

**Kapitel 1 und Kapitel 2 von Halwachs-Baumann G (2011) Labormedizin – Klinik  
– Praxis – Fallbeispiele; Springer Verlag Wien New York**

## **1 Einleitung**

Die Bestimmung von Laborparametern gehört neben den bildgebenden Verfahren und dem EKG zu den in der Medizin am häufigsten verwendeten diagnostischen Hilfsmitteln. Dadurch, dass in den meisten Fällen das Untersuchungsmaterial leicht gewonnen werden kann, in den letzten Jahrzehnten die Automatisierung der Analysen große Fortschritte gemacht hat und dadurch die Antwortzeiten stark verkürzt wurden, gehören Routinelaboruntersuchungen zum selbstverständlichen klinischen Alltag. Dazu kommt, dass die Anzahl der bestimmbarer Parameter und die Methoden, die zur Verfügung stehen, stetig zugenommen haben. Nachteil dieser Entwicklung ist, dass Laborparameter allzuoft unkritisch angefordert werden und die erhaltenen Resultate manchmal nur unzureichend interpretiert werden können. Es wird leider immer wieder vergessen, dass allein durch Laborparameter nur in den seltensten Fällen eine Diagnose möglich ist. Es kann nicht oft genug gemahnt werden, dass die Grundlage einer jeden Diagnose eine ausführliche Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung des Patienten/der Patientin sein soll. Daraus ergibt sich eine Verdachtsdiagnose, die dann durch diagnostische Hilfsmittel, wie die Bestimmung von Laborparametern, bestätigt wird oder korrigiert werden muss.

Die richtige Interpretation von Laborparametern könnte man mit dem Erlernen einer Fremdsprache vergleichen. Man muss wissen, was die einzelnen Wörter bedeuten, um den Sinn eines Satzes verstehen zu können. So muss man auch wissen, was die einzelnen Laborwerte bedeuten, um den pathologischen Prozess verstehen zu können. Dafür sind aber Kenntnisse von drei Bereichen notwendig, die in der Labormedizin eine große Rolle spielen:

- der Präanalytik mit den möglichen Störfaktoren (in vitro Veränderungen) und Einflussgrößen (in vivo Veränderungen)
- der Pathophysiologie
- der Methodik

Erst dann ist man in der Lage, einen Laborparameter richtig zu interpretieren und ihm den ihm zukommenden Stellenwert in der Diagnostik zuzuteilen.

Der Wunsch eines jeden Klinikers ist es, Laborparameter zur Verfügung zu haben, die organspezifisch und krankheitsspezifisch sind. Leider erfüllen die meisten Laborparameter diese Erwartung nicht. Parameter, wie z.B. Proteine, darunter viele Enzyme, sind in fast allen Zellen vorhanden, wenn auch teilweise mit einem unterschiedlichen Verteilungsmuster, und

bezüglich der Krankheit kann manchmal nur die Höhe des erhobenen Wertes, beziehungsweise die Konstellation verschiedener Parameter zueinander, einen Hinweis geben. Es sollen im Folgenden daher ein paar der wichtigsten Kenngrößen in der Labormedizin erklärt und erläutert werden. Diese können in parameterspezifische Kenngrößen, methodenspezifische Kenngrößen und personenspezifische Kenngrößen unterteilt werden.

## 1.1 Kenngrößen

### 1.1.1 Parameterspezifische Kenngrößen

Da, wie bereits erwähnt, die meisten Parameter weder organ- noch krankheitsspezifisch sind, können sowohl bei gesunden Personen pathologische als auch bei kranken Personen normale Werte erhoben werden. Die diagnostische Sensitivität und die diagnostische Spezifität geben nun die Wahrscheinlichkeit an, mit der diese „falschen“ positiven oder negativen Werte auftreten können (Tabelle 1.1). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die diagnostische Sensitivität und die diagnostische Spezifität direkt voneinander abhängen. Verändert man also die diagnostische Sensitivität eines Parameters, verändert man automatisch die diagnostische Spezifität dieses Parameters, unter der Voraussetzung, dass alle anderen Faktoren, die den zu erhaltenden Wert beeinflussen könnten, gleich belassen werden (z. B. Nachweisverfahren). Diese Abhängigkeit wird auch in Abb. 1.1 deutlich. Verschiebt man den sogenannten cut-off, also den willkürlich festgesetzten Wert, der zwischen gesund und krank trennt, so verändert man automatisch die Sensitivität und Spezifität.

Im Gegensatz zur diagnostischen Sensitivität und diagnostischen Spezifität, die nur den Anteil an testpositiven Kranken an der Gesamtzahl der Kranken, bzw. den Anteil der testnegativen Gesunden an der Gesamtzahl der Gesunden berücksichtigt, schließt der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert auch die Prävalenz der Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt in die Berechnung mit ein (Tabelle 1.1.). Das ist für die klinische Praxis insofern sinnvoll, weil sich die Gesamtbevölkerung aus gesunden und kranken Personen zusammensetzt, und die Wahrscheinlichkeit, mit der eine kranke Person mit einem Test erkannt wird, auch davon abhängt, wie häufig diese Krankheit grundsätzlich vorkommt.

**Tabelle 1.1.** Definition und Berechnung von parameterspezifischen Kenngrößen

Kenngröße	Definition	Formel
Diagnostische Sensitivität (%)	Gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, mit der bei Kranken ein positives Testergebnis erhalten wird	$= \frac{\text{Anzahl richtig positiver Ergebnisse}}{\text{Anzahl richtig positiver Ergebnisse} + \text{Anzahl falsch negativer Ergebnisse}} \times 100$
Diagnostische Spezifität (%)	Gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, mit der bei Gesunden ein negatives Testergebnis erhalten wird.	$= \frac{\text{Anzahl richtig negativer Ergebnisse}}{\text{Anzahl richtig negativer Ergebnisse} + \text{Anzahl falsch positiver Ergebnisse}} \times 100$
Positiver prädiktiver Wert	Gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein	$= \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}$

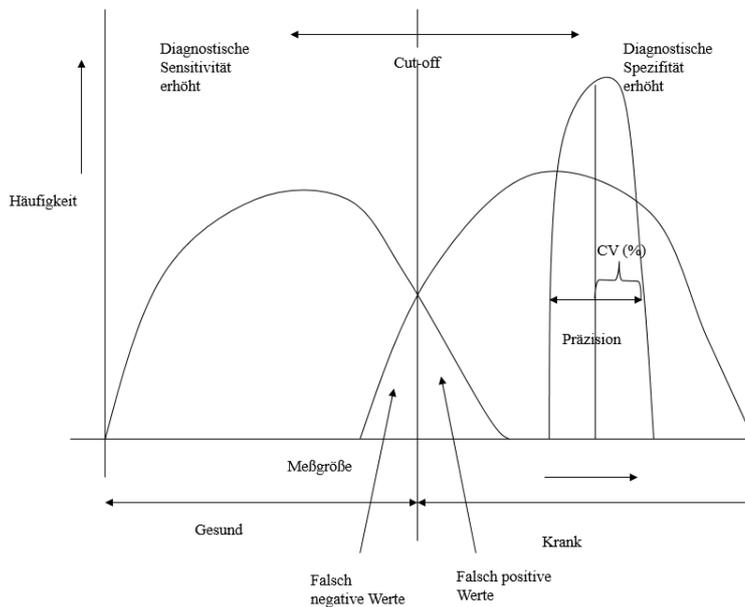
(%)	Proband mit positiven Testergebnis tatsächlich die entsprechende Krankheit hat	Ergebnisse $\times$ 100)/Gesamtzahl der positiven Ergebnisse (richtig + falsch positiv) Bei bekannter diagnostischer Sensitivität, Spezifität und Prävalenz: = (Prävalenz $\times$ Sensitivität $\times$ 100)/(Prävalenz $\times$ Sensitivität) + (100 – Prävalenz) $\times$ (100 – Spezifität)
Negativer prädiktiver Wert (%)	Gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Proband mit negativem Testergebnis tatsächlich gesund ist.	=(Anzahl der richtig negativen Ergebnisse $\times$ 100)/Gesamtzahl der negativen Ergebnisse (richtig + falsch negativ) Bei bekannter diagnostischer Sensitivität, Spezifität und Prävalenz: = [(100 – Prävalenz) $\times$ Sensitivität $\times$ 100]/[(100 – Prävalenz) $\times$ Spezifität + Prävalenz $\times$ (100 – Spezifität)]

### 1.1.2 Methodenspezifische Kenngrößen

Zu den methodenspezifischen Kenngrößen gehören vor allem die intra-assay Varianz, die inter-assay Varianz und die Richtigkeit. Da beimehreren Bestimmungen aus der selben Probe hintereinander in den seltensten Fällen immer der selbe Wert erhoben wird, sind die intra-assay Varianz und die inter-assay Varianz wichtige Kenngrößen für die Präzision einer Methode. Sie geben also an, wie groß die analytische Streuung ist. Diese wird im Variationskoeffizienten (VK% oder CV%) ausgedrückt. Dabei gibt die intra-assay Varianz darüber Auskunft, wie groß die Abweichungen innerhalb eines Messdurchlaufs sind (wenn z.B. zehnmal der gleiche Parameter aus der selben Probe bestimmt wird), wohingegen die inter-assay Varianz die Abweichung angibt, wenn an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen der gleiche Parameter aus der selben Probe bestimmt wird. Die Richtigkeit ist ein Maß dafür, wie sehr der erhobene Wert mit einem erwarteten Wert (z.B. in einem Kontrollmaterial) übereinstimmt.

Beispiel: Hat eine Methode eine CV von 30%, so kann ein Wert von 100 bei der Folgemessung sowohl 70 als auch 130 ergeben, ohne dass eine fehlerhafte Bestimmung vorliegt. Andererseits können durch „Laborfehler“ mit sehr präzisen Methoden falsche Werte erhoben werden (Zielwert 100, CV der Methode 10%, gemessener Wert 130). Die Ursache kann in Kalibrationsfehlern, Matrixeffekten, falsch geeichten Pipetten, etc. liegen.

**Abb. 1.1.** Zusammenhang zwischen Sensitivität, Spezifität und Präzision



Die Präzision, die für die Bestimmung eines Parameters notwendig ist, richtet sich danach, welche klinische Relevanz eine Änderung des Wertes hat. So müssen für Elektrolytbestimmungen sehr präzise Methoden verwendet werden, da eine geringe Änderung der Elektrolyte bereits klinische und therapeutische Konsequenzen hat. Im Gegensatz dazu wäre für eine GGT Bestimmung eine weniger präzise Methode ausreichend, da hier minimale Änderungen des Wertes keine klinischen und therapeutischen Konsequenzen nach sich ziehen.

### 1.1.3 Personenspezifische Kenngrößen

Bestimmt man einen Parameter bei einer Person unter gleichen Bedingungen täglich über einen bestimmten Zeitraum, so schwankt die Konzentration in einem relativ engen Streuungsintervall (intraindividuelle Variabilität). Da jedoch nur in den seltensten Fällen immer die gleichen Bedingungen herrschen, können Einflussgrößen, wie Nahrungsaufnahme, physischer und psychischer Stress, Tag/Nachtrhythmik, etc. mehr oder weniger großen Einfluss auf dieses Streuungsintervall haben. Gerade bei der Beurteilung der intraindividuellen Variabilität ist es wichtig zu berücksichtigen, dass Laborparameter nichts statisches sind, sondern dynamischen Einflüssen unterliegen.

**Tabelle 1.2.** Referenzbereiche von Enzymen in Abhängigkeit von der Messtemperatur der Methode

Enzyme	Erwachsene/ Geschlecht	Referenzbereich 25°C	Referenzbereich 37°C
GPT/ALT	M	<23 U/l	<45 U/l
	F	<23 U/l	<35 U/l
GOT/AST	M	<19 U/l	<35 U/l
	F	<19 U/l	<30 U/l
GGT	M	<29 U/l	<55 U/l
	F	<29 U/l	<38 U/l
CK	M	10–80 U/l	<170 U/l
	F	10–80 U/l	<145 U/l
CK MB	M	<11 U/l	<25 U/l
	F	<11 U/l	<22 U/l
LDH	M	120–240 U/l	120–240 U/l
	F	120–240 U/l	120–240 U/l
CHE	M	3000–9000 U/l	4600–13000 U/l
	F	3000–9000 U/l	3900–11000 U/l

**Tabelle 1.3.** Diagnostische Relevanz von Laborparametern bei unterschiedlicher Organsymptomatik

Parameter	Organ: Herz	Skelettmuskulatur	Leber	Pankreas	Niere	Knochenmark
CK	X	X				
CK-MB	X					
LDH	X	X	X			X
Troponin	X					
Myoglobin	X	X				
GOT	(X)		X			
GPT			X			
GGT			X			
Cholinesterase			X			
Alk. Phosphatase			X			X
Bilirubin			X			X
NH <sub>3</sub>			X			
Amylase				X		
Lipase				X		
Creatinin					X	
Harnstoff					X	
Harnsäure					X	X
Kl. Blutbild			X		X	X
Kl. Gerinnung (PZ u. APTT)			X			
Na				X	X	
K	X			X	X	
Gesamteiweiß			X		X	

Im Gegensatz zur intraindividuellen Variabilität erhält man die interindividuelle Variabilität, wenn derselbe Parameter bei einem großen Kollektiv vergleichbarer Personen bestimmt wird. Ist die analytische Streuung gering, so entspricht diese interindividuelle Variabilität dem Referenzbereich. Per definitionem wird der Referenzbereich durch Bildung des Mittelwertes  $\pm 2$  SD errechnet, erfasst also 95% einer normalen Population. Das bedeutet jedoch auch, dass 5% der Personen einer normalen Population außerhalb des Referenzbereiches liegen, also „pathologische“ Werte haben, obwohl sie nicht krank sind! Weiters ist stets zu

berücksichtigen, dass Referenzbereiche methodenabhängig sind!

Beispiel: Die Referenzbereiche der Enzyme ändern sich in Abhängigkeit von der Messtemperatur. Wird bei 25°C gemessen, so sind die Referenzbereiche niedriger, wird bei 37°C gemessen, so sind die Referenzbereiche höher (Tabelle 1.2), da die enzymatische Aktivität bei höherer Temperatur ansteigt.

Auch wenn eingangs erwähnt wurde, dass nur die wenigsten Parameter organspezifisch sind, soll im Folgenden doch eine Gruppierung nach Organen versucht werden. Das erscheint insofern sinnvoll, da im klinischen Alltag viele Symptome organbezogen sind und daher versucht werden soll, eine Hilfestellung, bezüglich der Entscheidung, welche Laborparameter im entsprechenden klinischen Kontext sinnvoll sind (Tabelle 1.3), zu geben. Das soll jedoch keine starre Einteilung sein. Patienten halten sich nur in den seltensten Fällen an Lehrbücher und meistens werden durch eine Krankheit, wenn nicht primär, so doch häufig sekundär, mehrere Organe, bzw. Organfunktionen beeinträchtigt!

### **Literatur**

Haeckel R (1993) Evaluation Methods in Laboratory Medicine. VCH Weinheim, New York Basel Cambridge

Eisenwiener H G, Bablok W, Bardorff W, Bender R, Markowetz D, Passing H, Spaethe R, Specht W, Völkert E (1984) Statistische Auswertung beim Methodenvergleich. Lab Med 8: 232–244

## **2 Präanalytik**

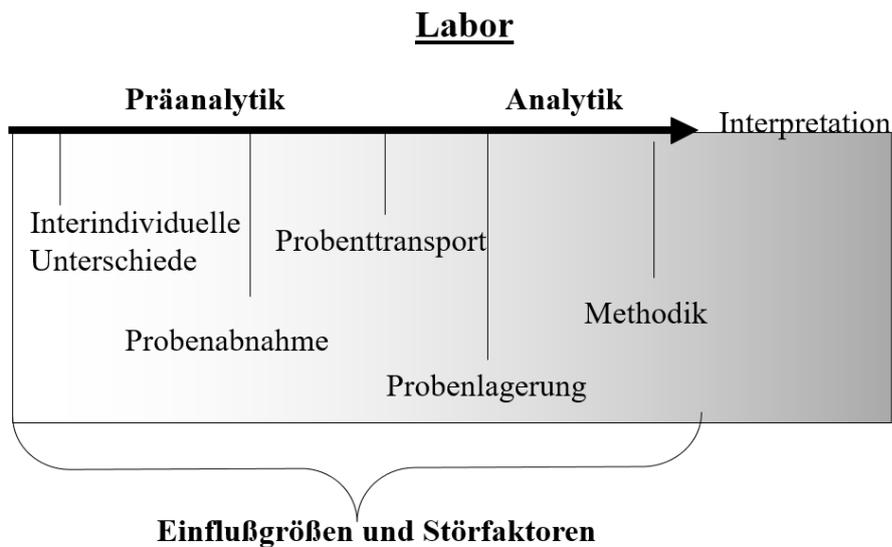
Der Prozess bis zur Erstellung des fertigen Befundes wird in drei Schritte (Abb. 2.1) unterteilt:

- Präanalytik
- Analytik
- Postanalytik (Interpretation)

Unter Präanalytik fallen alle Vorgänge, die bis zur Messung stattfinden können. Gerade in dieser Phase kann viel passieren, was den Befundwert beeinflussen kann. Von allen „Laborfehlern“ fallen 32–75% in die präanalytische Phase (31–16% analytische Phase; 9–30% postanalytische Phase). Insgesamt sind von derartigen „Laborfehlern“ 0,33–0,61% der Befunde betroffen. Das entspricht in etwa 0,5–0,11% aller Patienten. Diese Laborfehler haben in 43–74% der Fälle keine Folgen. In 13–23% kommt es zu milden Folgen (Zeitverzögerung,

Folgeuntersuchungen), in 6,4–50% kommt es zu moderaten Folgen (möglicher Schaden, inadäquate Therapie) in 6,4-25% kann es jedoch zu schwerwiegenden Folgen im Sinne von falschen medizinischen Interventionen kommen (1). Um derartige Fehler vermeiden zu können, ist es notwendig, die Ursachen dafür zu kennen.

**Abb. 2.1.** Der Weg vom Patienten bis zum fertigen Befund



In der Präanalytik wird zwischen sogenannten Einflussgrößen, die in vivo-Veränderungen bedingen, und Störfaktoren, die in vitro-Veränderungen zur Folge haben, unterschieden. Es wird in den folgenden Kapiteln immer wieder auf diese präanalytischen Faktoren eingegangen werden, da sie ein wesentlicher Bestandteil der Befundinterpretation sind. Trotzdem soll hier ein kurzer Überblick gegeben werden, da viele Einflussgrößen und Störfaktoren unabhängig vom Einzelparameter die Werterstellung beeinflussen können.

## **2.1 Einflussgrößen**

Einflussgrößen verursachen eine Veränderung des Parameters in vivo. Diese Einflussgrößen können veränderbar oder nicht-veränderbar sein, wenn sie veränderbar sind, so kann dies rasch oder langsam vonstattengehen. In Tabelle 2.1 sind die Einflussgrößen aufgelistet, die für die Befundinterpretation relevant sind.

### **2.1.1 Geschlecht und Alter**

Bereits in den 70er Jahren hat man sich bei der WHO mit der Frage beschäftigt, ob der unterschiedliche sozioökonomische Status der Frau einen Einfluss auf ihre Gesundheit hat. In der jüngsten Vergangenheit veränderte sich dieser Schwerpunkt. Nicht mehr alleine der

sozioökonomische Einfluss auf die Gesundheit der Frau, sondern die sozial bedingten unterschiedlichen Einflüsse auf Mann und Frau sind Gegenstand der Diskussion in der Gesundheitspolitik und der Forschung. Das es derartige Unterschiede gibt, wurde von der WHO bei der 4. Welt-Frauen-Konferenz in Beijing 1995 deklariert.

**Tabelle 2.1.** Einflussgrößen

	Permanente Faktoren	Langzeitig wirkende Faktoren	Kurzzeitig wirkende Faktoren
Endogene Faktoren	Geschlecht	Alter	Biorhythmik
	Ethnische Besonderheiten	Gewicht	Schwangerschaft
	Interindividuelle Variationen	Krankheiten	Lactation
	Genetische Faktoren		
Exogene Faktoren	Geographische Besonderheiten	Arzneimittel	Ernährung
		Lebensgewohnheiten	Körperliche Belastung
		Klima	Genussmittel
		Besondere Expositionen	Pharmaka
			Operationen

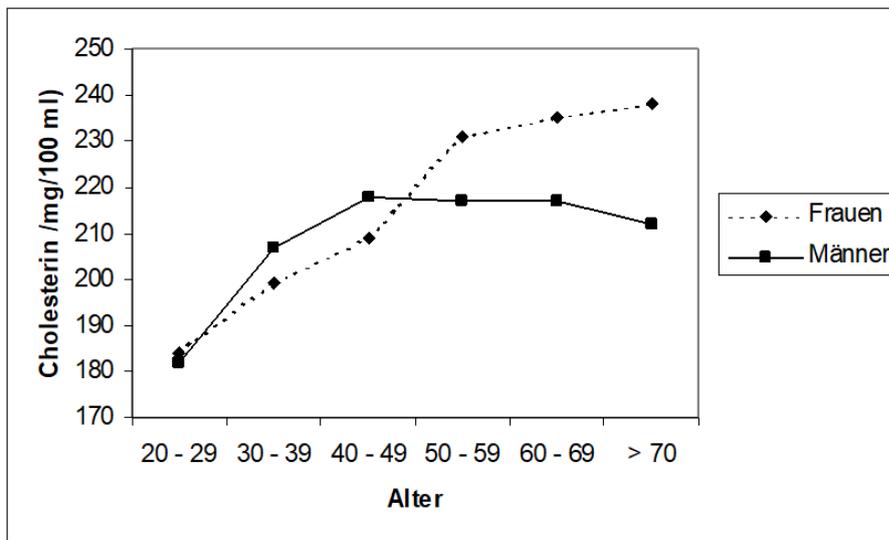
Die Labormedizin war eine der ersten medizinischen Disziplinen, die das Geschlecht als eine Einflussgröße auf die Messwerte erkannte. Derartige Unterschiede können jedoch verschiedene Ursachen haben:

„*Sex-related*“ *Referenzbereiche:* geschlechtsspezifische Unterschiede der Referenzbereiche bedingt durch biologische Faktoren (Chromosomen, Hormonstatus, primäre und sekundäre Geschlechtsorgane): in diese Gruppe würden unterschiedliche Referenzbereiche für Hormone fallen; aber auch unterschiedliche Werte für Blutbild und Parameter des Eisenstoffwechsels, die bedingt durch die monatliche Menstruation bei Frauen anders als bei Männern sind. An dieser Stelle kann natürlich die Frage gestellt werden, ob die bei Frauen erhobenen Referenzbereiche z.B. für Ferritin, Transferrin, Eisen, etc. als „Normbereiche“ angesehen werden können, oder als Zeichen dafür zu werten sind, dass der Großteil der Frauen während des gebärfähigen Alters an einer latenten Anämie leiden. Weiters sind Parameter des Fettstoffwechsels bei Frauen anders als bei Männern (z.B. steigt Cholesterin bei Frauen postmenopausal stärker an als bei Männern; Abb. 2.2).

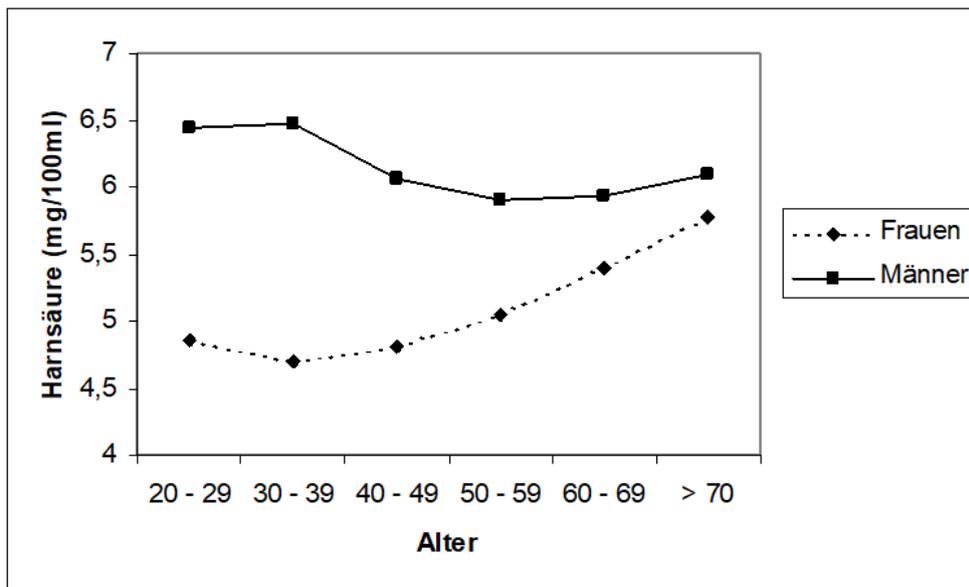
„*Gender-related*“ *Referenzbereiche:* Geschlechtsspezifische Unterschiede der Referenzbereiche bedingt durch soziale oder kulturelle Faktoren (Ernährung, Muskelmasse, etc.): Wird der Durchschnitt betrachtet, so sind Frauen kleiner als Männer und haben auch weniger Muskelmasse als Männer. Dies ist nicht nur durch genetische Faktoren bedingt, sondern hängt auch mit dem Arbeitsumfeld und der Freizeitbeschäftigung zusammen. Bedingt dadurch bestehen unterschiedliche Referenzbereiche von Mann und Frau für Enzyme und Stoffwechselprodukte der Muskulatur (CK, Creatinin, Harnstoff, Harnsäure; Abb. 2.3). Bei der

Interpretation ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei muskulösen Frauen die Laborwerte im Verhältnis zu den frauenspezifischen Referenzbereichen anders zu bewerten sind. Das gleiche gilt für muskelarme Männer. Auch wenn Parameter des Fettstoffwechsels auf Grund biologischer/hormoneller Unterschiede bei Männern und Frauen anders zu bewerten sind, muss berücksichtigt werden, dass diese Parameter auch sehr stark von der Ernährung mitbeeinflusst werden. Diese wiederum unterscheidet sich teilweise zwischen Männer und Frauen (z.B. unterschiedliche Anteile von übergewichtigen Personen bei Männern und Frauen).

**Abb. 2.2.** Geschlechts- und altersabhängige Cholesterinwerte (Mittelwerte)



**Abb. 2.3.** Geschlechts- und altersabhängige Harnsäure-Werte (Mittelwerte)



Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Interpretation von Parametern bei gleichen Referenzbereichen (würde ebenfalls unter „Gender“ fallen): Bedingt durch hormonelle

Unterschiede kann es bei Frauen und bei Männern zu unterschiedlichen Risikokonstellationen kommen, sodass Laborwerte in diesem Kontext anders zu bewerten sind. Als Beispiel wären hier Thrombophilieparameter zu nennen, die bei Frauen unter bestimmten Bedingungen (Schwangerschaft, hormonelle Verhütung, etc.) zu einem höheren Risiko für Thrombosen führen können, als es der gleiche Wert bei einem Mann ist.

Diese Unterschiede sind bei der Interpretation der erhobenen Laborwerte wesentlich, da in sehr vielen Fällen die Beurteilung, ob ein Mensch als gesund oder als krank bezeichnet wird, davon abhängt, ob seine Laborwerte innerhalb oder außerhalb des Referenzwertes liegen. Das ist vor allem dann wichtig, wenn Folgeuntersuchungen zur Abklärung angeordnet werden, oder wenn es um Früherkennung von Krankheiten oder Risikofaktoren geht.

Eng mit dem Geschlecht ist das Alter als präanalytische Einflussgröße verbunden. Frauen im gebärfähigen Alter haben bei einigen Laborparametern andere Referenzbereiche als Frauen postmenopausal (z.B. Blutbild, Eisenstoffwechsel). Im Kindesalter sind Mädchen und Buben kaum unterschiedlich. Erst durch die Veränderungen in der Pubertät ändern sich auch die Referenzbereiche für die Laborparameter.

Dazu kommt, dass sich mit dem Alter auch die Lebensgewohnheiten ändern. Wie bereits oben erwähnt, sind geschlechtsunterschiedliche Essgewohnheiten, Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, Freizeitbeschäftigung, Medikamentenkonsum, etc. bei der Beurteilung von Laborwerten mitzubersichtigen.

### **2.1.2 Arzneimittel**

Arzneimittel können sowohl in vivo- als auch in vitro-Veränderungen hervorrufen. An dieser Stelle sollen nur die in vivo-Veränderungen abgehandelt werden. Die von Arzneimitteln verursachten Veränderungen von Laborparametern sind unterschiedlich zu bewerten:

(i) *gewollte Veränderungen von Laborparametern*: Antikoagulantien verursachen eine Veränderung von Gerinnungsparametern (Coumarine beeinflussen die PZ, Heparine die APTT); Antidiabetika senken den Blutzuckerspiegel; Urikosurika senken den Harnsäurespiegel; Statine beeinflussen Parameter des Fettstoffwechsels; etc.

(ii) *ungewollte Veränderungen von Laborparametern, die keine klinische Relevanz haben (Arzneimittelnebenwirkungen im weiteren Sinne)*: Das vielleicht bekannteste Beispiel ist die moderate Veränderung der Leberenzymwerte (vor allem GGT) durch arzneimittelbedingte Enzyminduktion. Vor allem durch Psychopharmaka (Schlafmittel, Sedativa, Anxiolytika), aber auch durch manche Antibiotika kann es dazu kommen, dass sich der Körper auf den vermehrten Bedarf von Enzymen durch eine vermehrte Produktion anpasst. Ein weiteres Beispiel wäre eine

niedrige Alkalische Phosphatase (unterhalb des Referenzbereiches) bei Frauen, die die Pille einnehmen (Beispiel 2.1).

(iii) *Arzneimittelnebenwirkungen im engeren Sinn*: Veränderung von Laborparametern, die durch eine arzneimittelbedingte Organschädigung verursacht werden. Blutbildveränderungen (z.B. durch Virostatika, Chemotherapeutika, etc.); CK Erhöhung bei Statinen (Rhabdomyolyse); Anstieg der Nierenfunktionsparameter durch Aminoglykosid-Antibiotiker verursachte Nierenschädigung; etc.

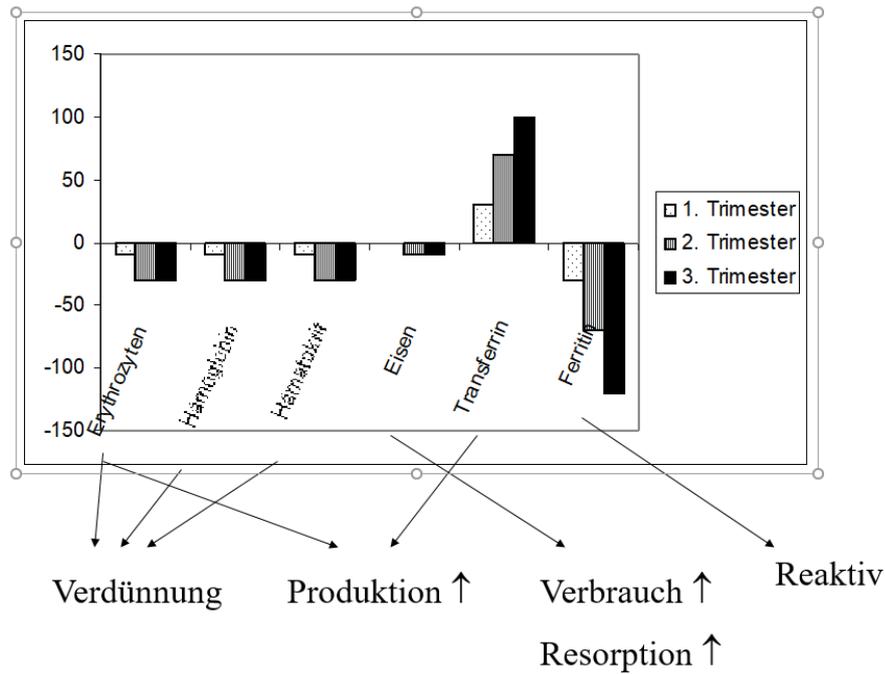
### **2.1.3 Schwangerschaft**

Während der Schwangerschaft verändern sich fast alle Laborparameter, wobei das Ausmaß, aber auch die Richtung der Veränderung vom Zeitpunkt der Schwangerschaft abhängen. Eine Referenzwerttabelle für „Routine“-Laborwerte steht bisher nicht zur Verfügung, für die Veränderung hormoneller Parameter, die für die Schwangerschaftsüberwachung wichtig sind, gibt es selbstverständlich ausreichende Referenzbereiche. Die Ursachen für die physiologischen Veränderungen sind unterschiedlich. Verdünnung, Neubildung, veränderte Isoenzymmuster, vermehrte Ausscheidung durch die Niere, Beeinflussung der Leberfunktion durch die geänderte hormonelle Situation, ein Transfer von Substanzen von der Mutter zum Kind, sowie eine ebenfalls hormonell bedingte anabole Stoffwechsellage sind für die Änderungen verantwortlich (Abb. 2.4, Tabelle 2.2, Beispiel 2.2).

Beispiel: Der Gesamtkörpereisenbestand des Menschen beträgt 4 g. Normalerweise wird 1 mg/Tag resorbiert, was in etwa dem durchschnittlichen Tagesbedarf entspricht. Während der Schwangerschaft besteht ein zusätzlicher Eisenbedarf von 1.000 mg. In der 33. Schwangerschaftswoche beträgt das mütterliche Blutvolumen um 1.600 ml mehr. Davon sind 20-25% Erythrozyten und 75-80% Plasmavolumen.

Um pathologische Zustände in der Schwangerschaft zu erkennen, sollten jedoch die normalen Veränderungen bekannt sein. In der Leber wird z.B. die Syntheseleistung gesteigert, was zu einer vermehrten Produktion von Albumin, Coeruloplasmin,  $\alpha$ 1-Antitrypsin, Thyroxin-bindenden Protein, Steroid bindenden Protein und Fibrinogen führt.

**Abb. 2.4.** Rotes Blutbild und Eisenstoffwechselfparameter in der Schwangerschaft



**Tabelle 2.2.** Veränderungen der Leberwerte in der Schwangerschaft

	1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester
Bilirubin	↓↓↓	↓↓↓	↓
AP*	↓	↑	↑↑↑
ALT (GPT)	↓	↓	∅
AST (GOT)	↓	↓	∅
GGT	↓	↓↓	↓
LDH	↓	∅	↑

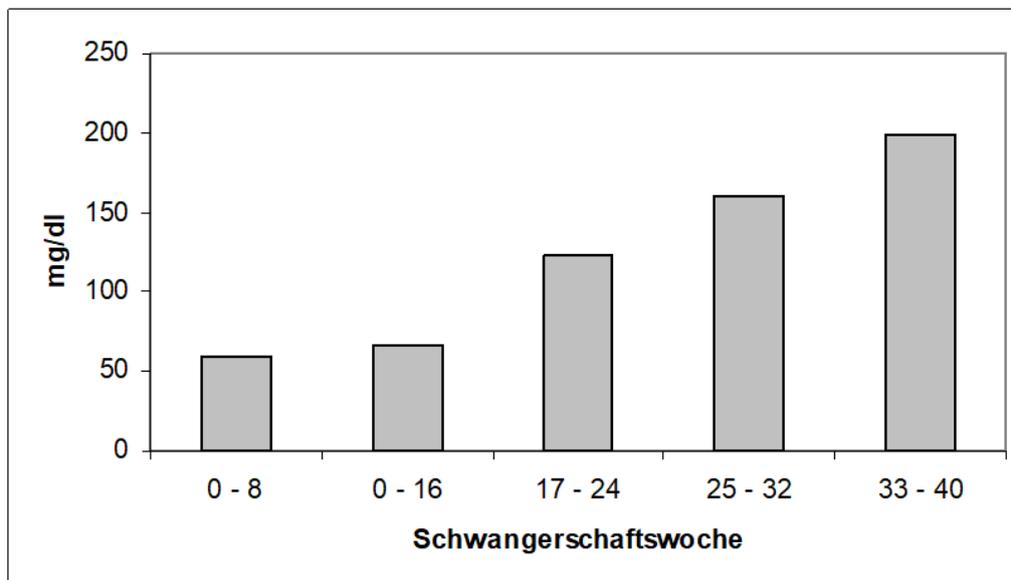
\*Veränderung des Isoenzymmusters

↓↑: 2-10%; ↓↓: 11-30%; ↓↓↓↑↑↑: 31-100%

Auch die „Entgiftungs“-leistung der Leber wird erhöht, was mit einer Aktivitätssteigerung der UDP-Glucuronyltransferase und des Cytochrom P450 Systems verbunden ist. Die Leberwerte in der Schwangerschaft können sich sowohl nach oben, als auch nach unten verändern (Tabelle 2.2). Neben der Leberfunktion ändert sich auch die Nierenfunktion während der Schwangerschaft. Die glomeruläre Filtrationsrate steigt von 100 ml/min auf 140-150 ml/min an. Der renale Plasmafluss erhöht sich von 500 ml/min auf 700 ml/min. Das ist verbunden mit Veränderungen der Nierenwerte. Im Serum sinken Creatinin, Harnstoff und Harnsäure, wobei letzterer Parameter im 3. Trimester wieder ansteigt. Im Harn kommt es zu einer Glucosurie, die bis zu 1.000 mg/Tag betragen kann, und zu einer Proteinurie, die bis zu 300 mg/Tag betragen kann. Bei Werten, die über diese Bereiche hinausgehen, ist an pathologische Vorgänge zu denken (Präeklampsie, etc.) und eine entsprechende Abklärung einzuleiten.

Glucosestoffwechsel und Fettstoffwechsel ändern sich während der Schwangerschaft massiv. Da der Glucosebedarf des Feten groß ist (im 3. Trimester 30-50 g Glucose/Tag) muss sich die mütterliche Stoffwechsellaage darauf einstellen. Wie bereits oben erwähnt besteht während der Schwangerschaft eine hormonell bedingte anabole Stoffwechsellaage. Das führt auch dazu, dass postprandial Glucose rascher zu Triglyceriden umgebaut wird („facilitated anabolism“). Die postprandialen Glucosewerte können in der Schwangerschaft 130-140 mg/dl betragen. Im Nüchternzustand sinkt die Glucose hingegen sehr rasch und sehr stark ab („accelerate starvation“). Der Nüchtern-glucosewert in der Schwangerschaft beträgt 60-70 mg/dl. Von den Parametern des Fettstoffwechsels steigen die freien Fettsäuren, die Ketonkörper und das Cholesterin moderat an, Triglyceride können bis zu 400% ansteigen (Abb. 2.5).

**Abb. 2.5.** Änderung der Triglyceridwerte in der Schwangerschaft



Neben diesen Veränderungen des Stoffwechsels und der Organfunktionen ändert sich auch die Hämostase im Sinne eines kontinuierlichen Zustandes der Hyperkoagulabilität (2). Diese physiologisch notwendige Änderung führt zu einem bis zu 5fach höherem Thromboembolierisiko. Auch bei den Gerinnungsparametern kommt es zu gegenläufigen Veränderungen. Faktor VII, VIII, X und XII sind vermindert, ab der 12. Schwangerschaftswoche ist auch die APTT vermindert und AT und Protein S sind um 10–30% reduziert. Erhöht sind hingegen Fibrinogen (vermehrte Produktion in der Leber), Protein C (um 10–30%) sowie Aktivierungsmarker (Fibrinopeptid, Prothrombinfragmente 1 + 2, etc.), die im 1. Trimester um das 2–3fache ansteigen können, im 3. Trimester können diese Parameter um das 5–10fache erhöht sein. Diese physiologischen Veränderungen von Gerinnungsparametern machen die Einschätzung der hämostaseologischen Situation während der Schwangerschaft

und vor allem während des Geburtsvorganges sehr schwer. Gerade bei Risikosituationen (intrauteriner Fruchttod, Risikogeburten, etc.) ist eine enge Überwachung der Gerinnung angezeigt, um Änderungen so rasch und so früh wie möglich zu erfassen. Diese Änderungen können innerhalb kürzester Zeit eintreten und sind therapeutisch sehr schwer zu handhaben (Beispiel 2.3).

Nach der Geburt und im Wochenbett sind die Veränderungen, die während der Schwangerschaft aufgetreten sind, noch nachweisbar. Dazu kommen starke Erhöhungen des D-Dimers und der Aktivitätsmarker, die durch Fibrinbildung im Rahmen der uterinen Blutstillung und Wundheilung entstanden sind (Beispiel 2.4).

## **2.2 Störfaktoren**

Störfaktoren verursachen eine Veränderung von Parametern in-vitro. Beginnend bei Abnahmefehlern (z.B. Verdünnung mit Infusionslösungen; Beispiel 2.5), falschem Abnahmematerial, falschem Mischungsverhältnis zwischen Probenmaterial und Antikoagulantien, Transportfehler, Lagerungsfehler, bis zu Interferenzen von Substanzen bei der Analyse können Probleme entstehen, die zu falschen Laborwerten führen.

### **2.2.1 Abnahme und Abnahmematerial**

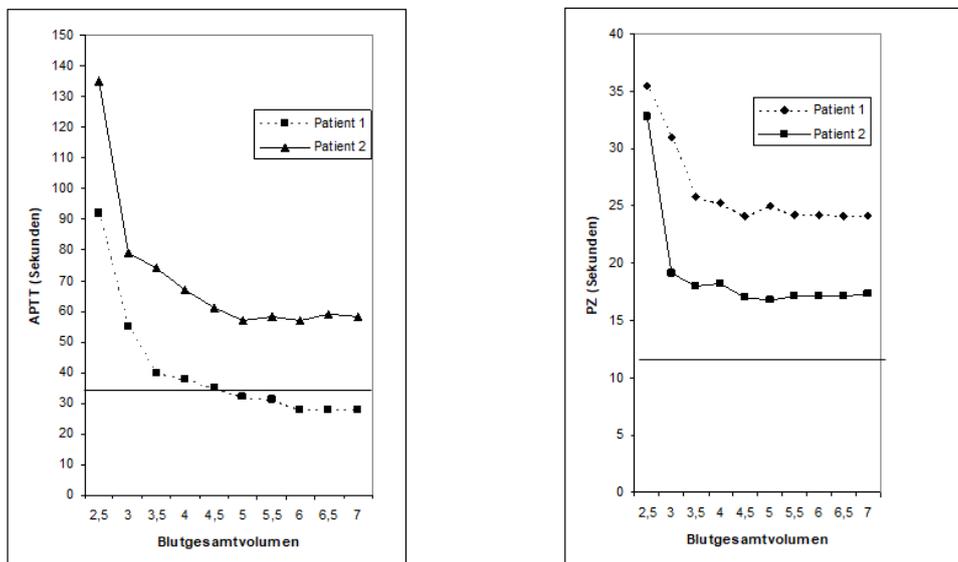
Die häufigsten Abnahmefehler sind auf Verdünnungen mit Infusions- oder Spüllösungen zurückzuführen. Bei Blutabnahmen aus „liegenden Leitungen“ (aus liegenden i.v. Kathedern) ist zu berücksichtigen, dass die ersten 10-20 ml Blut verworfen werden müssen, da es in diesen Proben zu Kontaminationen mit diesen Lösungen kommen kann. Besonders bei vorhergehenden Heparininfusionen kann es auch bei Proben, die nach Verwerfen von den ersten 20 ml Blut gewonnen wurden, noch zu Interferenzen bei der Bestimmung von Gerinnungsparametern kommen, was sich vor allem in einer Veränderung der APTT auswirkt (3). Es kann jedoch auch bei der direkten Blutabnahme aus der Vene zu Kontaminationen mit Infusionslösungen kommen, und zwar dann, wenn die Infusion distal der Blutabnahmestelle verabreicht wird (Beispiel 2.6).

Neben diesen Verdünnungen, die durch direkte Abnahmefehler entstehen, kann es auch zu einer Verdünnung der Probe kommen, wenn zu wenig Material zu einer vorgegebenen Menge an Antikoagulantienlösung gegeben wird. Am schwerwiegendsten wirkt sich das bei der Gerinnung aus. In normalen Abnahmeröhrchen für die Bestimmung von Gerinnungsparametern sind 0,5 ml Citratlösung vorgelegt. Dazu müssen 4 ml Blut gegeben werden (Gesamtvolumen 4,5 ml), sodass ein Mischungsverhältnis Citrat: Vollblut von 1:8

entsteht. Wird dieses Mischungsverhältnis nicht eingehalten, so entstehen falsch pathologische Werte, die sich bis zu 100% vom richtigen Wert unterscheiden können (Abb. 2.6) (4). Einen Umrechnungsfaktor, mit dem auf Grund der (falschen) Verdünnung das richtige Ergebnis errechnet werden kann, wie er immer wieder von Ärzten gewünscht wird, gibt es nicht!

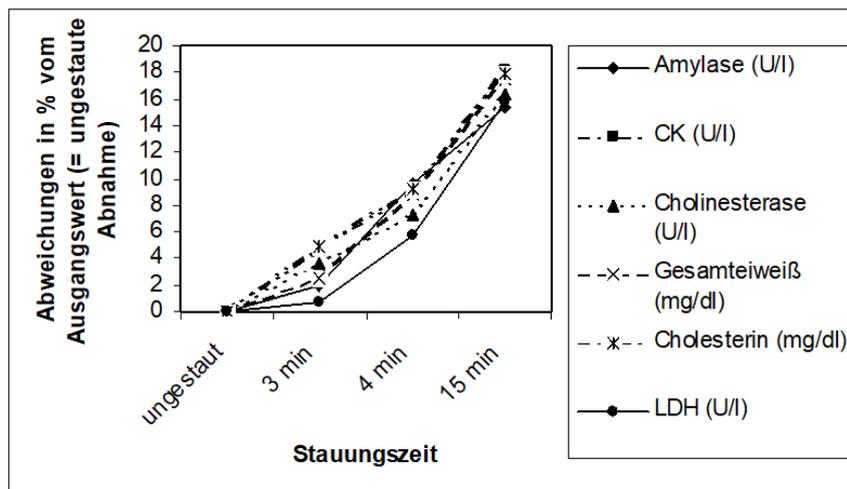
Messfehler auf Grund von einem falschen Mischungsverhältnis zwischen Blut und Citrat betreffen nicht nur die APTT und die PZ, sondern alle Gerinnungsparameter (Fibrinogen, AT, Protein C, etc.), wobei die Veränderungen bei präexistierenden Gerinnungsstörungen viel ausgeprägter sein können, und gerade in diesen Fällen können falsche Messwerte besonders verhängnisvoll sein.

**Abb. 2.6.** Veränderungen der APTT und der PZ bei unterschiedlichen Blutvolumina (x ml Vollblut + 0,5 ml Citrat); oberer Referenzbereich: APTT 37 Sekunden, PZ 12 Sekunden



Ein immer wieder unterschätzter Störfaktor ist die Stauungszeit. Gerade bei Patienten, die „schlechte“ Venen haben, wird versucht, durch eine Verlängerung der Stauungszeit die Venenpunktion leichter zu machen. Veränderungen von Parametern sind ab einer Stauungszeit von 3 Minuten relevant. Der Hämatokrit ändert sich nach diesem Zeitraum um ca. 4%; beträgt die Stauungszeit 15 Minuten, so verändert sich der Hämatokrit um ca. 10%. Auch die Parameter der Gerinnung verändern sich durch eine verlängerte Stauung, und zwar in Richtung einer Hyperkoagulation. Im Fall der Gerinnung ist laut DIN-Norm sogar nur eine Stauungszeit von einer Minute zulässig (5). Veränderungen von klinischen chemischen Parametern in Abhängigkeit von der Stauungszeit sind in Abb. 2.7 dargestellt.

**Abb. 2.7.** Änderung klinisch chemischer Parameter in Abhängigkeit von der Stauungszeit



### 2.2.2 Transport und Lagerung

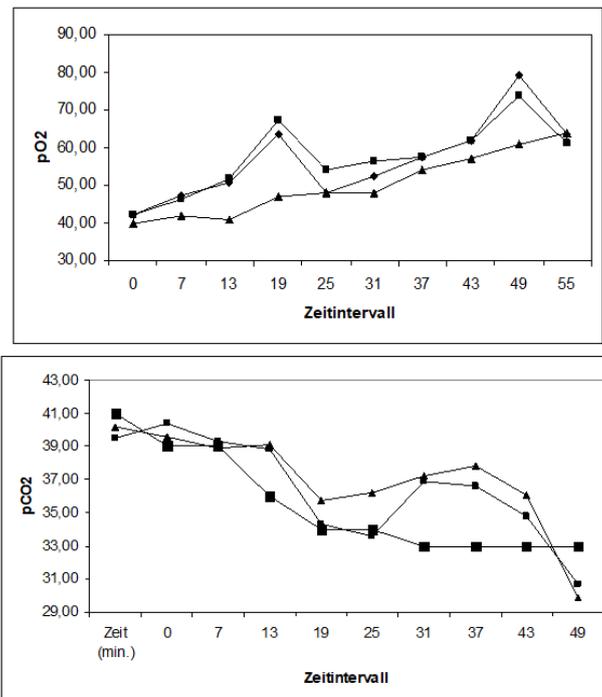
Nach der Abnahme verändern sich viele Parameter in der Zeit. Besonders kritisch ist diese Veränderung bei den Blutgasen. Und zwar verändert sich  $pO_2$  im Sinne eines Anstieges und  $pCO_2$  im Sinne eines Abfalles im Vergleich zum Ausgangswert (Abb. 2.8). Diese Veränderungen sind durch zwei gegenläufige Prozesse bedingt. Zum einen der Gasaustausch mit der Umgebungsluft. Im venösen Blut ist durchschnittlich ein  $pO_2$  von 40 mmHg und ein  $pCO_2$  von 46 mmHg, wohingegen in der Umgebungsluft ein  $pO_2$  von 160 mmHg und ein  $pCO_2$  von 0,25 mmHg herrscht.  $pCO_2$  diffundiert also durch die Wand des Probengefäßes aus dem Blut in die Umgebungsluft,  $pO_2$  wird hingegen durch die Wand des Probengefäßes vom Blut aus der Umgebungsluft aufgenommen. Gegenläufig dazu wird  $O_2$  von den Blutzellen verbraucht und  $CO_2$  von den Blutzellen produziert. Nach ca. 15 Minuten haben die Werte im Probenmaterial meist nichts mehr mit den tatsächlichen Werten des Patienten zu tun.

Weitere zeitkritische Parameter sind Glucose (Verminderung durch Verbrauch; Beispiel 2.7) und Lactat (Erhöhung durch Produktion). Auch flüchtige Substanzen wie Alkohol und Ammoniak sollten so rasch wie möglich abgearbeitet werden.

Bezüglich Lagerung und Transport ist zu berücksichtigen, dass der normale, physiologische Abbau von Substanzen, der in jeder Probe stattfindet, umso schneller geht, je höher die Umgebungstemperatur ist. Besonders kritisch sind hier wieder die Parameter der Gerinnung. Die Verarbeitung von Proben für die Gerinnungsanalytik soll innerhalb von 4 Stunden erfolgen, wenn die Probe bei Raumtemperatur (15° bis 25°) gelagert wird. Als Ausnahme gilt der Faktor VIII. Diese Bestimmung muß innerhalb von 2 Stunden durchgeführt werden. Werden Proben für Gerinnungsuntersuchungen eingefroren, darf ausschließlich Plättchen-freies-Plasma verwendet werden (2. Zentrifugation ohne Buffy-coat = zelluläre

Bestandteile, erneutes Abheben von Plasma). Ein Nichtbeachten dieses Vorgehens führt auch und besonders beim Thrombophilie-Screening (APC Resistenz, Prot. C, AT) zu Fehlergebnissen (6).

**Abb. 2.8.** Veränderung von pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub> in der Zeit bei drei unterschiedlichen Patienten



Andererseits sollen gerade Proben, die zelluläre Bestandteile enthalten, nicht bei Temperaturen gelagert werden, die zu einem (wenn auch nur teilweisen) Gefrieren der Proben führen können (*Achtung: Transport in Kühltaschen; Verschicken von Proben mit der Post im Winter*). Durch die dadurch eintretende Hämolyse kann es zu verschiedenen, massiven Veränderungen kommen (Beispiel 2.8).

### 2.2.3 Interferenzen

Eine der bekanntesten Interferenzen ist die Hämolyse. Es ist auch die Interferenz, die die meisten Tests stört. In ungefähr 34,5% der Fälle kommt es zu hämolyse-bedingten Veränderungen (7). Dabei ist es leider nicht möglich das Ausmaß der Veränderung festzulegen, da in Abhängigkeit von den verwendeten Testprinzipien die Bestimmung eines Parameters durch die Hämolyse mehr oder weniger beeinflusst wird. Es gibt mehrere Möglichkeiten, wie die Hämolyse den Test beeinflusst:

- *Störung bei photometrischen Messungen (optische Interferenz) durch Veränderung des molaren Extinktionskoeffizienten:* Hämoglobin absorbiert stark Licht bei 415 nm. Die durch die Hämolyse verursachte Absorption wird zum Extinktionskoeffizienten des Substrates, bzw.

des Produktes addiert und bewirkt so eine scheinbare Erhöhung der gemessenen Konzentration.

– *Erhöhung (oder Verminderung) der Konzentration der Messgröße aufgrund eines Konzentrationsgradienten zwischen Erythrozyten und Plasma:* typische Veränderungen dafür sind eine LDH Erhöhung und eine Kalium Erhöhung (Beispiel 2.9). Die LDH-Konzentration ist im Erythrozyten 360fach höher als im Plasma, eine Hämolyse von 0,8 g Hb/l verursacht einen LDH-Anstieg um 58%. Auch die AST (GOT) ist im Erythrozyten höher (40fach) als im Plasma. Das Gesamteiweiß ist durch Addition von Hämoglobin ebenfalls erhöht.

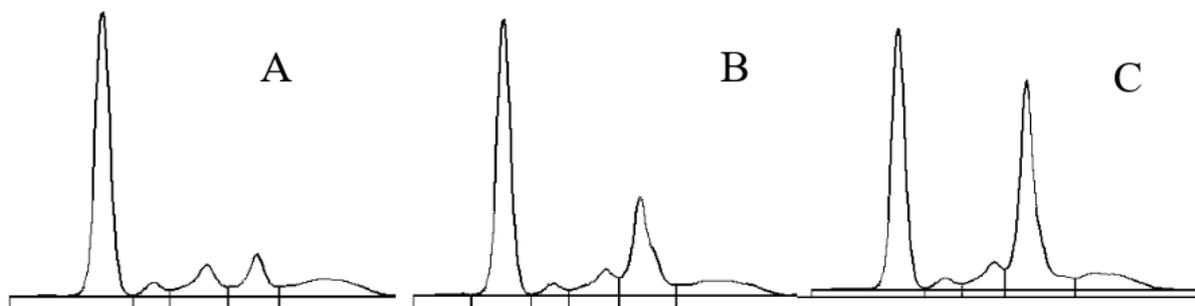
– *Störung der chemischen Reaktion einer Methode durch eine aus Blutzellen freigesetzte Substanz:* Ein Beispiel dafür wären falsch hohe CK und CK-MB Werte bei hämolytischen Proben. In diesem Fall reagiert die aus den Erythrozyten freigesetzte Adenylatkinase bei der Messung mit. Umgekehrt können bei hämolytischen Proben falsch niedrige Bilirubinkonzentrationen gemessen werden, da die aus den Erythrozyten freigesetzte Pseudoperoxidaseaktivität des Hämoglobins bei manchen Bilirubinmessmethoden die Reaktion hemmt. Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase in hämolytischen Proben kann zu falsch niedrigen Werten führen, einerseits in Abhängigkeit davon, welcher Puffer verwendet wird (8), andererseits durch Denaturierung von Hämoglobin im alkalischen Milieu, was zu einer Verminderung der Reaktion des AP-Reagenzes zur Folge hat (9). Bei der Serumelektrophorese wandert der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex zwischen der  $\alpha_2$ -Globulin und der  $\beta$ -Globulin Fraktion. Freies Hämoglobin wandert in der  $\beta$ -Globulin Fraktion (Abb. 2.9) und kann zu Fehlinterpretationen führen (manche monoklonale IgA wandern ebenfalls in der  $\beta$ -Globulin Fraktion; kann ähnlich wie freies Hämoglobin aussehen).

Neben der Hämolyse können auch Lipämie und erhöhte Bilirubinkonzentrationen (ikterische Proben) zu Störungen von Bestimmungen führen, wobei Bilirubin nach der Hämolyse die zweithäufigste Interferenz ist (21,7% der Fälle) und lipämische Sera am wenigsten Beeinflussung zeigen (ca. 17% der Fälle) (7). In Tabelle 2.3 sind ein paar Parameter und die interferierenden Substanzen aufgeführt.

Neben Hämolyse, Lipämie und Bilirubin können auch Medikamente in-vitro Veränderungen hervorrufen. Diese Veränderungen können im Sinne von Kreuzreaktionen bei immunologischen Tests entstehen (Kreuzreaktionen bei immunologischer Medikamentenspiegelbestimmung, Kreuzreaktion von infektionsserologischen Parametern, etc.) oder bei enzymatischen Bestimmungen additiv oder inhibierend wirken (methodische Interferenzen), in Abhängigkeit von der gewählten Methode. Falsch hohe Creatinin-Werte können z.B. durch Ascorbinsäure verursacht werden, wenn Creatinin mit der Jaffé-Methode bestimmt wird. Wird jedoch die enzymatische Methode für die Bestimmung von Creatinin

verwendet, so kommt diese Interferenz nicht zum Tragen. Die Harnsäure-, Glucose-, Cholesterin- und HDL-Bestimmung wird durch Ascorbinsäure, Methyldopa, Isoniazid, Metamizol, Clorpropamid, Tolazamid, Tolbutamid, Oxyphenbutazon, Paracetamol, Phenazopyridin, Acetaminophen, etc. gestört im Sinne falsch niedriger Werte, wenn der erwähnte Analyt über die Bestimmung des durch die Reaktion entstandenen Wasserstoffperoxides ermittelt wird. Auch körpereigene Substanzen können bei manchen Bestimmungsmethoden störend wirken. So führt eine hohe Harnsäurekonzentration im Urin zu einem falsch niedrigen Gesamteiweiß-Ergebnis, wenn dieses mittels Trichloressigsäurefällung und anschließender turbidimetrischer Bestimmung ermittelt wird (Beispiel 2.10).

**Abb. 2.9.** Serumelektrophorese bei unterschiedlichen Hämolysegraden (A: keine Hämolyse; B: Hämolyse Grad 1; C: Hämolyse Grad 2)



**Tabelle 2.3.** Interferierende Substanzen bei der Bestimmung von Klinisch Chemischen Parametern

Parameter	Interferenz durch
Creatinin	Bilirubin
Glucose	Bilirubin
Cholesterin	Bilirubin
Phosphor	Bilirubin und Hämolyse
Harnsäure	Lipämie
Eisen	Hämolyse und Lipämie
Gesamteiweiß	Bilirubin, Hämolyse und Lipämie
Bilirubin	Hämolyse und Lipämie
CK und CK-MB	Hämolyse
Alkalische Phosphatase	Hämolyse
AST (GOT)	Hämolyse
Serumelektrophorese	Hämolyse

Falsch hohe Werte durch methodische Interferenzen können durch Propranolol-Metabolite, Levodopa, Methyldopa, Nicotinsäure, Theophyllin und manche Antibiotika vom Typ des Rifampicins bei der Bilirubin-Bestimmung mittels Diazotierungsreaktion entstehen. Soweit bekannt und von klinischer Bedeutung wird bei den einzelnen Parametern auf diese präanalytischen Einflussgrößen und Störfaktoren eingegangen werden.

## Fallbeispiele

### 2.1. Patientin, 32 Jahre alt, Kontrolluntersuchung nach Infekt

Parameter	Wert	Einheit	Referenzbereich
<b>Substrate:</b>			
Glucose	89	m/dl	70–115
Creatinin	1,2	mg/dl	0,6–1,3
Harnstoff	31,0	mg/dl	10–50
Harnsäure	6,0	mg/dl	3,4–7,0
<b>Enzyme:</b>			
CK	712	U/l	10–100
CK-MB	14	U/l	<10 U/l; <6% der CK
GOT (ASAT)	17	U/l	<19
GPT (ALAT)	14	U/l	<23
GGT	9	U/l	<19
LDH	161	U/l	120–240
AP	47	U/l	55–170

#### Anmerkungen:

- die angegebenen Referenzbereiche entsprechen der Bestimmung bei 25°C
- ad CK und CK-MB: die Erhöhung dieser Parameter ist auf eine körperliche Betätigung am Vortrag zurückzuführen (2 Stunden Badminton gespielt). Da nach der Rekonvaleszenz das erste mal wieder Sport betrieben wurde befand sich die Patientin in einem ungeübten Zustand, wodurch es leichter zu CK-Erhöhungen auf Grund von körperlicher Anstrengung kommt.
- AP: die Erniedrigung der alkalischen Phosphatase ist auf die Einnahme oraler Kontrazeptiva zurückzuführen.

### 2.2. Veränderungen des Blutbildes während der Schwangerschaft (Eisensubstitution während der letzten Monate)

Parameter	6. SSW	32. SSW	Einheit	Referenzbereich
Leuko	7,05	11,61	G/l	4,00–10,00
Ery	4,25	3,66	T/l	3,80–5,50
Hb	13,2	11,9	g/dl	12,0–18,0
Hkt	38,3	33,7	%	36,0–53,0
MCV	90,1	92,1	fl	80,0–98,0
MCH	31,1	32,5	pg	26,0–32,0
MCHC	34,5	35,3	g/dl	32,0–37,0
Thrombo	265	220	G/l	140–430

#### Anmerkungen:

- bei der Patientin hat sich trotz Eisensubstitution eine Anämie im Sinne einer normozytären Anämie entwickelt.
- Die Bestimmung der Parameter des Eisenstoffwechsels in der 32. SSW ergaben folgenden Befund mit Veränderungen im Sinne eines (prä)latenten Eisenmangels (Mangel an

Vorratseisen):

Ferritin	11	ng/ml	Frauen: prämenopausal: 22–112 ng/ml; Frauen: postmenopausal: 13–651 ng/ml
Transferrin	3,390	g/l	2,000–3,600
Transferrin-Sättigung	18	%	16–45
Löslicher Transferrinrezeptor	1,04	mg/l	0,83–1,76
Eisen	86	µg/dl	50–160

### 2.3. Veränderung von Gerinnungsparametern (trotz therapeutischer Interventionen)

während des Geburtsvorganges bei Verbrauchskoagulopathie verursacht durch intrauterinen Fruchttod (dead fetus syndrom)

Parameter	Gerinnung einer Gebärenden mit „fetal death syndrom“ Vor Beginn des Geburtsvorganges	11 Std. später	Gerinnung einer gesunden Gebärenden	Gerinnung einer gesunden Wöchnerin	Einheit	Referenzbereich
PZ	115	22	130	121,6	%	70–130
APTT	28	94,4	27,2	27,8	sek	27,0–35,0
Fibrinogen	394	<80	451	361,4	mg/dl	170–400
AT	93	49	106	118	%	>75
D-Dimer	224,2	1.600,0	332,1	905,7	µg/l	<200

Anmerkungen:

Das „fetal death syndrom“ ist bekannt als eine Ursache für eine Verbrauchskoagulopathie. Die Inzidenz des intrauterinen Fruchttodes beträgt 5–10 Fälle auf 1.000 Geburten. Frauen, die den toten Fetus mehr als 4 Wochen tragen, haben in 25% schwere Gerinnungsstörungen (10). Bei der Beurteilung der Befunde ist zu berücksichtigen, dass D-Dimer auch in der normalen Schwangerschaft erhöht ist, wobei in diesem Fall die Erhöhung vermutlich auf eine gesteigerte Fibrinbildung und vermehrten Abbau von Fibrin in der Plazenta (unabhängig von einer verminderten systemischen fibrinolytischen Aktivität) oder auf eine verminderte Clearance dieser Abbauprodukte zurückgeführt werden kann (11). Im Gegensatz dazu ist die Erhöhung von D-Dimer bei der Verbrauchskoagulopathie auf eine systemische Hyperfibrinolyse zurückzuführen.

### 2.4. Normaler Laborbefund einer Wöchnerin

Parameter		Einheit	Referenzbereich
<b>Elektrolyte:</b>			
Na	143	mmol/l	135–145
K	4,4	mmol/l	3,5–5,0
Cl	104	mmol/l	95–105
<b>Substrate:</b>			
Creatinin	0,80	mg/dl	0,6–1,3
Harnstoff	43	mg/dl	10–50
Harnsäure	7,6	mg/dl	3,4–7,0
<b>Enzyme:</b>			

GOT (ASAT)	19	U/l	<19
GPT (ALAT)	19	U/l	<23
GGT	6	U/l	<19
LDH	353	U/l	120–240
CHE	3934	U/l	3000–9000
AP	230	U/l	55–170
<b>Serumproteine:</b>			
Albumin	3,2	g/dl	3,5–5,0
Gesamteiweiß	6,3	g/dl	6,6–8,7

#### Anmerkungen

- AP: die Erhöhung der alkalischen Phosphatase ist auf einen erhöhten Anteil der Plazenta AP Isoform zurückzuführen.
- LDH: Die LDH Erhöhung ist unter anderem auf eine Gewebsverletzung während des Geburtsvorganges zurückzuführen.
- Albumin und Gesamteiweiß: Verdünnungseffekt (Flüssigkeitsretention während der Schwangerschaft) evtl. in Kombination mit Verlust über die Niere, und vermehrter Verbrauch während der Schwangerschaft

#### 2.5. Präanalytischer Fehler; Probe mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt (Infusionslösung)

Parameter		Einheiten	Referenzbereich
<b>Elektrolyte:</b>			
Na	164	mmol/l	135–145
K	1,11	mmol/l	3,5–5,0
Cl	135	mmol/l	95–105
Ca gesamt	0,41	mmol/l	2,00–2,60
<b>Substrate:</b>			
Glucose	68	m/dl	70–115
Creatinin	0,7	mg/dl	0,6–1,3
Harnstoff	31	mg/dl	10–50
Harnsäure	2,0	mg/dl	3,4–7,0
<b>Enzyme:</b>			
CK	–4	U/l	10–100
GOT (ASAT)	3	U/l	<19
GPT (ALAT)	3	U/l	<23
GGT	5	U/l	<19
LDH	58	U/l	120–240
CHE	358	U/l	3000–9000
AP	43	U/l	55–170
Lipase	54	U/l	0–190
Pankreas-Amylase	se 6	U/l	0–64
<b>Fette:</b>			
Triglyceride	28	mg/dl	70–150
Cholesterin	18	mg/dl	50–200
<b>Serumproteine:</b>			
Albumin	0,4	g/dl	3,5–5,0
Gesamteiweiß	1,1	g/dl	6,6–8,7

Anmerkung:

Eine typische Veränderung bedingt durch die Verdünnung mit NaCl-Lösung ist bei den Elektrolyten zu sehen. Natrium und Chlorid sind erhöht, wohingegen die anderen Parameter erniedrigt oder zumindest im Referenzbereich liegen.

Der negative Wert bei der CK ist durch die Messtechnik bedingt. Es wird die Extinktionssteigerung innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls gemessen. Bei zu geringer Enzymmenge (niedrige CK-Konzentration) oder zu geringer Substratmenge (zu hohe CK-Konzentration) kommt es zu einem Abfall des Signals innerhalb der Messzeit, und einem dadurch bedingten errechneten Minuswert für den Parameter.

## 2.6. Präanalytischer Fehler, Verdünnung mit Infusionslösung (Ciproxin i.v.) Infusion am Handrücken, Blutabnahme am selben Arm in der Ellenbeuge

Parameter		Einheiten	Referenzbereich
Leuko	2,0	G/l	4,00–10,00
Ery	0,26	T/l	3,80–5,50
Hb	0,9	g/dl	12,0–18,0
Hkt	2,4	%	36,0–53,0
MCV	92,1	fl	80,0–98,0
MCH	36,6	pg	26,0–32,0
MCHC	39,7	g/dl	32,0–37,0
Thrombo	33	G/l	140–430

### Anmerkung:

Bei der automatischen Blutbildmessung werden die Zellen nach ihrer Größe und nach ihrer Granulierung den einzelnen Populationen zugeteilt. Da das Gerät jedoch nicht unterscheiden kann, ob das detektierte Teilchen eine Zelle oder ein anderes Gebilde ist, werden auch nicht-zelluläre Teilchen den entsprechenden Blutsubpopulationen zugeteilt. Ciproxin war im Blutbildröhrchen als feine Granulierung zu erkennen. Das vorliegende Blutbild ist also einerseits auf die Verdünnung zurückzuführen. Andererseits ist es durchaus möglich, dass „Ciproxinkügelchen“ z.B. bei den Leukozyten mitgezählt wurden.

## 2.7. Präanalytischer Fehler; Probe 24h unzentrifugiert im Kühlschrank gelagert

Parameter		Einheiten	Referenzbereich
<b>Elektrolyte:</b>			
Na	141	mmol/l	135–145
K	4,6	mmol/l	3,5–5,0
Cl	98	mmol/l	95–105
<b>Substrate:</b>			
Glucose	7	mg/dl	70–115
<b>Enzyme:</b>			
GOT (ASAT)	10	U/l	<19
GPT (ALAT)	14	U/l	<23
GGT	15	U/l	<19
LDH	178	U/l	120–240
CHE	4660	U/l	3000–9000

AP	169	U/l	55–170
Bilirubin Fraktionen			
Bili ges	0,25	m/dl	0,10–1,20

#### Anmerkungen:

Im unzentrifugierten Blut wird Glucose von den zellulären Blutbestandteilen verbraucht. Der Anteil der durch Glykolyse verbrauchten Glucose hängt vom Hämatokrit ab, und beträgt zwischen 10%/Stunde und 20%/Stunde (bei einem Ausgangswert von 55 mg/dl) in Abhängigkeit davon, ob der Hämatokrit 35% oder 55% beträgt. Bei einem Ausgangswert von 400 mg/dl beträgt der Abfall der Glucose nur 1,6%/Stunde bzw. 2,4%/Stunde, wiederum in Abhängigkeit vom Hämatokrit.

### 2.8. Präanalytischer Fehler

Parameter		Einheit	Referenzbereich
Leuko	2,82	G/l	4,00–10,00
Ery	3,66	T/l	3,80–5,50
Hb	13,8	g/dl	12,0–18,0
Hkt	31,5	%	36,0–53,0
MCV	86,1	fl	80,0–98,0
MCH	37,7	pg	26,0–32,0
MCHC	43,8	g/dl	32,0–37,0
Thrombo	190	G/l	140–430

#### Anmerkung:

Die Probe wurde in einer Kühlbox verschickt und war tiefgefroren. Da bei der Blutbildmessung Vollblut verwendet wird, kann eine Hämolyse nur schwer erkannt werden. Am ehesten noch daran, dass die Probe ein „lackähnliches“ Aussehen hat. Durch das Tieffrieren werden nicht nur die Erythrozyten zerstört, sondern alle zellulären Bestandteile, was zu Veränderungen in allen Populationen führt.

### 2.9. Präanalytischer Fehler; Probe hämolytisch

Parameter		Einheiten	Referenzbereich
<b>Elektrolyte:</b>			
K	5,9	mmol/l	3,5–5,0
<b>Substrate:</b>			
Glucose	107	m/dl	70–115
Creatinin	0,9	mg/dl	0,6–1,3
Harnstoff	25	mg/dl	10–50
Harnsäure	3,6	mg/dl	3,4–7,0
<b>Enzyme:</b>			
CK	14	U/l	10–100
GOT (ASAT)	17	U/l	<19
GPT (ALAT)	25	U/l	<23
GGT	14	U/l	<19
LDH	406	U/l	120–240

Anmerkung:

Die LDH-Konzentration ist im Erythrozyten um das 360fache höher als im Plasma, und der intrazelluläre Kaliumgehalt ist ca. um das 35fache höher im Vergleich zum extrazellulären Bereich. Das bedeutet, dass 98% des Gesamtkörper-Kaliums in der intrazellulären Flüssigkeit (40–50 mmol/kg Körpergewicht) sind. In der extrazellulären Flüssigkeit befinden sich hingegen nur 1 mmol/kg Körpergewicht. Eine Hyperkaliämie >6 mmol/l kann zu ernstesten klinischen Symptomen führen (Herzrhythmusstörungen).

## 2.10. Falsch niedrige Gesamteiweißbestimmung bei hoher Harnsäurekonzentration

Parameter		Einheit	Referenzbereich
Gesamteiweiß	120	mg/l	0,00–130,00
Albumin	23,60	mg/l	0–30
$\alpha$ 1 Mikroglobulin	104,0	mg/l	0,01–12,0
Transferrin	2,8	mg/l	0–2,4
Lambda Leichtketten	73	mg/l	0,75–4,50
Kappa Leichtketten	73,2	mg/l	0,75–4,50
IgG	58,50	mg/l	0–10
Harnsäure	8372	mg/24 h	Männer: 330–800 Frauen: <750

Anmerkung:

Es handelt sich beim vorliegenden Befund um einen 24 Stunden Harn. Die Summe der hier bestimmten Einzelproteine beträgt 335,1 mg/l. Dabei muss berücksichtigt werden, dass andere Proteine, die ebenfalls im Harn ausgeschieden werden (z.B. Tamm-Horsefall Protein) nicht bestimmt wurden, also angenommen werden kann, dass die Summe der Einzelproteine noch höher wäre. Die Gesamteiweißbestimmung ergibt mit 120 mg/l nicht einmal die Hälfte der Summe der Einzelproteinbestimmungen. Dieses Problem ist vor allem dann von Relevanz, wenn zur Beurteilung einer Nierenfunktion nur die Gesamteiweißbestimmung als Screeningmethode herangezogen wird.

## Literatur

### Allgemein

Einer G, Zawta B (1991) Präanalytikfibel. Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig Heidelberg

Young D S (1997) Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests. AACC Press

Keller H (1991) Clinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

*Speziell*

1. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Bubboli F (2002) Errors in laborator medicine. Clin Chem 48 (5): 691–698
2. Brenner B (2004) Haemostatic changes in pregnancy. Thromb Res 114 (5–6): 409–414
3. Töpfer G, Funke U, Schulze M, Lutze G, Ziemer S, Siegert G, Frick U (2000) Präanalytische Probleme bei Gerinnungsuntersuchungen im venösen Citratblut, Katheterblut und Kapillarblut. J Lab Med 24 (11): 514– 520
4. Peterson P, Gottfried E L (1982) The effects of inaccurat blood sample volume on prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT). Thromb Haemost 47 (2): 101–103
5. DIN-Norm 5826905-1 (1995) DIN, Deutsches Institut für Normung e. V. Hämostaseologie: Normen. Beuth Verlag, Berlin Wien Zürich
6. Heins M, Grunewald R, Amend M, Heil W (1999) Präanalytik in der Gerinnungsdiagnostik – Welchen Einfluss haben Lagerungsdauer und Lagerungstemperatur auf Messgrößen des Gerinnungssystems? Hämostaseologie 19: 63–67
7. Grafmeyer D, Bondon M, Manchon M, Levillain P (1995) The Influence of bilirubin, haemolysis and turbidity on 20 analytical tests performed on automatic analysers. Results of interlaboratory study. Eur J Clin Chem Clin Biochem 33 (1): 31–52
8. Grosset A, Knapp M L, Mayne P D (1987) The effect of haemolysis on the measurement of plasma alkaline phosphatase activity. Ann Clin Biochem 24: 513–517
9. Chance J J, Norris E J, Kroll A H (2000) Mechanism of interference of a polymerized hemoglobin blood substitute in an alkaline phosphatase method. Clin Chem 46 (9): 1331–1337
10. Visentin L, Leo L, Alemanno M G, Arduino S, Bellino R, Tessarolo M, Wierdis T, Lanza A (1996) Management of patients with intrauterine fetal death. Clin Exp Obstet Gynecol 23 (4): 263–267
11. Clark P (2003) Changes of hemostasis variables during pregnancy. Semin Vasc Med 3 (1): 13–24