

Labordiagnostik der Entzündung

Andreas R. Huber

Allgemeines

Organismen, darunter auch der Mensch, haben ein definiertes Repertoire an Verteidigungsmechanismen, das versucht, Schäden verschiedenster Art abzuwehren, zu bekämpfen und den Organismus so gut als möglich wieder zu reparieren. Diese Vorgänge werden unter dem Begriff «Entzündung» zusammengefasst. Bei Entzündungsvorgängen muss zwischen lokal und systemisch sowie zwischen akut, subakut und chronisch unterschieden werden.

Die seit langem bekannten klinischen Zeichen sind Calor, Rubor, Tumor und Dolor wie auch die Functio laesa (Abb. 1). Obwohl diese Zeichen relativ unspezifisch sind und bei allen Entzündungen mehr oder weniger ausgeprägt vorkommen, kann aufgrund der klinischen Präsentation (Zeit, Organbefall, Begleitsymptome) sowie epidemiologischen Überlegungen oft auf die ursächliche Noxe (z.B. Erreger) geschlossen werden.

Ähnlich unspezifisch sind die biochemischen (pathophysiologischen) Vorgänge, die bei allen Entzündungsreaktionen in der einen oder anderen Ausprägung vorkommen. So ist die Ausprägung eines Entzündungsmarkers oft mehr quantitativ (z.B. Zytokin oder Leukozyten-Typus) als qualitativ. Nichtsdestotrotz lässt sich zusammen mit der klinischen Präsen-

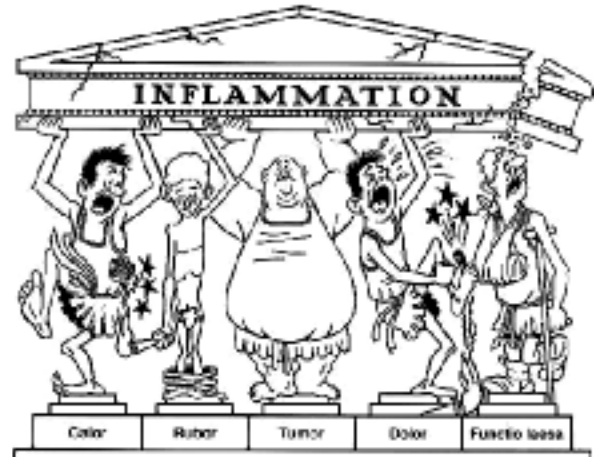


Abbildung 2
Die fünf Kardinalzeichen der lokalen Entzündung.

tion und den Laborparametern die Ursache der Entzündung noch weiter einengen oder gar eruieren. Die Mediatoren und das Zellrepertoire des menschlichen Körpers sind nicht unendlich vielfältig und alles in allem doch recht monoton. Zudem besteht eine ausgeprägte Redundanz zwischen den verschiedenen Zytokinen, was die diagnostischen wie auch die therapeutischen Ansätze kompliziert.

Die übliche Sequenz der Abläufe bei der lokalen Reaktion, der eine systemische Reaktion folgt, wenn sie nicht kontrolliert wird, zeigt Abbildung 2.

Diese systemische Reaktion beinhaltet unter anderem Fieber, hormonelle Änderungen, Akutphasenprotein-Synthese in der Leber, Aktivierung des spezifischen Immunsystems und Proliferation und Ausschwemmung von Entzündungszellen aus dem Knochenmark. Genügt diese systemische Reaktion nicht, den Schaden einzudämmen oder den Erreger zu eliminieren, so schreitet die Entzündung mit schweren systemischen Auswirkungen fort, unter anderem mit Blutdruckabfall, Sepsis, septischem Organversagen und Schock (SIRS). Eine unkontrollierte überschießende Entzündungsreaktion (z.B. Endotoxinschock, allergische Anaphylaxie, weitere allergische Reaktionen) ist dann per se schädlicher als das auslösende Agens. Hier ist die Alles-oder-nichts-Reaktion des Körpers schwer krank machend oder letal. So erklären sich die therapeutischen Ansätze, wo es von Nutzen ist, primär die Entzündungsreaktion zu unterdrücken, egal was für eine Noxe, sprich Erreger, dahinter steht. So konnte z.B. gezeigt werden, dass Fieber per se das Überleben begünstigt und eine Heilung beschleunigt, während jedoch lange dauerndes stärkstes Fieber ver-

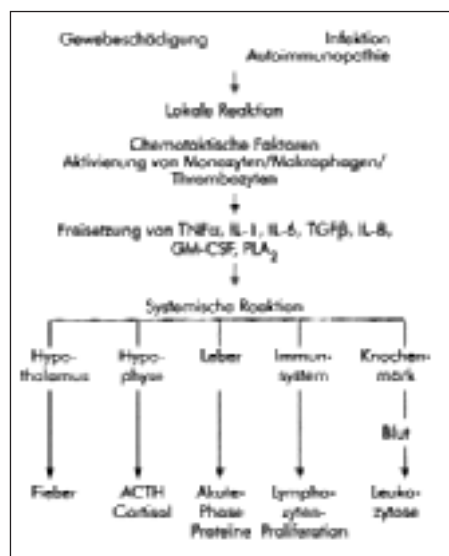


Abbildung 1
Sequenz von Vorgängen der Entzündungsreaktion.

bunden mit den dazu gehörigen Kreislaufstörungen schädlich ist.

Humorale Marker der Entzündung

Bei den humoralen Markern der Entzündung kommen vor allem Zytokine (IL-1, Tumor-Nekrose-Faktor, IL-6, IL-8), Prokalzitonin, Akutphasen-Proteine der Leber (Fibrinogen, C-reaktives Protein, Serum-Amyloid-A, Ferritin u.a.m.) und Gamma-Globuline als diagnostische Marker in Frage.

Interleukine werden vor allem von Entzündungszellen (Leukozyten, Makrophagen, Endothelzellen) im geschädigten Gewebe synthetisiert und sind nach einer entsprechenden Latenz, wenn die Entzündung ausgeprägt genug ist, im Blut nachweisbar. Sie steigen nach wenigen Stunden Verzögerung an. In der Folge wird durch diese Entzündungsmarker die Synthese der Akutphasen-Proteine in der Leber induziert und die Synthese von sogenannten negativen Akutphasen-Proteinen (z.B. Albumin) reduziert.

Während einige *Akutphasenproteine* nur wenig (um etwa zusätzliche 50%) ansteigen, können andere, wie z.B. das CRP oder das Serum-Amyloid-A, um das 100-, ja sogar das 1000fache ansteigen.

Diese grosse Amplitude erhöht die Sensitivität. *CRP* z.B. in einem Bereich zwischen 0,5 und 10 mg/L hat primär eine Bedeutung als kardiovaskulärer Risikofaktor, nicht als Entzündungsmarker. Dies gilt nicht bei Neu- und Frühgeborenen, wo wegen der Leberunreife auch CRP-Anstiege in diesem tiefen Bereich für Infekte und Entzündungen signifikant sind. Dasselbe gilt für immunsupprimierte Patienten, betagte Personen und Personen mit Leberstörungen und Kachexie. Auch virale Infekte ohne Hämolyse oder ohne grössere Zellschädigung zeigen nur eine leichte CRP-Erhöpfung, die meist unter 10 mg/L bleibt. Eine mässige Erhöhung zwischen 10 und 100 mg/L findet sich bei ischämischen Nekrosen (z.B. bei Myokardinfarkt), malignen Tumoren, Pankreatitis und Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis. Werte über 100 mg/L finden sich bei akuten bakteriellen Infekten, schweren Traumen und systemischen Vaskulitiden. Da die Halbwertszeit des CRP relativ kurz ist (18 Stunden), fällt die Konzentration nach Sistierung der akuten Entzündungsreaktion rasch ab, was den Parameter zum Monitoring gut einsetzbar macht. Dies gilt nicht bei schweren systemischen Entzündungsreaktionen (Sepsis, SIRS usw.), wo Synthese und Verbrauch von CRP unbalanciert sind und so das CRP nicht mehr den Schweregrad der Entzündung reflektieren lässt.

Obwohl *Serum-Amyloid-A*, eine endogene Substanz, noch rascher und noch stärker ansteigt als CRP, hat

sich dieser Marker bis heute nicht durchgesetzt, obwohl einige Arbeiten gezeigt haben, dass wegen der grossen Amplitude besser zwischen viralem und bakteriellem Fieber, z.B. bei Kindern, unterschieden werden konnte.

Das *Prokalzitonin*, ein Hormokin, erlaubt eher – sofern die zeitlichen Verhältnisse eingehalten werden – den Einsatz der Differenzierung von viralen/bakteriellen lokalen und systemischen Infekten [1]. Auch hier geht es weniger um eine spezifisch qualitative Reaktion als um ein quantitatives Phänomen. Wie immer kommt es auf den gewählten Cut-off an, ob man keinen bakteriellen Infekt verpassen oder umgekehrt keinen viralen Infekt unnötigerweise behandeln will. Dass Prokalzitonin wahrscheinlich genau so unspezifisch ist wie andere Entzündungsmarker, beweist, dass hohe Werte auch bei Hämolyse, Gewebstraumen, Neugeborenen, Abstossung nach Transplantation, chemischen Pneumonitiden, Verbrennungen, Hitzschlag, medulärem Schilddrüsenkarzinom, familiäres Mittelmeerfieber, Malaria, Pilzinfekte u.s.w. vorkommen. Ein erhöhtes Prokalzitonin ist also keineswegs gleich bakterieller Infekt. Wie bei den anderen Entzündungsmarkern muss auch beim Prokalzitonin allenfalls eine Wiederholung der Messung durchgeführt werden, damit eine entsprechende Infektion nicht im falschen Glauben, es handle sich um einen banalen viralen Infekt, verpasst wird. Neuere Daten zeigen zudem, dass Prokalzitonin als Verlaufparameter, über mehrere Tage mehrmals gemessen, eine gewisse Wertigkeit hat, schlechte Prognosen vorherzusagen [2]. Weiter sei auch erwähnt, dass es auf technische Aspekte wie die analytische Sensitivität der Methode ankommt.

Gammaglobuline sind schliesslich das Endprodukt der spezifischen immunologischen Abwehr. Besonders erhöht sind sie bei chronischen Entzündungsvorgängen. Sie sind im Labor relativ einfach quantifizierbar mittels Serum-Protein-Elektrophorese. Durch Bestimmung der Antigen-Spezifität von Immunglobulinen, wie sie bei zentralnervösen Infekten im Liquor gelegentlich, aber auch bei der Infekterologie öfters vornimmt, kann nun erstmals eine hohe Spezifität eines diagnostischen Tests gefunden werden. Diese Bestimmungen erlauben einen Rückschluss auf das noxische Agens, was bei den Akutphasen-Proteinen und auch bei den Zytokinen schlecht möglich ist.

Die erhöhte *Blutsenkungsreaktion* – ein alter Test – als Ausdruck verschiedener veränderter biochemischer Faktoren (Fibrinogen, Gamma-Globuline, Erythrozyteneigenschaften) ist brauchbar als billiger Screening-Test. Weiter hat die Blutsenkungsreaktion in der Diagnostik gewisser chronischer Erkrankungen wie Arteriitis temporalis, rheumatoider Arthritis und

des multiplen Myeloms sowie der Osteomyelitis einen Stellenwert, wie auch bei der Überwachung der Therapie dieser Erkrankungen, allerdings nur in grösseren Zeitintervallen (alle 1–2 Monate gemessen, da die Blutsenkungsreaktion einen trägen Verlauf hat) [3]. Weitere Mediatoren wie Lipopolysaccharid-binding-Protein, Interleukin-8, löslicher Interleukin-2-Rezeptor, Interleukin-3, zirkulierende Immunkomplexe, Complement-Faktoren haben alle einen Wert bei der Diagnostik und dem Monitoring von eng definierten Krankheitsbildern. In diesem Beitrag wird absichtlich auf die Beschreibung verzichtet.

Die «zelluläre Entzündungsreaktion»

Sie wird dominiert durch die *Leukozyten* und deren Subtypen. Klassisch ist natürlich die Leukozytose bei bakteriellem Infekt, milde Formen kommen aber auch bei Verbrennungen, Hämolysen und anderen Zuständen vor. Zudem sei daran erinnert, dass es sich um ein Nettoresultat zwischen Produktion im Knochenmark und Verbrauch in der Peripherie handelt, d.h. ein schwerer Infekt, oder ein Infekt, bei dem Leukozyten zerstört werden, äussert sich durch eine Neutropenie.

Infekte und Entzündungen mit Monozytosen, Monopenie, Lymphozytose, Lymphopenie oder Eosinophilie sind den entsprechenden Tabellen zu entnehmen: siehe Website von PrimaryCare: www.primary-care.ch/archive/2006/2006-04.html.

Bezüglich der relativen Zunahme von *unreifen Leukozyten*, insbesondere stabkernigen Granulozyten, ist zu sagen, dass die Stabkernigkeit eine gute Spezifität für eine bakterielle Entzündung aufweist. Die qualitativen morphologischen Charakteristika wie toxische Veränderungen, Degranulation, Doele-Körper, basophile Schlieren der Granulozyten, haben eine hohe Sensitivität [4].

Es gibt weiter einige Studien, die zeigen, dass neue Hämatologie-Automaten, die mittels verschiedenen Methoden *unreife myeloische Zellen* präzise quantifizieren können, eine noch bessere Aussage erlauben, als mit der traditionellen Linksverschiebung oder den morphologischen Charakteristika möglich ist. Es konnte auch gezeigt werden, dass der Verlauf dieser Werte, d.h. Anstieg oder Abfall der Konzentration von unreifen myeloischen Zellen, eine schlechte bzw. eine gute Prognose bzw. ein Therapieversagen vorhersagt oder eben eine effiziente Therapie bestätigt.

Ähnliches lässt sich von den *Retikulozyten*, die heute maschinell präzise quantifiziert werden können,

sagen. Die Ausschwemmung vieler unreifer Retikulozyten ist ein Hinweis für das Vorliegen einer schweren Erkrankung und einer schlechten Prognose.

Zusammenfassung

Entzündungen stellen ein äusserst häufiges Phänomen dar, sei dieses lokal wie auch systemisch. In vielen Fällen funktionieren die Abwehrmechanismen, und der Körper heilt ad integrum oder «schlimmstenfalls» mit einer Narbe. Leider aber stellen schwere Entzündungsreaktionen einen grossen prozentualen Teil von letalen Ausgängen (Sepsis) insbesondere bei immunsupprimierten Patienten oder aber bei Autoimmunerkrankungen mit schwerer Morbidität dar.

Die *Labordiagnostik der Entzündung* hat grosse Fortschritte gemacht. Sie unterstützt immer filigraner, eindrücklicher und besser den Kliniker bei der Diagnose und beim Monitoring der Therapie sowie bei der Abschätzung der Prognose. Den idealen, sprich perfekten Entzündungsparameter wird es nie geben, zu gross ist das Repertoire des Körpers und zu häufig sind die Redundanzen. Diese Parameter ersetzen keineswegs Tests zur Definierung der genauen Ätiologie der Noxe.

Die unterschiedliche Wertigkeit der verschiedenen Parameter für Diagnose, Verlaufskontrolle und Prognose sowie die zeitlichen Charakteristika müssen beachtet werden. Auch sind die gewählten Cut-offs, die präanalytischen und analytischen Charakteristika der Tests zu berücksichtigen – die verschiedenen auf dem Markt angebotenen Tests haben bei weitem nicht die gleichen Qualitäten. Diese Tatsache hat in der Beurteilung des einmal erhaltenen Resultats mit einzufliessen.

Literatur

- 1 Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451–60.
- 2 Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977–83.
- 3 Reinhart WH. Die Blutsenkungsreaktion – mehr als nur ein alter Zopf? *Ther Umschau* 2006;63:108–12.
- 4 Seebach JD, Morant R, Rüegg R, Seifert B, Fehr J. The diagnostic value of the neutrophil left shift in predicting inflammatory and infectious disease. *Am J Clin Pathol.* 1997;107:582–591.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. A. R. Huber
Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital Aarau AG
CH-5001 Aarau
andreas.huber@ksa.ch