

Akute-Phase-Proteine: Grundlagen und diagnostische Bedeutung

Acute Phase Proteins: Fundamentals and Diagnostic Significance

J. T. Whicher^{1,2}

Zusammenfassung: Die Akute-Phase-Proteine stellen eine Familie von Schutzproteinen dar, deren Konzentration im Plasma bei Entzündungen und Gewebeschäden ansteigt. Ihre Synthese erfolgt in der Leber als Antwort auf die Freisetzung von Zytokinen durch Makrophagen und einige andere Zellen. Sie sind ein Teil einer umfassenden Akute-Phase-Reaktion, die das „innere Milieu“ bei Entzündungen verändert und auch Fieber, Immunzell-Aktivierung und endokrine Veränderungen umfaßt. Die Bestimmung von Akute-Phase-Proteinen im Plasma hat sich bei der Diagnose und Überwachung von Entzündungen in vielen klinischen Fällen als wertvoll erwiesen.

Schlüsselwörter: Akute-Phase-Proteine; Akute-Phase-Reaktion; Entzündung; C-reaktives Protein/Plasma.

Summary: The acute phase proteins are a family of protective proteins whose plasma concentration increases during inflammation and tissue damage. They are synthesised in the liver in response to cytokines released by macrophages and some other cells. They form part of a wider acute phase response which alters the milieu interieur in inflammation and includes fever, activation of immune cells and endocrine changes. The measurement of the acute phase proteins in the plasma has proved to be of value in detecting and monitoring inflammation in a wide range of clinical conditions.

Keywords: Acute-Phase Reaction; Acute-Phase Proteins; Inflammation; C-reactive Protein/plasma.

Geschichtlicher Hintergrund

Veränderungen von Plasmaproteinen in Verbindung mit Entzündungen wurden zum ersten Mal 1914 durch *Von den Velden* erkannt, der einen Anstieg der Fibrinogenkonzentration nach experimenteller Entzündung bei Tieren beschrieb [1]. 1921 fand *Fahreus*, daß das erhöhte Fibrinogen im Plasma die Aggregation und Sedimentation roter Blutzellen bei Menschen verändert und daß dies zur Diagnose von Entzündungen benutzt werden kann [2]. Seine Arbeit führte schließlich zur Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) als Entzündungstest, die bis heute in verschiedenen Varianten Anwendung findet. 1930 entdeckten *Tillet* und *Francis* im Plasma von Patienten mit Pneumokokken-Pneumonie ein Protein, welches das C-Polysaccharid, eine Polysaccharid-Komponente der Pneumokokken-Zellwand, präzipitiert. Sie nannten es „C-reaktives Protein“ (CRP) und konnten es in der akuten Phase verschiedener entzündlicher Erkrankungen nachweisen. Danach wurden weitere Proteine beschrieben, deren Konzentration bei Entzündungen zunimmt; sie wurden als Akute-Phase-Proteine bekannt [4-6]. Seitdem in den 1980er Jahren erkannt wurde, daß diese Reaktion Teil einer verbreiteten systemischen Antwort auf eine durch Zytokine vermittelte Entzündung ist, kam die Bezeichnung „Akute-Phase-Reaktion“ in Gebrauch.

Biologische Rolle der Akute-Phase-Reaktion

Entzündungen als Ergebnis aller Arten von Gewebeschäden werden von systemischen neuroendokrinen und metabolischen Veränderungen begleitet, die unter der Sammelbezeichnung „Akute-Phase-Reaktion“ bekannt sind. Die Reaktion ist am stärksten bei Vorliegen einer bakteriellen Infektion ausgeprägt, weniger bei viraler Ursache. Sie tritt im allgemeinen auch in Verbindung mit malignen Erkrankungen auf, wobei sie entweder auf Begleitinfektion, auf Entzündung oder seltener auf Zytokin-Freisetzung durch den Tumor zurückzuführen ist. Die Veränderungen umfassen Fieber, Schlaf, ACTH- und Cortisol-Freisetzung, B- und T-Zell-Aktivierung sowie veränderte hepatische

¹ Research School of Medicine, University of Leeds, UK

² Korrespondenzadresse: J. T. Whicher, M.A., M.B.BChir., Msc., FRCPath., Rush House, Deighton, York YO4 6HG. Fax +44-1904-728522

Eingegangen: 5. Juli 1996

Deutsche Übersetzung: Dr. Klaus Störko, D-35041 Marburg

Synthese einer Reihe von Plasmaproteinen, den „Akute-Phase-Proteinen“.

Bei der Evolution hat sich dieses reaktive Verhalten der Proteine bei den meisten, wenn nicht allen, Wirbeltieren erhalten, indem ihre Leber unter diesen Bedingungen eine geänderte Produktionsleistung für einige Plasmaproteine aufweist. Die Annahme, daß diese Reaktion ein Anpassungsprozeß ist, der das „innere Milieu“ optimal für Entzündung und Heilung konditioniert, wird weithin geteilt. Allerdings ist die genaue Rolle der Proteine bei den Prozessen, die dem Gewebeschaden folgen, schwierig zu ermitteln, da die Entzündung ein komplexer Vorgang ist und da es Schwierigkeiten bereitet, die Konsequenzen einer pharmakologischen Manipulation der biochemischen Abläufe klar darzulegen. Der Anstieg der Konzentration dieser Proteine im Plasma zeigt jedoch wahrscheinlich einen bedeutsamen physiologischen Mechanismus auf, der für eine gesteigerte Zufuhr wichtiger regulatorischer Moleküle an die Stätte der Gewebeverletzung sorgt. Dort regulieren sie entweder die Art der Entzündung, die lokale Immunantwort und die Reparatur, oder sie ergänzen solche Proteine, die beim Entzündungsprozeß rasch verbraucht werden. Den meisten bekannten Akute-Phase-Proteinen können Funktionen zugeordnet werden, und sie scheinen verschiedenartige Aufgaben bei der Entzündung zu erfüllen [7].

Proinflammatorische Proteine, die verschiedene Aspekte der Entzündung vermitteln, umfassen die Komplement-Proteine, Plasminogen, Kallikrein und die Gerinnungsfaktoren. Wenn CRP an geeignete Liganden wie geschädigte Zellmembranen, DNA- und Zellkernfragmente, Bakterien und Pilze gebunden ist, kann es Komplement aktivieren. Eine Modulation der Reaktion wird durch Inhibitoren der Komplement- und Gerinnungs-Aktivierung wie C1-Inaktivator (C1-INH), Faktor I, Faktor H, Antithrombin III und α_2 -Antiplasmin bewerkstelligt. Proteolytische Enzyme, die während der Phagozytose aus Leukozyten freigesetzt werden und dann Entzündungen verstärken und weitere Gewebeschäden verursachen könnten, werden durch Protease-Inhibitoren wie α_1 -Antitrypsin und α_1 -Antichymotrypsin *inhibiert*. Zellbestandteile aus geschädigtem Gewebe oder aus Makrophagen werden *beseitigt* durch Moleküle wie das Hämoglobin-bindende Haptoglobin, CRP, welches DNA und Zellmembrantrümmer zur Entfernung durch Phagozytose opsonieren kann, und Serum-Amyloid A-Protein, das die Clearance von Cholesterin aus der Zellmembran von Makrophagen steigert. Die *Immunmodulation* der lokalen und systemischen Immunantwort kann durch saures α_1 -Glykoprotein bewirkt werden, dessen Aminosäuresequenz eine Homologie mit den Immunglobulinen aufweist und das auf der Zellmembran von Lymphozyten exprimiert

wird. Mehrere Akute-Phase-Proteine sind wichtig für *Reparatur und Rückbildung*. α_1 -Antitrypsin und α_1 -Antichymotrypsin werden in einer regelmäßigen Folge auf der Oberfläche neuentstandener elastischer Fasern abgelagert; saures α_1 -Glykoprotein fördert das Wachstum von Fibroblasten. So kann man sich die Akute-Phase-Reaktion als eine physiologische Antwort vorstellen, die für eine erhöhte Konzentration der für die Entzündung wichtigen Proteinen in Blut und Gewebe sorgt, von denen viele bei der Ausführung ihrer Aufgaben in aktiven Prozessen verbraucht werden.

Entstehung der Akute-Phase-Reaktion

Homburger zeigte 1945, daß ein ‚löslicher Faktor‘ aus dem Eiter von sterilen Abszessen nach Injektion bei gesunden Hunden zu einem Anstieg des Plasma-Fibrinogens führt. In den 1960er und 1970er Jahren wurde ein Protein aus weißen Blutzellen, der endogene Leukozyten-Mediator, ausgiebig erforscht. Dieses partiell gereinigte Material zeigte mehrere Eigenschaften bei Entzündungen, u.a. die Anregung der Synthese von Akute-Phase-Proteinen sowie Fieber. Die „Zytokin-Revolution“ der 1980er Jahre führte zu der Annahme, daß diese Aktivität großenteils oder völlig auf dem kurz zuvor erstmals beschriebenen Molekül Interleukin 1 beruht. Viele Untersuchungen in den 1990er Jahren zeigten, daß die Konzentrationsänderung der Akute-Phase-Proteine im Plasma hauptsächlich auf Änderungen der Transkriptionsrate von Genen innerhalb der Hepatozyten zurückzuführen ist, der überwiegenden Quelle für Akute-Phase-Proteine. Die für das Anschalten der Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber verantwortlichen Zytokine wurden *in vitro* unter Verwendung von primären und aus Tumoren gewonnenen Hepatozyten in Gewebekulturen untersucht. Dabei wurde die Proteinproduktion gemessen, und es ließen sich Änderungen in der Genexpression feststellen.

Die Zytokinmediatoren lassen sich in vier größere Gruppen einteilen. Die Interleukin 1-Gruppe der Zytokine (Interleukin 1 und der Tumor-Nekrose-Faktor) leitet die Synthese sogenannter Typ 1-Akute-Phase-Proteine ein, zu denen saures α_1 -Glykoprotein, Serum-Amyloid A-Protein, CRP und die Komplement-Komponente C3 gehören.

Die Interleukin 6-Familie der Zytokine (Interleukin 6, Interleukin 11, Leukämie-Inhibitor-Faktor, Onkostatin M und der Ziliar-Neutrophil-Faktor) induziert die Synthese von Typ 2 / Interleukin 6-spezifischen Akute-Phase-Proteinen: Fibrinogen, α_1 -Antitrypsin, α_1 -Antichymotrypsin, Haptoglobin, Hämopexin und Coeruloplasmin. Diese Zytokine besitzen einen schwachen induktiven Effekt gegenüber Typ 1-Akute-Phase-Proteinen und wirken auch mit Interleukin 1 und Tumor-Nekrose-Faktor bei der Produktionssteigerung der Typ 1-Akute-Phase-Proteine zusammen. Die Interleukin 1-Gruppe der Zytokine be-

Nicht standardisierte Abkürzungen: BSG, Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit; CRP, C-reaktives Protein

einflußt die Produktion von Typ 2-Akute-Phase-Proteinen dagegen nicht und erhöht auch nicht die Wirkung der Interleukin 6-Familie der Zytokine, obwohl Interleukin 1 mit Interleukin 6 in Wechselwirkung tritt, um die Fibrinogen-Genexpression zu inhibieren.

Glukokortikoide können die Bildung einiger der Akute-Phase-Proteine stimulieren, insbesondere bei Ratten. Beim Menschen dagegen besteht ihre Rolle in der Wirkungssteigerung aller Zytokine. Die Wachstumsfaktoren Insulin, Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor, Leber-Wachstumsfaktor, Fibroblasten-Wachstumsfaktor und Transformations-Wachstumsfaktor _ modifizieren die Antwort der Leberzellen auf die bereits angeführten Akute-Phase-Protein-induzierenden Zytokine. Die meisten dieser regulatorischen Effekte erfolgen auf der Transkriptionsebene, aber eine veränderte Stabilität oder Prozessierung von mRNA und Glykosylierung können von Bedeutung sein [8].

Es wurde vermutet, daß der Konzentrationsabfall im Plasma bei den sogenannten negativen Akute-Phase-Proteinen auf Flüssigkeitsaustritt vom vaskulären in den extravaskulären Raum oder auf verstärkten Abbau zurückzuführen ist. Neuere Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, daß Interleukin 1, Interleukin 6 und der Tumor-Nekrose-Faktor in der Lage sind, die Transkription der Gene für Albumin und möglicherweise weitere Akute-Phase-Proteine zu vermindern [9].

Die Entzündungs-Zytokine stammen aus einer Vielzahl von Zellen, aber Makrophagen und T-Zellen sind neben Gewebezellen wie Fibroblasten, Endothelzellen und Epithelzellen die Hauptquellen. Der wesentliche Anstoß zur Bildung von Akute-Phase-Proteinen kommt daher von der Vermehrung und Akti-

vierung von Makrophagen. Dies geschieht bei jeder Art von Entzündung, am stärksten jedoch, wenn Makrophagen bei Sepsis der Einwirkung bakterieller Endotoxine ausgesetzt werden. Bei einigen pathologischen Prozessen können andere Zellen Mediatoren freisetzen, die zu einer Akute-Phase-Reaktion führen; insbesondere können maligne Zellen Interleukin 6 in genügender Menge produzieren und damit einen meßbaren Konzentrationsanstieg der Akute-Phase-Proteine verursachen.

Welche Proteine sollten als Akute-Phase-Proteine angesehen werden?

Kushner definierte die Akute-Phase-Proteine als Proteine, deren Konzentration bei Entzündungen um 25% oder mehr ansteigt [10]. Im Hinblick auf unser gegenwärtiges Verständnis der Reaktion ist wahrscheinlich eine Begrenzung auf diejenigen Proteine sinnvoll, die spezifisch durch die bereits erwähnten Zytokine induziert werden und Veränderungen bei Entzündungen und Gewebeschäden zeigen (Tab. 1). Damit werden Proteine wie Ferritin, β_2 -Mikroglobulin und alkalische Phosphatase ausgeschlossen, die bei Entzündungen als ein Ergebnis andersartiger Prozesse vermehrt sein können. Interessanterweise sind die negativen Akute-Phase-Proteine hauptsächlich Transportproteine wie Albumin, Retinol-bindendes Protein, Transferrin und Präalbumin (Transthyretin). Die Konzentrationsänderungen im Plasma sind von einem Protein zum anderen unterschiedlich und spiegeln die Auslösung durch die verschiedenen Zytokine, durch

Tabelle 1 Die wichtigsten Akute-Phase-Proteine

Protein	Normale Konzentration im Plasma [g / l]	Tyische Konzentration im Plasma bei Entzündung [g / l]	Reaktionszeit [h]
Gruppe I			
Erhöhung bis 1000x			
CRP	0,00007-0,008	0,4	6-10
Serum-Amyloid A-Protein	0,001-0,030	2,5	6-10
Gruppe II			
Erhöhung 2-4x			
α_1 -Antichymotrypsin	0,5-1,4	3,0	10
α_1 -Antitrypsin	0,3-0,6	7,0	24
saures α_1 -Glycoprotein	1,0-2,0	3,0	24
Haptoglobin	1,0-3,0	6,0	24
Fibrinogen	2,0-4,5	10	24
Gruppe III			
Erhöhung etwa 50%			
Coeruloplasmin	0,15-0,6	2,0	48-72
C3	0,55-1,2	3,0	48-72
C4	0,2 -0,5	1,0	48-72

Modifiziert nach *Kushner und Mackiewicz* [10].

die Molekülgröße, durch das Verteilungsvolumen und durch veränderte Abbauprozesse wider. Es ist von großer Bedeutung, daß einige Akute-Phase-Proteine wie Komplement-Komponenten und Gerinnungsfaktoren im Laufe ihrer Wirkung aktiv abgebaut werden und daß ihre Konzentration im Plasma niedriger ist, als unter pathologischen Zuständen zu erwarten. Dieses Phänomen ist als ‚disharmonische‘ Reaktion bekannt.

Beziehung zwischen Akute-Phase-Reaktion und Erkrankung

Die Akute-Phase-Proteine sind bei Entzündungen nach Trauma, Gewebsnekrose, immunologisch bedingtem Schaden (z.B. Autoimmun- oder Immunkomplex-Erkrankung), sowie viraler und bakterieller Infektion vermehrt. Akute-Phase-Reaktionen treten bei einigen malignen Erkrankungen auf; Beispiele sind die Hodgkin-Erkrankung, das Nierenkarzinom und das multiple Myelom. Die erforderlichen Kriterien, um eine Erfassung der Akute-Phase-Reaktion zum Nachweis und zur Verlaufskontrolle von Erkrankungen nutzen zu können, sind optimale Empfindlichkeit und ein klare Beziehung zur Masse oder Aktivität des entzündeten Gewebes. Darüber hinaus sollte der Anstieg des Markers in einem geeigneten zeitlichen Zusammenhang stehen und nicht durch solche Medikamente beeinflusst werden, die nicht direkt den Entzündungsprozeß verändern. Das Vorliegen einer ‚disharmonischen Reaktion‘ kann durch Messen eines Proteinprofils erfaßt werden und zum Nachweis von Entzündungskomplikationen dienen.

Kinetik der Akute-Phase-Reaktion

Anstiegsgeschwindigkeit, relative Zunahme und Abfallrate der Konzentration der einzelnen Akute-Phase-Proteine im Plasma variieren erheblich. Im allgemeinen zeigen die Proteine mit dem stärksten Anstieg, wie CRP und Serum-Amyloid A-Protein, auch den schnellsten Abfall [11]. Bei einer Verletzung z.B. ist CRP nach 6 bis 8 Stunden deutlich angestiegen, erreicht ein Maximum nach 48 Stunden und fällt danach mit einer Halbwertszeit von 48 Stunden ab (Abb. 1). Beim Nachweis akuter Ereignisse wie Sepsis ist der schnelle Abfall wünschenswert, aber bei chronischen oder remittierenden Erkrankungen mit Rückfällen, wie rheumatoider Arthritis, kann eine einzelne Bestimmung nicht das ganze Geschehen widerspiegeln (etwa wie eine einzelne Blutglukose-Bestimmung nicht den ganzen Verlauf beim Diabetes erhellt). Hier kann eine Bestimmung wie die langsamer ansprechende BSG nützlicher sein. Wie bei jeder Labormethode ermöglicht höhere Empfindlichkeit einen frühzeitigeren Nachweis der Erkrankung, und der Einfluß von Impräzision der Methode ist weniger signifikant. Die Empfindlichkeit der Akute-Phase-Proteine ist sehr

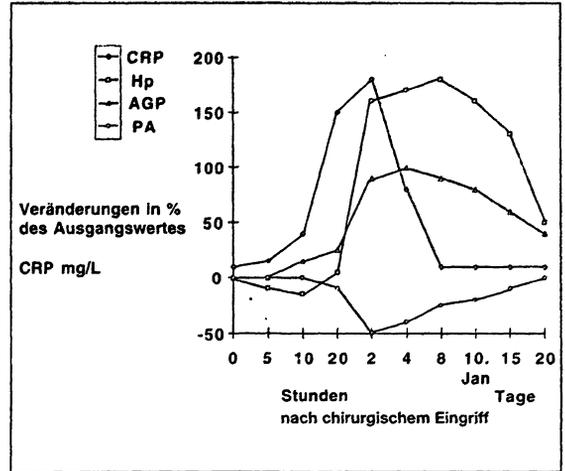


Abbildung 1 Veränderungen der Akute-Phase-Proteine nach einem chirurgischen Eingriff zu Darstellung der Kinetik für verschiedene Proteine (Daten aus [4] und [7]). HP = Haptoglobin; AGP = saures α_1 -Glykoprotein; PA = Präalbumin (Transthyretin). Mit Genehmigung aus [76].

unterschiedlich; CRP und Serum-Amyloid A-Protein reagieren weitaus am empfindlichsten. Serum-Amyloid A-Protein ist bei geringfügigen Entzündungen öfter über den Referenzbereich hinaus erhöht als CRP, obwohl beide Proteine erhebliche Konzentrationsänderungen zeigen [12]. Da beide Proteine sehr empfindlich sind, steigen ihre Werte bei harmlosen Entzündungen wie Erkältungen [13] und bei geringfügigen Gewebeschäden wie durch einen Marathonlauf [14] oder durch Rauchen [15] an. Die Verteilung der CRP-Werte in der Bevölkerung ist sehr breit und ungleichmäßig, möglicherweise infolge einer genetischen Prädisposition zur Bildung variierender Mengen dieses Proteins [16,17]. Daher sind für Untersuchungen, die hohe Sensitivität erfordern, individuelle Basiswerte erforderlich. Bei bakteriellen Infektionen scheint die Reaktion stärker zu sein als bei Entzündungen anderen Ursprungs. Es wird vermutet, daß dies auf die hohe Wirksamkeit bakteriellen Endotoxins (Lipopolysaccharid) bei der Zytokin-Freisetzung aus Makrophagen zurückzuführen ist.

Erkrankungs-Spezifität der Akute-Phase-Reaktion

Das Konzept der Spezifität ist problematisch, wenn es auf Proteine angewendet wird, die eine Reihe pathologischer Prozesse von bakteriellen Infektionen bis hin zur Autoimmumentzündung anzeigen. Zu ihrer sinnvollen Anwendung sollte vielmehr eine direkte Beziehung zu einem dieser Prozesse bestehen. Wenn Akute-Phase-Proteine zur Diagnose einer bestimmten klinischen Situation, z.B. einer intrauterinen Infektion oder einer Transplantat-Abstoßung, herangezogen werden, liegt die Spezifität kaum höher als bei 70 bis 85%, da ein zur Entzündung führender begleitender pathologischer Prozeß die Regel ist; bei der Trans-

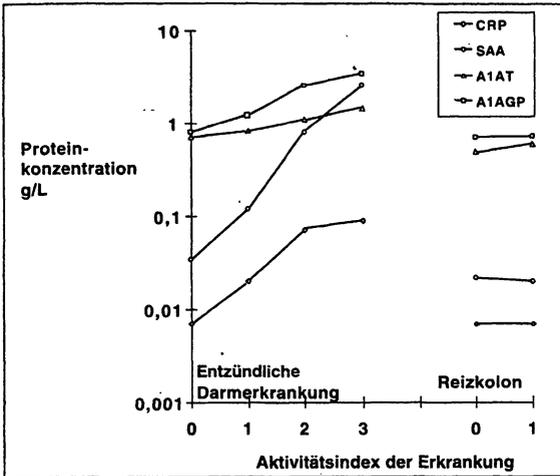


Abbildung 2 Veränderung der Akute-Phase-Proteine bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) und mit Reizkolon zur Darstellung ihres Wertes zum Nachweis von Organerkrankungen und ihrer Beziehung zur Aktivität von entzündlichen Erkrankungen (Daten aus [3]). SAA = Serum-Amyloid A-Protein; AAT = α_1 -Antitrypsin; AGP = saures α_1 -Glykoprotein. Mit Genehmigung aus [76].

plantat-Abstoßung treten z.B. häufig infolge der Immunsuppression gleichzeitig Virusinfekte auf.

Damit mit Hilfe eines Akute-Phase-Proteins eine Prognose bewertet oder die Behandlung entzündlicher Erkrankungen überwacht werden kann, muß die Konzentration im Plasma in direkter Beziehung zu der Aktivität der Entzündung oder zu der Menge des entzündeten Gewebes in Beziehung stehen. Bei akuten Zuständen wie Sepsis ist dies gewöhnlich der Fall; bei chronischen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn ist die Korrelation gut, nicht jedoch bei anderen Zuständen wie systemischem Lupus erythematodes und Virusinfekten. Abb. 2 zeigt, daß bei Morbus Crohn mehrere Proteine mit der Erkrankungsaktivität korrelieren; wenn auch CRP und Serum-Amyloid A-Protein viel empfindlicher auf Veränderungen der Erkrankungsaktivität reagieren und daher am nützlichsten sind [18].

Im allgemeinen sind Proteine mit „disharmonischen Reaktionen“ keine brauchbaren Entzündungsmarker. Wenn die Konzentrationen aber mit anderen Akute-Phase-Proteinen verglichen werden, können sie nützlich sein, um die entzündliche Komplikationen aufzuspüren, die für das Auftreten der „disharmonischen“ Reaktionen verantwortlich sind. Gerinnungsfaktoren (vor allem Fibrinogen) können bei intravasculärer Gerinnung verbraucht werden; ungewöhnlich niedrige Konzentrationen können daher diese Komplikation in Fällen von Sepsis oder Vaskulitis anzeigen. Komplementverbrauch erfolgt bei Immunkomplex-Erkrankungen. Haptoglobin wird bei intravasculärer Hämolyse und ungewöhnlich niedrige Konzentrationen dieses Proteins haben sich für die Dia-

Tabelle 2 Die Wirkung von Hormonen auf die Konzentration von Akute-Phase-Proteinen im Plasma

Protein	Kortikosteroid	Östrogen und Schwangerschaft	Androgen
CRP	N	N	N
Serum-Amyloid A-Protein	N	N	N
α_1 -Antitrypsin	N	++	+
Coeruloplasmin	N	+++	N
Haptoglobin	+	-	+
saures α_1 -Glykoprotein	+	-	+

+ = Anstieg; - = Verminderung; N = keine Veränderung. Mit Genehmigung aus [76].

gnose dieses Zustandes als nützlich erwiesen. Im Falle des α_1 -Antitrypsins wurden mehr als 30 Allotypen beschrieben, wobei 3 oder 4 Varianten mit verminderter Synthese in der Leber einhergehen [19]. Die Konzentrationen schwanken von mäßig bis sehr niedrig, und obwohl sie einen Akute-Phase-Anstieg bei Entzündungen aufweisen, bewegen sie sich nicht außerhalb des Referenzbereichs. Im Falle des Haptoglobins führt die mangelhafte Synthese der α -Kette bei amerikanischen Schwarzen in bis zu 20% zu niedrigen Konzentrationen im Plasma [20].

Medikamente oder exogene Hormone, die niedrige Konzentrationen von Akute-Phase-Proteinen verursachen, üben diesen Effekt im allgemeinen durch Beeinflussung der Entzündung aus; die Freisetzung von Zytokinen und die Veränderungen spiegeln daher echt die Entzündungsaktivität wider. Dies braucht nicht für Salicylate zu gelten, die die Akute-Phase-Reaktion ohne Änderung des Fortschreitens der Entzündung modifizieren können. Die Synthese oder der Stoffwechsel einiger Akute-Phase-Proteine wird jedoch durch Steroid-Hormone beeinflusst [21] (Tab. 2). Wahrscheinlich wird eine normale Schwangerschaft aus diesem Grund und wegen der aus Trophoblasten stammenden Zytokine von Veränderungen einiger Akute-Phase-Proteine begleitet. α_1 -Antitrypsin zeigt vom ersten Trimester an erhöhte Konzentrationen. Fibrinogen (und damit auch die BSG und die Plasmaviskosität) steigen während der Schwangerschaft ständig an [22].

In der Laboratoriumsmedizin nützliche Akute-Phase-Proteine

Spezifische Protein-Bestimmungen

Das C-reaktive Protein reagiert empfindlich; charakteristisch ist die kurze Halbwertszeit, die schnelle Reaktion, die große relative Zunahme und das Fehlen einer

„disharmonischen Reaktion“. Es kann durch ein breites Spektrum von Immunoassays bestimmt werden.

Ein internationales Referenzpräparat ist verfügbar und es gibt eine umfangreiche veröffentlichte Datensammlung über Änderungen bei verschiedenen Erkrankungen. Aus diesen Gründen ist CRP das Musterbeispiel für die Bestimmung von Akute-Phase-Proteinen geworden, und in den meisten Fällen ist es das einzige Akute-Phase-Protein, dessen Bestimmung wirklich notwendig ist.

Sein Hauptnachteil ist der breite Referenzbereich von 0,068 bis 8,0 mg/l mit einem Medianwert von 0,59 mg/l, vermutlich infolge seiner Empfindlichkeit bei subklinischer Entzündung und vielleicht aus genetischen Gründen [23] (Abb. 3). Die große relative Zunahme bei Erkrankungen zeigt sich in Konzentrationen von 10 bis 14 mg/l bei Virusinfekten und harmlosen bakteriellen Infektionen, von 40 bis 200 mg/l bei akuten Entzündungen und mittelgradigen bakteriellen Infekten bis hin zu 300 bis 700 mg/l bei ausgeprägten Traumen, bei Verbrennungen und bei schwerer Sepsis. Das schnelle Ansprechen von CRP auf Veränderungen der Entzündung ist nützlich für die Therapiekontrolle, aber seine Empfindlichkeit kann bei interkurrent auftretenden Ereignissen wie Virusinfekten die Überwachung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen erschweren [24].

Saures α_1 -Glykoprotein (Orosomucoid) wurde in großem Umfang bestimmt, insbesondere bei entzündlichen Darmerkrankungen, aber es hat in diesem Zusammenhang vermutlich keinen Vorteil gegenüber CRP. Bei Neugeborenen kann es im Gegensatz zu CRP ansteigen. Sein zeitlicher Verlauf ähnelt stark dem α_1 -Antichymotrypsin, doch ist es etwas weniger empfindlich [25].

Bei α_1 -Antichymotrypsin erfolgen Anstieg und Abfall langsamer als bei CRP und Serum-Amyloid A-Protein. Es besitzt eine kleinere relative Zunahme und zeigt keine „disharmonische Reaktion“. Geneti-

sche Polymorphismen mit Einfluß auf die Konzentration im Plasma sind nicht bekannt. Der Gehalt im Plasma liegt zwischen 300 und 600 mg/l, ist leicht zu bestimmen und eignet sich daher als langsamer reagierender Parameter gut zur Messung der Akute-Phase-Reaktion [26,27].

Serum-Amyloid A-Protein ist sehr empfindlich gegenüber Veränderungen bei Entzündungen, indem es sogar auf harmlose Entzündungen wie Erkältungskrankheiten anspricht. Es weist eine sehr große relative Zunahme auf und besitzt einen engeren Referenzbereich als CRP ohne erkennbare „disharmonische Reaktion“. Es hat sich bei experimentellen Untersuchungen und bei der Überwachung der sekundären Amyloidose als nützlich erwiesen. Die Verfügbarkeit kommerzieller Reagenzien kann zu steigender Anwendung der Bestimmung dieses interessanten Akute-Phase-Proteins führen.

Integrierte Bestimmungen

Die BSG ist immer noch eine weithin angewendete Methode zum Nachweis und zur Überwachung von Entzündungen. In einer Vielzahl von klinischen Untersuchungen wurde gezeigt, daß sie einen ähnlichen oder gar größeren diagnostischen Wert besitzt als die CRP-Bestimmung (siehe unten). Dies beruht vermutlich darauf, daß sie Veränderungen verschiedener Proteine und hämatologischer Meßgrößen, die bei vielen entzündlichen Erkrankungen gemeinsam auftreten, gleichzeitig erfaßt. Die Sedimentation der Erythrozyten im Blut entsteht durch Aggregation, die auf einen Verlust des sogenannten (negativen) Zeta-Potentials zurückzuführen ist, das die gegenseitige Abstoßung der Zellen verursacht. Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß die Plasmaproteine in folgendem Umfang zu diesem Phänomen beitragen: Fibrinogen 55%, α_2 -Makroglobulin 27%, Immunglobuline 11% und Albumin 7%. Die BSG wird jedoch auch durch die Anzahl, Gestalt, Dichte und Verformbarkeit der Erythrozyten beeinflusst. Eine erhöhte BSG wird daher durch vermehrte Akute-Phase-Proteine (speziell Fibrinogen), durch eine Immunantwort (Immunglobuline und Immunkomplexe) und durch Anämie ausgelöst, eine Reihe von Veränderungen, wie sie vielen chronischen Erkrankungen gemeinsam ist.

Während dieser Spezifitätsmangel ein Vorteil für das Anzeigen einer vorliegenden Erkrankung ist, stellt er zugleich einen Nachteil für die Überwachung von Veränderungen der Entzündung nach Therapie dar. Die BSG reagiert langsam auf Veränderungen der Entzündung, bedingt durch die Kinetik der Fibrinogen-Reaktion, auf der sie basiert, und in Abhängigkeit von der jeweiligen Anwendung; dies mag vorteilhaft oder nachteilig sein. Sie zeigt einen von der Diät abhängigen Tag-Nacht-Rhythmus, der durch Plasmalipid-Einwirkungen auf die Erythrozyten-Membran verursacht wird, sowie einen alters- und geschlechtsabhängigen Referenzbereich. Es bestehen Schwierigkeiten bei der Standardisierung und Qualitätskontrol-

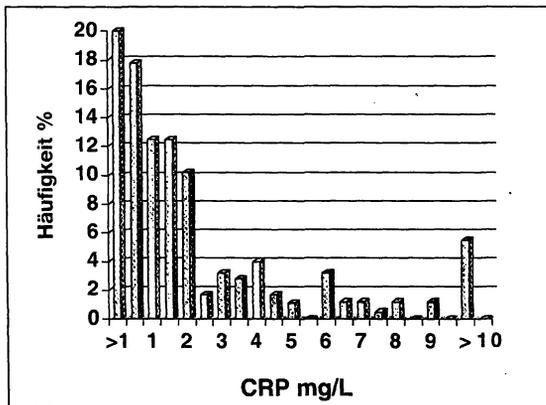
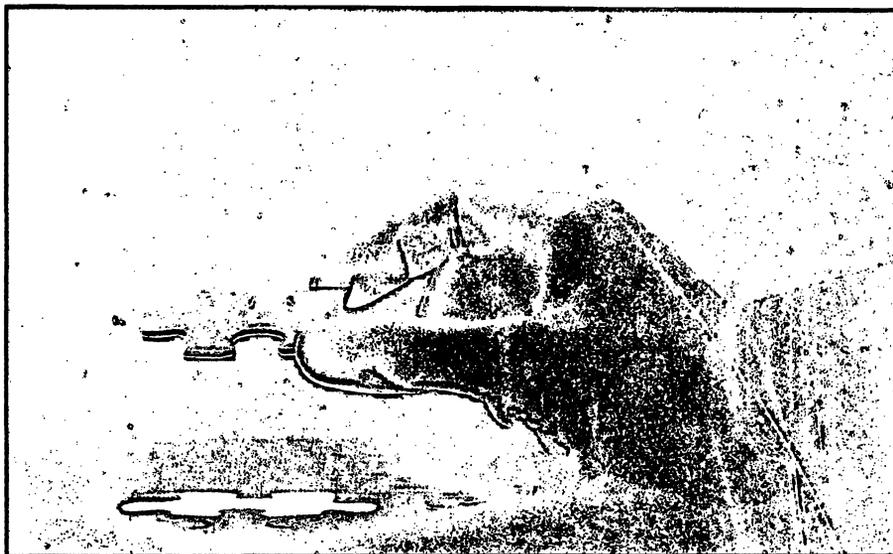


Abbildung 3 Konzentration von zirkulierendem CRP bei 186 gesunden Blutspendern, bestimmt durch ELISA. Bereich 0,09 bis 35,3 mg/l; Median 1,525 mg/l. Modifiziert aus [23].

Das Ganze ist mehr
als die Summe der Teile



Bei der Ausstattung Ihres Labors können Sie verschiedene Wege gehen: Sie können mal hier, mal da einkaufen. Reagenzien und Geräte unterschiedlichen Niveaus zusammenstellen. Schulungen durch Prospekte ersetzen.

Oder aber mit einem Partner kooperieren, auf dessen Kompetenz Sie vertrauen. Dessen Produkte anerkanntermaßen Qualitätsstandards setzen. Und der bei Schulung, Service und Dienstleistung auf jahrzehntelange Erfahrung zurückblickt.

**Bayer Diagnostics.
Denn das Ganze ist mehr
als die Summe der Teile:**

Seit Beginn des Jahres ist unser Unternehmen zertifiziert nach DIN EN ISO 9002 (08/94). Darüber hinaus steht jeder unserer Mitarbeiter persönlich für die Qualität unserer Produkte ein – für Sie belegt durch das „Bayer Quality Certificate“.

Innovative Dienstleistungsangebote wie die Software „LabCalc“ zur Kostenträgerrechnung im Labor sowie individuelle Marketing-Konzepte für Ihre Kunden unterstreichen die Kundennähe und unseren Anspruch als Komplettanbieter.

Unsere Mitarbeiter engagieren sich für Sie, damit Sie uns und unserer Leistung vertrauen – als kompetentem Partner.

Bayer Diagnostics GmbH

Weißenseestraße 101
81539 München
Telefon (089) 69927-0
Telefax (089) 69927-290

le. und es ist notwendig, die Analyse bald nach der Venenpunktion auszuführen. Trotz all dieser Einschränkungen ist die BSG billig und einfach durchführbar und kann jetzt auch in Einmal-Blutentnahme-Röhrchen angesetzt werden.

Zur Vereinfachung wird heute im Laboratorium zunehmend die Plasmaviskosität an Stelle der BSG gemessen. Sie ist abhängig von der Konzentration der großen polymeren Proteine im Blut, weitgehend derselben, die die BSG beeinflussen. Sie ist unabhängig von den Plasmalipiden und leichter zu standardisieren. Allerdings dürfen die Untersuchungsproben wegen der Instabilität des Fibrinogens nicht länger als acht Stunden bei 4 °C aufbewahrt werden. Der größte Nachteil dieses Tests besteht jedoch darin, daß es viel weniger veröffentlichtes Datenmaterial über krankheitsbedingte Änderungen gibt als für die BSG [29].

Klinischer Nutzen der Bestimmung von Akute-Phase-Proteinen

Ein Anstieg bei mehr als einem Akute-Phase-Protein ist fast immer mit Entzündung und Gewebeschaden gekoppelt. Entzündungen infolge lokalisierter Schädens, leichte chronische oder rezidivierende Gewebeschäden oder bestimmte Erkrankungen wie Osteoarthritis und systemischer Lupus erythematodes gehen oft mit normalen Konzentrationen der Akute-Phase-Proteinen einher. Bestimmungen von Akute-Phase-Proteinen müssen mangels Spezifität der Reaktion für eine bestimmte Erkrankung und wegen der Beeinflussung durch interkurrente Ereignisse immer im Licht des klinischen Bildes betrachtet werden. Die Größenordnung der Reaktion ist grundsätzlich abhängig von der Aktivität oder dem Ausmaß der Entzündung bei einer bestimmten Krankheit. Ein Vergleich der Akute-Phase-Reaktion bei verschiedenen Erkrankungen ist jedoch schwierig, da je nach zugrunde liegendem pathologischen Geschehen große Unterschiede zu beobachten sind. Bemerkenswert sind die besonders ausgeprägten Reaktionen bei bakteriellen Infekten.

Von den Proteinen, die leicht im klinischen Laboratorium bestimmt werden können, ist CRP das nützlichste bei akuten Entzündungen und Infektionen, sowohl für die Diagnose als auch zur Therapiekontrolle. Bei chronischen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder Morbus Crohn, bei denen die Veränderungen langsamer eintreten, ist die BSG eine sinnvolle Methode, da sie weitere Aspekte des jeweiligen Zustands wie Anämie oder Immuntantwort einbezieht. Die BSG und die langsamer reagierenden Akute-Phase-Proteine wie α_1 -Antichymotrypsin sind bei Fällen nützlich, in denen CRP aufgrund seiner schnellen Reaktion vielleicht normal ist, aber ein Hinweis auf eine vorhergehende Entzündungsphase gesucht wird.

Der klinische Nutzen von Bestimmungen der Akute-Phase-Proteine ist aus Tabelle 3 ersichtlich. Ihre Anwendung erfolgt in großem Umfang bei der Dia-

gnose von okkulten bakteriellen Infekten und bei der Überwachung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoide Arthritis.

Nachweis und Überwachung chronisch-entzündlicher Erkrankungen

In der Rheumatologie ist die Bestimmung von Akute-Phase-Proteinen besonders weit verbreitet. *Arthralgie und Rückenschmerz*, übliche Symptome, können durch verschiedene lokale, systemische oder psychogene Faktoren ausgelöst werden, die von Depression und Angst bis zu schweren Organerkrankungen reichen. Erhöhte Konzentrationen von Akute-Phase-Proteinen weisen deutlich auf Organerkrankungen hin: z.B. kann bei Spondylitis ankylosans CRP angestiegen sein, bevor der Zustand klinisch sichtbar wird, wobei allerdings verschiedene Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse erbrachten [30,31].

Bei *rheumatoide Arthritis* ist die Entzündung das vorherrschende pathologische Merkmal und befällt oft in großem Umfang synoviales und manchmal auch anderes Gewebe. Eine Akute-Phase-Reaktion liegt fast immer vor und spiegelt in den meisten Fällen das Ausmaß und die Aktivität der Erkrankung wider [32]. Anhaltend erhöhte Konzentrationen von Akute-Phase-Proteinen zeigen das Andauern der Entzündung mit wahrscheinlichem Fortschreiten der Erkrankung an. Ein Konzentrationsabfall der Akute-Phase-Proteine durch krankheitsbeeinflussende Medikamente wie Gold, Sulphasalazin oder Penicillamin geht einher mit klinischer Remission und einer Verlangsamung der

Tabelle 3 Klinischer Nutzen von Bestimmungen der Akute-Phase-Proteine

1. Nachweis von Organerkrankungen
Arthralgie und Rückenschmerz
Darm-Symptome
Verdacht auf Sepsis
Verdacht auf Venenthrombose
Brustschmerz
2. Nachweis von bakteriellen Infektionen
Patient mit Neutropenie
Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen
Fieber bei Kindern
Meningitis bei Kindern
Bindegewebserkrankungen
3. Überwachung der Wirksamkeit von Therapien
Antibiotika-Therapie
Anti-inflammatorische Therapie
Rheumatoide Arthritis
Systemische Vasculitis
Morbus Crohn
4. Bewertung von Ausmaß und Prognose
Polymyalgia rheumatica
AA Amyloid
Maligne Erkrankungen

Modifiziert nach Whicher [76].

Gelenkschädigung, wie radiologisch festzustellen [33,34]; die Werte der Akute-Phase-Proteine gehen selten in den Referenzbereich zurück. Die Bedeutung der Bestimmung von Akute-Phase-Proteinen liegt in der Tatsache, daß die klinischen Zeichen der Entzündung sich langsam ändern und der Veränderung der Akute-Phase-Proteine um etwa sechs Wochen verzögert nachfolgen. Dieser bedeutende zeitlichen Vorsprung läßt sich bei der Bewertung des Therapieerfolgs nutzen.

Polymyalgia rheumatica beginnt oft mit unspezifischen systemischen Symptomen wie Depression und Unwohlsein; ohne Behandlung entwickelt sich in etwa 30% der Fälle eine Arteriitis cranialis mit großem Risiko für die Sehkraft. In den meisten Fällen sind CRP und die BSG zum Zeitpunkt der Diagnose deutlich erhöht. Beide Parameter können daher mit Erfolg zur Therapiekontrolle benutzt werden, wobei die Konzentrationen sich proportional zur klinischen Besserung normalisieren. Leider scheinen diese Bestimmungen einen Rückfall nicht vorauszusagen [35,36]. Eine systemische Vaskulitis ist klinisch schwierig zu bewerten; hier hat sich CRP zur Minimierung der Wirkungs-dosis von Steroiden bewährt, wohingegen die BSG ziemlich schwankt und daher wenig nützlich ist [37].

Bei den *Bindegewebserkrankungen* wie systemischer Lupus erythematodes (SLE), Polymyositis und systemische Sklerose ist die Akute-Phase-Reaktion auffallend schwach, auch bei aktiven Formen. Es ist unklar, ob dies auf einern niedrigeren Entzündungsaktivität beruht oder ob hierbei ein spezifisches Ausbleiben der Akute-Phase-Reaktion vorliegt. Zahlreiche Abnormitäten der Zytokine und Prostaglandin-Reaktionen wurden beobachtet, aber ein klares Bild hat sich nicht ergeben. Solche Patienten können bei anderen Stimuli wie Operationen oder Infektionen eine Akute-Phase-Reaktion entwickeln. Dies hat zu dem Vorschlag geführt, die Akute-Phase-Proteine bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes zur Unterscheidung interkurrenter Infektionen von Verschlimmerungen der Erkrankung heranzuziehen. Die Meßwerte bei diesen beiden Situationen überlappen allerdings beträchtlich, wenn auch CRP-Konzentrationen von mehr als 100 mg/l wie bei vielen anderen Fällen ein deutlicher Hinweis auf bakterielle Infektionen sind [38,39,40].

Sekundäre Amyloidose ist eine ernste Komplikation bei chronischen Entzündungen, insbesondere bei juveniler rheumatoider Arthritis [41,42]. Sie beruht auf der Ablagerung von Fibrillen im Gewebe, die aus proteolytisch abgebautem Serum-Amyloid A-Protein entstehen. Eine verlängerte Akute-Phase-Reaktion mit ständig hoher Konzentration an Serum-Amyloid A-Protein prädisponiert zu diesem Zustand. Spezifische genetische Allotypen des Proteins sind bei Tieren von Bedeutung, scheinen jedoch beim Menschen nicht vorzukommen. Die Konzentrationen von Serum-Amyloid A-Protein oder CRP sind von prädiktivem Wert hinsichtlich einer Nierenbeteiligung, keinesfalls jedoch ein diagnostischer Beweis für die Anwesenheit

von Amyloid A, das durch Gewebebiopsie festgestellt werden muß [43]. Das wesentliche therapeutische Ziel bei diesen bedrohlichen Zuständen ist die Normalisierung der Konzentration der Akute-Phase-Proteine. Am sinnvollsten ist sicherlich wegen ihrer höheren Empfindlichkeit die Bestimmung von Serum-Amyloid A-Protein. Wenn keine geeignete Testmethode verfügbar ist, leistet jedoch auch CRP gute Dienste. Die Einführung der Serum-Amyloid A-Protein-Szintigraphie zur Bewertung der Organbeteiligung könnte diese Methoden verdrängen [44].

Entzündliche Darmerkrankungen gehen oft mit Akute-Phase-Reaktionen einher. Aktiver Morbus Crohn tritt gewöhnlich in Begleitung einer deutlichen Akute-Phase-Reaktion auf, Colitis ulcerosa mit einer mäßigen Reaktion, Reizkolo ohne jede Reaktion [45]. Dies gestattet die Unterscheidung entzündlicher Darmerkrankungen von funktionellen Symptomen beim Reizkolo. Die Reaktion auf Behandlung bei Morbus Crohn ist manchmal schwierig zu bewerten; dabei hat sich CRP als hilfreich erwiesen. Saures α_1 -Glykoprotein wurde früher gern dafür herangezogen, vielleicht weil CRP seinerzeit schwierig mit genügender Empfindlichkeit zu bestimmen war. Neuere Untersuchungen erlauben die Annahme [18,46], daß CRP und Serum-Amyloid A-Protein empfindlicher auf Änderungen der Erkrankungsaktivität reagieren. Da Colitis ulcerosa häufig als relativ lokale Erkrankung mit geringer oder gar keiner Akute-Phase-Reaktion verläuft, bringen diese Bestimmungen keinen Nutzen.

Nachweis und Überwachung akuter bakterieller Infektionen

Infektionen Gram-negativer Bakterien stellen den stärksten Stimulus für die Akute-Phase-Reaktion dar, Gram-positive, virale und parasitäre Infekte führen zu einer mäßigeren Reaktion. Die höchsten Konzentrationen von Akute-Phase-Proteinen werden bei Endotoxämie beobachtet, bei der Makrophagen im ganzen Körper zur Zytokin-Bildung angeregt werden. Bestimmungen der Akute-Phase Proteine sind von Nutzen, wenn die mikrobiologische Diagnose oder Überwachung langwierig, schwierig oder unmöglich ist und Ergebnisse vor der Auswertung mikrobiologischer Tests oder unabhängig von der Zugänglichkeit des infizierten Organs oder Gewebes benötigt werden. Fallende Konzentrationen bedeuten ein Ansprechen auf die Behandlung mit Antibiotika. CRP ist besonders wertvoll, da Ergebnisse innerhalb von Minuten vorliegen können und es schnell auf Änderungen des Infektionsstatus anspricht [47].

Wie bei den meisten Laboratoriumsmethoden sind Veränderungen in der Konzentration der Akute-Phase-Proteine oft aussagekräftiger als einzelne Werte und besonders wertvoll in bestimmten Situationen bei Hochrisiko-Gruppen. Ein hervorragendes Beispiel dafür sind infektionsgefährdete Leukämie- und Tumor-Patienten mit Neutropenie infolge zytotoxischer Therapie. Während mäßiger CRP-Anstieg vom Tu-

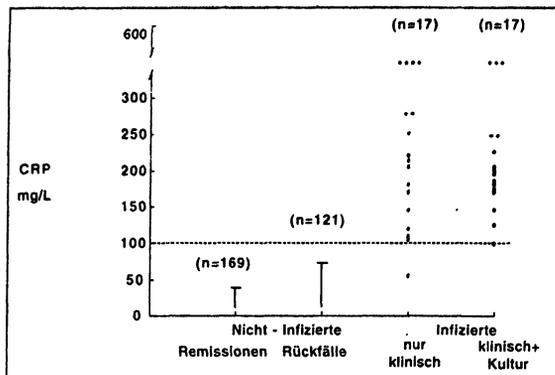


Abbildung 4 CRP-Konzentrationen bei Leukämie-Patienten. Mittelwerte \pm SD für CRP bei nicht-infizierten Patienten und Einzelwerte bei Infizierten. Anzahl der Bestimmungen in Klammern. Referenzbereich 0 bis 10 mg/l. Mit Genehmigung aus [48].

mor selbst, von der zytotoxischen Therapie und von der Gabe von Blutprodukten herrührt, ist ein Wert von mehr als 100 mg/l ein deutlicher Hinweis auf eine bakterielle Infektion. Bei Patienten mit Fieber und CRP-Konzentrationen unterhalb 50 mg/l ist anzunehmen, daß eine bakterielle Infektion nicht die Ursache ist (Abb. 4).

Unterbleibt ein Abfall der Werte nach antibiotischer Therapie, so deutet dies auf ihr Versagen hin. Eine regelmäßige CRP-Überwachung im 6-Stunden-Rhythmus ist sinnvoll, da derartige Infekte klinisch okkult verlaufen und schnell zu Sepsis und Tod führen können [48-56].

Infektionen sind eine wichtige Komplikation bei größeren abdominalen Operationen. Viele Untersuchungen im Lauf der Jahre haben gezeigt, daß Bestimmungen der Akute-Phase-Proteine bei der Früherkennung hilfreich sein können. Wenn keine Komplikationen vorliegen, steigt CRP ab 6 Stunden nach der Inzision bis zu einem Maximum nach etwa 48 Stunden und sinkt dann mit einer Halbwertszeit von 48 Stunden. Ein ähnliches Muster weisen Patienten auf, bei denen vor der Operation z.B. aufgrund einer Divertikulitis eine Akute-Phase-Reaktion auftritt, sofern die auslösende Läsion exzidiert wird. Infektionskomplikationen der Wunde und subphrenische Abszesse führen zu einer anhaltenden CRP-Erhöhung, die deren Erkennung genutzt werden kann [11,57].

Der Nachweis einer Chorioamnionitis bei Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung ist ein Beispiel, bei dem andere pathologische Komplikationen wie fetale Asphyxie und Mekoniumaspiration die Spezifität der Untersuchung vermindern [58-60].

Fieber bei Kindern stellt oft ein differentialdiagnostisches Problem dar. Meist rührt es von viralen Infekten her; diese sind jedoch schwer von bakteriellen Sepsen wie Meningitis, Otitis media, Bronchitis, Tonsillitis und Zystitis zu unterscheiden, was häufig zu unnötiger Verschreibung von Antibiotika führt. Putto

et al. haben gezeigt, daß Akute-Phase-Proteine zur Unterscheidung viraler von bakteriellen Infekten bei Kindern, die schon länger als 12 Stunden krank sind, herangezogen werden können [61]. Eine CRP-Konzentration von mehr als 40 mg/l wies beim Nachweis bakterieller Infekte eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 90% auf, während eine BSG von >30 mm/h eine Empfindlichkeit von 91% und eine Spezifität von 89% besaß. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, daß bei Kindern mit Meningismus-Symptomen ein CRP-Wert im Plasma von >20 mg/l auf eine bakterielle Infektion hinweist und daß dieser Befund in Fällen mit negativem mikroskopischem Befund im Liquor cerebrospinalis besonders nützlich sein kann [52-65]. Eindeutig gilt: Je höher die Konzentration, desto sicherer der Hinweis.

Weitere Anwendungen der Bestimmung von Akute-Phase-Proteinen

Akute-Phase-Reaktionen treten bei den meisten malignen Erkrankungen irgendwann in ihrem klinischen Verlauf auf. Dies geschieht entweder aufgrund eines lokalen Gewebeschadens, häufiger generalisiert bei Metastasen, Tumorfiltration durch aktivierte Makrophagen, Tumornekrosen, Begleitinfektionen oder selten infolge Zytokin-Freisetzung durch die Tumorzellen selbst. Eine Vermehrung der Akute-Phase-Proteine kann daher nicht zuverlässig als Maß für die Tumorblastung, Metastasierung oder Prognose verwendet werden. Steigende Konzentrationen von Akute-Phase-Proteinen deuten jedoch aus verschiedenen Gründen auf eine ungünstige Prognose hin und können selbstverständlich zum Nachweis interkurrenter Infekte nutzbringend sein [66-69].

Die CRP-Bestimmung kann einen einfachen, empfindlichen und wenig aufwendigen Suchtest für tiefe Venenthrombosen bei entsprechendem klinischem Befund darstellen. In einer kleinen Studie wird über eine Sensitivität von 100% und über eine Spezifität von 52% berichtet [70].

Mehrere Studien haben gezeigt, daß die Bestimmung von Akute-Phase-Proteinen sehr empfindlich und spezifisch für Myokardinfarkt ist. Trotzdem hat sie keinen Platz beim klinischen Vorgehen in Infarktfällen gefunden. In typischer Weise steigt CRP innerhalb von ein bis zwei Stunden nach Einsetzen des Brustschmerzes an und erreicht eine maximale Konzentration am dritten oder vierten Tag. In einer Untersuchung erfolgte ein CRP-Anstieg bei 49 von 50 Myokardinfarkt-Patienten, in einer weiteren bei allen 100 Patienten mit signifikanten Q-Wellen-Veränderungen im EKG [71,72]. Eine Rückkehr zu normalen Konzentrationen tritt erst nach 7 bis 10 Tagen ein; damit entsteht ein brauchbarer Maßstab für die Schäden nach Rückgang der Creatinkinase MB (CK-MB) in den Referenzbereich. Andere Akute-Phase-Proteine wie saures α_1 -Glykoprotein und Haptoglobin können

auch zwei Wochen nach dem Ereignis noch erhöht sein. Die CRP-Bestimmung kann einen Platz im Vorgehen bei Patienten mit akutem Brustschmerz finden, wenn andere pathologische Faktoren unwahrscheinlich sind, die zu einer Akute-Phase-Reaktion führen können [73-75].

Literatur

1. Von den Velden R., Die Blutgerinnung nach parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern. *Dtsch Arch J Klin Med* 1914;41:298.
2. Fahraeus R. The suspension stability of the blood. *Acta Med Scand* 1921;55:1-228.
3. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-71.
4. Ash R. Non-specific precipitins of fraction C in acute infections. *J Infect Dis* 1933;53:89-97.
5. Abernethy TJ, Avery OT. The occurrence during acute infection of a protein not normally present in blood. I. Distribution of the reactive protein in patients sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with the C polysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med* 1941;73:173-82.
6. MacLeod CM, Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. III. Immunological properties of the C-reactive protein and its differentiation from normal blood proteins. *J Exp Med* 1941;73:191-203.
7. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74-80.
8. Baumann H, Richards C, Gauldie J. Interaction among hepatocyte-stimulating factors, interleukin 1, and glucocorticoids for regulation of acute phase plasma proteins in human hepatoma (HepG2) cells. *J Immunol* 1987;139:4122-8.
9. Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, Chojkier M. Tumor necrosis factor-alpha inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. *J Clin Invest* 1990;85:248-55.
10. Kushner I, Mackiewicz A. Acute phase proteins as disease markers. *Dis Markers* 1987;5:1-11.
11. Colley CM, Fleck A, Goode AW, Muller BR, Myers MA. Early time course of the acute phase protein response in man. *J Clin Pathol* 1983;36:203-7.
12. Chambers RE, Hutton CW, Dieppe PA, Whicher JT. A comparative study of C reactive protein, and serum amyloid A protein in experimental inflammation. *Ann Rheum Dis* 1991;50:677-79.
13. Whicher JT, Chambers RE, Higginson J, Nashef L, Higgins PG. Acute phase response of serum amyloid A protein and C-reactive protein to the common cold and influenza. *J Clin Pathol* 1985;38:312-16.
14. Strachan AF, Noakes TD, Kotzenberg G, Nel AE, De Beer FC. C-reactive protein concentrations during long distance running. *Br Med J* 1984;289:1249-54.
15. Das I. Raised C-reactive protein levels in serum from smokers. *Clin Chim Acta* 1985;153:9-13.
16. Mortensen RF, Beisel K, Zelezik, NJ, Le PT. Acute phase reactants of mice. II. Strain dependence of serum amyloid P-component (SAP) levels and response to inflammation. *J Immunol* 1983;130:885-9.
17. Pepys MB, Baltz ML, Gomer K, Davies AS, Doenhoff M. Serum amyloid P component is an acute phase reactant in the mouse. *Nature* 1979;278:259-61.
18. Chambers RE, Stross P, Barry RE, Whicher JT. Serum amyloid A protein compared with C-reactive protein, alpha 1-antichymotrypsin and alpha 1-acid glycoprotein as a monitor of inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Invest* 1987;17:460-7.
19. Carrel RW, Jeppson JO, Laurell CB et al. Structure and variation of human alpha 1-antitrypsin. *Nature* 1982;701:339-45.
20. Putnam FW. Haptoglobin. In: Putnam, F W, editor. *The Plasma Proteins. Structure, Function and Genetic Control*. Vol. 2, 2nd ed. New York (USA): Academic Press, 1975, 1-50.
21. Forkman B, Ganrot PO, Gennser G, Rannevik G. Plasma protein pattern in recurrent cholestasis of pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;29 (suppl 124):88-96.
22. Laurell C-B, Rannevik G. A comparison of plasma protein changes induced by Danazol, pregnancy and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:719-25.
23. Whicher JT, Banks RE, Thompson D, Evans SW. The measurement of acute phase proteins as disease markers. In: Mackiewicz A, Kushner I, and Baumann, H. editors. *Acute Phase proteins. Molecular Biology, Biochemistry, and Clinical Applications*. Boca raton (USA): CRC Press, 1993, 633-50.
24. Pepys MB. Serum C-reactive protein, serum amyloid P-component and serum amyloid A protein in autoimmune disease. *Clin Immunol Allergy* 1981;1:77-101.
25. Laurell CB. Acute phase proteins—a group of protective proteins. In: Price CP and Alberti KGMM, Editors. *Recent Advances in Clinical Biochemistry*, No. 3. New York (USA): Churchill Livingstone, 1985, 103-24.
26. Calvin J, Price CP. Measurement of serum alpha-1 antichymotrypsin by immunoturbidimetry. *Ann Clin Biochem* 1986;23:206-9.
27. Calvin J, Neale G, Fotherby KJ, Price CP. The relative merits of acute phase proteins in the recognition of inflammatory conditions. *Ann Clin Biochem* 1988;25:60-6.
28. Marhaug G, Dowton SB. Serum amyloid A: apolipoprotein and precursor of AA amyloid. In: Husby, G. editor. *Reactive Amyloidosis and the Acute Phase Response*. Balliere's Clinical Rheumatology, Vol 8, no. 3: London (UK): Balliere Tindall, 1994, 553-73.
29. International Committee for Standardization in Haematology. Recommendation for measurement of erythrocyte sedimentation rate of human blood. *Am J Clin Pathol* 1977;68:505-7.
30. Cowling P, Ebringer R, Cawdell D, Ishii M, Ebringer A. C-reactive protein, ESR, and klebsiella in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1980;39:45-9.
31. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Brit J Rheumatol* 1991;30:330-5.
32. Kirwan JR. A theoretical framework for process, outcome and prognosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:333-6.
33. McConkey B, Amos RS, Durham S, Forster PJG, Hubball S, Walsh L. Sulp hasalazine in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1980;280:442-4.
34. Situnayake RD. Can „disease modifying“ drugs influence outcome in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1988;27: (Suppl. 1) 55-65.
35. Mallya RK, Hind CRK, Berry H, Pepys MB. Serum C-reactive protein in poly myalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1985;28:383-7.
36. Kyle V, Cawston TE, Hazleman BL. Erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in the assessment of polymyalgia rheumatica giant cell arteritis on presentation and during follow-up. *Ann Rheum Dis* 1989;48:667-71.
37. Hind CRK, Winearls CG, Pepys MB. Correlation of disease activity in systemic vasculitis with serum C-reactive protein measurement. A predictive study of 38 patients. *Eur J Clin Invest* 1985;15:89-94.
38. Becker GJ, Waldburger M, Hughes GRV, Pepys MB. Value of C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1980;39:50-2.
39. Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982;8: 91-103.
40. Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CGM. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990; 17: 1642-8.
41. De Beer FC, Mallya RK, Fagan EA, Lanham JG, Hughes GRV, Pepys MB. Serum amyloid-A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982;2:231-6.
42. Woo P. Amyloidosis in pediatric rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1992;19(suppl. 35):10-16.
43. Falck HM, Maury CPJ, Teppo A-M, Wegelius O. Correlation of persistently high serum amyloid A protein and C-reactive protein concentrations with rapid progression of secondary amyloidosis. *Br Med J* 1983;286:1391-3.

44. Hawkins PN. Diagnosis and monitoring of amyloidosis: 635-59. In: Husby, G. editor. *Reactive Amyloidosis and the Acute Phase Response*. Balliere's Clinical Rheumatology, Vol 8, no. 3: London (UK): Balliere Tindall, 1994, 553-73.
45. Shine B, Berghouse L, Lennard Jones JE, Landon J. C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Chim Acta* 1985;148:105-9.
46. Fagan EA, Dyck RF, Maton PM, Hodgson HJF, Chadwick VS, Petric A et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982;12:351-9.
47. Ligtenberg PC, Hoepelman IM, Oude Sogtoen GA, Dekker AW, Van der Twell, Rozenberg-Arska M et al. C-reactive protein in the diagnosis and management of infections in granulocytopenic and non-granulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:25-31.
48. Mackie PH, Crookson RA, Stuart J. C-reactive protein for rapid diagnosis of infection of leukaemia. *J Clin Pathol* 1979;32:1253-6.
49. Rose PE, Johnson SA, Meakin M, Mackie PH, Stuart J. Serial study of C-reactive protein during infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1981;34:263-66.
50. Harris RI, Stone PC, Hudson AG, Stuart J. C reactive protein rapid assay techniques for monitoring resolution of infection in immunosuppressed patients. *J Clin Pathol* 1984;37:821-5.
51. Schofield KP, Voulgari F, Gozzard DI, Leyland MJ, Beeching NJ, Stuart J. C-reactive protein concentration as a guide to antibiotic therapy in acute leukaemia. *J Clin Pathol* 1982;35:866-9.
52. Williams M, McCallum J, Dick HM. The detection of infection in leukaemia by serial measurement of C-reactive protein. *J Infect* 1982;4:139-47.
53. Peltola H, Saarinen UM, Siimes M. A. C-reactive protein in rapid diagnosis and follow-up of bacterial septicemia in children in leukaemia. *Paediatr Infect Dis* 1983;2:370-3.
54. Starke ID, De Beer FC, Donnelly JP, Catovsky D, Goldman JM, Galton DAG, et al. Serum C-reactive protein levels in the management of infection in acute leukaemia. *Eur J Cancer and Clin Oncol* 1984;20:319-25.
55. Gozzard DI, French EA, Blecher TE, Powell RJ. C-reactive protein levels in neutropenic patients with pyrexia. *Clin Lab Haematol* 1985;7:307-16.
56. Rowe IF, Worsley AM, Donnelly P, Catovsky D, Goldman JM, Galton DAG, et al. Measurement of serum C reactive protein concentration after bone marrow transplantation for leukaemia. *J Clin Pathol* 1984;37:263-6.
57. Fischer CL, Gill C, Forrester MG, Nakamura R. Quantitation of „acute phase proteins“ postoperatively. Value in detection and monitoring of complications. *Am J Clin Pathol* 1976;66:840-6.
58. Fisk NM, Fysh J, Child AG, Gatenby PA, Jefferey H, Bradfield AH. Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of the membranes? *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1159-64.
59. Ernest JM, Swain M, Block SM, Nelson LH, Hatjis CG, Meis PJ. C-reactive protein: a limited test for managing patients with preterm labor or preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:499-54.
60. De Villiers WJ, Louw JP, Strachan AF, Elsebeth SM, Shephard EG, De Beer FC. C-reactive protein and serum amyloid A protein in pregnancy and labour. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:725-30.
61. Putto A, Ruuskanen O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J, et al. C-reactive protein in the evaluation of febrile illness. *Arch Dis Child* 1986;61:24-9.
62. Peltola HO. C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. *Lancet* 1982;1:980-2.
63. Benjamin DR, Ophcim KE, Brewer L. Is C-reactive protein useful in the management of children with suspected bacterial meningitis? *Am J Clin Pathol* 1984;81:779-82.
64. De Beer FC, Kirsten GF, Gie RP, Beyers N, Strachan AF. Value of C-reactive protein measurement in tuberculous bacterial and viral meningitis. *Arch Dis Child* 1984;59:653-6.
65. Corral CJ, Pepple JM, Moxon ER, Hughes WT. C-reactive protein in spinal fluid of children with meningitis. *J Pediatr* 1981;99:365-9.
66. Weinstein PS, Skinner M, Sipe JD, Lokich JJ, Zamcheck N, Cohen AS. Acute phase proteins or tumour markers: the role of SAA SAP CRP and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases. *Scand J Immunol* 1984;19:193-8.
67. Cooper EH, Stone J. Acute phase reactant proteins in cancer. *Adv Cancer Res* 1979;30:1-43.
68. Vaughan Hudson B, MacLennan KA, Bennett MH, Easterling MJ, Vaughan Hudson G, Jelliffe AM. Systemic disturbance in Hodgkin's disease and its relation to histopathology and prognosis (BNLI report no 30). *Clin Radiol* 1987;38:257-61.
69. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whicher JT. Interleukin-6 and Its Relationship to C-Reactive Protein and Fever in Children with Febrile Neutropenia. *J Infect Dis* 1992;165:886-90.
70. Thomas EA, Cobby M, Rhys Davies E, Jeans WD, Whicher JT. Liquid Crystal Thermography and C-reactive protein in the detection of deep venous thrombosis. *Brit Med J* 1989;279:951-2.
71. Levinger EL, Levy H, Elster SK. Study of C-reactive protein in the sera of patients with acute myocardial infarction. *Ann Int Med* 1957;46:68-78.
72. Kozonis MC, Gurevin, I. The value of the C-reactive protein determination in coronary artery disease. *Ann Int Med* 1957;46:79-85.
73. Ditzel J, Bang HO, Thorsen, N. Myocardial infarction and whole-blood viscosity. *Acta Med Scand* 1968;183:577-9.
74. Biro GP, Beresford-Kroeger D, Hendry P. Early deleterious hemorheologic changes following acute experimental coronary occlusion and salutary antihyperviscosity effect of hemodilution with stroma-free hemoglobin. *Am Heart J* 1982;103:870-8.
75. Haines AP, Howart D, North WRS, Goldenberg E, Stirling Y, Meade TW et al. Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1983;50:800-3.
76. Whicher JT. Acute phase proteins: Diagnostic significance and clinical use. *AACC Endo* 1993;11:273-80.