

Referate aus Zeitschriften

Haemoglobin A₁ and diabetes: a reappraisal

Editorial

Brit. Med. J. 281, 1304–1305 (1980)

Das Editorial faßt die wichtigsten bekannten Ergebnisse über das Hämoglobin A₁ mit seinen Komponenten zusammen. Sein Schwerpunkt liegt aber in der Aufdeckung von Fehlerquellen, die durch unspezifische Einflüsse auf die Konzentration des Hämoglobin A₁ und durch methodische Variationen bedingt sind.

In zahlreichen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß HbA₁ bei Diabetikern mit früheren Tagesprofilen korreliert. Diese Aussage betrifft vorwiegend die etwa vier bis zwölf Wochen zurückliegenden Blutzuckerwerte. Damit spiegelt dieser Parameter die Einstellung des Diabetes auch in früheren Zeitabschnitten wider und scheint demnach ein brauchbares Maß für die Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellage zu sein. Es kann bei Entscheidungen über die weitere Therapie zusätzlich berücksichtigt werden.

Trotz dieser eindeutigen Ergebnisse zahlreicher Autoren gibt es einige kritische Stimmen, die auf die zahlreichen Fehlerquellen für die Interpretation der HbA₁-Werte hinweisen.

Eine wichtige Fehlerquelle ist die Beobachtung, daß die Konzentration des HbA₁ und ihre Änderungen nicht allein von der Glukosekonzentration abhängt, sondern auch von der Lebensdauer und der Umsatzgeschwindigkeit der Erythrozyten. Da das HbA₁ während der gesamten Lebensdauer der roten Blutzellen glykosidiert wird, vermindert ein hoher Umsatz dieser Zellen die mögliche Reaktionszeit und setzt damit die Konzentration dieses Parameters herab. Dieser Effekt tritt auf bei hämolytischen Anämien, Hämoglobinopathien und Hämochromatosen. Bei letzteren ist die regelmäßige Blutentnahme aus therapeutischen Gründen als Ursache anzusehen. Patienten mit Eisenmangelanämie haben daher sehr hohe HbA₁-Werte.

Der HbA₁-Anteil des Hämoglobin wird nicht nur durch langfristige Blutglucosespiegel, sondern auch durch schnelle Schwankungen beeinflusst. Unter sehr hohen Blutzuckerkonzentrationen steigt auch der HbA₁-Anteil innerhalb weniger Stunden erheblich an. Diese Änderungen werden aber durch ein im ersten Schritt der Glykosidierung entstehendes Produkt vorgetäuscht. Es soll sich um eine bei der Koppelung von Glucose an Valin entstehende Schiff'sche Base handeln. Da dieses Produkt instabil ist, bildet sich der Anstieg bei abfallenden Blutzuckerspiegeln rasch zurück. Solche Abfälle werden unter Insulininfusionen beobachtet, langsamere Veränderungen unter der üblichen Therapie mit Insulininjektionen. Ähnliche schnelle und reversible Konzentrationsänderungen werden bei Inkubation von Erythrozyten mit Glucose *in vitro* beobachtet.

Während unter normalen Bedingungen die HbA₁-Komponente des Hämoglobin einen Anteil von 4–8% ausmacht, entsteht durch die instabile Fraktion ein zusätzlicher Anteil von bis zu 3%.

Weitaus größere Fehlermöglichkeiten werden durch die Variationen der Bestimmungsmethoden hervorgerufen. Da Standards fehlen, sind die Ergebnisse der verschiedenen Bestimmungsmethoden nur schwer vergleichbar. Auch die als Referenzmethode empfohlene säulenchromatographische Trennung hat zahlreiche Fehlerquellen, z. B. Temperaturschwankungen während der Elution. Zeit und Aufbewahrung der Blutproben vor der Analyse beeinflussen die HbA₁-Konzentration.

Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, sollten die Methoden der HbA₁-Bestimmung standardisiert werden. Verfahren für die Gewinnung und Aufbewahrung der Blutproben und Entfernung der instabilen Fraktion müßten beschrieben werden. Unter Berücksichtigung aller beschriebenen Einflußfaktoren kann HbA₁ als guter und klinisch relevanter Parameter der Diabeteskontrolle betrachtet werden.

R. E. □

Laboratory Test in Clinical Immunology: A Critique

R. L. Dawkins, J. B. Peter

Departments of Clinical Immunology, Royal Perth Hospital Queen Elizabeth II Medical Centre, Perth, Western Australia Clinical Immunology Laboratories Inc., Santa Monica, California

Am. J. Med., Vol. 68, S. 3 (1980)

Es wird festgestellt, daß die Zahl der Methoden im klinischen Laboratorium mehr und mehr ansteigt, so daß es zu einer Überbelastung des Laborpersonals kommt. Als eine der Ursachen hierfür sehen die Verfasser die Diskrepanz zwischen Anwendung und Bewertung einer Methode an. Während viele Aktivitäten auf die Entwicklung neuer Methoden gerichtet sind, besteht wenig Interesse an einer kritischen Prüfung des diagnostischen Werts einer Methode.

Die Verfasser stellen zur Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft einer Methode vier Kriterien auf:

1. Tests, bei denen ein positives Ergebnis die Diagnose bestätigt und ein negatives diese ausschließt.
2. Tests von hoher Empfindlichkeit, bei denen ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt. Positive Ergebnisse dagegen sind unspezifisch und können unter verschiedenen Bedingungen auftreten.
3. Tests von hoher Spezifität, die bei negativem Ergebnis die Diagnose ausschließen. Jedoch kann das Ergebnis negativ sein, obwohl die betreffende Krankheit vorliegt.
4. Suchmethoden mit geringer diagnostischer Aussagekraft, die weder empfindlich, noch spezifisch sind.

Die Bewertung einer neuen Labormethode wird an einigen Beispielen dargestellt:

HLA B27 bei ankylosierender Spondylitis

Aus der Tatsache, daß die Mehrzahl der Patienten mit ankylosierender Spondylitis HLA-B27 besitzen, leiten manche Ärzte die Schlußfolgerung ab, der Nachweis des Antigens bestätige die Diagnose. Um diese Hypothese zu beweisen, sind Prüfungen der Empfindlichkeit und Spezifität dieser Methode erforderlich. Hierzu gibt es in der Literatur folgende Ergebnisse:

In einer kaukasoiden Bevölkerung besitzen 5–10% aller Personen das HLA-B27, d. h. 5000–10 000/100 000. Die Prävalenz der ankylosierenden Spondylitis liegt aber in der Größenordnung von 50/100 000. Daraus geht klar hervor, daß nur ein geringer Teil der Antigen-Träger eine solche Krankheit entwickeln können.

Einige Untersucher vermuten, daß zusätzlich bei etwa 25% der HLA-B27 positiven Personen eine latente Erkrankung vorliegt. Die Verfasser selbst haben bei 3000 gesunden Personen eine HLA-Typisierung vorgenommen. Dabei fand sich unter 139 HLA-B27-positiven Probanden kein einziger Fall von ankylosierender Spondylitis. Der Voraussagewert der Methode ist demnach als gering zu betrachten. Der wirkliche Wert der Untersuchung liegt in der Aussage, daß bei einem negativen Ausfall die Diagnose ausgeschlossen werden kann. Daher ist in zweifelhaften Fällen ein negatives Testergebnis für den behandelnden Arzt von diagnostischer Bedeutung.

Antinukleäre Antikörper bei Lupus Erythematoses

Antinukleäre Antikörper sind unter verschiedenen Bedingungen nachweisbar, in einem gewissen Prozentsatz auch bei gesunden Personen. Da alle Patienten mit unbehandeltem Lupus Erythematoses ANA besitzen, schließt ein negatives Ergebnis die Diagnose aus. Ein positives Ergebnis läßt aber eine Vielzahl von Diagnosen zu und ist auch bei Gesunden möglich. Zur besseren Beurteilung sind Titerbestimmungen zu empfehlen. Leider gibt es aber keine sichere Titerhöhe, die eine Grenze zwischen Patienten mit LE und solchen mit anderen Erkrankungen zeigt. Ein willkürlich festgelegter Grenzwert beeinflusst

die Zahl falsch positiver oder falsch negativer Ergebnisse. Manche Laboratorien bestimmen bei einer Verdachtsdiagnose auf LE zunächst als Suchtest die ANA und schließen dann spezifische Untersuchungen an (Anti-DNA, C4-Komplement). Jedoch ist die Sicherheit der Aussagekraft dieser Kombination von Untersuchungsmethoden bei LE noch nicht ausreichend geprüft.

Anti-acetylcholin-Rezeptoren und Myasthenia gravis

Der Test ist das klassische Beispiel einer „idealen“ Methode. Mehr als 90% aller Personen mit Myasthenia gravis sind Träger solcher Antikörper. Seltener fällt der Test bei der juvenilen kongenitalen Form positiv aus. Eigene Untersuchungen der Autoren zeigten, daß die latente Form der Myasthenie in der Bevölkerung häufiger ist als allgemein angenommen wird, so daß die Forderung nach einem Screening-Test berechtigt ist. Epidemiologische Studien lassen aber die Anwendung der aufwendigen Bestimmung der Antiacetylcholin-Rezeptoren als Suchtest nicht sinnvoll erscheinen. Auch bei einer geringen Prävalenz der Erkrankung (z. B. 50/100 000) wären mehr

falsch positive als richtig positive Ergebnisse zu erwarten. Der Wert der Methode liegt daher in der Sicherung der Diagnose bei berechtigtem klinischen Verdacht.

Schlußfolgerungen

Immunologische Methoden sind geeignet, den Kliniker mehr zu verwirren als zu unterstützen, wenn Sensitivität und Spezifität der einzelnen Methoden nicht bekannt sind. Bei Fehlen geeigneter Forschungsergebnisse gibt erst eine lange Periode der Erfahrung die Sicherheit der richtigen diagnostischen Einschätzung eines Ergebnisses. Bei der Beurteilung des Ergebnisses ist sicher der klinisch tätige Arzt dem Laborarzt überlegen, da er die zur Beurteilung notwendiger zusätzlichen Daten besitzt. Auf Grund seiner großen Erfahrung kann er bei genügend langer Prüfung Aussagen über den Test festlegen. Jedoch hat auch der klinische Pathologe die Möglichkeit einer kritischen Evaluierung einer Methode, da ihm ein sehr großes Zahlenmaterial vorliegt und er mit Unterstützung des Klinikers in der Lage ist, dieses statistisch auszuwerten. □

Kurzreferate

Kongreß für Laboratoriumsmedizin in Berlin vom 3. 5. bis 7. 5. 1981

Laboratoriumsmedizinische Untersuchungen in der gynäkologisch-endokrinologischen Diagnostik

Endokrinologische Überwachung in der Schwangerschaft

R. Goebel

Bevor der diagnostische Wert einer Überwachungsmethode beurteilt werden kann, sollten die Zuverlässigkeitskriterien geprüft und die physiologischen Variationen an einem Normalkollektiv gesichert worden sein.

Bei der endokrinologischen Überwachung in der Schwangerschaft unterscheiden wir zwischen den biochemischen Parametern, die in der Früh- und denen, die in der Spätgravidität eingesetzt werden sollten:

1. Frühgravidität

Fallen die Produktionsraten der plazentaren Proteine hCG, hPL und SP₁, sowie die der Ovarialhormone Progesteron und Östradiol-17 β deutlich ab, ist die Wahrscheinlichkeit eines unvermeidlichen Abortes groß. Mit Serumbestimmungen ist diese Voraussage mit einer höheren Zuverlässigkeit zu machen als mit Urinuntersuchungen. Allerdings sollte weder aus Einzelwerten noch aus Serienbestimmungen *allein* der Entschluß zur Beendigung einer Schwangerschaft gezogen werden; denn selbst bei dem relativ zuverlässigen hormonalen Parameter, dem hPL, werden etwa bei 20% der Abortus-imminens-Fälle niedrige hPL-Konzentrationen gefunden, ohne daß später ein Abort eintritt. Die übrigen plazentaren Proteine (CAP, HSAP, 17 β -Hydroxy-steroid-oxydoreductase), Östriol und AFP sind bei der gestörten Frühgravidität in ihrer Wertigkeit als diagnostischer Parameter den anderen unterlegen.

Eine gesonderte Stellung unter den hormonalen Überwachungsmethoden nimmt das Alphafetoprotein (AFP) ein. Dieses Glykoprotein ist für die Vorhersage fetaler Mißbildungen im Bereich der Neuralleiste, insbesondere im Rahmen der pränatalen Diagnostik, entscheidend geworden.

2. Spätschwangerschaft

Vor allem die Urin- und Serumöstrogenbestimmungen, z. T. auch hPL-Bestimmungen, sind in den letzten Jahren hinsichtlich Zuverlässigkeitskriterien und Praktikabilität so ausgereift, daß sie erstrangig als endokrinologische Überwachungsmethoden bei der Bewertung einer vorzeitigen Beendigung der Gravidität aus kindlicher Indikation eingesetzt werden sollten.

Während die hPL-Bestimmung vor allem Hinweise auf plazentare Störungen gibt, ist die Östrogenbestimmung, insbesondere bei kindlichen Indikationen wie drohende oder bestehende intrauterine Wachstumsretardierung, drohende intrauterine Schädigung bei Diabetes mellitus der Mutter, drohende intrauterine Schädigung bei Übertragung und bei verschiedenen Anämieformen indiziert. Andere endokrinologische Parameter wie hCG, hitzestabile alkalische Phosphatase, Cystin-Aminopeptidase u. a. haben sich als Überwachungsmethoden in der Geburtshilfe nicht durchsetzen können. □