



Magazin



„Essener Resolution“: Freiheit und Verantwortung der ärztlichen Profession

Anlässlich des 127. Deutschen Ärztetages in Essen wurde am 17. Mai 2023 die Essener Resolution „Freiheit und Verantwortung der ärztlichen Profession“ von der Delegiertenversammlung einstimmig beschlossen. Diese Resolution befasst sich mit dem Verständnis des ärztlichen Berufes als Profession und den Herausforderungen, mit denen die ärztliche Profession konfrontiert ist.

DR. MED. MICHAEL MÜLLER

In der Resolution heißt es zu Beginn: „Der ärztliche Beruf ist [...] seiner Natur nach ein freier Beruf (§ 1 Abs. 2 BOÄ und § 1 Abs. 1 S. 2 und 3 MBO-Ä). Ärztinnen und Ärzte üben unabhängig von Stellung und Ort der ärztlichen Tätigkeit einen freien Beruf aus. Diese Freiberuflichkeit ergibt sich aus dem Selbstverständnis der ärztlichen Profession. Grundlegend dafür sind das ärztliche Berufsethos, die Gemeinwohlorientierung der ärztlichen Tätigkeit und die spezifisch ärztliche Fachkompetenz, aus denen sich die Therapiefreiheit und Weisungsunabhängigkeit bei ärztlichen Entscheidungen ableiten. Ärztinnen und Ärzte richten ihr ärztliches Handeln am Wohl der Patientinnen und Patienten aus, unabhängig von kommerziellen Erwartungshaltungen Dritter.“ Sie schließt

mit der Forderung: „Die Ärzteschaft fordert eine systematische und strukturelle Einbindung bei allen gesundheitspolitischen Prozessen, Reformvorhaben und Gesetzesverfahren. Diese Einbindung ist eine grundlegende Voraussetzung für eine medizinisch-wissenschaftlich fundierte, qualitativ hochwertige, auf ethischen Normen und Werten beruhende, verantwortliche und patientenzentrierte Neuausrichtung der Gesundheitsversorgung für die Menschen in unserem Land.“

Vorausgegangen war der nahezu einstimmigen Beschlussfassung der Delegierten eine ausführliche Debatte zu den aktuellen Rahmenbedingungen der ärztlichen Tätigkeit, zu den negativen Einflüssen durch eine „bevormundende Gesund-
Lesen Sie weiter auf Seite 2 >

IN DIESER AUSGABE

„Essener Resolution“: Freiheit und Verantwortung der ärztlichen Profession	1
HvKp – Hypervirulente Klebsiella pneumoniae	3
Autochthone Dengue- und Chikungunya-Virusinfektionen in Europa	4
Präanalytische Besonderheiten in der Hämostaseologie	7
Polycystisches Ovarsyndrom (PCOS) – Pathogenese und Labordiagnostik der interdisziplinären Erkrankung	8
<i>Fallbericht:</i> Hinweis auf ein Overlap-Syndrom zwischen primär-biliärer Cholangitis (PBC) und Autoimmunhepatitis (AIH) Typ 2 bei einer 78-jährigen Patientin	10

STETS AKTUELL: Die Laborinformationen und Diagnostischen Pfade von Labor 28

www.labor28.de/fachinformationen



heitspolitik“ und dem sich entwickelnden zunehmenden Kostendruck mit Kommerzialisierungsauswüchsen.

Ein großer Teil dieser Entwicklungen ist bedingt durch unzureichende Rahmenbedingungen. Die Debatte wurde dabei eingeleitet mit Beiträgen aus dem Präsidium der Bundesärztekammer sowie einem viel beachteten Grundsatzreferat von Peter Müller, dem früheren Ministerpräsidenten des Saarlandes und heutigem Richter des Zweiten Senats am Bundesverfassungsgericht. Er widmete sich der besonderen Bedeutung freiheitlicher ärztlicher Berufsausübung und der ärztlichen Selbstverwaltung. Beide sind nach seinem Verständnis gleichsam „siamesische Zwillinge“.

Er leitete die Besonderheiten des freien Berufs der Ärztin und des Arztes aus dem Artikel 12 des Grundgesetzes (Freiheit der Berufsausübung) ab und betonte, dass diese Besonderheiten unter anderem

in der besonderen Qualifikation des Arztberufes sowie in dem sich aus der Asymmetrie des Wissens zwischen Arzt und Patient ergebenden besonderen Beziehung des Arzt-Patienten-Verhältnisses besteht. Die gleichermaßen am individuellen bestmöglichen Patientenwohl und zudem auch durch die Sicherung des Funktionierens unseres Gesundheitswesens dokumentierte Ausrichtung am Gemeinwohl drücke das Besondere der ärztlichen Tätigkeit aus. Der Beruf des Arztes sei zudem durch das Merkmal der sich daraus ergebenden Weisungsfreiheit und der mit der Freiheit der Berufsausübung verbundenen besonderen Verantwortung verbunden. Denn es könne bei bestehender Freiheit dennoch nicht jeder tun und lassen, was er wolle.

In seinem Vortrag war es Peter Müller zudem wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Freiberuflichkeit eine wertvolle Ressource für ein gut funktionierendes Gesundheitswesen sei. Sie stehe unter

dem starken Druck von Bürokratisierung und auch Ökonomisierung und der zunehmenden Beeinflussung durch Regelungen des Staates. Mit seinem Beitrag stellte der Verfassungsrichter den Delegierten einen Rahmen vor, der sich aus dem Grundgesetz ableitet und ein klares Bekenntnis zur Bedeutung von Freiberuflichkeit und Selbstverwaltung darstellt.

Es tat den Delegierten und Gästen gut, sich mit einer „Rückbesinnung“ auf das Besondere des Berufes „Ärztin/Arzt“ zu befassen. Das trägt auch sehr zu Klärung der Frage bei, wer in erster Linie für die Einhaltung der ärztlichen Berufsordnung zuständig ist. Das kann zunächst nur die ärztliche Selbstverwaltung sein und eben nicht der Staat. Damit verbunden ist die Selbstverantwortung der Berufsausübenden selbst für die Einhaltung der mit Freiheit und Verantwortung verbundenen Berufspflichten. ♦



HvKp — Hypervirulente *Klebsiella pneumoniae*



N/AID, *Klebsiella pneumoniae*, CC BY 2.0, Wikimedia Commons 13385417493

Klebsiella pneumoniae ist ein gramnegatives Stäbchenbakterium, das zur physiologischen Darmflora gehört. Als möglicher Krankheitserreger wird *K. pneumoniae* im ambulanten Bereich am häufigsten aus Urinkulturen nachgewiesen. *K. pneumoniae* kommt aber auch als Erreger schwerer Pneumonien in Frage, deren Behandlung sich insbesondere bei kapselbildenden Isolaten schwierig gestalten kann.

DR. JOHANNES FRIESEN

Diese Krankheitsentität wurde ursprünglich als Friedländer-Pneumonie bezeichnet und zeigte in der präantibiotischen Ära eine Letalität von ca. 80%. Wahrscheinlich handelte es sich bei den Erregern um hypervirulente *Klebsiella pneumoniae* (hvKp)-Isolate. Bei immungesunden Patienten verursachen diese typischerweise Leberabszesse und können auch, meist als Folgeerkrankung aufgrund von septischer Streuung (Bakteriämie) und Absiedelung, ZNS-Infektionen und Endophthalmitis verursachen.

HvKp-Isolate sind mit kryptogenem (ohne erkennbare Ursache) Leberabszess assoziiert und monomikrobiell. Nonkryptogene Leberabszesse dagegen sind meist biliärer Genese mit polymikrobiellem Keimspektrum, wobei am häufigsten *E. coli* nachgewiesen wird. Weitere durch hvKp verursachte Krankheitsbilder können pulmonale Abszessbildung und nekrotisierende Faszitis sein. HvKp-Stämme wurden ursprünglich häufig im asiatischen Raum nachgewiesen und meist aus Leberabszessen isoliert.

Die Hypervirulenz zeigt sich in einer erhöhten Widerstandskraft gegenüber angeborenen Abwehrfunktionen, z. B. Phagozytose, Komplementbindung und NET-Formation neutrophiler Granulozyten. Deren Grundlage ist der hypermukovisköse Phänotyp, der durch die verstärkte Kapselbildung der Bakterien entsteht. Dieses Phänomen lässt sich auch diagnos-

tisch nutzen, da die Kolonien auffällig lange Fäden ziehen, wenn sie mittels Öse von der Agarplatte genommen werden (positiver String-Test). Allerdings ist der Test nicht spezifisch für hvKp. Zur Erhöhung der Spezifität bedarf es der Untersuchung auf das Vorliegen bestimmter Virulenzgene (z. B. *magA*, *rmpA/A2*) in einem Speziallabor.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden hvKp-Isolate vermehrt auch in den USA und in verschiedenen Ländern Europas beobachtet. Im Mai 2021 veröffentlichte das Europäische Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) eine Risikoanalyse bezüglich des vermehrten Auftretens von hvKp der klonalen Linie ST23, die neben mehreren Virulenzfaktoren auch die genetische Ausstattung zur Carbapenemase-Bildung aufweisen. Das ECDC warnte vor dem Eintrag solcher Isolate ins Krankenhaus mit gefährlichen Konsequenzen.

Es wurde bereits mehrfach über das Auftreten von multiresistenten hvKp in chinesischen Krankenhäusern berichtet. Es ist daher zu befürchten, dass es in den nächsten Jahren auch in Europa zu einer weiteren Ausbreitung von hvKp kommen wird, ähnlich wie es zuvor in Asien der Fall war. HvKp-verdächtige Isolate (z. B. klinische Informationen auf dem Einsendeschein) werden von uns zur weiteren Abklärung an das Robert Koch-Institut versendet. 📌

Literatur:

1. Russo TA, Marr CM. 2019. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Rev 32:e00001–19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-19>.
2. Risk Assessment: Emergence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries. 17 Mar 2021. www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-emergence-hypervirulent-klebsiella-pneumoniae-eu-eea
3. Rossi et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Cryptogenic Liver Abscesses, Paris, France. Emerg Infect Dis. 2018 Feb;24(2):221–229. doi: 10.3201/eid2402.170957.
4. Gu et al. 2017. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. Lancet Infect Dis 18:37–46. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30489-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30489-9).
5. E0884 Emergence of colistin-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (CoR-HvKp) in China. ECCMID 2023

Autochthone Dengue- und Chikungunya-Virusinfektionen in Europa



Die Klimaerwärmung begünstigt die Ausbreitung von Arthropoden und damit potenzieller Überträger verschiedenster Infektionserreger. Hierzu gehört auch die asiatische Tigermücke (*Aedes albopictus*), der Überträger des Dengue- und auch des Chikungunya-Virus, die sich mittlerweile in vielen europäischen Ländern dauerhaft etabliert hat und auch in Deutschland regelmäßig nachgewiesen wird (*Abb. 1*).

PROF. DR. MED. RALF IGNATIUS

Das Dengue-Virus kommt in Asien einschließlich des östlichen Mittelmeergebiets, der Pazifikregion, der Karibik, Amerika und Afrika vor. Das Chikungunya-Virus ist vor allem in Afrika, Asien, der Pazifikregion und wahrscheinlich auch in den (sub)tropischen Gegenden Amerikas verbreitet. Beide Erreger sind somit (bislang) nicht endemisch in Europa, und Infektionen werden typischerweise bei Reiserückkehrern nachgewiesen.

Wenn infizierte Reisende jedoch in Gebiete mit Vorkommen von *A. albopictus* zurückkehren und auch die äußeren Bedingungen (vor allem die Umgebungstemperatur) für die Virusvermehrung günstig sind, ergeben sich in Europa immer wieder kleinere Ausbrüche mit dann autochthonen, d.h. in Europa entstandenen Infektionsfällen.

Das Dengue-Virus gehört, wie auch das Gelbfiebervirus, das FSME-Virus, das Westnil-Virus oder das Japan-B-Enzephalitisvirus, zu den Flaviviren, was insbesondere bei der Labordiagnostik wegen der ausgeprägten Kreuzreaktionen von Antikörpern in dieser Virusfamilie bedeutsam ist. Eine sichere Diagnose gelingt daher über den direkten Erregernachweis mittels PCR oder mittels Nachweises des Nichtstruktur-

proteins 1 (NP1). *Tabelle 1 (siehe S. 6)* fasst gesicherte autochthone Infektionen in Europa im Zeitraum ab 2010 zusammen.

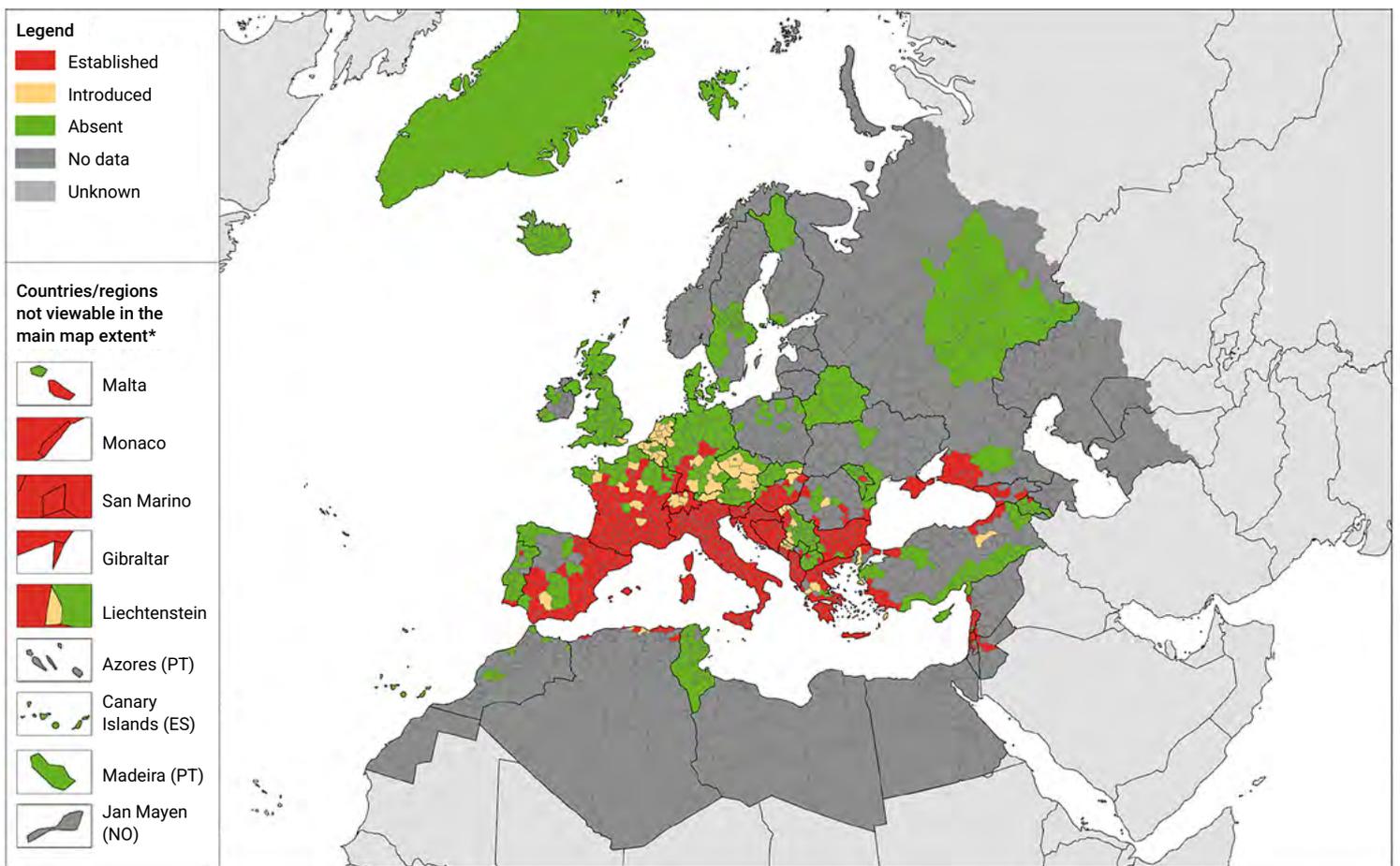
Das Chikungunya-Virus gehört zu den Alphaviren, Kreuzreaktionen beeinträchtigen hier nicht die serologische Diagnostik. Auch autochthone Chikungunya-Virusinfektionsausbrüche wurden in den letzten Jahren in Europa berichtet; Virusreservoir waren hier infizierte Reiserückkehrer aus Indien/Pakistan bzw. Zentralafrika (*Tab. 2*).

Beide Viren verursachen nach einer Inkubationszeit von ca. einer Woche akute, fieberhafte Erkrankungen, die differentialdiagnostisch nicht leicht zu unterscheiden sind (*Tab. 3*).

Europareisenden wird momentan wegen des insgesamt sehr niedrigen Infektionsrisikos mit den beiden hier besprochenen Viren eine Impfung mit dem neuen Dengue-Fieber-Impfstoff Qdenga® nicht empfohlen. Vielleicht sollte jedoch sicherheitshalber auch bei Reisen ins Mittelmeergebiet, insbesondere im Sommer und Frühherbst, aufgrund der möglichen hämorrhagischen Verlaufsform des Dengue-Fiebers auf die Einnahme von gerinnungshemmendem ASS zur Fiebersenkung verzichtet werden. ♦

Literatur:

1. www.ecdc.europa.eu/en/dengue
2. www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-virus-disease
3. Eckerle I. et al. *Clin Microbiol Infect.* 24(3):240–245, 2018.



ECDC and EFSA, map produced on 7 Feb 2023. Data presented in this map are collected by the VectorNet project. Maps are validated by external experts prior to publication. Please note that the depicted data do not reflect the official views of the countries. * Countries/regions are displayed at different scales to facilitate their visualisation. The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. Administrative boundaries (c) EuroGeographics, UNFAO.

Abbildung 1. Vorkommen von *Aedes albopictus* in Europa (Stand: Februar 2023)

Jahr	Land	Department/Region	Autochthone Fälle (N)	Wahrscheinlicher Zeitraum der Viruszirkulation
2010	Kroatien	Insel Korčula, Pelješac Halbinsel	10	August–Oktober
2010	Frankreich	Alpes-Maritimes	2	August–September
2013	Frankreich	Bouches-du-Rhône	1	September–Oktober
2014	Frankreich	Var, Bouches-du-Rhône	4	Juli–September
2015	Frankreich	Gard	8	Juli–September
2018	Frankreich	Alpes-Maritimes, Hérault, Gard	8	September–Oktober
2018	Spanien	Katalonien, Region um Murcia oder Cádiz	6	August–Oktober
2019	Spanien	Katalonien	1	September
2019	Frankreich	Alpes-Maritimes, Rhône	9	Juli–September
2020	Frankreich	Hérault, Var, Alpes-Maritimes, Gard	13	Juli–Oktober
2020	Italien	Venetien	10	August
2021	Frankreich	Var	1	Juli
2022	Frankreich	Pyrénées-Orientales, Hautes-Pyrénées, Haute-Garonne, Tarn et Garonne, Var, Alpes-Maritime, Korsika	65	Juni–September
2022	Spanien	Ibiza	6	August–Oktober

Tabelle 1. Autochthone vektorielle Dengue-Virusübertragung in Europa 2010 bis heute



James Gathany, CDC, PHIL #21 65, Centers for Disease Control and Prevention

JAHR	LAND	DEPARTMENT ODER REGION	AUTOCHTHONE FÄLLE (N)	WAHRSCHEINLICHER ZEITRAUM DER VIRUSZIRKULATION
2007	Italien	Emilia Romagna	ca. 330	Juli–September
2010	Frankreich	Var	2	September
2014	Frankreich	Hérault	12	September–Oktober
2017	Frankreich	Var	17	Juli–September
2017	Italien	Lazio, Kalabrien	270 bestätigt, 219 wahrscheinlich	August–November

Tabelle 2. Autochthone vektorielle Chikungunya-Virusübertragung in Europa 2007 bis heute

SYMPTOME	DENGUE	CHIKUNGUNYA
Fieber	+++	+++
Exanthem	++	++
Myalgie	+++	+
Arthralgie	+	+++
Ödeme	–	–
Retroorbitale Schmerzen	++	+
Konjunktivitis	–	+++
Hepatomegalie	–	+++
Hämorrhagie	+	–

Tabelle 3. Symptomatik bei Infektionen mit dem Dengue- bzw. Chikungunya-Virus

Präanalytische Besonderheiten in der Hämostaseologie

Die Gerinnungsdiagnostik stellt besonders hohe Anforderungen an die Qualität der präanalytischen Phase, da die Komponenten des Gerinnungssystems häufig labil sind und vielfältige Interaktionen plasmatischer und zellulärer Komponenten zur Inaktivierung oder zur Voraktivierung führen können.

MAHMOUD DBASE

Unplausible Ergebnisse in der Gerinnungsanalytik sind häufig auf ein mangelhaftes Probenmanagement zurückzuführen. Deshalb soll im Folgenden auf die wichtigsten Maßnahmen bei der Probennahme sowie auf die häufigsten Fehler in der präanalytischen Phase hingewiesen werden.

ALLGEMEINE UND ORGANISATORISCHE MASSNAHMEN

Für die Gerinnungsdiagnostik wird mit wenigen Ausnahmen Citratplasma eingesetzt. Daneben werden für spezielle Untersuchungen auch andere Probenarten bzw. Antikoagulanzen verwendet. Wenn bekannt ist, dass für einen Patienten ein größeres Untersuchungsspektrum erforderlich ist (z. B. Thrombophilie- oder Hämophilieabklärung), sollte dem Labor eine ausreichende Probenmenge zur Verfügung gestellt werden.

Der Abgabezeitpunkt für Proben ist mit dem Labor zu klären, um organisatorische Eigenheiten und Möglichkeiten des Spät- und Wochenenddienstes zu berücksichtigen.

Auf den Laborformularen sind neben den Anforderungen für die Einzeltests für das Labor wichtige Angaben zur Anamnese, zu Medikamenten und zur klinischen Fragestellung zu ergänzen. Die Barcode-Etiketten des Patienten auf Schein und Probenröhrchen (vor Blutentnahme aufkleben) verhindern eine Probenverwechslung.

GEWINNUNG VON MATERIAL

Die Punktion erfolgt aus der Vene der Ellbogenbeuge, falls dort nicht möglich am Unterarm oder am Handrücken. Eine Abnahme aus Kathetern ist nicht ratsam, falls unvermeidbar, sollte ein Vorlaufvolumen vom Mehrfachen des Entnahmevolumens verworfen werden. Bei Abnahme mehrerer Probenarten sollte die Reihenfolge Serum – Citratblut – Heparin- oder EDTA-Blut eingehalten werden.

Die Stauung am Oberarm sollte nicht länger als eine Minute dauern, der Puls soll fühlbar bleiben. Zur Entnahme sind Kanülen größer als 12 Gauge geeignet. Sobald das Blut fließt, wird die Staubinde gelöst und das Blut mit geringem Unterdruck (Vermeidung von Schaumbildung und Hämolyse) aufgezogen. Bei der Entnahme ist das Verhältnis von Blut und Antikoagulans einzuhalten. Sofort nach der Entnahme ist durch mehrfaches Kippen des Röhrchens die Durchmischung von Blut und Antikoagulans sicher zu stellen.

Die exakte Einhaltung von Antikoagulans und Blut im Verhältnis von 1:10 (9 Volumenanteile Blut, 1 Volumenanteil Antikoagulans) ist essenziell, deshalb muss das Röhrchen vollständig gefüllt werden.

Das Probenmaterial sollte bei Zimmertemperatur transportiert werden und innerhalb von 4 Stunden im Labor ankommen. Manche Blutentnahmen müssen sogar im Labor vor Ort stattfinden.

HÄUFIGE FEHLERURSACHEN

- Ein Stau der Vene von mehr als 3 Minuten verursacht eine Aktivierung der Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren: Es kommt zu einem Anstieg der aPTT, der Thrombinzeit, des Antithrombins und Fibrinogens sowie von Faktor VIII (um 18 %!).
- Eine Gewebeerletzung durch mehrmaliges Einstechen ist zu vermeiden, da tissue factor freigesetzt wird.
- Eine zu rasche Aspiration des Blutes kann aufgrund der auftretenden Scherkräfte zu einer Aktivierung der Thrombozyten führen.
- Die Probe enthält Heparin ohne Wissen des Labors. Einige Suchtests werden dadurch sinnlos oder sind nicht interpretierbar.
- Die Probe wurde unzureichend oder zu spät mit der Citratlösung (Antikoagulans) gemischt.
- Das Verhältnis des Antikoagulans zur Blutmenge entspricht nicht exakt dem Verhältnis 1:10. Daraus ergeben sich verfälschte Werte.
- Das Gleiche gilt für extreme Hämatokritwerte. Ab einem Hämatokrit von 60 % muss trotz möglicher Korrekturfaktoren mit einer Verfälschung der Ergebnisse gerechnet werden. 💧

Literatur:

1. Bruhn, Schambeck, Hach-Wunderle. Hämostaseologie für die Praxis, Schattauer 2007

Polycystisches Ovarsyndrom (PCOS)

— Pathogenese und Labordiagnostik der interdisziplinären Erkrankung

Mit einer Prävalenz von 8–13 % ist das PCOS die häufigste endokrinologische Störung der Frauen im gebärfähigen Alter mit Auswirkungen auf die Fertilität, den Stoffwechsel und nicht zuletzt auch auf das psychische Wohlbefinden. Die klinische Symptomatik einer Oligo- oder Amenorrhoe mit Einschränkung der Fertilität, Hirsutismus, Akne, Adipositas und die ursprünglich namensgebenden polycystischen Ovarien können vorliegen.

DR. ANJA-BRITTA SUNDERMANN

Bei einem Großteil der Patientinnen besteht eine Störung der Insulinwirkung (Insulinresistenz), die das PCOS mit dem Metabolischen Syndrom (Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung und Arteriosklerose) verbindet. Dementsprechend haben Frauen mit PCOS ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen wie Koronare Herzkrankung, Myokardinfarkt, Apoplex und arterielle Verschlusskrankheit.

Die 2018 erstellten internationalen Leitlinien der australischen, europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften¹ bauen zur Diagnosestellung weiterhin auf den aus 2003 bekannten Konsensus der Rotterdam-Kriterien² auf. Die Veröffentlichung der nationalen AWMF-Leitlinie ist für Ende 2023 geplant. Gefordert werden bei erwachsenen Patientinnen zwei der drei Kriterien

1. Zyklusstörungen, ovarielle Dysfunktion
2. Hyperandrogenämie, Hirsutismus
3. sonographisches Bild polycystischer Ovarien

Bestehen also Zyklusstörungen und Hyperandrogenämie, ist eine bildgebende Diagnostik nach Leitlinien nicht erforderlich. Dies gilt insbesondere auch für jugendliche Patientinnen, hier wird wegen in der Pubertät physiologischer Reifungsprozesse und Vermeidung von Überdiagnosen bei Verdacht allenfalls ein erhöhtes Risiko für PCOS vorgeschlagen. Eine endgültige Diagnose wird erst acht Jahre nach der Menarche gestellt.

Für die Pathogenese spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, die zu einer Störung der physiologischen Regelkreise im Zyklusgeschehen mit Auswirkungen auf den Metabolismus im Sinne eines Circulus vitiosus führen. Die ovarielle **Hyperandrogenämie** hemmt hypothalamisch die Expression von Progesteronrezeptoren. Dies führt zu einer gestörten negativen Rückkopplung auf die dortige **GnRH-Sekretion und -Pulsatilität** mit der Folge einer **vermehrten Freisetzung von LH** im Verhältnis zu FSH ($LH/FSH > 1$).

LH stimuliert wiederum die Androgensynthese in den Thekazellen des Ovars, was eine **Follikelreifungsstörung** bedingt. In den Granulosazellen des Ovars findet bei PCOS eine vermehrte Synthese von **AMH** statt. Die hierdurch herabgesetzte Aktivität der Aromatase, welche Androgene in Östrogene umwandelt, bewirkt einen weiteren Anstieg der Androgene. Bei ausbleibender Ovulation fehlt der Progesteronanstieg und dessen negative Rückkopplung auf die hypothalamische Gonadotropinsekretion.

Der Hyperandrogenismus führt zu einer **herabgesetzten Insulinsensitivität** der Körperzellen, dies führt reaktiv zu einer **Hyperinsulinämie**, welche auch die Gewichtszunahme begünstigt. Mit fortschreitender Dauer der Hyperinsulinämie kommt es zur β -Zell-Dysfunktion im Pankreas mit erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 oder Gestationsdiabetes. Erhöhte Insulinspiegel führen neben direkter Wirkung auf das Ovar zu einer **verminderten SHBG-Synthese** in der Leber, sodass sich der Anteil freien und damit bioverfügbaren Testosterons im Blut erhöht.



LABORDIAGNOSTIK

wenn möglich am Zyklusanfang

- LH, FSH, Östradiol
- Testosteron, SHBG (zur Berechnung des freien Testosterons und Androgen-Index)
- DHEAS, Androstendion, 17-OH Progesteron
- AMH

Hier sollte beachtet werden, dass unter Einnahme oraler Kontrazeptiva die Hormonwerte diagnostisch nicht verwertbar sind.

LUTEALPHASENDIAGNOSTIK

Zyklustag 20 bis 24

- Östradiol, Progesteron

INSULINRESISTENZ/ METABOLISCHES SYNDROM

mind. 12 h nüchtern, weitere Präanalytik beachten

- HOMA-IR (Glukose/Insulin)
- Orale Glukosetoleranztest, HbA1c
- Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyceride

Das Ausmaß einer möglichen Insulinresistenz sollte bei Diagnosestellung und im Verlauf bestimmt werden. Dazu eignet sich der HOMA-IR-Wert mittels Berechnung aus Nüchternwert der Glukose und basalem Insulinwert³. Die zusätzliche Durchführung eines oralen Glukosetoleranztestes liefert wertvolle Informationen über das Vorliegen einer pathologischen Glukosetoleranz oder eines bereits manifesten Diabetes mellitus.

DIFFERENZIALDIAGNOSTIK

Beim Nachweis erhöhter 17-OH-Progesteronwerte (s.o.) am Zyklusanfang findet sich eine Überlappung mit dem heterozygoten adrenogenitalen Syndrom (hAGS). Extrem selten kommen Androgenproduzierende Tumoren in Betracht. Da das PCOS definitionsgemäß eine **Ausschlussdiagnose** ist, sind darüber hinaus entsprechende weiterführende Laborbestimmungen unerlässlich:

- Prolaktin (Hyperprolaktinämie, Prolaktinom)
- TSH (Hypothyreose)
- Cortisol im Speichel um Mitternacht, Dexamethason-Hemmtest (Cushing-Syndrom) ♦

Literatur:

1. Teede HJ et al. (2018) Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 33(9):1602–1618
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19: 41–7
3. HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Test): (Nüchterninsulin µU/ml x Nüchternglukose mmol/l) dividiert durch 22,5

Hinweis auf ein Overlap-Syndrom zwischen primär-biliärer Cholangitis (PBC) und Autoimmunhepatitis (AIH) Typ 2 bei einer 78-jährigen Patientin

Bei der Patientin waren seit Jahrzehnten erhöhte Gamma-GT- und Alkalische Phosphatase-Werte (GGT zuletzt bis 337 U/L, AP bis 210 U/L) sowie gelegentlich leicht erhöhte Transaminasen (< 70 U/l) bekannt. Die Hepatitis B- und Hepatitis C-Serologie war negativ.

BIRGIT HOLLENHORST

Die einmalig bestimmten Immunglobuline im Januar 2023 zeigten unauffällige Werte für IgG und IgA und ein nur leicht erhöhtes Immunglobulin IgM mit 236 mg/dl (Richtwert 40–230 mg/dl). Der ANA-Titer aus dem Jahr 2013 war hoch bis zu 1:1600 im Immunfluoreszenztest (IFT) mit einem centromeren Zellmuster (AC-3 nach ICAP, AK gegen Centromere sind gelegentlich bei einer PBC zu finden).

Der Immunoblot für autoimmune Lebererkrankungen (Antikörper der IgG-Klasse) zeigte bei der Patientin deutlich positive Autoantikörper (AAK) gegen die Antigene AMA-M2, Sp100 und gp210. Diese sind spezifische AAK für die PBC, gerichtet gegen mitochondriale und nukleäre Antigene. Zusätzlich zeigte der Immunoblot einen weiteren AAK gegen LC-1 (cytosolisches Leber-Antigen Typ 1), ein zytoplasmatisches Antigen, welches für die AIH Typ 2 hochspezifisch ist. Die antimitochondrialen Antikörper (AMA) im Immunfluoreszenztest (IFT) waren ebenfalls deutlich positiv mit 1:3200.

Der verwendete Immunoblot des Diagnostika-Herstellers Euroimmun ist mit neun Antigenen zur qualitativen Bestimmung von AAK beschichtet: AMA-M2 (PDH/ BPO), Sp100, PML, gp210, LKM-1

(Leber-Niere-Mikrosomen), LC-1, SLA/LP (lösliches Leber-Antigen/Leber-Pankreas-Antigen) und Ro-52 (häufiges Vorkommen bei SLA/LP-AAK-positiven AIH-Patienten). Hiermit werden die relevanten AAK für die autoimmunen Lebererkrankungen PBC und AIH und die Overlap-Syndrome zwischen den beiden Entitäten erfasst.

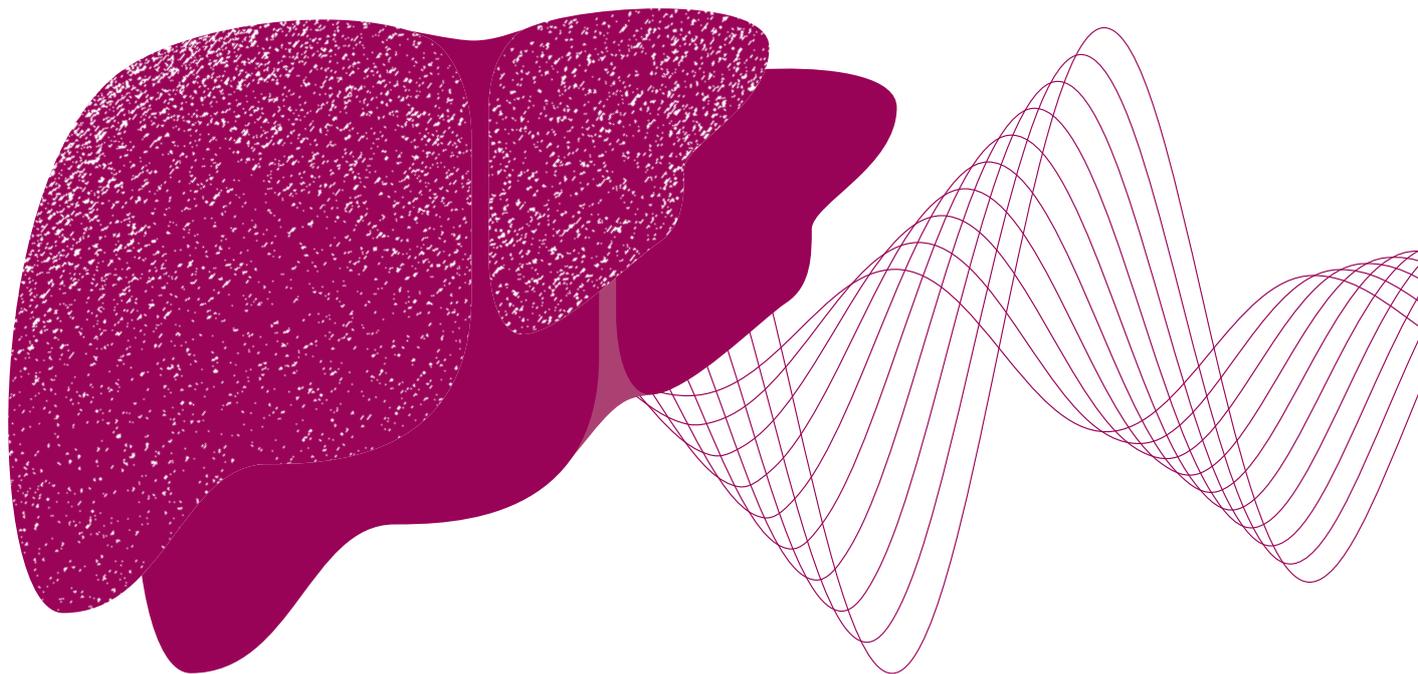
Die SLA/LP-AAK sind hochspezifisch für eine AIH Typ1, haben aber eine niedrige Prävalenz (weitere Untersuchungen bei der AIH Typ 1 sind ANA und ASMA). Zu ca. 10% kommen die SLA/LP-AAK allein ohne den Nachweis von ANA oder ASMA bei der AIH Typ 1 vor. Die AIH Typ 2 ist durch den Nachweis von AAK gegen LKM-1 und LC-1 – entweder isoliert oder in Kombination – charakterisiert. Etwa 10% der AIH-Patienten gehören zu dieser Gruppe, insbesondere Kinder. AAK gegen AMA-M2, Sp100, PML und gp210 weisen auf das Vorliegen einer PBC hin.

PRIMÄR-BILIÄRE CHOLANGITIS (PBC)

Die PBC ist eine chronische, cholestatische, destruiierende Cholangitis, die vor allem Frauen zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr betrifft. Typische

Literatur:

1. Herold M, Conrad K, Sack U (Hrsgg.), Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte, Pabst Science Publishers 2013.
2. Strassburg CP et al., S2k-Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen, AWMF-Reg. Nr. 021–27, Z Gastroenterol 2017; 55: 1135–1226.



Beschwerden sind Müdigkeit, Juckreiz und eine Sicca-Symptomatik. AMA/AMA-M2 positive Patienten entwickeln mit großer Wahrscheinlichkeit eine PBC. AMA treten bei weniger als 1% gesunder Kontrollpersonen auf und fehlen bei nur weniger als 5% der PBC-Patienten. Bei klinischem/histologischem PBC-Verdacht ohne AMA-Nachweis sollten weitere PBC-spezifische AAK untersucht werden. Bei einer PBC kann das Immunglobulin IgM erhöht sein. Ca. 20% der PBC-Patienten zeigen ein Overlap-Syndrom zu anderen Autoimmunerkrankungen, am häufigsten sind dabei eine Thyreoiditis, CREST-Syndrom/Sklerodermie, Sjögren-Syndrom oder eine AIH zu finden.

AUTOIMMUNHEPATITIS (AIH)

Die AIH kann im Kindes- und Erwachsenenalter auftreten und ist durch eine weibliche Dominanz (ca. 80% der Patienten) und einen fluktuierenden Spontanverlauf charakterisiert. Häufig zeigt sich eine Hypergammaglobulinämie für das Immunglobulin IgG. Das klinische Erscheinungsbild reicht von einer asymptomatischen Erkrankung bis hin zu einer fulminanten Hepatitis. Bei effizient therapierten Patienten ist die Langzeit-Überlebensrate gut. Bei unbehandelten Patienten ist eine Leberzirrhose zu erwarten. Bei Erst-

diagnose einer AIH liegt bereits bei ca. einem Drittel der Patienten eine Leberzirrhose vor. Bei dem ersten Schub einer AIH können die relevanten AAK noch fehlen. Es gibt zudem einen geringen Anteil an AAK-negativen AIH-Patienten (ca. 2–10% in Deutschland). Unter immunsuppressiver Therapie können bei Patienten in Remission die AAK negativ werden. Der zusätzliche Nachweis von antimitchondrialen Antikörpern ist immer verdächtig auf das Vorliegen eines **Overlap-Syndroms zwischen AIH und PBC**. Bei einem Overlap-Syndrom können IgG und IgM erhöht sein. Die AIH ist häufig assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom und SLE.

Die Sicherung einer AIH beruht auf einer Ausschlussdiagnostik und dem Zusammenführen von diagnostischen Charakteristika, da bis heute ein beweisender diagnostischer Test fehlt. ♦

Das Labor 28-Magazin ist eine Publikation der
Labor 28 Management GmbH
Mecklenburgische Str. 28
14197 Berlin

Tel.: 030 82093-330
Fax: 030 82093-301
info@labor28.de
www.labor28.de

Verantwortlich für den Inhalt:
Dr. med. Michael Müller (Geschäftsführer)

Ausgabe: Juni 2023



Gedruckt auf 100 % Altpapier aus verantwortungsvoller Waldwirtschaft