene RBP (holo-RBP) assoziiert mit Transthyretin. Der Komplex ist ausreichend groß, um eine glomeruläre Filtration weitgehend zu verhindern. Apo-RBP (RBP nach Abgabe des Retinols) wird glomerulär filtriert, im proximalen Tubulus über den Megalin-Cubulin-Rezeptorkomplex endozytiert und degradiert.

In peripheren Geweben wird Retinol durch den auf den meisten Zellen (nicht in der Leber und auf Adipozyten) exprimierten RBP-Rezeptor (STRA6) aus der Bindung an RBP gelöst und zunächst in die Zellmembran der Zielzelle eingelagert. Über einen nicht vollständig bekannten Mechanismus wird das Retinol unter Beteiligung des zellulären Retinolbindeproteins 1 (CRBP1) zum endoplasmatischen Retikulum transportiert und durch LRAT verestert. Die entstandenen Retinylester werden als Lipidtröpfchen gespeichert.

Ca. 90 % der Vitamin-A-Körperreserven liegen als Retinylester in der Leber vor. Die Kapazität des Leberspeichers liegt bei 300–1000 $\mu\text{g/g}$ und reicht für ca. 6 Monate. Zur Ausscheidung wird Vitamin A in der Leber hydroxyliert (Cytochrom-P450-Monooxygenasen) und glukuronidiert.

Funktion – Pathophysiologie All-*trans*-Retinol wird in aktive Derivate umgewandelt, die für 2 biologische Funktionen notwendig sind:

Vitamin A, Abb. 1 Provitamin A (β -Carotin), Vitamin A (all-*trans*-Retinol) und aktive Derivate (ARAT, Acyl-CoA: Retinol-Acyltransferase; LRAT, Lecithin:Retinol-Acyltransferase) (aus: Heinrich et al. 2014)



1. Retinal mit den Isomeren all-*trans*-Retinal und 11-*cis*-Retinal ist essenziell für den Sehvorgang.
2. All-*trans*-Retinsäure (Retinoat) ist an der Genregulation beteiligt.

Sehvorgang Das Sehpigment Rhodopsin der Stäbchenzellen der Retina besteht aus der Proteinkomponente Opsin und 11-*cis*-Retinal, das mit der ϵ -Aminogruppe eines Lysinrests als Schiff-Base kovalent verbunden ist. Die Sehpigmente der Zapfenzellen (Iodopsin L, M und S) unterscheiden sich durch Strukturvariationen der Proteinkomponente. Bei Belichtung isomerisiert 11-*cis*- zu all-*trans*-Retinal. Eine damit einhergehende Konformationsänderung der Proteinkomponente führt zum Ablösen des all-*trans*-Retinals. Ein kurzlebiges Zwi-

schlenprodukt aktiviert eine Reaktionskaskade, die ein neuronales Signal auslöst. Das all-*trans*-Retinal wird in den Fotorezeptorzellen durch die all-*trans*-Retinol-Dehydrogenasen RDH8 und 12 zu all-*trans*-Retinol reduziert, das in die Zellen des retinalen Pigmentepithels unter Beteiligung von CRBP1 transportiert wird. Durch Wirkung der LRAT entstehen Retinylester, die in Lipidtröpfchen (Retinosomen) eingelagert werden und als schnell verfügbarer Vitamin-A-Pool im Auge dienen. Die Isomerohydrolase RPE65 („retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein“) katalysiert die gleichzeitige Spaltung der Esterbindung und Isomerisierung des all-*trans*- zu 11-*cis*-Retinol. Das 11-*cis*-Retinol wird durch die Retinol-Dehydrogenasen RDH5, 10 und 11 zu 11-*cis*-Retinal oxidiert und unter Beteiligung des zellulären Retinalbindepoteins

(CRALBP) wieder in die Fotorezeptorzellen transportiert, wo es zur Regeneration der funktionalen Sehpigmente dient.

Genregulation Die an der Genregulation beteiligte all-*trans*-Retinsäure entsteht durch Oxidation von all-*trans*-Retinol durch Alkohol- und Aldehyd-Dehydrogenasen. Als relevante Aldehyd-Dehydrogenasen identifiziert wurden die Genprodukte von ALDH1A1, ALDH1A2 und ALDH1A3.

Im Zytoplasma bindet all-*trans*-Retinsäure an das zelluläre Retinsäurebindeprotein II (CRABPII). Der Komplex gelangt in den Zellkern und übergibt die all-*trans*-Retinsäure an den Retinsäurerezeptor RAR (Isoformen RAR α , β und γ). Bindung des mit all-*trans*-Retinsäure beladenen RAR an ein spezifisches DNA-Sequenzelement im Promotorbereich aktiviert die Transkription der zugehörigen Gene.

Ein weiterer Mechanismus besteht darin, dass all-*trans*-Retinsäure im Zytoplasma mit dem Fettsäurebindeprotein FABP5 assoziiert. Nach Translokation dieses Komplexes in den Zellkern wird die all-*trans*-Retinsäure an den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor PPAR β/δ übergeben. Der mit all-*trans*-Retinsäure beladene PPAR β/δ bindet ebenfalls an ein spezifisches Promotor-Sequenzelement.

Beide Rezeptoren (RAR und PPAR β/δ) binden als Heterodimer mit dem Retinsäure-X-Rezeptor RXR (Isoformen RXR α , β und γ) an die DNA. Experimentell kann RXR durch 9-*cis*-Retinsäure aktiviert werden; die Relevanz von 9-*cis*-Retinsäure als physiologischer Ligand ist unklar. Wahrscheinliche physiologische Liganden sind Ölsäure und andere ungesättigte Fettsäuren.

All-*trans*-Retinsäure wird durch Cytochrom-P450-Monooxygenasen der Familie CYP26 inaktiviert (Hydroxylierung zu 4-Hydroxyretinsäure). Die Subtypen CYP26A1, CYPB1 und CYPC1 sind gewebspezifisch exprimiert.

Über 500 Gene werden durch Retinsäure reguliert. Retinsäure spielt eine besondere Rolle bei der Zelldifferenzierung. Vitamin A ist notwendig für das Immunsystem und die Integrität epithelialer Barrieren im Gastrointestinaltrakt, in der Lunge und im Genitaltrakt. In der Embryogenese werden die Polarisierung der Körperachse und die Ausbildung der Extremitäten durch Retinsäuregradienten gesteuert. Die Entwicklung von Herz, Lunge, Skelett, Gefäß- und Nervensystem ist retinsäureabhängig.

Vitamin-A-Mangel Weltweit ist Vitamin-A-Mangel die häufigste Hypovitaminose. Betroffen sind v. a. Schwangere und Kinder unter 5 Jahren in Entwicklungsländern. Neben mangelnder Zufuhr (v. a. bei veganer Ernährung) können Störungen der Gallen- und Pankreasfunktion die Resorption vermindern. Lebererkrankungen und Zinkmangel verringern die RBP-Synthese. Infektionskrankheiten (v. a. Masern) führen zu erhöhtem Vitamin-A-Verbrauch und Verlust von RBP über die Niere. Frühgeburten haben häufig geringe Leber- und Organspeicherkapazitäten (v. a. der Lunge). Unterversorgung

ist mit zahlreichen unspezifischen Symptomen assoziiert. Ausgeprägter Mangel führt zu Nachtblindheit, Xerosis und Keratomalazie. Xerophthalmie ist eine Hauptursache für Blindheit bei Kindern in Entwicklungsländern.

Vitamin-A-Aufnahme mit natürlichen Lebensmitteln (Ausnahme: Eisbären-, Robben-, Haifischleber) führt typischerweise nicht zu Hypervitaminosen. Synthetische Retinsäurederivate (z. B. Isotretinoin = 13-*cis*-Retinsäure), wie sie u. a. zur Behandlung von Akne eingesetzt werden, sind teratogen (Neuralrohrdefekte, Missbildung des Herz-Kreislauf- und Urogenitalsystems); eine Kontrazeption muss sichergestellt sein.

Die Vitamin-A-Zufuhr wird in Retinoläquivalenten (RE) angegeben. 1 RE entspricht 1 μg all-*trans*-Retinol, 2 μg β -Carotin in Supplementen, 12 μg β -Carotin in Lebensmitteln oder 24 μg anderer Provitamin-A-Carotinoiden. Alternativ erfolgt die Angabe in Internationalen Einheiten (IE); 1 IE entspricht 0,3 μg all-*trans*-Retinol. Die empfohlene Tageszufuhr liegt bei 500 RE für Säuglinge, 1000 RE für Erwachsene, 1100 RE für Schwangere und 1500 RE für Stillende. Die Maximalmenge, die ohne Gesundheitsgefährdung pro Tag aufgenommen werden kann („upper level“, UL) beträgt 800 RE für Kleinkinder (1–3 Jahre) und 3000 RE für Erwachsene. Eine Überschreitung soll insbesondere bei Kinderwunsch oder Schwangerschaft vermieden werden. Als akut toxisch (Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen) gelten 660.000 IE (Kinder 330.000 IE). Tägliche Einnahme von 33.000 IE (Kinder 12.500 IE) führt zur chronischen Hypervitaminose (trockene Lippen, Eintrocknen der Nasenschleimhaut, Xerosis, Hyperkeratose).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum oder Plasma.

Präanalytik

- Nüchternblutentnahme
- Nicht zentrifugierte Probe bei Raumtemperatur nicht stabil
- Im Serum haltbar für 30 Tage lichtgeschützt bei +2 bis +8 °C, darüber hinaus Lagerung tiefgefroren (–20 °C) im Dunkeln

Analytik Retinolkonzentrationsbestimmung durch HPLC mit fotometrischer, elektrochemischer oder massenspektrometrischer Detektion.

Referenzbereich – Erwachsene Retinol im Serum/Plasma: 1,0–2,1 $\mu\text{mol/L}$.

Referenzbereich – Kinder Retinol im Serum/Plasma: Neugeborene 0,35–1,0 $\mu\text{mol/L}$, Kleinkinder bis 1 Jahr 0,53–1,4 $\mu\text{mol/L}$, Kinder bis 10 Jahre 0,66–1,7 $\mu\text{mol/L}$, Jugendliche 1,0–2,1 $\mu\text{mol/L}$.

Indikation

- Verdacht auf Vitamin-A-Mangel
 - Bei chronischer Mangel- und Fehlernährung
 - Bei parenteraler Ernährung über längere Zeit
 - Bei Maldigestion und Malabsorption
 - In der Diagnostik und Therapie Vitamin-A-Mangelbedingter Erkrankungen in der Ophthalmologie und HNO-Heilkunde
- Verdacht auf Zinkmangel
- Nierenfunktionsstörungen, Lebererkrankungen

Interpretation

- <0,35 µmol/L schwerer Mangel
- <0,7 µmol/L Mangel
- 0,7–1,0 µmol/L marginaler Mangel
- >5 µmol/L toxisch

Diagnostische Wertigkeit Eingeschränkte Aussagekraft der Retinolbestimmung zur Beurteilung der Vitamin-A-Versorgung, da die Konzentration im Blut erst bei annähernd vollständiger Erschöpfung des Leberspeichers sinkt.

Bestimmung des Transportproteins RBP zur Differenzierung der Ursache eines Mangels (Zink-Mangel, Lebererkrankungen).

Hohe Retinolblutkonzentrationen können auf eine Nierenfunktionsstörung hindeuten, da apo-RBP unzureichend katabolisiert wird. Zirkulierendes apo-RBP stimuliert die Leber zu Ausschleusung größerer Vitamin-A-Mengen. Dies kann zur raschen Entleerung des Leberspeichers führen und damit eine Vitamin-A-Unterversorgung drohen. Niedrige Retinolblutwerte sind ein Mortalitätsprädiktor bei Hämodialyse-Patienten.

Mutationen des *RBP4*-Gens sind beschrieben. Die Retinol- und RBP-Spiegel homozygoter Träger sind sehr niedrig bis nicht nachweisbar bei einem Vollbild der Vitamin-A-Hypovitaminose (Nachtblindheit, degenerative Veränderungen bis zur Erblindung). Bei heterozygoten Trägern normale bis erhöhte Serumkonzentrationen der Retinylester und ca. 50 % verringerte RBP-Konzentration.

Genetische Polymorphismen des β-Carotin-spaltenden Enzyms BCMO können zur Verringerung oder Erhöhung der Retinolkonzentration führen.

Literatur

- Al Tanoury Z, Piskunov A, Rochette-Egly C (2013) Vitamin A and retinoid signaling: genomic and nongenomic effects. *J Lipid Res* 54:1761–1775
- Bässler KH, Golly I, Loew D et al (2007) *Vitaminlexikon*, 4. Aufl. Urban und Fischer, München
- Biesalski HK (2016) *Vitamine und Minerale*. Thieme, Stuttgart

Chelstowska S, Widjaja-Adhi MA, Silvaroli JA et al (2016) Molecular basis for vitamin A uptake and storage in vertebrates. *Nutrients* 8:pii-E676

Harrison EH (2012) Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochim Biophys Acta*. 1821:70–77

Heinrich PC, Müller H, Graeve L, Löffler G, Petrides PE (Hrsg) (2014) *Biochemie und Pathobiochemie*, Bd 9. Springer, Heidelberg

Stevison F, Jing J, Tripathy S, Isoherranen N (2015) Role of retinoic acid-metabolizing cytochrome P450s, CYP26, in inflammation and cancer. *Adv Pharmacol* 74:373–412

Wolf G (2006) Is 9-cis-retinoic acid the endogenous ligand for the retinoic acid-X receptor? *Nutr Rev* 64:532–538

Vitamin B₁

H. Jomaa

Synonym(e) Aneurin; Thiamin

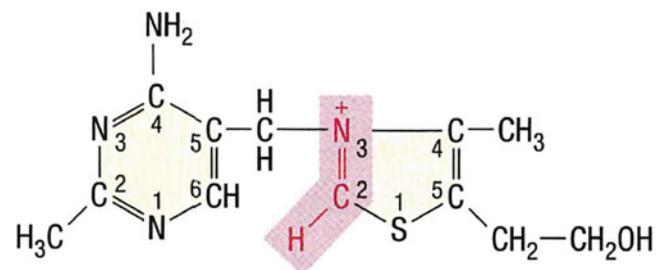
Englischer Begriff thiamine; thiamin

Definition Wasserlösliches Vitamin. In Form von Thiamindiphosphat (TDP) Kofaktor der Enzyme Pyruvat-Dehydrogenase, α-Ketoglutarat-Dehydrogenase, Verzweigt-kettige-α-Ketosäuren-Dehydrogenase und Transketolase mit Funktionen im Energiestoffwechsel, dem Aminosäureabbau und dem Pentosephosphatweg.

Molmasse 337,27 g/mol (Thiamin-Hydrochlorid).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Thiamin besteht aus einem substituierten Pyrimidinring, der über eine Methylengruppe mit einem substituierten Thiazolring verbunden ist.

In der folgenden Abbildung ist Thiamin dargestellt. Der für den Reaktionsmechanismus wichtige Teil des Moleküls ist rot hervorgehoben (aus: Heinrich et al. 2014):



Bei der als Kofaktor aktiven Form Thiamindiphosphat (TDP) (Synonym: Thiaminpyrophosphat, TPP) ist die Hydroxygruppe des Substituenten in Position 5 des Thiazolrings mit einer Diphosphatgruppe verestert. Für den katalytischen

Mechanismus TDP-abhängiger Enzyme entscheidend ist die Ausbildung eines mesomeriestabilisierten Carbanions durch Abgabe des Protons an Position 2 des Thiazolrings.

Die meisten Lebensmittel enthalten Vitamin B₁. Für die tägliche Bedarfsdeckung von Bedeutung sind Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte, Kartoffeln und Schweinefleisch. Im Getreidekorn ist Vitamin B₁ vor allem im Keim und in der Aleuronschicht enthalten. Deshalb sind fein gemahlene Mehle und polierter Reis schlechte Quellen. In Lebensmitteln liegt Vitamin B₁ in Form von Thiamin und Thiamindiphosphat sowie geringen Mengen Thiaminmono- und -triphosphat vor.

Die Mechanismen der Resorption und Verteilung sind unvollständig geklärt. Beteiligt sind der Thiamintransporter-1 (THTR1, kodiert durch das Gen SLC19A2) und der Thiamintransporter-2 (THTR2, kodiert durch das Gen SLC19A3). Für die intestinale Resorption essenziell ist THTR2, während THTR1 wichtig für die Aufnahme in periphere Gewebe ist. Bei polarisierten Zellen (Darmmukosa, proximaler Nierentubulus) ist THTR2 in der apikalen und THTR1 in der basolateralen Membran eingelagert. Thiaminphosphate werden vor der Resorption enzymatisch im Darm gespalten. Die Resorption ist im Jejunum am höchsten, gefolgt vom Duodenum und Ileum und am geringsten im Magen und Kolon. Intrazellulär liegt Thiamin hauptsächlich als Thiamindiphosphat vor, im Blutplasma, in der Muttermilch und in der Zerebrospinalflüssigkeit hauptsächlich als Monophosphat und freies Thiamin. Die Thiaminverteilung im Vollblut ist inhomogen (10 % im Plasma, 15 % in den Leukozyten und 75 % in den Erythrozyten). Thiamin wird in geringen Mengen in der Leber gespeichert bei einer biologischen Halbwertszeit von 10–20 Tagen.

Funktion – Pathophysiologie Thiamindiphosphat ist (zusätzlich zu Liponsäure, Coenzym A, FAD und NAD⁺) Kofaktor folgender α -Ketosäure-Dehydrogenasen:

- Pyruvat-Dehydrogenase (Umwandlung von Pyruvat in Acetyl-CoA zur Einspeisung in den Citratzyklus)
- α -Ketoglutarat-Dehydrogenase (Umwandlung von α -Ketoglutarat in Succinyl-CoA im Citratzyklus)
- Verzweigt-kettige- α -Ketosäuren-Dehydrogenase (BCKD, essenziell für den Abbau der Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin)

Außerdem ist Thiamindiphosphat Kofaktor der Transketolase (essenziell beteiligt am nicht oxidativen Teil des Pentosephosphatwegs).

Die Symptomatik eines Vitamin-B1-Mangels wird vor allem mit einer Störung des Energiestoffwechsels in Zusammenhang gebracht und ist bei marginaler Unterversorgung wenig spezifisch. Frühe Anzeichen sind Laktatazidose, Nyctagmus und neurologische Symptome wie periphere Neuropathie und Ataxie, im weiteren Verlauf Beeinträchtigung des

Kurzzeitgedächtnisses, Muskelschwäche und kardiovaskuläre Symptome. Beriberi als klassisches Vitamin-B1-Mangelsyndrom mit schweren kardiovaskulären und neurologischen Störungen kommt heute noch in Gegenden vor, in denen polierter Reis das Hauptnahrungsmittel ist. Ein ähnliches Krankheitsbild (Wernicke-Korsakoff-Syndrom) tritt bei chronischem Alkoholismus auf. Ätiologisch ist neben Mangelernährung ein Ethanol-induzierter THTR1-Mangel von Bedeutung. Seltene genetische Ursachen für Thiaminmangel sind Mutationen der Gene für THTR1 (Rodger-Syndrom, Thiamin-responsive megaloblastäre Anämie) und THTR2 (Biotin-responsive Basalganglienerkrankung).

Empfohlen wird eine tägliche Thiaminzufuhr von 0,2 mg für Säuglinge <4 Monate, 0,4 mg für Säuglinge <1 Jahr und ca. 1,2 mg für Erwachsene, Schwangere und Stillende. Eine Hypervitaminose ist unbekannt (gute Verträglichkeit von täglichen Dosen bis zu 500 mg). Bei parenteraler Gabe wurden selten akute allergische Reaktionen beobachtet. Für die Substitution stehen wasserlösliche Salze (Thiaminhydrochlorid, -nitrat) und lipophile Prodrugs (Benfotiamin, Fursultiamin) zur Verfügung.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Vollblut.

Präanalytik Nüchternblut. Thiamin ist licht-, wärme- und oxidationsempfindlich, daher Proben-transport und -aufbewahrung lichtgeschützt. Stabilität bei Raumtemperatur 5 Stunden, bei 4–8 °C nur 1 Tag, daher rasche Aufarbeitung der Proben. Vollblut tiefgefroren (–20 °C) bis 14 Tage.

Analytik Bestimmung von TDP im Vollblut mit HPLC-Verfahren mit fluorimetrischer oder massenspektrometrischer Detektion.

Referenzbereich – Erwachsene Thiamindiphosphat (TDP) im Vollblut 28–85 mg/L (66,5–200 mmol/L).

Referenzbereich – Kinder Nicht verfügbar.

Indikation Neurologische Störungen, chronischer Alkoholismus (alkoholtoxische Kardiomyopathie, Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Syndrom), Schwere Mangel- und Fehlernährung, parenterale Ernährung über lange Zeit, Nulldiät, Hämodialyse, Malabsorption, schwere akute Leberfunktionsstörung (Leberkoma, fulminante Hepatitis), Thyreotoxikose, gesteigerter Bedarf, z. B. in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Diagnostische Wertigkeit Die Bestimmung des Gehalts an TDP im Vollblut ist standardisierbar und robust. Diese Bestimmung ist im klinischen Alltag am ehesten geeignet, den Thiaminstatus zu beurteilen und sollte vor Beginn einer Sub-

stitutionstherapie durchgeführt werden, da die TDP-Werte sich kurzfristig erholen.

Die Bestimmung der Transketolaseaktivität nach Thiamindiphosphatzugabe im Hämolyt und der Thiaminausscheidung im Urin spielen im klinischen Alltag keine Rolle mehr.

Querverweise ► [Vitamine](#)

Literatur

- Bässler KH, Golly I, Loew D et al (2007) Vitaminlexikon, 4. Aufl. Urban und Fischer, München
- Biesalski HK (2016) Vitamine und Minerale. Thieme, Stuttgart
- Heinrich PC, Müller H, Graeve L, Löffler G, Petrides PE (Hrsg) (2014) Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer, Heidelberg
- McCormick DB, Klee GG (2001) Tietz fundamentals of clinical chemistry, 5. Aufl. WB Saunders, Philadelphia
- Zhao R, Goldman ID (2013) Folate and thiamine transporters mediated by facilitative carriers (SLC19A1-3 and SLC46A1) and folate receptors. *Mol Aspects Med* 34:373–385

Vitamin B₂

H. Jomaa

Synonym(e) [FMN](#); [Ovoflavin](#); [Riboflavin](#); [Uroflavin](#); [Vitamin G](#)

Englischer Begriff riboflavin

Definition Riboflavin (7,8-Dimethyl-10-Ribityl-Isoalloxazin) ist eine wasserlösliche Verbindung, die in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln vorkommt; teils als freies Riboflavin, hauptsächlich als die aktiven Derivate Flavinmononucleotid (FMN) und Flavinadeninucleotid (FAD).

Molmasse Riboflavin: 376,4 g; FMN: 456,3 g; FAD: 785,6 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Wichtige Riboflavinnährstoffquellen sind Fleisch, Milchprodukte, Eier, Brot und Gemüse. Vitamin B₂ und Derivate sind relativ hitzestabil, sind aber in Lösung lichtempfindlich. Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlene Zufuhr für Riboflavin hängt vom Energieumsatz ab und ist mit 0,4 mg pro Tag bei Säuglingen von 4 bis unter 12 Monaten am geringsten und mit 1,6 mg pro Tag bei 15- bis unter 19-jährigen männlichen Jugendlichen am höchsten. Riboflavin gilt als toxikologisch unbedenklich und wird als Lebensmittelfarbstoff (E101) eingesetzt. Selbst bei sehr hoher Dosierung

(100- bis 200-faches der Empfehlung) zeigen sich keine unerwünschten Wirkungen.

Die an Proteine gebundenen Koenzyme FMN und FAD werden nach Aufnahme mit der Nahrung vom Protein freigesetzt. FMN und FAD werden durch unspezifische Phosphatasen des Bürstensaums zu freiem Riboflavin dephosphoryliert. Die Aufnahme erfolgt im proximalen Dünndarm über einen sättigbaren Carrier-vermittelten Transport. Bei einer Zufuhr von bis zu 25–30 mg beträgt die Resorptionsquote von Riboflavin 95 %. Eine kleine Menge Riboflavin zirkuliert über den enterohepatischen Kreislauf.

Freies Riboflavin wird in den Enterozyten durch die zytosolische Flavokinase zu FMN phosphoryliert und anschließend durch die FAD-Synthetase in FAD umgewandelt. Aus dem Dünndarm gelangt Riboflavin nach Dephosphorylierung durch Phosphatasen der basolateralen Membranen der Enterozyten in das Plasma. Der Transport des freien Riboflavins und seiner Derivate FMN und FAD erfolgt an Albumin und Immunglobuline gebunden. Im Plasma wie in Erythrozyten bildet FAD das Hauptderivat. Freies Riboflavin kommt in den Erythrozyten nur in Spuren vor.

Ein Teil des Riboflavins wird bei der ersten Passage Carrier-vermittelt von den Leberzellen aufgenommen. Wie in den Erythrozyten liegt auch im Gewebe Riboflavin vorwiegend als FAD und FMN vor. Die Synthese von FAD aus Riboflavin wird durch den FAD-Gehalt der Gewebe kontrolliert und durch einen FAD-Überschuss gehemmt. Nicht an Enzyme gebundenes FAD und FMN wird im Gewebe hydrolysiert, um Riboflavin freizusetzen. Dieses diffundiert aus den Zellen und wird mit dem Urin ausgeschieden, wobei ein Teil vorher zu zahlreichen Metaboliten wie 7-Hydroxymethylriboflavin und Lumiflavin abgebaut wird.

Riboflavin macht etwa 60–70 % aller Urinflavine aus, Riboflavinmetaboliten, einschließlich 7 α -Hydroxyriboflavin, 8 α -Sulfonylriboflavin, Lumiflavin, 8 α -Hydroxyriboflavin und 10-Hydroxyethylflavin 28–39 %. Die Riboflavinaufnahme korreliert positiv mit der Tagesausscheidung von Riboflavin und seinen Metaboliten im Urin.

Riboflavin wird in die Muttermilch sezerniert. Die durchschnittliche Konzentration in der Muttermilch von Frauen ohne Supplementierung beträgt etwa 364 μ g/L. Bei Supplementierung steigt die Konzentration in der Muttermilch.

Funktion – Pathophysiologie FMN und FAD sind als Protonenträger bei Redoxreaktionen vieler Flavoproteine/Flavoenzyme wie Glutathionreduktase oder Pyridoxaminphosphatoxidase (PPO) beteiligt. Glutathionreduktase verwendet FAD als Kofaktor, um die Reduktion der oxidierten Form Glutathiondisulfid (GSSG) zur Sulfhydrylform ► [Glutathion](#) (GSH) zu katalysieren. Die Pyridoxaminphosphatoxidase ist FMN-abhängig und an der Bildung des Koenzyms Pyridoxal-phosphat aus Pyridoxamin oder Pyridoxin (s. ► [Vitamin B₆](#)) beteiligt.

FAD wird auch als Kofaktor für die Reaktion der ▶ **5,10-Methyltetrahydrofolatreduktase** (MTHFR) im ▶ **Folsäure-Zyklus** benötigt und damit für die Remethylierung von ▶ **Homocystein** zu ▶ **Methionin**. Ein Polymorphismus des Gens, das für das Enzym MTHFR kodiert, MTHFR C677T, zeigt bei Homozygotie für das T-Allel eine Abnahme der MTHFR-Enzymaktivität um bis zu 70 %, was zu hohen Gesamt-Homocysteinkonzentrationen im Plasma führt (s. ▶ **5,10-Methyltetrahydrofolatreduktase-Mutation**). Es wird angenommen, dass die reduzierte Enzymaktivität verursacht wird durch eine erhöhte Neigung des Enzyms zur Dissoziation von seinem FAD-Kofaktor. In klinischen Studien führte die tägliche Supplementierung mit 1,6 mg Riboflavin bei Personen mit TT-Genotyp zu einer Abnahme der Homocysteinkonzentration im Plasma. Bei Personen mit CC- und CT-Genotypen zeigte sich kein Einfluss auf die Homocysteinkonzentration. Es wird angenommen, dass diese Riboflavinwirkung durch die Stabilisierung des TT-Variantenenzym und der Wiederherstellung der MTHFR-Aktivität erreicht wird.

Ein Vitamin-B₂-Mangel ist selten und wird vor allem im Rahmen einer Fehl- oder Mangelernährung in Kombination mit einem Mangel an anderen Vitaminen gesehen. Die Symptome sind unspezifisch und umfassen Halsschmerzen, Hyperämie und Ödeme der pharyngealen und oralen Schleimhäute, Glossitis, seborrhoische Dermatitis und normochrome normozytische Anämie. Die Prävalenz von Riboflavinmangel ist bei chronischen Alkoholikern hoch; es wird angenommen, dass hierbei die Freisetzung von Riboflavin aus FMN und FAD aus der Nahrung und dessen Absorption im Dünndarm gehemmt wird.

Bei Neugeborenen kann ein Riboflavinmangel im Rahmen der Fototherapie einer Hyperbilirubinämie auftreten, da Riboflavin durch das eingesetzte Licht zerstört wird.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Antikoaguliertes Vollblut (EDTA) bzw. Erythrozytenhämolysate, Spontan- oder Sammelurin.

Präanalytik Luftdicht verschlossen und lichtgeschützt transportieren und aufbewahren.

Analytik Es stehen verschiedene Verfahren zur Beurteilung des Riboflavinhaushalts zur Verfügung, u. a. HPLC und LC-MS.

Die Konzentration von Riboflavin und seinen Derivaten kann direkt im Blut (Plasma, Hämolysat) oder im Urin (Spontan- oder Sammelurin) mit fluorimetrischen Methoden oder mit HPLC-Methoden mit fluorimetrischer Detektion bestimmt werden. Andere Verfahren erlauben indirekt die Beurteilung des Riboflavinhaushalts über eine Bestimmung der Aktivitätsänderung Riboflavin-abhängiger Enzyme. Hierbei wird die Aktivität der Glutathionreduktase mit und ohne Zugabe von

FAD gemessen oder alternativ die Aktivität der Pyridoxaminphosphatoxidase mit und ohne Zugabe von FMN. Das Ergebnis wird jeweils als Quotient aus der Aktivität mit und Aktivität ohne Zugabe des Kofaktors angegeben. Ein Erythrozyten-Glutathionreduktase-Aktivierungsquotient von 1 zeigt eine vollständige Sättigung, während Werte größer 1 eine unvollständige Sättigung des Enzyms durch intrazelluläres FAD anzeigen.

Referenzbereich – Erwachsene Riboflavin in Erythrozyten: 100–500 µg/L (266–1330 nmol/L).

Riboflavin im Plasma: 40–240 µg/L (106–638 nmol/L).

Riboflavinausscheidung im Urin: >80 µg/g Kreatinin (>24 µmol/mol Kreatinin).

Erythrozyten-Glutathionreduktase-Aktivierungsquotient: <1,3.

Referenzbereich – Kinder Erythrozyten-Glutathionreduktase-Aktivierungsquotient: <1,3.

Indikation Schwere Fehl- und Mangelernährung, chronischer Alkoholismus, chronische Dünndarmentzündung, Hämodialyse.

Interpretation Ein Riboflavinmangel liegt vor bei einer Riboflavinausscheidung im Urin kleiner 40 µg/g Kreatinin oder bei einem Erythrozyten-Glutathionreduktase-Aktivierungsquotient größer 1,3; die Entscheidungsgrenze von 1,3 kann auch bei jüngeren Erwachsenen, Kindern, Säuglingen, Schwangeren und stillenden Frauen angewendet werden.

Diagnostische Wertigkeit Die Messung der Riboflavinausscheidung im Urin eignet sich zur Beurteilung des Riboflavinstatus. Die kürzliche Riboflavineinnahme hat starke Einflüsse auf die Riboflavinwerte im Blut/Plasma und im Urin, was bei der Interpretation dieser Werte beachtet werden sollte. Der Erythrozyten-Glutathionreduktase-Aktivierungsquotient zeigt den geringsten Einfluss nach kürzlicher Riboflavineinnahme. Die Bestimmung des Erythrozyten-Glutathionreduktase-Aktivierungsquotients kann nicht bei Personen mit ▶ **Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase** (G6PD)-Mangel angewendet werden, da ihre Glutathionreduktase eine erhöhte Avidität für FAD aufweist. Dies führt zu einer In-vitro-Aktivität, die etwa 1,5- bis 2-mal höher als bei Erythrozyten mit normaler G6PD-Aktivität sein kann.

Literatur

- Rifai et al (2018) Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 6. Aufl. Elsevier, St. Louis
 Truck et al EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) (2017) Scientific opinion on dietary reference values for riboflavin. EFSA J 15(8):4919

Vitamin B₃

► Niacin

Vitamin B₅

► Pantothersäure

Vitamin B₆

H. Jomaa

Englischer Begriff pyridoxine

Definition Der Begriff Vitamin B₆ umfasst eine Gruppe von sechs 2-Methyl-, 3-Hydroxy-, 5-Hydroxymethylpyridinderivaten, die die biologische Aktivität von Pyridoxin aufweisen.

Molmasse Pyridoxin 169,18 g, Pyridoxamindihydrochlorid 241,1 g, Pyridoxal 167,16 g, Pyridoxinphosphat 249,16 g, Pyridoxalphosphat 247,14 g, Pyridoxaminphosphat 247,1 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Vitamin B₆ schließt Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin und ihre entsprechenden an der 5'-Position phosphorylierten Formen Pyridoxinphosphat, Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat ein. Alle 6 Verbindungen sind in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln enthalten. Einige Pflanzen enthalten glykosyliertes Vitamin B₆ in Form von Pyridoxin-5'-β-d-glucosid. Pyridoxinhydrochlorid ist die am häufigsten verwendete synthetische Form von Vitamin B₆ zur Nahrungsergänzung.

Vitamin-B₆-Derivate sind in wässrigen, sauren Lösungen stabil, jedoch labil in neutralen und alkalischen Lösungen sowie empfindlich gegen Tageslicht bzw. UV-Licht. Sie werden nach Aufnahme enzymvermittelt im Darm, in der Leber und in anderen Geweben in die aktiven Formen Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat umgewandelt.

Die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung für die tägliche Zufuhr beträgt 1,2 mg für Frauen, 1,5 mg für Männer und 1,9 mg für Schwangere und Stillende. Bei einer Einnahme von 100 mg/Tag über einen längeren Zeitraum können neurologische Symptome wie Ataxie, Muskelschwäche und Taubheitsgefühl als Zeichen einer Überdosierung auftreten.

Die Resorption von Vitamin B₆ erfolgt im Jejunum durch passive Diffusion. Vor der Aufnahme werden phosphorylierte Vitamin-B₆-Derivate durch eine alkalische Phosphatase dephos-

phoryliert. Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin zeigen eine ähnliche Bioverfügbarkeit. Pyridoxin-5'-β-d-glucosid hat im Vergleich zu Pyridoxin eine 50 % niedrigere Bioverfügbarkeit. Pyridoxin aus Nahrungsergänzungsmitteln wird fast vollständig (95 %) aufgenommen.

Vitamin B₆ wird nach Aufnahme in die Enterozyten durch das Enzym Pyridoxalkinase phosphoryliert und damit in der Zelle zurückgehalten. Um die Zellmembran zu passieren und in den Pfortaderkreislauf zu gelangen, ist eine erneute Dephosphorylierung notwendig.

In der Leber werden Vitamin-B₆-Derivate in Pyridoxalphosphat überführt und in das Blut abgegeben. Pyridoxal und Pyridoxalphosphat bilden die Hauptformen im Plasma, wobei Pyridoxalphosphat 70–90 % des gesamten Vitamin B₆ im Plasma ausmacht. Der Transport im Plasma erfolgt an Albumin gebunden.

Die Umwandlung der verschiedenen Vitamin-B₆-Formen ineinander ist abhängig von Riboflavin (s. ► [Vitamin B₂](#)), ► [Niacin](#) und ► [Zink](#). Riboflavin ist ein Kofaktor für die Pyridoxin-(Pyridoxamin-)Phosphatoxidase und die Aldehydoxidase, Niacin ein Kofaktor für die Aldehyddehydrogenase und Zink ein Kofaktor für die Pyridoxalkinase.

Auch im Gewebe liegt Vitamin B₆ vor allem als Pyridoxalphosphat vor. Der Vitamin-B₆-Gehalt des menschlichen Körpers beträgt etwa 15 nmol/g Gewebe. Hiervon liegt der Großteil (75–80 %) im Muskelgewebe als an der Muskelglykogenphosphorylase gebundenes Pyridoxalphosphat vor. Etwa 5–10 % des Vitamin B₆ im Körper befinden sich in der Leber, kleinere Mengen in Plasma, Erythrozyten und anderen Organen. Erythrozyten sind in der Lage, alle Vitamin-B₆-Derivate aufzunehmen und in Pyridoxalphosphat und Pyridoxal umzuwandeln, die an ► [Hämoglobin](#) gebunden werden.

Die hohe Vitamin-B₆-Konzentration in der Nabelschnur Neugeborener lässt einen aktiven Transport von der Mutter auf den Fötus annehmen. Vitamin B₆ wird in die Muttermilch sezerniert, wobei die Konzentration abhängig ist von der Aufnahme der Mutter. Die durchschnittliche Konzentration in der Muttermilch beträgt 130 µg/l.

Die Ausscheidung von Vitamin B₆ erfolgt hauptsächlich als 4-Pyridoxinsäure über den Urin. Die metabolisch inaktive Pyridoxinsäure ist das Endprodukt der Oxidation aller Vitamin-B₆-Derivate. Im Urin lassen sich in niedriger Konzentration auch aktive Formen von Vitamin B₆ nachweisen.

Funktion – Pathophysiologie Pyridoxalphosphat und Pyridoxaminphosphat wirken als Kofaktoren für mehr als 100 Enzyme und sind damit u. a. beteiligt am Aminosäuremetabolismus, der Glykogenolyse und Glukoneogenese, C1-Reaktionen, der Hämsynthese, der Niacinbildung sowie am Lipidmetabolismus und der Neurotransmittersynthese. Im Aminosäurestoffwechsel sind Pyridoxalphosphat und Pyrido-

xaminphosphat z. B. an Decarboxylierungs-, Transaminierungs- und Racemisierungsreaktionen beteiligt.

Vitamin-B₆-Mangel ist selten und tritt am ehesten bei einer Fehl- oder Mangelernährung auf. Es kann zur Entwicklung einer hypochromen mikrozytischen Anämie und neurologischen Störungen wie Krampfanfällen und abnormalem Elektroenzephalogramm kommen.

Kinder mit Gendefekten der Enzyme, die an der Synthese des Kofaktors Pyridoxalphosphat beteiligt sind (z. B. Pyridoxalkinase), zeigen neonatale epileptische Anfälle. Diese sind resistent gegen die klassische antikonvulsive Therapie, sprechen jedoch auf pharmakologische Dosen von Pyridoxalphosphat an (10–85 mg/kg KG pro Tag).

Der ▶ **Tryptophan**-Abbaupfad beinhaltet mehrere Pyridoxalphosphat-abhängige Enzyme. Bei einem Mangel kommt es zur vermehrten Urinausscheidung von Tryptophanmetaboliten wie Xanthuren- und Kynurensäure.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Antikoaguliertes Vollblut, Plasma.

Präanalytik Proben luft- und lichtgeschützt aufbewahren.

Analytik Direkte Analyseverfahren beruhen auf der Bestimmung der Konzentration der Vitamin-B₆-Derivate im Plasma. Indirekte Verfahren beruhen auf der Überprüfung Vitamin-B₆-abhängiger Prozesse.

Direkte Verfahren (enzymatische und HPLC- und LC-MS-Methoden): Bestimmung der Pyridoxalphosphatkonzentration im Plasma.

Indirekte Verfahren (enzymatische Methoden): Bestimmung des Aktivierungskoeffizienten der Erythrozyten-Aspartat-Aminotransferase (AST; s. ▶ **Aspartat-Aminotransaminase**) mit und ohne Pyridoxalphosphatzugabe in vitro.

Referenzbereich – Erwachsene Pyridoxalphosphat im Plasma: 5–50 µg/L (20–202 nmol/L). Aktivitätskoeffizient der AST in Erythrozyten: bis 1,5.

Referenzbereich – Kinder Nicht verfügbar.

Indikation Fehl- oder Mangelernährung, Alkoholkrankheit, chronische Hämodialyse, hypochrome mikrozytäre Anämie, Homocystinurie, Cystathioninurie, Hyperoxalurie (Typ I).

Interpretation Eine Pyridoxalphosphatkonzentration im Plasma kleiner als 7,5 µg/L (30 nmol/L) ist ein Indikator für eine Vitamin-B₆-Unterversorgung. Werte kleiner als 2,5 µg/L (10 nmol/L) gelten als Mangel. Diese Entscheidungsgrenzen gelten für alle Alters- und Geschlechtsgruppen.

Bewertung Zur Beurteilung des Vitamin-B₆-Status eignet sich am besten die Bestimmung der Konzentration von Pyri-

doxalphosphat im Plasma. Die 4-Pyridoxinsäureausscheidung im Urin reagiert schnell auf Veränderungen der Vitamin-B₆-Zufuhr. Sie spiegelt die jüngste Vitamin-B₆-Einnahme wider und erlaubt keine Rückschlüsse auf den Vitamin-B₆-Status.

Erythrozyten-Aminotransferase-Enzyme, wie Erythrozyten-Aspartat-Aminotransferase und Erythrozyten-Alanin-Aminotransferase, erfordern Pyridoxalphosphat als Kofaktor. Der Sättigungsgrad dieser Enzyme mit Pyridoxalphosphat liefert indirekt Informationen über den Vitamin-B₆-Status. Der Sättigungsgrad wird bestimmt durch Messung des Aktivierungskoeffizienten, ausgedrückt als das Verhältnis der Enzymaktivität mit und ohne Zugabe von Pyridoxalphosphat.

Literatur

- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) (2016) Scientific opinion on dietary reference values for vitamin B6. EFSA J 14(6):4485
Rifai et al (2018) Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 6. Aufl. Elsevier, St. Louis

Vitamin B₇

- ▶ **Biotin**

Vitamin B₉

- ▶ **Folsäure**

Vitamin B11

- ▶ **Folsäure**

Vitamin B₁₂

H. Jomaa

Synonym(e) **Antiperniziosa-Faktor; Cobalamin; Extrinsic Faktor**

Englischer Begriff vitamin B₁₂; cobalamin

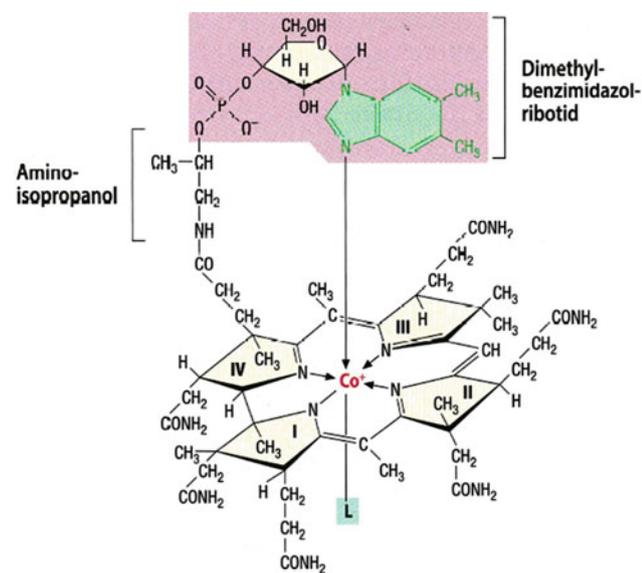
Definition Vitamin B₁₂ ist ein wasserlösliches, nur in tierischen Lebensmitteln enthaltenes Vitamin. Es ist an nur 2 Reaktionen des menschlichen Stoffwechsels beteiligt

(Methylierung von ► **Homocystein** zu ► **Methionin**, Umlagerung von L-Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA) und essenziell für den Folatstoffwechsel. Eine Unterversorgung führt zu einer megaloblastären Anämie und Neuropathie.

Molmasse 1355,37 g/mol (Cyanocobalamin); 1346,37 g/mol (Hydroxycobalamin).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Als Vitamin B₁₂ oder Cobalamin wird eine Gruppe eng verwandter Moleküle bezeichnet, die als charakteristisches Strukturelement ein Corrinringssystem mit zentral gebundenem Kobaltatom enthalten (s. folgende Abbildung).

Struktur von Vitamin B₁₂ (Cobalamin) (aus: Heinrich et al. 2014):



6. Ligand L	Name des Derivates
	5'-Desoxyadenosylcobalamin (kovalente Bindung zum Kobalt)
	Cyanocobalamin (kovalente Bindung zum Kobalt)
	Methylcobalamin (kovalente Bindung zum Kobalt) entsteht bei der Aufarbeitung

Das Corrinringssystem besteht aus 4 reduzierten Pyrrolringen, von denen (im Gegensatz zu ► **Porphyri**ne) 2 direkt miteinander verbunden sind. Das Kobaltatom wird durch die Stickstoffatome der 4 Pyrrolringe gebunden; eine fünfte Bindung besteht zu einem Stickstoffatom eines Benzimidazolderivats, das über eine Seitenkette mit dem Corrinringssystem verbunden ist. Eine sechste Koordinationsstelle kann

durch unterschiedliche Liganden besetzt sein. Als Kofaktoren aktiv sind 5'-Desoxyadenosylcobalamin und Methylcobalamin. Die Bindung einer Hydroxygruppe führt zum Hydroxocobalamin, das in wässriger Lösung im Gleichgewicht steht mit Aquocobalamin und als Speicher- und Transportform eine Rolle spielt. Cyanocobalamin ist eine besonders stabile Form, die technisch aus bakteriell produziertem Hydroxocobalamin hergestellt wird. Als Supplemente und Pharmaka werden Cyanocobalamin und in zunehmendem Umfang Hydroxocobalamin (u. a. zur Vermeidung der Cyanidfreisetzung im Körper) verwendet. Hydroxocobalamin in hohen Dosen wird auch als Antidot bei Cyanidvergiftungen eingesetzt. Der Begriff Vitamin B₁₂ wird manchmal speziell für Cyanocobalamin gebraucht.

Cobalamin wird ausschließlich von Bakterien synthetisiert. Im Gegensatz zu vielen Tieren wird beim Menschen das durch die Darmflora synthetisierte Cobalamin nur unzureichend resorbiert. In praktisch allen tierischen Lebensmitteln ist Cobalamin enthalten; besonders reichhaltig in Leber, Niere und Muscheln. Pflanzliche Lebensmittel enthalten allenfalls Spuren und sind zur Bedarfsdeckung ungeeignet.

Der Hauptanteil des Cobalamins in der Nahrung ist an Proteine gebunden und wird durch proteolytische Prozesse im Magen und vor allem im Duodenum freigesetzt. Anschließend wird Cobalamin durch den Intrinsic Factor (IF) gebunden, der durch die Belegzellen der Magenschleimhaut gebildet wird und durch Glykosylierung mit hohem Sialinsäureanteil vor Degradation durch Pankreasproteasen geschützt ist. Bereits in der Nahrung frei vorliegendes Cobalamin bindet im Speichel an Haptocorrin (R-Protein, Transcobalamin I, TCN1) und wird nach Degradation des Haptocorrins durch Pankreasproteasen im Duodenum an IF übergeben.

Der Cobalamin-IF-Komplex wird im unteren Ileum durch rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen. Als Rezeptor dient ein Komplex aus dem löslichen Protein Cubilin und dem Transmembranprotein Amnionless. Der Cobalamin-IF-Komplex dissoziiert in den frühen Endosomen, und IF wird in den Lysosomen abgebaut. Unter Beteiligung der Proteine LMBD1/CblIF und ABCD4/CblJ gelangt Cobalamin aus den Lysosomen ins Zytoplasma und wird über verschiedene Transporter (u. a. ABCC1/MRP1) basolateral sezerniert.

Im Blut bildet Cobalamin mit Transcobalamin (Transcobalamin II, TC) den Komplex Holotranscobalamin, der von den meisten Zellen über den Rezeptor TCbIR/CD322 aufgenommen werden kann. Der Rezeptor ist auf schnell proliferierenden Zellen besonders hoch exprimiert. Nur ein kleiner Teil (10–30 %) des Plasmacobalamins ist an Transcobalamin gebunden; der überwiegende Teil ist an Haptocorrin gebunden, das nicht nur im Speichel, sondern auch im Plasma vorkommt. Der Cobalamin-Haptocorrin-Complex wird über den Asialoglykoproteinrezeptor in die Leberzellen aufgenommen. Seine Funktion ist unklar; Haptocorrindefizienz ist asymptomatisch, trotz verringerter Gesamtcobalamin-Plasmaspiegel. Möglich erscheint eine Funktion bei der Akkumulation

von Cobalamin in der Leber zur Speicherung, außerdem bei der Beseitigung von biologisch inaktiven Corrinoidderivaten.

Das als Komplex mit Transcobalamin durch rezeptorvermittelte Endozytose in periphere Zellen aufgenommene Cobalamin wird durch Proteolyse des Transcobalamins in den Lysosomen freigesetzt und über den gleichen Mechanismus wie in den Enterozyten (Beteiligung von LMBD1/CblF und ABCD4/CblJ) ins Zytoplasma transportiert. Dort beseitigt das Enzym CblC (MMACHC, „methylmalonic aciduria type C and homocysteinuria“) die unterschiedlichen, in der sechsten Bindungsposition vorhandenen Liganden (Methyl-, Adenosyl-, Hydroxy- oder Cyanoxygruppen). Das entstandene Co(II)-Cobalamin-Derivat dient als gemeinsamer Vorläufer für die Synthese der Kofaktoren Methylcobalamin (im Zytoplasma) und 5'-Desoxyadenosylcobalamin (in den Mitochondrien). Für die weitere Prozessierung des Vorläufers über einen unbekanntenen Mechanismus ist das Protein CblD (MMADHC) sowohl im Zytoplasma als auch in den Mitochondrien erforderlich.

Im Zytoplasma bindet Co(II)-Cobalamin an die Apo-Methioninsynthase (CblG). Nach Reduktion zur Co(I)-Form durch die Methioninsynthase-Reduktase (CblE) führt die Übertragung einer Methylgruppe von S-Adenosylmethionin zur Bildung des Methylcobalamins. Die Methioninsynthase-Reduktase dient auch der Reaktivierung der Methioninsynthase, wenn durch oxidative Schädigung der Kofaktor in die Co(II)-Form übergegangen ist.

In die Mitochondrien gelangt Co(II)-Cobalamin über einen unbekanntenen Transporter und bindet an die Adenosyltransferase CblB. Zunächst erfolgt eine Reduktion zu Co(I)-Cobalamin (Reaktionspartner unbekannt, in vitro Reduktion durch Ferredoxin oder Flavodoxin), anschließend wird ein Adenosylrest von ATP übertragen. Der entstandene Kofaktor 5'-Desoxyadenosylcobalamin wird mithilfe des G-Proteins MeaB (CblA) in die Methylmalonyl-CoA-Mutase eingelagert. MeaB dient auch der Erneuerung des Kofaktors im Fall, dass der Adenosylrest während des Reaktionszyklus aus dem aktiven Zentrum verloren gegangen ist.

Der Cobalamin-Gesamtkörperspeicher wird auf 2–5 mg geschätzt, davon entfallen ca. 50 % auf die Leber. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich biliär. Ca. 75 % des mit der Galle in den Darm gelangten Cobalamins werden durch den IF gebunden und rückresorbiert. Der tägliche Verlust beträgt 3–5 µg. Cobalamin wird in der Niere aus dem Primärharn unter Beteiligung von Transcobalamin II und Megalin rückresorbiert. Eine Ausscheidung mit dem Harn erfolgt erst nach Aufnahme unphysiologisch hoher Dosen. Die Plazenta passiert Cobalamin wahrscheinlich unter Beteiligung von Megalin.

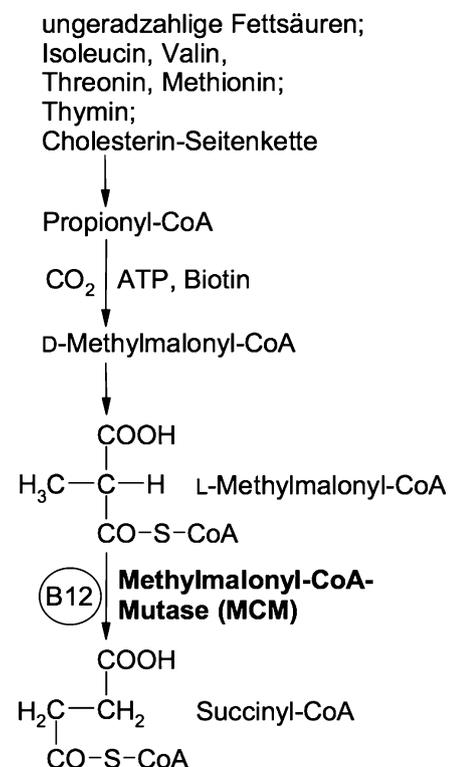
Funktion – Pathophysiologie Im menschlichen Stoffwechsel sind nur 2 Cobalamin-abhängige Enzyme bekannt:

- Die im Zytoplasma lokalisierte Methioninsynthase benötigt Methylcobalamin als Cofaktor und katalysiert die Bildung

von Methionin durch Übertragung einer Methylgruppe von N⁵-Methyl-Tetrahydrofolat auf Homocystein (► Folsäure). Die Reaktion ist wichtig als Teil des Methionin-Zyklus zur Bereitstellung von S-Adenosylmethionin als universellen Methylgruppen-Donator. Außerdem erlaubt die Reaktion die Umwandlung von N⁵-Methyl-Tetrahydrofolat in andere Folat-Derivate, die für die Nucleotidsynthese benötigt werden. Eine Methylierung von Homocystein zu Methionin ist auch Vitamin-B₁₂-unabhängig durch die Betain-Homocystein-Methyl-Transferase möglich. Dabei liefert das aus dem Cholinabbau stammende Betain die Methylgruppe, sodass kein N⁵-Methyl-Tetrahydrofolat umgesetzt wird.

- Die in den Mitochondrien lokalisierte Methylmalonyl-CoA-Mutase benötigt 5'-Desoxyadenosylcobalamin als Cofaktor und katalysiert die Umlagerung von L-Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA (s. folgende Abbildung). Diese Reaktion ist v. a. wichtig beim Abbau ungeradzahligter Fettsäuren und bestimmter Aminosäuren. Als letztes Produkt der vollständigen β-Oxidation ungeradzahligter Fettsäuren entsteht ein Molekül Propionyl-CoA. Dieses wird zu D-Methylmalonyl-CoA carboxyliert. Nach Isomerisierung zu L-Methylmalonyl-CoA erfolgt die Umlagerung zu Succinyl-CoA, das in den Citratzyklus eingespeist wird. Propionyl-Co entsteht auch beim Abbau von Isoleucin, Valin, Threonin und Methionin sowie der Nucleobase Thymin und der Seitenkette des Cholesterins.

Die Abbildung zeigt die Stellung der Vitamin-B₁₂-abhängigen Methylmalonyl-CoA-Mutase im Stoffwechsel:



Vitamin-B₁₂-Mangel manifestiert sich als makrozytäre, hyperchrome Anämie und ist hämatologisch nicht von einem Folatmangel zu unterscheiden. Bei einem Vitamin-B₁₂-Mangel zeigen sich jedoch zusätzlich neurologische Symptome, die als funikuläre Myelose mit dem Auftreten von Entmarkungsherden im Rückenmark einhergehen können. Als Ursache der makrozytären Anämie gilt ein funktioneller Folatmangel aufgrund verminderter Aktivität der Methioninsynthese. Die resultierende eingeschränkte Nukleotidsynthese verursacht eine Reifestörung aller blutbildenden Zelllinien des Knochenmarks. Megaloblasten sind ein Kennzeichen dieser Reifestörung, die zu einer ineffektiven Erythropoese verbunden mit intramedullärem Zelluntergang führt. Zusätzlich zur anfänglichen Retikulozytopenie und Auftreten hypersegmentierter Granulozyten zeigt das Blutbild bei fortschreitender Erkrankung eine Granulozytopenie und Thrombopenie. Die Erythrozyten zeigen eine erhöhte Rigidität der Zellmembran, die eine deutliche (um bis zu 50 %) Verkürzung der Lebensdauer dieser Erythrozyten zur Folge hat. Sowohl die ineffektive Erythropoese als auch die vermehrte Hämolyse führen zu einer Zunahme der Hämolyseparameter ▶ **Bilirubin** und LDH (▶ **Laktatdehydrogenase**).

Die Ätiologie der Neuropathie ist unklar. Diskutiert werden 3 Mechanismen, die zu einer Veränderung der Myelinscheiden führen

- Durch den Mangel an S-Adenosylmethionin ist die Phosphatidylcholin synthese vermindert und damit die Lipidzusammensetzung der Myelinscheiden verändert.
- Akkumulierende Propionyl-CoA und Methylmalonyl-CoA werden durch die Fettsäuresynthese (zusätzlich zu den regulären Substraten Acetyl-CoA und Malonyl-CoA) umgesetzt, sodass vermehrt ungeradzahlige bzw. methylverzweigte Fettsäuren entstehen, die ebenfalls zu einer Veränderung der Lipidzusammensetzung der Myelinscheiden führen.
- Mangel an S-Adenosylmethionin vermindert die reguläre Methylierung des basischen Myelinproteins an Arginin.

Vitamin-B₁₂-Mangel resultiert u. a. aus unzureichender Aufnahme mit der Nahrung (Vegetarier, Veganer, Alkoholiker), geringer Freisetzung von proteingebundenem Vitamin B₁₂ (z. B. bei verminderter Magensäureproduktion durch Antazida) und Störung der Resorption (z. B. durch Zerstörung der Intrinsic-Faktor-produzierenden Belegzellen durch Autoimmunreaktion bei perniziöser Anämie). Vegane Ernährung während der Schwangerschaft und der Stillzeit kann zu teils irreversiblen neurologischen Schäden des Kindes führen, insbesondere bei Ersatz von Kuhmilch durch Sojamilch. Die Tagesempfehlungen für die Vitamin-B₁₂-Aufnahme liegen bei 3 µg für Erwachsene, 3,5 µg für Schwangere, 4 µg für

Stillende und 0,4 µg für Säuglinge unter 4 Monate. Nebenwirkungen aufgrund einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Ein Vitamin-B₁₂-Mangelzustand aufgrund einer veränderten Ernährung entwickelt sich sehr langsam, da 75 % des mit der Galle ausgeschiedenen Cobalamin an Intrinsic Faktor gebunden rückresorbiert wird. Bei intakter Synthese des Intrinsic Factors reichen die Cobalamin-Reserven der Leber bis zu 2 Jahre.

Abklärung eines Vitamin-B₁₂ Mangels. Vitamin B₁₂ liegt im Blut an den Proteinen Haptocorrin und Transcobalamin gebunden vor. Nur das an Transcobalamin gebundene Vitamin B₁₂ (Holotranscobalamin) steht für die 2 Vitamin-B₁₂-abhängigen Reaktionen im Menschen zur Verfügung. Assays zur Beurteilung des Vitamin-B₁₂-Status erfassen entweder die Gesamt-Vitamin-B₁₂-Menge im Blut (an Haptocorrin- und an Transcobalamin gebundenes Vitamin B₁₂) oder ausschließlich das Holotranscobalamin. Durch die Bestimmung der Substrate (▶ **Methylmalonsäure** und ▶ **Homocystein**) der Vitamin-B₁₂-abhängigen Enzyme kann eine Aussage darüber gemacht werden, ob diese Reaktionen ausreichend ablaufen.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Gesamt-Vitamin B₁₂: Serum und Plasma. Stabilität bei Raumtemperatur 72 Stunden, bei 4 °C 7 Tage, bei –20 °C >12 Monate.

Holotranscobalamin: Serum und Plasma. Stabilität bei Raumtemperatur 1 Tag, bei 2–8 °C 28 Tage, bei –20 °C >16 Monate.

Methylmalonsäure: Serum; ▶ **Methylmalonsäure**.

Homocystein: NaF-Plasma; ▶ **Homocystein**.

Präanalytik Nüchtern, Absetzen der Vitamin-B₁₂-Medikation am Vortag. Anti-Intrinsic-Faktor-Antikörper können zu falsch hohen Werten bei der Anwendung der kompetitiven Proteinbindungssassays führen.

Analytik Gesamt-Vitamin B₁₂: Die direkte Bestimmung von Vitamin B₁₂ erfolgt im Serum oder Heparin-Plasma mit mikrobiologischen oder mit kompetitiven Radioligandensassays (immunometrische Assays) wie auch kompetitiven Proteinbindungssassays, z. B. unter Anwendung unterschiedlicher Chemilumineszenztechnologien (CMIA, ECLIA). Hierbei konkurrieren Vitamin B₁₂ in der Patientenprobe mit markiertem Vitamin B₁₂ um eine begrenzte Menge an gereinigtem Intrinsic Faktor. Chemilumineszenzassays haben inzwischen die Radioassays weitgehend abgelöst.

Holotranscobalamin: ELISA, Radio- und Chemilumineszenzimmunoassays.

Methylmalonsäure: GC-MS, LC-MS/MS; ▶ **Methylmalonsäure**, ▶ **Massenspektrometrie**.

Homocystein: Immunoassay, LC-MS/MS, ▶ **Homocystein**.

Referenzbereich – Erwachsene Vitamin B₁₂ (kompetitiver Immunoassay mit direkter Chemilumineszenz): 211–911 ng/L (156–672 pmol/L).

Holotranscobalamin: Serum 36–129 pmol/L (RIA).

Methylmalonsäure: Serum/Plasma 53–376 nmol/L ▶ [Methylmalonsäure](#).

Homocystein: ▶ [Homocystein](#).

Referenzbereich – Kinder Dargestellte Werte (Hicks et al. 1993) für Kinder und Jugendliche wurden mit RIA ermittelt. Aktuelle mit ECLIA ermittelte Werte aus der KIGGS-Studie stehen weitgehend im Einklang.

Alter (Jahre)	Weiblich	Männlich
	ng/L	ng/L
<1	228–1515	293–1210
2–3	414–1210	264–1215
4–6	313–1410	245–1075
7–9	247–1175	271–1170
10–12	196–1020	183–1090
13–18	182–820	214–864

Referenzwerte für Holotranscobalamin für Kinder sind nicht bekannt; für ▶ [Methylmalonsäure](#) und ▶ [Homocystein](#) s. dort.

Indikation

- Lang anhaltende Mangel- und Fehlernährung durch streng vegetarische Ernährung oder durch Malabsorption infolge gastrischer Ursachen (Mangel an Intrinsic Faktor, totale bzw. partielle Gastrektomie, Hypochlorhydrie, Achlorhydrie, Pankreasinsuffizienz, Erkrankungen im Endabschnitt des Ileum (Resektion, Sprue, Morbus Crohn, Zollinger-Ellison-Syndrom, Imerslund-Gräsbeck-Syndrom)
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Behandlung mit Antazida (verminderte Freisetzung von proteingebundenem Vitamin B₁₂), Metformin (verringerte Darmmotilität)
- Makrozytäre Störungen, perniziöse Anämie (Biermer-Anämie)
- Megaloblastäre (makrozytäre) Anämie
- Neurologische und psychiatrische Störungen (funikuläre Myelose)
- Hyperhomocysteinämie
- Bakterielle Fehlbesiedlung des Darms (Blind-loop-Syndrom)
- Wurminfektion (Fischbandwurm *Diphyllobothrium latum*)

Interpretation Die Beurteilung des Vitamin-B₁₂-Status beinhaltet Veränderungen des Blutbilds, Gesamt-Vitamin

B₁₂ im Serum oder Plasma, Holotranscobalamin im Serum oder Plasma, Methylmalonsäure im Serum oder Urin und Homocystein im Plasma.

Blutbild: MCV-Erhöhung, hypersegmentierte Granulozyten und eine makrozytäre Anämie sind sensitive, jedoch nicht spezifische Blutbildmarker für das Vorliegen eines Vitamin-B₁₂-Mangels.

Gesamt-Vitamin B₁₂: Werte unter 200 ng/L (148 pmol/L) werden als Vitamin-B₁₂-Mangel bewertet. Werte über 300 ng/L (221 pmol/L) schließen in der Regel einen Vitamin-B₁₂-Mangel aus. Liegt der Wert zwischen 200–300 ng/L erfolgt die weitere Abklärung durch Bestimmung der Methylmalonsäure im Serum. Bei Gesamt-Vitamin-B₁₂-Werten größer als 650 ng/L und entsprechender Klinik sollte eine diagnostische Abklärung einer Lebererkrankung und einer hämatologischen Erkrankung erfolgen.

Holotranscobalamin: Werte unter 35 pmol/L werden als Vitamin-B₁₂-Mangel oder Depletion interpretiert. Werte über 50 pmol/L sprechen für eine gute Versorgung mit Vitamin B₁₂. Bei Werten zwischen 35–50 pmol/L wird die anschließende Methylmalonsäurebestimmung im Serum empfohlen. Dies ist auch zu beachten bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung, da Holotranscobalamin bei Niereninsuffizienz ansteigt.

Methylmalonat: Werte unter 271 nmol/L machen das Vorliegen eines funktionellen Vitamin B₁₂ unwahrscheinlich. Werte über 271 nmol/L sind mit einem funktionellen Vitamin-B₁₂-Mangel vereinbar. Methylmalonsäure ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen erhöht, daher sollte bei erhöhten Methylmalonsäurewerten die Nierenfunktion überprüft werden. Für diese Patienten sollte der Methylmalonsäurewert 2 Wochen nach Substitutionsbeginn kontrolliert werden. Bei ausreichender Versorgung kann davon ausgegangen werden, dass der Wert sich innerhalb dieser kurzen Frist normalisiert.

Homocystein: Werte unter 12 µmol/L machen das Vorliegen eines Vitamin-B₁₂-Mangels unwahrscheinlich. Die Interpretation eines hohen Homocysteinwerts als Surrogate-Marker für die Versorgung mit Vitamin B₁₂ ist nur bei Kenntnis der Nierenfunktion, Folsäure und Vitamin-B₆-Status möglich, da Homocystein auch bei nicht ausreichender Versorgung mit genannten Vitaminen nicht zu Methionin abgebaut wird und akkumuliert.

Bei der Abklärung einer makrozytären Anämie erfolgt zusätzlich die Bestimmung der Folatkonzentration, da hämatologisch ein Folatmangel nicht von einem Vitamin-B₁₂-Mangel unterschieden werden kann. Bei Folatmangel fehlt aber meist die für einen Vitamin-B₁₂-Mangel typische Neuropathie.

Vor allem bei Kindern sollten seltene genetische Formen des Vitamin-B₁₂-Mangels in Erwägung gezogen werden, z. B. das Imerslund-Gräsbeck-Syndrom, bei dem aufgrund

einer Mutation des Cubilin- oder Amnionless-Gens kein funktioneller IF-Rezeptor gebildet wird.

Diagnostische Wertigkeit Die Bestimmung des Gesamt-Vitamin B₁₂ ist meistverbreitet. Sie besitzt eine limitierte Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung eines Vitamin-B₁₂-Mangels. Gesamt-Vitamin B₁₂ umfasst Holohaptocorrin und Holotranscobalamin. Holotranscobalamin hat eine Halbwertszeit von 60–90 Minuten. Holohaptocorrin ist mit einer Halbwertszeit von mehreren Tagen weniger Veränderungen unterworfen. In Patienten mit Symptomen eines Vitamin-B₁₂-Mangels kann das Gesamt-Vitamin B₁₂ im Referenzbereich liegen, und ein niedriger Gesamt-Vitamin-B₁₂-Wert ist nicht gleichzusetzen mit einem Vitamin-B₁₂-Mangel. Denn in bis zu 50 % der Patienten mit einem niedrigen Gesamt-Vitamin B₁₂ zeigen sich MCV, Methylmalonsäure und Homocystein im Referenzbereich. Ähnliche Limitierungen besitzt auch die Holotranscobalaminbestimmung. Die Gesamt-Vitamin-B₁₂- und die Holotranscobalaminbestimmung haben eine ähnliche diagnostische Aussagekraft als First-line-Bestimmung in der Beurteilung des Vitamin-B₁₂-Status. Jedoch ist die Gesamt-Vitamin-B₁₂-Bestimmung aufgrund der niedrigeren Kosten meistverbreitet.

Beide Bestimmungen besitzen einen Graubereich, der eine weitere Abklärung durch Hinzunahme weiterer Tests notwendig macht. Hier spielt Methylmalonsäure als Second-line-Bestimmung eine wesentliche, Homocystein eine untergeordnete Rolle. Beide Algorithmen (Gesamt-Vitamin B₁₂ und Methylmalonsäure oder Holotranscobalamin und Methylmalonat) besitzen eine ähnliche diagnostische Aussagekraft.

In den meisten klinischen Fällen reicht die Einzelbestimmung von Gesamt-Vitamin B₁₂ oder Holotranscobalamin oder die Zweierkombination mit Methylmalonsäure aus, um eine ausreichende Beurteilung des Vitamin-B₁₂-Status zu erreichen.

Dreierkombinationen besitzen eine höhere Aussagekraft, wobei die kombinierte Bestimmung von Gesamt-Vitamin B₁₂, Holotranscobalamin und Methylmalonsäure die höchste Aussagekraft besitzt. Auch in der Dreierkombination spielt Homocystein eine untergeordnete Rolle.

Literatur

- Biesalski HK (2016) Vitamine und Minerale. Thieme, Stuttgart
- Fedosov SN, Brito A, Müller JW, Green R, Allen LH (2015) Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. Clin Chem Lab Med 53:1215–1225
- Green R (2017) Blood 129:2603
- Heinrich PC, Müller H, Graeve L, Löffler G, Petrides PE (Hrsg) (2014) Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer, Heidelberg
- Hicks et al. (1993). Vitamin B12 and folate. Pediatric reference ranges. Arch Pathol Lab Med 117:704–6
- Robert Koch-Institut (2009) Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter

Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)
Thomas L, Labor und Diagnose, 8. Auflage. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main

Vitamin-B₁₂-Resorptionstest

H. Jomaa

Synonym(e) Schilling-Test

Englischer Begriff vitamin B₁₂ absorption (Schilling) test

Definition Verfahren zum Nachweis einer gestörten Aufnahme als Ursache eines ▶ **Vitamin B₁₂-Mangels** und zur Identifizierung von Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel, die von einer oralen Vitamin-B₁₂-Therapie profitieren können.

Durchführung Um die Vitamin-B₁₂-Aufnahme zu überprüfen, wurden verschiedene Verfahren beschrieben. Allen ist gemeinsam, dass nach Gabe einer definierten Vitamin-B₁₂-Menge spezifische Veränderungen im Blut oder im Urin gemessen werden.

Schilling-Test: Dieses Verfahren von historischem Interesse beruht auf der Gabe von radioaktiv markiertem Vitamin B₁₂ mit anschließender Bestimmung der Radioaktivität im Stuhl, Urin oder Blut. Die Bestimmung der Radioaktivität im 24-Stunden-Sammelurin war meistverbreitet. 2 Stunden nach oraler Gabe einer ⁵⁷Co- bzw. ⁵⁸Co-Vitamin-B₁₂-Kapsel mit einer Aktivität von etwa 20 kBq erfolgte die intramuskuläre Injektion einer hohen Dosis von 1 mg Vitamin B₁₂ (Cobalamin) als Ausschwemmdosis. Die ausgeschiedene Radioaktivität im 24-Stunden-Sammelurin wurde bestimmt. Bei verminderter Aktivitätsausscheidung wurde der Test zur Differenzierung zwischen enteraler Aufnahmestörung und Intrinsic-Faktor-Mangel wiederholt, wobei zusätzlich zum radioaktiv markierten Vitamin B₁₂ Intrinsic Faktor oral verabreicht wurde.

Cobasorb: Dieser Test beruht auf der Messung der Veränderung der Konzentration des Holotranscobalamins im Serum/Plasma einen Tag nach oraler Gabe von insgesamt 27 µg Vitamin B₁₂:

- Tag 0: Holotranscobalaminbasisbestimmung im postprandialen Zustand
- Tag 1 und 2: dreimalige Einnahme von 9 µg Vitamin B₁₂ alle 6 Stunden
- Tag 3: Holotranscobalaminbestimmung

Funktion – Pathophysiologie Siehe ▶ **Vitamin B₁₂**.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen 24-Stunden-Sammelurin ohne Zusatz (Schilling-Test), Serum, EDTA-Plasma (Cobasorb).

Präanalytik Schilling-Test: Nüchtern, Absetzen der Vitamin-B₁₂-Medikamente 10 Tage vor dem Test.

Analytik Messung der Radioaktivität (⁵⁷Co = γ-Strahler; ⁵⁸Co = β- und γ-Strahler) im Sammelurin mit prozentualer Angabe des Verhältnisses von im Urin ausgeschiedener Aktivität zu oral verabreichter Dosis (Schilling-Test). Holotranscobalaminbestimmung mit EIA (Cobasorb).

Referenzbereich – Erwachsene Schilling-Test: Radioaktivitätsausscheidung >7 % der verabreichten Dosis.

Cobasorb: Holotranscobalaminanstieg nach Vitamin-B₁₂-Einnahme absolut um >10 pmol/L und relativer Anstieg um 22 %.

Referenzbereich – Kinder Siehe Erwachsene.

Indikation

- Vitamin-B₁₂-Mangel
- Unterscheidung zwischen Intrinsic-Faktor-Mangel und intestinaler Malabsorption
- Entscheidung über die Therapie mit Vitamin B₁₂ (orale vs. parenterale Substitution)

Interpretation Schilling-Test: Eine verminderte Radioaktivitätsausscheidung nach alleiniger Gabe des Radiopharmakons weist auf eine Aufnahmestörung hin. Ein Intrinsic-Faktor-Mangel als Ursache lässt sich bestätigen oder ausschließen durch die Wiederholung des Tests, wobei markiertes Vitamin B₁₂ und Intrinsic Faktor gleichzeitig dem Patienten verabreicht werden. Bei Patienten mit einem Intrinsic-Faktor-Mangel normalisiert sich danach die Radioaktivitätsausscheidung.

Cobasorb: Ziel dieses Tests ist die Auswahl der Patienten, die im Rahmen der Therapie eines Vitamin-B₁₂-Mangels von einer oralen Formulierung profitieren könnten. Ein Anstieg des Holotranscobalaminwerts am Tag 3 des Tests um weniger als 22 % zeigt eine beeinträchtigte enterale Absorption. Diese Patienten sollten parenteral mit Vitamin B₁₂ behandelt werden. Bei Patienten mit einem Anstieg größer 22 % ist auch eine orale Vitamin-B₁₂-Substitution effektiv.

Diagnostische Wertigkeit Bedingt durch Fortschritte in der Diagnostik (z. B. Bestimmung der Autoantikörper gegen Intrinsic Faktor und gegen Parietalzellen bei Verdacht auf Perniziosa) als auch durch die Weiterentwicklung der Therapie (parenterale und orale Hochdosis-Vitamin-B₁₂-Zubereitungen) spielen Vitamin-B₁₂-Resorptionstests kaum eine Rolle im klinischen Alltag.

Literatur

- Green R (2017) Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 129:2603–11
- Nexo E, Hoffmann-Lücke E (2011) Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr* 94:359–65

Vitamin B₁₃

- ▶ [Vitamine](#)

Vitamin B₁₅

- ▶ [Vitamine](#)

Vitamin Bc

- ▶ [Folsäure](#)

Vitamin C

H. Jomaa

Synonym(e) Ascorbinsäure; L-(+)-Ascorbinsäure; 3-Oxo-L-Gulonsäure-γ-Lacton; (5R)-5-[(1S)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxy-5-hydrofuran-2-on; E 300

Englischer Begriff vitamin C; ascorbic acid

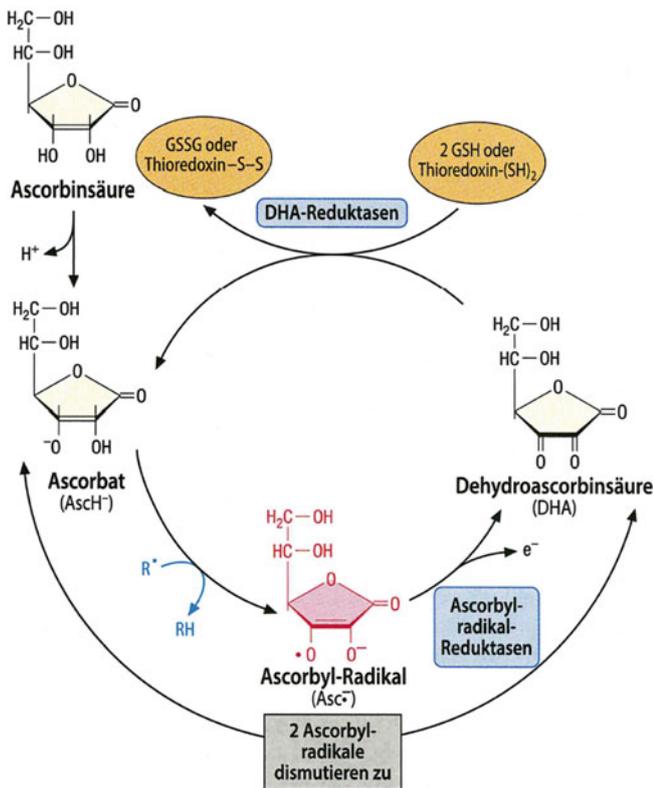
Definition Wasserlösliches Vitamin, das hauptsächlich mit pflanzlichen Nahrungsmitteln aufgenommen wird. Wirkt als unspezifisches Antioxidans und Radikalfänger, zusätzlich als essenzieller Kofaktor von Enzymen bei der Synthese von Noradrenalin, Adrenalin, mehreren Peptidhormonen, Kollagen und Carnitin sowie beim Abbau des Tyrosins. Weiterhin beteiligt an Systemen zur O₂-abhängigen Genregulation und epigenetischen Modifikation des Chromatins. Ausgeprägter Mangel führt aufgrund gestörter Kollagensynthese zu Skorbut (bei Kindern auch bezeichnet als Moeller-Barlow-Krankheit).

Molmasse 176,12 g/mol (Ascorbinsäure).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Ascorbinsäure entstammt dem Glukosestoffwechsel und kann von den meisten Tieren, nicht jedoch durch den menschlichen Organismus, synthetisiert werden. Aufgrund der sauren Endiol-

struktur ($pK = 4,2$) liegt Ascorbinsäure bei physiologischem pH-Wert hauptsächlich als Ascorbatanion vor (s. Abbildung).

Die Abbildung zeigt Struktur und Reaktionen der Ascorbinsäure (aus: Heinrich et al. 2014):



Als physiologisches Reduktionsmittel geht Ascorbinsäure durch schrittweise Abgabe zweier Elektronen über das Ascorbylradikal in die oxidierte Form Dehydroascorbinsäure (DHA) über.

Vitamin C ist in den meisten Lebensmitteln enthalten. Hohe Konzentrationen finden sich in pflanzlichen Produkten, insbesondere in Hagebutten, Johannisbeeren, Sanddornbeeren, Kiwis, Paprika, Broccoli, Kohl, Spinat und Zitrusfrüchten. Aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit und Wasserlöslichkeit können bei der Lagerung und Zubereitung erhebliche Verluste auftreten. In Lebensmitteln ist neben Ascorbinsäure auch Dehydroascorbinsäure enthalten, die volle Vitaminwirksamkeit besitzt.

Die intestinale Resorptionsrate von Ascorbinsäure beträgt bei einer Dosis von 200 mg ca. 80 %, bei 1000 mg nur noch ca. 50 %. Ebenso nimmt die Reabsorptionsrate in der Niere bei hohen Dosen ab. Die Gewebekonzentration von Ascorbinsäure ist in verschiedenen Organen unterschiedlich (Nebenniere: 550 mg/kg; Gehirn: 140 mg/kg; Leber: 125 mg/kg; Skelettmuskel: 35 mg/kg). Die Ausscheidung erfolgt renal als Ascorbinsäure, Dehydroascorbinsäure, Oxalsäure und andere Metaboliten.

Die Mechanismen der Resorption und Verteilung sind nicht vollständig bekannt. Beteiligt sind die Zwei-Natrium-

Ascorbat-Kotransporter SVCT1 und SVCT2, kodiert durch die Gene SLC23A1 und SLC23A2. SVCT1 kommt auf Epithelzellen (u. a. in der apikalen Membran der Enterozyten) vor; SVCT2 zeigt weniger ausgeprägte Gewebespezifität. Dehydroascorbinsäure passiert Zellmembranen durch erleichterte Diffusion über Glukosetransporter (GLUT).

Funktion – Pathophysiologie Ascorbinsäure besitzt unspezifische antioxidative Eigenschaften und wirkt als Radikalfänger. Außerdem ist Ascorbinsäure an verschiedenen enzymkatalysierten Reaktionen als Kofaktor beteiligt.

In der Nahrung enthaltene Ascorbinsäure verhindert die Oxidation von Fe²⁺ zu Fe³⁺ und verbessert dadurch die Eisenresorption im Duodenum. Bei nicht enzymatischen Reaktionen mit verschiedenen Radikalen wird Ascorbat in das relativ reaktionsträge Ascorbyl-Radikal umgewandelt (s. Abbildung). Das Ascorbylradikal wird enzymatisch zur Dehydroascorbinsäure reduziert. Außerdem können 2 Moleküle des Ascorbylradikals zu Ascorbat und Dehydroascorbinsäure disproportionieren. Dehydroascorbinsäure wird durch verschiedene biologische Redoxsysteme zu Ascorbat regeneriert.

Vitamin-C-abhängige Enzyme umfassen 3 Gruppen von Oxygenasen:

1. Cu²⁺-haltige Monoxygenasen, die ein Atom eines O₂-Moleküls in das Produkt einbauen und das andere durch stöchiometrischen Umsatz von Ascorbinsäure zu H₂O reduzieren. Vertreter sind die Dopamin- β -Hydroxylase (Synthese von Noradrenalin und Adrenalin) und die Peptidylglycin- α -hydroxylierende Monoxygenase (Erzeugung der C-terminalen Amidgruppe der Peptidhormone Corticotropin-releasing-Hormon, Wachstumshormon-releasing-Hormon, Thyreotropin-releasing-Hormon, Oxytocin, antidiuretisches Hormon, α - und γ -Melanotropin, Gastrin-releasing-Peptid, Gastrin, Cholecystokinin, Calcitonin u. a.).
2. Fe²⁺-haltige Dioxygenasen, die beide Atome eines O₂-Moleküls in das Produkt einbauen. Ascorbinsäure ist nicht direkt am Reaktionsmechanismus beteiligt, sondern verhindert durch Rückreduktion von Fe³⁺ zu Fe²⁺ eine oxidative Inaktivierung des Enzyms. Vertreter sind die am Tyrosinabbau beteiligten Enzyme 4-Hydroxy-Phenylpyruvate-Dioxygenase und Homogentisinsäure-1,2-Dioxygenase.
3. Fe²⁺-haltige Dioxygenasen, die α -Ketoglutarat als Co-substrat benötigen. Ein Atom eines O₂-Moleküls wird in das Produkt eingebaut, das andere wird durch Umsatz des α -Ketoglutarats in Succinat und CO₂ verbraucht. Ascorbinsäure dient ebenfalls dazu, Fe²⁺ im reduzierten Zustand zu halten. Vertreter sind die an der Kollagensynthese beteiligte Prolyl-4-Hydroxylase, Prolyl-3-Hydroxylase und Lysylhydroxylase; außerdem die an der Carnitinsynthese beteiligte N-Trimethyl-L-Lysin-Hydroxylase und γ -Butyrobetain-Hydroxylase. Die HIF-Prolylhydroxylase (HPH) hydroxyliert O₂-abhängig die α -Untereinheit des Hypoxie-induzierten Faktors (HIF) und ist damit an der

O₂-abhängigen Genregulation beteiligt. „Ten-eleven translocation“- (TET-)Methylcytosin-Dioxygenasen sind beteiligt am Austausch von 5-Methylcytosin gegen Cytosin in der DNA; Dioxygenasen mit einer Jumonji-C- (JmjC-)Domäne dienen der Demethylierung von Lysin- und Argininresten in Histonen. Damit spielt Vitamin C eine Rolle bei epigenetischen Modifikationen des Chromatins.

Vitamin-C-Mangel wird beobachtet bei ausgeprägt einseitiger Ernährung, Alkoholismus, schwerer Malabsorption, Tumorkachexie sowie bei Dialysepatienten und Kindern, die mit abgekochter Kuhmilch ernährt werden. Unterversorgung ist mit gegen andere Ursachen schwer abzugrenzenden Symptomen verbunden wie Müdigkeit, Appetitverlust, erhöhte Körpertemperatur und erhöhte Infektbereitschaft.

Skorbut als Krankheitsbild eines massiven Mangels tritt in Einzelfällen (Anorexia nervosa, soziale Isolation) auch in den entwickelten Ländern auf. Symptome sind Gingivitis, perifollikuläre Hämorrhagie, petechiale Blutungen, Blutungen im Bereich der Gelenke, gestörte Wundheilung und Ecchymosen. Als frühe Zeichen gelten Gelenkveränderungen mit Bewegungseinschränkungen. Ätiologisch ist v. a. die gestörte Kollagensynthese von Bedeutung.

Polymorphismen des SLC23A1-Gens können zu erniedrigten Vitamin-C-Spiegeln in Blut und Gewebe bei erhöhter renaler Ausscheidung führen. SLC23A2-Genpolymorphismen haben wenig Einfluss auf die Plasmaspiegel, können aber durch erniedrigte Gewebespiegel das Krankheitsrisiko erhöhen.

Die empfohlene Tageszufuhr liegt bei 20 mg für Säuglinge unter 1 Jahr, 110 mg für erwachsene Männer, 95 mg für erwachsene Frauen, 105 mg für Schwangere und 125 mg für Stillende. Vor der Einnahme von >1 g/Tag wird wegen der prinzipiellen Gefahr der Bildung von Calciumoxalatsteinen gewarnt.

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

Präanalytik Die Haltbarkeit von Vitamin C in nicht stabilisierten Proben bei 4 °C beträgt maximal 3 Stunden. Daher sollte die Entnahme mit Röhrchen, die einen Stabilisator enthalten, vorgenommen werden, oder die Zugabe des Stabilisators (z. B. Metaphosphorsäure) sollte kurz nach der Entnahme erfolgen. Im Serum und im Plasma, bei –20 °C bis zu 3 Wochen. Versand von Proben nur tiefgefroren.

Analytik Neben fotometrischen Bestimmungsmethoden stehen HPLC mit UV-, elektrochemischer oder massenspektrometrischer Detektion.

Referenzbereich – Erwachsene Gesamt-Vitamin C (Ascorbinsäure + Dehydroascorbinsäure) im Plasma: 4–15 mg/L

(23–85 µmol/L). Vitaminmangel bei Konzentrationen <2 mg/L (11 µmol/L). Urinausscheidung von Ascorbinsäure (Erwachsene): 8–27 mg/24 Stunden.

Referenzbereich – Kinder Nicht verfügbar.

Indikation Fehl- und Mangelernährung, parenterale Ernährung, Präskorbut, Skorbut, Moeller-Barlow-Krankheit, Hämodialyse.

Interpretation Plasma- oder Serumspiegel von Ascorbinsäure unter 2 mg/L sind als manifeste Mangelsituation zu interpretieren, Spiegel von 2–3 mg/L als latente Mangelsituation. Spiegel über 3 mg/L sind akzeptabel, bei optimaler Vitaminzufuhr werden Vitamin-C-Konzentrationen von 4–15 mg/L gefunden.

Diagnostische Wertigkeit Die Konzentration von Vitamin C im Plasma/Serum zeigt eine Abhängigkeit von der Zufuhr. Die Konzentration im Urin hat eine eingeschränkte Aussagekraft zum Versorgungsstatus, da die renale Elimination nicht linear verläuft.

Literatur

- Bässler KH, Golly I, Loew D et al (2007) Vitaminlexikon, 4. Aufl. Urban und Fischer, München
- Biesalski HK (2016) Vitamine und Minerale. Thieme, Stuttgart
- Camarena V, Wang G (2016) The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci* 73:1645–1658
- Du J, Cullen JJ, Buettner GR (2012) Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta* 1826:443–457
- Figuerola-Méndez R, Rivas-Arancibia S (2015) Vitamin C in health and disease: its role in the metabolism of cells and redox state in the brain. *Front Physiol* 6:397
- Heinrich PC, Müller H, Graeve L, Löffler G, Petrides PE (Hrsg) (2014) Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer, Heidelberg
- McCormick DB, Klee GG (2001) Tietz fundamentals of clinical chemistry, 5. Aufl. WB Saunders, Philadelphia

Vitamin D

H. Jomaa

Synonym(e) Calcitriol (Vitamin D₃); Cholecalciferol (Vitamin D₃); Colecalciferol (Vitamin D₃); Ergocalciferol (Vitamin D₂)

Englischer Begriff ergocalciferol; cholecalciferol; colecalciferol; calcitriol

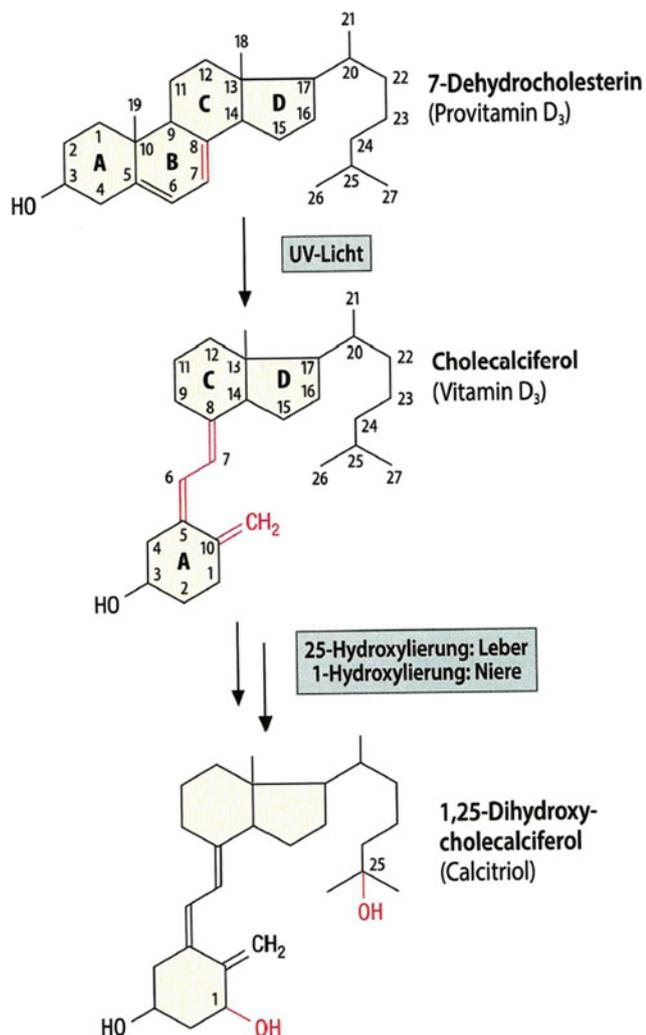
Definition Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin. Physiologisch wichtig ist Vitamin D₃ (Cholecalciferol), das mit tieri-

schen Lebensmitteln aufgenommen und bei ausreichender Sonnenexposition im Menschen auch de novo synthetisiert wird. Cholecalciferol wird in der Leber in 25-Hydroxycholecalciferol und anschließend in der Niere in die aktive Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol umgewandelt. Hauptfunktion ist die Regulation des Calciumhaushalts und des Knochenwachstums. Mangel führt bei Kindern zu Rachitis und bei Erwachsenen zu Osteomalazie. Vitamin D₂ (Ergocalciferol) spielt v. a. als technisch hergestelltes Supplement eine Rolle.

Molmasse Cholecalciferol 384,64 g/mol, Ergocalciferol 396,65 g/mol.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Unter dem Begriff Vitamin D werden die Substanzen mit ähnlichen physiologischen Wirkungen Ergocalciferol (Vitamin D₂) und Cholecalciferol (Vitamin D₃) zusammengefasst. Beide Substanzen sind Secosteroide, d. h. Steroide, deren B-Ring aufgebrochen ist (s. Abbildung).

Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol aus 7-Dehydrocholesterin (aus: Heinrich et al. 2014):



Ergocalciferol und Cholecalciferol entstehen unter Einwirkung von UV-Strahlung aus Ergosterin bzw. 7-Dehydrocholesterin. Ergocalciferol unterscheidet sich vom Cholecalciferol durch eine zusätzliche Doppelbindung und Methylgruppe in der Seitenkette.

Da Ergosterol hauptsächlich als Bestandteil der pilzlichen Zellmembran vorkommt, sind Pilze, die UV-Strahlung ausgesetzt waren (z. B. sonnengetrocknete Shiitake), die einzige relevante natürliche Ergocalciferol-Quelle. Technisch wird Ergocalciferol als Nahrungssupplement durch UV-Bestrahlung von Ergosterin aus Hefen gewonnen.

Unter der Voraussetzung ausreichender Sonnenexposition kann Cholecalciferol im menschlichen Organismus synthetisiert werden. Die Klassifikation als Vitamin ist daher nur bedingt berechtigt. In der Zellmembran eingelagertes 7-Dehydrocholesterin (Provitamin D₃, ein Zwischenprodukt der Cholesterin-de-novo-Synthese) wird im Stratum basale und spinosum der Haut durch UV-Strahlung (UVB: 290–315 nm) zu Prävitamin D gespalten, das sich durch thermische Isomerisierung zu Cholecalciferol umlagert. Fortgesetzte UV-Einstrahlung führt zu weiteren, biologisch inerten Spaltprodukten, sodass maximal 10–15 % des 7-Dehydrocholesterins zu Prävitamin D umgesetzt werden. Cholecalciferol gelangt als Komplex mit dem Vitamin-D-Bindeprotein (DBP) in die Zirkulation. Peak-Level treten 24–48 Stunden nach UV-Exposition auf bei einer Plasmahalbwertszeit von 36–78 Stunden. Durch Einlagerung in das Fettgewebe beträgt die Gesamtkörperhalbwertszeit ca. 2 Monate.

Alimentär wird Cholecalciferol mit allen tierischen Produkten aufgenommen. Allerdings enthalten nur wenige Lebensmittel (fetter Fisch, Schrimps) hohe Konzentrationen. Cholecalciferol wird im Ileum aufgenommen (Resorptionsrate 62–91 %) und in Chylomikronen eingelagert. Ein Teil des Cholecalciferols wird an DBP übergeben, ein anderer Teil wird mit den Chylomikronenrestkörpern durch Endozytose in Hepatozyten aufgenommen.

Der aktive Metabolit 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Synonyme: 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol; 1,25-Dihydroxyvitamin D₃; 1,25(OH)₂D₃; Calcitriol; Vitamin-D-Hormon) wird in 2 Schritten durch Hydroxylierung von Cholecalciferol an Position 25 und 1 gebildet (s. Abbildung).

Die Hydroxylierung von Cholecalciferol zu 25-Hydroxycholecalciferol (Synonyme: 25-Hydroxyvitamin D; 25(OH)D₃; Calcidiol) erfolgt in der Leber durch die mikrosomale Cytochrom-P450-Monooxygenase CYP2R1. Die in vitro nachweisbaren Vitamin-D-25-Hydroxylase-Aktivitäten weiterer CYPs sind wahrscheinlich nicht physiologisch relevant; die als erste Vitamin-D-25-Hydroxylase klonierte mitochondriale CYP27A1 ist evtl. an der Metabolisierung synthetischer Vitamin-D-Analoga beteiligt. 25-Hydroxycholecalciferol zirkuliert im Blut als Komplex mit DBP.

Die Hydroxylierung von 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol findet hauptsächlich in der

Niere statt. Der 25-Hydroxycholecalciferol-DBP-Komplex wird glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus, vermittelt durch den Megalin-Cubilin-Rezeptorkomplex, endozytiert. Nach lysosomaler Degradation des DBP gelangt ein Teil des 25-Hydroxycholecalciferols unmodifiziert über die Basolateralmembran der Tubuluszellen zurück in das Blut. Ein anderer Teil wird in den Mitochondrien durch CYP27B1 (1 α -Hydroxylase) in 1,25-Dihydroxycholecalciferol umgewandelt, das ebenfalls basolateral ins Blut abgegeben wird. 1,25-Dihydroxycholecalciferol bindet im Blut ebenso wie die anderen Vitamin-D-Metaboliten an DBP.

Praktisch die Gesamtmenge des zirkulierenden 1,25-Dihydroxycholecalciferols stammt aus der Niere und entfaltet seine Wirkung an verschiedenen peripheren Geweben (endokrine Wirkung). Zusätzlich können CYP27B1-exprimierende Zellen in peripheren Geweben 25-Hydroxycholecalciferol in 1,25-Dihydroxycholecalciferol umwandeln, das direkt auf die Produzentenzellen oder benachbarte Zellen wirkt (autokrine und parakrine Wirkung).

Die meisten physiologischen Wirkungen von Vitamin D werden durch Aktivierung spezifischer Gene vermittelt. In den Zielzellen bindet 1,25-Dihydroxycholecalciferol an den nukleären Vitamin-D-Rezeptor (VDR), der als Heterodimer mit dem Retinsäure-X-Rezeptor (RXR) an ein spezifisches Sequenzelement im Promotorbereich der jeweiligen Gene bindet. Auch sind sog. nicht genomische Effekte durch Bindung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol an den membranassoziierten Rezeptor 1,25D3-MARRs beschrieben.

Für die Inaktivierung und Ausscheidung von Vitamin D ist die mitochondriale CYP24A1 (24-Hydroxylase) notwendig. CYP24A1 hydroxyliert sowohl 25-Hydroxycholecalciferol (in den Nierentubuluszellen) als auch 1,25-Dihydroxycholecalciferol (in den Vitamin-D-sensitiven Zielzellen) in Position 24. Weitere ebenfalls durch CYP24A1 katalysierte Oxidationsschritte führen u. a. zur Calcitronsäure, die mit der Galle ausgeschieden wird.

Funktion – Pathophysiologie 1,25-Dihydroxycholecalciferol ist an der Regulation von über 1000 Genen beteiligt. Entsprechend vielfältig sind die Wirkungen. Als wichtigste Funktionen gelten die Regulation des Calciumhaushalts und des Knochenwachstums. Eine Erhöhung des Calciumspiegels wird erreicht durch Steigerung der

1. intestinalen Calciumabsorption,
2. renalen Calciumreabsorption und
3. Calciummobilisierung aus dem Knochen.

Zu 1: Die intestinale Calciumaufnahme findet im gesamten Darm statt; am besten untersucht ist der Mechanismus im Duodenum. Calcium passiert die Apikalmembran der Enterozyten über den Calciumkanal TRPV6, bindet im Zytoplasma an Calbindin-D_{9k} und wird basolateral durch die

Calcium-ATPase PMCA1b sezerniert. Diese Proteine werden durch 1,25-Dihydroxycholecalciferol induziert. Außerdem wird die Synthese mehrerer Proteine, die mit einem parazellulären Calciumtransport in Verbindung gebracht werden, durch 1,25-Dihydroxycholecalciferol reguliert.

Zu 2: Aufgrund der Bindung an Plasmaproteine werden nur ca. 60 % des Blutcalciums renal filtriert; davon gelangen 1–2 % in den Endharn. Ca. 65 % des renal filtrierten Calciums werden im proximalen Tubulus Vitamin-D-unabhängig passiv reabsorbiert. Die Reabsorption im distalen Tubulus erfolgt durch einen aktiven transzellulären Mechanismus, der durch 1,25-Dihydroxycholecalciferol und Parathormon (PTH) stimuliert wird. Die Apikalmembran der distalen Tubuluszellen passiert Calcium über den Calciumkanal TRPV5 und bindet im Zytoplasma an Calbindin-D_{9k} und Calbindin-D_{28k}. Basolateral wird Calcium durch die Calcium-ATPase PMCA1b und den Natrium-Calcium-Austauscher NCX1 sezerniert.

Zu 3: Im Fall einer negativen Calciumbilanz fördert 1,25-Dihydroxycholecalciferol die Osteoklasten-vermittelte Kalziumfreisetzung aus dem Knochen. Für die Entstehung von Osteoklasten ist ein direkter Zellkontakt zwischen Osteoblasten und Osteoklastenvorläuferzellen erforderlich. 1,25-Dihydroxycholecalciferol induziert die Expression von RANKL auf der Zelloberfläche der Osteoblasten. Bindung von RANKL an RANK auf der Oberfläche der Osteoklastenvorläuferzellen stimuliert die Osteoklastendifferenzierung und -aktivierung. Die Mechanismen, die bei einer positiven Calciumbilanz zur Knochenbildung beitragen, sind unvollständig verstanden. In Osteoblasten induziert 1,25-Dihydroxycholecalciferol verschiedene Proteine, die an der Kalzifizierung und dem Aufbau der Knochenmatrix beteiligt sind.

Die Kontrolle der 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Plasmakonzentration ist Bestandteil verschiedener Regelkreise des Calcium- und Phosphathaushalts. Schlüsselenzyme sind CYP27B1 (Umwandlung von 25-Hydroxycholecalciferol in 1,25-Dihydroxycholecalciferol) und CYP24A1 (Inaktivierung von 25-Hydroxycholecalciferol und 1,25-Dihydroxycholecalciferol). Reprimiert wird CYP27B1 durch 1,25-Dihydroxycholecalciferol (direkte Rückkopplung), außerdem durch Anstieg der Calciumkonzentration im Plasma und den Fibroblastenwachstumsfaktor FGF23. Die Bildung von FGF23 (Syntheseort: Knochen; Hauptwirkung: Hemmung der Phosphatrückresorption in der Niere) wird durch 1,25-Dihydroxycholecalciferol stimuliert. Induziert wird CYP27B1 durch Parathormon (Ausschüttung in der Nebenschilddrüse bei Abfall der Calciumkonzentration im Plasma). Die CYP24A1-Expression wird reziprok reguliert.

Als sog. nicht klassische Aktivitäten von Vitamin D beschrieben sind u. a. Wirkungen auf die Zelldifferenzierung, das kardiovaskuläre System, die Muskelfunktion und das Immunsystem. In myeloiden und epithelialen Zellen induziert 1,25-Dihydroxycholecalciferol das antimikrobielle Peptid

Cathelicidin (hCAP18/LL-37). Die klinische Relevanz dieser Aktivitäten ist unklar.

Aufgrund geringer Sonnenexposition und der üblichen Verzehrgewohnheiten ist davon auszugehen, dass eine Vitamin-D-Unterversorgung in Deutschland besonders in den Wintermonaten weit verbreitet ist. Zu den besonderen Risikogruppen zählen Schwangere, Neugeborene, Kleinkinder, Übergewichtige, alte Menschen, Menschen mit dunkler Hautfarbe, Vegetarier und Menschen in stationärer Behandlung. Vitamin-D-Mangel äußert sich bei Kindern als Rachitis, bei Erwachsenen als Osteomalazie.

Eine Hypervitaminose durch Fehlernährung oder Sonneneinstrahlung ist unbekannt, kann aber bei Überdosierung von Vitamin-D-Präparaten vorkommen. Toxische Effekte sind bei Dosierungen von 500–1000 µg/Tag über einen längeren Zeitraum bei Erwachsenen und über 150 µg/Tag bei Kindern beschrieben und äußern sich in Hyperkalzämie, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Kopfschmerzen, Durchfall, Lähmungserscheinungen, Nervosität, Nephrokalzinose, Polyurie und Osteoporose.

Die Vitamin-D-Zufuhr wird in µg angegeben, alternativ in Internationalen Einheiten (1 µg = 40 IE). Als angemessene Vitamin-D-Versorgung gelten 10 µg/Tag für Säuglinge unter 1 Jahr und 20 µg/Tag für alle anderen Altersgruppen, Schwangere und Stillende. Nicht überschritten werden sollten 150 µg/Tag.

Für die Supplementierung wird in Europa v. a. Cholecalciferol (Vitamin D₃) und in den USA Ergocalciferol (Vitamin D₂) verwendet. Bei Supplementierungsempfehlungen werden Vitamin D₃ und D₂ meist als gleichwertig betrachtet. Die Vergleichbarkeit der beiden Formen hinsichtlich Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit ist wissenschaftlich nicht abschließend geklärt. Für vegane Ernährung ist aus Flechten gewonnenes Vitamin D₃ verfügbar.

Genmutationen können Ursachen eines funktionellen Vitamin-D-Mangels sein. Mutationen des CYP27B1-Gens (1 α -Hydroxylase) führen zur Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ I mit Hypokalzämie, sekundärem Hyperparathyreoidismus, erhöhter alkalischer Phosphatase und sehr niedrigem 1,25-Dihydroxycholecalciferol. Mutationen des VDR-Gens (Vitamin-D-Rezeptor) führen zur Vitamin-D-resistenten Rachitis Typ II mit normalen bis deutlich erhöhten Vitamin-D-Serumwerten.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum oder Plasma.

Präanalytik Nüchternblutentnahme, Stabilität bei Raumtemperatur und bei 4 °C gegeben. Zur längeren Aufbewahrung tiefgefrieren bei –20 °C.

Analytik Der Versorgungsstatus durch Zufuhr von Vitamin D mit der Nahrung als auch durch die endogene Bildung in

der Haut lässt sich durch die Bestimmung der Konzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D abbilden. Die Bestimmung von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D erfasst Metabolisierungsstörungen im Vitamin-D-Stoffwechsel, am ehesten in Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung.

Die gleichzeitige Erfassung der D₂- und D₃-Formen der hydroxylierten Metabolite wird empfohlen. Es stehen verschiedene kommerzielle RIA, EIA, die GC und die HPLC zur Verfügung. Eine Differenzierung in D₂ und D₃-Formen ist am ehesten mit der MS/MS-Detektion möglich.

Referenzbereich – Erwachsene Die Versorgung mit Vitamin D ist stark abhängig von der endogenen Synthese in der Haut. Ergebnisse von Vitamin-D-Bestimmungen zeigen signifikante Einflüsse von Migrationshintergrund (Hautfarbe) und der Jahreszeit (UV-Licht-Angebot). Bei den Referenzbereichen für Calcidiol wird daher zwischen Sommer- und Winterhalbjahr unterschieden. Bei den Angaben zum Calcitriol ist eine Altersabhängigkeit bekannt.

25-Hydroxy-Vitamin D (Calcidiol):

- Sommer: 20–120 mg/L (50–300 nmol/L)
- Winter: 10–50 mg/L (25–125 nmol/L)

1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol):

- Erwachsene: 30–80 ng/L (75–200 pmol/L)
- Ältere Erwachsene: 25–60 ng/L (63–125 pmol/L)
- Schwangere: 40–130 ng/L (100–325 pmol/L)

Referenzbereich – Kinder 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol): 40–100 ng/L (100–250 pmol/L).

Indikation 25-Hydroxy-Vitamin D (Calcidiol):

- Verdacht auf Vitamin-D-Mangel (ernährungsbedingter Vitamin-D-Mangel, z. B. bei besonderen Ernährungsgewohnheiten (Veganer), geringe Sonnenexposition, längere stationäre Behandlung)
- Verminderte intestinale Aufnahme bei Fettmalabsorption, biliärer Zirrhose, exokriner Pankreasinsuffizienz, zystischer Fibrose, Zöliakie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, nach bariatrischer Chirurgie
- Erhöhter Stoffwechsel von Vitamin D durch Medikamente (z. B. Antikonvulsiva) und bei primärem Hyperparathyreoidismus
- Erhöhter Verlust an Vitamin D (nephrotisches Syndrom, Peritonealdialyse)
- Abklärung einer Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hypokalziurie, erhöhten alkalischen Phosphatase oder eines erhöhten PTH
- Verminderter Knochenmineralgehalt

- Behandlung mit Medikamenten, für die eine Interaktion mit der Aufnahme, Synthese und Ausscheidung von Vitamin D bekannt ist (Antiepileptika, Glukokortikoide, HIV-/AIDS-Medikamente, Antimykotika, Cholestyramin, Orlistat, Heparine)
- Lebererkrankungen (eingeschränkte 25-Hydroxylierung)
- Verdacht auf Vitamin-D-Überdosierung

1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol):

- Nierenerkrankungen (eingeschränkte 1-Hydroxylierung und Verlust über die Niere)
- Abklärung von Hyperkalziämien
- Therapiekontrolle nach Vitamin(-Metabolit)-Substitution
- Abklärung von Hyperkalziurien
- Abklärung von Hypokalziämien, z. B. bei Vitamin-D-abhängiger Rachitis und Differenzierung von Rachitis Typ I und Typ II
- Abklärung von Hypo- und Hyperphosphatämien
- Granulomatöse Erkrankungen, z. B. Sarkoidose
- Lymphome

Interpretation 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte <10 nmol/L werden als schwerer, $10\text{--}25$ nmol/L als mittelschwerer und $25\text{--}50$ nmol/L als leichter Mangel angesehen. Verschiedene Studien kommen zu dem Ergebnis, dass ein Plasmawert von 75 nmol/l und mehr anzustreben ist. Werte >220 nmol/L mit Hyperkalziämie werden als Vitamin-D-Intoxikation interpretiert.

Diagnostische Wertigkeit Die Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin D bildet sehr gut die zur Verfügung stehenden Vitamin-D-Reserven ab. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D ist ein guter Indikator der Metabolisierung im Vitamin-D-Stoffwechsel.

Literatur

- Bässler KH, Golly I, Loew D et al (2007) Vitaminlexikon, 4. Aufl. Urban und Fischer, München
- Biesalski HK (2016) Vitamine und Minerale. Thieme, Stuttgart
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A et al (2016) Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 96:365–408
- Heinrich PC, Müller H, Graeve L (Hrsg) (2014) Löffler G, Petrides PE. Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer, Heidelberg

Vitamin D₃

- Vitamin D

Vitamin-D-Bindungsprotein

- Gc-Globulin

Vitamin-D-Epimere

H. Jomaa

Englischer Begriff vitamin D epimers

Definition Vitamin-D-Epimere sind Stereoisomere, die sich in der Konfiguration in nur einem asymmetrischen Kohlenstoffatom unterscheiden. Bei der Nomenklatur wird einem des Epimeren-Paars der Präfix *epi-* hinzugefügt.

Molmasse C3-*epi*-25(OH)D₃ 400,64 g/mol.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Mehrere Vitamin-D-Epimere, 3-*epi*-1,25(OH)₂D₃, 3-*epi*-24,25(OH)₂D₃, 3-*epi*-24,25(OH)₂D₃-24-glucuronid und 3-*epi*-25(OH)D₃, wurden bisher nachgewiesen. Die Epimere 3-*epi*-25(OH)D₃ und 25(OH)D₃ unterscheiden sich nur in der Konfiguration der Hydroxylgruppe am C3-Kohlenstoffatom (C-3 α - und C-3 β -Hydroxy). Die Herkunft der Vitamin-D-Epimere ist noch nicht geklärt. In-vitro- und In-vivo-Studien bieten Evidenzen, dass Epimere endogen produziert werden. Enzyme, die an der Entstehung beteiligt sind, wurden bisher nicht beschrieben. Vitamin-D-Epimere werden in allen Altersgruppen nachgewiesen. C3-*epi*-25(OH)D-Konzentration zeigt eine positive Korrelation mit der 25(OH)D₃-Konzentration und ein ähnliches saisonales Verhalten mit einer Zunahme in den Sommermonaten. Studien zeigen höhere Konzentrationen der C3-Epimere im Neugeborenen als im Serum der Mutter, wobei die Konzentration mit einer möglichen Supplementierung der Mutter mit Vitamin D während der Schwangerschaft positiv korreliert. Auch hier wird eine endogene Synthese im Neugeborenen angenommen.

Ergebnisse aus Untersuchungen über Epimere-Konzentrationen divergieren zum Teil stark, weil in verschiedenen Populationen durchgeführt und weil sich Bestimmungstechnik mit aufkeimenden Interesse an Vitamin-D-Epimeren rapide entwickelt. So wurden in einer ersten Studie das 3-*epi*-(OH)D₃ mit Konzentrationen zwischen $5\text{--}92$ ng/mL (zwischen $8,7\text{--}61,1$ % vom Gesamt-25(OH)D) in $22,2$ % der untersuchten Säuglinge nachgewiesen. Untersuchungen mit Nabelschnurblut zeigen das Vorkommen des C3-*epi*-25(OH)D₃ in allen untersuchten Proben mit einer Konzentration von $5,2$ nmol/L (Median) und einem Anteil von $6,6$ % am Gesamt-25(OH)D. Die Angaben über C3-Epimere-Nachweise in Erwachsenen schwanken zwischen

0–100 % der Teilnehmer. In einer größeren Kohorte wurden bei 33,4 % der weißen und 15 % der schwarzen Teilnehmer Anteile des C3-epi-25(OH)D mit 3,23 % und 2,25 % am Gesamt-25(OH)D bestimmt. Über den Nachweis von Vitamin-D₂-Epimeren gibt es diskrepante Berichte.

Funktion – Pathophysiologie Zur Funktion der Epimere, insbesondere zu den C3-Epimeren von 25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃ gibt es nur wenige Untersuchungen im Zellmodell und im Rattenmodell. Dort zeigen die eingesetzten Epimere keine signifikanten Unterschiede bezüglich der untersuchten biologischen Funktionen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Präanalytik Nüchternblutentnahme. Stabilität bei Raumtemperatur und bei 4 °C gegeben. Zur längeren Aufbewahrung tiefgefrieren bei –20 °C.

Analytik LC-MS/MS-Verfahren.

Referenzbereich – Erwachsene Nicht verfügbar.

Referenzbereich – Kinder Nicht verfügbar.

Indikation Gegenstand der Forschung.

Diagnostische Wertigkeit Epimer-Paare zeigen zumeist ähnliche Verhalten in der Chromatographie. In der Massenspektrometrie können Epimere aufgrund der gleichen Masse nicht unterschieden werden. Auch ergeben sich in der MS/MS-Tandemdetecktion keine Unterschiede, da in der Regel gleiche Fragmentierungsmuster vorliegen. In Abhängigkeit vom verwendeten Antikörper/Bindungsprotein zeigen Epimere in der Regel unterschiedliches Verhalten in den Immunoassays. So wird 3-epi-25(OH)D₃ in 25(OH)-Vitamin-D-Immunoassays nicht, jedoch in LC-MS/MS-basierten Gesamt-25(OH)D-Bestimmungen zumeist mit erfasst. Mit dem zunehmenden Interesse, den Vitamin-D-Status unabhängig von der Konzentration der Epimere zu bestimmen, wurden LC-MS/MS-Tandemverfahren etabliert, die eine parallele Bestimmung von 10 Vitamin-D-Analoga erlauben. Mit der fortschreitenden Entwicklung der Verfahren zur Vitamin-D-Epimer-Bestimmung zeigen aktuelle Studien, dass Vitamin-D-Epimere nicht zu einer Fehlbeurteilung des Vitamin-D-Status führen.

Literatur

Cooke et al (2016) 25-Hydroxyvitamin D C3-epimer is universally present in neonatal Western Australian samples but is unlikely to contribute to diagnostic misclassification. *Ann Clin Biochem* 53(5):593–598

Karras SN, Kotsa K, Angeloudi E, Zebekakis P, Naughton DP (2017) The road not so travelled: should measurement of vitamin D epimers during pregnancy affect our clinical decisions? *Nutrients* 9:90

Lutsey PL, Eckfeldt JH, Ogagarue ER, Folsom AR, Michos ED, Gross M (2015) The 25-hydroxyvitamin D C-3 epimer: distribution, correlates, and reclassification of 25-hydroxyvitamin D status in the population-based Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *Clin Chim Acta* 442:75–81

Vitamin E

H. Jomaa

Synonym(e) Tocopherol

Englischer Begriff vitamin E

Definition Vitamin E ist ein Oberbegriff für eine antioxidative Gruppe von Tocochromanolen, die mehrfach ungesättigte Fettsäuren in den Zellmembranen gegen die Lipidperoxidation schützen.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Vitamin E wird nur von Pflanzen und anderen photosynthetischen Organismen produziert. Es umfasst 4 Tocopherole (α , β , γ , δ) und 4 Tocotrienole (α , β , γ , δ). Tocopherole bestehen aus einem Hydroxychromankern, an dem eine gesättigte Phytylkette aus 16 Kohlenstoffatomen fixiert ist. Die Tocopherole unterscheiden sich durch die Anzahl und die Position der am Hydroxychromankern gebundenen Methylgruppen. Da 3 Kohlenstoffe der Phytylkette asymmetrisch sind, gibt es jeweils 8 Stereoisomere eines Tocopherols. Die wichtigste und häufigste in der Natur vorkommende Form ist RRR- α -Tocopherol (Molmasse 430,71 g). In biologischen Tests zeigt RRR- α -Tocopherol die höchste „Vitamin-E-Wirkung“, β - und γ -Tocopherol eine geringere Vitaminaktivität (15–30 %), und δ -Tocopherol ist fast inaktiv. Die 4 Tocotrienole sind charakterisiert durch 3 in der Seitenkette vorhandene Doppelbindungen. Nur α - und β -Tocotrienol scheinen eine signifikante Vitaminaktivität aufzuweisen.

Vitamin E liegt in der Nahrung frei vor als Tocol und Tocotrienol oder verestert, z. B. mit Essigsäure. Vitamin E ist eine lipophile Verbindung, die leicht löslich ist in Fetten und Ölen sowie in organischen Lösungsmitteln und unlöslich in Wasser. Die Vitamin-E-Ester werden im Duodenum durch Pankreashydrolasen hydrolysiert.

Wie bei anderen lipophilen Verbindungen beinhaltet die Vitamin-E-Aufnahme im proximalen Dünndarm eine Emulgierung und Einbau in Mizellen. Eine effiziente Vitamin-E-

Aufnahme erfordert die Anwesenheit von Fett in der Nahrung, Gallensäuren und Pankreasesterasen. Nach Transport durch die apikale Membran in die Enterozyten erfolgt der Einbau in Chylomikronen und die Abgabe in die Lymphe. Im extrahepatischen Gewebe wird ein Teil des Vitamin E aus den Chylomikronen aufgenommen; der verbliebene Rest wird in die Leber transportiert. Die Bioverfügbarkeit von Vitamin E aus der Nahrung beträgt etwa 75 %.

Derzeit wird nur RRR- α -Tocopherol als das physiologisch aktive Vitamin E angesehen.

90–99 % des Gesamt-Vitamin-E-Pools ist im Fettgewebe enthalten, wobei die Vitamin-E-Mobilisationsrate aus dem Fettgewebe sehr niedrig ist. Ein Teil des Vitamin E liegt an Afamin gebunden im Plasma vor.

Von den Vitamin-E-Derivaten erreicht RRR- α -Tocopherol die höchsten Konzentrationen im peripheren Gewebe. Grund hierfür ist die hohe Affinität des RRR- α -Tocopherol zum α -Tocopherol-Transferprotein in den Hepatozyten und damit der bevorzugte Einbau in VLDL. Vitamin-E-Derivate mit niedrigerer Affinität zum α -Tocopherol-Transferprotein, die nicht in die VLDL eingebaut werden, werden in den Leberzellen durch ω -Hydroxylierung, gefolgt von β -Oxidation und Konjugation abgebaut und in die Galle abgegeben. Es wurden verschiedene Metaboliten von Tocopherolen und Tocotrienolen identifiziert. α -Tocopherol wird abgebaut zu 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman (α -CEHC). Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt hauptsächlich fäkal.

In die Muttermilch werden 4–5 mg Vitamin E (α -Tocopherol) abgegeben.

Funktion – Pathophysiologie Vitamin E ist ein wichtiger Bestandteil Teil des antioxidativen Netzwerks. Es verhindert als lipidlösliches, unspezifisches, kettenbrechendes Antioxidans die Ausbreitung von Reaktionen mit freien Radikalen. Das Vitamin ist ein Peroxylradikalfänger und schützt insbesondere mehrfach ungesättigte Fettsäuren in der Zellmembran. Werden Peroxylradikale gebildet, reagieren diese 1000-mal schneller mit α -Tocopherol als mit ungesättigten Fettsäuren. Durch den Schutz von ungesättigten Fettsäuren bewahrt α -Tocopherol die intrazelluläre und zelluläre Membranintegrität und -stabilität. Es spielt zum Beispiel eine wichtige Rolle bei der Stabilisierung von Erythrozyten und der Leitfähigkeit in zentralen und peripheren Nerven. Entfällt dieser Schutz bei Mangel-Patienten, dann entstehen hämolytische Anämien und neurologische Störungen (Ataxie, periphere Neuropathie, Myopathie).

Es bestehen Wechselwirkungen zwischen den Antioxidanzien α -Tocopherol und **Vitamin C**; Vitamin C kann die oxidierte Form von α -Tocopherol reduzieren. Auch **Selen** und **Niacin** sind über die Glutathionperoxidaseaktivität an der Reduktion des Tocopheroxyradikals zurück zu Tocopherol beteiligt.

Die sichere Höchstmenge für die α -Tocopherolaufnahme wird für Erwachsene mit 300 mg/Tag angegeben. Dieser Wert gilt auch für schwangere und stillende Frauen.

Zwischen Tocopherolchinon und Phyllochinonhydrochinon wurde eine kompetitive Hemmung für die Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylase beschrieben. Diese Carboxylase ist für die γ -Carboxylierung der **Gerinnungsfaktoren** Faktoren II, VII, IX und X und von **Protein C** und **Protein S** erforderlich. Daher wird angenommen, dass die Einnahme von Vitamin E in hohen Dosen zu Gerinnungsstörungen führen kann.

Ein Vitamin-E-Mangel bei Menschen ist selten. Patienten mit Mutationen im α -Tocopherol-Transferprotein-Gen haben sehr niedrige α -Tocopherolkonzentrationen und entwickeln neurologische Symptome einschließlich Ataxie.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Heparin-Plasma.

Präanalytik Blutentnahme morgens nüchtern. Lichtgeschützt lagern. Längere Lagerung sollte bei -20°C erfolgen.

Analytik Der Vitamin-E-Haushalt wird über die Bestimmung der α -Tocopherolkonzentration untersucht. Hierfür stehen kolorimetrische Methoden und GC-, HPLC- und LC-MS-basierte Methoden zur Verfügung.

Referenzbereich – Erwachsene 5,5–18 mg/L.

Referenzbereich – Kinder Frühgeborene 2,5–3,7 mg/L, Kinder (1–12 Jahre) 3–9 mg/L, Jugendliche (13–19 Jahre) 6–10 mg/L.

Indikation Hämolytische Anämie unklarer Genese insbesondere bei Früh- und Neugeborenen, Malabsorptionssyndrom.

Interpretation Serum- oder Plasmakonzentrationen kleiner als 5 mg/L (11,6 $\mu\text{mol/L}$) bei Erwachsenen deuten auf eine Vitaminmangel hin.

Diagnostische Wertigkeit Nüchtern-Plasma- oder Serum- α -Tocopherolkonzentrationen eignen sich, um den α -Tocopherolstatus zu bestimmen.

Literatur

- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) (2015) Scientific opinion on dietary reference values for vitamin E as α -tocopherol. EFSA J 13(7):4149
- Rifai et al (2018) Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 6. Aufl. Elsevier, St. Louis

Vitamin F

- ▶ [Vitaminoid](#)

Vitamin G

- ▶ [Vitamin B₂](#)

Vitamin H

- ▶ [Biotin](#)

Vitamin K

H. Jomaa

Synonym(e) Antihämorrhagisches Vitamin; Koagulationsvitamin; Vitamin K₁ (Phytomenadion, Phyllochinon); Vitamin K₂ (Menachinon); Vitamin K₃ (Menadion)

Englischer Begriff vitamin K

Definition Vitamin K umfasst fettlösliche Verbindungen der Grundstruktur 2-Methyl-1,4-Naphthochinon, die an der Synthese von Proteinen der Blutgerinnung, Knochenmineralisierung und möglicherweise der Kontrolle der Weichgewebeverknöcherung beteiligt sind.

Molmasse Phyllochinon: 450,7 g; MK-4 (s. unten): 444,7 g; MK-7 (s. unten): 648,9 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Natürliches Vitamin K aus der Nahrung umfasst Phyllochinon (Vitamin K₁) und die Menachinone (Vitamin K₂). Menadion (Vitamin K₃) wird synthetisch hergestellt. Vitamin-K-Verbindungen unterscheiden sich in der Seitenkette am C3 des 2-Methyl-1,4-Naphthochinokerns. In Europa erfolgt die Vitamin-K-Bedarfsdeckung über die Nahrung überwiegend mit Vitamin K₁.

Vitamin K₁ (Phyllochinon) enthält eine Phytylgruppe am C3 und wird in Pflanzen gebildet. Es kommt hauptsächlich in grünen Blattgemüsen (z. B. Spinat und Salat) und Kohl vor.

Vitamin K₂ (Menachinone) ist eine Gruppe von Verbindungen mit unterschiedlich langen Seitenketten am C3, bestehend aus 4–13 Isoprenyleinheiten (MK4 bis MK13).

Das Menachinon MK4 wird im Menschen bakterienunabhängig aus Phyllochinon in der Darmschleimhaut und anderen Organen hergestellt. Die Mehrheit der Menachinone wird jedoch von Bakterien der humanen Darmflora hergestellt. Bei gestillten Säuglingen kommt es erst mit dem Entwöhnen zu einer fortschreitenden Kolonisierung des Darms mit Menachinon-produzierenden Bakterien. Zur Resorptionsquote der von der Darmflora hergestellten Menachinone gibt es keine belastbaren Daten. Wie Vitamin K₁ wird auch Vitamin K₂ über die Nahrung aufgenommen; wichtigste Quellen sind tierische Produkte wie Fleisch, Käse und Ei.

Vitamin K₃ (Menadion), das unsubstituierte 2-Methyl-1,4-Naphthochinon, ist eine wasserlösliche synthetische Form. Es wurde für die Behandlung eines Vitamin-K-Mangels zugelassen, wird aber aufgrund eines ungünstigen Nebenwirkungsprofils (hämolytische Anämie, Lebertoxizität etc.) nicht mehr beim Menschen eingesetzt.

Die Vitamine K₁ und K₂ werden als lipophile Verbindungen in Gegenwart von Nahrungsfetten, Gallensalzen und Pankreaslipasen im Jejunum resorbiert. Nach Bildung von Mizellen und Aufnahme in die Enterozyten erfolgt der Einbau in die Chylomikronen, die mit der Lymphe über den Ductus thoracicus in die Blutbahn gelangen. Das wasserlösliche Vitamin K₃ wird über die Darmschleimhaut resorbiert und gelangt direkt in die Blutbahn.

Vitamin K₁ wird im Blut vor allem durch triglyceridreiche Lipoproteine transportiert (etwa 75–90 % des Phyllochinons im Plasma), Vitamin K₂ auch durch andere Lipoproteine. Die Anreicherung der Vitamine K₁ und K₂ erfolgt vor allem in der Leber und zum Teil in Knochen und anderen Geweben. Die Größe des Körperpools von Vitamin K ist nicht bekannt. Bei einem Vitamin-K₁-Körperpool von etwa 0,55 µg/kg Körpergewicht bei gesunden Erwachsenen gibt es keine Anzeichen eines Vitamin-K-Mangels. Vitamin K₁ und K₂ werden in der Leber zu den gleichen Metaboliten abgebaut und über die Galle und den Urin ausgeschieden.

Vitamin K₁ wird diaplazentar transportiert. Die Blutkonzentration beim reifen Neugeborenen ist etwa halb so hoch wie bei der Mutter. Die Konzentration in der Muttermilch bei Frauen ohne Supplementierung liegt zwischen 1,2–9,2 µg/L.

Funktion – Pathophysiologie Vitamin K (sowohl Vitamin K₁ als auch Vitamin K₂) wirkt als Kofaktor bei der posttranslationalen γ -Carboxylierung verschiedener Vitamin-K-abhängiger Proteine. Hierbei werden Glutaminsäurereste zu γ -Carboxyglutaminsäureresten carboxyliert. Diese Reaktion findet statt unter Beteiligung einer mikrosomalen Carboxylase, einer Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und einer Chinon-Reduktase. Die modifizierten Proteine sind in der Lage, Calcium zu binden. Zu den Proteinen, die Vitamin-K-abhängig modifiziert werden, zählen die ▶ [Gerinnungsfaktoren](#) II, VII (▶ [Gerinnungsfaktor VII](#)), IX (▶ [Gerinnungsfaktor IX](#)) und X (▶ [Gerinnungsfaktor X](#)) (s. jeweils dort) sowie ▶ [Protein C](#),

► **Protein S** und ► **Osteocalcin**. Sie sind an der Blutgerinnung, Knochenmineralisierung und möglicherweise der Kontrolle der Weichgewebeverkalkung beteiligt. Die aktuelle Datenlage zeigt für die γ -Carboxylierung, dass Menachinon MK-7 eine 2,5-fach höhere Bioaktivität im Vergleich zu Vitamin K₁ besitzt. Die γ -carboxylierten Gerinnungsfaktoren werden über Ca²⁺-Ionen an Phospholipidoberflächen gebunden und aktiviert. Osteocalcin ist eines der am häufigsten vorkommenden nicht kollagenen Proteine im Knochen und ist an der Knochenmineralisierung beteiligt. 1,25-(OH)₂-Vitamin D (► **Vitamin D**) reguliert die Expression von Osteocalcin. Andere Proteine wie das Matrix- γ -Carboxyglutaminsäure-Protein und das Growth-Arrest-Specific-Protein 6 werden in der glatten Gefäßmuskulatur synthetisiert und sind vermutlich an der Hemmung der Weichteilkalzifizierung beteiligt. Säuglinge mit Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Mutationen können schwere Blutungen und/oder Skelettdefekte zeigen.

Während der γ -Glutamylcarboxylierung Vitamin-K-abhängiger Proteine wird die reduzierte aktive Form von Vitamin K (Hydrochinon) in die oxidierte Form (Vitamin-K-Epoxid) umgewandelt, die anschließend durch die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase wieder zu Hydrochinon reduziert wird. Dieser Redoxzyklus, genannt Vitamin-K-Zyklus, findet in verschiedenen Geweben statt, insbesondere in der Leber und im Knochen. Die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase kann durch ► **Cumarine** blockiert werden, worauf deren Antikoagulationsaktivität beruht. Steht Vitamin K in unzureichender Menge zur Verfügung, so werden unwirksame untercarboxylierte Vorstufen der Vitamin-K-abhängigen Proteine gebildet. Diese werden auch als PIVKA („protein induced by vitamin K absence or antagonists“) bezeichnet (s. ► **Proteine, induziert durch Vitamin-K-Mangel**).

Vitamin-K-Mangel bei Erwachsenen ist selten. Gemäß der Nationalen Verzehrstudie II liegt die mediane Vitamin-K₁-Aufnahme bei 76 μ g/Tag. Dies entspricht dem Schätzwert für eine angemessene Vitamin-K₁-Zufuhr für Erwachsene. Der Vitamin-K-Mangel bei Erwachsenen ist mit einem Mangel an Gerinnungsfaktoren und damit einer Beeinträchtigung der normalen hämostatischen Kontrolle verbunden. Es kann sowohl zu Blutungen als auch zu Thrombosen kommen. Der Mangel an Gerinnungsfaktoren führt außerdem zur Abnahme des Quick-Werts (► **Thromboplastinzeit**). Ein Vitamin-K-Mangel findet sich insbesondere bei einer gestörten Lipidaufnahme bei Darmentzündungen oder Pankreasfunktionsstörungen. Vitamin-K-Mangelsymptome finden sich auch nach der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Cumarine). Eine Beeinträchtigung der hämostatischen Kontrolle entwickelt sich bei gesunden Erwachsenen, wenn ein Vitamin-K-Mangel länger als 2–3 Wochen anhält.

Aufgrund des niedrigen Vitamin-K-Gehalts der Muttermilch sind gestillte Säuglinge anfällig für einen Vitamin-K-Mangel. Die Verabreichung von Vitamin K₁ bei Neugeborenen ist übliche Praxis zur Prävention von Blutungen.

Es wurde keine tolerierbare obere Aufnahmemenge für Vitamin K₁ festgelegt.

Vitamin K und ► **Vitamin E** (α -Tocopherol) teilen gemeinsame Stoffwechselwege und die biliäre Exkretion sowie den Transport über ► **Lipoproteine**. Die Aufnahme hoher Vitamin-E-Konzentrationen führt zur Hochregulierung der Abbauecke beider Vitamine, was zu einem Vitamin-K-Mangel führen kann. Auch wurde eine kompetitive Hemmung zwischen Tocopherolchinon und dem Phyllochinonhydrochinon für die Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylase beschrieben. Beide Mechanismen führen zu einer Erhöhung der Blutungsneigung bei der Einnahme hoher Vitamin-E-Mengen.

In der Supplementierung finden neben Vitamin K₁ (Phyllochinon) auch die Menachinone MK-4 und MK-7 zunehmend Anwendung. Eine Empfehlung zur tolerierbaren oberen Aufnahmemenge gibt es hierfür nicht.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Präanalytik Vitamin K ist lichtempfindlich. Proben sollen lichtgeschützt transportiert und aufbewahrt werden.

Analytik In der Routine finden HPLC-basierte Verfahren mit massenspektrometrischer Detektion Anwendung. Es stehen verschiedene weitere kolorimetrische, spektrophotometrische und fluorometrische Methoden zur Verfügung.

Referenzbereich – Erwachsene Vitamin K₁: 100–2200 ng/L (0,22–4,88 nmol/L); Vitamin K₂ (MK-4) und (MK-7): nicht verfügbar.

Referenzbereich – Kinder Nicht verfügbar.

Indikation Blutungen insbesondere bei niedrigem Quickwert, akute und chronische gastrointestinale Erkrankungen, parenterale Ernährung sowie längerfristige Antibiotikaaufwendung.

Interpretation Konzentrationen <0,1 nmol/L werden als Vitamin-K₁-Mangel eingestuft.

Diagnostische Wertigkeit In Europa ist Vitamin K₁ das Vitamin-K-Derivat mit der höchsten Einnahmekonzentration aus der Nahrung. Vitamin K₁ bildet auch den größten Anteil am Vitamin-K-Pool im Menschen und die größte Vitamin-K-Fraktion im Blut. Die Bestimmung der Vitamin-K₁-Konzentration im Serum hat sich daher in der klinischen Routine etabliert. Die Vitamin-K₁-Bestimmung im Serum ist ein Biomarker für die kürzliche Vitamin-K₁-Einnahme. Die Konzentration nimmt bei Vitamin-K-Diät ab und mit einer Vitamin-K₁-Supplementierung zu. Die Bestimmung der Menachinone MK-4 und MK-7 dient hauptsächlich der Kontrolle unter Supplementierung. Neben der direkten Messung von Vitamin

K im Serum geben die Bestimmung des Quick-Werts, die Bestimmung der ▶ [Prothrombin](#)-Konzentration und des untercarboxylierten Prothrombins (PIVKA-Prothrombin) mit immunologischen Methoden Hinweise auf einen Vitamin-K-Mangel.

Literatur

EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), Turck et al (2017) Scientific opinion on the dietary reference values for vitamin K. EFSA J 15(5):4780
Rifai et al (2018) Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, 6. Aufl. Elsevier, St. Louis

Vitamin K₁ (Phytomenadion, Phyllochinon)

▶ [Vitamin K](#)

Vitamin K₂ (Menachinon)

▶ [Vitamin K](#)

Vitamin K₃ (Menadion)

▶ [Vitamin K](#)

Vitamin-K-Belastungstest

▶ [Koller-Test](#)

Vitamin M

▶ [Folsäure](#)

Vitamin P

▶ [Vitaminoid](#)

Vitamin PP

▶ [Niacin](#)

Vitamin U

▶ [Vitaminoid](#)

Vitamin-ähnliche Stoffe

▶ [Vitaminoid](#)

Vitaminantagonisten

▶ [Antivitamin](#)

Vitamine

H. Jomaa

Englischer Begriff vitamins

Definition Vitamine sind essenzielle organische Stoffe, die im menschlichen Organismus eine lebenswichtige Funktion besitzen, aber nicht oder nicht in ausreichender Menge synthetisiert werden. Daher sind Menschen auf die exogene Zufuhr von Vitaminen oder deren Vorstufen angewiesen. Unter diese Definition fallen 13 Vitamine, die in wasserlösliche und fettlösliche Vitamine eingeteilt werden. Zu den fettlöslichen Vitaminen gehören die Vitamine A, D, E und K, zu den wasserlöslichen Vitamin B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, Niacin, Panthotensäure, Biotin und Folsäure. Siehe auch unter den Einträgen zu den individuellen Vitaminen.

Literatur

Bässler KH, Golly I, Loew D et al (2002) Vitaminlexikon, 3. Aufl. Urban und Fischer, München

Vitaminoid

H. Jomaa

Synonym(e) [Pseudovitamin](#); [Vitamin-ähnliche Stoffe](#)

Englischer Begriff vitaminoids; vitamin-like substances

Definition Gelegentlich eingesetzter Begriff für irrtümlich als Vitamine klassifizierte Stoffe. Hierzu zählen L-Carnitin, essenzielle Fettsäuren (z. B. Linolsäure), Laetril (Vitamin B₁₇), Pagamsäure (Vitamin B₁₅), Orotsäure (Vitamin B₁₃), α -Liponsäure, Methylmethioninsulfoniumchlorid (Vitamin U), Ubichinon/Coenzym Q, Bioflavonoide (Vitamin P) und myo-Inosit. Diese Stoffe werden mit Ausnahme der essenziellen Fettsäuren im menschlichen Organismus hergestellt und sind damit nicht essenziell.

Literatur

Bässler KH, Golly I, Loew D et al (2002) Vitaminlexikon, 3. Aufl. Urban und Fischer, München

Vitronectin

H.-D. Haubeck

Synonym(e) [Complement S-protein](#); [Epibolin](#)

Englischer Begriff vitronectin; serum spreading factor

Definition Vitronectin ist ein wichtiges Zelladhäsionsmolekül im Blutplasma, das darüber hinaus auch an der Regulation des Komplement- und Gerinnungssystems beteiligt ist.

Beschreibung Das multifunktionale Glykoprotein Vitronectin, mit einer Molmasse von 75 kDa, wird hauptsächlich von Hepatozyten synthetisiert und ins Blut abgegeben. Die Plasmakonzentration von Vitronectin beträgt 200–400 $\mu\text{g/mL}$. Vitronectin, das ursprünglich als „serum spreading factor“ beschrieben wurde, ist ein Zelladhäsionsmolekül, das über eine Arg-Gly-Asp-(RGD-)Sequenz die Integrin-Rezeptoren (u. a. $\alpha_{v\beta_3}$ -Integrin; s. [▶ Integrine](#)) zahlreicher Zellen bindet.

Neben seiner Funktion als Zelladhäsionsmolekül ist Vitronectin auch für die Regulation der Immunabwehr von Bedeutung. Vitronectin ist mit dem S-Protein des Komplementsystems identisch, das den C5b-Komplement-Komplex ([▶ Komplement](#)) bindet und die Insertion des Membranangriffskomplexes in unbeteiligte Nachbarzellen verhindert. Vitronectin-C5b-7-Komplexe werden rasch aus der Zirkulation entfernt.

Eine weitere wichtige Aufgabe besitzt Vitronectin über die Interaktion mit Faktoren des Gerinnungssystems in der Kontrolle von Thrombose und Fibrinolyse. Vitronectin ist ein nicht kompetitiver Inhibitor der Inaktivierung von [▶ Thrombin](#) durch [▶ Antithrombin-3](#), möglicherweise über eine Scavenger-Funktion für Heparin/Heparansulfat. Die intravasale Fibrinolyse wird primär durch den Plasminogenaktivator

t-PA initiiert, durch den Plasmin aus [▶ Plasminogen](#) in einer fibrinspezifischen Weise gebildet wird. Die Kontrolle der Plasminbildung erfolgt durch [▶ Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 \(PAI-1\)](#), das einen stabilen inaktiven Komplex mit t-PA bildet. Eine erhöhte PAI-1-Serumkonzentration bildet dementsprechend einen Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse wie den Myokardinfarkt. Umgekehrt korreliert eine erniedrigte PAI-1 mit einem Blutungsrisiko. PAI-1 bindet hochaffin an Vitronectin und wird in diesem Komplex funktionell stabilisiert. Dementsprechend führt ein erniedrigtes Vitronectin zu einer erniedrigten PAI-1-Aktivität und vice versa.

Für die Bestimmung der Vitronectinkonzentration im Serum steht ein Enzymimmunoassay zur Verfügung.

Literatur

Eitzman DT, Westrick RJ, Nabel EG et al (2000) Plasminogen activator inhibitor-1 and vitronectin promote vascular thrombosis in mice. *Blood* 95:577–580

Preissner KT (1991) Structure and biological role of vitronectin. *Annu Rev Cell Biol* 7:275–310

Zheng X, Saunders TL, Camper SA et al (1995) Vitronectin is not essential for normal mammalian development and fertility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:12426–12430

VLCFA

[▶ Überlangkettige Fettsäuren](#)

VLDL

[▶ Very low density lipoprotein](#)

β -VLDL

[▶ Beta-VLDL](#)

VMA, VMS

[▶ Katecholamine](#)

VNTR

[▶ Variable number of tandem repeats \(VNTRs\)](#)

Vocabulaire international de métrologie

► Internationales Wörterbuch der Metrologie

Volhard-Konzentrationsversuch

W. G. Guder

Synonym(e) Durstversuch; Konzentrationsversuch nach Volhard

Englischer Begriff urine specific weight after timed lack of fluid intake

Definition Nach dem deutschen Nephrologen Franz Volhard (1872–1950) benannte Messung des spezifischen Gewichts des Urins (► [Gewicht, spezifisches des Urins](#)) nach 8–12 Stunden, ggf. nach 24 Stunden ohne Flüssigkeitszufuhr.

Durchführung Dem Patienten werden evtl. im Anschluss an einen Wassertrinkversuch am Morgen ab Mittag keine flüssige Kost und Getränke mehr gegeben. Der Harn wird zweistündig entleert und das spezifische Gewicht und oder die Osmolalität gemessen.

Funktion – Pathophysiologie Bei ausbleibender Flüssigkeitszufuhr steigt die Konzentration des Urins an.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Je eine Portion nach 2, 4, 6 und 8 Stunden Durst.

Analytik ► [Osmometrie](#) mit ► [Gefrierpunktsemiedrigung](#) oder spezifisches Gewicht mit ► [Urometer](#).

Konventionelle Einheit mosmol/kg (Osmolalität) oder Masse Dichte Urin/Masse Dichte von Wasser ohne Benennung (spezifisches Gewicht).

Internationale Einheit mosmol/L (Osmolarität).

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit Meist kein Unterschied.

Referenzbereich – Erwachsene Anstieg auf $>1,03$, >1000 mosmol/kg.

Referenzbereich – Kinder (Wird bei Kindern nicht durchgeführt.)

Indikation Bei Polyurie mit niedriger Osmolalität ohne Diabetes mellitus zur Abgrenzung von pathologischen Ursachen der renalen Konzentrierungsschwäche.

Interpretation Bleibt die Konzentration unter 300 mosmol/kg oder unter 1,01 spezifischem Gewicht, spricht man von einer Hyposthenurie, die durch renale Defekte der Harnkonzentrierung im Sammelrohr (Mangel an Vasopressinrezeptor oder seiner Wirksamkeit) oder durch fehlende Freisetzung von Vasopressin bedingt ist.

Bei Hyposthenurie ist eine inadäquate Vasopressin-(Aldosteron-)Freisetzung, ein zentraler oder ein renaler Diabetes insipidus durch Messung von Vasopressin im Plasma zu differenzieren. Bei Isosthenurie zwischen 1,008 und 1,012 liegt eine fehlende Reaktivität der renalen Vasopressinrezeptoren vor.

Diagnostische Wertigkeit Durch die Osmometrie und kontinuierliche Messverfahren wird der Durstversuch nur noch selten durchgeführt.

Literatur

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

Vollblut

W. G. Guder

Synonym(e) Blut

Englischer Begriff whole blood

Definition Vollblut ist die Summe aus Plasma und Blutzellen.

Beschreibung Blut, das aus dem Kreislauf als arterielles, kapilläres oder venöses Material zur Untersuchung gewonnen wird, stellt das Vollblut dar, das sich rasch durch Gerinnungsvorgänge zu ► [Serum](#) und Blutkuchen trennt. Das Vollblut kann als ► [Probe](#) nur durch Zusatz von ► [Antikoagulanzen](#) erhalten werden.

Vollständigkeitskontrolle

O. Colhoun

Englischer Begriff completeness check

Definition Funktion der ► [Labor-EDV](#) zur Sicherstellung der kompletten Abarbeitung eines Laborauftrags vor Rechnungsstellung.

Beschreibung Vor Generierung einer Rechnung für einen Laborauftrag ist sicherzustellen, dass dieser komplett abgearbeitet wurde, d. h. für jeden angeforderten Parameter ein valides Ergebnis eingetragen wurde.

Voltammetrie

T. Arndt

Synonym(e) [Polarisationstirration](#), [galvanostatische; Polarisationsspannungstirration](#); [Polarovoltrie](#); [Titration](#), [voltametrische](#)

Englischer Begriff voltametry; controlled-current potentiometric titration

Definition Elektrochemisches Indikationsverfahren von Titrationsendpunkten, das die Konzentrationsabhängigkeit von Elektrodenpotenzialen bei konstanter Stromstärke ausnutzt.

Beschreibung In die Probenlösung tauchen mindestens zwei Elektroden von denen wenigstens eine polarisierbar ist. Durch Anlegen einer Spannung fließt ein konstanter Strom in der Probenlösung. Während der ► [Titration](#) ändert sich die Potenzialdifferenz zwischen den Elektroden. Voltametrische Titrationskurven zeichnen die Potenzialdifferenz gegen das verbrauchte Volumen an Titrationslösung auf. Der Äquivalenzpunkt der Titration wird durch eine sprunghafte Spannungsänderung angezeigt. Die Methode ist auf solche Umsetzungen anwendbar, an denen wenigstens ein reversibles Ionenpaar beteiligt ist, das an einer Elektrode in einem bestimmten Spannungsbereich oxidier- oder reduzierbar ist. Sie wird eingesetzt zu Endpunktbestimmungen bei Fällungs-, Komplexbildungs- und Redox-titrations. Im Vergleich zur potenziometrischen Titration ist der Endpunkt im Allgemeinen besser zu erkennen. Wichtig ist die Abtrennung zur Voltammetrie (► [Voltammetrie, zyklische und inverse](#)), einem elektrochemischen Analysenverfahren, bei dem Strom-Spannungs-Kurven (Voltammogramme) und nicht Spannungs-Volumen-Kurven aufgezeichnet werden.

Die Voltammetrie hat im klinisch-chemischen Routinelabor praktisch keine Bedeutung.

Literatur

- Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1992) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York
Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie – Basiswissen III. Springer, Heidelberg/New York

Voltammetrie, zyklische und inverse

T. Arndt

Synonym(e) [Dreiecksspannungs-Voltammetrie](#); [Gleichstrom-Voltammetrie](#)

Englischer Begriff voltammetry; cyclic voltammetry; stripping voltammetry; triangular wave voltammetry

Definition Bezeichnung für ein elektrochemisches Analysenverfahren, bei dem Strom-Spannungs-Kurven (Voltammogramme) zur qualitativen und quantitativen Analyse erzeugt werden.

Beschreibung Bei der Voltammetrie (nicht zu verwechseln mit der ► [Voltammetrie](#), einem elektrochemischen Verfahren zur Titrations-Endpunkterkennung) benutzt man eine in die Probenlösung eintauchende, polarisierte Elektrode und misst die bei Spannungsänderung gegen eine unpolarisierte Bezugselektrode auftretenden Ströme. Die resultierenden Strom-Spannungs-Kurven sind durch eine Stromspitze bei einem bestimmten Potenzial geprägt. Diese Spitzenpotenziale sind analytischspezifisch und in Tabellenwerken gesammelt. Der Spitzenstrom ist wiederum ein quantitatives Maß für die Konzentration des sog. Polarisators in der Analysenlösung.

Bei der zyklischen Voltammetrie wird das Potenzial innerhalb weniger Sekunden linear verändert und nach Erreichen des Maximalwertes linear zurück auf den Ausgangspunkt gebracht. Trägt man das Potenzial gegen die Zeit auf, ergibt sich eine Dreiecksform, weshalb die Methode auch als Dreiecksspannungs-Voltammetrie (nach der IUPAC-Nomenklatur „[cyclic] triangular wave voltammetry“) bezeichnet wird. Diese Variante der Voltammetrie wird zur Untersuchung der Reversibilität von Reaktionen eingesetzt.

Die Voltammetrie unterscheidet sich von der verwandten ► [Polarographie](#) dadurch, dass die Indikatorelektrode ein hängender Quecksilbertropfen, also stationär ist, während bei der Polarographie der Quecksilbertropfen wirklich tropft (und dadurch die Elektrodenoberfläche regelmäßig erneuert wird).

Zu Einzelheiten und den vielfältigen Variationen der Voltammetrie s. Lehrbücher der Analytischen Chemie.

Die Voltammetrie hat im klinisch-chemischen Routinelabor keine Bedeutung. Sie erlaubt jedoch, wie viele elektrochemische Analyseverfahren, äußerst sensitive und spezifische Analysen von Ionen. Ihr Hauptanwendungsgebiet ist deshalb die Spurenanalytik, z. B. in der Wasser- und Umweltchemie. Sie kann hier als ein von der zumeist eingesetzten Atomabsorptions- und Atomemissionspektrometrie unabhängiges Analyseverfahren für Gegenanalysen (analog zu den Bestätigungsanalysen in der Drogenanalytik) herangezogen werden.

Literatur

- Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1992) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York
 Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie – Basiswissen III. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Volumenmessvorrichtungen

- Messvorrichtungen, volumetrische

Volumenregulation

- Wasserhaushalt

Von-Willebrand-Faktor

T. Stief und P. Kiefer

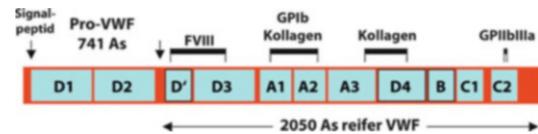
Synonym(e) VWF

Englischer Begriff von Willebrand factor; vWF

Definition Hochmolekulares Adhäsionsprotein, das insbesondere die Bindung der Thrombozyten an das Kollagen des Subendothels vermittelt und durch Bindung an den ► **Gerinnungsfaktor VIII** (F8) dessen vorzeitigen Abbau verhindert.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das VWF-Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 12p13 lokalisiert und umspannt 178 kb genomische DNA und 52 Exons. Das primäre Translationsprodukt besteht aus 2813 Aminosäuren. VWF wird in Endothelzellen und in Megakaryozyten synthetisiert. Im endoplasmatischen Retikulum wird vom

primären Translationsprodukt ein 22 Aminosäuren langes Signalpeptid abgespalten. Das reife VWF-Monomer – nach Prozessierung des Prä-Propeptides – besteht aus 2050 Aminosäuren und enthält vier zueinander ähnliche Repeat-Sequenzen (N-D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2-COOH), wie folgende schematische Darstellung zeigt (modifiziert nach Keeney und Cumming 2001):



Der multimere VWF besteht aus C-terminal dimerisierten Homodimeren (Molmasse VWF-Dimer: ca. 800 kDa), die über N-terminale Disulfidbrücken zu Multimeren (Molmasse bis zu ca. 20 Mio. Da) zusammengesetzt sind. Im Golgi-Apparat werden die N-Glykosylierungen des VWF modifiziert, die C-terminal (über Disulfidbrücken) dimerisierten Formen N-terminal (über Disulfidbrücken) multimerisiert und diese dann in Weibel-Palade-Granula (Endothelzellen) gespeichert und nach Aktivierung der Endothelzelle freigesetzt. In Thrombozyten wird VWF in den α -Granula gespeichert und von dort freigesetzt. Die mittlere Plasmakonzentration beträgt 10 mg/L. Plasma-VWF kann durch Trypsin-ähnliche Proteasen wie Plasmin und Elastase oder insbesondere durch die Metalloprotease ADAMTS-13 abgebaut werden.

Funktion – Pathophysiologie VWF hat eine zentrale Funktion in der primären Hämostase. VWF vermittelt die Adhäsion von Blutplättchen an das geschädigte Gefäßsubendothel und fördert auch die Adhäsion der Plättchen untereinander. Die adhäsive Funktion des VWF ist besonders ausgeprägt unter hohen Scherkräften, wie sie in den kleinen Gefäßen auftreten. Die Bindung des Plättchenrezeptors GPIIb an subendotheliales Kollagen-gebundenen konformationsveränderten VWF aktiviert die Thrombozyten (vWF = Brücke zwischen subendotheliales Kollagen und Thrombozyt). Wenn die lokale Konzentration an VWF hoch ist, bindet VWF auch an den GPIIb-IIIa-Plättchenrezeptor, der physiologischen Bindungsstelle für ► **Fibrinogen**. Die VWF-Bindung an GPIIb wird auch durch das nicht mehr therapeutisch eingesetzte Antibiotikum Ristocetin (dem Vancomycin verwandt) induziert. ADP, Adrenalin (epinephrin) oder ► **Thrombin** stimulieren die Bindung von VWF an den GPIIb-IIIa-Rezeptor. Patienten mit einer reduzierten Größe der Multimere (Typ 2A) haben in der Regel eine höhere Blutungsneigung als Patienten mit einer normalen Verteilung der Multimere aber reduzierter Antigenkonzentration (Typ 1).

Endothelzellen und Plättchen geben ultragroße hochadhäsive VWF-Multimere in die Zirkulation ab. Sie werden dort

oder an der Zelloberfläche der Endothelzellen von einer spezifischen Plasmaprotease gespalten, der VWF-cleaving Protease (ADAMTS-13, „a zinc and calcium dependent disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 domains“). Ein Mangel an der VWF-cleaving Protease resultiert in unprozessierte sehr hochmolekulare VWF-Multimere im Plasma. Diese ungewöhnlich großen VWF-Multimere können zu einer erhöhten Plättchenaggregation führen mit konsekutiver Thrombosierung von Mikrogefäßen und ischämischer Organschädigung. Bei der vererbten Form der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) finden sich Defekte des ADAMTS13-Gens, während bei der erworbenen Form der TTP zirkulierende Autoantikörper die Aktivität der Metalloprotease ADAMTS-13 inhibieren.

Zur Klassifizierung des angeborenen Mangels oder Defekts des VWF (Von-Willebrand-Syndroms) vgl. Tab. 1.

Ursachen eines erworbenen Mangels an VWF können Hemmkörper sein, die vWF inhibieren oder einen beschleunigten Abbau des Faktors bewirken können. Ein erworbener

Von-Willebrand-Faktor, Tab. 1 Klassifizierung des angeborenen Mangels oder Defekts des Von-Willebrand-Faktors (Von-Willebrand-Syndrom, VWS). (Beschreibung nach Keeney und Cumming 2001)

Typ	Defektbeschreibung
Typ 1 1–30:1000 >70 % von VWS	Partieller quantitativer VWF-Defekt. Erbgang typischerweise autosomal dominant mit reduzierter Penetranz und variabler Expressivität des Genotyps. Charakteristisch eine gleichsinnige Minderung des VWF:Ag und der VWF-Aktivität. Verteilung der Multimere ist normal. Vielzahl von Mutationen beschrieben, kein einheitlicher Defekt
Typ 2A 10–15 % von VWS	Qualitativer VWF-Defekt, gekennzeichnet durch den Verlust hochmolekularer Multimere und durch eine VWF:RCo-Aktivität zu VWF:Ag-Relation <0,7. Autosomal dominant, Mutationen im A2-Repeat, verursachen einen gestörten intrazellulären Transport oder beschleunigten Abbau im Plasma
Typ 2B <5 % von VWS	Qualitativer VWF-Defekt, in der Regel assoziiert mit einer Verminderung der hochmolekularen Multimere. Autosomal dominant vererbt. Agglutination auslösbar mit niedrigen Ristocetin-Konzentrationen. Mutationen im A1-Repeat können in einer erhöhten Bindungsaffinität an GPIb resultieren
Typ 2M	Qualitativer VWF-Defekt, autosomal dominant vererbt, Mutationen und Deletionen im A1-Repeat, Verteilung der Multimere normal
Typ 2N	Qualitativer VWF-Defekt, der zu einer reduzierten Bindung an FVIII führt und damit zum beschleunigten Abbau des zirkulierenden FVIIs; Erbgang ist autosomal rezessiv
Typ 3 1–5:1.000.000	Klinisch schwerste Form des VWS mit einer deutlich verminderten oder fehlenden VWF-Aktivität und einer hieraus stark verminderten FVIII-Aktivität. Autosomal rezessiver Erbgang, gelegentlich auch homozygotes oder compound heterozygotes VWS Typ 1

Mangel kann auch Folge eines vermehrten Abbaus durch Proteolyse durch Plasmin oder Elastase (Hyperfibrinolyse, Sepsis, Promyelozytenleukämie) sein oder der Verlust an hochmolekularen Multimeren durch hohen Scherstress (z. B. an stenosierte Aortenklappen).

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Citratplasma.

Präanalytik Citratplasma (<2 h alt; gelagert bei Raumtemperatur).

Analytik Mögliche Analysetechniken sind:

Bestimmung des Ristocetinkofaktors (VWF:RCo „VWF-Aktivität“) Ristocetin begünstigt die Bindung des konformationsveränderten VWF an den GPIIb-Rezeptor (z. B. von fixierten normalen) Blutplättchen. Die Ristocetin-vermittelte Thrombozytenagglutination ist insbesondere von dem Vorhandensein der hochmolekularen VWF-Multimere abhängig und zeigt damit die Aktivität des VWF. Während in quantitativen VWF-Defekten VWF:Ag und VWF:RCo sich parallel verhalten, findet sich bei VWF Typ 2 ein deutlich vermindertes VWF:RCo/VWF:Ag-Quotient.

Bestimmung des VWF-Antigens (VWF:Ag) Die Plasmakonzentrationen des VWF-Antigens können durch immunologische Methoden (EIA oder Partikel-verstärkte Turbidimetrie) gemessen werden.

Bestimmung der Kollagenbindungsaktivität (VWF:CB) Hierbei wird die Fähigkeit des VWF, an immobilisiertes Kollagen zu binden, mithilfe eines ELISA gemessen. Unter optimierten Bedingungen (Konzentration von VWF zu Kollagen und Typ und Struktur des Kollagens) korreliert die Menge des gebundenen VWF direkt mit der Menge der zur Verfügung stehenden großen VWF-Multimere. Ein erniedrigter Quotient VWF:CB/VWF:Ag gibt dann einen Hinweis auf das Fehlen großer Multimere.

Bestimmung der Verteilung der VWF-Multimere Das multimere Verteilungsmuster des VWF wird in nicht reduzierenden SDS-Agarosegelen untersucht. Die VWF-Multimere werden entsprechend ihrer Molekülgröße aufgetrennt und z. B. densitometrisch ausgewertet. Die Bestimmung der Multimereverteilung ist die Grundlage der VWS-Klassifizierung. Inkubation von aufgereinigten VWF mit Patientenproben und anschließender Immunblotanalyse kann auch eingesetzt werden, um die ADAMTS-13-Aktivität zu bestimmen.

Bestimmung der FVIII-Bindungskapazität (VWF: FVIII-B) VWF des Patienten wird hierzu durch Immunadsorption immobilisiert und die Bindungskapazität des VWF für gerei-



nigten FVIII mithilfe eines ELISA oder eines chromogenen Tests gemessen. Der Test ist entscheidend für die Diagnose eines VWS Typ 2N zur Unterscheidung von einer milden Hämophilie A.

Bestimmung der Ristocetin-induzierten Plättchenaggregation (RIPA) Der Test wird mit Plättchen-reichem Plasma (PRP) des Patienten, wenn möglich zeitnah zur Blutentnahme, durchgeführt. Er dient zur Unterscheidung einer erhöhten oder verminderten Bindung des VWF an den Plättchenrezeptor GPIb (Typ 2B und Platelet-Type-VWS).

Molekulargenetische Untersuchungen Eine molekulargenetische Diagnostik ist insbesondere bei klinisch ausgeprägteren VWS-Typ-2-Varianten zu empfehlen. Da in einem wesentlichen Umfang auch beim VWS Typ 1 Mutationen nachgewiesen werden können, die zu qualitativen Defekten führen, ist zu erwarten, dass molekulargenetische Analysen die Klassifizierung des VWS verändern werden.

Referenzbereich – Erwachsene Hohe physiologische intraindividuelle Schwankungen (► [Akute-Phase-Proteine](#)): 40–240 %, Individuen mit der Blutgruppe 0 haben eine um 25 % niedrigere Aktivität. Während der Schwangerschaft steigt die VWF-Aktivität kontinuierlich an. Ebenso steigt VWF mit dem Alter an.

Referenzbereich – Kinder Beim Neugeborenen finden sich hohe Werte, im Mittel um 150 %.

Indikation

- Diagnose eines angeborenen VWF-Mangels
- Diagnose eines erworbenen VWF-Mangels
- Überwachung einer Substitutionstherapie mit VWF-haltigen Konzentraten oder Therapie mit dem Vasopressinanalogen 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP, Minirin).

Interpretation Ein VWS lässt sich mit den herkömmlichen Gruppentests nur sehr bedingt (aPTT) oder gar nicht (Quick-Test) erfassen. Die Verdachtsdiagnose muss sich aus der Klinik ergeben. Die erhebliche intraindividuelle Variation der VWF-Aktivität erschwert eine sichere Beurteilung eines milden VWS (kann in operativen Situationen zu Blutungen führen). Zur sicheren Bewertung eines möglichen VWS sollten Tests zur Antigen- und Aktivitätsbestimmung mit Funktionstests des VWF kombiniert werden. Faktorenkonzentrationen unter 5 % werden in der Regel beim Typ 3 des VWS gefunden.

Diagnostische Wertigkeit Hereditäre Dysfunktionen des VWF sind die häufigsten kongenitalen Blutungsleiden. Wahr-

scheinlich wird die Häufigkeit des VWS unterschätzt, weil eine spezifische Diagnostik in den Routinelabors oftmals nicht zur Verfügung steht.

Literatur

- Favaloro EJ (2000) Detection of von Willebrand disorder and identification of qualitative von Willebrand factor defects. *Am J Clin Pathol* 114:608–618
- Keeney S, Cumming AM (2001) The molecular biology of von Willebrand disease. *Clin Lab Haematol* 23:209–230

Vorbefund

- [Teilbefund](#)

Vorfallprotokoll

- [Meldungsdatei](#)

Vorfeldanalytik, toxikologische

T. Arndt

Definition Bezeichnung für die schnelle, mitunter vor Ort durchgeführte, zumeist qualitative oder semiquantitative Analyse von z. B. Atemluft, Blut- oder Urinproben, auch Medikamentenrückständen auf Drogen, Pharmaka oder sonstige Giftstoffe.

Beschreibung Beispiele hierfür sind der ► [Drogennachweis mit Teststreifen](#) im Urin oder mit sog. Wischtests im Achsel-schweiß, Atemalkoholkontrollen und der Nachweis von gasförmigen oder leicht flüchtigen Verbindungen mit Dräger-Prüfröhrchen.

Vorhersagewert, negativer

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

Synonym(e) [Prädiktiver Wert des negativen Testresultats](#)

Englischer Begriff negativ predictive value

Definition Der negative Vorhersagewert oder prädiktive Wert des negativen Testresultats ist definiert als die (bedingte) Wahrscheinlichkeit, gesund zu sein, falls ein negatives Testergebnis vorliegt.

Beschreibung Der negative Vorhersagewert wird geschätzt durch den Quotienten aus der Zahl der Gesunden mit negativem Test und der Gesamtzahl der testnegativen Fälle (d. h. durch den Quotienten $d / (c + d)$; Bezeichnungen s. Tabelle im Eintrag ▶ [Vierfeldertafel](#)).

Der prädiktive Wert des negativen Testresultats lässt sich mithilfe des Satzes von Bayes (▶ [Bayes, Satz von](#)) aus der Sensitivität (Se; ▶ [Sensitivität, diagnostische](#)), der Spezifität (Sp; ▶ [Spezifität, diagnostische](#)) und der ▶ [Prävalenz](#) (prev) berechnen:

$$PV^- = \frac{Sp \times (1 - prev)}{Sp \times (1 - prev) + (1 - Se) \times prev}$$

Für den Zusammenhang zwischen dem negativen Vorhersagewert der Prävalenz und der Sensitivität gilt, dass der Vorhersagewert sinkt, wenn die Prävalenz steigt bzw. dass der negative Vorhersagewert bei hoher Sensitivität hoch ist.

Literatur

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

Vorhersagewert, positiver

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

Synonym(e) [A-posteriori-Wahrscheinlichkeit](#); [Prädiktiver Wert des positiven Testresultats](#);

Englischer Begriff positive predictive value

Definition Der positive Vorhersagewert gibt die (bedingte) Wahrscheinlichkeit an, krank zu sein, falls ein positives Testergebnis vorliegt.

Beschreibung Der positive Vorhersagewert wird geschätzt durch den Quotienten aus der Zahl der Erkrankten mit positivem Test und der Gesamtzahl der testpositiven Fälle (d. h. durch den Quotienten $a/(a + b)$; Bezeichnungen s. Tabelle im Eintrag ▶ [Vierfeldertafel](#)).

Da der positive Vorhersagewert die diagnostische Fähigkeit eines positiven Testergebnisses widerspiegelt, wird er zuweilen auch als A-posteriori-Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Erkrankung bezeichnet. Sind ▶ [Prävalenz](#) (prev), Sensitivität (Se; ▶ [Sensitivität, diagnostische](#)) und Spezifität (Sp; ▶ [Spezifität, diagnostische](#)) eines Testverfahrens bekannt, lässt sich der positive Vorhersagewert mittels des Satzes von Bayes (▶ [Bayes, Satz von](#)) berechnen:

$$PV^+ = \frac{Se \times prev}{Se \times prev + (1 - Sp) \times (1 - prev)}$$

Anhand dieses Zusammenhangs lässt sich erkennen, dass der positive Vorhersagewert bei zunehmender Prävalenz steigt bzw. dass der positive Vorhersagewert bei hoher Spezifität ebenfalls hoch ist. Dieser Zusammenhang bedingt, dass bei der Anwendung eines diagnostischen Tests (▶ [Test, diagnostischer](#)) in einem Risikokollektiv höhere positive Vorhersagewerte zu erwarten sind.

Literatur

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

Vorkommen einer Genkopie

▶ [Hemizygotie](#)

Vorläufer-Ion

▶ [Precursor Ion Scan](#)

Vorläufig Tolerable Wöchentliche Aufnahme (PTWI-Wert)

▶ [PTWI-Wert](#)

Vormilch

▶ [Kolostrum](#)

Vorsäule

T. Arndt

Englischer Begriff guard column; precolumn

Definition Kleine, wenige Millimeter lange, preiswerte, zumeist in der ► [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#) eingesetzte Säule, die unmittelbar vor der Hauptsäule (analytischen Säule) eines chromatographischen Systems platziert dem Schutz der analytischen Säule dient.

Beschreibung Dieser beruht auf zwei Effekten: Bei der Passage von Eluent und Probe durch die Vorsäule werden makroskopische Teilchen zurückgehalten, sodass ein Verstopfen der sehr dicht gepackten analytischen Säule verhindert wird. Gleichzeitig wird die mechanische Belastung der analytischen Säule durch Abrieb reduziert, indem der Eluent schon mit feinem (säulengängigem) Abrieb aus dem Material der stationären Phase angereichert in die analytische Säule eintritt.

Ein erwünschter Zusatzeffekt einer Vorsäule kann die Vortrennung der Probenbestandteile sein, in deren Folge eine noch effizientere Trennleistung auf der analytischen Säule möglich werden kann.

Vortest odds

► [A priori odds](#)

Vortest-Wahrscheinlichkeit

► [Prävalenz](#)

Vorwert

O. Colhoun

Synonym(e) [Vergleichswert](#)

Englischer Begriff previous value

Definition Archivierung der Laboranforderungen und Laborergebnisse für einen Patienten, um bei erneuter Anforderung oder Ausgabe des aktuellen Messwertes (s. ► [Messwert](#)) auf dem ► [Befund](#) als Vorwert angezeigt werden zu können.

Beschreibung Die Einsicht in Vorwerte ist eine wichtige Funktion bei der elektronischen Laborauftragsanforderung (s. ► [Laborauftrag](#)). Wird ein Analyt aktuell vom Einsender zur Anforderung angewählt, sollen die vorhandenen Vorwerte dieses Patienten für die Messgröße sofort sichtbar sein, um unnötige Redundanzen etwa bei teuren Untersuchungen zu vermeiden. Vorwerte sind ein wichtiges Kriterium zur Entscheidung bei der Messwertfreigabe in technischer und medizinischer Validation. Für die Entscheidung zur Aufnahme eines Messwerts in die medizinische Validation dient der Delta-Check, eine Kontrolle der ► [Plausibilität](#) der Veränderung des aktuellen Messwerts im Vergleich mit dem Vorwert über die Zeit (Vorwertkontrolle). Auf dem Laborbefund sind ebenso die bekannten Vorwerte der Messgrößen jeweils zusammen mit dem aktuellen Wert sichtbar.

VWF

► [Von-Willebrand-Faktor](#)

VZV

► [Varizella-Zoster-Viren](#)