

T

T3

▶ Triiodthyronin

T3, freies

▶ Triiodthyronin, freies

T4

▶ Thyroxin

T4, freies

▶ Thyroxin, freies

T9

▶ CD 71

Tac Antigen

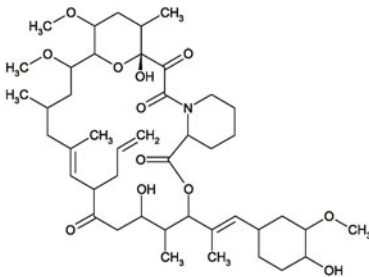
▶ CD 25

Tacrolimus

Synonym(e). FK-506

Englischer Begriff. tacrolimus

Definition. Tacrolimus ist ein Makrolid-Antibiotikum aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* mit potenter immunsuppressiver Wirkung.



Tacrolimus - Abb. 1

Molmasse. 804,04 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die orale Bioverfügbarkeit von Tacrolimus ist mit 6 bis 56 % sehr variabel. Tacrolimus wird durch Cytochrom P450 3A (CYP3A) metabolisiert. Die pharmakologische Bedeutung der Tacrolimusmetabolite ist noch nicht vollständig geklärt. Induktion von CYP3A, z.B. durch Phenytoin, Carbamazepin etc., führt zu erniedrigten Tacrolimuskonzentrationen im Blut. Bei Gabe von Substanzen, die ebenfalls über CYP3A abgebaut werden z.B. Ketokonazol, Erythromycin etc., steigt die Tacrolimuskonzentration. Die Elimination erfolgt nach der hepatischen Metabolisierung überwiegend durch biliäre Ausscheidung.

Halbwertszeit. 9 bis 16 h Plasma

Funktion und Pathophysiologie. Die immunsuppressive Wirkung von Tacrolimus beruht auf einer Hemmung der Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten. Tacrolimus bindet intrazellulär zunächst an das Immunophilin FKBP12 (FK-506 Bindungsprotein 12). Dieser Komplex bindet dann mit hoher Affinität an den Calcineurin-Calmodulin-Ca²⁺-Komplex, hemmt die Serin-Threonin-Phosphatase-Aktivität des Calcineurins und dadurch die Dephosphorylierung von NF-AT (nuclear factor of activated t-cells). Hierdurch wird die Produktion von IL-2, das für die Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten notwendig ist, aber auch von weiteren pro-inflammatorischen Cytokinen wie Interferon- γ und TNF- α , sowie von Protooncogenen wie ras, myc und rel gehemmt. Andererseits wird die Expression des profibrotischen TGF- β stimuliert.

Die immunsuppressive Wirksamkeit ist stärker als die von Cyclosporin. Dementsprechend wird Tacrolimus auch zur Rescue-Therapie bei Abstoßungsreaktionen unter Cyclosporin eingesetzt. Während bei der Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen Tacrolimus dem Cyclosporin klar überlegen ist, gibt es beim Patienten- und Transplantat-Überleben keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Nebenwirkungen des Tacrolimus steht wie beim Cyclosporin die Nephrotoxizität im Vordergrund. Daneben sind die dosisabhängige Neurotoxizität, die Hypertonie und die Entwicklung eines Insulin-pflichtigen Posttransplantations-Diabetes von Bedeutung.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Da über 90 % des Tacrolimus im Blut intraerythrozytär vorliegt, wird EDTA-Blut als Probenmaterial eingesetzt. Zur Bestimmung der Talkonzentration erfolgt die Blutentnahme unmittelbar vor der nächsten Einnahme.

Analytik. Für die Bestimmung der Tacrolimus-Konzentrationen stehen zur Zeit drei Immunoassays (MEIA/Abbott, Pro-Trac-ELISA/Dia-Sorin und SyvaR EMIT/Dade Behring) sowie mehrere massenspektrometrische Methoden (LC-MS und LC-MS/MS) zur Verfügung.

Tacrolimus - Tab. 1

	Talkonzentration im Blut ($\mu\text{g/l}$)	
	Initiale Therapie	Erhaltungstherapie
Nierentransplantation	10–15	5–10
Lebertransplantation	10–15	5–10
Herztransplantation	10–18	8–15

Indikation. Aufgrund des relativ engen therapeutischen Bereichs von Tacrolimus, der bei der Nierentransplantation durch eine deutlich erhöhte Frequenz von akuten Abstoßungsreaktionen bei Talkonzentrationen von $\leq 3,5 \mu\text{g/L}$ und durch die ausgeprägte Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen (s.o.) bedingt ist, ergibt sich die Notwendigkeit eines therapeutischen Drug Monitoring.

Diagnostische Wertigkeit. Aufgrund der unbefriedigenden Präzision und Richtigkeit der Immunoassays, insbesondere im niedrigen Konzentrationsbereich (VK $\geq 15\%$) bei einer unteren Nachweisgrenze von $1,5 \mu\text{g/L}$ für den

MEIA sollten, trotz der initial hohen Investitionskosten, wenn möglich die massenspektrometrischen Methoden eingesetzt werden.

Literatur. Taylor PJ, Jones A, Balderson GA et al (1996) Sensitive, specific quantitative analysis of tacrolimus (FK506) in blood by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 42:279–285
Armstrong VW, Schütz E, Oellerich M (1999) Drug Monitoring nach Organtransplantation. In: Bruhn HD, Fölsch UR (Hrsg) *Lehrbuch der Labormedizin*. Schattauer, Stuttgart S 124–131

TAFI

► Fibrinolyseinhibitor, Thrombin-aktivierbarer

TAG

► Tennessee Antigen

Tagesende

Englischer Begriff. daily conclusion

Definition. Funktion der Labor-EDV zur Anzeige des aktuellen Standes aller unfertigen, noch nicht gedruckten Befunde.

Das sind die Befunde, welche am aktuellen Tag bearbeitet wurden, aber noch nicht vollständig sind. Beim Durchsehen der Befunde im Tagesende können diese ergänzt, kommentiert und/oder zum Druck als Vorabbefunde freigegeben werden.

Tagesinformation

► Laborstatus

Tagesnummer

Synonym(e). Probennummer; Nummer, serielle

Englischer Begriff. sample number, serial number

Definition. Zur Charakterisierung der analytischen Proben verwendete Nummerierung entsprechend der Reihenfolge der Proben im analytischen Prozess.

Mit größer werdenden Probennummern wurde es notwendig, die Proben in einer analytischen Serie zu identifizieren. Dies wurde zunächst durch Führen eines Buches mit fortlaufender Nummerierung für jeden Tag bewerkstelligt, bei dem die Nummer jeweils auf die zu analysierende Sekundärprobe übertragen wurde. Da diese Nummerierung täglich wieder von 1- begonnen wurde, setzte sich die Bezeichnung Tagesnummer im Alltag durch. Dies Verfahren ist durch Einführung der Verwendung von Barcodes und anderen Identifikationsmöglichkeiten überflüssig geworden, wenn die Identifikation des Patienten an jedem Arbeitsplatz gewährleistet ist.

TAK

► Thyreoperoxidase-Antikörper

Takata-Reaktion

Englischer Begriff. Takata-reaction

Definition. Heute diagnostisch obsoleter Trübungsreaktion des Serums durch Zugabe von Quecksilberchlorid zum Nachweis von Dysproteinämien mit Verschiebung des Al-

bumin/Globulinverhältnisses bei chronischen Entzündungen.

Zu den unspezifischen Labilitätsreaktionen des Serums gehörende, heute obsoleter Trübungsreaktion zum qualitativen Nachweis einer γ -Globulinerhöhung bei chronischen Entzündungen. Das mit Natriumcarbonat-Natriumchlorid verdünnte Serum wird mit Quecksilberchloridlösung (0,25 %ige wässrige Lösung von Sublimat) tropfenweise versetzt, die Trübung visuell bewertet oder semiquantitativ turbidimetrisch gemessen. Je nach Grad der pathologischen Erhöhung der γ -Globuline oder Abnahme des Albumins erfolgt eine verschieden starke Trübung. Positiver Ausfall bei schweren akuten und chronischen Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, Tumoren, Plasmozytomen und febrilen Zuständen, die alle mit einer Veränderung des Albumin/ γ -Globulin-Verhältnisses einhergehen.

Literatur. Hallmann L (1980) *Klinische Chemie und Mikroskopie*. 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Talspiegel

Englischer Begriff. trough concentration

Definition. Niedrigste Plasmakonzentration eines Pharmakons während eines Dosierungsintervalls bei intermittierender Applikation.

Der Talspiegel findet sich in der Regel unmittelbar vor der Gabe der nächsten Dosis. Bei verzögerter Freisetzung des Pharmakons aus dem verabreichten Präparat, kann jedoch der Talspiegel noch nach der nächsten Dosis erreicht werden.

Literatur. Taylor WJ, Diers Caviness MH (1986) *A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring*. Abbot, Irving

Ta/Ma2-Antikörper

► Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

Tamm-Horsfall-Protein

Synonym(e). Uromodulin

Englischer Begriff. Tamm Horsfall mucoprotein, Tamm Horsfall glycoprotein

Von Igor Tamm und Frank Horsfall 1952 beschriebenes Protein aus dem Urin, das später als luminales Oberflächenprotein der Epithelien des dicken aufsteigenden Teils der Henle'schen Schleife erkannt wurde.

1952 beschrieben die amerikanischen Virologen Tamm und Horsfall ein Protein aus Urin, das in der Lage ist, immunmodulatorisch in der Abwehr von infektiösen Viren zu wirken. Das Protein in seiner monomeren Form (ca. 90 kD) ist kohlenhydratreich und bildet bei saurem pH, höherer Salzkonzentration und anderen sich im distalen Tubulus bildenden Bedingungen Polymere bis zu 70.000 kD, die McQueen 1962 als Basis der Zylinder im Harn erkannte. Tamm-Horsfall Protein ist in der monomeren Form löslich im Urin, in der polymeren Form unlöslich und bildet einen Hauptbestandteil des normalen Harnsediments. Mit einer Ausscheidung von über 200 mg pro Tag bildet es den Hauptteil der Urinproteine, wird aber von den meisten Methoden zur Proteinquantifizierung im Urin nicht erfasst. Seine Quantifizierung wurde als möglicher Indikator einer distal tubulären Schädigung z.B. bei Abstoßungsreaktionen beschrieben, wenn die

Menge des immunologisch messbaren Tamm-Horsfall Proteins absinkt. Wegen der nur teilweisen Löslichkeit und der großen biologischen Streuung ließ sich jedoch eine gültige Entscheidungsgrenze schwer festlegen. Interessant und von möglicher zukünftiger diagnostischer Bedeutung ist die Beobachtung von Janssens, dass dysmorphie, d.h. aus renalen Ursachen der Proteinurie stammende Erythrozyten mit Tamm-Horsfall Antikörpern charakterisiert werden können.

Literatur. Tamm I, Horsfall FL (1952) A Mucoprotein Derived from Human Urine which Reacts with Influenza, Mumps, and Newcastle Disease Viruses J Exper Med 95:71-96
McQueen EG (1962) The Nature of Urinary Casts. J Clin Pathol 15:367-373
Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D (2003) Tamm-Horsfall Glycoprotein: Biology and Clinical Relevance. Am J Kidney Dis 42:658-676

Tandem repeats

Definition. Sequenzeinheiten, die sich über einen bestimmten DNA-Bereich tandemartig wiederholen. Sie stellen einen Spezialfall der Repeats dar, die einen großen Anteil der genomischen DNA der Eukaryonten ausmachen.

Tandemkonjugate

Englischer Begriff. tandem conjugates

Definition. Fluoreszenzfarbstoffkombination zur Verschiebung der Emission eines Lichtquantens zu längeren Wellenlängen bei Mehrfachfluoreszenzanwendungen.

1 Tandemkonjugate sind Verbindungen zweier Fluoreszenzfarbstoffe, wobei ein Farbstoff Licht einer definierten Wellenlänge absorbiert und nach Emission das Lichtquant quantitativ an den zweiten, gekoppelten Fluoreszenzfarbstoff abgibt ohne es selbst zu emittieren. Der Emissionsbereich des ersten Farbstoffes liegt dabei im Absorptionsmaximum des zweiten Farbstoffes. Anschließend emittiert der zweite Farbstoff das Lichtquant bei einer noch höheren Wellenlänge. Dieses Lichtquant wird dann von einer Photozelle aufgefangen. Tandemkonjugate kommen bei der Multiparameteranalyse in der Durchflusszytometrie zum Einsatz, da hier meist nur eine Anregungswellenlänge zur Verfügung steht (Argonlaser mit 488 nm Anregungswellenlänge).

Ein Beispiel für ein Tandemkonjugat ist die Verbindung zwischen R-Phycocerythrin (PE) und Cy5. R-Phycocerythrin absorbiert bei 488 nm und emittiert in einem weiten Bereich bis 625 nm. Cy5 absorbiert das von R-Phycocerythrin emittierte Lichtquant und emittiert es wieder bei 674 nm.

Literatur. Raffael A, Nebe Th, Valet G (1994) Grundlagen der Durchflusszytometrie. In: Schmitz G, Rothe G (Hrsg) Durchflusszytometrie in der klinischen Zelldiagnostik. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 11

Tandem-Massenspektrometrie

► Massenspektrometrie

TAP

► Trypsinogen-Aktivierungspeptid

Taq Polymerase

Englischer Begriff. Taq polymerase

Definition. Thermostabiles ► Enzym aus *Thermus aquaticus*, welches bei der PCR verwendet wird

1 Das Enzym besteht aus einer ► Polypeptidkette (Molmasse 95 kD) und besitzt ein Aktivitätsmaximum bei ungefähr 75–80 °C. Dieses Enzym besitzt hohe 5'→3' Polymeraseaktivität, keine 5'→3' und 3'→5' Exonukleaseaktivität. Eine Einheit (U) dieses Enzyms ist definiert als die Menge Enzym, die innerhalb von 30 Min. bei einer Temperatur von 75 °C unter Standardbedingungen gerade 10 nmol freie ► Nukleotide in DNA überführt.

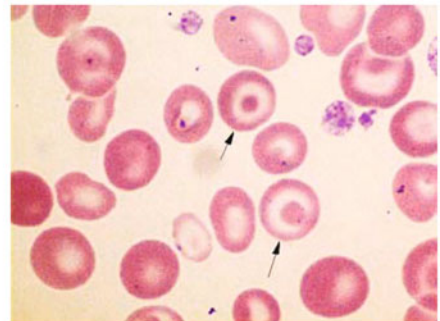
Literatur. Tindall KR, Kunkel TA (1988) Fidelity of DNA Synthesis by the *thermus aquaticus* DNA Polymerase. Biochemistry 27:6008-6013

Target-Zelle

Synonym(e). Schießscheibenzelle; Leptozyt; Kokardenzelle

Englischer Begriff. target cell

Definition. Erythrozyt mit im Ausstrichpräparat ringförmiger Anordnung des Hämoglobins.



Target-Zelle · Abb. 1 Targetzellen (Pfeile) mit der typischen ringförmigen intrazellulären Verteilung des Hämoglobins, 1000x MGG-Färbung

1 Die Target-Zelle ist ein Erythrozyt mit einer in Ringen angeordneten intrazellulären Hämoglobinverteilung, die an eine Schießscheibe erinnert. Der Nachweis der Targetzellen im Ausstrichpräparat ist ein allgemeiner Hinweis auf eine gestörte Erythropoese. Häufig können Targetzellen zusammen mit anderen Zeichen einer gestörten Erythropoese bei Eisenmangelanämie, Hämoglobinopathien sowie nach Splenektomie nachgewiesen werden.

Literatur. Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellidiagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 173-174

Tarifwerke

Englischer Begriff. standard catalogues

Definition. In der Labor-EDV hinterlegte Leistungskataloge als Grundlage der Zuordnung einer erbrachten Laborleistung zu einer Abrechnungsziffer.

1 Standardisierte Tarifwerke sind die ► Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) oder der ► Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM). In den Analysenstammdaten erfolgt die Zuordnung der ► Messgrößen zu den Tarifziffern der jeweiligen Tarifwerke.

Tartrat-resistente Phosphatase

► Phosphatase, tartrat-resistente

TAT

► Thrombin-Antithrombin-Komplex · ► Turnaround-Time

TATA-Box

Synonym(e). Hogness-Box; Goldberg-Hogness-Box

Definition. Charakteristische, hochkonservierte Sequenz in der ► Promotorregion von vielen ► Eukaryontengen, die reich an AT-Paaren ist und die Stelle kennzeichnet, an der die ► Transkription beginnt

i Substitutionen einzelner ► Basen in der TATA-Box setzen die Aktivität des Promotors herab. Die TATA-Box liegt meistens etwa 25–32 ► bp vor dem eigentlichen Initiationspunkt der Transkription. Die Minderheit der Promotoren, die kein TATA-Element enthalten, nennt man TATA-lose Promotoren (TATA-less promoters).

Literatur. Breathnach R, Chambon P (1981) Organization and Expression of Eukaryotic Split Genes Coding for Proteins. *Ann Rev Biochem* 50:349–383

Tau-Globulin im Liquor (CSF)

► Liquor-Asialotransferrin

p-tau-Protein, Liquor

► Liquor-tau-Protein, phosphoryliert

¹⁴C- oder ³H-Taurocholat-Absorptionstest

Englischer Begriff. taurocholate resorption test

Definition. Nuklearmedizinischer Funktionstest zur Diagnostik einer Gallensäuremalabsorption, bei dem nach oraler Applikation der radioaktiv markierten konjugierten Gallensäure Taurocholsäure deren fäkale Ausscheidungsmenge nach 24 h gemessen wird.

i Die am Cholsäurerest ¹⁴C- oder ³H-markierte Taurocholsäure wird oral in Verbindung mit einer Testmahlzeit verabreicht. Es erfolgt im terminalen Ileum eine aktive Resorption und Reexkretion durch die Leber im Rahmen des enterohepatischen Kreislaufes. Die in 24 h fäkal ausgeschiedene Menge der radioaktiven ► Gallensäure wird bestimmt. Eine fäkale Ausscheidung >30 % der applizierten Menge spricht für eine Gallensäuremalabsorption.

Literatur. Stein J, Wehrmann T (Hrsg) (2002) Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie. Springer-Verlag, Heidelberg

Taurocholsäure

► Gallensäuren

Taxon · Tab. 1

System	Bestandteile	Merkmalsart
Abszess (Spezifikation)	Bakterium	Taxon (Verfahren) = <i>Staphylococcus aureus</i>
Plasma	M-Komponente	Taxon = Immunglobulin G Kappa
Urin	Benzodiazepine	Taxon (Verfahren) = Lorazepam

Taxon

Englischer Begriff. taxon

i Auf vielen Gebieten, wie z.B. Mikrobiologie, aber auch Klinische Chemie oder Toxikologie ergeben sich Resultate, die zu einer ► Nominalkala gehören. Verschiedene Begriffe wurden für die zugehörige Merkmalsart überlegt, wie z.B. „gefunden“, „anwesend“, „nachgewiesen“. Im ► C-NPU-System wird universell stattdessen Taxon verwendet. Beispiele s. Tabelle.

Literatur. Olesen H, Kenny D, Dybkaer R et al (1997) Properties and units in the clinical laboratory sciences: Part IX Coding systems-structures and guidelines. *Pure Appl Chem* 69:2607–2620

TBPE-Test, auf basische Substanzen im Urin

Definition. Nachweis basischer Substanzen (insbesondere Pharmaka) im Urin durch Reaktion mit Tetrabromphenolphthalein-Ethylester (TBPE) zu einem Farbkomplex.

Bewertung. Viele basische Pharmaka, wie z.B. zentral wirksame Analgetika, Psychopharmaka, Antihistaminika, Calciumantagonisten, β-Blocker und Muskelrelaxantien reagieren mit TBPE unter Bildung eines Farbkomplexes. Das Verfahren ist so empfindlich, dass vielfach die Substanzen bereits in Konzentrationen ≥10 mg/L nachweisbar sind. Es werden je nach vorliegender(n) Substanz(en) ganz unterschiedliche Farben beobachtet: rot, grün, violett, orange. Das TBPE-Verfahren kann als Screening-Verfahren im Rahmen der Vergiftungsdiagnostik eingesetzt werden.

Literatur. Lappenberg-Pelzer M (1995) Basische Substanzen. In: Gibitz HJ, Schütz H (Hrsg) Einfache toxikologische Laboratoriumsuntersuchungen bei akuten Vergiftungen. VCH, Weinheim, S 155–167

TCP/IP

Englischer Begriff. TCP/IP

Definition. Gruppe von Protokollen für die Datenübertragung in Weitbereichsnetzen (WANs) und lokalen Netzen (LAN, Intranet).

i TCP/IP wurde bereits mit dem Internet-Vorläufer ARPANet entwickelt und liegt heute allen Internetübertragungen zugrunde. Es ist als Standard zur Vernetzung heterogener Systeme auch Bestandteil einiger UNIX-Varianten.

Das Internet Protocol (IP) regelt die Organisation, Adressierung und Weiterleitung der Daten; vor allem teilt es die zu übermittelnden Daten in einzelne Pakete auf. Jedes Datenpaket enthält neben den eigentlichen Nutzdaten auch einen Header mit Verwaltungsdaten (Absender- und Empfängeradresse, Kontrolldaten etc.). Bei Bedarf, etwa bei geringer Übertragungsbandbreite, lassen sich die Datenblöcke in kleinere Einheiten unterteilen, die dann jeweils einen eigenen Header erhalten. Für die Adressierung der Datenpakete benutzt IP die sog. IP-Adressen.

TD₅₀

▶ Toxische Dosis

TDM

▶ Therapeutisches Drug Monitoring

Tea

Definition. Straßenname/Deckname für Haschisch
 (▶ **Straßennamen, von Drogen:** Cannabinoide).

Technische Biochemie

▶ Biotechnik

Technische Richtkonzentration

▶ TRK-Wert

Technische Validation

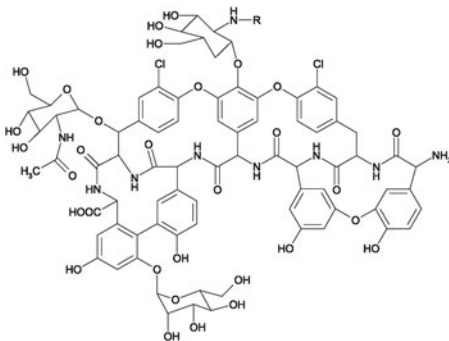
▶ Validierung, technische

TEG

▶ Thrombelastographie

Teicoplanin

Definition. Glykopeptid-Antibiotikum



Teicoplanin - Abb. 1

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Teicoplanin wird i.v. appliziert und zu über 80 % glomerulär filtriert und unverändert im Urin ausgeschieden.

Halbwertszeit. terminale Halbwertszeit: 70 bis 100 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Teicoplanin ist nahe mit Vancomycin verwandt. Wie Vancomycin hemmt es die Membransynthese von Bakterien. Es kann ebenfalls zu interstitieller Nephritis, Reduktion des Hörvermögens und Schwindel führen, sowie zu anaphylaktoiden Reaktionen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma

Analytik. Immunoassay; Plasmakonzentrationen s. Tab. 1

Indikation. Therapeutisches drug monitoring

Diagnostische Wertigkeit. Bei Niereninsuffizienz kommt es zur Kumulation. Deswegen muss in diesem Fall die Dosis reduziert werden.

Teicoplanin - Tab. 1

Plasmakonzentration (mg/L)		
therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
5 bis 40	?	?

Literatur. Wellhöner HH (1997) Pharmakologie und Toxikologie. 6. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Teilbefund

Englischer Begriff. report part

Definition. Befundausgabe der Labor-EDV eines unvollständig bearbeiteten Laborauftrags.

Entsprechend der Definition der Analyten in den Stammdaten der Labor-EDV kann die Ausgabe eines Teilbefundes für einen Auftrag an den Einsender getriggert werden (beispielsweise in der Funktion Tagesende). Sinnvoll ist dies vor allem bei umfangreichen Laboraufträgen, die eine größere Anzahl von Anforderungen unterschiedlicher Bearbeitungsdauer enthalten oder einzelne, besonders eilige Analyten enthalten, die auch bei Fehlen der weiteren noch in Bearbeitung befindlichen Parameter bereits an den Einsender ausgegeben werden sollen (z.B. kardiale Marker). Teilbefunde werden für jede Befundart in den jeweiligen Stammdaten einzeln generiert.

Teilstornierung

Englischer Begriff. partly cancellation

Definition. Stornierung eines Teils des Rechnungsbetrags für Laboraufträge in der Labor-EDV.

Die Abrechnungs-Funktionalität des Labor-EDV-Systems soll das Kürzen eines Rechnungsbetrags um eine bestimmte Summe der Beträge für bestimmte Leistungen bzw. Laborbereiche beherrschen.

Telefonliste

Englischer Begriff. calling list

Definition. Aus der Labor-EDV jederzeit aktuell abrufbare Auflistung von Messergebnissen, welche per Stammdatendefinition als dem Einsender telefonisch mitzuteilen gekennzeichnet und noch nicht als „durchgesagt“ quittiert wurden.

In den Analysenstammdaten wird für bestimmte, therapeutisch besonders zeitkritische oder diagnostisch dringend mitzuteilende Messergebnisse der Status „auf die Telefonliste zu setzen“ definiert, und zwar für bestimmte Messergebnisse außerhalb der Referenzbereiche, nur für bestimmte Einsender oder auch generell jedes Messergebnis für bestimmte Einsender. Nach dem Telefonat für die Wertedurchsage wird das Ergebnis als „telefoniert“ quittiert und verschwindet von der aktuellen Telefonliste. Die Telefonliste wird komplett oder nach Laborbereich, Material (Notfallproben) oder Einsender gefiltert in der Labor-EDV abgerufen.

Telomer

Definition. Struktur am Ende eines ▶ **Chromosoms**, die mit einer charakteristischen DNA-Sequenz verbunden ist und die in besonderer Weise repliziert wird

i Von griech.: telos = Ende und meros Teil; Der Aufbau eines Telomers folgt einem allgemeinen Prinzip: jedes Telomer besteht aus einer langen Folge von kurzen tandemartig wiederholten Sequenzen. Die Wiederholungselemente, die man an den Enden linearer DNA-Moleküle gefunden hat, lassen sich alle in der allgemeinen Form $C_n(A/T)_m$ darstellen, wobei $n > 1$ und $m = 1-4$ ist. Innerhalb der Telomerregion gibt es eine spezifische Folge von Unregelmäßigkeiten in Form von Einzelstrangbrüchen. Ihre Struktur verhindert, dass sie von der Ligase geschlossen werden, die normalerweise auf solche Brüche in einem DNA-Strang reagiert. Möglicherweise besitzen die endständigen ▶ **Basen** eine Haarnadelstruktur, so dass sie von Nukleasen nicht erkannt werden kann.

Literatur. Lewin B (1998) Molekularbiologie der Gene. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin

Telozeptid

▶ Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telozeptid; Aminoterminales Typ-I-Kollagen-Telozeptid

Temperatur

Englischer Begriff. temperature

Definition. Thermodynamische Temperatur (Kelvin) [K]:

Die thermodynamische Temperatur gründet sich auf die Beziehung zwischen Wärme und mechanischer Arbeit und ist unabhängig von den Eigenschaften irgendeiner speziellen Substanz, wie z.B. Quecksilber oder Alkohol.

i In der Klinischen Chemie wird überwiegend mit Zustimmung der Conférence Générale des Poids et Mesures (CGPM) die Nicht-SI-Temperatur Celsius [°C] benutzt. Umrechnung: 0 °C entspricht 273,15 K

Temperaturumrechnung, Blutgase

▶ BTPS

Tenascin

Synonym(e). Cytotactin; Restrictin

Englischer Begriff. tenascins

Definition. Tenascine bilden eine Familie komplexer Glykoproteine der Extrazellulär-Matrix.

i Die Familie der Tenascine, großer multimerer Proteine der Extrazellulär-Matrix (ECM), umfasst die vier Mitglieder Tenascin-C, -R, -X und -W. Jedes dieser Tenascine besitzt ein spezifisches Expressionsmuster. Im Gegensatz zu vielen anderen ECM-Proteinen, haben Tenascine anti-adhäsive Eigenschaften. Tenascine besitzen eine komplexe Struktur mit einer N-terminalen Cystein-reichen Domäne, zahlreichen EGF-ähnlichen Repeats, einigen Fibronectin Typ-III-ähnlichen Repeats und einer carboxyterminalen globulären Domäne. Tenascine assoziieren zu Trimeren und Hexameren über Bindungsstellen („heptad repeats“) in der Cystein-reichen Domäne. Für die verschiedenen Tenascine existieren darüberhinaus alternative Splice-Formen. Zahlreiche Liganden von Tenascin wurden beschrieben, u.a. verschiedene Integrine, Axonin, Neurofascin, Fibronectin und zahlreiche Proteoglykane wie Neuro-

can, Phosphacan, Versican und Heparin/Heparansulfat-Proteoglykane. Die verschiedenen Tenascine besitzen nicht nur wichtige Funktionen in der Embryogenese sondern auch im adulten Organismus. Tenascin-R (Restrictin) wird fast ausschließlich im Zentralnervensystem (ZNS) exprimiert und ist an der Regelung des Neuriten-Wachstums beteiligt. Dementsprechend zeigen Tenascin-R-defiziente Mäuse Störungen im ZNS. Tenascin-C zeigt eine größere Verbreitung als Tenascin-R und wird vor allem bei der Wundheilung und Reparaturprozessen verstärkt exprimiert. Darüberhinaus wird Tenascin im Stroma von verschiedenen Tumoren, z.B. colorectalen Karzinomen, Melanomen und Fibrosarkomen, verstärkt exprimiert. Dabei können die anti-adhäsiven Eigenschaften von Tenascin-C das invasive Wachstum und die Metastasierung der Tumore fördern. Tenascin-X defiziente (knock-out) Mäuse zeigen wie entsprechende Patienten mit einer Form des Ehlers-Danlos-Syndroms charakteristische Symptome: erhöhte Elastizität der Haut, Überstreckbarkeit der Gelenke, brüchige Blutgefäße und Wundheilungsstörungen. Diese Patienten exprimieren kein Tenascin und weisen in der Haut Störungen der Elastinfaser-Bildung und einen verminderten Kollagengehalt auf.

Eine Bewertung der bei unterschiedlichen Krankheitsbildern, u.a. verschiedenen Lebererkrankungen, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, colorectalen Tumoren und Melanomen, gemessenen Tenascin-C Serumkonzentrationen ist wegen der unterschiedlichen Erfassung der alternativen Splice-Formen von Tenascin-C z.Zt. kaum möglich.

Literatur. Burch GH, Gong Y, Liu W et al (1997) Tenascin-X deficiency is associated with Ehlers-Danlos syndrome. Nat Genet 17:5-7

Dueck M, Riedl S, Hinz U et al (1999) Detection of tenascin-C isoforms in colorectal mucosa, ulcerative colitis, carcinomas and liver metastases. Int J Cancer 82:477-483

Tennessee Antigen

Synonym(e). TAG

Englischer Begriff. Tennessee Antigen

Definition. Das Tennessee Antigen ist ein Glykoprotein, das aus Adenokarzinomen des Kolons isoliert wurde.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. In erhöhten Konzentrationen wurde das Tennessee Antigen beim Magen-, Kolon- und Pankreaskarzinom beschrieben, außerdem bei verschiedenen benignen gastrointestinalen Erkrankungen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Analytik. Hämagglutinations Hemmtest

Indikation. Historisch

Interpretation. Aufgrund der geringen Trennschärfe zwischen benignen und malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts hat das Tennessee Antigen in der klinischen Anwendung keine diagnostische Bedeutung erlangt.

Literatur. Sampson J, Wong L, Harris OD (1982) The role of Tennessee antigen in the diagnosis of gastrointestinal malignancy. Aust N Z J Surg 52:39-41

Teratogen

Englischer Begriff. teratogen

Definition. Ein Teratogen ist ein Stoff, der Fehlbildungen hervorrufen kann

i Beim Menschen ist besonders die Zeit vom 18.–85. Tag nach der Befruchtung empfindlich für teratogene Einflüsse. Teratogene Effekte wurden z.B. nachgewiesen für Thalidomid und Alkohol.

Terminal

► Abfrageterminal

Terminationssignal

Englischer Begriff. termination signal

Definition. Spezifische DNA-Sequenz unmittelbar hinter dem codierenden Bereich von Genen, die als Signal für den Abbruch der mRNA-Synthese durch die RNA-Polymerase wirkt.

Terminatorverfahren

► Didesoxysequenzierung

Test

Englischer Begriff. test

Definition. International nicht verbindlich geführte Bezeichnung für einen geplanten, zweckgerichteten Prozess zur Gewinnung relevanter ärztlicher Informationen.

i Klinisch-chemische Tests zielen auf die qualitative (Nachweisverfahren) oder quantitative (Bestimmungsverfahren) Ermittlung von Stoffeigenschaften in Körpermaterialien des Patienten.

Literatur. Stamm D, Büttner J (1995) Klinisch-chemische Untersuchungen und Befunde als Grundlage ärztlicher Handlungen. In: Greiling A, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart

Test, diagnostischer

Englischer Begriff. diagnostic test

Definition. Ein diagnostischer Test ist ein Verfahren, welches zur Klassifizierung bzw. Differenzierung zwischen zwei Zuständen – üblicherweise Krank und Gesund – führt.

i Ein wesentlicher Teil medizinischer Entscheidungsprozesse besteht darin, eine spezielle Erkrankung auf der Basis von Symptomen, Befunden und den Resultaten eines (diagnostischen) Tests zu erkennen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse eines solchen (diagnostischen) Tests ist zu beachten, dass ein positives Resultat üblicherweise mit dem Vorliegen der Krankheit assoziiert und entsprechend ein negatives Testresultat mit dem Nicht-Vorliegen der Krankheit. Ferner gilt es zu berücksichtigen, dass der Test (zumindest theoretisch) positiv ausfallen kann, wenn der Patient tatsächlich erkrankt ist, aber auch wenn der Patient tatsächlich nicht erkrankt ist. Entsprechend kann der Test negativ ausfallen, wenn der Patient tatsächlich nicht erkrankt ist, aber auch wenn der Patient tatsächlich erkrankt ist. (siehe ► Vierfeldertafel, Tabelle 1)

Liefert der Test bei wiederholter Anwendung nicht dasselbe Ergebnis (Reproduzierbarkeit), so erscheint der Test wenig nützlich.

Literatur. Armitage P, Colton Th (1998) Encyclopedia of Biostatistics. Wiley, New York

Test, statistischer

Synonym(e). Hypothesentest; Statistischer Signifikanztest, Test

Englischer Begriff. statistical test

Definition. Ein statistischer Test ist ein Entscheidungsverfahren zur Prüfung einer wissenschaftlichen Hypothese auf Grund von Daten aus einer oder mehreren Stichproben.

i Im medizinisch-biologischen Bereich können wissenschaftliche Hypothesen meist nicht direkt bewiesen werden, da unbekannte Faktoren eventuell vorhandene Gesetzmäßigkeiten stören.

Die Gültigkeit einer wissenschaftlichen Hypothese wird überprüft, indem ein konkretes Experiment benutzt wird, um die Vereinbarkeit der Hypothese mit der Realität zu erklären. Wird beispielsweise die Hypothese untersucht, ob eine bestimmte Operationsmethode den Blutzuckerspiegel beeinflusst, muss zusätzlich die Tatsache berücksichtigt werden, dass mehrere Blutzuckerbestimmungen beim gleichen Patienten zufällige (biologische) Schwankungen aufweisen. Auch bei fehlendem Einfluss der Operationsmethode werden die Messungen der Blutzuckerwerte eines Patienten vor und nach der Operation voneinander abweichen. Sind die beobachteten Blutzuckeränderungen jedoch ausschließlich durch Zufallsschwankungen bedingt, so kann man erwarten, dass diese Differenzen im Mittel sehr klein sind, dass sie also nur zufällig vom erwarteten Wert Null abweichen. Auf dieser Tatsache basiert die Konstruktion von Beurteilungskriterien für die Gültigkeit der Hypothese.

Hypothesen der Art 'Es besteht kein Unterschied' oder 'Beobachtete Unterschiede weichen nur zufällig von Null ab' werden in der Statistik als Nullhypothesen (H_0) bezeichnet. Die zu (H_0) komplementäre Aussage heißt Alternativhypothese (H_1). Die zentrale Bedeutung der Nullhypothese (H_0) ist, dass sie Annahmen zur Formulierung eines Wahrscheinlichkeitsmodells festlegt. Lassen sich die tatsächlichen Beobachtungen durch das so festgelegte Modell nur unzulänglich erklären, wird die ursprüngliche Annahme (die Nullhypothese) als unhaltbar verworfen. Unter der Annahme der Richtigkeit der Nullhypothese ist man in der Lage, die Verteilung der Prüfgröße vor Beginn des Versuchs zu spezifizieren. So können Aussagen über das voraussichtliche Versuchsergebnis gemacht werden. Es wird ein Bereich angegeben, in dem die Realisation der Prüfgröße mit einer bestimmten (hohen), vor Versuchsbeginn festzulegenden Wahrscheinlichkeit zu finden sein wird (z.B. 95% oder 99%). In den komplementären Bereich fällt bei Zutreffen der Nullhypothese die Realisation der Prüfgröße nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit von $\alpha = 0.05$ (5%) bzw. 0.01 (1%), der sogenannten Irrtumswahrscheinlichkeit. Fällt die Realisation der Prüfgröße in diesen Ablehnbereich, so ist ein Ereignis eingetreten, dem bei Zutreffen der Nullhypothese nur eine geringe Wahrscheinlichkeit zukommt. In diesem Falle wird man sich daher dafür entscheiden, die Nullhypothese zu verwerfen und die Alternative anzunehmen, eine solche Testentscheidung nennt man 'signifikant'.

Fällt die Realisation der Prüfgröße nicht in den Ablehnbereich sondern in den Annahmehbereich so hat das Experiment keine gewichtigen statistischen Gründe geliefert, die Nullhypothese anzuzweifeln und die Nullhypothese wird nicht verworfen. Die entsprechende Testentscheidung wird 'nicht signifikant' genannt.

Test, statistischer · Tab. 1

Zielsetzung	Stichprobe	Testverfahren
Vergleich eines Anteils mit einem festen Wert	eine	Binomialtest
Vergleich zweier Anteile	zwei, unabhängig	χ^2 -Test
Vergleich eines Mittelwertes mit einem festen Wert	eine	(Einstichproben) t-Test
Vergleich zweier Mittelwerte	zwei, abhängig	verbundener t-Test
Vergleich zweier Mittelwerte	zwei, unabhängig	unverbundener t-Test
Vergleich zweier Verteilungen	zwei, abhängig	Wilcoxon-Vorzeichen-Test
Vergleich zweier Verteilungen	zwei, unabhängig	Wilcoxon-Rangsummentest

Die Entscheidung für bzw. gegen das Verwerfen der Nullhypothese wird anhand des Vergleichs des beobachteten Wertes der Prüfgröße mit einem geeigneten Schwellenwert getroffen.

Ist der Wert der Prüfgröße kleiner als der Schwellenwert, wird die Nullhypothese verworfen, ist der Wert der Prüfgröße größer oder gleich dem Schwellenwert kann die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Die Auswahl eines speziellen Testverfahrens hängt nicht nur von den zu prüfenden Hypothesen ab, sondern darüber hinaus von den Informationen über die vorliegende(n) Stichprobe(n). Testverfahren lassen sich nach der Zielsetzung des Tests (Vergleich von Erwartungswerten, Varianzen oder Häufigkeiten), der Anzahl der Stichproben (ein, zwei oder mehr als zwei), der Art der Stichproben (unabhängig, abhängig) sowie der Verteilung der Prüfgröße (Binomialverteilung, Normalverteilung, andere oder auch unbekannt) klassifizieren. Die Tabelle fasst häufig verwendete Testverfahren für Ein- und Zweistichprobensituationen in Hinblick auf die Zielsetzung des Tests zusammen.

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Testeffizienz

► Effizienz, diagnostische

Testergebnis, falsch-negatives

Synonym(e). Falsch-negativer Test

Englischer Begriff. false-negative test, false-negative test result

Definition. Ein falsch-negatives Testergebnis eines diagnostischen Tests liegt vor, wenn tatsächlich Erkrankte ein negatives Testergebnis aufweisen.

① Ein falsch-negatives Testergebnis stellt eine der beiden möglichen Fehlentscheidungen eines diagnostischen Tests dar. In Analogie zum statistischen Test bezeichnet man zuweilen ein falsch-negatives Testergebnis auch als einen „Fehler 2. Art“. Anhand der Rate der falsch-negativen Testergebnisse lässt sich die Genauigkeit (diagnostische Accuracy) des Tests bewerten. Die Anzahl falsch-negativer Testergebnisse wird üblicherweise durch den Wert c bestimmt (Bezeichnung siehe ► Test, diagnostischer, Tabelle 2).

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Testergebnis, falsch-positives

Synonym(e). Falsch-positiver Test

Englischer Begriff. false-positive test, false-positive test result

Definition. Ein falsch-positives Testergebnis eines diagnostischen Tests liegt vor, wenn tatsächlich Gesunde ein positives Testergebnis aufweisen.

① Ein falsch-positives Testergebnis stellt eine der beiden Fehlentscheidungen des diagnostischen Tests dar. In Analogie zum statistischen Test bezeichnet man zuweilen ein falsch-positives Testergebnis auch als einen „Fehler 1. Art“. Anhand der Rate der falsch-positiven Testergebnisse lässt sich die Genauigkeit (diagnostische Accuracy) des Tests bewerten. Die Anzahl falsch-positiver Testergebnisse wird üblicherweise durch den Wert b bestimmt (Bezeichnung siehe ► Test, diagnostischer, Tabelle 2).

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Testergebnis, richtig-negatives

Synonym(e). Richtig-negativer Test

Englischer Begriff. true negative test, true negative test result

Definition. Ein richtig-negatives Ergebnis eines diagnostischen Tests liegt vor, wenn tatsächlich Gesunde ein negatives Testergebnis aufweisen.

① Richtig-negative Testergebnisse beschreiben die korrekten Testergebnisse für das Nicht-Vorliegen der Krankheit.

Die Anzahl richtig-negativer Testergebnisse wird durch den Wert d geschätzt (Bezeichnungen siehe ► Test, diagnostischer, Tabelle 2).

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Testergebnis, richtig-positives

Synonym(e). Richtig-positiver Test

Englischer Begriff. true positiv test, true positiv result result

Definition. Ein richtig-positives Ergebnis eines diagnostischen Tests liegt vor, wenn tatsächlich Kranke ein positives Testergebnis aufweisen.

① Richtig-positiv Testergebnisse beschreiben die korrekten Testergebnisse für das Vorliegen der Krankheit.

Die Anzahl richtig-positiver Testergebnisse wird durch den Wert a geschätzt (Bezeichnungen siehe Test diagnostische, Tabelle 2)

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Testfelder für Urin

► Urinteststreifen

Testosteron

Synonym(e). Geschlechtshormon, männliches

Englischer Begriff. testicular hormone, testis hormone, testosterone

Definition. Testosteron, sezerniert durch die Hoden, indirekt umgewandelt aus Androstendion bei beiden Geschlechtern und produziert durch die Ovarien der Frau ist das wichtigste und am meisten potente Androgen. Die Gesamttestosteronspiegel korrelieren am besten mit der klinischen Symptomatik.

Struktur. C₁₉H₂₈O₂, 17β-Hydroxy-4-Androstene-3-on

Molmasse. 288,4 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Beim Mann entstammt der weitaus größte Teil des im Serum gefundenen Testosterons aus den Leydig-Zellen des Hodens.

Beim Mann nehmen altersabhängig die Testosteronkonzentrationen nach dem 50. Lebensjahr ab.

Bei der Frau stammt Testosteron zu ca. 25 % aus dem Ovar, zu 25 % aus der Nebennierenrinde; 50 % des im Serum gemessenen Testosterons entspringt der extraglandulären Konversion aus anderen Androgenvorstufen (z.B. Androstendion, DHEA). Periovarialer kann die Testosteronkonzentration durch die vermehrte ovarielle Bildung um ca. 20–30 % ansteigen.

Bei der gesunden, nicht hirsuten Frau liegt nur etwa 1 % des Gesamttestosterons in freier Form vor, 99 % sind an SHBG und andere Plasmaproteine (Albumin) gebunden. Testosteron hat eine außerordentlich hohe Affinität zu SHBG. Da in der Schwangerschaft als Folge der chronischen und zunehmenden Östrogenwirkung auf die Leber die SHBG-Konzentrationen besonders hoch sind, steigt auch die Gesamttestosteronkonzentration bis zum Ende der Schwangerschaft auf Werte an, die durchschnittlich 5–6mal höher sind als vor Beginn der Schwangerschaft.

Funktion und Pathophysiologie. Bei der Differentialdiagnostik von Störungen der Sexualentwicklung und der Fertilität des Mannes spielt es die entscheidende Rolle.

Bei der Differentialdiagnostik erniedrigter Testosteronspiegel des Mannes ist die Bestimmung der Gonadotropine (LH, FSH) essentiell, um zwischen primärem und sekundärem Hypogonadismus unterscheiden zu können. Mit HCG kann die Testosteronkonzentration beim Mann stimuliert werden. Bei gesunden Männern kommt es bei akuter HCG-Verabreichung zu einem Anstieg um den Faktor 2–3 (► HCG-Test).

Testosteron spielt aber auch bei der Frau eine wichtige physiologische Rolle, eine normale Androgensekretion ist die Voraussetzung für Entwicklung und Differenzierung der sekundären Geschlechtsmerkmale und -organe sowie für die Regulation der normalen Fortpflanzungsfunktion insbesondere auch für eine regelrechte Libido. Die Haut ist eines der wichtigsten Erfolgs- und Stoffwechsellorgane.

Bei nahezu allen Zielorganen der Androgene ist jedoch nicht Testosteron das eigentlich wirksame Androgen, sondern dient lediglich als Vorstufe für das an der Haut eigentlich wirksame Androgen Dihydrotestosteron (DHT), das unter Vermittlung des Enzyms 5-α-Reduktase unmittelbar aus Testosteron entsteht. In Abhängigkeit vom Re-

zeptorbesatz und der Aktivität der 5-α-Reduktase kann es deshalb bei der Frau trotz noch normaler Testosteronspiegel zu exzessiven Wirkungen an der Haut kommen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Vollblut:

7 Tage bei 20–25 °C

Serum/Plasma:

1 Jahr bei –20 °C

3 Tage bei 4–8 °C

1 Tag bei 20–25 °C

Präanalytik. Beim Mann findet sich eine ausgeprägte Tagesrhythmik. Die Bestimmung ist idealerweise zwischen 7–10 Uhr verwertbar (höchster Spiegel).

Die Testosteron-Tagesrhythmik ist bei der Frau mäßig ausgeprägt. Man findet in den Morgenstunden durchschnittlich höhere Werte als in den Abendstunden. Die Zyklusabhängigkeit von Testosteronschwankungen ist groß, deshalb wird empfohlen, die Testosteronbestimmung zu Beginn des Zyklus (Tag 1–5) durchzuführen. Die Blutentnahme sollte wegen der tageszeitlichen Schwankungen (Minimum am Abend) standardisiert zwischen 7–10 Uhr erfolgen. Anstrengungen führen zu einer Erhöhung und Langandauernde Immobilität zu einer Erniedrigung des Testosteron-Spiegels.

Analytik. Immunoassays, Chromatographie, RIA

Konventionelle Einheit. ng/mL (µg/L)

Internationale Einheit. nmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

µg/L × 3,47 = nmol/L

Referenzbereich — Frauen. Follikelphase: < 0,60 µg/L

Ovulationsphase: < 0,90 µg/L

Lutealphase: < 0,70 µg/L

Postmenopause: < 0,70 µg/L

Referenzbereich — Männer. < 50 Jahre: 2,40–8,30 µg/L

≥ 50 Jahre: 2,30–6,00 µg/L

Referenzbereich — Kinder.

Testosteron · Tab. 1

Tanner-Stadium	Mädchen µg/L	Jungen µg/L
I	0,02–0,1	0,02–0,23
II	0,05–0,3	0,05–0,70
III	0,1–0,3	0,15–2,80
IV	0,15–0,4	1,05–5,45
V	0,1–0,4	2,65–8,0

Indikation. Bei Androgenisierungserscheinungen der Frau und bei Ovarfunktionsstörungen gilt neben DHEA oder seinem Sulfat Testosteron als Parameter der Primärdiagnostik.

Interpretation.

Erhöhungen:

↑ ACTH-produzierende Tumoren

↑ Androgenbildende Tumoren der Gonaden und der Nebennierenrinde

↑ Störungen der Steroidbiosynthese (AGS in Form des 21-Hydroxylasedefekts, des 11-β-Hydroxylasedefekts und des 3-β-HSD-Defekts)

- ↑ androgenabhängige Ovarfunktionsstörungen, speziell polyzystische Ovarien (PCO-Syndrom)
- ↑ Hirsutismus, Virilismus und andere Androgenisierungserscheinungen der Frau
- ↑ Pubertas praecox
- ↑ Schwangerschaft (nur Gesamttestosteron als Folge der SHBG-Zunahme)

Ermiedrigungen:

- /↓ Klinefelter-Syndrom
- ↓ Leberzirrhose
- ↓ Estrogen-Therapie
- ↓ primärer und sekundärer Hypogonadismus
- ↓ Pseudohermaphroditismus masculinus

Diagnostische Wertigkeit. Unverzichtbarer Basisparameter für alle hormonellen Fragestellungen, die Verwendung von Assays mit der Bestimmung von Gesamttestosteron in Kombination mit SHBG ist empfohlen.

Die Bestimmung des freien Testosterons bzw. die Verwendung von Assays zur Bestimmung des sogenannten bioverfügbaren Testosterons haben sich nicht durchsetzen können, da die Reproduzierbarkeit der Werte nicht ausreichend ist.

Literatur. Miller KK et al (2004) Measurement of Free Testosterone in Normal Women and Women with Androgen Deficiency: Comparison of Methods. *J Clin Endocrinol Metab* 89:525–533

Wilke TJ, Utley DJ (1987) Total Testosterone, Free-Androgen Index, Calculated Free Testosterone, and Free Testosterone by Analog RIA Compared in Hirsute Women and in Otherwise-Normal Women with Altered Binding of Sex-Hormone-Binding Globulin. *Clin Chem* 33:1372–1375

Gassler N, Peuschel T, Pankau R (2000) Pediatric Reference Values of Estradiol, Testosterone, Lutropin, Follitropin and Prolactin. *Clin Lab* 46:553–560

Testosteron-Stimulation

▶ HCG-Test

Tests, multiple diagnostische

Englischer Begriff. multiple diagnostic testing

Definition. Multiple diagnostische Tests liegen vor, wenn mehrere unterschiedliche diagnostische Tests nacheinander oder gleichzeitig durchgeführt werden, um eine gemeinsame diagnostische Aussage zu treffen.

Bei der mehrfachen Anwendung kann vereinfachend zunächst zwischen parallelen und seriellen Tests unterschieden werden. In der Praxis liegen häufig Mischformen dieser Teststrategien vor. Der Formulierung einer Entscheidungsregel, die die Grundlage für die Diagnose auf der Basis aller Einzelergebnisse bildet, kommt eine besondere Bedeutung zu. Dabei sind sowohl unterschiedliche Gewichtungen, etwa hinsichtlich der Sicherheit, Kosten oder Falschdiagnosen, als auch unterschiedliche Reihenfolgen denkbar. Eine detaillierte Analyse der einzelnen Tests, insbesondere Ihrer Konsequenzen bildet die Grundlage für einen 'diagnostischen' Entscheidungsbaum.

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Tests, parallele diagnostische

Englischer Begriff. parallel diagnostic testing

Definition. Unter einem parallelen diagnostischen Test versteht man die gleichzeitige Durchführung mehrerer Einzeltests.

Bei der streng parallelen, also gleichzeitigen Durchführung mehrerer diagnostischer Tests gilt die Diagnose üblicherweise schon dann als bestätigt, wenn lediglich einer der Tests positiv ausfällt. Die parallele Durchführung wird meist angewandt, wenn eine schnelle Beurteilung erforderlich ist. Die parallele Durchführung erhöht im Allgemeinen die Sensitivität und damit den negativen Vorhersagewert bei gegebener Prävalenz der Krankheit über die negativen Vorhersagewerte der einzelnen Tests hinaus. Andererseits werden Spezifität und positiver Vorhersagewert verringert. Somit ist ein Übersehen der Krankheit weniger wahrscheinlich, aber die Wahrscheinlichkeit für eine falsch-positive Diagnose erhöht.

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Tests, serielle diagnostische

Englischer Begriff. serial diagnostic testing

Definition. Unter einem seriellen diagnostischen Test versteht man die nacheinander geschaltete Durchführung mehrerer Tests, d.h. der Folgetest wird erst durchgeführt, wenn das Ergebnis der vorangegangenen Tests feststeht.

Im Rahmen der Durchführung multipler diagnostischer Tests ist grundsätzlich anzumerken, dass der Entscheidungsregel eine besondere Bedeutung zukommt. Ein vielfach praktiziertes Verfahren beruht auf dem 'believe the positive'-Prinzip. Dabei müssen alle in streng konsekutiver Abfolge durchgeführten Einzeltests ein positives Resultat für die zu ermittelnde Diagnose liefern, um die Diagnose zu bestätigen. Hingegen wird der diagnostische Prozess bei Auftreten eines negativen Ergebnisses beendet. Die serielle Durchführung wird meist angewandt, wenn eine schnelle Beurteilung nicht primär erforderlich ist oder die Tests zu teuer oder risikoreich sind. Gegenüber den Einzeltests erhöht die serielle Durchführung im Allgemeinen die (Gesamt-) Spezifität und damit den positiven Vorhersagewert, verringert jedoch die (Gesamt-) Sensitivität und den negativen Vorhersagewert. Daraus resultiert insgesamt ein erhöhtes Risiko, die Krankheit zu übersehen, bei gleichzeitig erhöhter Sicherheit für eine Bestätigung der Krankheit durch ein positives Testresultat.

Das a posteriori odds eines seriellen diagnostischen Tests lässt sich aus dem a priori odds bei Kenntnis der Sensitivitäten und Spezifitäten der Einzeltests ermitteln durch Multiplikation der einzelnen positiven Likelihood Ratios.

Literatur. Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Teststatistik

▶ PrüfröÙe

Teststreifen

Synonym(e). Schnelltest

Englischer Begriff. test strips, dipsticks, urine dipsticks

Definition. Teststreifen sind Träger von Reagentien für chemische, immunologische oder physikalisch chemische Reaktionen zum Nachweis von Analyten in Körperflüssigkeiten.

i Teststreifen entstanden, als man versuchte, die qualitativen chemischen Nachweise des 19. Jahrhunderts auf einen Träger zu binden, um das Verfahren jedermann, z.B. auch beim Arztbesuch zu Hause oder zur Verwendung von mit der Chemie weniger erfahrenen Menschen zu ermöglichen. 1850 entwickelte der Chemiker Maumen in Paris in Merinowolle imprägniertes Zinkchlorid und nannte dies Teststreifen. Bei seiner Anwendung in Urin konnte man durch Erhitzen an der Schwarzfärbung Glukose nachweisen. Über Testtablettchen wurde dann 1883 eine Serie von „Urinary Test Papers“ von Oliver aus London vorgestellt, die Albumin und Zucker nachweisen konnten. Diese wurden als „Olivers Reagenzpapiere“ von Geßler aus Dresden ab 1883 auch in Deutschland bekannt gemacht. Es folgten Testpapiere für den Blutnachweis mit Benzidin durch die Brüder Adler und weitere Verfahren bis zum ersten Mehrfeldteststreifen „Uroci“, der 1938 schon acht Testfelder enthielt. Durch Entwicklungen der Nachkriegszeit in USA (Miles, Ames) und Deutschland (Boehringer Mannheim) entstanden die noch heute gebräuchlichen Methoden des Leukozyten-, Blut- und Glukosenachweises mit Teststreifen. Neu entwickelt wurden Streifen für Phenylalanin, Schwangerschaftstests auf der Basis von Gonadotropintests sowie spezifische Tests für Albumin, Kreatinin und α_1 -Mikroglobulin im Urin. Diese Methodik wurde verwendet, um die gesamte Diagnostik auch des Blutes auf Trockenchemie umzustellen (Kodak, Rochester USA, Boehringer Mannheim, Deutschland), bei denen die Teststreifen nach Auftragen eines Tropfens Blut in ein Messgerät gestellt wurden. Daraus wiederum sind die modernen Teststreifen für die patientennahe Diagnostik (POCT) und die Patienten-Selbstkontrolle entstanden.

Literatur. Oliver G (1883) On Bedside Urine Testing. *Lancet* I 1883:139–140,190–192
 Maumené EJ (1850) Sur un nouveau réactif pour distinguer la présence du sucre dans certain liquides. *Compt Rend Hebt Seances Acad Sci* 30:314–315
 Voswinkel P (1994) A Marvel of Color and Ingredients. The Story of Urine Test Strips. *Kidney Int* 46(Suppl)47:3–7

Tetracosansäure

► Lignocerinäure

Tetrahydro-Aldosteron

Englischer Begriff. tetrahydro-aldosterone

Definition. Metabolit des Mineralokortikosteroids Aldosteron

Struktur. Tetrahydro-Aldosteron

Molmasse. 364,5 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Tetrahydro-Aldosteron wird durch den Abbau von Aldosteron in der Leber (40 %) gebildet. Hierbei wird die Doppelbindung im A-Ring des Aldosterons mit dem Enzym β -Reduktase reduziert.

Im weiteren Stoffwechselverlauf werden ca. 50 % des Tetrahydro-Aldosterons in der C3-Position zum Glukuronid konjugiert und ca. 5–25 % zum 3-Oxo-Konjugat abgebaut und im Urin ausgeschieden.

Funktion und Pathophysiologie. siehe ► Aldosteron

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. 24-Std.-Sammelurin

Probenstabilität. 24 Std. im Kühlschrank stabil.

Bei längerer Aufbewahrung: 1 g Borsäure pro 100 ml Urin zusetzen.

Präanalytik. Erhöhungen bei: Einnahme von Diuretika, Spironolactone, Natriumentzug, natriumarme Kost, Gravität. Erniedrigungen bei Natriumzufuhr, natriumreicher Kost.

Analytik. ► Radioimmunoassay

Konventionelle Einheit. $\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$

Internationale Einheit. nmol/24 Std.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.
 $\mu\text{g}/24 \text{ Std.} \times 2,74 = \text{nmol}/24 \text{ Std.}$

Referenzbereich — Erwachsene. 27,4–192 nmol/L

Indikation.

- Hypertonie, Nebennierenrinden-Erkrankungen
- Primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus
- Hypoaldosteronismus
- Adrenogenitales Syndrom

Interpretation.

- Erhöht: Hyperaldosteronismus
- Abgrenzung des Hyperaldosteronismus von der essentiellen Hypertonie

Tetrahydro-Aldosteron · Tab. 1

Tetrahydro-Aldosteron	Diagnostische Sensitivität (%)	Diagnostische Spezifität (%)
Adenom	99,9	82,1

- Erniedrigt: Hypoaldosteronismus, Nebennierenrinden-Insuffizienz, Adrenogenitales Syndrom mit Salzverlust
- Ergänzende Untersuchungen: Renin, Orthostase-Test, ACTH-Test bei Verdacht auf eine NNR-Insuffizienz, Aldosteron-Renin-Quotient.

Diagnostische Wertigkeit. Basisdiagnostik des Hyper- bzw. Hypoaldosteronismus

Tetrahydro-Aldosteron · Tab. 2

Tetrahydroaldosteron	Diagnostische Sensitivität	Diagnostische Spezifität
Aldosteron-produzierendes Adenom gegenüber essentieller Hypertonie	96 %	95 %

Literatur. Hubl W, Thomas L (2005) Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1406–1425
 Abdelhamid S, Blomer R, Hommel G et al (2003) Urinary Tetrahydroaldosterone as a Screening Method for Primary Aldosteronism: A Comparative Study. *Am J Hypertens* 16:522–530

Tetrahydrocannabinol und Metabolite

► Cannabinoide

Tetrahydrofolsäure

► Folsäure

Tetraiodthyronin, freies

► Thyroxin, freies

Textarin-Zeit

Englischer Begriff. textarin time

Definition. Textarin ist eine Serinproteinase aus dem Gift der Pseudonaja textillis (Brown snake), die ▶ **Prothrombin** in Abhängigkeit von ▶ **Gerinnungsfaktor V**, Calcium und gerinnungsaktiven Phospholipiden (PL) zu ▶ **Thrombin** aktiviert. Die Textarinzeit ist ein sehr sensibler Test zum Nachweis eines Lupusantikoagulanz (LK).

Die Textarinzeit ist bei einem Lupusantikoagulanz wegen der Abhängigkeit der Textarinaktivität von PL verlängert und gilt als ein sehr sensibler Test zum Nachweis eines Lupusantikoagulanz. Die Textarinzeit fällt falsch positiv aus, wenn ein Faktor II-Mangel, Antikörper gegen Faktor V oder ein Faktor V-Mangel vorliegen. Im Gegensatz zu Textarin ist die Aktivität von Ecarin, eine Serinproteinase der Echis carinatus, nicht abhängig von PL, so dass das Mischen von Textarin und Ecarin in verschiedenen Verhältnissen einen sensitiven und spezifischen Test für ein LK ergibt. Ein Faktor V-Mangel oder ein Hemmkörper gegen den Faktor V sollte ausgeschlossen werden.

Textbausteine

▶ **Texte**

Texte

Synonym(e). Textbausteine; Ergebnistexte; Befundtexte

Englischer Begriff. texts, t-notes

Definition. Textstrings als Messergebnis oder an Stelle eines Messwerts, Kommentartextbausteine und Befundtextbausteine der Labor-EDV.

Einfachste Form der Textergebnisse sind qualitative Analyseergebnisse (positiv, negativ, +++ etc.). An Stelle eines Messwerts erscheinen Texte beispielsweise in Form eines Hinweises wie „Material geronnen“ oder „siehe Befundbericht“. Umfangreichere Texte erscheinen auf dem Laborbefund in Form von Textbausteinen als Erläuterung und Interpretation von Ergebniskonstellationen. Die Notwendigkeit des Gebrauchs von ▶ **Expertensystemen** ergibt sich bei komplexer werdenden Parameterkonstellationen.

TFPI

▶ **Tissue factor pathway inhibitor**

TFPI-1

▶ **Tissue factor pathway inhibitor**

Tg

▶ **Thyreoglobulin**

TGF-β

▶ **Transforming Growth Faktor-β**

Thai Stick

Definition. Straßename/Deckname für Marihuana (▶ **Straßennamen, von Drogen: Cannabinoide**).

Thallium

Definition. Schwermetall (III. Hauptgruppe)

Molmasse. Relative Atommasse: 204,383

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Nach oraler Zufuhr verteilt sich Thallium rasch in den Geweben, in das Zentralnervensystem wird es allerdings langsam aufgenommen. Tl wird langsam renal eliminiert.

Halbwertszeit. 2 bis 4 Tage (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Die akute Vergiftung ist häufig bedingt durch die orale Zufuhr von Thalliumsulfat (Rodentizid). Als tödlich gelten Dosen ab 8 mg/kg Körpergewicht. Es wird vermutet, dass die Thalliumionen sulfhydrylhaltige Enzyme hemmen. Bei der Vergiftung tritt zunächst Erbrechen auf. Nach einem 2 bis 4tägigen symptomfreien Intervall sind Obstipation, neuralgiforme Schmerzen, Hyperästhesie, Sehstörungen und büschelförmiger Haarausfall typisch; Ausbildung der Mees-Bänder an den Nägeln.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Urin

Analytik. Atomabsorptionsspektrometrie, inverse Voltammeterie, photometrische Bestimmung nach Farbreaktion.

Thallium · Tab. 1

Urinkonzentration (µg/L)	
Referenzbereich	toxisch (ab)
< 2 µg/L	250 µg/L

Diagnostische Wertigkeit. Verdacht auf akute oder chronische Vergiftung. Die photometrische Bestimmung erfasst nur toxische Konzentrationen.

Literatur. Pragst F, Hallbach J, Geldmacher-von Mallinckrodt, M et al (2002) Thallium. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 525–531

THC

▶ **Cannabinoide**

Theca-Zell-Antikörper

▶ **Autoantikörper gegen steroidproduzierende Zellen**

T4-Helfer/T8-Suppressor-Quotient, im Liquor

▶ **Liquor-CD4/CD8-Quotient**

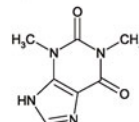
T4-Helfer-Zelle

▶ **CD 4**

Theophyllin

Englischer Begriff. theophylline

Definition. Broncholytikum



Theophyllin · Abb. 1

Molmasse. 180,17 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Nach Inkorporation wird Theophyllin hepatisch metabolisiert zu 3-Me-

thylxanthin bzw. 1,3-Dimethylharnsäure und weiter zu 1-Methylharnsäure, sodass sich im Urin im wesentlichen Abbauprodukte finden. Bei Neugeborenen (Indikation: Apnoebehandlung) wird Theophyllin zusätzlich zu Koffein methyliert.

Halbwertszeit.

Theophyllin · Tab. 1

Erwachsene	6 bis 9 h (Plasma)
Kinder, Raucher	4 h (Plasma)
Frühgeborene	30 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Die akute Vergiftung ist charakterisiert durch Übelkeit, Krampfanfälle, Tachykardie, Atemstillstand.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma

Analytik. Immunoassay

Theophyllin · Tab. 2

	Plasmakonzentration (mg/L)		
	therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
Erwachsene	8 bis 20	20	50
Frühgeborene	6 bis 11	15	?

Indikation. Therapeutisches drug monitoring

Diagnostische Wertigkeit. Bei Frühgeborenen ist wegen des Metabolismus neben der Theophyllin- auch die Koffeinkonzentration zu überwachen.

Literatur. Külpmann WR (2002) Broncholytika. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 251–253

Theoretische Genetik

► Genetik, theoretische

Therapeutischer Bereich

Englischer Begriff. therapeutic range

Definition. Bereich der Plasmakonzentration eines Pharmakons, bei dem ein therapeutischer Effekt bei der Mehrzahl der Patienten beobachtet wird.

i Der therapeutische Bereich ist nur dann für den individuellen Patienten gültig, wenn dieser vergleichbar ist mit der untersuchten Referenzpopulation. Der therapeutische Bereich hat stets nur orientierende Bedeutung. Je nach Indikation für ein Medikament können unterschiedliche therapeutische Bereiche gelten (z.B. Acetylsalicylsäure).

Literatur. Külpmann WR (1991) Drug Monitoring. Diagnose und Labor 41: 55–62

Therapeutischer Index

Definition. LD₅ / ED₉₅

ED₉₅: Dosis, die 95 % der maximal erreichbaren Wirkung auslöst.

LD₅: Dosis, die 5 % der Organismen tötet.

i Der therapeutische Index soll ein Maß sein für die potentielle Gefahr bei Applikation eines Pharmakons. Für

diesen Zweck ist er dem therapeutischen Quotienten meist überlegen.

Literatur. Wellhöner HH (1997) Pharmakologie und Toxikologie. 6. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Therapeutischer Quotient

Definition. LD₅₀ / ED₅₀

ED₅₀: Dosis, die 50 % der maximal erreichbaren Wirkung auslöst.

LD₅₀: Dosis, die 50 % der Organismen tötet.

i Der therapeutische Quotient soll ein Maß sein für die potentielle Gefährdung bei Applikation eines Pharmakons, das jedoch leicht zu Fehlschlüssen verleitet.

Literatur. Wellhöner HH (1997) Pharmakologie und Toxikologie. 6. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Therapeutisches Drug Monitoring

Synonym(e). TDM; Medikamentenspiegel-Bestimmung

Englischer Begriff. therapeutic drug monitoring

Definition. Überwachung der Plasmakonzentration von Arzneistoffen zur Therapiesteuerung.

i Für das TDM kommen in Frage:

- Arzneistoffe, deren Wirkung nicht auf einfache Weise erfassbar ist
- Arzneistoffe mit engem therapeutischen Bereich
- Verdacht auf Abweichung von der charakteristischen Pharmakokinetik
- Überprüfung der Compliance.

Es muss eine enge Beziehung zwischen Plasmakonzentration und pharmakologischer Wirkung bestehen. Bei Pharmaka mit kurzer Halbwertszeit wird eine Probe zum Zeitpunkt der erwarteten Maximalkonzentration entnommen (häufig ca. 1 h nach Zufuhr), eine zweite zum Zeitpunkt der Minimumkonzentration (unmittelbar vor Gabe der nächsten Dosis). Bei Pharmaka mit langer Halbwertszeit genügt es, eine Probe im Dosierungsintervall jeweils zur gleichen Zeit zu entnehmen.

Literatur. Külpmann WR (1991) Drug Monitoring. Diagnose und Labor 41:55–62

Therapiehinweise

Englischer Begriff. therapeutic hints

Definition. Teil des Befundes eines wissenschaftlichen Expertensystems mit Vorschlägen zur therapeutischen Intervention aufgrund spezifischer Parameterkonstellationen der Laboratoriumsdiagnostik.

i Für begrenzte Bereiche der Labordiagnostik mit eindeutigen Ergebniskonstellationen kann das Wissen eines medizinischen Experten samt dessen Therapieempfehlungen in wissenschaftlichen Befundsystemen repräsentiert werden. Bei bidirektionaler Anbindung oder gar Integration in die Labor-EDV-Plattform können die gemessenen Werte kontinuierlich prozessiert und bei Vorliegen definierter Konstellationen von Werten, Fragestellung und Patientenangaben in Befund- und Therapieempfehlungen umgesetzt werden.

Thermische Zersetzung

► Pyrolyse

Thermospray

Englischer Begriff. thermospray

i Bei Thermospray handelt es sich um eine API Methode in der Massenspektrometrie. Aus einer geheizten Kapillare wird das LC-Fließmittel in eine beheizte Desolvatisierungskammer versprüht, von der aus die generierten Ionen in den Massenanalysator gelangen.

Thiamin

▶ Vitamin B1

Thiaminpyrophosphat

▶ Vitamin B1

Thiamintriphosphat

▶ Vitamin B1

Thioalkohole

▶ Mercaptane

Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen

Englischer Begriff. thiobarbituric acid reactive substances

Definition. Substanzen, die mit Thiobarbitursäure bei saurem pH reagieren; meist Aldehyde.

Literatur. Meagher EA, FitzGerald GA (2000) Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radic Biol Med* 28:1745–1750

Thiopental

▶ Barbiturate

Thiopurin-S-Methyltransferase

Synonym(e). TPMT; EC 2.1.1.67

Englischer Begriff. thiopurine S-methyltransferase

Definition. Wichtiges zelluläres Enzym, das die S-Methylierung vieler aromatischer bzw. heterozyklischer Sulfhydrylkomponenten katalysiert.

i Das humane Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) Gen ist ungefähr 34 ▶ kb lang und umfasst 8 codierende und 2 nicht-codierende ▶ Exons. Es ist auf dem kurzen Arm von ▶ Chromosom 6 (6p22.3) lokalisiert und codiert ein Proteinprodukt von 245 Aminosäuren. Eine Defizienz für dieses Enzym tritt bei rund 1 % der kaukasischen Bevölkerung auf und führt zu schwerwiegenden myelotoxischen Nebenwirkungen. Daher sollte die vorhandene Aktivität dieses Enzyms vor der erstmaligen Behandlung mit Thiopurinen (z.B. 6-Mercaptopurin, Azathioprin, 6-Thioguanin) bestimmt werden. Die Aktivität kann derzeit mittels radiochemischer Tests oder einer enzymatischen Umsetzung und Bestimmung der Reaktionsprodukte gemessen werden. Dabei unterliegen die in Erythrozyten gemessenen Enzymaktivitäten einer hohen interindividuellen Variabilität, die überwiegend durch genetische Polymorphismen im TPMT-Gens erklärt werden kann. Es sind eine Reihe verschiedener ▶ Mutationen bekannt, die zu einer reduzierten Aktivität des Enzyms führen. Diese Mutationen können über ▶ Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus oder anderen auf ▶ Polymerase-Kettenreaktion beruhenden Methoden dargestellt werden.

Literatur. Weinshilboum RM, Sladek SL (1980) Mercaptopurine Pharmacogenetics: Monogenic Inheritance of Erythrocyte Thiopurine Methyltransferase Activity. *Am J Hum Genet* 32:651–662

Tai HL, Krynetski EY, Schuetz EG et al (1997) Enhanced Proteolysis of Thiopurine S-Methyltransferase (TPMT) Encoded by Mutant Alleles in Humans (TPMT*3A, TPMT*2): Mechanisms for the Genetic Polymorphism of TPMT Activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:6444–6449

Thoma-Zählkammer

▶ Zählkammer; Erythrozytenzählung; Thrombozytenzählung

Thormählen's Probe

Synonym(e). Melanogennachweis nach Thormählen

Englischer Begriff. Thormählen's test

Definition. Heute obsoletes von Johannes Thormählen (1860 bis 1892) 1887 eingeführtes, semiquantitatives kolorimetrisches Nachweiverfahren von Melanogenen (Melaninvorstufen) im Urin zur Diagnostik des (metastasierenden) Melanoms.

i Melanogene (5,6-Dihydroxyindolester) werden im alkalischen Milieu (NaOH) durch Nitroprussid-Natrium zu Indolchinon oxidiert und zu Melanin (hochmolekulare, amorphe Indolchinonpolymere) polymerisiert. Die im Melanogen-haltigen Harn auftretende Rot-Violett färbung schlägt bei Ansäuern durch Zusatz von Essigsäure in blau um. Positiver Ausfall deutet auf fortgeschrittenes Stadium hin, nicht geeignet zur Frühdiagnose. Interferenz mit hohem Urobilinogen- und Ascorbinsäuregehalt (Blau-Grünfärbung). Heute nicht mehr in Gebrauch.

Literatur. Voswinkel P (1989) Zum Abschied von der Thormählen-Reaktion beim Melanom. Neue Kenntnisse über den früherverstorbenen Dr. med. Johannes Thormählen (1860–1892). *J Clin Chem Clin Biochem* 27:253–259

Thorn Test

Englischer Begriff. Thorn test

Definition. Der Thorn-Test dient zur Funktionsprüfung der Nebennierenrinde durch Messung des Abfalls der eosinophilen Zellen nach Injektion des ▶ Adrenokotikotropen Hormons (ACTH).

i

Indikation:

Ausschluss einer Nebennierenrinden-Insuffizienz

Durchführung:

1. Blutentnahme zur Bestimmung der Eosinophilenzahl. Gabe von 25 I.E. ACTH über 8 Std. i.v.
Danach 2. Blutentnahme zur Bestimmung der Eosinophilenzahl.

Referenzbereich:

Ein Abfall um mindestens 50 % zeigt eine normale Nebennierenrindenfunktion an.

Interpretation:

Ein Abfall der Eosinophilen um weniger als 50 % des Ausgangswertes deutet auf eine Nebennierenrinden-Insuffizienz hin.

Vor Einführung der Kortisolbestimmung besaß derThorn-Test eine diagnostische Bedeutung. Der Thorn-Test ist heute auf Grund seiner geringeren diagnostischen Relevanz obsolet.

Literatur. Thorn W (1949) Recent Progr Hormone Res 4:229

Beishuizen A, Vermes I (1999) Relative Eosinophilia (Thorn Test) as a Bioassay to Judge the Clinical Relevance of Cortisol Values during Severe Stress. J Clin Endocrinol Metab 84:3400

THRβ-Genmutation

Englischer Begriff. thyroid hormone receptor β (THRβ), resistance to thyroid hormone

Definition. Gene map locus 3p24.3

Funktion und Pathophysiologie. Die Erkrankung ist bedingt durch eine Mutation der hormonbindenden Domäne im T3-Rezeptor-β-Gen. Der Defekt innerhalb des Gens führt zu einem verminderten Ansprechen des peripheren Gewebes auf Schilddrüsenhormone.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. EDTA-Blut

Analytik. DNA-Sequenzierung nach Polymerase-Kettenreaktion

Indikation.

- erhöhte T3- und T4-Werte bei erhöhter oder inadäquat normaler TSH-Konzentration
- Differentialdiagnose vor thyreostatischer Therapie
- Hyperaktivität und Lernschwäche insbesondere bei Kindern
- Familienuntersuchungen

Interpretation. Die klinische Ausprägung der Manifestationen ist sehr variabel.

In 85 % der Fälle liegt eine Struma vor.

Darüber hinaus können sowohl Anzeichen einer Hypothyreose als auch einer Hyperthyreose vorliegen. Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsdefizite werden bei ca. 50 % der betroffenen Erwachsenen und bei 70 % der betroffenen Kinder beschrieben.

Aufgrund der erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum wird etwa ein Drittel der Patienten irrtümlicherweise thyreostatisch behandelt und somit iatrogen eine hypothyreote Stoffwechsellaage herbeigeführt. Wegen der sich meist entwickelnden Struma sind viele Patienten bereits subtotal oder total thyreoidektomiert.

Diagnostische Wertigkeit. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt (selten autosomal-rezessiv) und tritt mit einer Häufigkeit von etwa 1:50000 in der Bevölkerung auf. Bisher wurde die familiäre Schilddrüsenhormonresistenz bereits in mehr als 600 Fällen beschrieben, wobei es sich in etwa 13 % um Neumutationen handelt.

Literatur. Rohrer T, Gassmann K, Pohlenz J, Dorr HG (2002) Resistance to thyroid hormone – goiter and attention deficit-hyperactivity disorder as main manifestation. Dtsch Med Wochenschr 127(23):1250–2

Usala SJ, Tennyson GE, Bale AE, Lash RW, Gesundheit N, Wondisford FE, Accili D, Hauser P, Weintraub BD (1990) A base mutation of the C-erbA beta thyroid hormone receptor in a kindred with generalized thyroid hormone resistance. Molecular heterogeneity in two other kindreds. J Clin Invest 85(1):93–100

Threonin

Englischer Begriff. threonine

Definition. α-Amino-β-hydroxy-buttersäure, β-Methylserin

Struktur. CH₃CH(OH)CH(NH₂)COOH

Molmasse. 119,12 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Ausgehend von Asparaginsäure wird neben Lys, Met Threonin gebildet. Genetische Codierung A, C, (U, C, A, G)

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma, Liquor, Urin, Proteinhydrolysate

Probenstabilität. Für die Gesamtaminosäuren nicht limitierend.

Analytik. siehe ► Aminosäuren

Internationale Einheit. μmol/L

Referenzbereich — Erwachsene. 75 bis 194 μmol/L (3,27 bis 5,37 %)

Thrombelastographie

Synonym(e). Rotationsthrombelastographie; TEG

Englischer Begriff. thromboelastography, thromboelastometry

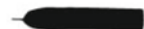
Definition. Die Thrombelastographie ist eine Methode, um in Nativblut oder Citratblut die Hämostase unter niedrigen Scherstress-Bedingungen dynamisch zu messen. Die Gerinnselfestigkeit wird kontinuierlich aufgezeichnet.

Physikalisch-chemisches Prinzip. In der klassischen Methode, wie sie von Hartert 1948 vorgestellt wurde, wird eine Küvette mit Nativblut gefüllt und ein mit einem Torsionsdraht verbundener Kolben in die Probe eingeführt. Anschließend bewegt sich die Küvette um den Kolben in einem kleinen Winkel (4°45' in 10 Sek. mit anschließender Pause von 1 Sek.) vor und zurück. Der Torsionsdraht wird mit einem Lichtzeiger (optische Messung, neuere Systeme benutzen magnetische Detektoren) verbunden und die Bewegung des Kolbens wird auf einem Film registriert. Mit zunehmender Gerinnselfestigkeit werden Scherkräfte auf den Kolben wirksam und die Drehung der Küvette überträgt sich auf den Kolben, wodurch dieser entsprechend ausgelenkt wird. Die Zeit bis zum Beginn der Auslenkung des Kolbens wird als Reaktionszeit (r-Zeit) und die Zeit vom Beginn der Auslenkung des Kolben bis zu einer festgelegten Amplitude wird als Fibrinbildungszeit (k-Zeit) bezeichnet. Bei den neueren Geräten (ROTEM,

Normal



Aggregationshemmer, Thrombozytopenie



Hyperfibrinolyse



Hyperkoagulation



Verbrauchskoagulopathie

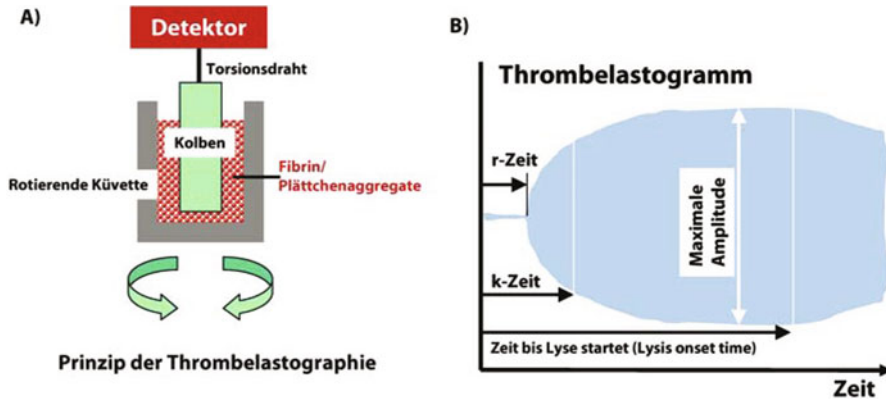
Stadium 1



Stadium 2



Thrombelastographie · Abb. 1 TEG unter verschiedenen Hämostase-Bedingungen



Thrombelastographie - Abb. 2 Klassische Thrombelastographie.

Pentapharm GmbH) ist die Küvette fixiert. Die Vollblutprobe wird in eine speziell oberflächenbehandelte Küvette eingebracht und Reagenzien, um die Koagulation zu starten, zugesetzt. Die Bewegungen des vor- und zurückrotierenden Kolbens wird registriert, graphisch dargestellt und durch entsprechende Software rechnerisch ausgewertet.

Einsatzgebiet. Als POCT-Gerät im operativen Bereich

Untersuchungsmaterial. Citratblut oder Nativblut

Instrumentierung. ROTEM[®]

Fehlermöglichkeit. Bei der klassischen Methode ist der freibewegliche Kolben mechanischen Stößen oder Vibrationen ausgesetzt.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Als POCT-Methode geeignet.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Globaltest. Durch die Anwendung aktivierter thrombelastographischer Analysen wird die Messung wesentlich beschleunigt, so dass 10–15 Min. nach der Entnahme der Probe eine Aussage über Fibrinbildung und Thrombozytenfunktion zur Verfügung steht. Besonders vorteilhaft ist die direkte Erfassung einer Hyperfibrinolyse mit dem System. Eine schnelle Diagnose erlaubt den gezielten Einsatz von Antifibrinolytika wie Aprotinin anstatt prophylaktischer Gaben von Blutprodukten oder Faktorenkonzentraten.

Literatur. Calatzis A, Heesen M, Spannagl M (2003) Patientennahe Sofortdiagnostik von Hämostaseveränderungen in der Anästhesie und Intensivmedizin. *Anaesthesist* 52:229–237

Thrombin

Englischer Begriff. thrombin

Definition. Thrombin ist eine Trypsin-ähnliche Serinprotease, die Fibrinogen zu Fibrin spaltet und die aus ihrem Proenzym Prothrombin nach Prozessierung durch den Faktor Xa entsteht. Die Generierung von Thrombin ist das zentrale Ereignis der Aktivierung der plasmatischen Gerinnung.

i Thrombin besitzt eine Trypsin-ähnliche Spezifität und schneidet bevorzugt an Arginin-Resten, wobei die Substratspezifität durch die Bindung an „Exosites“ außerhalb der katalytisch aktiven Seite bestimmt wird. Thrombin ist ein Mitglied der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren.

Neben seiner Hauptfunktion in der proteolytischen Aktivierung von Fibrinogen zu Fibrin aktiviert Thrombin eine Reihe von Gerinnungsfaktoren wie FV, FVII, FVIII, FXI und FXIII oder von Inhibitoren der Gerinnung wie Protein C und *Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor* (TAFI). Wenn Thrombin an das membranständige Thrombomodulin bindet, verliert es seine Reaktivität für Fibrinogen als Substrat. Der Thrombin-Thrombomodulin-Komplex spaltet und aktiviert sehr effizient Protein C und TAFI. An Thrombomodulin gebundenes Thrombin wird auch von Antithrombin inhibiert. Daneben interagiert Thrombin mit einer Reihe zellulärer Rezeptoren (*Protease Activated Receptor*, PAR-1, PAR-3 und PAR-4). PAR-1 und PAR-4 scheinen die wesentlichen Thrombin-Rezeptoren für die Aktivierung von humanen Thrombozyten durch Thrombin zu sein. Die Aktivierung von PAR-1 durch Thrombin scheint auch für den synergistischen Effekt von Thrombin auf die Kollagen-induzierte Plättchenaktivierung verantwortlich zu sein. Die Präsenz von Thrombin-Rezeptoren auf Zellen wie T-Lymphozyten, Endothelzellen, Monozyten und Megakaryozyten erklärt die Vielzahl der Effekte von Thrombin im adulten Organismus, wie auch während der Entwicklung.

Literatur. Ofosu FA (2003) Protease activated receptors 1 and 4 govern the responses of human platelets to thrombin. *Transfus Apher Sci* 28:265–268

Thrombin-Antithrombin-Komplex

Synonym(e). TAT

Englischer Begriff. thrombin-antithrombin complex

Definition. ▶ Thrombin bildet mit ▶ Antithrombin einen 1:1 Komplex, wodurch Thrombin inaktiviert wird.

i Ähnlich wie die Messung des Prothrombinfragments 1+2 soll mit der Bestimmung des TAT-Komplexes eine gesteigerte Thrombinbildung nachgewiesen werden. Im Plasma finden sich mittlere TAT-Konzentrationen von 1,5 µg/L (1,0–4,1 µg/L). Die Halbwertszeit wird in der Literatur mit 15 Min. angegeben. Man findet erhöhte TAT-Komplexe bei venösen und arteriellen Gefäßverschlusserkrankungen und Verbrauchskoagulopathien, aber auch bei polytraumatisierten Patienten, Patienten mit akutem Leberversagen, akutem Myokardinfarkt, bei Sepsis-Patienten, bei Patientinnen mit einer Präeklampsie und während fibrinolytischer Therapien. Zum Nachweis werden Enzymimmunoassays nach dem Sandwich-Prinzip eingesetzt, wobei zunächst der TAT-Komplex durch

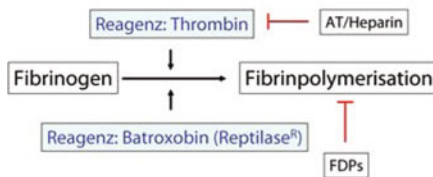
einen Thrombin-spezifischen Antikörper fixiert wird und dann in einer zweiten Reaktion bindet ein mit Peroxidase-konjugierter Antikörper, der gegen Antithrombin gerichtet ist, an den fixierten TAT-Immunkomplex und die gebundene Peroxidaseaktivität wird nach einem Wachschriff bestimmt.

Thrombinzeit

Synonym(e). Plasma-Thrombinzeit; TZ

Englischer Begriff. thrombin time

Definition. Bestimmung der Gerinnungszeit des letzten Schrittes der Gerinnungskaskade, der Aktivierung von ▶ Fibrinogen zu Fibrinmonomeren. Die Thrombinzeit ist Heparin-sensitiv und ist verlängert bei niedrigen Fibrinogenkonzentrationen, Dysfibrinogenämien und hohen Konzentrationen an ▶ Fibrin(ogen)abbauprodukten.



Thrombinzeit · Abb. 1 Prinzip der Thrombinzeit/ Reptilasezeit

Physikalisch-chemisches Prinzip. Humanes oder Rinderthrombin wird dem Patientenplasma zugesetzt und die Bildung eines Fibringerinnsels in Sekunden gemessen. ▶ Thrombin spaltet die Fibrinopeptide A und B von Fibrinogen ab. Die Fibrinmonomere aggregieren spontan zu einem Gerinnsel aus Fibrin. Die Erfassung der Fibrinbildung kann mechanisch, optisch oder durch Kombination von optischer und mechanischer Messung erfolgen. Der Normbereich der TZ ist strikt abhängig von der eingesetzten Methodik und der Thrombinkonzentration.

Einsatzgebiet. Zusammen mit der Reptilasezeit zur Diagnose einer Dysfibrinogenämie, Monitoring der Heparintherapie

Untersuchungsmaterial. Citratplasma

Instrumentierung. Großgeräte, Vollautomaten, Einzelbestimmungen

Fehlermöglichkeit. Antikörper gegen Thrombin, wenn z.B. Patienten lokal mit Rinderthrombin behandelt wurden, können die TZ verlängern. Selten wird von Heparin-ähnlichen Antikoagulanzen bei malignen Erkrankungen berichtet, die die TZ nicht jedoch die Reptilasezeit verlängern.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Applikationsprotokolle für alle gängigen Gerinnungsautomaten

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Gruppentest

Literatur. Barthels M, von Depka M (2003) Das Gerinnungskompodium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

β-Thromboglobulin

▶ Plättchen-spezifische (Release-)Faktoren

Thrombomodulin, TM

Englischer Begriff. thrombomodulin

Definition. Thrombomodulin (TM) ist ein endotheliales, transmembranes Bindungsprotein für ▶ Thrombin. Die Bindung von Thrombin an TM inhibiert direkt dessen Gerinnungs- und zellaktivierendes Potential und führt gleichzeitig zur Aktivierung des ▶ Protein Cs und des Thrombin-Activatable-Fibrinolyse-Inhibitors.

TM ist ein Typ 1 transmembranes Glykoprotein, das nach Abspaltung des Signalpeptids eine Länge von 559 Aminosäuren hat (58 kD). TM ist ein spezifisches endotheliales Protein und bildet einen 1:1 stoichiometrischen Komplex mit Thrombin. Es ist ein wesentlicher Regulator der Aktivierung von Protein C. TM bindet Thrombin mit einer Kd von ca. 1–10 nmol/L in Abhängigkeit von verfügbarem Chondroitinsulfat. Wegen der hohen Konzentration auf den Endothelzellen der Kapillaren, sequestriert TM sehr effizient Thrombin aus den kleinen Gefäßen und inhibiert so die pro-koagulatorischen Effekte von Thrombin (an TM gebundenes Thrombin wird > 20 schneller von Plasmaproteinaseinhibitoren inaktiviert als freies Thrombin). Durch die Protein C-Aktivierung fördert der TM-Thrombin-Komplex die Hemmung der Gerinnung. Einige Mutationen des TM Gens wurden in Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen gefunden, wobei die Signifikanz dieser Befunde noch an größeren Studien bestätigt werden muß. Die Transkription des TM Gens kann durch inflammatorische Zytokine wie TNFα oder IL-1β herunterreguliert werden. Lösliche Formen von TM werden durch die Leukozytenelastase generiert, die jedoch den Endothel-Protein C-Rezeptor (EPCR)-Verstärkungseffekt verloren haben und nicht mehr Thrombin hochaffin binden können. Neben der Aktivierung von Protein C ist der TM-Thrombin-Komplex ein potenter Aktivator des Thrombin-Activatable-Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI), eine Procarboxypeptidase B.

Literatur. Esmon CT (2003) The Protein C Pathway. CHEST 124:26S–32S

Thromboplastin

▶ Tissue Factor

Thromboplastine, partielle

▶ Thromboplastinzeit, partielle aktivierte (aPTT)

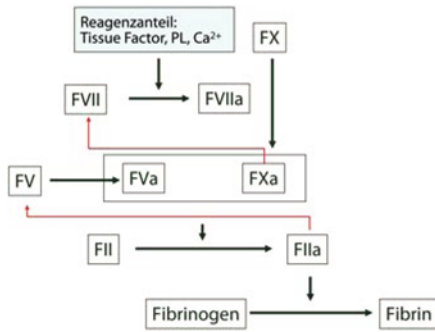
Thromboplastinzeit

Synonym(e). TPZ; Quick-Test

Englischer Begriff. thromboplastin time, prothrombin time (PT), tissue factor-included coagulation time

Definition. Der Thromboplastinzeit-Test misst die Gerinnungszeit von der Aktivierung des Faktors VII bis zur Bildung eines Gerinnsels. Damit bestimmt dieser Test im wesentlichen die Integrität des extrinsic-Systems und der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Thromboplastin und Calciumionen werden dem Patientenplasma zugesetzt und die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels gemessen. Wird der Quick-Test mit einem chromogenen Substrat durchgeführt, dann wird die Zeit bis zu einer bestimmten Absorptionsänderung gemessen. Thromboplastin enthält Gewebefaktor (▶ Tissue Factor) und gerinnungsaktive Phospholipide. Thromboplastin kann aus Gewebsextrakten verschiedener Organe (Hirn, Lunge,



Thromboplastinzeit · Abb. 1 Prinzip der Thromboplastinzeit

Plazenta) und Spezies gewonnen werden, dem Extrakt kann Calciumchlorid zugesetzt sein (*plain thromboplastin*) oder es kann zusätzlich mit Gerinnungsfaktor I und V angereichert sein (*combined thromboplastin*). Alternativ zu den Gewebsextrakten werden heute immer mehr Thromboplastine mit rekombinantem Tissue Factor (TF) und mit einem chemisch definierten Phospholipidanteil eingesetzt. Die verschiedenen Thromboplastine weisen eine unterschiedliche Empfindlichkeit für Faktorenmangel (FVII, FII) auf. TF aktiviert das extrinsische System in der Gerinnungskaskade. Die gemessene Gerinnungszeit verhält sich invers zu der Aktivität der Faktoren II, V, VII, X und nur bedingt zu der Fibrinogenkonzentration. Die heutigen Tests weisen eine hohe Präzision auf (Variationskoeffizienten um 1–3 %). Das Ergebnis des TPZ-Tests kann in verschiedenen Einheiten erfasst werden und die Normwerte sind abhängig von dem benutzten Gerät und dem eingesetzten Reagenz:

- Der Quick-Wert wird in Relativprozent (%) der Gerinnungsaktivität angegeben und lässt sich der Aktivität der einzelnen Gerinnungsfaktoren leichter zuordnen.
- Die TPZ (PT) wird in Sekunden angegeben
- Prothrombin-time-Ratio (PR) ist der Quotient gebildet aus der TPZ des Patientenplasma und der eines Normalplasmapools
- International Normalized Ratio (INR) korrigiert die Prothrombin-time-Ratio (PR) durch den international Sensitivity Index (ISI), ein Geräte-abhängiger, Chargen-spezifischer Korrekturfaktor des jeweiligen Thromboplastins, der im Vergleich zu einer WHO Referenzpräparation ermittelt wurde.

Einsatzgebiet. Überwachung der oralen Antikoagulation mit Cumarinen, Gruppentest der Gerinnungsaktivität zur Erfassung von Blutungsneigungen, zur Beurteilung der Lebersyntheseleistung.

Untersuchungsmaterial. Citratplasma, Citratblut, Kapillarovollblut (In *Point-of-care* TPZ-Testmethoden wird die Bestimmung mit einem einzigen Tropfen Kapillarovollblut durchgeführt).

Instrumentierung. Der Quick-Test lässt sich auf verschiedene Geräte (Großgeräte und Vollautomaten) adaptieren und mit verschiedenen Messprinzipien durchführen: mechanische Messung mit der Häkchenmethode oder Kugelmethode in einem Koagulometer, durch Trübungsmessung, chromogene Messung oder Kombination einer optischen mit einer mechanischen Messung zur Erfassung der Fibrinbildung.

Spezifität. Bestimmt im wesentlichen die Integrität des extrinsischen Systems und die Aktivität der Faktoren I, II, V und FX der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungsakti-

vierung. Zusatz von Rinderfibrinogen und -FV erhöht die Spezifität für die Aktivität der Vitamin K-abhängigen Faktoren II, VII und X.

Sensitivität. In Abhängigkeit von dem gewählten Thromboplastin muss bei einem singulären Faktormangel die Aktivität des Faktors in der Regel unter 45 % fallen, bevor er in der TPZ erfasst wird.

Fehlermöglichkeit. Höhere Konzentrationen an nicht-fraktioniertem Heparin können den Test beeinflussen, wenn Heparin nicht im Ansatz neutralisiert wird. Lupusantikoagulanz kann die TPZ verlängern besonders, wenn ein rekombinantes Thromboplastin eingesetzt wird. Die meisten Gewebsextrakte enthalten jedoch einen Überschuss an Phospholipiden, so dass ein Lupusantikoagulanz nicht zur Verlängerung der TPZ führt.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die TPZ kann mit verschiedenen Geräten und mit verschiedenen Messprinzipien durchgeführt werden. Geringe Kosten.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Gruppentest

Literatur. Barthels M, Depka M (2003) Gerinnungskompensandum. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

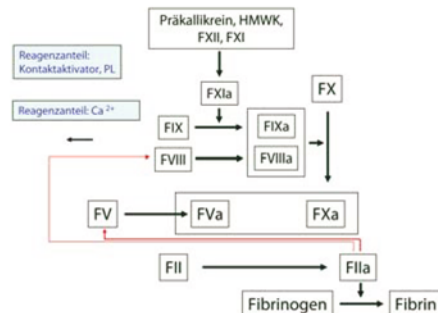
Thromboplastinzeit, partielle aktivierte

Synonym(e). aPTT

Englischer Begriff. activated partial thromboplastin time

Definition. Die aPTT misst die Gerinnungszeit von Beginn der Aktivierung des ▶ **Gerinnungsfaktor XII** bis zur Bildung eines Fibringerinnsels. Damit bestimmt der Test die Integrität des intrinsischen Systems und der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Das aPTT Reagenz enthält nur den gerinnungsaktiven Phospholipidanteil, daher der Name „partielles Thromboplastin“, da der ▶ **Tissue Factor** nicht enthalten ist. Inkubation von Plasma mit gerinnungsaktiven Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator (Kaolin, Celit, Ellagsäure, Kieselgur) aktiviert das Kontaktsystem, durch Zugabe von Calciumionen wird der Gerinnungsprozess in Gang gesetzt und die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels gemessen. Die aPTT erfasst deutlich sensibler einen Gerinnungsfaktorenmangel des intrinsischen Systems (VIII, IX, XI, XII, ▶ **Präkalikrein** und ▶ **High-molecular-weight-Kininogen**) als Faktorenmangel der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnung (Fibrinogen, II, V, X). Die heutigen Tests weisen sich durch eine hohe Präzision aus (VK < 3 %). Das Ergebnis des aPTT-Tests wird in Sekunden angegeben; selten als Ratio



Thromboplastinzeit, partielle aktivierte · Abb. 1 Prinzip der partiellen Thromboplastinzeit

bezogen auf die Gerinnungszeit gemessen an einem Normalplasmapool.

Ein Faktormangel oder pathologische Antikörper (Lupusantikoagulans, Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren) können zu einer Verlängerung der aPTT führen. Mit einem einfachen Plasma-Mischtest (Plasmatauschversuch), wenn Heparin oder andere Antikoagulanzen ausgeschlossen worden sind, kann dann eine Vorselektion getroffen werden. Hierzu wird die Patientenprobe 1:1 mit Normalplasma (oder in verschiedenen Teilverhältnissen) gemischt, geteilt und einmal wird die aPTT direkt gemessen oder nach 60 Min. Inkubation, um progressiv wirksame Inhibitoren zu erfassen. Der Test ist positiv, wenn sich die Gerinnungszeit im 1:1 Ansatz um > 5 Sek. verlängert.

Einsatzgebiet. Als Gruppentest zur Erfassung von Gerinnungsstörungen, insbesondere der Hämophilie A und B. Zur Überwachung von unfractioniertem Heparin und bedingt zum Therapiemonitoring von Hirudin oder Argatroban.

Als Screening-Methode zur Erfassung von Inhibitoren.

Untersuchungsmaterial. Citratplasma

Instrumentierung. Der aPTT lässt sich auf verschiedene Großgeräte und Vollautomaten adaptieren und mit verschiedenen Messprinzipien durchführen: mechanische Messung mit der Häkchenmethode oder Kugelmethode in einem Koagulometer, durch Trübungsmessung oder Kombination einer optischen mit einer mechanischen Messung zur Erfassung der Fibrinbildung.

Spezifität. Bestimmt im wesentlichen die Aktivitäten des *intrinsic*-Systems.

Sensitivität. Die unterschiedlichen aPTT Reagenzien weisen erhebliche Unterschiede in der Empfindlichkeit für Faktormangel auf. In Abhängigkeit vom Faktor muss die Faktoraktivität unter 15–45 % liegen bevor die aPTT verlängert ist. Ebenso reagieren die einzelnen aPTT Reagenzien unterschiedlich auf die Anwesenheit eines Lupusantikoagulanz.

Fehlermöglichkeit. Die aPTT Reagenzien sind nicht standardisiert, so dass es erhebliche Abweichungen in ihrer Faktor- und Inhibitor-Sensitivität gibt.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die aPTT kann mit verschiedenen Geräten und mit verschiedenen Messprinzipien durchgeführt werden. Geringe Kosten.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Gruppentest, Routinetest

Literatur. Barthels M, Depka M (2002) Gerinnungskompendium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
Barthels M (2004) Gerinnungsdiagnostik Hämostaseologie 24:123–135

Thrombopoetin

Synonym(e). TPO

Englischer Begriff. thrombopoietin

Definition. Glykoprotein, das die Thrombopoese stimuliert sowie einen Einfluss auf die Selbsterneuerung der hämatopoetischen Stammzelle hat.

i Thrombopoetin ist ein Glykoprotein, das in Leber, Nieren und Knochenmark-Stromazellen als 353 Aminosäuren langes Präkursorprotein synthetisiert wird und die Thrombopoese stimuliert. Zusätzlich ist das TPO ein wichtiger Faktor in der Selbsterneuerung und Expansion der hämatopoetischen Stammzelle. Es bindet dabei über

einen spezifischen Rezeptor (Mpl). Eine Thrombozytopenie ist der Stimulus für die Synthese von TPO. Aber auch bei entzündlichen Geschehen und hämatologischen Erkrankungen mit einer Thrombozytose sind erhöhte Spiegel von TPO nachweisbar.

Literatur. Kaushansky K (2003) Thrombopoietin: a tool for the understanding thrombopoiesis. *J Thromb Haemost* 1:1587–1592

Thrombospondin-5

► COMP

Thrombospondine

Englischer Begriff. thrombospondins (released in response to activation of platelets by thrombin)

Definition. Thrombospondine bilden eine Familie von Glykoproteinen der Extrazellulär-Matrix, die an zahlreichen wichtigen Prozessen, wie der Wundheilung und Angiogenese, beteiligt sind.

i Thrombospondine (TSP) bilden eine Familie von sezernierten Glykoproteinen der Extrazellulär-Matrix (matrizelluläre Proteine) und besitzen einen modularen Aufbau. TSP1 und TSP2 bilden eine Unterfamilie und lagern sich zu Trimeren zusammen (Molekulargewicht von ca. 145 kD/Kette). Im Gegensatz hierzu bilden die Mitglieder einer zweiten Unterfamilie (TSP3-5) Pentamere aus kleineren Ketten (ca. 100 kD). Die Funktion der Thrombospondine wurde bisher erst teilweise aufgeklärt.

Thrombospondin (TSP-1) wurde zuerst in den α -Granula von Thrombozyten identifiziert und ist nach der Freisetzung im Rahmen der Thrombozytenaktivierung an der Thrombozytenaggregation beteiligt. TSP, die außer von Thrombozyten auch von zahlreichen weiteren Zelltypen produziert werden, zeigen vielfältige Interaktionen mit verschiedenen Plasmaproteinen (u.a. Fibrinogen, Plasminogen), Zelloberflächenproteinen, Komponenten der Extrazellulär-Matrix (u.a. Kollagene, Laminine, Heparansulfat-Proteoglykane und Fibronectin) aber auch Zytokinen und Wachstumsfaktoren (z.B. TGF- β). Im Gegensatz zu Fibronectin und Laminin, die die Zelladhäsion fördern, besitzen TSP z.T. auch anti-adhäsive Eigenschaften. Darüberhinaus wirken TSP1 und TSP2 als starke Chemokine und sind bei Verletzungen u.a. durch die Rekrutierung von Makrophagen, Fibroblasten etc. an der Wundheilung beteiligt. Von Bedeutung ist hierbei auch die Beteiligung von TSP1 an der Konversion des latenten TGF- β 1 in die aktive Form. TSP1 und TSP2 sind aber nicht nur an der Wundheilung beteiligt, sondern auch an der Kontrolle von Tumorwachstum und Metastasierung. Hierbei dürfte vor allem der anti-angiogenen Wirkung von TSP1 und TSP2, u.a. über die Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen aber auch über die Inhibition der Wirkung der Wachstumsfaktoren bFGF (basic fibroblast growth factor) und VEGF (vascular endothelial cell growth factor) eine Rolle spielen. Darüberhinaus weisen eine Reihe von Publikationen auch auf die Bedeutung von Punktmutationen bzw. Polymorphismen in den TSP-Genen für verschiedene Krankheiten (z.B. bei bestimmten Formen des Myokard-Infarktes) hin.

Literatur. Adams JC, Lawler J (2004) The thrombospondins. *Int J Biochem Cell Biol* 36:961–8
Bornstein P (2001) Thrombospondins as matricellular modulators of cell function. *J Clin Invest* 107:929–934

Thromboxan

Englischer Begriff. thromboxane

Definition. Thromboxan (TXA₂) ist ein Gewebshormon, das in den Zellen aus dem Prostaglandin G₂ sowie PGH₂ gebildet wird.

Thromboxan übernimmt in den Zellen, in denen es gebildet wird, Steuerungsfunktionen – über second messenger Systeme.

Dabei ist es an der Regulation der Blutzirkulation, der Nierendurchblutung und der Gerinnung beteiligt.

i Thromboxan gehört zu den Eicosanoidhormonen. Es wird aus dem Prostaglandin G₂ sowie H₂ gebildet.

Die Biosynthese und der Metabolismus des Thromboxans sind in einer Abbildung im Eintrag Prostaglandine zusammengefasst. Hierbei spielt die Zyklooxygenase-1 (COX 1) eine dominierende Rolle für die Synthese des Thromboxan A₂ und der stabilen Form Thromboxan B₂. Das Thromboxan wurde im Jahre 1975 identifiziert.

Pathophysiologie:

Analog zu den Prostaglandinen vermittelt auch Thromboxan zahlreiche Wirkungen über second messenger Systeme.

Es bewirkt im Herz-Kreislauf-System eine Vasokonstriktion und stimuliert andererseits die Thrombozytenaggregation. Die Diurese und die Natriurese werden durch Thromboxan gehemmt, ebenso wird die Nierendurchblutung gehemmt.

Durch Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) werden die Thromboxansynthese gehemmt und damit auch die Thrombozyten inaktiviert. Hierin liegt die außergewöhnliche Bedeutung der Acetylsalicylsäure bei der Prophylaxe des Herzinfarktes und thromboembolischer Erkrankungen.

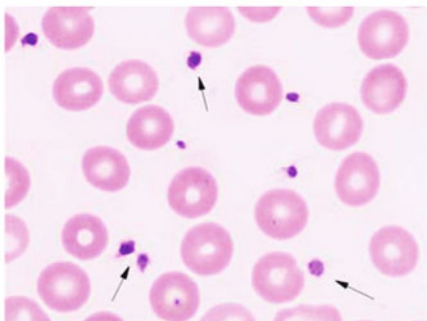
Der Gegenspieler des Thromboxans ist das Prostazyklin. Die Thromboxan-Bildung der Thrombozyten wird im Rahmen eines Thrombozyten-Funktionstestes durch die Aggregationsprüfung nach Zugabe von Arachidonsäure erfasst. Daneben kann Thromboxan A₂ auch direkt bestimmt werden.

Thrombozyten

Synonym(e). Blutplättchen

Englischer Begriff. thrombocytes, platelets

Definition. Kernlose, vom Megakaryozyten des Knochenmarks abstammende Zellelemente des peripheren Blutes mit kardialen Funktionen in der primären Hämostase.



Thrombozyten - Abb. 1 Normale Thrombozyten (Pfeile), 1000x MGG-Färbung

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Thrombozyten entstehen im Knochenmark durch Zytoplasmaabschnürungen der ▶ Megakaryozyten und direkter Freigabe in die Sinus des Knochenmarks. Die Thrombozyten sind normalerweise nur im Blut nachweisbar und werden von der Milz eliminiert.

Halbwertszeit. 10 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Die Thrombozyten sind die Effektorzellen der Megakaryopoese. Sie sind entscheidend an der primären Hämostase beteiligt. Nach der Verletzung eines Blutgefäßes lagern sich die Thrombozyten an die freigelegten subendothelialen Strukturen an, bilden Aggregate und induzieren die plasmatische Gerinnung.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. EDTA-Blut, in speziellen Situationen (z.B. bei EDTA-bedingter Pseudothrombopenie) auch Citrat- oder Heparinblut.

Probenstabilität. Bei Raumtemperatur bis zu 24 Stunden.

Präanalytik. Bei der Blutentnahme ist darauf zu achten, dass keine Aktivierung der Thrombozyten erfolgt (v.a. schnelle Mischung des Blutes mit dem Antikoagulum, Kontaktzeit mit Fremdoberfläche minimieren).

Analytik. siehe Thrombozytenzählung

Konventionelle Einheit. μL

Internationale Einheit. G/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. : 1000

Referenzbereich — Erwachsene. 100 bis 300 G/L

Referenzbereich — Kinder. siehe Erwachsene

Indikation.

- unklare Blutungen
- Ausschluss einer Blutungsneigung
- V.a. Erkrankungen des Knochenmarks
- Bei Zytostatika- und Strahlentherapie
- V.a. peripheren Verbrauch
- V.a. Thrombozytosen

Interpretation.

Thrombozytosen:

- Primäre Thrombozytosen. Als Ursache liegt ein Defekt der megakaryozytären Progenitorzelle vor. Dies ist assoziiert mit der Polycythämia vera, essenzielle Thrombozytose, chronisch myeloische Leukämie, primäre Osteomyelofibrose. Die klinische Symptomatik reicht dabei in Abhängigkeit von der Funktionsfähigkeit der Thrombozyten von Blutungen bis zu Thrombosen.
- Sekundäre Thrombozytosen. Ursächlich liegt eine Überproduktion vor bei Stimulation der Megakaryozyten im Knochenmark durch einen peripheren Verlust oder eine Freisetzung aus dem Milzpool z.B. bei körperlicher Anstrengung, Stress.

Thrombozytopenien

- verminderte Bildung
- hereditäre Ursachen (selten)
- erworbene Ursachen, wie z.B. aplastische Anämie, Leukosen, nach Bestrahlung oder Chemotherapie
- vermehrte Thrombozytenzerstörung und Verbrauch
- Immunthrombozytopenie bei verstärkter Clearance durch Thrombozyten-assoziierte IgG- und Komplementaktivierung (Auto- oder Alloantikörper) oder Medikamenten-induziert
- Erhöhter peripherer Verbrauch bei disseminierter intravasaler Gerinnung, Sepsis, Schock, intraoperativ und nach Transfusionen
- Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HIT)

Diagnostische Wertigkeit. Die Bestimmung der Thrombozyten gehört zu den Basisuntersuchungen der Hämatologie. Sie erlaubt eine orientierende Einteilung in Thrombozytopenie oder Thrombozytose. Allerdings sagt die Thrombozytenzahl nichts über die Funktionsfähigkeit der Thrombozyten aus (z.B. Thrombastenie). Diese muss durch Thrombozytenfunktionsteste nachgewiesen werden.

Literatur. Thomas L (1998) Thrombozytenzahl. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 5. Aufl. TH Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt, S 509-516

Thrombozytenadhäsion

Synonym(e). Plättchenadhäsion

Englischer Begriff. platelet adhesion

Definition. Die sich im fließenden Blut befindlichen Thrombozyten müssen für die primäre Hämostase zunächst an einer Gefäßverletzung gestoppt werden um sich dann anzuhängen. Hierzu bindet der Glykoprotein-Ib/V/IX-Komplex der Thrombozytenoberfläche an den von-Willebrand-Faktor (VWF) der verletzten Gefäßwand.

i In der direkten Folge einer Gewebs- oder Gefäßschädigung bilden zirkulierende Blutplättchen eine adhäsive Interaktion mit dem durch den Endothelschaden entstandenen freiliegenden Subendothel. Der primäre Kontakt entsteht durch die Bindung des VWF des Subendothels an den Glykoprotein (GP)-Ib/V/IX-Komplex der Plättchenoberfläche. Eine hohe Scherrate begünstigt die Interaktion des VWF mit GPIIb α wahrscheinlich durch eine Konformationsänderung beider Partner. Unter hohem Scherstress ist die Bindung der VWF A1 Domäne an GPIIb α eine unabdingbare Voraussetzung für Adhäsion und Aggregation. Bindung des VWF an subendotheliales Kollagen erhöht dessen Affinität für GPIIb. Jedoch alleine etabliert diese Interaktion noch keinen stabilen Kontakt. Bei niedrigen Scherraten kann eine stabile Adhäsion auch ohne initiale VWF-GPIIb α -Interaktion erfolgen, wobei dann die Plättchen direkt über GPIa-IIa (α 2 β 1) an das subendotheliale Kollagen binden. Die Quervernetzung der GPIa-IIa-Komplexe an der Thrombozytenoberfläche führt zur Aktivierung der Plättchen. Die Aktivierung der Plättchen führt zur Aktivierung des GPIIb-IIIa (α IIb β 3)-Komplexes, an den VWF und andere Liganden wie **Fibrinogen** oder **Fibrin** binden können, wodurch die Plättchen sich untereinander binden und sich über den Endotheldefekt ausbreiten können. Bindung des Fibronectin-Rezeptors (GPIc-IIa, α 5 β 1) an Fibronectin der Extrazellulärmatrix stabilisiert weiter die Anheftung der Plättchen an die verletzte Oberfläche. Schon während der primären Adhäsion der Plättchen an eine verletzte Gefäßwand erfolgt die Aktivierung der Plättchen durch Bindung von verschiedenen Liganden an entsprechende Signaltransduzierende Rezeptoren der Thrombozyten. Die Aktivierung der Plättchen wird gekennzeichnet durch

- den Formwandel des Thrombozyten von der diskoiden Form des ruhenden Thrombozyten zum Sphärozyten, der Pseudopodien ausbildet
- die Aktivierung des Glykoproteinrezeptorkomplexes GPIIb-IIIa(α IIb β 3), der dann lösliches Fibrinogen binden kann und die Plättchen über eine Fibrinogenbrücke miteinander verbindet
- die Induktion einer prokoagulatorischen Oberfläche für die plasmatische Gerinnung.

Der aktivierte Thrombozyt setzt seinerseits ADP, Serotonin und Thromboxan A2 frei zur weiteren Aktivierung ruhender Thrombozyten in der Umgebung.

Literatur. Kehrel BF (2003) Blutplättchen: Biochemie und Physiologie. Hämostaseologie 4:149–158
Ruggeri ZM (2000) Old Concepts and New Developments in the Study of Platelet Aggregation. J Clin Invest 105:699–701

Thrombozytenaggregation, -aktivierung

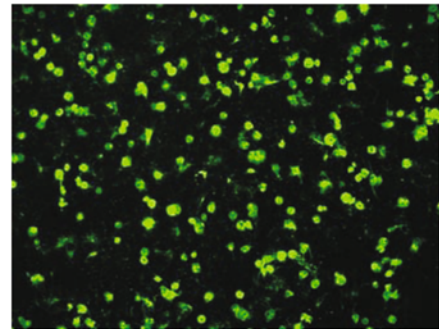
▶ Plättchenaggregation und -aktivierung

Thrombozyten-Antikörper

Synonym(e). Antithrombozytäre Antikörper; Anti-HPA [HPA = Humane Plättchen Antigen]

Englischer Begriff. thrombocyte antibodies

Definition. Als Thrombozyten-Antikörper (TA) bezeichnet man Antikörper gegen Antigene der Thrombozytenoberfläche.



Thrombozyten-Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen Thrombozyten. Substrat humane Thrombozyten.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die korrespondierenden Antigene werden codominant vererbt und zeigen in den meisten Fällen eine biallelische Ausprägung.

Thrombozyten-Antikörper · Tab. 1

Antigen*	Ausprägung	Synonym [#]	Glykoprotein
HPA 1	a(97%); b(26%)	Zw a/b	IIIa
HPA 2	a(99%); b(14%)	Ko b/a	Ib
HPA 3	a(90%); b(60%)	Bak a/b	IIB
HPA 4	a(> 99%); b(< 0,1%)	Yuk b/a	IIIa
HPA 5	a(99%); b(20%)	Br b/a	Ia

Anm.: *HPA=Human Platelet Antigen; [#]es existieren noch andere Nomenklaturen

Es sind noch weitere Antigen-systeme bekannt. Der klinisch bedeutsamste Antikörper ist Anti-HPA-1a.

Funktion und Pathophysiologie. Ähnlich den **Antikörpern gegen Erythrozytenantigene** können TA als Auto- und Alloantikörper vorkommen. Viele Autoantikörper zeigen allerdings keine nachweisbare Spezifität gegen bestimmte Antigene, sodass sie in Zusammenhang mit Thrombozytentransfusionen funktionell als Alloantikörper zu betrachten sind. Die Antikörper binden sich an die Oberfläche der Thrombozyten, die das korrespondierende Antigen tragen, also entweder an eigene Thrombozyten (Autoantikörper) oder an transfundierte bzw. fetale Thrombozyten (Alloantikörper). Diese Antikörper-bela-

denen Thrombozyten werden von Makrophagen des reticulo-endothelialen Systems abgebaut. Es kommt typischerweise **nicht** zu einer intravasalen Reaktion mit Komplementaktivierung. Deshalb werden normalerweise keine schwerwiegenden systemischen Symptome beobachtet, im Gegensatz zu Antikörpern gegen Erythrozytenantigene.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Als Suchtests kommen verschiedene Systeme in Frage (direkte und indirekte Immunfluoreszenz mit Thrombozytenausstrichen oder am Flowzytometer, auch ELISA-ähnliche Verfahren). Ein positives Ergebnis hat allerdings nur dann einen gesicherten diagnostischen Wert, wenn die Spezifität der Antikörper gegen eines oder mehrere der definierten Glykoproteine erwiesen wurde. Hierfür wird der MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilisation Platelet Assay) eingesetzt.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Interpretation. Assoziierte Krankheitsbilder:

Autoantikörper:

- Autoimmunthrombozytopenie (idiopathisch-thrombozytopenische Purpura (ITP); M. Werlhoff; systemischer Lupus erythematosus (SLE))

Alloantikörper:

- Posttransfusionspurpura (durch Thrombozytentransfusionen hervorgerufene Alloantikörper kreuzreagieren mit eigenen Thrombozyten und verursachen ein Krankheitsbild, welches der ITP ähnlich ist.)
- Neonatale Immunthrombopenie (schwere Thrombopenie des Fetus und des Neugeborenen mit der Gefahr intrakranieller Blutungen, wegen funktioneller Störung der antikörperbeladenen Thrombozyten sind die Komplikationen schwerer als von der Zahl der Thrombozyten zu erwarten.)
- Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten führt nicht zu einem messbaren Anstieg der Thrombozytenzahlen.

Positive Befunde sind nur in Verbindung mit den charakteristischen klinischen Symptomen relevant. Negative Befunde schließen keines der genannten Krankheitsbilder aus.

Literatur. Mueller-Eckhard C (1996) Transfusionsmedizin. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Thrombozytenzählung

Englischer Begriff. platelet count

Definition. Bestimmung der Thrombozytenzahl pro Volumeneinheit.

Physikalisch-chemisches Prinzip.

- Manuelle Kammerzählung z.B. in einer Neubauer oder Thoma-Zählkammer einer verdünnten Blutprobe.
- Mechanisierte Zählung
- Impedanzmessung: Messung der Widerstandsänderung zwischen zwei Elektroden bei Durchtritt der Thrombozyten durch eine Kapillare im elektrischen Feld. Die in einer isotonen Salzlösung suspendierten Thrombozyten führen beim Durchtritt durch die Kapillare zu einer Änderung des Widerstandes, da ihre elek-

trische Leitfähigkeit im Vergleich zur Salzlösung geringer ist. Die Höhe der Widerstandsänderung ist dabei proportional der Größe (Coulter Prinzip).

- Streulichtmessung im kontinuierlichen Durchfluss (optisches Dunkelfeld-Prinzip): Die Thrombozyten passieren einzeln eine Kapillare. Ein durch diese Kapillare geleiteter monochromatischer Lichtstrahl wird an den Thrombozyten gestreut. Das auf einer Photozelle auftreffende Streulicht ist dabei proportional des Zellgröße, die Anzahl der Impulse proportional der Zellzahl.

Einsatzgebiet. Die Thrombozyten-Zählung erfolgt im Rahmen der Bestimmung des Kleinen Blutbildes.

Untersuchungsmaterial. EDTA-Blut, Citratblut, Kapillarblut (bei manueller Kammerzählung)

Fehlermöglichkeit.

- EDTA-Blut nicht genügend gemischt
- falsche Verdünnung (bei Handzählung)
- die Handzählung ist mit einem größeren VK >10 % behaftet als die mechanisierte Zählung
- Bei der automatisierten Messung werden die Thrombozyten und die Erythrozyten gleichzeitig in einem Messkanal gemessen. Nur an Hand ihrer unterschiedlichen Größen werden die gezählten Ereignisse den Thrombozyten oder Erythrozyten zugeordnet. Dies führt beim Vorhandensein von Thrombozytenagregaten und Riesenthrombozyten zu einem falsch niedrigen Ergebnis. Kleine Erythrozyten (Mikrozyten) können dagegen bei der Thrombozytenzählung mitersaft werden und führen zu einem falsch hohen Messwert.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Handmethode wird nur noch in besonderen Fällen, in denen die Analysengeräte zur automatischen Zellzählung keine korrekte Zählung durchführen können, wie z.B. einer ausgeprägte Mikrozytose der Erythrozyten oder bei Riesenthrombozyten mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, durchgeführt. Die automatisierten Methoden sind schnell durchzuführen, präzise und gelten als Standardmethode. Die Kosten der Untersuchung sind insgesamt gering.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die Bestimmung der Thrombozytenzahl gehört zu den Basisuntersuchungen und wird gleichzeitig mit den Parametern des „Kleinen Blutbildes“ durchgeführt.

Literatur. Witt I (1995) Hämostase- und Fibrinolyse-system – Primäre Hämostase und Thrombozytenfunktion. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 932–933

Thrombozytenzählung nach Fonio

Englischer Begriff. Fonio method of counting platelets

Definition. Abschätzung der Thrombozytenzahl mit Hilfe eines Blutausstriches.

- ① Aus der Anzahl der ► **Thrombozyten** im Verhältnis zur Anzahl der Erythrozyten im ► **Blutausstrich** kann die Thrombozytenkonzentration abgeschätzt werden. Normalerweise werden etwa 40 bis 60 Thrombozyten auf 1000 Erythrozyten gefunden. Unter Berücksichtigung der absoluten Erythrozytenzahl kann die Thrombozytenzahl näherungsweise berechnet werden:

$$\text{Thrombozytenzahl } (/\mu\text{L}) = \text{Thrombozyten auf 1000 Erythrozyten} \times \text{Erythrozytenzahl } (/\mu\text{L}) / 1000$$
 Auf Grund ihrer sehr großen Streubreite eignet sich diese Methode allerdings nicht für eine genaue Thrombozyten-

zählung und wird heute routinemäßig nicht mehr eingesetzt.

Th/To-Antikörper

▶ Antinukleoläre Antikörper

3-Thujanon

▶ Absinth

Thymidinkinase

Synonym(e). TK

Englischer Begriff. thymidine kinase

Definition. Die Serum-Thymidinkinase ist ein Enzym, welches für die Phosphorylierung von Desoxythymidin zu Desoxythymidin-Monophosphat verantwortlich ist.

Struktur. Es sind drei Isoenzyme der Thymidinkinase in menschlichen Zellen bekannt. Das Isoenzym I kommt in hoher Konzentration in proliferierenden Zellen und Tumorzellen vor, nicht jedoch in ruhenden Zellen.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Thymidinkinase spielt in der DNA-Synthese eine wichtige Rolle und ist deshalb in schnell proliferierenden Zellen in hohen Konzentrationen vorhanden. Im Serum werden erhöhte Spiegel insbesondere bei lymphatischen Erkrankungen wie Non-Hodgkin-Lymphomen einschließlich chronisch lymphatischer Leukämien und dem Multiplen Myelom beobachtet.

Funktion und Pathophysiologie. Die wesentliche klinische Bedeutung der Thymidinkinase-Bestimmungen liegt in der Verlaufskontrolle während Therapie und der frühzeitigen Rezidiverkennung von malignen lymphatischen Erkrankungen. Hohe bzw. ansteigende Konzentration gehen zudem häufig mit einer ungünstigen Prognose einher.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Körperflüssigkeiten

Analytik. Radioimmunoassay

Konventionelle Einheit. U/L

Referenzbereich — Erwachsene. Empfohlener Referenzbereich im Serum: <10 U/L (methodenabhängig)

Indikation. Prognose, Therapiekontrolle und Nachsorge bei lymphoiden Neoplasien, insbesondere bei Non-Hodgkin-Lymphomen, Hodgkin-Lymphomen und beim Plasmozytom

Interpretation. Die derzeit erhältlichen Assays für die Bestimmung der Thymidinkinase sind für die Anwendung im Serum ausgetestet.

Die Thymidinkinase ist ein allgemeiner Proliferationsmarker insbesondere bei Erkrankungen mit Einbeziehung des lymphatischen Systems. Erhöhte Werte findet man beim Multiplen Myelom, beim Morbus Hodgkin, bei der chronisch-lymphatischen Leukämie und bei anderen malignen Non-Hodgkin-Lymphomen. Außerdem werden erhöhte Konzentrationen u.a. auch bei Beeinträchtigungen der Nierenfunktion beobachtet.

Diagnostische Wertigkeit.

- Multiples Myelom: Prognose, Therapiekontrolle und Nachsorge
- Non-Hodgkin-Lymphome: Prognose, Therapiekontrolle und Nachsorge

- Hodgkin-Lymphome: Prognose, Therapiekontrolle und Nachsorge

Literatur. Stieber P (1993) Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz. 2. Aufl.. Jürgen Hartmann Verlag, Marloffsteint-Rathsberg
Thomas L (2005) Monoklonale Immunglobuline. In Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6.Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, 1085–1110

Thyminose

▶ Deoxyribose

Thymoltrübungstest

Synonym(e). Mac Lagan-Test

Englischer Begriff. Mac Lagan's test

Definition. Heute obsolet, mit gesättigter Thymollösung durchgeführter Proteinfällungstest des Serums zum Nachweis von Dysproteinämien bei chronischen Entzündungen.

i Der zu den unspezifischen Labilitätsreaktionen des Serums gehörende, heute nicht mehr gebräuchliche Test verwendet gesättigte Thymollösung (pH 7,5), deren Zugabe zum Serum eine Trübung durch Proteinpräzipitation erzeugt, wenn eine pathologische Erhöhung der β - und γ -Globuline (IgG, IgM) vorliegt. Die Trübung kann entweder visuell beurteilt oder turbidimetrisch semiquantitativ ausgewertet werden. Positive Reaktionen bei akuten und chronischen Lebererkrankungen, rheumatoider Arthritis, Sepsis, Pneumonie und weiteren chronischen Entzündungen.

Literatur. Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie. 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Thyreocalcitonin

▶ Calcitonin

Thyreoglobulin

Synonym(e). Tg

Englischer Begriff. thyroglobulin, thyroprotein, iodothyroglobulin

Definition. Thyreoglobulin ist ein Glykoprotein, welches exklusiv in der Schilddrüse gebildet wird.

Struktur. Dimeres Glykoprotein

Molmasse. 660 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Thyreoglobulin wird von den Thyreozyten in Anhängigkeit von TSH synthetisiert und in das Follikellumen abgegeben. Dort werden die Hormone ▶ Thyroxin (T₄), ▶ Triiodthyronin (T₃) und biologisch inaktive Iodthyronine (reverses T₃) durch Proteolyse freigesetzt und gelangen ins Blut.

Thyreoglobulin liegt kolloidal für die Synthese von Schilddrüsenhormone gespeichert in den Schilddrüsenfollikeln vor und bestimmt dabei bis zu ca. 75 % das Schilddrüsengewicht.

Die Synthese und Freisetzung von Thyreoglobulin steht unter Kontrolle des TSH.

Halbwertszeit. 3 Wochen

Funktion und Pathophysiologie. Thyreoglobulin spielt die zentrale Rolle bei der Synthese und Speicherung der Schilddrüsenhormone. Bei fast allen Schilddrüsenerkrankungen (Morbus Basedow, andere Formen der Hyperthyreose, Thyreoiditis etc.) finden sich eher erhöhte Thyreoglobulinkonzentrationen.

Allerdings ist Thyreoglobulin in keiner Weise hier als Diagnostikparameter geeignet.

Nur bei Zustand nach totaler Thyreoidektomie und ablativer Radioiodtherapie, z.B. nach einem differenziertem Schilddrüsenkarzinom sind dann wieder nachweisbare oder im follow up ansteigende Thyreoglobulinkonzentrationen ein Hinweis auf ein Rezidiv oder auf Schilddrüsenrestgewebe.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Vollblut:

2 Tage bei 20–25 °C

Serum/Plasma:

1 Monat bei –20 °C

3 Tage bei 4–8 °C

1 Tag bei 20–25 °C

Präanalytik. Verlaufsbeurteilung sollte nicht mit Assays unterschiedlicher Hersteller durchgeführt werden. Endogene Thyreoglobulin-AK können die Bestimmung stören.

Analytik. Immunoassays

Konventionelle Einheit. ng/mL = µg/L

Internationale Einheit. ng/mL = µg/L

Referenzbereich — Erwachsene. < 35,0 µg/L

Nach totaler Thyreoidektomie liegt der Thyreoglobulin-spiegel < 2,00 µg/L.

Referenzbereich — Kinder.

Thyreoglobulin · Tab. 1

Alter	µg/L
Nabelschnurblut	15–101
≤ 35. Lebensmonat	11–92
3–11 Jahre	5,6–42
12–16 Jahre	2,3–39,6

Indikation. Die Domäne für den Tumormarker TG stellt die Therapieeffizienzkontrolle und Verlaufsbeobachtung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (papillär/follikulär) nach totaler Entfernung der Schilddrüse und Radioiod dar. Ein Anstieg auf über 4,00 µg/L weist auf ein Tumorredezidiv oder eine Metastasierung hin.

Weiterhin sind Thyreoglobulin-Messungen nützlich um zwischen einer echten Hyperthyreose und einer iatrogenen Hyperthyreose (z.B. bei Abusus von Schilddrüsenhormonen) unterscheiden zu können.

Ebenfalls sehr hilfreich ist die Thyreoglobulin-Bestimmung bei der connatalen Hypothyreose.

Interpretation. Erhöhungen:

- Hyperthyreose
- Schilddrüsenadenom
- Struma nodosa
- Morbus Basedow
- Autoimmunthyreoiditis
- Rezidiv eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms nach totaler Thyreoidektomie und Radioiodtherapie

- TSH abhängige zentrale Hyperthyreose Erniedrigungen:
- Hyperthyreosis factitia
- Schilddrüsenhormontherapie
- Thyreoidektomie
- Connatale Athyreose/Hypothyreose

Diagnostische Wertigkeit. Falsch-niedrige TG-Spiegel finden sich bei Autoantikörperbildung gegen Thyreoglobulin.

Als Bestätigungstest für das humane TG muss die Thyreoglobulin-Wiederfindung durchgeführt werden.

Thyreoglobulin hat keinen gesicherten Stellenwert bei der Diagnose oder der Verlaufsbeurteilung benigner Schilddrüsenerkrankungen.

Literatur. Whitley RJ, Ain KB (2004) Thyroglobulin: A Specific Serum Marker for the Management of Thyroid Carcinoma. Clin Lab Med 24:29–47

Schlumberger M, Berg G, Cohen O et al (2004) Follow-Up of Low-Risk Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A European Perspective. Eur J Endocrinol 150:105–112

Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA et al (2003) A Consensus Report of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 88:1433–1441

Torrens JJ, Burch HB (2001) Serum Thyroglobulin Measurement. Utility in Clinical Practice. Endocrinol Metab Clin North Am 30:429–467

Thyreoglobulin-Antikörper

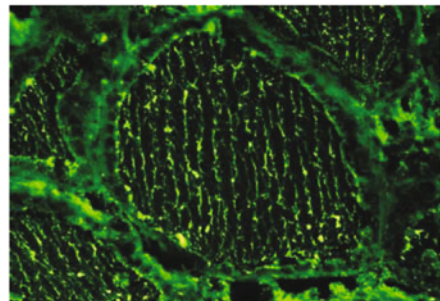
Synonym(e). Autoantikörper gegen Thyreoglobulin; Anti-TG-Antikörper

Englischer Begriff. thyroglobulin antibodies

Definition. ▶ **Thyreoglobulin (TG)** ist ein Glykoprotein, das bei der Speicherung der Schilddrüsenhormone T3 (Triiodthyronin) und T4 (Thyroxin) eine wichtige Rolle spielt: T3 und T4 werden von den Zellen des Schilddrüsenepithels synthetisiert und, an Thyreoglobulin gebunden, in den Follikeln der Schilddrüse gespeichert. Zur Hormonfreisetzung werden T3 und T4 vom Thyreoglobulin abgespalten und ins Blut abgegeben.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.



Thyreoglobulin-Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen Thyreoglobulin. Substrat Primatenschilddrüse (unfixiert).

Analytik. Goldstandard für die Bestimmung der Autoantikörper gegen TG und TPO ist die indirekte Immunfluoreszenz (IIFT) mit Gefrierschnitten der Schilddrüse als Substrat. Antikörper gegen TG reagieren mit dem Kolloid der Follikel und erzeugen ein streifiges oder netzartiges Bild.

Es können auch monospezifische Testsysteme (ELISA, RIA, Immunblot und andere) mit nativ aufgereinigtem Thyreoglobulin verwendet werden. Die unterschiedlichen auf dem Markt befindlichen Testsysteme zeigen untereinander bei der Bestimmung dieses Autoantikörpers schon immer eine ausgesprochen schlechte Korrelation (bei Anti-TPO sind die Verhältnisse günstiger).

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Indikation. Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow. Bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom werden Antikörper gegen TG untersucht, weil sie die korrekte Bestimmung der TG-Konzentration im Serum beeinträchtigen können (Tumormarker).

Interpretation. Autoantikörper gegen TG sind mit der Autoimmunthyreoiditis assoziiert. Diese kann sich in Form einer Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose, z.B. Morbus Basedow) manifestieren, oder in einer Unterfunktion (Hypothyreose, z.B. Hashimoto-Thyreoiditis), siehe Stichpunkt ▶ **Thyreoperoxidase-Antikörper**.

Für die Diagnose eines Morbus Basedow gelten vor allem Autoantikörper gegen TPO und gegen Thyreoid-stimulierendes-Hormon (TSH)-Rezeptoren (TRAK) als diagnostisch relevante Parameter, Anti-TG-Antikörper treten hier nur bei 20 bis 50 % der Patienten auf. Dagegen beträgt ihre Prävalenz bei Hashimoto-Thyreoiditis 70 %.

Diagnostische Wertigkeit. Die diagnostische Bedeutung der Autoantikörper gegen Thyreoglobulin für die Erkennung der Autoimmunthyreoiditis ist im Vergleich zu ▶ **TSH-Rezeptor-Antikörpern** und ▶ **Thyreoperoxidase-Antikörpern** begrenzt, ihre Bestimmung im Rahmen der endokrinologischen Differentialdiagnostik wird von der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie nicht mehr empfohlen.

Literatur. Gentile F, Conte M, Formisano S (2004) Thyroglobulin as an autoantigen: What we can learn about immunopathogenicity from the correlation of antigenic properties with protein structure? *Immunology* 112:13–25

Thyreoid-stimulierendes Hormon

▶ **Thyreotropin**

Thyreoperoxidase

Synonym(e). TPO; Schilddrüsenperoxidase

Englischer Begriff. thyreoperoxidase, thyroid peroxidase

Definition. Die Thyreoperoxidase stimuliert die Synthese der Schilddrüsenhormone an der Membran der follikulären Zellen der Schilddrüse.

Die Thyreoperoxidase (TPO) ist ein membrangebundenes Hämoprotein mit einer Molmasse von 100 kD. Sie besitzt eine physiologische Funktion im Rahmen der Synthese der Schilddrüsenhormone bei der Jodination der Tyrosinreste aus dem Thyreoglobulin einerseits und der oxidativen Kopplung von 2 Tyrosinresten mit Hilfe von Wasserstoffperoxid und Iodid andererseits.

Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenenerkrankungen bilden Antikörper gegen die Thyreoperoxidase. Erhöhte

Antikörperkonzentrationen im Blutserum führen dabei zu erheblichen Störungen bei der quantitativen TPO-Bestimmung mit einem Immunoassay.

Andererseits zeigen die im Blut gemessenen TPO-Konzentrationen bei zahlreichen Patienten keine signifikante Korrelation zu Schilddrüsenenerkrankungen und besitzen damit **keine klinische Relevanz** bei diesen Erkrankungen.

Literatur. Herbig J, Lange D, Elser H, Georgi P (1996) Methodical evaluation of immunoluminometric determination of thyroid peroxidase in serum. *Nuklearmedizin* 35:94–98

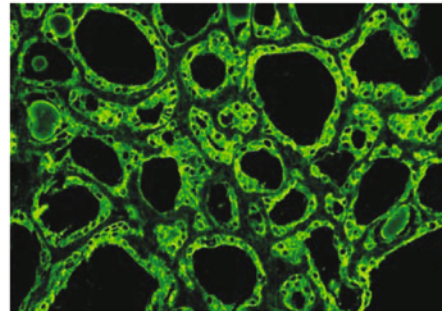
Ohtaki S, Nakagawa H, Nakamura M, Kotani T (1996) Thyroid peroxidase: experimental and clinical integration. *Endocrine J* 43:1–14

Thyreoperoxidase-Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen Schilddrüsen-Mikrosomen; MAK; AAK gegen Schilddrüsen-spezifische Peroxidase; TAK; Anti-TPO; Mikrosomale Antikörper

Englischer Begriff. antibodies against thyroid peroxidase

Definition. Antikörper richten sich gegen Schilddrüsen-Mikrosomen mit dem wichtigsten Zielantigen Thyreoperoxidase, das für die Iodanreicherung maßgebliche und nur von der Schilddrüse exprimierte Enzym.



Thyreoperoxidase-Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen Thyreoperoxidase. Substrat Primatenschilddrüse (unfixiert).

Funktion und Pathophysiologie. Autoimmune Schilddrüsenenerkrankungen können sich als hyperthyreote und als hypothyreote Funktionsstörungen manifestieren. Sie treten deutlich häufiger bei Frauen (Prävalenz 2 %) als bei Männern (0,2 %) auf.

Etwa 60 % aller Hyperthyreosen werden dem Morbus Basedow zugerechnet. Serologisch gelten Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren der Schilddrüse als diagnostische Marker, in Fällen mit Normalwerten kann der Nachweis von Antikörpern gegen TPO die Diagnose unterstützen. Häufig werden zudem Antikörper gegen Thyreoglobulin (Anti-TG) gefunden.

Die zweite wichtige Autoimmunkrankheit der Schilddrüse ist die Hashimoto-Thyreoiditis, die klinisch oft unauffällig beginnt, aber im Laufe der Jahre in eine Hypothyreose münden kann.

Eine Sonderform der Autoimmunthyreoiditis ist die Postpartum-Thyreoiditis, eine vorübergehende hypothyreote

Thyreoperoxidase-Antikörper · Tab. 1

Prävalenz	Anti-TPO	Anti-TG
Morbus Basedow	70%	20–50%
Hashimoto-Thyreoiditis	90%	70%

Funktionsstörung der Schilddrüse, die mit hohen Titern der Anti-TPO-Antikörper einhergeht. Von dieser Erkrankung sind ca. 5 % der Frauen betroffen. Das Risiko ist besonders hoch, wenn gleichzeitig ein Insulin-abhängiger Diabetes mellitus vorliegt. Bei allen Wöchnerinnen wäre die Messung von Anti-TPO-Antikörpern empfehlenswert, da sie im Erkrankungsfall einer Hormonsubstitution bedürfen.

Die Autoimmunthyreoiditis ist häufig kombiniert mit anderen Autoimmunerkrankungen (Myasthenia gravis, Perinipöse Anämie, Morbus Addison).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Serumproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Goldstandard für die Bestimmung der Autoantikörper gegen TG und TPO ist die indirekte Immunfluoreszenz (IIF) mit Gewebeschnitten der Schilddrüse von Primaten (möglichst chirurgisches humanes Resektionsmaterial). Antikörper gegen TPO ergeben eine glatte Fluoreszenz des Zytoplasma der Follikel epithelzellen. Die Kombination mehrerer Gewebeschnitte („Bunter Schnitt“, „BIOCHIP-Mosaik“) ermöglicht die Untersuchung von Antikörperprofilen, z.B. um eine Autoimmun-Polyendokrinopathie zu verifizieren. Die Kombination aus Schilddrüse und Ratteniere erleichtert eine sichere Abgrenzung zu Antikörpern gegen Mitochondrien.

Zur Quantifizierung können monospezifische Testsysteme (ELISA, RIA) mit nativem oder rekombinantem TPO verwendet werden. Der Nachweis mit Hilfe des Immunblot ist ebenfalls möglich. Die verschiedenen auf dem Markt befindlichen Testsysteme zeigen untereinander eine gute Übereinstimmung.

Indikation. Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Wöchnerinnen, insbesondere mit Insulin-abhängigem Diabetes mellitus.

In erster Linie Unterscheidung zwischen hyperthyreoter Autoimmunthyreoiditis und diffuser Autonomie, die ohne Antikörperbestimmung nicht möglich ist.

Thyreotropin

Synonym(e). Thyreoidea-stimulierendes Hormon; TSH

Englischer Begriff. thyroid stimulating hormone, thyrotropin

Definition. Das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) stellt ein Proteohormon dar und wird im Hypophysenvorderlappen gebildet. Die wichtigste Funktion des TSH ist die Regulation der Synthese der Schilddrüsenhormone.

Struktur. Thyreotropin besteht aus einer unspezifischen α -Untereinheit, die mit anderen Proteohormonen (LH, FSH, HCG) identisch ist, und einer TSH-spezifischen β -Untereinheit.

Molmasse. ca. 28 kD.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Thyreotropin wird in den basophilen, thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Die Synthese wird durch \blacktriangleright TRH einseitig und über den Feedback-Mechanismus durch erniedrigte Schilddrüsenhormon-Konzentrationen andererseits stimuliert.

Halbwertszeit. 50 Min.

Funktion und Pathophysiologie. Thyreotropin steuert die Schilddrüsenfunktion über die Bindung an die TSH-Rezeptoren der thyreoidalen Follikelzellen. Hierbei werden die Adenylatzyklase und die Phospholipase C aktiviert, die Funktion und Wachstum der Schilddrüse kontrollieren. Der TSH-Rezeptor wird durch einzelnes Gen kodiert, das über 60 Kilobasen lang ist. Mutationen dieses Gens verbunden mit einer klonalen Expansion scheinen für die chronische Stimulation verantwortlich zu zeichnen, die zu toxischen Follikeladenomen führen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, 1 Blutstropfen für das Neugeborenen-Screening

Probenstabilität.

Thyreotropin - Tab. 1

	20–25 °C	4–8 °C	-20 °C
Blut auf Filterpapier (Neugeborenen-Screening)	7 d		
Serum, Plasma	1 d	7 d	6 m

Präanalytik. Medikamenten-Einflüsse:

Thyreotropin - Tab. 2

Erhöhte TSH-Werte:	Thyreostatika, Metoclopramid, Psychopharmaka
Erniedrigte TSH-Werte:	Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, Dopamin, L-Dopa

Analytik. \blacktriangleright Immunoassays

Qualitätskriterien für einen TSH-Test (Leitlinien):

Thyreotropin - Tab. 3

Funktionelle Assay-Sensitivität:	< 0,1 mIU/L
Messung von WHO- oder Medical Research Council (MRC) Standards:	+ 5 %
Sichere Trennung von euthyreoten und hyperthyreoten Patienten. Überlappung:	< 1 %
Kein Highdose-Hook-Effekt:	bis 300 mIU/L
Parallelität von Verdünnungskurven der Patientenseren zur Standardkurve	+ 10 %
Kreuzreaktionen mit anderen Proteohormonen	< 0,01 %

Konventionelle Einheit. mU/L

Internationale Einheit. mIU/L

Referenzbereich — Frauen.

Thyreotropin - Tab. 4

Median:	1,101 mIU/L
Bereich:	0,170–4,23 mIU/L

Referenzbereich — Männer.

Thyreotropin - Tab. 5

Median:	1,101 mIU/L
Bereich:	0,170–4,23 mIU/L

Referenzbereich — Kinder.

Thyreotropin · Tab. 6

Alter	TSH (mIU/L)	Ratio: TSH Kind/Erwachsene
Nabelschnurblut	1,3–20	4,49
Geburt	1,3–19	4,28
3. Lebenstag	1,1–17	3,66
10 Wochen	0,6–10	2,13
14 Monate	0,4–7,0	1,4
5 Jahre	0,4–6,0	1,2
14 Jahre	0,4–5,0	0,97
Erwachsene	0,4–4,0	1,0

Indikation.

- Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung
- Diagnostik einer primären Hyper- oder Hypothyreose
- Screening einer angeborenen Hypothyreose
- Therapiekontrolle bei Schilddrüsenerkrankungen
- Schilddrüsenhormonresistenz (Kombination mit FT4)
- Diagnostik einer sekundären Hypothyreose (Kombination mit FT4)
- Hyperprolaktinämie

Interpretation.

Thyreotropin · Tab. 7

	TSH
Ausschluss einer Schilddrüsen-Funktionsstörung	normal
Manifeste primäre Hyperthyreose	erniedrigt
Subklinische Hyperthyreose bei normalen Schilddrüsenhormonwerten	erniedrigt
Manifeste primäre Hypothyreose	erhöht
Subklinische Hypothyreose bei normalen Schilddrüsenhormonwerten	erhöht
Neugeborenen-Screening: Angeborene Hypothyreose	erhöht > 50 mIU/L

Diagnostische Wertigkeit. Die TSH-Bestimmung stellt den empfindlichsten Parameter sowohl zum Nachweis als auch zum Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung dar.

Normale TSH-Werte schließen eine primäre Schilddrüsenfunktionsstörung aus.

Im Rahmen des Neugeborenen-Screenings werden angeborene Hypothyreosen bei TSH-Werten von 50–100 mIU/L mit einer diagnostischen Sensitivität von 97 % und über 100 mIU/L von 100 % erfasst. Die diagnostische Spezifität liegt bei TSH-Werten unter 50 mIU/L bei 100 %.

Literatur. Lehnert H (Hrsg) (2003) Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Demers LM, Spencer CA (2002) National Academy of Clinical Biochemistry, Washington (NACB) – Laboratory Medicine Practice Guidelines (LMPG) – Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. AACC Press, Washington DC. <http://www.nacb.org/>

Thyreotropin-Releasing-Hormon

Synonym(e). Thyroliberin; TRH

Englischer Begriff. thyrotropin-releasing hormone, thyrotropin releasing factor

Definition. Das Thyreotropin-releasing Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus kontrolliert die TSH-Freisetzung in der Hypophyse. TRH ist ein Tripeptid (L-Pyroglytaminyl-L-Histidyl-L-Prolinamid) mit einer Molmasse von 362 g.

i TRH wird im Hypothalamus gebildet und stimuliert die TSH-Synthese und -Freisetzung. Dieser Effekt wird im TRH-Funktionstest ausgenutzt und dabei die Funktion der TSH-Sekretionsleistung des Hypophysenvorderlappens überprüft.

Andererseits stimuliert TRH auch die Prolaktinfreisetzung. Bei Patienten mit einer Hypothyreose werden über einen Rückkopplungsmechanismus mit erhöhten TRH-Konzentrationen neben erhöhten TSH- auch erhöhte Prolaktinkonzentrationen beobachtet, die zur Infertilität führen können.

Der seltene TRH-Mangel führt zur tertiären Hypothyreose.

Literatur. Heuer H, Schafer MK, Bauer K (1999) Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH), a Signal Peptide of the Central Nervous System. Acta Med Austriaca 26:119–122

Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test

► TRH-Test

Thyroliberin

► Thyreotropin-Releasing-Hormon

Thyroxin

Synonym(e). T4

Englischer Begriff. thyroxine

Definition. Thyroxin wird in der Schilddrüse gebildet und gehört zu den lebenswichtigen Hormonen, da es gemeinsam mit dem Triiodthyronin den Stoffwechsel nahezu sämtlicher Körperorgane reguliert. Auf zellulärer Ebene steigern sie den Sauerstoffverbrauch und die Wärmeproduktion. Sie zeichnen für die geistige und körperliche Entwicklung und das Wachstum des gesamten Organismus verantwortlich.

Schilddrüsenfunktionsstörungen werden vom ► freien Thyroxin (FT4) mit einer deutlich höheren diagnostischen Sensitivität angezeigt, sodass Bestimmungen des Gesamt-Thyroxins als obsolet gelten.

Struktur. 3,3',5,5'-Tetraiod-D-Thyronin, C₁₅H₁₁I₄NO₄

Molmasse. 776,9 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.

Biosynthese

Das mit der Nahrung aufgenommene Iod wird im Dünndarm als Iodid resorbiert. Über die Blutbahn gelangt das Iodid in die Schilddrüse. Dieser Iodidtransport in die Schilddrüse kann durch hochdosierte Iodapplikationen gehemmt werden (Wolff-Chaikoff-Effekt). Zum anderen kann dieser Iodidtransport auch kompetitiv im Rahmen der Therapie durch Perchlorat gehemmt werden.

In der Schilddrüse wird das Iodid mit Hilfe der Schilddrüsenperoxidase (TPO) und H₂O₂ oxidiert und in Tyrosylreste des Thyreoglobulins eingebaut.

Es entstehen inaktive Hormonvorläufer, das 3-Moniodtyrosin und das 3,5-Diiodtyrosin. Durch Kopplung dieser beiden Substanzen über eine oxidative Kondensation entstehen die Schilddrüsenhormone Thyroxin (Tetraiodthyronin, T₄) und das Triiodthyronin (T₃). Während das T₄ komplett in der Schilddrüse synthetisiert wird, kommt das T₃ nur zu 20 % aus der Schilddrüse und der Rest wird in extraglandulären Geweben durch enzymatische Abspaltung eines Iodatoms gebildet. Die Schilddrüse ist in der Lage, Schilddrüsenhormone bis zu 2 Monate zu speichern als Anpassung an eine unregelmäßige Iodaufnahme.

Transport

Die Schilddrüsenhormone werden in das Blut abgegeben und unmittelbar an folgende Transportproteine mit abfallender Affinität gebunden: thyroxinbindendes Globulin (TBG), T₄-bindendes Präalbumin (Transthyretin, TTR), Albumin und in geringem Maße das High-density-Lipoprotein. Nur 0,03 % der Schilddrüsenhormone liegen in freier, ungebundener Form vor. Dieser freie Anteil ist biologisch aktiv und korreliert deshalb deutlich besser mit der aktuellen Stoffwechsellaage als die Gesamtkonzentrationen.

Durch die Proteinbindung der Schilddrüsenhormone wird eine rasche Ausscheidung verhindert. Die biologische Halbwertszeit für T₄ beträgt 6–10 Tage und für T₃ 19 Std. Das biologisch inaktive reverse-T₃ besitzt eine biologische Halbwertszeit von 4 Std.

Metabolismus

Im Rahmen des Stoffwechsels in den Zellen wird vom T₄ zu ca. 30 % ein Iodatom abgespalten (Monodeiodierung) und es entsteht daraus T₃. Daneben wird durch eine spezielle Monodeiodierung an der Position 5 des inneren T₄-Ringes ein Iodatom abgespalten, wodurch das sogenannte reverse T₃ (rT₃) entsteht, dass biologisch inaktiv ist.

Durch weitere Abspaltungen von Iodatomem entstehen schließlich iodfreie Thyroninkerne.

Die einzelnen Monodeiodierungen benötigen verschiedene Deiodinasen. Das Isoenzym I aus der Leber und der Niere bewirkt die Konversion des T₄ zum T₃. Diese Deiodase wird durch die Schilddrüsenhormone, durch Selen und TSH stimuliert, und gehemmt durch Fasten, schwere Erkrankungen sowie Zytokine.

Die Typ II-Deiodase bildet T₃ in der Hypophyse, im Zentralnervensystem, der Plazenta und im Fettgewebe, Typ III kommt im ZNS vor.

Ein anderer Stoffwechselweg (20 % der Schilddrüsenhormone) ist die Konjugation von T₄ und T₃ mit Glukuronat und Sulfat in der Leber. Diese Konjugate werden über die Galle ausgeschieden oder weiter deiodiert.

Halbwertszeit. 6–10 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Die Schilddrüsenhormone besitzen auf Grund ihrer zahlreichen Wirkungen auf zentrale Stoffwechselfvorgänge eine herausragende Bedeutung.

- Die Schilddrüsenhormone zeichnen für ein normales Wachstum verantwortlich. Bereits in der Fetalzeit kann eine Unterfunktion der Schilddrüse zu einer verminderten Gehirnreifung führen, die bei unbehandeltem Schilddrüsenhormonmangel in der Neugeborenenphase einen irreversiblen Kretinismus entwickeln kann
- Umgekehrt führt eine Überangebot an Schilddrüsenhormonen in der Neugeborenenphase zu einem verstärktem Wachstum mit einem verspätetem Schluss der Epiphysenfugen
- Innerhalb des Kohlenhydratstoffwechsels bewirken Schilddrüsenhormone sowohl eine Steigerung der Glukoneogenese als auch einem gesteigerten Kohlenhy-

dratabbau. Zum anderen ziehen Schilddrüsenhormone eine ansteigenden Insulinbedarf nach sich

- Im Fettstoffwechsel führen erhöhte Schilddrüsenhormone zu einem beschleunigten Abbau von Speicherfetten und einem Cholesterinabfall
- Erhöhte Schilddrüsenhormonwerte bewirken im Proteinstoffwechsel einen verstärkten Proteinabbau
- Im Knochenstoffwechsel spielen Schilddrüsenhormone für eine normale Skelettereifung eine primäre Rolle. Eine Unterfunktion der Schilddrüse bewirkt eine verzögerte Skelettereifung
- Am Herzmuskel bewirken die Schilddrüsenhormone eine Steigerung der Kontraktilität des Myokards, ein erhöhtes Schlagvolumen mit einer erhöhten Schlagfrequenz. Im Rahmen der Schilddrüsenüberfunktion können sich Extrasystolen, Vorhofflimmern und Angina pectoris entwickeln
- Abnorme Schilddrüsenhormonkonzentrationen können zu Gonadenfunktionsstörungen führen
- Im zentralen Nervensystem können abnormale Schilddrüsenhormone zu Veränderungen der Sehnenreflexe führen
- Die Angriffspunkte für die Wirkungen der Schilddrüsenhormone liegen: im Zellkern mit 2 funktionellen T₃-Rezeptoren, hTR α und hTR β , an den Mitochondrien und an der Zellmembran.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität.

Thyroxin · Tab. 1

	20–25 °C	4–8 °C	–20 °C
Blut	2 d		
Serum, Plasma	2 d	8 d	3 m

Präanalytik. Einflussgrößen mit falsch pathologischen Thyroxinwerten

Thyroxin · Tab. 2

Erhöhte Thyroxinwerte	orale Kontrazeptiva, Gravidität, angeborene TBG-Vermehrung, akute Hepatitis, familiäre dysalbuminämische Hyperthyroxinämie, Amiodaron
Erniedrigte Thyroxinwerte	Nulldiät, Leberzirrhose, diabetische Ketoazidose, Azetylsalizylsäure, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin

Analytik. ► Immunoassay

Konventionelle Einheit. µg/L

Internationale Einheit. nmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

µg/L × 1,287 = nmol/L

Referenzbereich — Erwachsene. 77–142 nmol/L

Referenzbereich — Kinder. S. — Tabelle 3.

Indikation.

- Nachweis einer Hypothyreose nach erhöhten TSH-Werten
- Nachweis einer Hyperthyreose nach erniedrigten TSH-Werten
- Kontrolle der Hyperthyreose-Therapie, während TSH in den ersten Monaten noch erniedrigt sein kann

Thyroxin · Tab. 3

Alter	Thyroxin (T4) nmol/L
Nabelschnurblut	77–167
1. + 2. Tag	138–332
3.–30. Tag	100–254
1.–12. Monat	69–178
1.–7. Jahr	68–158
7.–13. Jahr	77–143
13.–18. Jahr	63–138

- Kontrolle der Compliance einer Thyroxin-Therapie.

Interpretation.

Thyroxin · Tab. 4

Thyroxin	Interpretation (bei normaler Proteinbindung)
Normal	Euthyreose, Iodmangelstruma Latente Hypo- oder Hyperthyreose Isolierte T3-Hyperthyreose
Erhöht	Hyperthyreose
Erniedrigt	Hypothyreose Extremer Iodmangel

Diagnostische Wertigkeit. Das Thyroxin wird in ausgeprägtem Ausmaß (noch stärker als T3) von der Konzentration der Bindungsproteine beeinflusst und hinsichtlich seiner Aussage zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik verfälscht.

Aus diesem Grund wurde die Gesamt-T4-Bestimmung durch den FT4-Assay ersetzt. Gesamt-T4 gilt als obsolet.

Literatur. Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1376–1405

Lehner H (Hrsg) (2003) Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Thyroxin, freies

Synonym(e). FT4; T4, freies; Tetraiodthyronin, freies

Englischer Begriff. free thyroxine

Definition. Das freie Thyroxin wird in der Schilddrüse gebildet und gehört zu den lebenswichtigen Hormonen, da es gemeinsam mit dem freien Triiodthyronin den Stoffwechsel nahezu sämtlicher Körperorgane reguliert. Auf zellulärer Ebene steigern sie den Sauerstoffverbrauch und die Wärmeproduktion. Sie zeichnen für die geistige und körperliche Entwicklung und das Wachstum des gesamten Organismus verantwortlich.

Struktur. 3,3',5,5'-Tetraiodo-D-Thyronin, C₁₅H₁₁I₄NO₄

Molmasse. 776,9 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.

Biosynthese

Das mit der Nahrung aufgenommene Iod wird im Dünndarm als Iodid resorbiert. Über die Blutbahn gelangt das Iodid in die Schilddrüse. Dieser Iodidtransport in die Schilddrüse kann durch hochdosierte Iodapplikationen gehemmt werden (Wolff-Chaikoff-Effekt). Zum anderen

kann dieser Iodidtransport auch kompetitiv im Rahmen der Therapie durch Perchlorat gehemmt werden.

In der Schilddrüse wird das Iodid mit Hilfe der Schilddrüsenperoxidase (TPO) und H₂O₂ oxidiert und in Tyrosylreste des Thyreoglobulins eingebaut.

Es entstehen inaktive Hormonvorläufer, das 3-Monoiodtyrosin und das 3,5-Diiodtyrosin. Durch Kopplung dieser beiden Substanzen über eine oxidative Kondensation entstehen die Schilddrüsenhormone Thyroxin (Tetraiodthyronin, T4) und das Triiodthyronin (T3). Während das T4 komplett in der Schilddrüse synthetisiert wird, kommt das T3 nur zu 20 % aus der Schilddrüse und der Rest wird in extraglandulären Geweben durch enzymatische Abspaltung eines Iodatoms gebildet.

Die Schilddrüse ist in der Lage, Schilddrüsenhormone bis zu 2 Monate zu speichern als Anpassung an eine unregelmäßige Iodaufnahme.

Transport

Die Schilddrüsenhormone werden in das Blut abgegeben und unmittelbar an folgende Transportproteine mit abfallender Affinität gebunden: thyroxinbindendes Globulin (TBG), T4-bindendes Präalbumin (Transthyretin, TTR), Albumin und in geringem Maße das High-density-Lipoprotein. Nur 0,03 % der Schilddrüsenhormone liegen in freier, ungebundener Form vor. Dieser freie Anteil ist biologisch aktiv und korreliert deshalb deutlich besser mit der aktuellen Stoffwechsellaage als die Gesamtkonzentrationen.

Durch die Proteinbindung der Schilddrüsenhormone wird eine rasche Ausscheidung verhindert. Die biologische Halbwertszeit für T4 beträgt 5–8 Tage und für T3 19 Std. Das biologisch inaktive reverse-T3 besitzt eine biologische Halbwertszeit von 4 Std.

Metabolismus

Im Rahmen des Stoffwechsels in den Zellen wird vom T4 zu ca. 30 % ein Iodatom abgespalten (Monodeiodierung) und es entsteht daraus T3. Daneben wird durch eine spezielle Monodeiodierung an der Position 5 des inneren T4-Ringes ein Iodatom abgespalten, wodurch das sogenannte reverse T3 (rT3) entsteht, dass biologisch inaktiv ist.

Durch weitere Abspaltungen von Iodatomen entstehen schließlich iodfreie Thyroninkerne.

Die einzelnen Monodeiodierungen benötigen verschiedene Deiodinasen. Das Isoenzym I aus der Leber und der Niere bewirkt die Konversion des T4 zum T3. Diese Deiodase wird durch die Schilddrüsenhormone, durch Selen und TSH stimuliert, und gehemmt durch Fasten, schwere Erkrankungen sowie Zytokine.

Die Typ II-Deiodase bildet T3 in der Hypophyse, im Zentralnervensystem, der Plazenta und im Fettgewebe, Typ III kommt im ZNS vor.

Ein anderer Stoffwechselweg (20 % der Schilddrüsenhormone) ist die Konjugation von T4 und T3 mit Glukuronat und Sulfat in der Leber. Diese Konjugate werden über die Galle ausgeschieden oder weiter deiodiert.

Halbwertszeit. Das Thyroxin ist im Blut zu 99,9 % an Transportproteine gebunden, wodurch die biologische Halbwertszeit 6–10 Tage beträgt. Für das freie Thyroxin liegen keine verlässlichen Angaben vor.

Funktion und Pathophysiologie. Die Schilddrüsenhormone besitzen auf Grund ihrer zahlreichen Wirkungen auf zentrale Stoffwechselvorgänge eine herausragende Bedeutung.

- Die Schilddrüsenhormone zeichnen für ein normales Wachstum verantwortlich. Bereits in der Fetalzeit kann eine Unterfunktion der Schilddrüse zu einer verminderten Gehirnreifung führen, die bei unbehandeltem

Schilddrüsenhormonmangel in der Neugeborenenphase einen irreversiblen Kretinismus entwickeln kann

- Umgekehrt führt eine Überangebot an Schilddrüsenhormonen in der Neugeborenenphase zu einem verstärktem Wachstum mit einem verspätetem Schluss der Epiphysenfugen
- Innerhalb des Kohlenhydratstoffwechsels bewirken Schilddrüsenhormone sowohl eine Steigerung der Glukoneogenese als auch einem gesteigerten Kohlenhydratabbau. Zum anderen ziehen Schilddrüsenhormone eine ansteigenden Insulinbedarf nach sich.
- Im Fettstoffwechsel führen erhöhte Schilddrüsenhormone zu einem beschleunigten Abbau von Speicherfetten und einem Cholesterinabfall
- Erhöhte Schilddrüsenhormonwerte bewirken im Proteinstoffwechsel einen verstärkten Proteinabbau
- Im Knochenstoffwechsel spielen Schilddrüsenhormone für eine normale Skelettreifung eine primäre Rolle. Eine Unterfunktion der Schilddrüse bewirkt eine verzögerte Skelettreifung
- Am Herzmuskel bewirken die Schilddrüsenhormone eine Steigerung der Kontraktilität des Myokards, ein erhöhtes Schlagvolumen mit einer erhöhten Schlagfrequenz. Im Rahmen der Schilddrüsenüberfunktion können sich Extrasystolen, Vorhofflimmern und Angina pectoris entwickeln
- Abnorme Schilddrüsenhormonkonzentrationen können zu Gonadenfunktionsstörungen führen
- Im zentralen Nervensystem können abnormale Schilddrüsenhormone zu Veränderungen der Sehnenreflexe führen
- Die Angriffspunkte für die Wirkungen der Schilddrüsenhormone liegen: im Zellkern mit 2 funktionellen T3-Rezeptoren, hTRalpha und hTRbeta, an den Mitochondrien und an der Zellmembran.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum oder Plasma

Probenstabilität.

Thyroxin, freies · Tab. 1

	20–25 °C	4–8 °C	–20 °C
Blut	2 d		
Serum, Plasma	2 d	8 d	3 m

Präanalytik. Medikamenten-Einflüsse:

Thyroxin, freies · Tab. 2

Erhöhte FT4-Werte:	Heparin, Schilddrüsenhormone, hochdosierte Iodgaben, Salicylate, Furosemid
Erniedrigte FT4-Werte:	Thyreostatika, Barbiturate, Rifampicin

Analytik. ► Immunoassay

Konventionelle Einheit. ng/L

Internationale Einheit. pmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

ng/L × 1,287 = pmol/L

Referenzbereich — Erwachsene. 10–23 pmol/L FT4

Referenzbereich — Kinder. S. Tabelle 3.

Indikation.

- Nachweis einer manifesten, primären Hypothyreose
- Nachweis einer manifesten, primären Hyperthyreose

Thyroxin, freies · Tab. 3

Alter	FT4 (pmol/L)
1.–2. Tag	21–49
3.–30. Tag	19–39
1.–12. Monat	14–23
1.–7. Jahr	12–22
8.–13. Jahr	12–22
13.–18. Jahr	12–23

- Therapiekontrolle der T4-Substitution bei Hypothyreose
- Therapiekontrolle bei Hyperthyreose (TSH kann noch monatelang nach Therapiebeginn supprimiert sein)
- Schilddrüsenhormonresistenz (Kombination mit TSH)
- Diagnostik einer sekundären Hypothyreose (Kombination mit TSH)

Interpretation. n = normal; + erhöht, – erniedrigt;

Thyroxin, freies · Tab. 4

TSH	FT4	FT3	
n			Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung
–	+	+	Manifeste primäre Hyperthyreose
+	–	–, n, +	Manifeste primäre Hypothyreose
+			Neugeborenen-Screening auf angeborene Hypothyreose (TSH > 50 mIU/L)

Interpretation weiterer Befundkonstellationen

s. Tabelle 5.

Diagnostische Wertigkeit.

Thyroxin, freies · Tab. 6

	Diagnostische Sensitivität	Diagnostische Spezifität
Hyperthyreose (außer T3-Hyperthyreose)	100 %	99 %
Hypothyreose	94 %	98 %

FT4 besitzt insbesondere gemeinsam mit TSH eine hohe klinische Relevanz zur Erkennung von Schilddrüsenfunktionsstörungen.

Lediglich Patienten mit subklinischer Hyper- bzw. Hypothyreose zeigen noch normale FT4-Konzentrationen, sodass FT4-Untersuchungen allein für generelle Screeninguntersuchungen ungeeignet erscheinen.

Literatur. Lehnert H (Hrsg) (2003) Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Demers LM, Spencer CA (2002) National Academy of Clinical Biochemistry, Washington (NACB) – Laboratory Medicine Practice Guidelienes (LMPG) – Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. AACC Press, Washington DC. <http://www.nacb.org/>

Thyroxin, freies · Tab. 5

TSH	FT4	FT3	Mögliche Ursache	Aktivitäten
+	n	n	1) Subklinische Hypothyreose 2) Thyroxintherapie: Dosis zu niedrig oder mangelnde Compliance 3) Persistierende TSH-Erhöhung in den ersten 6–8 Wochen der Thyroxin-Therapie bei Hypothyreose 4) HAMA-Störung	1) Schilddrüsen-Antikörper: + ? 2) T4-Dosis erhöhen bzw. Compliance verbessern 3) TSH-Wiederholungsmessung nach 2–4 Wochen 4) Anderen TSH-Testkit wählen (ohne HAMA-Störung)
+	+	+	TSH-produzierendes Hypophysenadenom	Hypophysenuntersuchung mit bildgebenden Verfahren, TRH-Test
n	+	+	1) Thyroxin-Therapie 2) Antikörper-Interferenzen: T4- bzw. T3-Antikörper, Rheumafaktor	1) Therapiekontrolle mit TSH 2) T4- bzw. T3-AK-Bestimmung
n	-	-	1) Zentrale Hypothyreose (Hypophyseninsuffizienz) 2) Verringerte Bioaktivität des TSH 3) Schwangerschaft: 2. und 3. Trimester	1) Bildgebende Untersuchung 2) TRH-Test (TSH-Anstieg < 200 %) 3) Verwendung schwangerschaftsspezifischer Referenzwerte
-	n	n	1) Subklinische Hyperthyreose 2) In den ersten 2–3 Monaten nach Therapiebeginn der Hyperthyreose 3) Medikamentenstörung: Glukokortikoide, Dopamin	1) Bildgebende Verfahren: Autonomie? 2) Verwendung von FT4 und FT3 zur Therapiekontrolle 3) Absetzen der Medikamente, wenn möglich
-	-	+	Überdosierung mit T3-haltigen Medikamenten (T3-Thyreotoxikose)	Dosisanpassung mit TSH-Kontrolle

TIC

► Totalionenstrom

Tiefgefrorene Proben

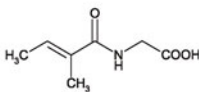
► Einfrieren der Proben

Tiglylglycin

Englischer Begriff. tiglylglycine

Definition. Das Glycinkonjugat der Tiglinsäure entsteht als pathologischer Metabolit bei Störungen im katabolen Stoffwechsel der Aminosäure Isoleucin.

Struktur. C₇H₁₁NO₃:



Tiglylglycin · Abb. 1

Molmasse. 157,17 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Im Stoffwechsel der Aminosäure Isoleucin wird das Transaminierungsprodukt 2-Oxo-3-methylvaleriansäure oxidativ zu 2-Methylbutyryl-CoA decarboxyliert. Dieses wird durch das Enzym 2-Methylbutyryl-CoA Dehydrogenase weiter abgebaut zu Tiglyl-CoA. Aus diesem entsteht durch Wasseranlagerung und nachfolgender Oxidation 2-Methyl-3-oxobutyryl-CoA (2-Methylacetoacetyl-CoA), das wiederum durch die 3-Oxothiolase Reaktion in Acetyl-CoA und Propionyl-CoA gespalten wird.

Tiglylglycin wird effizient renal ausgeschieden.

Funktion und Pathophysiologie. Bei Defekten der 2-Methyl-3-hydroxy-butyryl-CoA Dehydrogenase oder der

Oxothiolase kommt es zu Sekundärreaktionen der sich anstauenden Vorstufen. Unter anderem bildet Tiglyl-CoA mit Glycin das Konjugat Tiglylglycin. Die Bildung von Tiglylglycin stellt einen wichtigen Entgiftungs- und Eliminationsweg für sich anstauendes Tiglyl-CoA dar.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Urin

Analytik.

- Durch Flüssig-flüssig-Extraktion im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie als Mono- und Di-Trimethylsilylester.

Als Mono-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI:1571

M+ (m/z): 229

Quant Ion (m/z): 229

Conf. Ion (m/z): 214

Als Di-Trimethylsilylester

Retentionsindex RI:1564

M+ (m/z): 301

Quant Ion (m/z): 286

Conf. Ion (m/z): 184

Internationale Einheit. mmol/mol Kreatinin (Urin)

Referenzbereich — Kinder. <2 mmol/mol Kreatinin

Pathologischer Bereich: 100 bis 1000 mmol/mol Kreatinin

Indikation. Metabolische Ketoacidose, Hypoglykämien, progrediente psychomotorische Retardierung

Interpretation. Erhöhte Ausscheidungen von Tiglylglycin neben 2-Methyl-3-hydroxy-buttersäure kennzeichnen einen 2-Methyl-3-hydroxy-butyryl-CoA Dehydrogenase Mangel. Wird zusätzlich vermehrt 2-Methylacessigsäure nachgewiesen, liegt ein 3-Oxothiolase-Mangel vor, auch 2-Methylacetoacetyl-CoA Thiolase Mangel oder β-Ketothiolase-Mangel genannt. Bei diesem Defekt neigen die Patienten zu ketoazidotischen Entgleisungen.

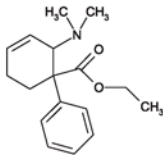
Desweiteren wird Tiglylglycin auch bei einer Propionazidämie, neben anderen diagnostischen Metaboliten wie Propionylglycin und 3-Hydroxysäuren vermehrt im Urin ausgeschieden.

Diagnostische Wertigkeit. Erhöhte Urinausscheidungen von Tiglylglycin sind ein sicherer Hinweis auf einen Defekt im Isoleucinstoffwechsel. Die weitere Differenzierung erfordert Kenntnisse über die o.g. weiteren Metabolite bzw. die enzymatische oder molekularbiologische Bestätigungsdagnostik.

Literatur. Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (eds) *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Tilidin

Definition. Opioidanalgetikum



Tilidin · Abb. 1

Molmasse. 273,38 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Tilidin wird oral appliziert und rasch enteral resorbiert (Bioverfügbarkeit 98 %). Als First-Pass-Effekt wird es vollständig zu Nor-Tilidin bzw. Bis-Nor-Tilidin metabolisiert. Weniger als 2 % der Dosis erscheinen unverändert im Urin.

Halbwertszeit. 2 bis 3 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Tilidin ist Prodrug. Wirksam ist der Metabolit Nor-Tilidin als Agonist an μ -Opioid-Rezeptoren. Bei Intoxikation werden Angstzustände und Halluzinationen beobachtet, in schweren Fällen Ateminsuffizienz bis zum Atemstillstand.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma, Urin

Analytik. HPLC zur quantitativen Bestimmung im Plasma, GC-MS zum Nachweis von Tilidin-Metaboliten im Urin. Opiat-Immunoassays erfassen Tilidin/-Metabolite nicht.

Tilidin · Tab. 1

Plasmakonzentrationen (mg/L)			
	therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
Tilidin	0,05 bis 0,15	?	2
Nortilidin	?	?	3

Indikation. Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Tilidin hat nur geringe Bedeutung in der Drogenszene: Das handelsübliche Präparat (Valoron*) enthält den Opiatantagonisten Naloxon, was den Missbrauch stark erschwert. Wegen des häufigen klinischen Einsatzes ist eine Intoxikation eher iatrogen bedingt.

Literatur. Käferstein H, Külpmann WR, Sticht G et al (2002) Tilidin. In: Külpmann WR (Hrsg) *Klinisch-toxikologische Analytik*. Wiley-VCH, Weinheim, S 185–190

Time of flight

► Massenspektrometrie

Time resolved fluorescence immunoassay

Synonym(e). Zeitaufgelöste Fluoreszenz; TR-FIA; DELFIA

Englischer Begriff. time-resolved fluorescence immunoassay (TR-FIA), delayed emission lanthanide fluorescent immunoassay (DELFLIA)

Definition. Der Time resolved fluorescence immunoassay (TR-FIA) ist ein ► Sandwich-Assay, bei dem die für die Markierung verwendeten Fluorophore das Emissionslicht zeitversetzt abgeben und das Messsignal zur Reduktion von Störsignalen nach impulsartiger Anregung nur während der Emissionsphase erfasst wird.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Beim TR-FIA werden als Fluorophore z.B. Chelate aus Diketonen und den Lanthaniden Europium und Terbium verwendet. Bei der impulsartigen Anregung des Metallchelates absorbiert das Diketon die Anregungsenergie und gibt sie an das Lanthanid weiter, das dann, bedingt durch den Umweg zeitversetzt, ein Lichtquant niedrigerer Energie abstrahlt. Auch die photometrische Erfassung des emittierten Fluoreszenzlichtes erfolgt zeitversetzt. Dadurch werden im Vergleich zu den üblichen Fluoreszenzimmuntests Untergrundfluoreszenz und Streulicht reduziert, da sich diese Störeinflüsse normalerweise nur unmittelbar nach der Anregung bemerkbar machen: Die Lanthanid-Chelate haben Fluoreszenz-Abklingzeiten von 10 bis 1.000 Mikrosekunden, man misst die Lanthanid-Fluoreszenz, nachdem Störungen durch gestreutes Anregungslicht und die kurzlebigen Fluoreszenzen (1 bis 20 Nanosekunden) der biologischen Proben abgeklungen sind.

Weitere messtechnisch günstige Eigenschaften der Lanthanid-Chelate sind die sehr starke Stokes-Verschiebung von etwa 340 nm nach 613 nm und die sehr schmale Emissionsbande mit einer Halbtensitätsbreite von etwa 10 nm. Die Bestimmung wird dadurch zusätzlich empfindlich und reproduzierbar, die Messung beeinflusst biologische Eigenschaften wenig. Der TR-FIA wird meist als Sandwich-Assay mit zwei Antikörpern durchgeführt.

Einsatzgebiet. Antigenbestimmungen

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma

Sensitivität. Die analytische Sensitivität der TR-FIA liegt bei 10^{18} bis 10^{20} mol/L.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Der TR-FIA weist gleich hohe Empfindlichkeit, Reproduzierbarkeit und Genauigkeit wie Radioimmunoassays auf und wäre im Prinzip hinsichtlich der Geschwindigkeit der Testdurchführung und breiter Anwendbarkeit den Enzymimmuntests ebenbürtig. Einige TR-FIA sind als manuelle sowie automatisierte Immunoassays verfügbar.

Literatur. Wild D (2001) *The Immunoassay Handbook*. Nature Publishing Group, New York, S 167–168

TIMP-1

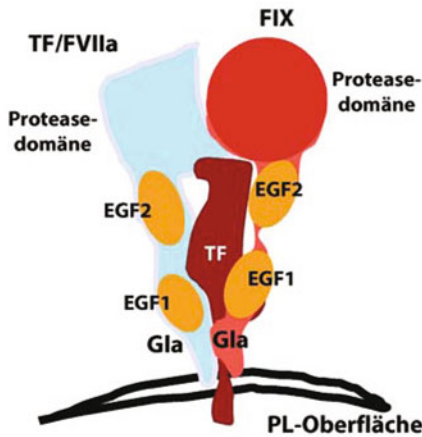
► Tissue inhibitor of metalloproteinase-1

Tissue Factor

Synonym(e). Gewebefaktor; Thromboplastin; Gerinnungsfaktor III; CD 142

Englischer Begriff. tissue factor

Definition. TF ist ein Membranprotein, das als Cofaktor für FVIIa dessen proteolytische Aktivität wesentlich verstärkt. Substrate des TF-VIIa-Komplexes sind FIX, FX, FVII, (in vitro auch FV und FVIII).



Tissue Factor - Abb. 1 Schematische Darstellung des TF/FVIIa Komplexes mit FIX. Modifiziert nach Schmidt AE, Bajaj SP (2003) Trends Cardiovasc Med 13: 39)

i TF ist ein 45 kD großes Typ I integrales Membranprotein, dessen extrazellulärer Teil aus zwei Fibronectin Typ III-Domänen besteht. TF besitzt eine nur aus 23 Aminosäuren bestehende zytoplasmatische Domäne, deren Funktion nicht bekannt ist, jedoch wohl keine prokoagulatorische Funktion besitzt. Unter normalen Bedingungen wird TF nicht auf Zellen gefunden, die in einem direkten Kontakt mit der Zirkulation sind. Erst eine Schädigung des Zellverbandes führt zu einer Exposition von TF auf der Zelloberfläche, wodurch, so glaubt man, der Start der Gerinnung lokalisiert wird. Entsprechend wird der TF dort sehr hoch exprimiert gefunden, wo eine Blutung fatale Folgen hätte z.B. im Gehirn oder in den Nierenglomeruli. Freier FVIIa katalysiert die proteolytische Aktivierung seiner Substrate FIX und FX sehr langsam. Wenn FVIIa an TF bindet, der in einer prokoagulatorischen Phospholipidmembran inkorporiert ist, wird die Aktivität von FVIIa um einige 1000mal verstärkt. TF scheint einmal als allosterischer Aktivator von FVIIa zu funktionieren und zum anderen diesen in einem aktivierten Zustand zu halten. Inhibiert werden die TF-VIIa-Komplexe durch den Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor (TFPI) und **Antithrombin**. Tissue Factor wird im Thromboplastinreagenz für den Quick-Test verwendet. Thromboplastine können aus Hirngewebe, Lunge oder Plazenta verschiedener Spezies gewonnen werden oder rekombinant in eukaryontischen oder prokaryontischen Expressionssystemen hergestellt werden. Gereinigter TF kann in Phospholipidmembranen aufgenommen werden, um eine gerinnungsaktive Phospholipidoberfläche zu haben.

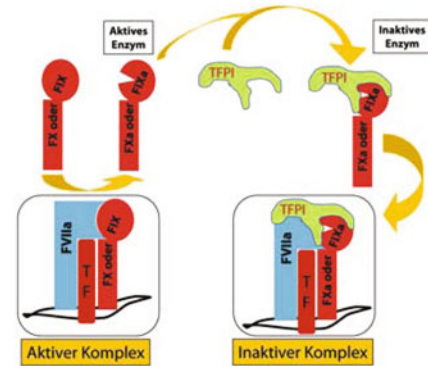
Literatur. Morrissey JH (2004) Tissue Factor: A Key Molecule in Hemostatic and Nonhemostatic Systems. Int J Hematol 79:103–108

Tissue factor pathway inhibitor

Synonym(e). TFPI-1

Englischer Begriff. tissue factor pathway inhibitor

Definition. TFPI ist ein Kunitz-Typ Proteinaseinhibitor, der den FIXa und den Faktor VIIa-Tissue Factor-Komplex inhibiert.



Tissue factor pathway inhibitor - Abb. 1 TFPI Komplexbildung mit FVII, FIX und FX (modifiziert nach Ehsan A and Plumbley JA (2002): Introduction to Thrombosis and Anticoagulant Therapy. In: Denise M Hammening: Clinical Hematology and Fundamentals of Hematostasis pp 534–562.)

i TFPI-1 ist ein 36 kD großes Glykoprotein, das primär in mikrovaskulären Endothelzellen produziert wird. Größtenteils findet sich TFPI an den Gefäßzellen gebunden, 10 % sind im Plasma an Lipoproteine gebunden und nur ein kleiner Teil findet sich in den Blutplättchen. Die normale Konzentration von TFPI ist ca. 100 µg/L. Gebundenes TFPI kann durch Heparin ins Plasma freigesetzt werden oder durch die Aktivierung von Blutplättchen. Durch Heparin kommt es zu einem deutlichen Anstieg an freiem TFPI im Plasma. Die Freisetzung von gebundenem TFPI scheint ein wesentlicher Teilaspekt der therapeutischen Wirkung von Heparin zu sein. TFPI enthält drei tandem-artig angeordnete Kunitz-Inhibitor-domänen, wobei die erste mit **Tissue factor** (TF)-FVIIa interagiert. Die dritte Kunitzdomäne und die C-terminale Region von TFPI enthalten die Heparin-bindende Domäne. Die erste Kunitzdomäne reagiert mit der aktiven Seite des FVIIa, jedoch nur, wenn FVIIa an den TF gebunden ist. Die Affinität zu dem FVIIa-TF-Komplex wird wesentlich durch Heparin verstärkt. Die zweite Kunitzdomäne bindet an die aktive Seite des Faktor Xa. Sobald dieser Komplex gebildet ist, bindet der Inhibitor mit hoher Affinität an FVIIa im TF-VIIa-Komplex, um den eigentlichen tetramolekularen Inhibitor-Komplex aus TF:FVIIa:TFPI:Xa zu bilden. Die Bindung an den TF-FVIIa-Komplex unterbleibt, wenn kein FXa gebildet wurde, d.h. damit TFPI als Inhibitor wirkt, muss zunächst die Gerinnung in Gang gesetzt worden sein. Eine Korrelation der Plasmaspiegel an Erkrankungen konnte noch nicht gezeigt werden. Zur TFPI-Bestimmung stehen kommerzielle ELISAs zur Verfügung.

Literatur. Price GC, Thompson SA, Kam PCA (2004) Tissue Factor and Tissue Factor Pathway Inhibitor. Anaesthesia 59:483–492

Tissue inhibitor of metalloproteinase-1

Synonym(e). TIMP-1

Englischer Begriff. tissue inhibitor of metalloproteinases 1

Definition. TIMP-1 ist ein 28 kD schweres Glykoprotein und Vertreter einer Proteinaseinhibitor-Familie. Er liegt in löslicher Form vor und bindet an die Matrix-Metalloproteinase 9.

Struktur. Die Familie der tissue inhibitors of metalloproteinases besteht aus derzeit vier Mitgliedern (TIMP 1 bis 4): Sie besitzen konservierte Cystein-Reste, können hochaffine, nicht-kovalente Bindungen mit den Carboxyl-terminalen Domänen von pro-MMPs eingehen (z.B. TIMP-1 mit pro-MMP-9, TIMP-2 mit pro-MMP-2) und benötigen für ihre Aktivierung keine vorhergehende proteolytische Spaltung.

TIMPs weisen ein unterschiedliches Verhalten in Zellen, Geweben und Flüssigkeiten auf, wobei sie als multifunktionelle Moleküle agieren: TIMP-1 und TIMP-2 liegen in flüssiger Form vor, wobei TIMP-1 auf eine Vielzahl externer Stimuli reagiert, während die Expression von TIMP-2 konstitutiv zu sein scheint. TIMP-3 ist unlöslich und an die extrazelluläre Matrix gebunden; TIMP-4 schließlich weist eine gewebsspezifische Aktivität auf.

Molmasse. 28 kD

Funktion und Pathophysiologie. Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), insbesondere MMP-2 und MMP-9, werden bei verschiedenen Karzinomen überexprimiert und spielen eine wichtige Rolle bei der Degradation der extrazellulären Matrix im Rahmen der Tumorzell-Invasion und Metastasierung. Die tissue inhibitors of metalloproteinases sind endogene Regulatoren der Matrix-Metalloproteinasen; TIMP-1 und 2 inhibieren allerdings nicht nur das Wachstum, die Invasivität sowie die Metastasierung von Tumoren, sondern haben auch proliferative und antiangiogenetische Wirkung.

Bei aktiviertem Tumorwachstum können MMPs und die gegenregulierenden TIMPs gleichzeitig erhöht sein. Deshalb bieten sich TIMPs als Marker der Früherkennung und als Prognosemarker bei malignen Tumoren an.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma, Serum

Analytik. Enzymimmunoassay (EIA), Enzymlinked Immunosorbent Assay (ELISA)

Referenzbereich — Erwachsene. Median 72 ng/mL (methoden- und materialabhängig)

Indikation. Prognosemarker bei verschiedenen soliden Tumoren

Interpretation. Generell wurden bei Patienten mit malignen Erkrankungen höhere Plasmaspiegel von TIMP-1 beobachtet als bei gesunden Personen und z.T. auch als bei Patienten mit benignen Erkrankungen. Deshalb wurde TIMP-1 u.a. als Marker zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms vorgeschlagen. Allerdings ist der Einfluss von Nieren- und Leberschäden wie auch von Infektionen noch nicht systematisch beschrieben, weshalb eine generelle Empfehlung derzeit nicht gegeben werden kann. Bei verschiedenen soliden Tumorerkrankungen wurde eine Assoziation einer hohen TIMP-1-Konzentration im Plasma mit einer ungünstigen Prognose – sowohl in der univariaten wie auch in der multivariaten Analyse gefunden: So beim kolorektalen Karzinom, beim Mammakarzi-

nom, beim Nierenzellkarzinom, beim Ovarialkarzinom und beim Lungenkarzinom.

Diagnostische Wertigkeit. Prognosemarker bei verschiedenen soliden Tumoren

Literatur. Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Nielsen HJ et al (2002) Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. Clin Cancer Res 8:156–164

Schrohl AS, Holten-Andersen MN, Peters HA et al (2004) Tumor tissue levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as a prognostic marker in primary breast cancer. Clin Cancer Res 10:2289–2298

Tissue polypeptide antigen

Synonym(e). TPA

Englischer Begriff. tissue polypeptide antigen

Definition. Das tissue polypeptide antigen stellt einen Komplex der Zytokeratinfragmente 8, 18 und 19 dar.

Struktur. Das tissue polypeptide antigen umfasst drei Mitglieder der Zytokeratin-Familie, zwei aus der Gruppe der sauren Typ I-Keratine (Zytokeratine 9 bis 20) und eines aus der Gruppe der basischen Typ II-Keratine (Zytokeratine 1 bis 8).

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Physiologischerweise kommen die Zytokeratine 8, 18 und 19 ubiquitär im menschlichen Körper vor, insbesondere in epithelialen Geweben. Die Ausscheidung erfolgt wie bei allen Zytokeratinen überwiegend renal. Niereninsuffizienzen verzögern die Elimination der Zytokeratine und können zu erhöhten Konzentrationen führen. Auch sind erhöhte TPA-Werte bei benignen Lebererkrankungen beschrieben, was auf eine zumindest teilweise hepatische Metabolisierung hinweist.

Funktion und Pathophysiologie. Die klinische Bedeutung der tissue polypeptide antigen-Bestimmung liegt im Therapiemonitoring, der frühzeitigen Rezidiverkennung und Prognose des Bronchialkarzinoms. Bei anderen malignen Tumorerkrankungen wie z.B. dem Blasen-, Ovarial-, Pankreas- und hepatozellulären Karzinom kann TPA allenfalls komplementär zu den Standardmarkern eingesetzt werden.

Gegenüber dem Zytokeratin 19 (CYFRA 21-1) weist das tissue polypeptide antigen ein weniger restriktiveres Verteilungsmuster im menschlichen Körper aus, was sich in einer niedrigeren Spezifität für epitheliale Karzinome niederschlägt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Körperflüssigkeiten

Analytik. Enzymimmunoassay (EIA), Radioimmunoassay (RIA), Immunradiometrischer Assay (IRMA)

Konventionelle Einheit. ng/L (µg/L)

Indikation.

- Therapiekontrolle und Nachsorge beim Bronchialkarzinom als Zweitmarker, Prognose
- Therapiekontrolle und Nachsorge beim Blasen-, Ovarial-, Pankreas- und hepatozellulären Karzinom fraglich

Interpretation. Die meisten TPA-Assays sind für die Anwendung im Serum und Plasma ausgetestet und können auch für die Bestimmung von tissue polypeptide antigen in anderen Körperflüssigkeiten eingesetzt werden.

Da TPA keine Organspezifität aufweist, ist bei allen soliden Tumorerkrankungen mit positiven Testergebnissen zu rechnen. Hohe Wertlagen wurden u.a. beim Bronchialkarzinom, beim Blasenkarzinom, beim Ovarialkarzinom, beim Pankreaskarzinom und beim hepatozellulären Karzinom beobachtet. Ebenso können benigne Erkrankungen des pulmonalen, gastrointestinalen, urologischen und gynäkologischen Organsystems zu erhöhten Werten führen. Insbesondere können Einschränkungen der Nieren- und der Leberfunktion (Korrelation mit den Transaminasen) erhöhte TPA-Werte hervorrufen.

Trotz der diagnostischen und differentialdiagnostischen Limitierung kann die Bestimmung von TPA für die Verlaufuntersuchung während und nach Therapie beim Bronchialkarzinom und eingeschränkt auch bei den anderen oben genannten Karzinomen sowie für die Prognose beim Bronchialkarzinom als Zweitmarker sinnvoll sein. Allerdings ist kein eindeutiger Vorteil von TPA gegenüber den standardisiert eingesetzten Kenngrößen CYFRA 21-1 (Bronchial-, Blasenkarzinom), CA125 (Ovarialkarzinom), CA19-9 (Pankreaskarzinom) und AFP (hepatozelluläres Karzinom) gegeben.

Diagnostische Wertigkeit.

- Bronchialkarzinom: Therapiekontrolle und Nachsorge als Zweitmarker, Prognose
- Blasen-, Ovarial-, Pankreas- und hepatozellulären Karzinom: Therapiekontrolle und Nachsorge fraglich

Literatur. Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H et al (2002) Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. 1st edn. AACCC Press, Washington DC

Buccheri G, Ferrigno D (2001) Lung tumor markers of cytokeratin origin: an overview. Lung Cancer 34:65–69

Tissue polypeptide specific antigen

Synonym(e). TPS

Englischer Begriff. tissue polypeptide specific antigen

Definition. Das tissue polypeptide specific antigen (TPS) ist die M3-spezifische Komponente des ► **tissue polypeptide antigen** (TPA) und weist das Zytokeratin 18 nach.

Struktur. Das tissue polypeptide specific antigen gehört der Gruppe der sauren Typ I-Keratine (Zytokeratine 9 bis 20) an, die mit basischen Typ II-Keratinen (Zytokeratine 1 bis 8) Dimere bilden. Während die Zytokeratine selbst serumunlöslich sind, sind die Fragmente nach proteolytischem Abbau der hydrophoben Amino-Kopfsequenz und Carboxy-Schwanzsequenz löslich und können im Serum nachgewiesen werden.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Physiologischerweise kommen die Zytokeratine 18 ubiquitär im menschlichen Körper vor, insbesondere in epithelialen Geweben. Zytokeratin 18 wird während der späten S- und G2-Phasen produziert und unmittelbar nach der Mitose freigesetzt. Somit gilt TPS als Proliferationsmarker vor allem bei Tumorerkrankungen. Die Ausscheidung erfolgt wie bei allen Zytokeratinen überwiegend renal. Niereninsuffizienzen verzögern die Elimination der Zytokeratine und können zu erhöhten Konzentrationen führen.

Funktion und Pathophysiologie. Die klinische Bedeutung der tissue polypeptide specific antigen-Bestimmung liegt möglicherweise im Therapiemonitoring, der frühzeitigen Rezidiverkennung und Prognose des Bronchial- und des Mammakarzinoms. Bei anderen malignen Tumorerkrankungen wie z.B. dem Blasen-, Ovarial-, Pankreas- und kolorektalen Karzinom ist TPS ebenfalls erhöht, erreicht je-

doch nicht die diagnostische Aussagekraft der standardmäßig eingesetzten Marker.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Körperflüssigkeiten

Analytik. Enzymimmunoassay (EIA), Radioimmunoassay (RIA), Immunradiometrischer Assay (IRMA)

Konventionelle Einheit. ng/mL (µg/L)

Referenzbereich — Erwachsene. <80 U/L (methodenabhängig)

Indikation.

- Therapiekontrolle und Nachsorge beim Bronchialkarzinom als Zweitmarker, Prognose
- Therapiekontrolle und Nachsorge beim Mammakarzinom fraglich

Interpretation. Die meisten TPS-Assays sind für die Anwendung im Serum und Plasma ausgesetzt und können auch für die Bestimmung von tissue polypeptide specific antigen in anderen Körperflüssigkeiten eingesetzt werden. Da TPS keine Organspezifität aufweist, ist bei allen soliden Tumorerkrankungen mit positiven Testergebnissen zu rechnen. Hohe Wertlagen wurden u.a. beim Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Blasenkarzinom, Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom und beim kolorektalen Karzinom beobachtet. Ebenso können benigne Erkrankungen des pulmonalen, gastrointestinalen, urologischen und gynäkologischen Organsystems zu erhöhten Werten führen. Insbesondere können Einschränkungen der Nieren erhöhte TPS-Werte hervorrufen.

Trotz der diagnostischen und differentialdiagnostischen Limitierung kann die Bestimmung von TPS für die Verlaufuntersuchung während und nach Therapie beim Bronchialkarzinom und beim Mammakarzinom sowie für die Prognose beim Bronchialkarzinom sinnvoll sein.

Allerdings ist kein eindeutiger Vorteil von TPS gegenüber den standardisiert eingesetzten Markern CYFRA 21-1 (Bronchialkarzinom) und CEA bzw CA15-3 (Mammakarzinom) gegeben.

Diagnostische Wertigkeit.

- Bronchialkarzinom: Therapiekontrolle und Nachsorge als Zweitmarker, Prognose
- Mammakarzinom: Therapiekontrolle und Nachsorge fraglich

Literatur. Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H et al (2002) Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. 1st edn. AACCC Press, Washington DC

Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U et al (1994) Comparison of CYFRA 21-1, TPA and TPS in lung cancer, urinary bladder cancer and benign diseases. Int J Biol Markers 9:82–88

Tissue-Plasminogenaktivator

Synonym(e). t-PA; EC 3.4.21.68

Englischer Begriff. tissue-type plasminogen activator

Definition. t-PA ist eine Serinproteinase, die vorwiegend im Gefäßsystem wirkt und an ► **Fibrin** gebundenes ► **Plasminogen** zu Plasmin aktiviert und damit der wichtigste Stimulator für die Auflösung von Fibringerinnenseln darstellt.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. t-PA wird von einer Reihe von Zellen gebildet, so von Monozyten, Megakaryozyten, neuronalen Zellen, besonders t-PA-reiche Or-

gane sind Lunge, Prostata und Uterus. Wichtigster Synthesort ist jedoch die Endothelzelle. t-PA wird als aktives Enzym in die Zirkulation abgegeben. Freies und mit seinem primären Inhibitor PAI-1 komplexiertes t-PA wird wieder rasch aus der Zirkulation durch Bindung an den Mannoserezeptor auf sinoidalen Endothelzellen und den LRP/α2-Makroglobulinrezeptor auf Hepatozyten genommen. Die Halbwertszeit beträgt daher nur 3–4 Min. Da die Clearance von t-PA aus der Zirkulation zum wesentlichen Teil über die Leber erfolgt und damit vom Blutfluss durch die Leber abhängt, kann die Halbwertszeit bei Patienten mit einer Leberzirrhose deutlich verlängert sein. Das Gen, das für t-PA kodiert, ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 8 lokalisiert (8p12–p11) und umspannt ca. 32 kb. t-PA wird als ein 68 kD schweres einkettiges Glykoprotein sekretiert (sct-PA), das aus 527 Aminosäureresten besteht. sct-PA kann durch Spaltung an der Position Arg257 durch Plasmin in eine zweikettige Form (tct-PA) übergeführt werden. Beide Formen sind katalytisch aktiv. Die N-terminale Region (A-Kette) enthält die für Serinproteinasen typische Fingerkonformation, die EGF-like Domäne und zwei Kringle-Domänen. Die katalytische Domäne von t-PA (B-Kette) besteht aus 230 Aminosäuren und zeigt deutlich Sequenzhomologien zu anderen Serinproteasen. t-PA ist eine sehr spezifische Protease und ihr einziges Substrat ist Plasminogen, in dem sie eine einzige Peptidbindung Arg561-Val562 spaltet. Fibrin verstärkt die katalytische Aktivität von t-PA, wahrscheinlich dadurch, dass Fibrin eine aktive Oberfläche für die Interaktion von Plasminogen mit t-PA bietet.

Funktion und Pathophysiologie. Ein kongenitaler Mangel an t-PA wurde nicht berichtet, obwohl t-PA Knock-out Mäuse unerwarteterweise einen nur milden Phänotyp aufwiesen. Zwei Fälle einer Blutungsneigung, die durch eine erhöhte Konzentration von t-PA zurückgeführt wurde, sind in der Literatur beschrieben. Erhöhte t-PA Konzentrationen finden sich bei Stress, Tumoren und bei Leberversagen. Der Anstieg von t-PA nach Venenstau kann als Test (*venous occlusion test*) benutzt werden um das fibrinolytische Potential abzuschätzen. Eine verminderte Freisetzung von t-PA im Okklusionstest oder nach Gabe von 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin DDAVP-Gabe wird bei Verschlusskrankungen gefunden.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Citratplasma

Präanalytik. t-PA hat wie PAI-1 eine ausgeprägte circadiane Variation. Daher sollte die Probe immer zum gleichen Zeitpunkt entnommen werden. Da das Enzym unmittelbar nach Freisetzung durch Bindung an Inhibitoren inaktiviert wird, gestalten sich verlässliche Aktivitätsmessungen schwierig. Zur Inaktivierung der Inhibitoren sollte die Probe sofort angesäuert werden (spezielle Entnahmeröhrchen verfügbar).

Analytik. Wegen der niedrigen Konzentration im Plasma muss auch für die Messung der t-PA-Aktivität ein Amplifikationsschritt durch die Bildung von Plasmin eingefügt werden, das dann mit einem chromogenen Substrat reagiert.

Für die immunologische Bestimmung stehen kommerzielle Enzym-Immunoassays nach dem Sandwich-Prinzip zur Verfügung.

Referenzbereich — Erwachsene. Die Plasmawerte von Probanden unterliegen einer hohen inter-individuellen Schwankungsbreite (im Bereich von 1–12 ng/ml). Nach venöser Stauung steigt der Plasmaspiegel in der Regel um ein Vielfaches an (Okklusionstest).

Indikation. Abschätzung des fibrinolytischen Potentials des Patienten (vor allem mit immunologischen Methoden,

obwohl diese auch zum Teil an Inhibitoren gebundenen t-PA mitbestimmen).

Interpretation. Wegen der großen physiologischen inter- und intra-individuellen Schwankungsbreite, lässt sich mit dem Parameter t-PA alleine ein Defizit der fibrinolytischen Aktivität nicht beurteilen.

Diagnostische Wertigkeit. Die Bestimmung von t-PA erfolgt in der Regel zur Abklärung einer Thrombophilie. Ein reduziertes fibrinolytisches Potential wurde bei Patienten mit Thrombosen beschrieben.

Literatur. Bachmann F (2001) Plasminogen-Plasmin Enzym System. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 275–320

Titin-Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen Titin

Englischer Begriff. titin antibodies

Definition. Autoantikörper gegen das Skelettmuskel-Strukturprotein Titin.

Struktur. Titin ist ein Protein der quergestreiften Muskulatur mit einer Molmasse von etwa 3000 kD, das größte Protein im Organismus! Es bildet in den Myofibrillen der Vertebraten ein Filamentsystem, das wichtig für die strukturelle Integrität und Elastizität der Muskulatur ist. Die immunogenen Regionen des Titins liegen auf einem Proteinfsegment mit einer Molmasse von 30 kD.

Funktion und Pathophysiologie. Titin ist das erst 1990 identifizierte Zielantigen der Myasthenia-gravis-assoziierten Autoantikörper gegen quergestreifte Muskeln.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Titin-Antikörper zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest auf Skelettmuskulatur und Herz eine typische Querstreifung. Die Ausgangsverdünnung ist 1:100. Klinisch signifikant sind Titer ab 1:1000. Für den spezifischeren Nachweis der Anti-Titin-Antikörper stehen auch ELISA zur Verfügung, sie verwenden als Antigen-Substrat rekombinant hergestelltes MGT30-Peptid (die immunogenen Molekülabschnitte aus Titin).

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Indikation. Myasthenia gravis

Interpretation. Antikörper gegen Titin treten zusätzlich zu den ▶ **Acetylcholinrezeptor-Antikörpern** (ACHRAB) auf. Die Präsenz der Titin-Antikörper deutet tendenziell auf das Vorliegen eines Thymoms neben der Myasthenia gravis (MG).

Titin-Antikörper · Tab. 1

Prävalenz (%)	MG	MG + Thymom
ACHRAB	85	100
Quergestr. Muskeln	34	75
Titin	34	95

Literatur. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS et al (1990) Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 82:284–288

Romi F, Skeie GO, Aarli JA et al (2000) Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 247:369–375

Titrans

► Titration

Titrant

► Titration

Titration

Synonym(e). Maßanalyse; Titrimetrie; Analyse, volumetrische; Analyse, titrimetrische; Endpunkt, theoretischer

Englischer Begriff. titration

Definition. Quantitative Analysenmethode, bei der die Masse (oder Konzentration) eines Analyten über eine Volumenmessung (Maßanalyse, volumetrische Analyse) bestimmt wird.

Bei der Maßanalyse wird jenes Volumen eines geeigneten Titrators (Reaktionspartner des Analyten, auch Titrant bezeichnet) gemessen, das bis zur vollständigen Gleichgewichtseinstellung einer genau definierten Reaktion verbraucht wird.

Der Vorgang heißt Titration, die Handlung titrieren. Der Ablauf einer Titration lässt sich allgemein wie folgt zusammenfassen: Zur Probe mit dem Analyten wird der Titrator, d.h. eine Titrationslösung mit einem geeigneten Reaktionspartner für den Analyten, in kleinen Volumenanteilen zugegeben. Das Ende der Titration wird am sog. Äquivalenzpunkt (stöchiometrischer Punkt, theoretischer Endpunkt) erreicht. Er bezeichnet jenen Moment, an dem sich entsprechend der Reaktionsgleichung äquivalente Mengen an Analyt (Titrans) und Titrator umgesetzt haben. Er muss entweder direkt sichtbar sein oder auf irgendeine Weise indiziert werden können. Oft gibt man anstelle des Äquivalenzpunktes den sog. Endpunkt der Titration an. Er soll möglichst mit dem Äquivalenzpunkt zusammen fallen. Der Endpunkt bezeichnet jenen Moment, an dem sich die Eigenschaft der Lösung im Probengefäß messbar (z.B. visuell oder elektrochemisch) ändert. Aus dem Verbrauch an Titrator (in mL) bis zum Erreichen des Endpunktes lässt sich über geeignete Kalibrationsfunktionen die Masse des Analyten ableiten.

In Abhängigkeit vom Reaktionstyp zwischen Titrans und Titrant sowie den Methoden zur Detektion des Endpunktes lässt sich eine Vielzahl von verschiedenen Titrationsmethoden unterscheiden. Als wichtigste seien die Säure-Basen-, Redox-, Fällungs- und komplexometrischen Titrations sowie die Titration mit Endpunkterkennung mit Indikatorlösungen oder elektrochemischen Methoden genannt.

Vorteile der Maßanalyse sind der geringe apparative Aufwand und die Unabhängigkeit von kommerziellen Assays. Dennoch kommt die Methode im klinisch-chemischen Labor kaum noch zum Einsatz (bei ungebrochener Popularität für spezielle Anwendungen wie Umwelt- und Wasseranalytik). Gründe hierfür sind der geringe Probandendurchsatz bei hoher Personalbindung, die erforderlichen relativ großen Probenvolumina und die zumeist fehlende Mechanisierung. Letztere ist z.B. für die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl (► **Kjeldahl-Methode**) realisiert.

Literatur. Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie – Basiswissen III. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Titration, komplexometrische

► Komplexometrie

Titration, voltametrische

► Voltametrie

Titrimetrie

► Titration

TK

► Thymidinkinase

T-Lymphozyt

Synonym(e). T-Zelle

Englischer Begriff. T cell

Definition. Effektorzelle der T-Zell-Lymphopoese.

Der T-Lymphozyt ist die reife Zellform der T-Zell-Differenzierung. Er kann morphologisch nicht von anderen Lymphozyten (► **B-Lymphozyten**, ► **NK-Zellen**) unterschieden werden. Nach Aktivierung durch spezifische immunologische Reize erfolgt eine Transformation (lymphozytäre Reizformen). Die Unterscheidung erfolgt durch den spezifischen Nachweis von T-Zell spezifischen Oberflächenmarkern (CD2, CD3, CD5, CD7) in der Immunphänotypisierung. Antikörper, die gegen CD3 gerichtet sind, erkennen den T-Zellrezeptor und sind somit linienspezifisch für T-Lymphozyten. Eine weitere Differenzierung ist durch die Erkennung der Oberflächenantigene CD4 (T-Helferzellen) und CD8 (T-Suppressorzellen und zytotoxische T-Lymphozyten) neben CD3 möglich.

Literatur. Mondelli MU, Parks DE, Chisari FV (1991) Cellular kinetics of lymphocytes and plasma cells. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ et al (eds) *Hematology*. 4th edn. International edition, McGraw-Hill, New York, pp 945–949

T4-Lymphozyt

► CD 3 • ► CD 4

T8-Lymphozyt

► CD 8

T-Lymphozyten, autoreaktive

Synonym(e). Autoreaktive T-Zellen; Autoimmunreaktion, T-Zell-vermittelte; Autoimmunantwort, zelluläre

Englischer Begriff. autoreactive T-lymphocytes

Definition. Autoreaktive T-Lymphozyten sind gegen das körpereigene Gewebe gerichtete T-Zellen, sie gehören zum normalen Immunrepertoire eines Organismus. Bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen sind sie aktiviert und proliferieren.

Der Organismus gesunder Individuen verfügt über eine große Anzahl autoreaktiver T- und B-Lymphozyten (T- und B-Zellen). Es kommt aber nur selten zu einer massiven Proliferation autoreaktiver T-Zellen und zur Ausprägung hoher Autoantikörper-Konzentrationen, wie man es bei Autoimmunerkrankungen findet. Der Selbst-

schutz wird vor allem dadurch erreicht, dass autoreaktive T- oder B-Zellen während der Entwicklung eliminiert bzw. später inaktiviert werden. Das Immunsystem ist tolerant gegen körpereigene Substanzen. Unter bestimmten Umständen können autoreaktive Lymphozyten jedoch aktiviert und zur Proliferation angeregt werden. Es kommt zu Autoimmunerkrankungen, an deren Pathogenese sowohl autoreaktive T-Lymphozyten, als auch Autoantikörper beteiligt sein können.

Ausschlaggebend für die Unterdrückung einer Autoimmunreaktion sind die T-Suppressor-Zellen. Sie kontrollieren nicht nur die Reaktivität der T-Helfer-Zellen, sondern auch die Funktion der B-Zellen. Eine Abnahme der T-Suppressor-Zell-Aktivität wird als entscheidender Faktor in der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen angenommen. Einmal entstanden, kann sich ein autoreaktiver T-Helfer-Zell-Klon vermehren, mit B-Zellen interagieren oder zytotoxische T-Zellen induzieren und Autoimmunreaktionen auslösen. T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktionen lassen sich beispielsweise bei Insulin-abhängigem Diabetes mellitus (IDDM), Rheumatoider Arthritis oder Multipler Sklerose nachweisen.

Im Gegensatz zu Autoantikörpern sind autoreaktive T-Zellen schwieriger nachzuweisen, da sie ein Antigen nicht in seiner natürlichen Konformation, sondern lediglich kürzere Antigenfragmente erkennen. Und dies auch nur, wenn sie in körpereigene Oberflächenproteine (HLA-Moleküle) eingebettet präsentiert werden.

Eine T-Zell-vermittelte Immunantwort gegen Autoantigene lässt sich durch Immunsuppressiva wie zum Beispiel Cyclosporin A unterdrücken.

TM2-PK

► Tumor M2-Pyruvatkinase

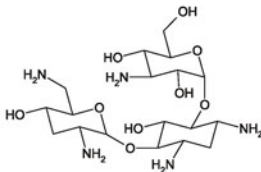
TNF-α

► Tumornekrosefaktor-α

Tobramycin

Englischer Begriff. tobramycine

Definition. Aminoglykosid-Antibiotikum



Tobramycin · Abb. 1

Molmasse. 467,52 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Tobramycin wird parenteral appliziert und weitgehend vollständig unverändert renal eliminiert.

Halbwertszeit. 2 bis 3 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Zahlreiche Bakterien nehmen sauerstoffabhängig Tobramycin auf. In den Bakterien wird es an Ribosomen gebunden und stört die Proteinsynthese. Als unerwünschte Wirkungen treten auf: Ototoxizität, Nephrotoxizität, neuromuskuläre Blockaden, allergische Reaktionen (Blutbildkontrolle erforderlich). Bei Niereninsuffizienz sind die Dosen zu reduzieren zur Vermeidung von Überdosierung durch Kumulation.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma

Analytik. Immunoassay

Tobramycin · Tab. 1

Plasmakonzentration (mg/L)			
	therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
Maximum	5 bis 12	12	?
Minimum	< 2	?	?

Indikation. Therapeutisches drug monitoring

Literatur. Taylor WJ, Diers Caviness MH (1986) A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Abbott, Irving

Tochtergefäß

► Verteilung, von Proben

Tochterprobe

► Verteilung, von Proben

Tocopherol

► Vitamin E

TOF

► Massenspektrometrie; SELDI-TOF

Tolbutamid-Test

Synonym(e). Insulinom-Funktionstest

Englischer Begriff. tolbutamide test

Definition. Heute weitgehend verlassener Funktionstest zur Insulinomdiagnostik, bei dem nach intravenöser Injektion des Sulfonylharnstoffderivates Tolbutamid das aus einem Inselzelltumor überschießend freigesetzte Insulin oder C-Peptid wie auch der Abfall der Glukosekonzentration im Serum gemessen wird.

Funktion und Pathophysiologie. Tolbutamid hemmt den Kaliumausstrom aus der B-Zelle und führt somit über eine Depolarisation der B-Zellen zur Insulinfreisetzung aus pankreatischen und extrapancreatischen, solitären oder multiplen Insulinomen, z.B. im Rahmen einer MEN (multiplen endokrinen Neoplasie) Typ 1.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum

Präanalytik. siehe Glukose, Insulin, C-Peptid

Analytik. siehe Glukose, Insulin, C-Peptid

Referenzbereich — Erwachsene. Glukosekonzentration fällt zwischen der 30. und 45. Minute auf ein Minimum ab und liegt nach 3 h nicht mehr als 30 % unter dem Ausgangswert.

Insulin erreicht nach 5 bis 10 min den Maximalwert und fällt innerhalb 1 h wieder auf den Ausgangswert ab.

C-Peptid zeigt eine dem Insulin ähnliche, jedoch etwas zeitverzögerte Kinetik mit Erreichen des Ausgangswertes nach 90 bis 12 min.

Referenzbereich — Kinder. siehe Erwachsene

Indikation. Verdacht auf Insulinom

Interpretation. Bei Insulinom-Patienten liegt die Blutglukosekonzentration auch 3 h nach Tolbutamidgabe noch mehr als 30 % unter dem Ausgangswert, die Insulinkonzentration steigt (etwas verzögert) nach 5 bis 10 min auf hochpathologische Werte an, die erst zwischen der 30. und 60. Minute langsam abfallen. C-Peptid zeigt eine dem Insulin ähnliche Kinetik.

Diagnostische Wertigkeit. Der Test hat für die Diabetesdiagnostik keine Bedeutung mehr. Sein Einsatz in der Insulinomdiagnostik ist aufgrund der Möglichkeit schwerer hypoglykämischer Zwischenfälle, die einen sofortigen Testabbruch und Glukoseinjektionen erforderlich machen, eingeschränkt. Ständige Kontrolle des Patienten während der Testdurchführung ist zwingend. Der ▶ **Hungerversuch** bietet sich als überlegene Alternative an, obwohl für den Tolbutamidtest diagnostische Sensitivität von 95 % und diagnostische Spezifität >95 % angegeben werden.

Hinweisend auf Insulinom ist ferner ein insulinogener Index >0,5 (▶ **Index, insulinogener**).

Literatur. Service FJ (1995) Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 332:1144–1152

Toleranz

Synonym(e). Gewöhnung

Englischer Begriff. tolerance

Definition. Toleranz liegt vor, wenn bei regelmäßiger Zufuhr steigende Dosen benötigt werden, um eine bestimmte Wirkung in gleichbleibender Stärke zu erhalten oder wenn bei regelmäßiger Zufuhr gleichbleibender Dosen eine bestimmte Wirkung an Stärke abnimmt.

① Ursachen der Toleranz:

- Beschleunigte Inaktivierung des Wirkstoffs durch Enzyminduktion
- Inaktivierung durch Antikörper (z.B. Insulin)
- Abnahme der Transmitterfreisetzung (z.B. regelmäßige Applikation von indirekten Sympathomimetika).

Literatur. Wellhöner HH (1997) Pharmakologie und Toxikologie. 6. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Tolidin-Probe

Englischer Begriff. o-tolidin-test

Definition. Semiquantitatives Nachweisverfahren von Hämoglobin (und Myoglobin) im Urin und Stuhl.

① Nach Zugabe von Wasserstoffperoxid (H₂O₂) und o-Tolidin kommt es bei Anwesenheit von ▶ **Hämoglobin** und ▶ **Myoglobin** zur Oxidation von o-Tolidin mit sofort sichtbarer Grün-Blauverfärbung. Nachweisreaktion beruht auf der Pseudoperoxidaseaktivität von Hämoglobin bzw. Myoglobin.

Literatur. Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie. 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Tollens-Probe

Synonym(e). Phlorogluzin-Probe nach Tollens

Englischer Begriff. Tollens test

Definition. Heute obsolet, da unspezifischer, semiquantitativer Nachweis von Galaktose und Pentosen im Urin.

① ▶ **Galaktose**, aber auch ▶ **Pentosen** und Glukuronsäure ergeben mit Phlorogluzin und Salzsäure bei Erhitzen in siedendem Wasserbad innerhalb einiger Minuten eine Rotfärbung, deren Intensität semiquantitativ ausgewertet werden kann. Heute nicht mehr in Gebrauch.

Literatur. Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie. 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Toluidinblau

Englischer Begriff. Toluidine blue

Definition. Farbstoff zur spezifischen Anfärbung der Granula der basophilen Granulozyten und Mastzellen.

① Der Farbstoff Toluidinblau bindet spezifisch an die Granula der basophilen Granulozyten und Mastzellen. Diese erscheinen im mit Toluidinblau gefärbten Ausstrichpräparat dann als dunkelrote bis purpurne Granula. Die Kerne der Zellen werden blau angefärbt, wie auch die im Zytoplasma vorhandene RNA der Zellen durch einen bläulichen Schimmer in Erscheinung tritt. Die Granula anderer Zellpopulationen werden mit Toluidinblau nicht angefärbt.

Literatur. Swirsky D, Bain BJ (2001) Erythrocyte and leucocyte cytochemistry – leukaemia classification. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds) *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 9th edn. Churchill Livingstone, London, S 288–289

Toluidinblaufärbung im Blut

Englischer Begriff. toluidine blue stain

Definition. Färbung zur selektiven Darstellung der Granula in basophilen Granulozyten und Mastzellen.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Das luftgetrocknete Ausstrichpräparat wird 5 min in einer 1 %igen Toluidinblaulösung gefärbt und anschließend mit Wasser gründlich gespült. Dabei bindet Toluidinblau selektiv an die Granula basophiler Granulozyten und Mastzellen.

Einsatzgebiet. Differenzierung basophiler Granulozyten und Mastzellen in Fällen, in denen die Standardfärbung keine eindeutigen Ergebnisse erzielt. So können bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen dysplastische Basophile auftreten, die in der Pappenheim-Färbung nicht oder nur schlecht differenzierbar, jedoch in der Toluidinblau-Färbung eindeutig als basophile Granulozyten identifizierbar sind.

Untersuchungsmaterial. Ausstrichpräparat des Knochenmarks oder peripheren Blutes

Instrumentierung. Handmethode

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Einfach durchzuführende Handmethode.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die Methode wird nur verwendet, wenn in den Standardfärbemethoden keine Differenzierung der dysplastischen Basophilen oder Mastzellen möglich ist.

Literatur. Swirsky D, Bain BJ (2001) Erythrocyte and leucocyte cytochemistry – leukaemia classification. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I (eds) *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 9th edn. Churchill Livingstone, London, S 288–289

Toluol

▶ Hippursäure

TOM

▶ Masse, molare

Toningblue

▶ Berlinerblau-Reaktion

Tonometrie

▶ Partialdruck

Totale Clearance

▶ Clearance, totale

Totales Qualitätsmanagement

Synonym(e). TQM

Englischer Begriff. total quality management

Definition. Auf der Mitwirkung aller ihrer Mitglieder (jegliches Personal in allen Stellen und allen Hierarchie-Ebenen) beruhende Führungsmethode einer Organisation, die Qualität in den Mittelpunkt stellt und durch Zufriedenstellung der Kunden auf langfristigen Geschäftserfolg sowie auf Nutzen für die Mitglieder der Organisation und für die Gesellschaft zielt.

Literatur. DIN EN ISO 8402:1995 „Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung - Begriffe“

Totalionenstrom

Synonym(e). TIC

Englischer Begriff. total ion current

Die Aufsummierung aller Ionenintensitäten eines Scans wird bei der Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) der Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS) als Totalionenstrom (TIC) bezeichnet. Die aufsummierten Intensitäten werden als Funktion der Zeit oder der Scans dargestellt.

Totalkontrolle

Englischer Begriff. total inspection

Definition. Unter einer Totalkontrolle versteht man die Kontrolle jedes gewonnenen Analyseergebnisses durch eine zweite, unabhängige Methode.

In der Praxis ist eine Totalkontrolle aus Kostengründen oder aufgrund fehlender materieller Ressourcen nur selten realisierbar. In diesen Situationen wird zur Stichprobenkontrolle übergegangen.

Literatur. Büttner H (1967) Statistische Qualitätskontrolle in der Klinischen Chemie. Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie 5:41–48

Totipotenz

Definition. Eigenschaft früher Embryonalzellen, sich auch nach der Abtrennung vom Embryo zu einem kompletten Organismus entwickeln zu können

Totvolumen

Synonym(e). Extrasäulenvolumen

Englischer Begriff. dead volume

Definition. Eine allgemeingültige Definition wird durch die Vielfalt der zu betrachtenden Systeme (biologische und nichtbiologische, ein einzelnes Bauteil oder komplexe Anlagen) erschwert. In starker Vereinfachung kann man alle Volumenanteile eines Systems, die nicht unmittelbar mit dessen Funktionalität verbunden sind, als Totvolumen bezeichnen.

Im klinisch-chemischen Labor wird der Begriff Totvolumen u.a. zur Beschreibung des Volumens der Verbindungen zwischen Reagenzien- oder Probenreservoir und Pipettieradel von Analysegeräten verwandt. Zur Minimierung von Reagenzienverlusten bei Gerätewartungen und Reagenzienwechsel sowie der erforderlichen Probenvolumina wird hier ein möglichst geringes Totvolumen angestrebt.

Der Begriff ist u.a. in der Chromatographie wichtig. Hier ist das Totvolumen als jenes Volumen definiert, das durch alle Volumina zwischen Probenaufgabe und Trennsäule sowie zwischen Trennsäule und Detektor, also durch Probenaufgabeventil, Schaltventile, Kapillaren und deren Verschraubungen, gebildet wird. Generell gilt, je geringer das Totvolumen, desto geringer ausgeprägt sind Diffusions- und Rückvermischungseffekte und die durch sie bedingten Signal- oder Bandenverbreiterungen und desto besser ist die Trennleistung der chromatographischen Apparatur.

Gelegentlich wird das in der analytischen Trennsäule nicht durch die Partikel der stationäre Phase besetzte Volumen dem Totvolumen zugerechnet. Es handelt sich hierbei jedoch um das Zwischenkornvolumen, das nach o.g. Definition nicht Bestandteil des Totvolumens ist. Da der Begriff Totvolumen missverständlich ist, sollte er vermieden und nach IUPAC durch Extrasäulenvolumen ersetzt werden.

Literatur. Etre LS (1993) Nomenclature for Chromatography. Pure Appl Chem 65:819–872

Totzeit

▶ Retentionszeit

Tourtlotte IgG Formel

▶ Immunglobulinbestimmung, intrathekal rechnerisch

Toxikokinetik

Englischer Begriff. toxicokinetics

Definition. Quantitative Beschreibung der Konzentrationsänderungen von Giftstoffen und/oder ihren Metaboliten im Organismus bei Vergiftungen.

Die Toxikokinetik beschäftigt sich mit Giftstoffen im engeren Sinne und mit Pharmaka in toxischen Konzentrationen. Für in toxischer Menge aufgenommene Substanzen finden sich häufig Abweichungen gegenüber ihrer Kinetik bei Aufnahme geringer oder therapeutischer Mengen.

Literatur. Geldmacher-von Mallinckrodt M (1995) Toxikokinetik. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 1391–1397

Toxin

Englischer Begriff. toxin, poison

Definition. Im Allgemeinen eine natürlich produzierte Substanz, die auf einen lebenden Organismus schädigend bis letal einwirkt.

i Toxine sind chemisch sehr unterschiedliche, natürlich produzierte Substanzen (oft Peptide), die nach Kontakt oder Resorption auf einen Organismus in oft geringen Konzentrationen schädigend bis letal einwirken. Es kann sich dabei um Produkte (z.B. Enzyme, Inhibitoren) von Mikroorganismen (z.B. Tetanus-, Diphtherie-, Botulinus-toxin, ▶ Endotoxin, Hämolsine), Pflanzen (z.B. ▶ Amanitine des Knollenblätterpilzes) und Tieren (z.B. Schlangen, Bienen) handeln.

Toxizität wird dabei im Allgemeinen durch die mittlere Letalitätsdosis (LD50) angegeben, die diejenige Menge des Toxins darstellt, die notwendig ist, um 50 % eines Kollektivs von Zielorganismen (z.B. Versuchstiere) im Test zu töten.

Toxische Dosis

Synonym(e). TD₅₀

Definition. Dosis, bei der 50 % einer toxischen Wirkung auftreten oder im Kollektiv 50 % der Individuen eine toxische Wirkung zeigen.

Literatur. Forth W, Henschler D, Rummel W (1987) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. BI Wissenschaftsverlag, Mannheim

Toxische Granulation

▶ Granulation, toxische

TPA

▶ Tissue polypeptide antigen

t-PA

▶ Tissue-Plasminogenaktivator

TPMT

▶ Thiopurin-S-Methyltransferase

TPO

▶ Thrombopoetin · ▶ Thyroperoxidase

TPO-Antikörper

▶ Thyroperoxidase-Antikörper

TPS

▶ Tissue polypeptide specific antigen

TPZ

▶ Thromboplastinzeit

TQM

▶ Totales Qualitätsmanagement

γ-Trace

▶ Cystatin C

Traceability

▶ Rückverfolgbarkeit

Tracer

▶ Immunoassay, homogener; Immunoassay, heterogener

Trägergas

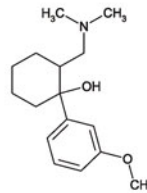
▶ Mobile Phase

TRAK

▶ TSH-Rezeptor-Antikörper

Tramadol

Definition. Opioidanalgetikum



Tramadol · Abb. 1

Molmasse. 263,38 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Tramadol wird oral und parenteral appliziert. Es wird im Organismus demethyliert und anschließend glukuronidiert. Muttersubstanz und Metabolite lassen sich im Urin nachweisen.

Halbwertszeit. 5 bis 10 h (Plasma)

Funktion und Pathophysiologie. Die Wirkung von Tramadol beruht primär auf der Hemmung von Monoamin-Reuptake, weniger auf der Affinität zu Opioidrezeptoren. Bei Intoxikationen treten auf: Lethargie, aber auch Agitiertheit und Krampfanfälle, selten Hypotonie, Atemdepression und Koma. O-Desmethyltramadol ist 2 bis 4fach wirksamer als Tramadol selbst.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma, Urin

Analytik. HPLC, GC-MS. Opiat-Immunoassays erfassen Tramadol nicht.

Tramadol · Tab. 1

Plasmakonzentration (mg/L)		
therapeutisch	toxisch (ab)	komatös-letal (ab)
0,1 bis 1,0	?	2,0

Indikation. Verdacht auf Intoxikation

Interpretation. Tramadol-Abusus ist zurzeit selten und schwere Vergiftungen werden kaum beobachtet.

Literatur. Käferstein H, Külpmann WR, Sticht G et al (2002) Tramadol. In: Külpmann WR (Hrsg) Klinisch-toxikologische Analytik. Wiley-VCH, Weinheim, S 190–196

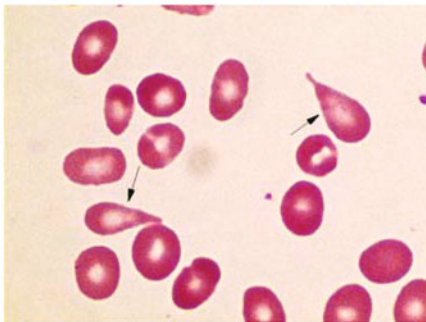
Tränentropfen-Erythrozyten

Synonym(e). Dakryozyten

Englischer Begriff. tear drops

Definition. Erythrozyten mit tropfenförmiger Morphologie im Ausstrichpräparat.

i In der morphologischen Begutachtung können Erythrozyten mit einer kurzen, relativ spitz zulaufenden Ausziehung differenziert werden, die an die Form eines Tropfens erinnern. Diese Erythrozyten werden als Tränentropfen-Erythrozyten oder Dakryozyten bezeichnet. Sie gehören, wie andere Erythrozyten mit veränderter Morphologie, zu den **Fragmentozyten**. Differentialdiagnostisch muss beim Nachweis von Dakryozyten in erster Linie eine Myelofibrose, aber auch eine megaloblastäre Anämie, Thalassämie und Knochenmarkkarzinose in Betracht gezogen werden.



Tränentropfen-Erythrozyten · Abb. 1 Tränentropfen-Erythrozyten (Pfeile); ein wichtiges Unterscheidungskriterium gegenüber Ausstrichartefakten, die ähnliche Erythrozytenformen hervorgerufen können, ist die unterschiedliche Richtung der Ausziehungen im Ausstrichpräparat, 1000× MGG-Färbung

Literatur. Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 171–172

Tranquility

Definition. Straßename/Deckname für DOM (► **Straßennamen, von Drogen:** Amphetamine).

Transaminasen-GLDH-Quotient

Synonym(e). Aminotransferasen-GLDH-Quotient; Schmidt-Quotient

Englischer Begriff. transaminases-GLDH-ratio

Definition. Ein zur Differentialdiagnostik akuter und chronischer Lebererkrankungen eingesetzter Enzymaktivitätsquotient aus der Summe von ► **Aspartat-Aminotransaminase** und ► **Alanin-Aminotransaminase** (AST, ALT) zu ► **Glutamatdehydrogenase** (GLDH).

i Der dimensionslose Quotient wird nach der Formel berechnet:

$$\frac{\text{AST} + \text{ALT}}{\text{GLDH}}$$

Aufgrund unterschiedlicher subzellulärer Kompartimentierung (AST überwiegend und GLDH ausschließlich in Mitochondrien, ALT im Zytosol) und metabolischer Zonierung der Enzyme im Leberläppchen (GLDH in der perizentralen Zone 3, ALT in der periportalen Zone 1, AST gleichmäßig in den Zonen 1-3) ist die Freisetzungskinetik aus den Hepatozyten bei akuten und chronischen Lebererkrankungen unterschiedlich. Empirisch wurden folgende, in Tabelle 1 ermittelten, Quotienten zur Differentialdiagnostik akuter und chronischer Lebererkrankungen ermittelt. Zu berücksichtigen ist, dass sich die Quotienten aufgrund der unterschiedlichen Eliminationsgeschwindigkeiten der Enzyme (AST und GLDH ► **Enzymhalbwertszeiten** ca. 18 h, ALT ca. 47 h) im Verlauf ändern können.

Literatur. Schmidt E, Schmidt FW (1978) Normwerte und Befundmuster bei Lebererkrankungen. Therapiewoche 28:1788–1799

Transaminierung

Englischer Begriff. transamination

Definition. Die Transaminierung ist die Übertragung von Aminogruppen aus leicht zugänglichen Aminosäuren als Aminogruppen-Donatoren auf Oxo-Carbonsäuren als häufiger und wichtiger Syntheseschritt bei der Bildung von Aminosäuren. Die bei diesen Reaktionen beteiligten Enzyme sind die Transaminasen ► **Alanin-Aminotransaminase** und ► **Aspartat-Aminotransaminase**.

i Die biochemischen Funktionen der Aminosäuren sind neben ihrer Bedeutung als Grundbaustein der ► **Peptide** und Proteine geprägt durch zahlreiche Folgeprodukte aus den Reaktionen an der Aminogruppe, der Carboxylgruppe und spezifischen Veränderungen im chemischen Grundgerüst. Dabei ist die häufigste Stoffwechselreaktion die Übertragung der Aminogruppe auf andere Oxocarbonsäuren in der für die Biosynthese von Aminosäuren wichtigen Transaminierungsreaktion.

Die aus der Transaminierung hervorgehenden Oxosäuren werden nach dem weiteren Metabolismus als glukogen (glukoplastisch) oder ketogen (ketoplastisch) bezeichnet, abhängig davon, ob sie Zwischenprodukte des Glukoseabbaus (Glykolyse und Tricarbonsäure-Zyklus) sind oder Acetyl-CoA und als dessen Folge Ketonkörper (Acetoacetat und Aceton) bilden können.

Als prosthetische Gruppe ist das Pyridoxalphosphat als Koenzym an der Transaminierungsreaktion beteiligt.

Transaminasen-GLDH-Quotient · Tab. 1. Klinische Bewertung des Transaminasen-GLDH-Quotienten

> 50	20 bis 50	< 20
<ul style="list-style-type: none"> ● akute Virus-Hepatitis ● akute alkohol-toxische Hepatitis 	<ul style="list-style-type: none"> ● akute Schübe bei chronischer Hepatitis ● Cholestase 	<ul style="list-style-type: none"> ● Verschlussikterus ● Metastasen-Leber ● biliäre Zirrhose ● schwerer toxischer Leberschaden

Transcobalamin

▶ Vitamin B12

Transcortin

▶ Transkortin

Transdominanz

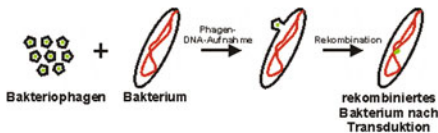
Definition. Allgemeine Bezeichnung für ein diffusibles Molekül, was an einer anderen Stelle (in trans) einen biologischen Effekt bewirkt

Transduktion

Englischer Begriff. transduction

Definition. In der Genetik versteht man unter Transduktion, den virusvermittelten Transfer von DNA von einer Zelle in eine andere oder die Übertragung von Bakterien-Genen auf andere Bakterien mit Hilfe von Phagen (Bakteriophagen) (siehe Abb.).

In der Sinnesphysiologie und Zellbiologie versteht man unter Transduktion, die Umwandlung und Weiterleitung eines chemischen oder physikalischen Reizes (z.B. Licht, Chemikalie), der von außen an einer Zelle eintrifft, durch die Zellmembran in die Zelle hineingegeben wird und intrazellulär weitergeleitet wird (Reiztransduktion, Signaltransduktion).



Transduktion · Abb. 1

Transfektion

Synonym(e). DNA-vermittelter Gentransfer

Englischer Begriff. transfection, DNA-mediated gene transfer

Definition. Generelle Bezeichnung für die Einführung von reiner DNA in intakte, lebende Zellen

Physikalisch-chemisches Prinzip. Dazu wird die entsprechende Wirtszelle in sehr vielen Fällen zunächst durch Vorinkubation in geeigneten Lösungen für die Aufnahme von DNA-Molekülen empfänglich gemacht. Die neu eingeführte DNA kann im Verlaufe weiterer Zellteilungen verloren gehen (transiente Transfektion, abortive Transfektion) oder die DNA kann in die DNA der Wirtszelle eingebaut werden (stabile Transfektion, permanente Transfektion). Der eigentliche Transfer der DNA in die Zelle kann z.B. durch Chemikalien (Calcium, DEAE-Dextran, Liposomen), durch Mikroinjektion, durch spezielle ▶ **Elektroporationsverfahren** (Elektrotransfektion) oder durch Zellfusionierung erfolgen. Die Transfektionsrate (oder auch Transformationsfrequenz) gibt die Anzahl der Transformanden an, die nach Behandlung der Zellen und entsprechender Selektion erhalten werden.

Einsatzgebiet. Das Einbringen von fremder DNA in eine ▶ **Wirtszelle** ist eine weitverbreitete Methode in der ▶ **Genechnik** und Zellbiologie. Mit ihr können artgleiche oder -fremde Proteinprodukte (rekombinante Proteine) in einer Zelle exprimiert oder stark überexprimiert wer-

den. Die Methode dient der funktionellen Charakterisierung dieses Proteins.

Untersuchungsmaterial. Eukaryotische Zellkulturen

Instrumentierung. Erforderlich sind Räumlichkeiten für die Kultivierung von Zellen unter sterilen Bedingungen.

Spezifität. Das Fremdprotein kann über Artgrenzen hinweg überexprimiert werden. Die Höhe der zu erreichenden Expression richtet sich nach der Aktivität des eingesetzten ▶ **Promotors** bzw. der Stoffwechsellaktivität der Wirtszelle.

Sensitivität. Es lassen sich mit den modernen Verfahren hohe Transfektionsraten erreichen. Insbesondere die neueren Verfahrenstechniken (Elektroporation, Liposomen-vermittelte Transfektion) erlauben hohe Transfektionsraten.

Fehlermöglichkeit. Sie können sich durch ▶ **Kontaminationen** der ▶ **Zellkulturen** durch unsaubere DNA-Präparationen ergeben. Ein in der Literatur viel diskutiertes Problem ist eine Kontamination mit sog. Mycoplasmen, die die Transfektionsrate sinken lassen.

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Die Methode wird heute standardmäßig in zellbiologisch und molekularbiologisch arbeitenden Laboratorien eingesetzt.

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die Methode der Transfektion liefert die Grundvoraussetzung für die heterologe Expression von Proteinen in einem Wirtszellsystem. Die Entwicklung immer neuer Verfahren ermöglicht immer höhere Transfektionsraten.

Literatur. Lottspeich F, Zorbas H (1998) Bioanalytik. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin

Transfer RNA

Synonym(e). tRNA

Definition. Kleines RNA-Molekül, das in der Proteinsynthese als ▶ **Adaptor** zwischen einem bestimmten ▶ **Codon** oder einem Satz von Codons, der mRNA und einer spezifischen Aminosäure verwendet wird

ⓘ Jeder einzelne Typ eines tRNA-Moleküls ist kovalent mit einer bestimmten Aminosäure verbunden und erkennt ein bestimmtes Codon oder einen Satz von Codons über ▶ **Basenpaarung**.

Transferrin

Synonym(e). Siderophilin; Metalloprotein-β-1

Englischer Begriff. transferrin

Definition. ▶ **Glykoprotein**, das pro Molekül 2 Fe³⁺-Ionen binden kann, wobei die Sättigung des Moleküls mit Eisen ein Maß für die Verfügbarkeit von ▶ **Eisen** für die ▶ **Hämoglobin**-Synthese darstellt, aber auch für die Möglichkeit von übermäßigen Eisenablagerungen.

Struktur. Transferrin wird mit zwei Kohlenhydratseitenkettendie bis zu 8 endständige Sialinsäure-(Neuraminsäure-) Reste enthalten, synthetisiert. Die Penta-, Tetra- und Trisialoform machen im Serum normalerweise 99 % aus, die Disialoform zumeist weniger als 1,5 %. Bei starkem Alkoholkonsum sind im Serum erhöhte Konzentrationen so genannter Kohlenhydrat-defizienter Transferrin-Isoformen zu beobachten (▶ **Carbohydrate-deficient Transferrin**). Diese Isoformen treten auch beim Carbohydrate-deficient Glycoprotein-Syndrom (Congenital Disorder of

Glycosylation) auf. Bei den betroffenen Kindern werden Störungen des Nervensystems, Wachstumsretardierung und Lebersynthesestörungen beobachtet. Ein Glykosylierungsdefekt wird dabei auch bei anderen Glykoproteinen (u.a. AT I) gesehen.

Im Liquorraum wird β_2 -Transferrin (τ -Fraktion der Elektrophorese) synthetisiert. Es handelt sich dabei um die Asialoform des Transferrins (Konzentration etwa 6 mg/L). (s. ▶ **Liquor-Transferrin**)

Molmasse. 79,6 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Synthese erfolgt hauptsächlich in der Leber. Sie wird stimuliert durch Östrogene, Kortikosteroide und eine niedrige Eisenkonzentration im Blutplasma. Eine Hemmung der Synthese erfolgt durch Tumornekrosefaktor- β bei ▶ **Akute-Phase-Reaktionen**. Die Synthese ist behindert bei ▶ **Aminosäuremangel** und Leberparenchymschäden.

Halbwertszeit. 7–10 Tage für das intakte Molekül und 14 Tage für die Disialo- und Asialoform

Funktion und Pathophysiologie. Das Protein transportiert ▶ **Eisen** zu Zellen mit Transferrinrezeptor. 0,15 g/L (weniger als 10 % des normalen Transferrinspiegels) sind für eine normale Erythropoese ausreichend. An Transferrin ist 1 % (ca. 4 mg) des Gesamtkörperisenbestandes gebunden. Transferrin verhindert durch diese Bindung die toxischen Wirkungen des freien ionisierten ▶ **Eisens**, zwei Fe^{3+} -Ionen werden maximal von einem Transferrinmolekül gebunden. Normalerweise ist nur 1/3 der Transferrin-Eisenbindungskapazität mit Fe^{3+} besetzt. Besonders das eisenfreie Apotransferrin wirkt bakteriostatisch, indem es Bakterien lebenswichtiges ▶ **Eisen** entzieht. Apotransferrin ist farblos. Die Eisenbindung färbt das Transferrin rot, was zu einer rosa Einfärbung des Serums bei hohen Eisenwerten führt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparinplasma, EDTA-Plasma

Probenstabilität. Serum

20–25 °C 1 Tag, 4–8 °C ≤ 3 Tage, –20 °C 6 Monate

Präanalytik. Der Patient sollte nüchtern sein.

Analytik.

- Im Serum, Plasma, Urin, in der Tränenflüssigkeit: Immunturbidimetrie, Immunnephelometrie, Radiale Immundiffusion
- Im Liquor (Nasensekret): β_2 -Transferrin, Immundefixation, Immunoblot
- Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) im Serum: HPLC, Ionenaustauschchromatographie (Minisäulen) in Kombination mit Immunturbidimetrie, ELISA, RIA, Isoelektrische Fokussierung mit Immunoblot und Laserdensitometrie.

Konventionelle Einheit. mg/dL

Internationale Einheit. g/L

Referenzbereich — Frauen. 2,0–3,6 g/L

Referenzbereich — Männer. 2,0–3,6 g/L

Referenzbereich — Kinder. 2,0–3,6 g/L

Indikation.

- Verdacht auf Funktionseisen-Mangel
- Verdacht auf Eisenüberladung

Interpretation. Serum:

Transferrinerhöhungen treten bei (latentem) Eisenmangel auf. Transferrin ersetzt infolge seiner einfacheren analyti-

schon Bestimmbarkeit zunehmend die totale Eisenbindungskapazität (TEBK). Nahrungsweise errechnet sich die TEBK aus dem Transferrin zu:

TEBK $\mu\text{mol/L}$ = Transferrin g/L \times 25,12 (SI)

TEBK $\mu\text{g/dL}$ = Transferrin mg/dL \times 1,40 (konventionell) (relative Atommasse von Eisen: 55,847)

Für die Feststellung eines latenten Eisenmangels ist die ▶ **Transferrinsättigung** in % empfindlicher als die TEBK und die Eisenkonzentration:

% Transferrinsättigung =

Serumeisen $\mu\text{mol/L}$: TEBK $\mu\text{mol/L}$ \times 100 (SI)

% Transferrinsättigung =

Serumeisen $\mu\text{mol/L}$: Transferrin g/L \times 3,98 (SI)

% Transferrinsättigung =

Serumeisen $\mu\text{g/dL}$: Transferrin mg/dL \times 71,3 (konventionell)

Werte für die Transferrinsättigung von < 15 % bei Erwachsenen, < 10 % bei Kindern und < 8 % bei alten Menschen (in Verbindung mit ▶ **Ferritin**werten < 45 $\mu\text{g/l}$) zeigen empfindlich einen „latenten“ oder bei zusätzlichem Abfall des ▶ **Hämoglobins** einen manifesten Eisenmangel an (Eisenmangelanämie).

Besteht dabei eine chronische Entzündung oder eine maligne Erkrankung, so scheint der lösliche Transferrinrezeptor (sTfR)-Anstieg den vorhandenen Eisenmangel noch empfindlicher anzuzeigen. Es gibt Störfaktoren bei der Bewertung von Eisen- und Transferrinkonzentrationen für die Fragestellung Eisenmangelanämie: Wichtig ist, dass die zirkadianen Rhythmen für ▶ **Eisen** im Blut beachtet werden (Maximum variabel, überwiegend in den Morgenstunden), infolgedessen sollte die Blutabnahme für Transferrin und Eisen zwischen 7 und 10 Uhr erfolgen. Weiterhin können hohe Estrogenspiegel (Schwangerschaft), Kontrazeptiva und Kortikosteroidspiegel zu erhöhten Transferrinkonzentrationen führen.

Zu erniedrigten Transferrinwerten führen:

- Akute-Phase-Reaktionen (Infekte, chronische Entzündungen, Neoplasien)
- Hämoglobinsynthesestörungen (Porphyrrie, Thalassämie)
- Hämochromatose
- Proteinverlust (exsudative Enteropathie, nephrotisches Syndrom), dabei kann auch Eisenmangel auftreten
- Proteinsynthesestörungen.

Wegen dieser Einflussfaktoren empfiehlt es sich, bei der Fragestellung Eisenmangelanämie neben Transferrin immer auch ▶ **Ferritin**, u.U. auch sTfR, mitzubestimmen sowie außerdem ▶ **Akute-Phase-Proteine** (z.B. α_1 -saureres Glykoprotein, unbeeinflusst durch Östrogene und Lebersynthesestörungen und kaum durch Proteinverlust). Außerdem ist eine Kontrolle auf Urinproteine (Verlust des Transferrins) erforderlich.

Transferrin ist ein empfindlicher Parameter zur Beurteilung eines latenten Proteinmangels/Mangelernährung. Bei Urämikern und Dialysepatienten ist Transferrin als Überwachungsparameter für den Proteinhaushalt besser geeignet als ▶ **retinolbindendes Protein** (RBP) und ▶ **Präalbumin**, es versagt aber hier zur Einschätzung des Eisenmangels.

Tränenflüssigkeit

Transferrin hat in der Tränenflüssigkeit einen Referenzbereich von 0,2–14 mg/L. Patienten mit Conjunctivitis vernalis haben Werte von 10–270 mg/L. Der Quotient Tf Tränenflüssigkeit/Tf Serum beträgt bei Gesunden 0,002 und bei Conjunctivitis vernalis 0,046.

Nasensekret

Feststellung von β_2 -Transferrin (τ -Fraktion = Asialotransferrin) im Nasensekret beweist Liquorbeimengungen im Nasensekret (Verbindung zwischen Liquor- und Nasenraum) (s. \blacktriangleright Liquor-Fistel).

Diagnostische Wertigkeit. Ein \blacktriangleright Eisenmangel wird an Hand der Transferrinsättigung am empfindlichsten erkannt. Zur Differentialdiagnose von Entzündungs-/Tumoranämie sollten immer Ferritin und \blacktriangleright Akute-Phase-Proteine (z.B. C-reaktives Protein und α_1 -saures Glykoprotein) mitbestimmt werden. Die Differentialdiagnostik wird vereinfacht durch zusätzliche Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors (\blacktriangleright Transferrinrezeptor, löslicher). Besonders bei Ferritinwerten $> 12 \mu\text{g/L}$ und $< 100 \mu\text{g/L}$ zeigt ein normaler sTfR eine Anämie bei chronischer Entzündung und eine Erhöhung des sTfR eine Eisenmangelanämie oder eine Mischform (Klinik, Akute-Phase-Proteine) an. Zur Verbesserung der Trennschärfe ist hier der Quotient sTfR/log Ferritin geeignet.

Auch zur Überwachung des Eisenstoffwechsels in der Schwangerschaft ist dieser Quotient geeignet. Ferritin ist in der normalen Schwangerschaft teilweise erhöht, sTfR jedoch zuverlässig nur bei Eisenmangel (Funktionseisenmangel). Zur Verlaufskontrolle ist Ferritin meist ausreichend. Hypochrome mikrozytäre Anämien können auch durch einen Kupfermangel (\blacktriangleright Kupfer und \blacktriangleright Coeruloplasmin erniedrigt) bedingt sein.

Einige Messgrößen zur Differentialdiagnostik von Eisenmangel-, Entzündungsanämie und Eisenüberladung sind bei der Kenngröße Ferritin tabellarisch erfasst (Transferrinsättigung, sTfR, Ferritin, Eisen).

Literatur. Greiling H, Gressner AM (1994) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S 228–229

Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ (1998) Iron Homeostasis and the Assessment of Iron Status. Ann Clin Biochem 35:693–708

β_2 -Transferrin im Liquor

\blacktriangleright Liquor-Asialotransferrin

Transferrin Rezeptor

\blacktriangleright CD 71

Transferrinrezeptor, löslicher

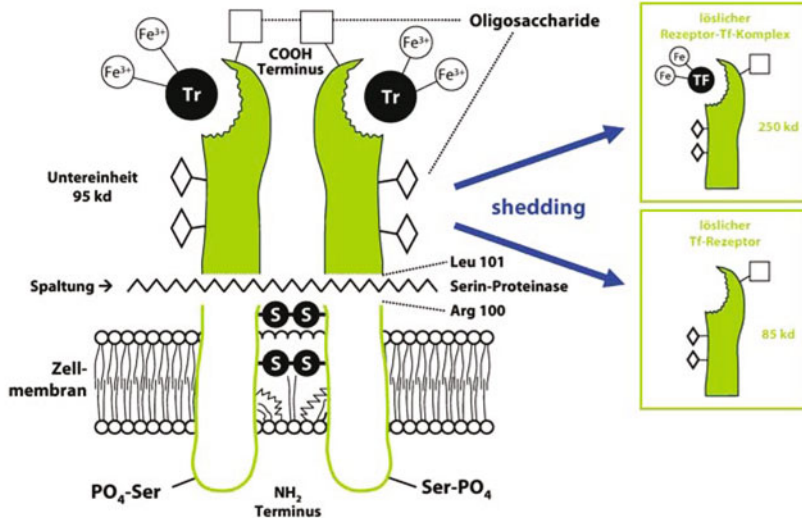
Synonym(e). Löslicher Serum Transferrinrezeptor (sTfR)

Englischer Begriff. soluble transferrin receptor, serum transferrin receptor

Struktur. Der zelluläre Transferrinrezeptor (\blacktriangleright CD-71) stellt ein Aktivierungsprotein auf der Oberfläche von proliferierenden Zellen dar, die \blacktriangleright Eisen zum Zellwachstum benötigen. Der Transferrinrezeptor ist ein transmembranöses, dimeres \blacktriangleright Glykoprotein. Beide Ketten sind identisch und in der Plasmamembran durch eine Disulfidbrücke zusammengehalten. Das jeweils kleinere phosphorylierte N-terminale Stück ist intrazellulär und das C-terminale Stück extrazellulär. Das C-terminale Stück jeder 95 kD-Kette hat drei Oligosaccharide gebunden und besitzt eine Bindungsstelle für \blacktriangleright Transferrin. Dabei wird Transferrin mit $2 \times \text{Fe}^{3+}$ bevorzugt gebunden. Besonders viel Transferrinrezeptor enthält das \blacktriangleright Erythron (etwa 80 % des Körpers), wobei polychromatische \blacktriangleright Erythroblasten den stärksten Besatz aufweisen. Auch die Syncytiotrophoblasten sind TfR-reich. Auf der Oberfläche proliferierender Zellen können sich 10000–100000 TfR-Moleküle befinden. Neuronen besitzen ebenfalls den Transferrinrezeptor. 1983 wurde entdeckt, dass \blacktriangleright Retikulozyten bei der Reifung zu \blacktriangleright Erythrozyten ihren Transferrin-Rezeptor an das Blut abgeben (shedding). Dieser lösliche (Serum-) Transferrinrezeptor entsteht durch Spaltung einer Kette zwischen \blacktriangleright Aminosäure 100 (\blacktriangleright Arginin) und 101 (\blacktriangleright Leucin) noch in der Zelle. Nach Ausschleusung der Proteinkette mit 85 kD (74 kD) bildet sich meist ein Komplex aus 2 dieser Proteinketten mit einem Transferrinmolekül (250 kD). Im Serum kommen aber auch geringe Mengen eines 2×85 kD-Dimers und eines sTfR-Monomers vor (Abb.). Die Spaltung des Transferrinrezeptors wird von einer membranständigen Serin-Proteinase bewirkt, eine weitere Fraktion wird intrazellulär in den Exo-

Transferrin im Liquor

\blacktriangleright Liquor-Transferrin (Tf)



Transferrinrezeptor, löslicher · Abb. 1 Intakter zellgebundener TfR 190 kD

somen gespalten und durch Exozytose freigesetzt. Die Menge des löslichen Transferrinrezeptors im Serum ist proportional der Menge des zellulären Transferrinrezeptors, wobei der größte Anteil von ▶ Erythroblasten und etwas weniger von ▶ Retikulozyten stammt. 1999 wurde ein zweiter Transferrin-Rezeptor beschrieben (TfR2), der hauptsächlich in der Leber gebildet wird. Die extrazelluläre Domäne ist zu 45 % identisch und zu 55 % dem TfR ähnlich. Seine Bildung ist aber trotz Regulation der zellulären Eisenaufnahme nicht vom Eisengehalt der Zelle selbst abhängig. Eine Mutation am TfR2-Gen führt zur Hämochromatose des Typs 3.

Molmasse. 95 kD als Monomer des zellulären TfR
85 kD als Monomer des löslichen TfR (nach proteolytischer Abspaltung von ca. 100 Aminosäuren am N-Terminus)
250 kD als sTfR-Tf-sTfR-Komplex

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Bildung von Transferrin-Rezeptor oder ▶ Ferritin unterliegt in den Zellen einer vom Eisenbedarf der Zelle diktierten Steuerung. Bei hohem Eisengehalt wird die Synthese des Transferrinrezeptors gebremst, bei niedrigem Eisengehalt reduziert sich dagegen die Bildung von ▶ Ferritin. Steuerungsinstrument ist das Fe-S-Cluster enthaltende (bei guter Versorgung mit Funktionseisen) oder freie (▶ Apo-protein) „iron responsive element binding protein“ (IRE-BP).

Bei Zellen des Erythrons spielt für die Expression des Transferrin-Rezeptors auch die verminderte Transkription während der Zellreifung eine Rolle.

Die Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors im Blut korreliert eng mit der Menge des zellulären Rezeptors. Die Menge des zellulären Rezeptors wiederum ist proportional

- der Menge des roten Knochenmarks und dem
- Eisendefizit dieser Zellen.

Bei chronischen Entzündungen:

unterbleibt die verstärkte Bildung von Transferrinrezeptor bzw. wird durch IL-1 Wirkung sogar etwas gedrosselt, allerdings erhöht IL-1 den ▶ Erythropoetin-Spiegel, der kompensatorisch das Erythron wachsen lässt, so dass die TfR-Masse nahezu unverändert bleibt.

Halbwertszeit. etwa 10 Tage

Funktion und Pathophysiologie. Nach der Bindung wird der $(\text{Fe}^{3+})_2$ -Transferrin-Komplex durch Endozytose in die Zelle eingeschleust. Die Endosomen senken mittels einer ATP-abhängigen Protonenpumpe ihren pH-Wert auf $\text{pH} = 5,5$, wodurch Fe^{3+} vom Transferrin abkoppelt (Reduktion zu Fe^{2+} folgt und Einbau in Häm bzw. Ablagerung in ▶ Ferritin). Das eisenfreie Transferrin bleibt am Transferrinrezeptor und bewegt sich innerhalb von Minuten wieder zur Zelloberfläche, wo das Transferrin wegen des nunmehr physiologischen pH-Wertes freigesetzt wird. Eine normale Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors ist ein Indikator für eine gute Eisenversorgung bei normaler Zahl und Menge der blutbildenden Zellen. Desgleichen tritt eine normale Konzentration des sTfR auch bei chronischen Entzündungen auf trotz Eisenmangels in den blutbildenden Zellen. Eine Erhöhung des löslichen Transferrinrezeptors zeigt sich bei allen Zuständen mit verstärkter Bildung von ▶ Erythrozyten (ineffektive Erythropoese, ▶ Hämolyse). Eine Verminderung des löslichen Transferrinrezeptors beobachtet man bei verminderter Bildung der roten Blutkörperchen (aplastische Anämie, Thalassämie). Diese Erhöhungen und Verminderungen sind diagnostisch ohne wesentlichen Nutzen. Anders beim Eisenmangel: Hier tritt auch bei chronischen Entzündungen durch den stärkeren Besatz der ▶ Erythroblasten mit TfR eine Erhöhung des löslichen Transferrinre-

zeptors auf, wobei das ▶ Ferritin als ▶ Akute-Phase-Protein trotz des Eisenmangels häufig Erhöhungen zeigt und damit nur der lösliche Transferrinrezeptor den Eisenmangel anzeigt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparinplasma

Probenstabilität. Vollblut

20–25 °C 2 Std.

Serum

20–25 °C 3 Tage

4–8 °C 7 Tage

–20 °C 2 Wochen

Nur einmal einfrieren!

Nach Thomas L (Hrsg) (1998) Labor und Diagnose. 5. Aufl., 290 Stabilität (im Serum) bei 20°C 24 Std., bei 4 °C 3 Tage.

Präanalytik. Serum und Citratplasma zeigen vergleichbare Konzentrationen, sind aber sofort zu zentrifugieren. EDTA-Plasma weist drei- bis viermal so hohe Werte auf wie Serum und Citratplasma.

Analytik.

- Enzymimmunoassay
- Radioimmunoassay
- Latexverstärkte Immunnephelometrie
- Latexverstärkte Immunturbidimetrie

Verwendete Antikörper

- Monoklonal gegen Transferrinrezeptor, zellgebunden
- Monoklonal gegen Plazenta-Rezeptor
- Polyklonal gegen Transferrin-Rezeptor-Komplex

Standards

- Gereinigter Plazenta-Rezeptor
- Transferrin – Transferrin-Rezeptor-Komplex
- Gereinigter löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)

Die ▶ Unpräzision beträgt sowohl in Serie als auch von Tag zu Tag $\text{VK} < 5\%$ (bei ▶ Immunnephelometrie wurde $\text{VK} < 2,1\%$ erreicht). Es fehlt noch ein international akzeptierter Standard.

Konventionelle Einheit. mg/L

Referenzbereich — Frauen. 2,1–4,6 mg/L

Referenzbereich — Männer. 1,9–4,7 mg/L

In einer größeren Untersuchung wurde 1999 festgestellt, dass die höchsten Konzentrationen in den ersten zwei Lebensjahren auftreten. Vom 3.–16. Lebensjahr sind die Referenzbereiche um 1/3 niedriger und ab dem 17. Lebensjahr etwa halb so hoch wie in den ersten zwei Lebensjahren. Es liegt keine Geschlechtsabhängigkeit der Referenzbereiche vor. Schwarze haben etwa 9 % höhere Werte als Weiße (infolge des erhöhten ▶ Hämoglobins?). Menschen, die in größeren Höhen leben, haben um etwa 10 % höhere Konzentrationen des sTfR.

Referenzbereich — Kinder. Nicht verfügbar

Indikation. Differentialdiagnose zwischen

- Eisenmangelanämie
- Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD)
- Eisenmangelanämie bei chronischer Erkrankung
- Eisenmangel in der Schwangerschaft.

Interpretation. Eine Erhöhung der Konzentration gegenüber dem Referenzbereich wird bei allen Erkrankungen mit gesteigerter Erythrozytenbildung beobachtet bei

- ineffektiver Erythropoese (Myelodysplastisches Syndrom, Megaloblastäre Anämie)
- verstärkter Hämolyse (hereditäre Sphärozytose, Sichelzellanämie)

- ineffektiver Erythropoese und verstärkter Hämolyse (Thalassämie)
- gesteigerter Bildung (Polycythämie, Polyglobulie).

Bei all diesen Erkrankungen bietet der lösliche Transferrinrezeptor keine wesentlichen diagnostischen Informationen. Entscheidende Bedeutung hat der lösliche Transferrinrezeptor bei der Frage, ob ein echter Eisenmangel vorliegt oder eine Anämie bei chronischen Erkrankungen (ACD) mit einem Mangel an Funktionseisen. (das Eisen befindet sich fixiert im Monozyten-Makrophagen-System und wird nicht für die blutbildenden ▶ Erythroblasten des Knochenmark verfügbar). Trotz Fehlens des Funktionseisens kommt es hier nicht zur verstärkten Synthese des Transferrinrezeptors. Bei Ferritinwerten $< 20 \mu\text{g/l}$ (Eisenmangel) und $> 100 \mu\text{g/l}$ bei ACD ist eine Entscheidung zu Eisenmangel und Anämie bei chronischen Erkrankungen nur über das ▶ Ferritin möglich. Allerdings kann auch bei Ferritinwerten $> 100 \mu\text{g/l}$ bei Tumoren und chronischen Entzündungen ein Eisenmangel mit dabei sein. Zwischen 20 und $100 \mu\text{g/l}$ und/oder bei chronischen Erkrankungen (besonders chronischen Entzündungen und Tumoren) mit sehr hohen Ferritinwerten leistet die zusätzliche Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors eine bessere Zuordnung besonders dann, wenn bei chronischer Entzündung ein Eisenmangel hinzukommt. (Eisenmangel führt zur Synthesesteigerung des Transferrinrezeptors und damit zu erhöhtem sTfR.) Zusätzlichen diagnostischen Gewinn erzielt man bei Verwendung des Quotienten sTfR/log ▶ Ferritin. Hervorragend ist der lösliche Transferrinrezeptor auch zum Nachweis eines Eisenmangels in der Schwangerschaft (2. und 3. Trimester) geeignet, da der Ferritin-Spiegel bei Eisenmangel erhöht sein kann. Ein erhöhter sTfR zeigt hier zuverlässig einen Eisenmangel in der Schwangerschaft an. Die Steuerung einer Therapie mit ▶ Erythropoetin (EPO) mit Hilfe des löslichen Transferrinrezeptors scheint erfolgversprechend zu sein.

Diagnostische Wertigkeit. Die Feststellung eines Eisenmangels bei chronischen Entzündungen und in der Schwangerschaft, Kenngröße für die Größe des Erythrons und seiner Aktivität.

Literatur. Beguin Y (2003) Soluble Transferrin Receptor for the Evaluation of Erythropoiesis and Iron Status. Clin Chim Acta 329:9–22

Feelders RA, Kuiper-Kramer EPA, van Eijk HG (1999) Structure, Function and Clinical Significance of Transferrin Receptors. Clin Chem Lab Med 37:1–10

Transferrinsättigung

Synonym(e). Eisensättigung, prozentuale

Englischer Begriff. transferrin saturation, iron saturation, percent transferrin saturation

Definition. Als Kenngröße des Eisenhaushaltes benutzter Quotient aus der Serum/Plasma-Eisen-Konzentration und der Serum/Plasma-Transferrinkonzentration (korrigiert um einen Faktor).

▶ **Transferrin** als das eigentliche Eisen-Transportprotein bindet pro Molekül zwei Fe^{3+} -Ionen und ist normalerweise nur zu etwa einem Drittel mit Eisen gesättigt. Der Gesamtbestand von an Transferrin gebundenem Transporteisen im Blutplasma eines gesunden Erwachsenen beträgt nur etwa 4 mg, was etwa 1 % des Gesamtkörper-Eisenbestandes entspricht. Die Bestimmung der Transferrinsättigung als dimensionsloser Quotient aus der Serum/Plasma-Eisen-Konzentration und der Serum/Plasma-Transferrinkonzentration bietet als Kenngröße des Eisenhaushaltes gegenüber der alleinigen Eisenbestimmung

die Vorteile, dass diese Kenngröße unabhängig vom Hydrationszustand des Patienten, von den Einflüssen unterschiedlicher Blutentnahmetechniken sowie von unterschiedlichen Transferrinkonzentrationen ist. Gegenüber der Bestimmung der ▶ Eisenbindungskapazität sind bei der Angabe der Transferrinsättigung unspezifische Eisenbindungen durch andere Proteine unbedeutend. Nach Bestimmung der Serum/Plasma-Eisen- und Transferrinkonzentration erfolgt die Berechnung der Transferrinsättigung [%] nach einer der folgenden Formeln: Transferrinsättigung [%]:

$$\text{Eisen} \left[\frac{\mu\text{mol}}{\text{l}} \right] \times 100 \times \text{Transferrin} \left[\frac{\mu\text{mol}}{\text{l}} \right]$$

$$\text{Eisen} \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{dl}} \right] \times 100 \times 56 \times \text{Transferrin} \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{dl}} \right] \times 79570$$

$$\text{Eisen} \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{dl}} \right] \times 100 \times 56 \times 1000 \times \text{Transferrin} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] \times 79570$$

$$\text{Eisen} \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{dl}} \right] \times 100 \times \text{Transferrin} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] \times 1,41$$

relative Atommasse von Eisen: 56, Molmasse Apo-Transferrin: 79570 D.

Der Referenzbereich liegt für Männer und Frauen zwischen 15 und 45 %. Bei Neugeborenen und Kleinkindern bis ca. 6 Monate sind Sättigungen bis zu 95 % normal.

Erhöhte Transferrinsättigungen finden sich bei allen Zuständen mit Eisenüberladung wie Hämochromatose, exzessive Eisenaufnahme, Thalassämie, Vitamin B6-Mangel und aplastische Anämien.

Erniedrigte Transferrinsättigungen sind bei allen Zuständen von Eisenmangel oder Eisenverteilungsstörung feststellbar wie hypochrome Anämien, gastrointestinale Karzinome, akute Infektionen, Entzündungen, Myokardinfarkt und Menstruation.

Literatur. Wick M, Pinggera W, Lehmann P (2000) Eisenstoffwechsel, Anämien-Diagnostik und -Therapie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Wien New York

Transformation

Englischer Begriff. transformation

Definition. Unter einer Transformation versteht man die Umformung beobachteter Daten auf Grund einer Rechenvorschrift, wobei jedem ursprünglichen Wert ein ihm entsprechender, so genannter transformierter Wert zugeordnet wird.

▶ Viele statistische Verfahren stellen an die Verteilung der Werte, aus der die Stichprobendaten stammen, gewisse Anforderungen wie z.B. Normalität oder Linearität. In manchen Fällen sind diese Anforderungen nur zum Teil erfüllt, jedoch lassen sich durch geeignete Transformationen der Messwerte die gewünschten Eigenschaften zumindest näherungsweise erreichen. Gebräuchliche Transformationen sind die inverse Transformation, die Wurzeltransformation und die logarithmische Transformation.

Literatur. Hartung J, Elpelt B, Klößner KH (1995) Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München

Transformation, Arcus-Sinus

Synonym(e). Arcus-Sinus-Transformation

Englischer Begriff. arcus-sinus-transformation

Definition. Die Arcus-Sinus-Transformation ordnet jedem ursprünglichen Wert x als transformierten Wert

$$\sqrt{n + w_1} \times \arcsin \sqrt{\frac{x + w_2}{n + w_3}}$$

zu, wobei n den Stichprobenumfang bezeichnet sowie w_1 , w_2 und w_3 zu wählende Größen sind.

i Die Arcus-Sinus-Transformation wird vor allem zur Transformation von Daten aus einer Binomialverteilung in solche aus einer Normalverteilung verwandt.

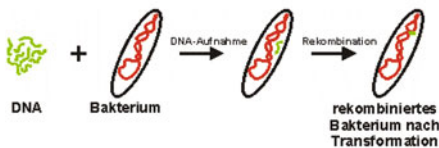
Literatur. Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1995) Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München

Transformation, genetische

Englischer Begriff. transformation

Definition. Das gentechnische Einbringen von DNA in einen Organismus oder einer Zelle (Abb.).

i Der entsprechende Organismus wird als „transformiert“ bezeichnet. Dieses kann z.B. durch **▶ Elektroporation** geschehen. Dabei werden die **▶ Plasmide** und die Bakterien in sehr niedrig ionischem Medium zusammengebracht und einem starken elektrischen Feld (2500 Volt auf 2 mm) ausgesetzt. Alternativ wurde insbesondere früher die CaCl_2 -Methode eingesetzt, bei der die Bakterien dazu gebracht werden Ca^{2+} -komplexierte Plasmide nach kurzer Hitzebehandlung aufzunehmen.



Transformation, genetische · Abb. 1

Transformation, inverse

Englischer Begriff. inverse transformation

Definition. Die inverse Transformation ordnet jedem ursprünglichen Wert als transformierten Wert den jeweiligen Kehrwert zu.

i Entstammen die beobachteten Werte der Stichprobe einer stark schiefen Verteilung erreicht man durch die Anwendung der inversen Transformation oftmals eine recht gute Anpassung an die Normalverteilung. Man arbeitet nicht mit den beobachteten Werten, sondern mit den Kehrwerten. Diese Transformation sollte nur dann angewendet werden, wenn die beobachteten Daten den Wert Null nicht annehmen.

Literatur. Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1995) Statistik, Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Verlag, München

Transformation, logistische

Synonym(e). Logit-Transformation

Englischer Begriff. logistic transformation, logit transformation

Definition. Die Funktion $y = \ln(p/(1-p))$ wird logistische Transformation einer binären Variablen, wobei p die Wahrscheinlichkeit für einen 'Erfolg' kennzeichnet. Die Variable y wird auch kurz als 'logit' bezeichnet.

i Die logistische Transformation bildet die Grundlage der Logistischen Regression.

Literatur. Day S (1999) Dictionary for Clinical Trials. Wiley, New York

Transforming Growth Faktor-β

Synonym(e). TGF-β

Englischer Begriff. transforming growth factor β

Definition. Weitgehend ubiquitär verbreitetes, niedermolekulares (25 kD), dimeres **▶ Zytokin** mit multiplen (patho-)physiologischen Funktionen, dessen Bestimmung in Körperflüssigkeiten zurzeit noch keine klinisch-diagnostische Bedeutung besitzt.

i TGF-β gehört zu einer Superfamilie von ca. 30 ähnlichen Proteinen, die drei Isoformen von TGF-β (1, 2, 3), drei Isotypen von Aktiven und etwa 20 Isoformen von bone morphogenetic proteins (BMPs) umfassen. Von nahezu allen kernhaltigen Zellen wird TGF-β als dimerer precursor (Molmasse 100 kD) synthetisiert, intrazellulär durch die Endopeptidase Furin proteolytisch prozessiert, in kovalenter Verbindung mit dem large latent TGF-β-binding protein (LTBP) in latenter Form sezerniert und in extrazellulärer Matrix deponiert. Proteolytische Aktivierung führt zum aktiven TGF-β-Homodimer (Molmasse 25 kD), das über drei Serin-Threonin-Kinase-Rezeptoren den Smad-Signalweg aktiviert und zur Regulation TGF-β-abhängiger Gene führt. Wichtige Funktionen: Expressionssteigerung extrazellulärer Matrixproteine (z.B. Kollagen, Proteoglykane, Glykoproteine), Reduktion des Matrixabbaus durch Expressionsminderung von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und Hochregulation von spezifischen Inhibitoren (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs), Proliferationshemmung, Zelldifferenzierung, Apoptoseinduktion (bei spezifischen Zelltypen), Immunsuppression u.a. Pathophysiologisch ist TGF-β von entscheidender Bedeutung für Wundheilung, Organfibrosierungen (Leber, Lunge, Niere, Pankreas, Atherosklerose u.a.), Onkogenese, Autoimmunität, Asthma bronchiale u.a. Im Plasma ist nahezu ausschließlich latentes TGF-β komplexiert mit **▶ α₂-Makroglobulin** vorhanden, Halbwertszeit des aktiven TGF-β ca. 2 min mit Elimination über Leber und Nieren. Bindung auch an den vaskulären Endothelzellrezeptor Endoglin (CD 105). Hohe Konzentration in **▶ Thrombozyten**. Trotz großer pathophysiologischer Relevanz bei entzündlichen, fibrogenen und malignen Erkrankungen ist die enzymimmunologische Bestimmung (auch der Isoformen) bisher ohne klinische Bedeutung.

Literatur. Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K et al (2002) Roles of TGFβ in hepatic fibrosis. *Frontiers in Bioscience* 7:d793–d807

Transfusionen als Störgrößen

▶ Störgrößen

Transgen

Definition. Bezeichnung für einen Organismus, bei dem ein Fremd-**▶ Gen** stabil in das **▶ Genom** integriert vorliegt

i Die Fremd-Gene werden an die Tochtergenerationen weitergegeben (Vermehrung durch Teilung) und werden auch bei sexueller Fortpflanzung, den **► Mendel'schen** Regeln entsprechend, vererbt.

Transglutaminase

► Gerinnungsfaktor XIII

Transition

Definition. Ersetzen einer Purinbase durch eine andere Purinbase, Ersetzen einer Pyrimidinbase durch eine andere Pyrimidinbase.

Transkortin

Synonym(e). Transcortin; CBG

Englischer Begriff. transcortin, corticosteroid-binding globulin, CBG

Definition. Transkortin ist in der Lage, Kortikosteroide im Blutplasma mit hoher Affinität und begrenzter Kapazität zu binden. Es dient damit als wichtiges Transportprotein der Kortikosteroide.

i Transkortin ist ein Kortikosteroid-bindendes alpha1-Globulin mit einer Molmasse von 56 kD. Es ist in der Lage, folgende Kortikosteroide und Vorläufer der Biosynthese im Blutplasma zu binden und damit zu transportieren: **► Kortisol**, Kortikosteron, 11-Desoxykortisol, **► Progesteron**, 11-Hydroxyprogesteron, jedoch nicht Aldosteron. Transkortin denaturiert bei 60 °C. Es gehört zur Gruppe der Serin-Proteinase-Inhibitoren (SERPIN A6).

Pathophysiologie:

Die Konzentration des Transkortins im Plasma reguliert in entscheidender Weise die Kortikosteroid-Konzentrationen, wobei die physiologische Wirkung der Kortikosteroide von der Konzentration der freien, nicht proteingebundenen Fraktion abhängt.

Von besonderer Relevanz sind die **Erhöhungen der Transkortinkonzentrationen** im Verlauf der Schwangerschaft, bei Hyperthyreose, Diabetes mellitus sowie bei Einnahme von Östrogenen bzw. hormonellen Kontrazeptiva. Diese erhöhten Transkortinkonzentrationen ziehen eine Erhöhung der Gesamt-Kortikosteroidkonzentrationen nach sich, wobei der Anteil der ungebundenen Hormonfraktion jedoch im Normbereich verbleibt. Aus diesem Grund besitzen die Methoden zur Erfassung der freien, ungebundenen Hormone eine deutlich höhere klinische Relevanz als die Bestimmung der Gesamthormone.

Erniedrigte Transkortinkonzentrationen treten auf bei Hypothyreose, Proteinmangelzuständen, Leberzirrhose sowie beim nephrotischen Syndrom. Hierbei werden erniedrigte Gesamt-Kortisol-Konzentrationen gemessen, wobei der freie Kortisol-Anteil im Referenzbereich liegt. In der Praxis wird zur Abschätzung des freien, ungebundenen Kortisols die Bestimmung im 24-Stunden-Sammelurin verwendet, weil hierbei eine gute Korrelation zur freien Kortisolfraktion im Plasma nachgewiesen werden konnte.

Kürzlich wurde ein angeborener Transkortin-Defekt (Mutation Asp367Asn, CBG Lyon) in 4 Familien beschrieben, dieser scheint jedoch extrem selten aufzutreten. Bei diesen Patienten wurde neben erniedrigten Transkortinkonzentrationen sowohl eine erniedrigte Affinität als auch eine erniedrigte Kapazität für Kortisol – als Gegenregulation – nachgewiesen.

Methoden:

Zur Abschätzung des freien Anteils der Kortikosteroide wurden Transkortinmethoden entwickelt, die gemeinsam

mit der Bestimmung der Kortikosteroidkonzentration zur Berechnung eines Freien Hormon-Index dienen sollten. In der Praxis sind diese Verfahren wegen der begrenzten klinischen Relevanz jedoch wenig verbreitet.

► Immunoassay, ► Radioimmunoassay, ► Enzymimmunoassay

Literatur. Wang M (2005) The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)* 2(1):3

Fernandez-Real JM, Pugeat M, Lopez-Bermejo A, Bornet H, Ricart W (2005) Corticosteroid-binding globulin affects the relationship between circulating adiponectin and cortisol in men and women. *Metabolism* 54:584–9

Transkript, primäres

Synonym(e). hnRNA; prä-mRNA

Englischer Begriff. heterogeneous nuclear RNA, heteronucleic RNA

Definition. Als hnRNA bezeichnet man die Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) unmittelbar nach ihrer Entstehung in der **► Transkription**.

i Bei **► Eukaryonten** werden aus dieser prä-mRNA durch **► Spleißen** die Introns entfernt, es entsteht die reife mRNA.

Transkriptase, reverse

Englischer Begriff. transcriptase, reverse

Definition. In **► Retroviren** vorkommendes **► Enzym**, das RNA in DNA umschreiben kann und damit für die Virusvermehrung wichtig ist

i In **► Eukaryonten** ist die reverse Transkriptase Bestandteil der **► Telomerase**, wo sie die im Zuge einer **► Replikation** verkürzten Telomere wieder auf die ursprüngliche Länge verlängert.

Transkription

Englischer Begriff. transcription

Definition. Erster Schritt in der Umsetzung der genetischen Information der DNA in ein Protein

i Bestimmte Abschnitte des Erbgutes werden in die entsprechende RNA-Sequenz umgeschrieben. Wichtigstes **► Enzym** für diesen Ablauf ist die DNA-abhängige RNA-Polymerase.

Transkription, reverse

Englischer Begriff. reverse transcription

Definition. An **► Ribonukleinsäure-Molekülen** erfolgende Synthese von **► cDNA** mit Hilfe des Enzyms reverse Transkriptase

Transkriptionsfaktor

Englischer Begriff. transcription factor

Definition. Generelle Bezeichnung für ein Protein, das in **► Eukaryonten** an der Regulation der **► Transkription** beteiligt ist

Translation

Englischer Begriff. translation

Definition. Von lat.: translatio = Übertragung; 2. Schritt in der Umsetzung der genetischen Information der DNA in ein Protein, wobei ein Übersetzen der RNA-Sequenz in die Aminosäuresequenz erfolgt.

i Die Translation findet an den Ribosomen statt, wobei in der Zelle die meisten intakten Ribosomen wie Perlen einer Kette auf dem mRNA-Fäden aufgereiht sind. Diese Strukturen werden als Polysomen bezeichnet. Die Ribosomen selber bestehen bei ▶ **Eukaryoten** aus zwei verschiedenen Untereinheiten, der sog. 40S- und der 60S-Untereinheit. Diese wiederum bestehen jeweils aus einem Protein- und einem RNA-Anteil, wobei die 40S Untereinheit aus der 18S-RNA, 33 S-Proteinen (S = small) und die 60S Untereinheit aus der 28S- und 5,8S-rRNA sowie 49 L-Proteinen (L = large) zusammengesetzt sind. Wesentliche weitere Bestandteile des Protein-synthetisierenden Systems sind Aminosäure-beladene tRNA-Moleküle.

Translationale Forschung

▶ Translationale (Laboratoriums-) Medizin

Translationale (Laboratoriums-)Medizin

Synonym(e). Translationale Forschung

Englischer Begriff. translational (laboratory-) medicine; translational research

Definition. Translationale Medizin (TM) überführt neue (Grundlagen-) wissenschaftliche Erkenntnisse in einem geordneten Verfahren (z.B. klinische Studien) zur klinischen Anwendung in Diagnose, Therapie und Prävention spezifischer Erkrankungen. TM entwickelt integrative Konzepte, denen zufolge eine strategisch geplante, rasche und konsequente Umsetzung der Grundlagenforschung in die klinische Realität ermöglicht wird.

i Zielsetzung der Translationalen (Labor-) Medizin (TM) ist es, neue Ergebnisse der biomedizinischen Grundlagen- oder Patienten-orientierten Forschung (z.B. Stammzell- und Genomforschung) sowie technologische Innovationen (z.B. Nanotechnologie) für eine Verbesserung der medizinischen Patientenversorgung konsequent und zielgerichtet nutzbar zu machen. Dazu gehören auf labordiagnostischem Sektor beispielsweise Früherkennungsparameter von Tumoren, Infektionen, Entzündungen und ihrer Komplikationen, Krankheitsprädiktoren (z.B. neurodegenerativer und kardiovaskulärer Erkrankungen), innovative Prognoseparameter und Methoden des kontinuierlichen *in situ*-Monitorings von Laborparametern bei Intensivpatienten. TM betreibt konsequent und rasch die „bench-to-bedside“-Forschung und -Entwicklung in einem geordneten, strategischen Evaluationsverfahren (z.B. experimentelle und humane diagnostische oder therapeutische Studien) an der Nahtstelle zwischen wissenschaftlicher Entdeckung und ärztlichem Erfordernis. TM ist für forschungsaktive Universitäten, die innovative Industrie und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen weltweit zu einem zentralen Kooperationsschwerpunkt geworden.

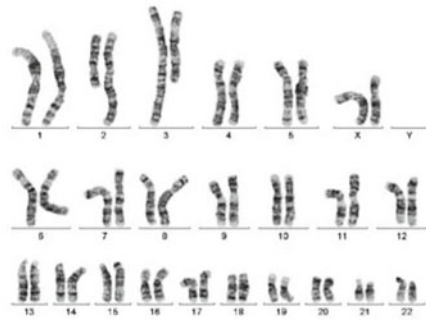
Literatur. Hörig H, Marincola E, Marincola MF (2005) Obstacles and opportunities in translational research. *Nat Med* 11:705–708

Sonntag K-C (2005) Implementations of translational medicine. *J Transl Med* 3:33–35

Translokation

Englischer Begriff. translocation

Definition. Änderungen in der chromosomalen Struktur. Diese Änderung ist durch einen Wechsel in der Position von Chromosomen-Segmenten innerhalb oder zwischen ▶ **Chromosomen** charakterisiert (siehe Abb.).



Translokation · **Abb. 1** Gezeigt ist das Karyogramm einer Patientin mit einer Translokation zwischen einem Chromosom 2 und einem Chromosom 3. Mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. H. M. Schüler, Institut für Humangenetik, RWTH-Universitätsklinikum Aachen.

Transmission

▶ Lambert-Beer Gesetz

Transparenz

▶ Lambert-Beer Gesetz

Transport, aktiver

Englischer Begriff. active transport

Definition. Transport gegen ein Konzentrationsgefälle

i Beim primär aktiven Transport ist die ATP-Spaltung direkt mit dem Transportprozess gekoppelt. Beim sekundär aktiven Transport gehört der ATP verbrauchende Schritt des Transports zu einer anderen Reaktion (z.B. Glukosetransport in die Enterozyten des Dünndarms).

Literatur. Löffler G, Hasilik A (2003) Zelluläre Organellen und Strukturen. In: Löffler G, Petrides P (Hrsg) Biochemie und Pathobiochemie. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 169–205

Transportsysteme für Aminosäuren

Englischer Begriff. transportsystems for amino acids

Definition. Transportsysteme betreffen die transmembranösen Transporte. Man unterscheidet mindestens sieben Transportsysteme mit überlappender Spezifität. Einzelne Aminosäuren werden über denselben Transporter durch die Lipid-Bilayer-Membran geschleust, weshalb die Aufnahmerate nicht nur von der absoluten Konzentration der einzelnen Aminosäure, sondern auch von deren Konzentrationsverhältnis zu der Summe der Konkurrenz-Aminosäuren bestimmt wird.

Pathophysiologische Auswirkungen haben nicht nur genetische Defekte an den Proteinsystemen der Transporteinheit, sondern bei intakter Ausbildung der Transportsysteme demnach auch die kompetitive Massenbelegung durch die verschiedenen Aminosäuren. Erst mit zunehmender Klonierung der codierenden Gene werden präzisere Erkenntnisse über die Regulationsmechanismen der Störung erkennbar werden.

Die Systematik der Transportsysteme richtet sich nach den Aminosäuren, die jeweils über das System durch die Membran aktiv, d.h. gekoppelt an eine Energiequelle geschleußt werden.

Die bisher definierten sieben Systeme des Aminosäuren-transportes sind im adulten System beschrieben:

Transportsysteme für Aminosäuren · Tab. 1

Transportsystem	Bevorzugt transportierte Aminosäuren
L-System	ILE, LEU, VAL PHE, TYR, TRP, MET
Ly-System	LYS, ARG, ORN, HIS
Dicarboxylat-System	Aspartat, Glutamat
A-System	GLY, ALA, SER, PRO, MET
ASCP-System	ALA, SER, CYS, PRO
N-System	GLN, ASN, HIS
Beta-System	β-ALA, Taurin

Die Aminosäuren-Transportsysteme, die mit zunehmender molekularbiologischer Forschung erkennbar geworden sind, haben bisher keine klinische Relevanz erreicht.

Transportzeiten von diagnostischen Proben

Synonym(e). Präanalytische Zeit außerhalb des Labors

Englischer Begriff. transport time

Definition. Als Transportzeit wird die Zeit definiert, die eine diagnostische Probe vom Verlassen des Ortes der Probengewinnung bis zur Registrierung im Labor benötigt.

i Im Zusammenhang mit der Erfassung der einzelnen Zeiten des diagnostischen Prozesses wurde die präanalytische Zeit außerhalb des Labors mit 15–20 % als die größte innerhalb der gesamten Prozesses der Diagnostik (turnaround time TAT) erkannt. Dieser prozentuelle Anteil setzt optimale Organisation und Labornähe voraus, da sonst wesentlich größere Transportzeiten zu erwarten sind. Die Transportzeit beeinflusst das zu erwartende Messergebnis, wenn sie die Zeit der Stabilität des Analyten in der Matrix übersteigt, wenn während des Transports mechanische oder physikalisch chemische Vorgänge die Zusammensetzung der Matrix verändern (z.B. mechanische Hämolyse durch zu heftige Schüttelvorgänge in Rohrpostanlagen, Einfrieren der Blutprobe mit Erzeugung einer Hämolyse bei Durchmessen kalter Zonen während des Transports, Überhitzung der Probe durch unsachgemäße Aufbewahrung während des Transports) oder metabolische Vorgänge in der Probe den zu messenden Analyten vermehren (z.B. Laktat, Ammoniak) oder vermindern (z.B. Glukose oder pCO₂). Daher ist es anzustreben, dass für jeden Analyten die Form der Probe (z.B. Plasma oder Vollblut) und die Temperatur und Zeit während des Transports dem Absender bekannt ist, um entsprechende Massnahmen zur Vermeidung falscher Ergebnisse zu ergreifen. Es wurden internationale Empfehlungen zur Definition der

maximalen Stabilität jedes Analyten veröffentlicht und Massnahmen zur Dokumentation der präanalytischen Zeiten empfohlen.

Literatur. Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W et al. (2005) Die Qualität diagnostischer Proben. 5. Aufl. im Internet unter www.diagnostic.sample.com (deutsch, englisch, spanisch) und als CD-Rom (englisch) in: Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B (Hrsg) Samples: From the Patient to the Laboratory. 3rd edn. Wiley-VCH, Weinheim

Transposon

Definition. DNA-Abschnitt, dem es möglich ist, im ▶ Genom die Position zu verändern oder dessen Kopien an anderen Stellen im Erbgut in die DNA eingefügt werden

i Transposons wurden erstmals 1950 durch Barbara McClintock an Mais und später durch Joshua Lederberg in Bakterien entdeckt (erste Form der sog. Springenden Gene). Durch den Einbau eines Transposons kann die ▶ Nukleotidsequenz eines ▶ Gens zerstört werden (z.B. Löwenmäulchen: Färbung der Blütenblätter/Kelchblätter, transponibles Element verändert Färbung).

Transthyretin

▶ Präalbumin

Transversalbeurteilung

Synonym(e). Querschnittsbeurteilung

Englischer Begriff. cross-sectional, transverse judgement

Definition. Sie erfolgt durch Vergleich des ermittelten Analyseergebnisses mit Beurteilungskriterien, die durch Untersuchung einer Stichprobe aus einer geeigneten Referenzpopulation gewonnen wurden.

i Es gibt zwei Arten der medizinischen Beurteilung von Analyseergebnissen:

- Longitudinalbeurteilung
 - Transversalbeurteilung
- Die Transversalbeurteilung wird bei verschiedenen Fragestellungen angewandt:
- Vergleich des Analyseergebnisses mit dem alters- und geschlechtsentsprechenden Referenzintervall (Referenzbereich). Sie ist die häufigste und typische Vorgehensweise bei der Erstellung einer medizinischen Diagnose. Beispiel: Beurteilung der Glukosekonzentration im Nüchternserum zur Diagnose eines Diabetes mellitus.
 - Vergleich des Analyseergebnisses mit einer Entscheidungsgrenze, die durch andere Kriterien, zum Beispiel atherosklerotische Risikokonstellationen, definiert ist. Beispiel: Beurteilung der Gesamt-Cholesterin- und/oder HDL- und/oder LDL-Cholesterinkonzentration.
 - Vergleich des Analyseergebnisses mit therapeutischen Bereichen oder Intoxikationsgrenzen. Beispiel: Beurteilung von Medikamenten- bzw. Ethanolkonzentrationen.
 - Vergleich mit Entscheidungsgrenzen, die der Therapieoptimierung dienen. Beispiel: Beurteilung der Glykohämoglobinkonzentration (HbA1c) im Vollblut und der Mikroalbuminausscheidung im Urin zur Beurteilung der Einstellungsqualität eines Diabetes mellitus.

Literatur. Stamm D, Büttner J (1995) Beurteilung Klinisch-Chemischer Analyseergebnisse. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart

Transversion

Definition. Ersetzen einer ▶ Purinbase durch eine ▶ Pyrimidinbase, Ersetzen einer Pyrimidinbase durch eine Purinbase.

Tr-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene (ONA)

Trendkontrolle

▶ A-Check · ▶ Plausibilitätsprüfung

Trennflüssigkeit

▶ Stationäre Phase

Trenngel

Synonym(e). Serum- oder Plasmatrenngel

Englischer Begriff. serum or plasma separator gel

Definition. Kunststoffgel, das bei der Zentrifugation von Blut aufgrund seines spezifischen Gewichts zwischen Blutzellen und dem darüber stehenden Plasma/Serum eine für Zellen und wässrige Lösungen dichte Barriere bildet und so erlaubt, ▶ Plasma oder ▶ Serum im Primärrohrchen zu belassen, ohne dass sich ihre Zusammensetzung wesentlich verändert.

i Kunststoffgele wurden neben mechanischen Trennhilfen seit den 60er Jahren verwendet, um Serum oder Plasma während der Zentrifugation vom Blutkuchen zu trennen und eine Verwendung des überstehenden Untersuchungsmaterials ohne die Verwendung eines Sekundärrohrchens zu ermöglichen und die Probe nach der Analyse im Primärrohrchen für längere Zeit ohne Änderungen aufbewahren zu können. Diese Kriterien sind für die derzeit im Handel befindlichen Trenngele für die meisten Analyte erfüllt, wenn die Probe nicht ein zweites mal zentrifugiert wird, nicht eingefroren und nicht über 25 °C erhitzt wird. Einige Trenngele erwiesen sich als Bindungsort für im Blut enthaltene lipophile Medikamente. Daher muss vor Verwendung von Trenngelen für das therapeutische Drug Monitoring die Unschädlichkeit des verwendeten Gels für den zu messenden Stoff nachgewiesen werden. Auch zur Trennung von definierten Zelltypen z.B. für die DNA- oder RNA-Analyse wurden Trenngele entwickelt. Umfangreiche Studien haben die Vorteile der Verwendung von Gelen, aber auch die Grenzen Ihrer Anwendung dokumentiert.

Literatur. Voit R (1993) Plasma-Serum-Unterschiede und Lagerungsstabilität klinisch chemischer Messgrößen bei Verwendung von Plasmatrennröhrchen. Dissertation, München, Ludwig-Maximilians-Universität
Steimer W (2004) Besondere Bedeutung der Präanalytik und Interpretation bei der Bestimmung von Arzneimittelkonzentrationen. Der Bay Int 24:147–157

Trennhilfen

Synonym(e). Ventil-Filter; Kunststoffgranulat, gerinnungsförderndes

Englischer Begriff. separator gel, separator filter, separating plastic granules

Definition. Überbegriff für alle Materialien und Methoden, während oder nach der Zentrifugation die Trennung von Plasma/Serum und Blutkuchen zu sichern, zu beschleunigen oder zu unterstützen.

i Mit steigender Verwendung von Primärrohrchen für die Analyse von Serum- und Plasmapbestandteilen sowie für die Aufbewahrung des Untersuchungsmaterials wurde es notwendig, die Trennung von Plasma/Serum vom Blutkuchen zu sichern, um spätere Vermischungen von Zellbestandteilen mit der abgetrennten analytischen Probe zu verhindern. Dies wurde durch die Einführung von Plastikgefäßen mit verminderter Gerinnungszeit noch beschleunigt. Folgende Verfahren sind derzeit noch in weltweiter Verwendung:

- Plastikgranula, die sich während der Zentrifugation zwischen Blutkuchen und Serum einfügen und beide Schichten trennen ohne eine dichte Barriere zu bilden. Daher sind diese Trenner für die längere Aufbewahrung von Proben nicht geeignet. Gleichzeitig haben die Hersteller dieses Verfahren kombiniert mit einem Gerinnungsförderer, meist in Form von Kaolinpulver, das den Plastikkörnern anhaftet
- Trenngele, die sich im Röhrchenboden befinden und beim Zentrifugieren zwischen Blutkuchen und Plasma/Serum eine bei Raumtemperatur dichte Barriere bilden (siehe Trenngel)
- Ventil-Filter, welche nach der Zentrifugation und Öffnung des Röhrchens manuell auf die Plasma-/Serumschicht aufgedrückt werden und eine stabile Trennphase erzeugen, die während Transport, Analyse und Aufbewahrung der Proben den Überstand sicher abtrennt vom Blutkuchen.

Literatur. Aktuelle Produktkataloge der Firmen BD, Kabe, Greiner, Sarstedt und Terumo

Trennleistung

▶ Trennvermögen

Trennschärfe

▶ Auflösung · ▶ Trennvermögen

Trennstrecke

▶ Dünnschichtchromatographie

Trennvermögen

Synonym(e). Trennleistung; Trennschärfe

Englischer Begriff. separation efficiency

Definition. Im klinisch-chemischen Labor zumeist im Zusammenhang mit der Leistungsfähigkeit einer chromatographischen Trennung von Substanzgemischen benutzter Begriff. Beschreibt die Trennleistung einer chromatographischen Säule und entspricht der Zahl ihrer sog. theoretischen Böden (= Ebenen der Gleichgewichtseinstellung der Analytkonzentration in stationärer und mobiler Phase).

i Zur Berechnung der Zahl der theoretischen Böden (Bodenzahl N) werden verschiedene Formeln verwendet. Bei gegebener Säulenlänge L lässt sich die Höhe eines theoretischen Bodens (Bodenhöhe H) über $H = L/N$ ermitteln. Je kleiner H, desto schärfer die Signale (▶ Peak) im ▶ Chromatogramm und desto besser die Signaltrennung, d.h. desto größer die Trennleistung der Säule.

Von großer Bedeutung für das Trennvermögen einer chromatographischen Säule ist die Gleichförmigkeit des die ▶ stationäre Phase bildenden Packungsmaterials und dessen (konstante) Packungsdichte. Sie beeinflussen die Wanderung der Analyte durch Poren und Kanäle der stationären Phase, die Molekulardiffusion bei kleinen Elutionsgeschwindigkeiten und den Massentransfer bei hohen Durchflussgeschwindigkeiten mit unvollständiger

Gleichgewichtseinstellung zwischen mobiler und stationärer Phase und damit auch die Bodenhöhe H. Diese Einflussgrößen werden in der van Deemter Gleichung berücksichtigt (s. Lehrbücher der Chromatographie).

Literatur. Etre LS (1993) Nomenclature for Chromatography. Pure Appl Chem 65:819–872

Trennzone-Antikörper

► Midbody-Antikörper

TRF

► Thyreotropin-Releasing-Hormon

TR-FIA

► Time resolved fluorescence immunoassay

TRH

► Thyreotropin-Releasing-Hormon

TRH-Test

Synonym(e). Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test; TSH-Stimulation

Englischer Begriff. thyreotropin-releasing hormone test

Definition. Der TRH-Test überprüft die Reaktion von ► Thyreotropin (TSH) auf das im Hypothalamus gebildete Thyreotropin Releasing-Hormon (TRH).

Durchführung. Durchführung:

- Blutentnahme zur basalen TSH-Bestimmung
- Intravenöse Verabreichung von 200 µg TRH (für Kinder 7 µg/kg Körpergewicht)
- Oder: Nasale Applikation von je einem Sprühstoß zu 1 mg TRH in jedes Nasenloch mit einem speziellen Applikator
- Nach 30 Min. 2. Blutentnahme zur TSH-Bestimmung

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. ► Thyreotropin

Präanalytik.

- siehe TSH
- Applikation von Kortikoiden, Estrogenen, L-Dopa, Salicylate und Bromocriptin können zu negativen Testergebnissen führen
- Während einer Thyroxin-Substitutionstherapie ist der TRH-Test nicht auswertbar.

TRH-Test · Tab. 1

TSH-Anstieg nach TRH-Gabe	Interpretation
TSH-Anstieg um 2,5–20 mIU/l	● Euthyreose
TSH-Anstieg unter 2,5 mIU/l	● Primäre Hyperthyreose bzw. ● Sekundäre, hypophysäre Hypothyreose
TSH-Anstieg über 20 mIU/l	● Primäre Hypothyreose
Kein TSH-Anstieg (< 2,5 mIU/l) bei intakter Schilddrüsenfunktion, bedingt durch andere Erkrankungen und Störeinflüsse	● Akromegalie, ● Cushing-Syndrom ● Leber- und Nierenfunktionsstörungen ● Medikamenteneinflüsse: Glukokortikoide

Analytik. ► Thyreotropin

Referenzbereich — Erwachsene.

TSH-Anstieg um 2,5–20 mIE/L

Referenzbereich — Kinder.

TSH-Anstieg um 2,5–20 mIE/L

Indikation.

- Verdacht auf Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz verbunden mit einer Störung der TSH-Sekretion, häufig gemeinsam mit weiteren Störungen anderer Proteohormone
- Verdacht auf subklinische Hyper- oder Hypothyreose

Kontraindikation(en). Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Epilepsie, zerebrales Krampfleiden, schwere obstruktive Atemwegserkrankungen, Schwangerschaft.

Nebenwirkung(en). selten:

- Flush-Symptome
- Krampfanfälle und Bewusstlosigkeit bei Patienten mit großen Hypophysentumoren
- Allergische Reaktionen

Interpretation. S. Tabelle 1.

Diagnostische Wertigkeit. Mit der Einführung hochsensitiver TSH-Bestimmungen wurde die Anwendung des TRH-Testes in den letzten Jahren stark zurückgedrängt. Er hat heute nur noch bei selteneren Problemfällen eine Berechtigung. Hierzu gehören die isolierte TSH-Insuffizienz, Thyrotropinome sowie die Schilddrüsenhormon-Resistenz.

Literatur. Hartoft-Nielsen ML, Lange M, Rasmussen AK et al (2004) Thyrotropin-releasing hormone stimulation test in patients with pituitary pathology. Horm Res 61:53–57

Allahabadia A, Weetman AP (2003) Dynamic thyroid stimulating hormone tests: do they still have a role? J Endocrinol Invest. 26(7 Suppl):31–38

Triacylglycerin

► Triglyzeride

Triglyzeride

Synonym(e). Triacylglycerin

Englischer Begriff. triglyceride

Definition. Ester aus Glycerin und drei meist mittel- bis langkettigen Fettsäuren.

Molmasse. Hängt von der Fettsäurezusammensetzung ab.

Triglyceridlipase

Synonym(e). Lipase

Englischer Begriff. triglyceride lipase

Definition. Unter diesem Begriff werden intra- und extrazelluläre Enzyme zusammengefasst, die freie Fettsäuren aus Triglyceriden hydrolytisch abspalten können.

i Verschiedene Triglyceridlipasen sind physiologische bedeutsam. Dazu gehören die Lipoproteinlipase, die hepatische Lipase, die pankreatische Lipase sowie die hormonsensitive Lipase in Adipozyten.

Triglycerid-Transferprotein, mikrosomales

Synonym(e). Mikrosomales Triglycerid-Transferprotein

Englischer Begriff. microsomal triglyceride transfer protein

Definition. Transferprotein, das neutrale Lipide zwischen Membranen und Lipoproteinpartikeln, vor allem neu synthetisierte VLDL (Leber) bzw. Chylomikronen (Darm), transferiert.

i MTP ist ein mikrosomal lokalisiertes heterodimeres Protein, das neutrale Lipide transportiert. Es besteht aus einer großen 97 kD Untereinheit, die für die Aktivität entscheidend ist und einer 55 kD Einheit, die identisch mit der Proteindisulfidisomerase ist. Die Lipidtransfer-Aktivität ist unverzichtbar für die normale Synthese triglyceridreicher Lipoproteine. Genetische Defekte der 97 kD Untereinheit führen zur A- β -lipoproteinämie, einer autosomal rezessiven Erkrankung, bei der die ApoB-haltigen Lipoproteine fehlen mit der Folge eines gestörten Transportes von Neutralfetten und fettlöslichen Vitaminen.

Literatur. Hussain MM, Shi J, Dreizen P (2003) Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly. *J Lipid Res* 44:22–32

Triiodthyronin

Synonym(e). T3

Englischer Begriff. triiodothyronine

Definition. Triiodthyronin wird in der Schilddrüse gebildet und gehört zu den lebenswichtigen Hormonen, da es gemeinsam mit dem Thyroxin den Stoffwechsel nahezu sämtlicher Körperorgane reguliert. Auf zellulärer Ebene steigern sie den Sauerstoffverbrauch und die Wärmeproduktion. Sie zeichnen für die geistige und körperliche Entwicklung und das Wachstum des gesamten Organismus verantwortlich.

Schilddrüsenfunktionsstörungen werden vom **► freien Triiodthyronin (FT3)** mit einer höheren diagnostischen Sensitivität angezeigt, sodass Bestimmungen des Gesamt-T3 zunehmend seltener durchgeführt werden.

Struktur. 0-(4-Hydroxy-3-iodophenyl)-3,5-diiodo-L-tyrosin, C₁₅H₁₂I₃NO₄

Molmasse. 651,0 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.

Biosynthese

Das mit der Nahrung aufgenommene Iod wird im Dünndarm als Iodid resorbiert. Über die Blutbahn gelangt das

Iodid in die Schilddrüse. Dieser Iodidtransport in die Schilddrüse kann durch hochdosierte Iodapplikationen gehemmt werden (Wolff-Chaikoff-Effekt). Zum anderen kann dieser Iodidtransport auch kompetitiv im Rahmen der Therapie durch Perchlorat gehemmt werden.

In der Schilddrüse wird das Iodid mit Hilfe der Schilddrüsenperoxidase (TPO) und H₂O₂ oxidiert und in Tyrosylreste des Thyreoglobulins eingebaut.

Es entstehen inaktive Hormonvorläufer, das 3-Monoiodtyrosin und das 3,5-Diiodtyrosin. Durch Kopplung dieser beiden Substanzen über eine oxidative Kondensation entstehen die Schilddrüsenhormone Thyroxin (Tetraiodthyronin, T₄) und das Triiodthyronin (T₃). Während das T₄ komplett in der Schilddrüse synthetisiert wird, kommt das T₃ nur zu 20 % aus der Schilddrüse und ca. 80 % werden in extraglandulären Geweben durch enzymatische Abspaltung eines Iodatoms gebildet.

Die Schilddrüse ist in der Lage, Schilddrüsenhormone als Anpassung an eine unregelmäßige Iodaufnahme bis zu 2 Monate zu speichern.

Transport

Die Schilddrüsenhormone werden in das Blut abgegeben und unmittelbar an folgende Transportproteine mit abfallender Affinität gebunden: thyroxinbindendes Globulin (TBG), T₄-bindendes Präalbumin (Transthyretin, TTR), Albumin und in geringem Maße das High-density-Lipoprotein. Nur 0,03% der Schilddrüsenhormone liegen in freier, ungebundener Form vor. Dieser freie Anteil ist biologisch aktiv und korreliert deshalb deutlich besser mit der aktuellen Stoffwechsellage als die Gesamtkonzentrationen.

Durch die Proteinbindung der Schilddrüsenhormone wird eine rasche Ausscheidung verhindert.

Metabolismus

Im Rahmen des Stoffwechsels in den Zellen wird von 30 % des T₄-Anteils ein Iodatom abgespalten (Monodeiodierung) und es entsteht daraus T₃. Daneben wird durch eine spezielle Monodeiodierung an der Position 5 des inneren T₄-Ringes ein Iodatom abgespalten, wodurch das sogenannte reverse T₃ (rT₃) entsteht, dass biologisch inaktiv ist.

Durch weitere Abspaltungen von Iodatomen entstehen schließlich iodfreie Thyroninkerne.

Die einzelnen Monodeiodierungen benötigen verschiedene Deiodinasen. Das Isoenzym I aus der Leber und der Niere bewirkt die Konversion des T₄ zum T₃. Diese Deiodase wird durch die Schilddrüsenhormone, durch Selen und TSH stimuliert, und gehemmt durch Fasten, schwere Erkrankungen sowie Zytokine.

Die Typ II-Deiodase bildet T₃ in der Hypophyse, im Zentralnervensystem, der Plazenta und im Fettgewebe, Typ III kommt im ZNS vor.

Ein anderer Stoffwechselweg (20 % der Schilddrüsenhormone) ist die Konjugation von T₄ und T₃ mit Glukuronat und Sulfat in der Leber. Diese Konjugate werden über die Galle ausgeschieden oder weiter deiodiert.

Halbwertszeit. 19 Std.

Funktion und Pathophysiologie. Die Schilddrüsenhormone besitzen auf Grund ihrer zahlreichen Wirkungen auf zentrale Stoffwechsellvorgänge eine herausragende Bedeutung.

- Die Schilddrüsenhormone zeichnen für ein normales Wachstum verantwortlich. Bereits in der Fetalzeit kann eine Unterfunktion der Schilddrüse zu einer verminderten Gehirnentwicklung führen, die bei unbehandeltem Schilddrüsenhormonmangel in der Neugeborenenphase einen irreversiblen Kretinismus entwickeln kann
- Umgekehrt führt eine Überangebot an Schilddrüsenhormonen in der Neugeborenenphase zu einem ver-

stärktem Wachstum mit einem verspätetem Schluss der Epiphysenfugen

- Innerhalb des Kohlenhydratstoffwechsels bewirken Schilddrüsenhormone sowohl eine Steigerung der Glukoneogenese als auch einem gesteigerten Kohlenhydratabbau. Zum anderen ziehen Schilddrüsenhormone eine ansteigenden Insulinbedarf nach sich
- Im Fettstoffwechsel führen erhöhte Schilddrüsenhormone zu einem beschleunigten Abbau von Speicherfetten und einem Cholesterinabfall
- Erhöhte Schilddrüsenhormonwerte bewirken im Proteinstoffwechsel einen verstärkten Proteinabbau
- Im Knochenstoffwechsel spielen Schilddrüsenhormone für eine normale Skelettreifung eine primäre Rolle. Eine Unterfunktion der Schilddrüse bewirkt eine verzögerte Skelettreifung
- Am Herzmuskel bewirken die Schilddrüsenhormone eine Steigerung der Kontraktilität des Myokards, ein erhöhtes Schlagvolumen mit einer erhöhten Schlagfrequenz. Im Rahmen der Schilddrüsenüberfunktion können sich Extrasystolen, Vorhofflimmern und Angina pectoris entwickeln
- Abnorme Schilddrüsenhormonkonzentrationen können zu Gonadenfunktionsstörungen führen
- Im zentralen Nervensystem können abnormale Schilddrüsenhormone zu Veränderungen der Sehnenreflexe führen
- Die Angriffspunkte für die Wirkungen der Schilddrüsenhormone liegen: im Zellkern mit 2 funktionellen T3-Rezeptoren, hTR α und hTR β , an den Mitochondrien und an der Zellmembran.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität.

Triiodthyronin - Tab. 1

	20–25 °C	4–8 °C	–20 °C
Blut	1 d		
Serum, Plasma	1 d	14 d	3 m

Präanalytik. Medikamenten-Einflüsse:

Triiodthyronin - Tab. 2

Erhöhte T3-Werte	Schilddrüsenhormone, Salizylate, Phenylbutazon, Diclofenac, Furosemid, erhöhte Konzentrationen an Transportproteinen (Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva)
Erniedrigte T3-Werte	Thyreostatika, Glukokortikoide, Amiodaron, Propranolol, schwere extrathyreoidale Erkrankungen, jodhaltige Röntgenkontrastmittel, hochdosierte Iodgaben (Verminderung der Konversion von T4 zu T3), erniedrigte Konzentrationen an Transportproteinen

Analytik. ► Immunoassay

Konventionelle Einheit. µg/L

Internationale Einheit. nmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

µg/L \times 1,54 = nmol/L

Referenzbereich — Erwachsene. 1,4–2,8 nmol/L

Referenzbereich — Kinder.

Triiodthyronin - Tab. 3

Alter	Triiodthyronin (T3) nmol/L
Nabelschnurblut	0,6–2,0
1. + 2.Tag	1,2–4,0
3.–30. Tag	1,1–3,1
1.–12. Monat	1,7–3,5
1.–7. Jahr	1,8–3,1
7.–13. Jahr	1,7–3,1
13.–18. Jahr	1,5–2,8

Indikation.

- Bestätigung einer Hyperthyreose bei erniedrigtem TSH
- Verlaufskontrolle der Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie
- Low-T3-Syndrom

Interpretation.

Triiodthyronin - Tab. 4

Triiodthyronin (T3)	Interpretation (bei normaler Proteinbindung)
Normal	<ul style="list-style-type: none"> ● Euthyreose, Iodmangelstruma ● Latente Hyperthyreose ● Hypothyreose, verstärkte Umwandlung von T4 in T3
Erhöht	<ul style="list-style-type: none"> ● Hyperthyreose ● Isolierte T3-Hyperthyreose (5–10 %) ● Einnahme von T3-haltigen Medikamenten
Erniedrigt	<ul style="list-style-type: none"> ● Ausgeprägte Hypothyreose, bei latenter Hypothyreose sogar T3-Erhöhung ● Chronisch Schwerkranke, ältere Menschen ● Low-T3-Syndrom mit verminderter Umwandlung von T4 zu T3 und Anstieg des reverse-T3

Diagnostische Wertigkeit. Die T3-Werte sind von der Konzentration der Bindungsproteine abhängig, die Werte des freien T3 nicht. Aus diesem Grund wird die Bestimmung des Gesamt-T3 in zunehmenden Ausmaß durch die Bestimmung des FT3 (freies T3) ersetzt.

Literatur. Thomas L (2005) Labor und Diagnose, 6.Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, 1376–1405
Lehnert H (Hrsg) (2003) Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Triiodthyronin, freies

Synonym(e). FT3; T3, freies; Liothyronin

Englischer Begriff. triiodothyronine, liothyronine

Definition. Das freie Triiodthyronin wird in der Schilddrüse gebildet und gehört zu den lebenswichtigen Hor-

monen, da es gemeinsam mit dem freien Thyroxin den Stoffwechsel nahezu sämtlicher Körperorgane reguliert. Auf zellulärer Ebene steigern sie den Sauerstoffverbrauch und die Wärmeproduktion. Sie zeichnen für die geistige und körperliche Entwicklung und das Wachstum des gesamten Organismus verantwortlich.

Struktur. 0-(4-Hydroxy-3-iodophenyl)-3,5-diiodo-L-tyrosin, C₁₅H₁₂I₂NO₄

Molmasse. 651,0 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.

Biosynthese

Das mit der Nahrung aufgenommene Iod wird im Dünndarm als Iodid resorbiert. Über die Blutbahn gelangt das Iodid in die Schilddrüse. Dieser Iodidtransport in die Schilddrüse kann durch hochdosierte Iodapplikationen gehemmt werden (Wolff-Chaikoff-Effekt). Zum anderen kann dieser Iodidtransport auch kompetitiv im Rahmen der Therapie durch Perchlorat gehemmt werden.

In der Schilddrüse wird das Iodid mit Hilfe der Schilddrüsenperoxidase (TPO) und H₂O oxidiert und in Tyrosylreste des Thyreoglobulins eingebaut.

Es entstehen inaktive Hormonvorläufer, das 3-Monoiodtyrosin und das 3,5 Diiodtyrosin. Durch Kopplung dieser beiden Substanzen über eine oxidative Kondensation entstehen die Schilddrüsenhormone Thyroxin (Tetraiodthyronin, T₄) und das Triiodthyronin (T₃). Während das T₄ komplett in der Schilddrüse synthetisiert wird, kommt das T₃ nur zu 20 % aus der Schilddrüse und ca. 80 % werden in extraglandulären Geweben durch enzymatische Abspaltung eines Iodatoms gebildet.

Die Schilddrüse ist in der Lage, Schilddrüsenhormone als Anpassung an eine unregelmäßige Iodaufnahme bis zu 2 Monate zu speichern.

Transport

Die Schilddrüsenhormone werden in das Blut abgegeben und unmittelbar an folgende Transportproteine mit abfallender Affinität gebunden: thyroxinbindendes Globulin (TBG), Albumin und in geringem Maße das High-density-Lipoprotein. Nur 0,03 % der Schilddrüsenhormone liegen in freier, ungebundener Form vor. Dieser freie Anteil ist biologisch aktiv und korreliert deshalb deutlich besser mit der aktuellen Stoffwechsellaage als die Gesamtkonzentrationen.

Durch die Proteinbindung der Schilddrüsenhormone wird eine rasche Ausscheidung verhindert.

Metabolismus

Im Rahmen des Stoffwechsels in den Zellen wird von 30 % des T₄-Anteils ein Iodatom abgespalten (Monodeiodierung) und es entsteht daraus T₃. Daneben wird durch eine spezielle Monodeiodierung an der Position 5 des inneren T₄-Ringes ein Iodatom abgespalten, wodurch das sogenannte reverse T₃ (rT₃) entsteht, dass biologisch inaktiv ist.

Durch weitere Abspaltungen von Iodatomem entstehen schließlich iodfreie Thyroninkerne.

Die einzelnen Monodeiodierungen benötigen verschiedene Deiodinasen. Das Isoenzym I aus der Leber und der Niere bewirkt die Konversion des T₄ zum T₃. Diese Deiodase wird durch die Schilddrüsenhormone, durch Selen und TSH stimuliert, und gehemmt durch Fasten, schwere Erkrankungen sowie Zytokine.

Die Typ II – Deiodase bildet T₃ in der Hypophyse, im Zentralnervensystem, der Plazenta und im Fettgewebe, Typ III kommt im ZNS vor.

Ein anderer Stoffwechselweg (20 % der Schilddrüsenhormone) ist die Konjugation von T₄ und T₃ mit Glukuronat und Sulfat in der Leber. Diese Konjugate werden über die Galle ausgeschieden oder weiter deiodiert.

Halbwertszeit. Das T₃ ist im Blut an Transportproteine gebunden. Hierdurch beträgt die Halbwertszeit 19 Std. Für das freie T₃ liegen keine verlässlichen Angaben vor.

Funktion und Pathophysiologie. Die Schilddrüsenhormone besitzen auf Grund ihrer zahlreichen Wirkungen auf zentrale Stoffwechselvorgänge eine herausragende Bedeutung.

- Die Schilddrüsenhormone zeichnen für ein normales Wachstum verantwortlich. Bereits in der Fetalzeit kann eine Unterfunktion der Schilddrüse zu einer verminderten Gehirnreifung führen, die bei unbehandeltem Schilddrüsenhormonmangel in der Neugeborenenphase einen irreversiblen Kretinismus entwickeln kann
- Umgekehrt führt eine Überangebot an Schilddrüsenhormonen in der Neugeborenenphase zu einem verstärktem Wachstum mit einem verspätetem Schluss der Epiphysenfugen
- Innerhalb des Kohlenhydratstoffwechsels bewirken Schilddrüsenhormone sowohl eine Steigerung der Glukoneogenese als auch einem gesteigerten Kohlenhydratabbau. Zum anderen ziehen Schilddrüsenhormone einen ansteigenden Insulinbedarf nach sich
- Im Fettstoffwechsel führen erhöhte Schilddrüsenhormone zu einem beschleunigten Abbau von Speicherfetten und einem Cholesterinabfall.
- Erhöhte Schilddrüsenhormonwerte bewirken im Proteinstoffwechsel einen verstärkten Proteinabbau
- Im Knochenstoffwechsel spielen Schilddrüsenhormone für eine normale Skelettereifung eine primäre Rolle. Eine Unterfunktion der Schilddrüse bewirkt eine verzögerte Skelettereifung
- Am Herzmuskel bewirken die Schilddrüsenhormone eine Steigerung der Kontraktilität des Myokards, ein erhöhtes Schlagvolumen mit einer erhöhten Schlagfrequenz. Im Rahmen der Schilddrüsenüberfunktion können sich Extrasystolen, Vorhofflimmern und Angina pectoris entwickeln
- Abnorme Schilddrüsenhormonkonzentrationen können zu Gonadenfunktionsstörungen führen
- Im zentralen Nervensystem können abnormale Schilddrüsenhormonwerte zu Veränderungen der Sehnenreflexe führen
- Die Angriffspunkte für die Wirkungen der Schilddrüsenhormone liegen: im Zellkern mit 2 funktionellen T₃-Rezeptoren, hTRalpha und hTRbeta, an den Mitochondrien und an der Zellmembran.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität.

Triiodthyronin, freies · Tab. 1

	20–25 °C	4–8 °C	–20 °C
Blut	1 d		
Serum, Plasma	1 d	14 d	3 m

Präanalytik. Medikamenten-Einflüsse:

Triiodthyronin, freies · Tab. 2

Erhöhte FT ₃ -Werte:	Schilddrüsenhormone, Salizylate, Phenylbutazon, Diclofenac, Furosemid
Erniedrigte FT ₃ -Werte:	Thyreostatika, Glukokortikoide, Amiodaron, Propranolol

Analytik. ► Immunoassay

Konventionelle Einheit. ng/L

Internationale Einheit. pmol/L

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.
ng/L \times 1,536 = pmol/L

Referenzbereich — Erwachsene. 2,5–5,2 pmol/L FT3.

Referenzbereich — Kinder.

Triiodthyronin, freies · Tab. 3

Alter	FT3 [pmol/L]
Nabelschnurblut	1,6–3,2
1.–2. Tag	5,2–14,3
3–30 Tage	4,3–10,6
1–12 Monate	5,1–10,0
1–7 Jahre	5,2–10,2
7–13 Jahre	6,2–9,5
13–18 Jahre	5,2–8,6

Indikation.

- Nachweis einer manifesten, primären Hyperthyreose
- Nachweis einer isolierten T3-Hyperthyreose
- Verdacht auf Low-T3-Syndrom
- Nachweis einer Hyperthyreose unter Amiodarontherapie

Interpretation. n = normal; + erhöht; – erniedrigt;

Triiodthyronin, freies · Tab. 4

TSH	FT4	FT3	
n			Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung
–	+	+	Manifeste primäre Hyperthyreose
+	–	–,n,+	Manifeste primäre Hypothyreose
+			Neugeborenen-Screening auf angeborene Hypothyreose (TSH < 50 mIU/L)

Interpretation weiterer Befundkonstellationen

S. Tabelle 5, nächste Seite

Diagnostische Wertigkeit.

- FT3 besitzt eine hohe klinische Relevanz zum Nachweis einer isolierten T3-Hyperthyreose mit FT4-Werten im Referenzbereich
- Im Vergleich zur Gesamt-T3-Bestimmung liefern FT3-Befunde bei Patienten mit pathologisch veränderten Konzentrationen der Transportproteine (TBG etc.) deutlich höhere diagnostische Sensitivitäten
- Durch die frühere Konzentrationsveränderung im Vergleich zum FT4 dient die FT3-Bestimmung zur Frühdiagnostik der Hyperthyreose (gemeinsam mit TSH) einerseits sowie des Low T3-Syndroms andererseits.

Literatur. Lehnert H (Hrsg) (2003) Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Demers LM, Spencer CA (2002) National Academy of Clinical Biochemistry, Washington (NACB) – Laboratory Medicine Practice Guidelines (LMPG) – Laboratory Sup-

port for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. AACC Press, Washington DC. <http://www.nacb.org/>

Triiodthyronin, reverses

Synonym(e). rT3; Reverses Triiodthyronin (rT3)

Englischer Begriff. reverse T3, reverse triiodothyronine

Definition. Reverse Triiodthyronin (rT3) ist im Gegensatz zum ▶ Triiodthyronin (T3) ein biologisch inaktiver Metabolit, der durch Monodeiodierung des Schilddrüsenhormons ▶ Thyroxin gebildet wird. Es wird bei einem geringen Bedarf an biologisch aktivem T3 als physiologischer Schutzmechanismus in erhöhtem Ausmaß produziert. Bei Schwerkranken wird durch die Absenkung des biologisch aktiven T3 der Energiekonsum der Peripherie gedrosselt.

Die rT3-Bestimmung dient zur Abklärung der Ursache niedriger FT3-Konzentrationen beim Low-T3-Syndrom.

❗ Reverse T3 (rT3) wird vorwiegend extrathyreoidal durch Abspaltung eines Iodatoms aus Thyroxin (T4) mit Hilfe der 5-Deiodase gebildet. Das Reverse T3 stellt eine zu Triiodthyronin(3,4,3'-T3) struktur-isomere Verbindung (3,3'5'-T3) dar. Es werden ca. 35 µg rT3 pro Tag gebildet. Die Halbwertszeit beträgt 4 Std. rT3 besitzt keine biologische Aktivität.

Indikationen:

Bei schweren extrathyreoidalen Allgemeinerkrankungen, wie z.B. bei der terminalen Niereninsuffizienz, Tumorerkrankungen, Leberzirrhose und dem hepatozellulären Karzinom, septischer Schock sinkt die biologisch aktive T3-Konzentration als physiologischer Schutzmechanismus ab, wobei die Umwandlung des Thyroxins vorwiegend zum inaktiven rT3 umgelenkt wird. Dieses Low-T3-Syndrom mit erhöhten rT3-Werten wird neben schweren Erkrankungen auch beim Fasten mit Kohlenhydratentzug, bei Operationen sowie im Zusammenhang mit Medikamenten-Einnahmen (Kortikosteroiden, Amiodaron, β-Rezeptorenblocker) beobachtet.

Während des akuten Myokardinfarktes kommt es zur Down-Regulation der Schilddrüsenhormone mit einem Abfall des T3 um ca. 20 %, des TSH um ca. 50 % und einem kompensatorischen Anstieg des biologisch inaktiven rT3 um ca. 22 %. Des Weiteren waren stark erhöhte rT3-Werte über 410 pmol/l mit einem Anstieg des Mortalitätsrisikos innerhalb eines Jahres nach dem Herzinfarkt assoziiert und könnten zur Risikoeinschätzung verwendet werden. Diese Ergebnisse bedürfen noch der Bestätigung mit größeren Patientenkollektiven.

In der Routinediagnostik besitzt die rT3-Bestimmung eine geringe diagnostische Relevanz. Es wird in der biomedizinischen Forschung bei spezialisierten Fragestellungen eingesetzt, wie z.B. als Messgröße für den Metabolismus der Schilddrüsenhormone.

Analytik: ▶ Radioimmunoassay

Referenzbereich im Serum: 139–300 pmol/L

Literatur. Friberg L, Werner S, Eggertsen G et al (2002) Rapid Down-Regulation of Thyroid Hormones in Acute Myocardial Infarction: is it Cardioprotective in Patients with Angina? Arch Intern Med 162:1388–1394
Sorrillo F, Mazziotti G, Carbone A et al (2003) Increased Serum Reverse Triiodothyronine Levels at Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Compensated HCV-Related Liver Cirrhosis. Clin Endocrinol 58:207–212

3,4,5-Trimethoxyphenethylamin

▶ Mescaline

Triiodthyronin, freies - Tab. 5

TSH	FT4	FT3	Mögliche Ursache	Aktivitäten
+	n	n	1) Subklinische Hypothyreose 2) Thyroxintherapie: Dosis zu niedrig oder mangelnde Compliance 3) Persistierende TSH-Erhöhung in den ersten 6–8 Wochen der Thyroxin-Therapie bei Hypothyreose 4) HAMA-Störung	1) Schilddrüsen-Antikörper: + ? 2) T4-Dosis erhöhen bzw. Compliance verbessern 3) TSH-Wiederholungsmessung nach 2–4 Wochen 4) Anderen TSH-testkit wählen (ohne HAMA-Störung)
+	+	+	TSH-produzierendes Hypophysenadenom	Hypophysenuntersuchung mit bildgebenden Verfahren, TRH-Test
n	+	+	1) Thyroxin-Therapie 2) Antikörper-Interferenzen: T4- bzw. T3-Antikörper, Rheumafaktor	1) Therapiekontrolle mit TSH 2) T4- bzw. T3-AK-Bestimmung
n	-	-	1) Zentrale Hypothyreose (Hypophyseninsuffizienz) 2) Verringerte Bioaktivität des TSH 3) Schwangerschaft: 2. und 3. Trimester	1) Bildgebende Untersuchung 2) TRH-Test (TSH-Anstieg < 200 %) 3) Verwendung schwangerschaftsspezifischer Referenzwerte
-	n	n	1) Subklinische Hyperthyreose 2) In den ersten 2–3 Monaten nach Therapiebeginn der Hyperthyreose 3) Medikamentenstörung: Glukokortikoide, Dopamin	1) Bildgebende Verfahren: Autonomie? 2) Verwendung von FT4 und FT3 zur Therapiekontrolle 3) Absetzen der Medikamente, wenn möglich
-	-	+	Überdosierung mit T3-haltigen Medikamenten (T3-Thyreotoxikose)	Dosisanpassung mit TSH-Kontrolle

Trinder-Reaktion

Synonym(e). Salicylate, Schnellnachweis mit Trinder-Reagenz

Englischer Begriff. Trinder reaction, Trinder reagent, Trinder method

Definition. Bezeichnung für den von P. Trinder 1954 beschriebenen schnellen Nachweis von Salicylaten in biologischen Flüssigkeiten mit Hilfe von Fe^{3+} -Ionen sowie Oberbegriff für quantitative Analysen von Substraten und Stoffwechsellendprodukten auf der Basis einer Peroxidase-katalysierten oxidativen Kopplung von Phenol und 4-Aminophenazon (Trinder-Methode).

i Nachweis der Salicylate:

40 g HgCl_2 und 40 g $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ werden in 1000 mL Wasser (mit 10 mL konzentrierter HCL) gelöst (Trinder-Reagenz). Zum Salicylat-Nachweis werden 2 ml Trinder-Reagenz und 0,2 mL Probe gemischt und zentrifugiert. In Gegenwart von Salicylsäure färbt sich der Überstand violett.

Obwohl eine Vielzahl von Verbindungen mit Fe^{3+} -Ionen farbige Reaktionsprodukte bildet, ist der Salicylat-Nachweis im Plasma für eine erste Übersichtsanalyse recht spezifisch. Bei Einsatz von Urin ist die Spezifität herabgesetzt, u. a. in Gegenwart von Phenothiazinen (die im Urin höhere und damit für die Interferenz relevante Konzentrationen im Vergleich zu Plasma erreichen).

Substratbestimmung mit der Trinder-Methode

In einem ersten Reaktionsschritt wird durch enzymatische Umsetzung des Analyten (z. B. Oxidation von Glukose mit Glukoseoxidase) u. a. Wasserstoffperoxid gebildet, der unter der Wirkung von Peroxidase mit Phenol und 4-Aminophenazon zu einem Farbkomplex und Wasser weiterreagiert. Die Farbintensität des Reaktionsansatzes wird spektrometrisch gemessen und über geeignete Kalibrationsfunktionen der Analytkonzentration zugeordnet. Es

sind Modifikationen u. a. für die Bestimmung von Harnsäure und Kreatinin bekannt.

Literatur. Trinder P (1954) Rapid determination of salicylate in biological fluids. *Biochem. J.* 57:301–303.
Sonnenwirth AC, Jarett L (eds) (1980) *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis*. CV Mosby, St. Louis

Trinukleotid-Expansionen

Definition. Variable Bereiche von aufeinanderfolgenden identischen Sequenzen aus drei ► Nukleotiden

i Solche Trinukleotid-Expansionen wurden in den letzten Jahren in Zusammenhang mit der Pathogenese von einigen genetisch bedingten Krankheiten gebracht. In den meisten Fällen besitzt das ► Wildtyp-► Allel eine relativ geringe Anzahl dieser Repetitionen und bei erkrankten Menschen beobachtet man eine erhöhte Anzahl. Als mögliche Ursache für die Erweiterung der Trinukleotidsequenzen werden Ungenauigkeiten bei der DNA-► Replikation oder ein ungleiches ► Crossing-over diskutiert.

Literatur. Wells RD (1996) Molecular Basis of Genetic Instability of Triplet Repeats. *J Biol Chem* 271:2875–2878
Nakamoto M, Nakano S, Kawashima S et al (2002) Unequal Crossing-Over in Unique PABP2 Mutations in Japanese Patients: A Possible Cause of Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *Arch Neurol* 59:474–477

Tripelphosphat-Kristalle

Synonym(e). Magnesium-Ammonium-Phosphat-Hexahydrat; Sargdeckelkristalle;

Englischer Begriff. triple phosphate crystals, coffin-lid crystals, struvit

Definition. Magnesium-Ammonium-Phosphat-Hexahydrat ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6 \text{H}_2\text{O}$)

i Im alkalischen Urin (pH 7,2–8,8), der meist durch bakteriellen (ureasehaltige Gram-negative Bakterien) Abbau von Harnsäure zu Ammoniak entsteht, fallen Phosphate zu einem trüben Niederschlag beim Abkühlen aus, die im Mikroskop als trapezoide Kristalle sichtbar sind. Diese „sargdeckelförmigen“ Kristalle wurden bereits 1798 von Pearson als ein Mischsalz von Mg, Ammonium und Phosphat identifiziert und erhielten den Namen Tripelphosphat, kristallographisch Struvit nach dem Mineralogen HCG Struve. Obwohl diese Form bei ca 6 % Gegenstand der Harnsteinbildung ist, hat der Nachweis von Tripelphosphaten im Harnsediment nahezu keine diagnostische Bedeutung. Dies ist durch die Tatsache bedingt, dass spontan gewonnener Urin häufig und rasch durch Kontamination mit ureasehaltigen Bakterien zersetzt. Lediglich die Kombination des trüben Urins mit alkalischem pH beim Wasserlassen lässt sich als Voraussetzung zur Phosphatsteinbildung in vivo deuten.

Literatur. Hesse A, Jähnen A, Klocke K et al (1994) Nachsorge bei Harnstein-Patienten. Gustav Fischer Verlag, Jena Stuttgart
Guder WG (Übersetzer) (2003) Atlas des Harnsediments. CD-Rom. Chronolab, Zug

Tripletest

Synonym(e). Pränatales Screening; Trisomie 21-Risikoanalyse

Englischer Begriff. triple test, triple marker testing determining hCG, AFP and uE3 serum levels, maternal triple-marker screen

Definition. Test zur Risikoabschätzung eines Down-Syndroms bei älteren Schwängern.

i Seit über 10 Jahren wird der Triple-Test als eine Methode zur Risikoabschätzung einer Trisomie 21 und eines Neuralrohrdefektes eingesetzt. Der Test beruht darauf, dass die HCG-Werte in der Schwangerschaft mit fetaler Trisomie 21 meist deutlich erhöht und die AFP- und uE3-Werte oft erniedrigt sind. Der PAPP-A-Wert (**►** *Pregnancy-Associated Plasma Protein A*) ist bei fetalen Chromosomenstörungen besonders niedrig und kann das uE3 als Marker ersetzen, falls eine frühe Blutentnahme (10.–13. Schwangerschaftswoche) möglich ist. Aus den 3 Werten lässt sich unter Einbeziehung des Altersrisikos ein sogenanntes kombiniertes Risiko berechnen, das eine deutlich präzisere individuelle Wahrscheinlichkeitsabschätzung für die Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom gewährleistet, als das Altersrisiko allein. Damit haben auch Schwangere unter 35 Jahren eine Möglichkeit, ihr individuelles Risiko bestimmen zu lassen, und sich bei einem erhöhten Risiko evtl. für eine pränatale Chromosomenanalyse zu entscheiden.

Schwangere ab dem 35. Lebensjahr erhalten durch diesen Test eine zusätzliche Entscheidungshilfe bei der Frage, ob sie sich allein aufgrund der Altersindikation einer invasiven Diagnostik unterziehen sollten.

Indikation für die Durchführung des Triple-Test im Sinne eines Risikogruppen-Screenings:

- Neuralrohrdefekte in der Familie (Verwandte 1.–3. Grades)
- Risiko für Neuralrohrdefekte bei Erbblenden oder Syndromen
- Hydrocephalus bei nahen Verwandten
- Gastroschisis oder Omphalozele bei vorangegangem Kind
- Multiple Fehlbildungen unklarer Genese bei vorangegangem Kind
- Abort und Totgeburten

- Schwangere, in deren Familie eine freie Trisomie 21 (Down-Syndrom) aufgetreten ist
- Schwangere, die 35–38 Jahre alt sind.

Die Risikoabschätzung erfolgt mit Hilfe der MOM (Multiple of Median)-Werte von AFP, β HCG und Estriol, die mit einem hinreichend großen Kollektiv von gesunden Schwangeren auf den Schwangerschaftstag genau zwischen der 14. und 20. Schwangerschaftswoche ermittelt wurden.

Der grundsätzliche Nachteil des Triple-Test besteht darin, dass dieser frühestens ab der Schwangerschaftswoche 14+0 durchgeführt werden kann. Hieraus resultiert oft eine sehr späte weiterführende Diagnostik. Ausserdem ist zu berücksichtigen, dass Ergebnisse dieses Suchtests keine Diagnose, sondern lediglich eine Wahrscheinlichkeitsaussage im Rahmen einer biochemischen Screening-Methode darstellen.

Biochemisches und sonographisches Screening im 1. Trimenon der Schwangerschaft. In neuerer Zeit gewinnt das „Ersttrimester-Screening“ an Bedeutung. Dabei werden zur Risikopräzisierung Marker eingesetzt, die schon im 1. Drittel der Schwangerschaft bestimmt werden können. Für die frühe Risikoanalyse stehen der sonographische Parameter der Nackentransparenz, die Embryosonographie und die biochemischen Parameter PAPP-A und das freie β -HCG zur Verfügung. Das Ausmass der Nackentransparenz am Ende des 1. Schwangerschaftsdrittels ist neben dem mütterlichen Alter und den biochemischen Parametern das wichtigste Hinweiszeichen für bestehende numerische und/oder grob strukturelle chromosomale Anomalien. Mit dieser Methode lässt sich die Detektionsrate für Trisomie 21 auf über 85 % steigern.

Literatur. Deutinger J (1994) The Triple Test. A Review. Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 34:71–78

Triplet

Definition. Drei auf ein und demselben **►** Nukleinsäurestrang hintereinanderliegende **►** Nukleotide. Einem Triplet ist in der DNA nach den Regeln des **►** genetischen Codes eine bestimmte Aminosäure zugeordnet.

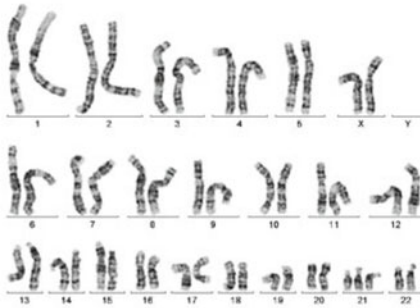
Triplet-Zustand

► Lumineszenz

Trisomie

Definition. Überzähligkeit eines **►** Chromosoms in einem ansonsten diploiden Chromosomensatz

i Normalerweise liegen die Chromosomen bei einem Menschen (oder Tieren) als Doppelsatz vor. Wenn jedoch ein Chromosom dreifach in den Zellen vorliegt, spricht man von einer Trisomie. Das Down-Syndrom (siehe Abb.) ist ein Krankheitsbild, das durch ein überzähliges Chromosom 21 entsteht und mit intellektuellem Entwicklungsrückstand, charakteristischen äußeren Merkmalen sowie häufig mit inneren körperlichen Fehlbildungen einhergeht. Kinder mit Edwards-Syndrom sind zur Geburt stark untergewichtig. Bei Kindern mit Edwards-Syndrom liegt das Chromosom 18 triploid vor. Diese Trisomie führt zu schweren Organfehlbildungen, insbesondere des Herzens, der Nieren, des Magen-Darm-Traktes und des Gehirns. Sie sterben entweder bereits während der Schwangerschaft oder in den ersten Lebensmonaten, wenige überleben das erste Lebensjahr. In Ausnahmefällen wurde über das Erreichen des Jugendalters berichtet. Die Trisomie 13 (Patau-Syndrom) verursacht schwere Organfehlbildungen, insbesondere des Gehirns (Holoprosenzephalie), des Herzens, der Nieren, des Magen-Darm-Traktes und ster-



Trisomie - Abb. 1 Gezeigt ist das Karyogramm einer Patienten mit Trisomie 21. Mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. H. M. Schüler, Institut für Humangenetik, RWTH-Universitätsklinikum Aachen.

ben gewöhnlich in den ersten Lebensmonaten, wenige Neugeborene erreichen das erste Lebensjahr. Besonders typisch ist die Kombination von Holoprosenzephalie, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und Sechsfingrigkeit.

Trisomie 21-Risikoanalyse

▶ Triplettest

TRK-Wert

Synonym(e). Technische Richtkonzentration

Definition. Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem Stand der Technik erreicht werden darf.

① Für krebserzeugende und krebverdächtige Gefahrstoffe werden keine MAK-Werte (▶ **Arbeitsplatzkonzentration**, maximale) festgelegt, da eine Gefährdung unabhängig von der Konzentration in der Luft besteht. An ihre Stelle tritt die Technische Richtkonzentration, die sich an den technischen Möglichkeiten und den arbeitsmedizinischen Erfahrungen orientiert und in der Praxis möglichst unterschritten werden soll. TRK-Werte werden in der MAK-Wert-Liste veröffentlicht.

Literatur. Neumann HG (2000) Ableitung von Grenzwerten (Standards) – Arbeitsplatz. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin. ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech, III–1.3.9

tRNA-Synthetase-Antikörper · Tab. 1

Bezeichnung	Funktion	Abkürzung	Molmasse
Jo-1	Histidyl-tRNA-Synthetase	HisRS	55 kD
PL-7	Threonyl-tRNA-Synthetase	ThrRS	83 kD
PL-12	Alanyl-tRNA-Synthetase	AlaRS	110 kD
OJ	Isoleucyl-tRNA-Synthetase	IleRS	145 kD
EJ	Glycyl-tRNA-Synthetase	GlyRS	85 kD
SC	Lysyl-tRNA-Synthetase	LysRS	71 kD
KS	Asparaginyl-tRNA-Synthetase	AsnRS	63 kD

tRNA

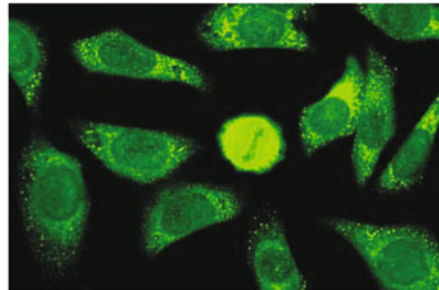
▶ Transfer RNA

tRNA-Synthetase-Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen Aminoacyl-transfer-RNS-Synthetase; Aminoacyl-tRNS-Synthetase-Antikörper; Anti-Synthetase-Antikörper

Englischer Begriff. antibodies against aminoacyl-transfer RNA synthetase, aminoacyl-tRNA synthetase antibodies, anti synthetase antibodies

Definition. Antikörper gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen richten sich gegen zytoplasmatische, Ribosomen-assoziierte Enzyme, welche die Bindung der einzelnen Aminosäuren an die betreffende tRNA katalysieren. Es gibt Hinweise darauf, dass Aminoacyl-tRNA-Synthetasen in geringer Konzentration auch im Zellkern vorkommen (Tabelle 1).



tRNA-Synthetase-Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen Jo-1. Substrat Hep-2-Zellen.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Serumproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Antikörper gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) mit Hep-2-Zellen eine feingranuläre bis homogene zytoplasmatische Fluoreszenz. Auch die Zellkerne weisen in vielen Fällen eine distinkte Reaktion auf (feine, scharfe Punktierung), was im Einklang mit neuen Erkenntnissen gegen die ausschließliche Präsenz dieser Enzyme im Zytoplasma spricht. Die Ausgangsverdünnung ist 1:100, es wird vorwiegend die Immunglobulinklasse IgG untersucht. Die verschiedenen Antikörper gegen Bestandteile des Zytoplasma sind durch das Fluoreszenzmuster teilweise nur schwer voneinander zu differenzieren. Deshalb sollten bei

einer positiven Zytoplasma-Reaktion im IIFT zur genauen Identifizierung der Antikörper monospezifische Testsysteme (ELISA, Immunblot) mit den aufgereinigten nativen oder rekombinant hergestellten Zielantigenen Jo-1, PL-7 und PL-12 eingesetzt werden.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Interpretation. Antikörper gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen sind mit einem charakteristischen klinischen Syndrom, dem „Anti-Synthetase-Syndrom“, vergesellschaftet. Leitsymptome bei 90 % der Antikörper-positiven Patienten sind (Poly-)Myositis, insbesondere zusammen mit fibrosierender Alveolitis. Weitere Symptome systemischer Autoimmunerkrankungen (Arthritis, Raynaud-Syndrom etc.) können hinzukommen. Antikörper gegen tRNA-Synthetasen sind in ca. 90 % der Fälle gegen Jo-1 gerichtet.

Literatur. Nishikai M, Reichlin M (1980) Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum* 23:881–888
Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J et al (1984) Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. *Br Med J* 289:151–152

Trockenchemie

Englischer Begriff. dry chemistry

Definition. Umgangssprachlicher Begriff für die ▶ Analytik mit trägergebundenen Reagenzien.

❶ Es handelt sich um Analyseverfahren für eine qualitative oder quantitative Analyse mit (zumeist) geringem apparativen Aufwand und unter Verwendung von in getrockneter Form auf sog. Slides (kleinen Testfeldern) oder Teststreifen fixierten Reagenzien.

Die Bezeichnung Trockenchemie ist nicht korrekt. Tatsächlich laufen, ebenso wie bei der konventionellen (nasschemischen) Analytik, die chemischen Reaktionen in wässriger Phase ab. Im Unterschied zur Nasschemie liefert bei der Trockenchemie jedoch ausschließlich die zu untersuchende Probe (Blut bzw. Plasma oder Serum, Urin etc.) das Lösungsmittel (Wasser) für die chemischen Reaktionen. Exakter ist die Verwendung des Begriffs Analytik mit trägergebundenen Reagenzien (s. dort). Ein wichtiges Einsatzgebiet sind Point-of-Care-Tests (POC; ▶ Patientennahe Sofortdiagnostik).

Literatur. Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart New York

Trockenrückstand

▶ Abdampfrückstand

Trommer-Probe

Synonym(e). Zuckertest nach Trommer

Englischer Begriff. trommer reaction

Definition. Reduktionsprobe für den (nicht spezifischen) Nachweis von Glukose mit Kupfersulfat in alkalischer Lösung.

❶ 1841 beschrieb CA Trommer die Farbreaktion von Glukose bei Zusatz von Kupfersulfatlösung zu alkalisiertem Urin. Die dadurch entstehende Orange- bis Rotfä-

bung beim Erhitzen deutete auf das Vorhandensein von Kohlenhydraten mit einer freien Acetylhydroxylgruppe hin (Fructose, Glukose, Galaktose, Pentose, Ascorbinsäure u.a.). Der Test wurde abgelöst durch andere Farbttests (Fehling-Probe, einer Modifikation mit Tartrat, Nylander-Probe) und ist seit Einführung der enzymatischen Teststreifenmethode nicht mehr im Gebrauch.

Literatur. Büttner J (1991) *Urina ut signum: Zur historischen Entwicklung der Urin-Untersuchung.* In: Guder WG, Lang H (Hrsg) *Pathobiochemie und Funktionsdiagnostik der Niere.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 1–20

Leybold K, Grabener E (1976) *Praxis-Laboratorium.* 7. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Tropenmedizin-Institut

Synonym(e). Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin Hamburg

Definition. Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin widmet sich der Erforschung von Tropenkrankheiten, der Betreuung betroffener Patienten, der Fortbildung von Ärzten auf dem Gebiete der Tropenmedizin und der Reiseberatung und tropenmedizinischen Information von Laien.

❶ Das 1900 von dem Marine- und späteren Hafenzarnt Bernhard Nocht (1857 bis 1945) gegründete und 30 Jahre geleitete Hamburger Tropeninstitut widmet sich unverändert der Lehre, dem Studium und der Behandlung tropischer Krankheiten. Als größte, zur Leibniz-Gemeinschaft gehörende tropenmedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland, dient es als Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger und nimmt Aufgaben wahr in der

- Behandlung und Diagnostik von Tropenkrankheiten
- tropenmedizinischen Ausbildung von medizinischen Fachkräften
- anwendungsorientierten Grundlagenforschung
- tropenmedizinischen Beratung und Information von Ärzten und Laien.

Träger des Bernhard-Nocht-Institutes sind das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) und die Behörde für Wissenschaft und Gesundheit (BWG) der Freien und Hansestadt Hamburg.

Adresse:

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin

Bernhard-Nocht-Str. 74

20359 Hamburg

Tel.: 040/428180

E-mail: bni@bni-hamburg.de

Internet: www.bni.uni-hamburg.de

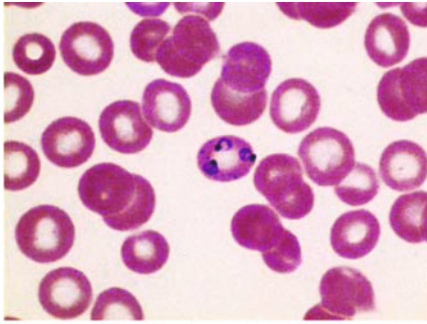
Trophozoiten

Englischer Begriff. trophozoite

Definition. Ungeschlechtliche, einkernige Wachstumsform der Protozoen.

❶ Die ungeschlechtliche, einkernige Wachstumsform der Protozoen (Urtierchen) wird als Trophozoit bezeichnet. Die Diagnostik der Malaria beruht in der Regel auf dem Nachweis der Trophozoiten in den Erythrozyten.

Literatur. Seitz HM, Maier W (1994) *Parasitologie – Plasmodien, Erreger der Malaria.* In: Brandis H, Köhler W, Eggers HJ et al (Hrsg) *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie.* Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S 658–665



Trophozoiten - Abb. 1 3 Trophozoiten bei Malaria tropica in einem Erythrozyten, 1000x MGG-Färbung

Troponin

Englischer Begriff. troponins

Definition. Troponine sind regulatorische Proteine des kontraktile Apparates der quergestreiften Muskulatur.

Struktur. Der über Tropomyosin an Aktin gebundenen Troponinkomplex setzt sich aus den drei Troponinen, Troponin C (TnC), Troponin I (TnI) und Troponin T (TnT) zusammen. Troponin T vermittelt dabei die Bindung des Komplexes an Tropomyosin, indem die C-terminale Kopfregion an TnC und die N-terminale Schafregion an Tropomyosin bindet. Troponin I ist reversibel in eine Ausstülpung des Troponin C gebunden. Troponin I und T kommen jeweils im menschlichen Körper postnatal in drei Isoformen vor. Diese befinden sich in der Herzmuskulatur, in den schnellen und den langsamen Muskelfasern. Von TnC existiert nur eine Isoform, die in allen Muskelzellen exprimiert wird. Die kardialen Isoformen von Troponin I und T (cTnI und cTnT) weisen an ihrem N-terminalen Ende spezifische zusätzliche Aminosäureresiduen auf. Das cTnI-Molekül setzt sich aus 209 Aminosäuren (30 mehr als die Skelettmuskel-Isoformen) zusammen. Die Funktion des Troponin I wird durch Phosphorylierung an verschiedenen Stellen des Moleküls moduliert. Von besonderer Bedeutung sind zwei Serin-Residuen an den Positionen 22 und 23, die durch Proteinkinase A phosphoryliert werden können, da hierdurch vier verschiedene phosphorylierte cTnI-Formen entstehen, die relevante Auswirkung auf die Antikörperspezifität haben können. Zusätzlich kann an den Cystein-Residen an Position 80 und 97 eine Oxidation des Proteins stattfinden, die die Interaktion mit den anderen Troponinen beeinflusst. Kardiales Troponin T weist dagegen an seinem N-terminalen Ende nur wenige zusätzliche Aminosäuren auf. Zusätzlich werden im Fötus drei weitere Isoformen gefunden, die auch im Skelettmuskelgewebe gebildet werden.

Molmasse. cTnC: 18 kD, cTnI: 22 kD, cTnT: 37 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Jede Troponin-Isoform wird von einem individuellen Gen kodiert. Die Gene der kardialen Isoformen befinden sich auf den langen Armen von Chromosom 19 (19q32, TnI) und Chromosom 1 (1q13.3, TnT). Der Großteil der synthetisierten Troponine sind an die Myofibrillen gebunden. In der Herzmuskelzelle kommen 3 bis 4 % des cTnI und 6 bis 8 % des cTnT als freier zytoplasmatischer Pool vor. Im Plasma kommt cTnI vor allem als cTnI-TnC-Komplex vor. Daneben werden auch cTnI-cTnT-TnC-Komplexe und in sehr geringer Menge freies cTnI gefunden. cTnT kommt im Plasma hauptsächlich in freier Form vor, in geringen Men-

gen auch in den cTnI-cTnT-TnC- und cTnT-TnC-Komplexen sowie als freie cTnT-Fragmente. Insbesondere TnI wird im Blut proteolytisch abgebaut.

Halbwertszeit. cTnT: 120 min, cTnI: unbekannt

Pathophysiologie. Kardiale Troponine sind im Blut Gesunder praktisch nicht nachweisbar. Nach kardialer Schädigung kommt es innerhalb von wenigen Stunden zu einer Troponinfreisetzung. So zeigen 50 % der Myokardinfarktpatienten nach 3 bis 4 h nachweisbare Troponinkonzentrationen im Blut, 10 h nach Symptombeginn weisen alle Patienten erhöhte Troponin-Konzentrationen auf (100 % Sensitivität). Troponin T zeigt dabei eine zweiphasige Freisetzung, die nach 12 h ihr erstes Maximum erreicht, welchem eine etwa 48-stündige Plateau-Phase und ein Abfall der Konzentration unterhalb des Detektionslimit innerhalb von etwa 10 Tagen folgt. In Abhängigkeit von der Infarktgröße sind erhöhte cTnT-Werte zwischen 7 Tagen (kleiner Infarkt) und 21 Tagen (großer, transmuraler Infarkt) nachweisbar. Die Freisetzungskinetik von Troponin I ist monophasisch, die wie cTnT nach 12 h ihr Maximum erreicht, jedoch etwas schneller, innerhalb von 5 bis 10 Tagen, wieder in den Referenzbereich zurückkehrt.

Untersuchungsmaterial. Serum, Plasma, Vollblut

Analytik. Für die Bestimmung von Troponin I existieren mehr als 15 kommerzielle, vollautomatisierte Immunoassays und Point-of-Care-Testsysteme. Diese unterscheiden sich unter anderem hinsichtlich unterer Nachweisgrenze, verwendeten Antikörperpaaren, Probenmaterial, Kalibrierung und Stabilität, äquimolarem Nachweis verschiedener oxidierter und phosphorylierter cTnI-Komplexe. Die Test-Antikörper sollten gegen den stabilen zentralen Teil des Moleküls zwischen den Aminosäureresiduen 30 und 110 gerichtet sein, der nur gering proteolytisch degradiert wird. Insbesondere Tests der ersten Generation wiesen Messwertunterschiede bis zu einem Faktor von 20 auf. Die aktuell verfügbaren modernen cTnI-Teste messen mittlerweile ähnelichere Ergebnisse. Da bisher jedoch keine Methodenstandardisierung vorhanden ist, sind die Ergebnisse zwischen den einzelnen Testen nicht direkt vergleichbar.

Für die cTnT-Bestimmung hält RocheDiagnostics den Patentschutz, sodass nur ein vollautomatisierter ECLIA-Test und ein POCT-System auf dem Markt sind.

Referenzbereich. Nach aktuellem Konsensus-Empfehlungen der amerikanischen und europäischen Gesellschaft für Kardiologie wurde die obere Referenzbereichsgrenze (cut-off) als 99 %-Perzentil eines gesunden Kontrollkollektives definiert. Voraussetzung ist, dass bei diesem Messwert ein Variationskoeffizient (VK) von <10 % erreicht wird. Der cutoff für cTnI ist herstellerabhängig, für den vollautomatisierten cTnT-Test liegt er bei 0,03 µg/L (Messwert, bei dem der 10 %-VK unterschritten wird. Das 99 %-Perzentil des Kontrollkollektives beträgt <0,01 µg/L).

Bewertung. Troponine sind die wichtigsten Laborteste für die Diagnose einer kardialen Schädigung. Ihr Einsatzgebiet umfasst u.a. die Diagnose und Verlaufsbeobachtung des akuten Koronarsyndroms, die Prognoseeinschätzung und Therapiesteuerung (s. auch Troponin I und Tropon T).

Troponin I, cardiales

Englischer Begriff. cardiac troponin I

Definition. Kardiales Troponin I (cTnI) ist die herzspezifische Isoform eines zum Troponin-Komplex gehörenden regulatorischen Proteins.

Struktur. s. Troponin

Molmasse. 22 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. s. Troponin

Halbwertszeit. unbekannt

Funktion und Pathophysiologie. s. Troponin

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Vollblut

Probenstabilität. Abhängig von Probenmaterial und Testsystem (insbesondere der verwendeten Antikörperpaare, s. Troponin).

Analytik. Für die Bestimmung von Troponin I existieren mehr als 15 kommerzielle, vollautomatisierte Immunoassays und Point-of-Care-Testsysteme (s. Troponin).

Konventionelle Einheit. µg/L

Referenzbereich — Erwachsene. <99%-Perzentil eines gesunden Kontrollkollektivs und Variationskoeffizient <10 % (herstellerabhängig)

Indikation.

- Nachweis myokardialer Nekrose jeglicher Genese
- Diagnose, Verlaufskontrolle und Prognose des akuten Koronarsyndroms/Myokardinfarktes
- Erfolgskontrolle einer thrombolytischen Therapie bei akutem Myokardinfarkt
- Diagnose perioperativer Infarkte bei herzchirurgischen Eingriffen
- Prognose bei chronischer Niereninsuffizienz
- Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation
- Nachweis myokardialer Schäden bei Patienten mit Myopathien.

Interpretation. Nach den aktuellen Konsensus-Empfehlungen der amerikanischen und europäischen Gesellschaft für Kardiologie weist ein Troponin-Messwert oberhalb des 99 %-Perzentil eines gesunden Kontrollkollektivs (bei akzeptabler Testimpräzision: VK <10 %) einen Myokardinfarkt nach. Anhand klinischer Befunde und der Höhe des Troponin-Anstieges wird empfohlen, das Ausmaß des Schadens zu klassifizieren (mikroskopisch, klein, mittel oder groß).

Nach einem akuten Myokardinfarkt kommt es innerhalb von 3 bis 4 h nach Schmerzbeginn zu einem Anstieg von cTnI im Blut. Wird 8 h nach Symptombeginn ein negatives Resultat gemessen, kann ein Infarkt mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die diagnostische Sensitivität beträgt zwischen der 8. und 24. Stunde nach Schmerzbeginn 100 %. Da Troponine Strukturproteine sind, kann die Infarktgröße besser aus den Messwerten am 3. bis 4. Tag abgeschätzt werden als aus den Messwerten der ersten Stunden, die sich größtenteils aus dem zytosolischen Pool generieren. Der Erfolg einer Reperforationsmaßnahme kann am raschen Troponin-Anstieg nach 90 Minuten beurteilt werden. Bei der instabilen Angina pectoris weisen erhöhte Troponin-Werte („kleiner Infarkt“ nach neuer Definition) auf eine schlechtere Prognose hin (Reinfarkt oder Tod innerhalb der nächsten 6 Monate) als bei Troponin-negativen Patienten.

Nach herzchirurgischen Eingriff kann durch Troponin-Messungen die Diagnose eines perioperativen Infarktes (PMI) unterstützt werden. Allerdings besteht eine erhebliche Überlappung der Messwerte mit Patienten ohne PMI. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind erhöhte Troponin-Werte mit einer schlechteren Prognose (Myokardinfarkt und Tod) innerhalb der folgenden 6 bis 24 Monate verbunden.

Bei Patienten mit Myopathien ohne nachweisbare myokardiale Schädigung werden aus bisher nicht bekannter Ursache regelmäßig erhöhte Troponin T- jedoch normwertige Troponin I-Konzentrationen im Blut gefunden. cTnI ist daher bei dieser Patientengruppe für die Diagnose eines Myokardinfarktes geeignet.

Diagnostische Wertigkeit. s. Troponin

Literatur. s. Troponin

Troponin T, cardiales

Englischer Begriff. cardiac troponin T

Definition. Kardiales Troponin T (cTnT) ist die herzspezifische Isoform eines zum Troponin-Komplex gehörenden regulatorischen Proteins.

Struktur. s. Troponin

Molmasse. 37 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. s. Troponin

Halbwertszeit. 120 min

Funktion und Pathophysiologie. s. Troponin

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Vollblut

Probenstabilität. Vollblut: 20 bis 25 °C: 8 h; Serum, Plasma: 20 bis 25 °C: 1 Tag, 4 bis 8 °C: 1 Tag, -20 °C: 3 Monate

Analytik. Die Bestimmung von cTnT kann aus Serum oder Plasma vollautomatisiert als elektrochemischer Lumineszenz-Immunoassay (ECLIA) oder aus Vollblut als Point-of-Care-Test (POCT) durchgeführt werden. Der ECLIA hat eine Messzeit von 9 oder 18 Minuten, der POCT von 14 Minuten. Der Messbereich des ECLIA beträgt 0,01 bis 25 µg/L, der des POCT 0,1 bis 2 µg/L.

Konventionelle Einheit. µg/L

Referenzbereich — Erwachsene. <99. Perzentil eines gesunden Kontrollkollektivs: 0,01 µg/L
Messwert bei dem ein Variationskoeffizient <10% erreicht wird: 0,03 µg/L

POCT

0,1 µg/L

Indikation.

- Nachweis myokardialer Nekrose jeglicher Genese
- Diagnose, Verlaufskontrolle und Prognose des akuten Koronarsyndroms/Myokardinfarktes
- Erfolgskontrolle einer thrombolytischen Therapie bei akutem Myokardinfarkt
- Diagnose perioperativer Infarkte bei herzchirurgischen Eingriffen
- Prognose bei chronischer Niereninsuffizienz.

Interpretation. s. Troponin I, cardiales

Diagnostische Wertigkeit. s. Troponin

Literatur. s. Troponin

Trübung

Englischer Begriff. dispersion

Definition. Die Trübung einer Lösung oder Dispersion ist ein optisches Phänomen, das durch ► **Reflexion** und

Streuung von Licht an kolloidalen Teilchen auftritt, wenn diese einen anderen Brechungsindex als das Lösungs- oder Dispersionsmittel haben.

I Durch Lipide, Kristalle oder Mikroorganismen gelöste Trübungen in Untersuchungsmaterialien wie Plasma, Punktat, Serum, Urin sind eine häufige Fehlerquelle in der (spektrometrischen) Analytik. Sie können durch geeignete präanalytische Maßnahmen wie Nahrungskarenz vor Blutentnahme, korrekte Aufbewahrung des Untersuchungsgutes oder adäquate Probenvorbereitung vermieden oder beseitigt werden.

Trübungen werden in bestimmten Analysemethoden gezielt erzeugt. Dabei muss das Ausmaß der Trübung in einem Zusammenhang mit der Analytkonzentration der Probe stehen. Wichtigste Beispiele für das klinisch-chemische Labor sind die zur Tyndallometrie gehörenden ▶ **Immunnephelometrie** und ▶ **Immunturbidimetrie**.

Trübung des Urins

Synonym(e). Harntrübung

Englischer Begriff. urine turbidity

Definition. Auftretende sichtbare Trübung des frisch gelassenen Urins im Sammelbehälter unabhängig von der Entstehung vor, während oder nach der Miktion.

I Eine Trübung des Harns war schon in der antiken und mittelalterlichen Uroskopie Gegenstand mehr oder weniger spekulativer Interpretationen. Unterschied der Uroskopiker die Trübung noch nach Wolken (nephele), Suspension (enaiorema) und Niederschlag (hypostasis), wurden im 18.–19. Jahrhundert die chemischen Eigenschaften und mit Erfindung des Mikroskops die kristallinen Formen der Trübung unterschieden und in Beziehung zu Erkrankungen des Patienten gebracht. Von diagnostischer Bedeutung blieben Trübungen, die auf definierte Erkrankungen hindeuteten und gemeinsam mit der Farbe der Trübung, teilweise namengebend für die Substanzen oder die Erkrankung wurden (Alkaptonurie, Zystinurie oder Phosphaturie). Weitgehend ersetzt durch die spezifischen Teststreifen und chemischen Untersuchungen ist die Deutung einer Harntrübung kompliziert geworden durch artefizielle Ursachen (z.B. Kontrastmittel, Medikamente oder Nahrungszusätze). Dennoch sollte die Deutung einer Trübung des Urins jedem Arzt geläufig sein.

- Trübung des Harns im alkalischen pH-Bereich: Phosphate, Carbonate, Oxalate, Bakterien durch Verunreinigung, Schleim
- Trübung im sauren pH-Bereich: Urate
- Trübungen unabhängig vom pH des Urins: Schleim, Leukozyten, Epithelien, Erythrozyten (rot), Kontrastmittel, Fett (Chylurie), Medikamente.

Trübungsmessung

▶ **Immunturbidimetrie**

Trübungs-Test

▶ **Labilitätsreaktionen des Serums**

Trypsin

Synonym(e). EC 3.4.21.4

Englischer Begriff. trypsin

Definition. Pankreatogene Serinproteinase mit wichtiger Funktion bei der intestinalen Proteinverdauung und Zy-mogenaktivierung, deren Serumkonzentration zur Dia-

gnostik akuter Pankreaserkrankungen immunologisch bestimmt werden kann.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Es existieren zwei Isoenzyme:

Trypsin-1 = kationisches Trypsin: Molmasse 25,8 kD, pI 4,6 bis 6,5, pH-Optimum 8,0 bis 9,0,

Trypsin-2 = anionisches Trypsin: Molmasse 22,9 kD, pI >6,5, pH-Optimum 8,0 bis 10,0. Aktivatoren: Calcium, Magnesium. Inhibitoren: Citrat, Fluorid, Schwermetalle.

Von den Azinuszellen des Pankreas synthetisierte, als inaktives Trypsinogen-1 (kationisch) und Trypsinogen-2 (anionisch) durch Vagusreiz und die intestinalen Hormone Cholecystokinin-Pankreozymin freigesetzte Serinproteinase, die etwa 19 % des Gesamtproteingehaltes des Pankreassaftes (täglich 2,5 bis 3,0 L) ausmachen. Trypsinogen-1 stellt die 2- bis 4fache Menge des Trypsinogen-2 dar. Aktivierung der Proenzyme durch Enterokinase (Enteropeptidase: Glykoprotein, 45 % Kohlenhydrate, Molmasse 316 kD, pH-Optimum 6,0 bis 9,0) der Enterozyten des proximalen Dünndarms durch Abspaltung eines Tetrapeptids (Trypsinogen-Aktivierungspeptid, TAP), dessen Konzentration in Serum und Urin gemessen werden kann. Natürliche Trypsininhibitoren sind ▶ **α₁-Proteinaseinhibitor** (α₁-Antitrypsin) und ▶ **α₂-Makroglobulin**, die zu einer irreversiblen Inaktivierung des aktiven Zentrums führen. Damit werden Proteine (z.B. Gerinnungskaskade) und Gewebestrukturen (z.B. Lungenalveoli) vor ungezieltem proteolytischen Abbau geschützt.

Funktion und Pathophysiologie. Freisetzung von Trypsinogen bzw. Trypsin in die Zirkulation als freies Trypsinogen oder als Komplex mit Antiproteinase bei nekrotischen Pankreasprozessen, z.B. akuter Pankreatitis. In äquimolaren Mengen Freisetzung von ▶ **Trypsinogen-Aktivierungspeptid** (TAP). Verminderung von Trypsin(ogen) in der aspirierten, nach Pankreozyminstimulation gewonnenen Duodenalflüssigkeit dient als Kenngröße der exokrinen Pankreasinsuffizienz (▶ **Sekretin-Pankreozymin-Test**).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, EDTA-, Heparin-Plasma, Duodenalsaft, Fäzes, Urin, Trockenblut auf Filterpapier

Probenstabilität. Enzym ist 8 Tage bei 4 °C und dauerhaft bei -20 °C stabil.

Analytik.

- Immunreaktive Konzentrationsbestimmung von Trypsin(ogen)-1 und -2: Wegen geringer immunologischer Kreuzreaktivität sind spezifische Immunoassays für beide Trypsinformen möglich. Erfasst werden Trypsinogen, Trypsin und (mit Einschränkung) Trypsin-α₁-Proteinaseinhibitorkomplex (nicht Trypsin-α₁-Makroglobulinkomplex). Freies Trypsin ist im Serum im Wesentlichen nicht nachweisbar.
- Katalytische Aktivitätsbestimmung: Erfolgt mit verschiedenen synthetischen Peptidsubstraten wie Benzoyl-L-Argininethylester (BAEE), Benzoyl-L-Lysinamid (BLA), Benzoyl-L-Arginin-4-Nitroanilid (BAPNA) und 2-Toluensulphonyl-L-Arginin-Methylester (TAME). Je nach Substrat wird die Messung spektrometrisch bei 253 nm (BAEE), bei 405 nm (BAPNA) oder durch Titration der durch tryptische Aktivität freigesetzten Carboxylwasserstoffionen (TAME) durchgeführt.

Referenzbereich — Erwachsene. Immunreaktive Konzentrationen methodenabhängig verschieden. Serum: Richtwert: 135 bis 400 µg/L für Männer, 50 % höhere Kon-

zentrationen für Frauen, Anstieg mit Alter, Fäzes: 40 bis 760 µg/g Stuhl

Indikation.

- Diagnostik und Schweregrad-Beurteilung der akuten und chronisch rezidivierenden Pankreatitis
- Diagnostik der zystischen Pankreasfibrose
- Diagnostik und Verlaufskontrolle von Pankreastumoren.

Interpretation. 2- bis 400facher Anstieg der immunreaktiven Trypsinkonzentration im Serum bei akuter Pankreatitis, wobei milde Formen zu über 80 % freies Trypsinogen, schwere Verläufe mit ungünstiger Prognose nur noch zu 30 % freies, ansonsten komplexiertes Trypsinogen aufweisen. Hohe Konzentrationen bei Neugeborenen mit zystischer Pankreasfibrose, die mit fortschreitender Erkrankung abnehmen. Anionisches Trypsin-2 erhöht bei Pankreaskarzinom. Konzentrationserhöhungen auch bei chronischer Niereninsuffizienz. Verminderungen der Serumkonzentration bei ausgeprägter Pankreasinsuffizienz mit Steatorrhoe. In diesen Fällen auch Verminderung der Trypsinkonzentration im Duodenalsaft und im Fäzes.

Diagnostische Wertigkeit. Sensitiver Nachweis aktueller Pankreasnekrosen im Rahmen akuter und chronisch rezidivierender Pankreatitiden. Wichtige Kenngröße bei der Frühdiagnose der zystischen Pankreasfibrose im Trockenbluttest. Trypsinogen-2 Erhöhung reflektiert den Schweregrad der Pankreatitis. Bei einem cut-off von 1000 mg/L kann zwischen einer milden und komplizierten Erkrankung mit einer Sensitivität von 91 % und Spezifität von 71 % differenziert werden. Der negative Vorhersagewert für akute Pankreatitis beträgt 99 %. Die Trypsinbestimmung im Stuhl hat keine klinische Bedeutung, da Enzym nicht stabil ist. Hier sind ▶ Elastase, pankreaspezifische, PE oder ▶ Chymotrypsin im Stuhl zum Nachweis einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz zu bestimmen.

Literatur. Tietz NW (1997) Support of the diagnosis of pancreatitis by enzyme tests – old problems, new techniques. Clin Chim Acta 257:85–98

Trypsinogen-Aktivierungspeptid

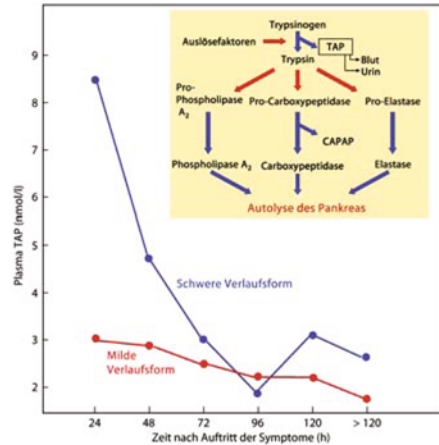
Synonym(e). TAP

Englischer Begriff. trypsinogen activation peptide

Definition. Niedermolekulares, bei der proteolytischen Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin entstehendes Peptidfragment, dessen Konzentrationserhöhung in Plasma und Urin zur frühen Diagnose, Schweregradbeurteilung und Prognose der akuten Pankreatitis bestimmt wird.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Aktivierung des Trypsinogens, des ▶ Zymogens von ▶ Trypsin, erfolgt nach dessen Übertritt vom Pankreas in das Duodenum durch eine Serinprotease (▶ Enteropeptidase), deren Sekretion von der Duodenalmucosa unter hormoneller Kontrolle erfolgt. Anschließend setzt die autokatalytische Aktivierung des Trypsins ein. Dabei wird ein N-terminales Pentapeptid (Trypsinogen-Aktivierungspeptid, TAP) in Blut und Urin freigesetzt und ist in diesen Körperflüssigkeiten als Kenngröße der Trypsinogenaktivierung messbar (Abb. 1). Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt ca. 8 min.

Funktion und Pathophysiologie. Excess-Trypsinaktivierung mit erhöhter Freisetzung von TAP in Blut und Urin sind eine frühe Kenngröße der akuten Pankreatitis, wobei das Ausmaß des Konzentrationsanstieges mit dem Schweregrad korreliert. Intrapankreatische Trypsinogenaktivierung ist von großer pathogenetischer Bedeutung für die



Trypsinogen-Aktivierungspeptid - Abb. 1

Autolyse des Pankreas im Rahmen der akuten Pankreatitis (Abb. 1).

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. EDTA-Plasma, Urin, Aszites

Analytik. ▶ Enzymimmunoassay (ELISA) mit polyklonalem Antikörper gegen das Pentapeptid TAP.

Referenzbereich — Erwachsene. Plasma: ≤2,8 nmol/L, Urin: ≤15 nmol/L

Indikation. Frühdiagnostik, Schweregradstratifizierung und Prognosebeurteilung der akuten Pankreatitis.

Interpretation. Auf Grund der sehr kurzen Halbwertszeit in der Zirkulation ist die TAP-Erhöhung im Plasma flüchtiger als im Urin, andererseits haben 30 % aller Patienten mit akuter Pankreatitis eine normale TAP-Konzentration im Urin bei Aufnahme. Die TAP-Konzentrationen in Urin und Plasma korrelieren eng mit dem Schweregrad der Erkrankung, wenn die Bestimmung innerhalb der ersten 48 h (spätestens 72 h) erfolgt (Abb. 1).

Diagnostische Wertigkeit. Bei einem cut-off von 2,8 nmol/L besitzt Plasma-TAP eine Sensitivität von 70 %, Spezifität von 78 %, positiven Vorhersagewert von 61 % und einen negativen Vorhersagewert von 84 % als Prognoseindex (innerhalb der ersten 24 h bestimmt).

Im Urin liegen die diagnostischen Kriterien bei einem cut-off von 35 nmol/L und einem Bestimmungszeitpunkt von 24 h nach Krankheitsbeginn für die Differenzierung der milden von der schweren akuten Pankreatitis wie folgt: Sensitivität 58 %, Spezifität 73 %, positiver Vorhersagewert 39 %, negativer Vorhersagewert 86 %. Die TAP-Konzentration im Urin erlaubt somit eine akkurate Schweregradbeurteilung innerhalb der ersten 24 h nach Beginn der Symptome.

Literatur. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM et al (2000) Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. The Lancet 355:1955–1960

Tryptase

Englischer Begriff. tryptase

Definition. Serinproteinasen, die beim Menschen nahezu ausschließlich in den Granula von Mastzellen und in wesentlich geringeren Konzentrationen in basophilen Granulozyten (► Granulozyten, basophile) vorkommt.

Struktur. Tetramere Serinproteinasen, 4 Isoformen (1 α - und 3 β -Tryptasen), E.C. 3.4.21.59

Molmasse. 134 kD

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. α -Tryptase wird kontinuierlich im Zytoplasma der basophilen Granulozyten synthetisiert und sezerniert.

β -Tryptase befindet sich zu > 90 % in enzymatisch aktiver Form in Komplexen mit Heparin und anderen Proteoglykanen in den sekretorischen Granula der Mastzellen. Zusammen mit anderen Serinproteasen wie Chymase, Kathepsin G und Carboxypeptidase A wird sie beispielsweise durch Aktivierung von hoch-affinen IgE-Rezeptoren auf der Zelloberfläche oder kontinuierlich („piecemeal degranulation“) freigesetzt.

Die extrazelluläre Inaktivierung erfolgt wahrscheinlich durch den Zerfall des sezernierten Tryptase-Heparin oder -Proteoglykan-Komplexes.

Funktion und Pathophysiologie. α -Tryptase wird in geringen Mengen kontinuierlich von Mastzellen freigesetzt. Sie ist wegen der geringen zirkulierenden Menge pathophysiologisch von geringer Bedeutung.

β -Tryptase liegt in enzymatisch aktiver Form als Tetramer an Heparin oder andere Proteoglycane gebunden in den Granula der Mastzellen vor. Vernetzung hochaffiner IgE-Rezeptoren an der Zelloberfläche durch Bindung spezifischer IgE-Moleküle führt schlagartig zu Freisetzung des Granulainhaltes.

Die biologische Funktion des Enzyms ist weitgehend unklar. Mangels spezifischer Inhibitoren kann sie in vitro bisher kaum spezifisch beeinflusst werden.

Pathophysiologische Bedeutung erhält die Tryptase im Rahmen der frühen allergischen Reaktion durch folgende Wirkungen:

- Förderung des Plasmaeinstroms in den Extrazellulärraum durch erhöhte Kapillarpermeabilität und Aktivierung von Kininogenen (z.B. Präkallikrein) zu Kininen, Vasodilatoren und Entzündungsmediatoren
- Gerinnungshemmung durch indirekte Aktivierung von Plasminogen über Aktivierung der Pro-Urokinase zu Urokinase und dadurch weitere Erleichterung des Plasmaeinstroms
- Expressionsstimulation von ICAM-1 und IL-8.

In neurogenen Entzündungsherden könnte Tryptase aufgrund einer inhibierenden Wirkung auf neurogene Peptide wie VIP (vasoactive intestinal peptide) und CGRP (calcitonin-gene related peptide) inhibierend wirken.

Weitere Effekte der Mastzelltryptase liegen in der Synthesförderung von Typ-1 Kollagen und Wachstumsförderung von Epithelzellen, glatten Muskelzellen und Fibroblasten. Indirekt greift Tryptase auch in den Abbau extrazellulärer Matrix ein, indem sie durch proteolytische Spaltung Vorstufen von ► Matrix-Metalloproteasen und Pro-Urokinase aktiviert, die ihrerseits am Abbau der Extrazellulärmatrix beteiligt sind.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma (Heparin, EDTA)

Präanalytik. Probenentnahme 15 Min.–3 Std. nach der vermuteten Mastzelldegranulation

Analytik. Enzymimmunoassay

Konventionelle Einheit. $\mu\text{g/L}$

Internationale Einheit. $\mu\text{g/L}$

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit. Entfällt

Referenzbereich — Erwachsene. < 13,5 $\mu\text{g/L}$

Referenzbereich — Kinder. < 13,5 $\mu\text{g/L}$

Indikation. V.a. allergische oder anaphylaktische Reaktion

Interpretation. In Serum/Plasma gemessene Tryptase-Konzentrationen stammen zum weit überwiegenden Teil aus der schnellen Degranulation der Mastzellen und spiegeln somit den Anteil an β -Tryptase und Mastzellaktivierung wieder. Die Konzentration der auch beim Gesunden kontinuierlich in geringen Mengen freigesetzten Mengen an α -Tryptase ist mit immunologischen Testsysteme messbar und der Anzahl der im Körper vorhandenen aktivierten Mastzellen proportional.

Diagnostische Wertigkeit. Als Indikator der Mastzellaktivierung ist Tryptase wegen der längeren Halbwertszeit im Serum/Plasma und der höheren Spezifität aussagekräftiger als Messung von Histamin.

Diagnose oder Verlaufbeobachtung einer Mastzelldegranulation z.B. im Rahmen einer anaphylaktischen Reaktion ist somit mittels Tryptasebestimmung leicht möglich. Ein signifikanter Anstieg der Serum-Tryptase ist nach bereits 15 Min. nach dem Ereignis zu verzeichnen. Die Werte steigen bei einem Akuteignis kontinuierlich bis zum Maximalwert nach ca. 2 Std. an.

Bestimmung von Tryptase ohne anamnestisch bekannte Basophilendegranulation kann bei erhöhten Werten auf eine Mastozytose hindeuten.

Mittels Parallelbestimmung von Histamin und Tryptase kann man die Aktivierung von Mastzellen und Basophilen unterscheiden, da von Basophilen nur geringe Mengen an Tryptase, jedoch große Mengen ► Histamin freigesetzt werden.

Literatur. Ludolph-Hauser D et al (1999) Tryptase, ein Marker für die Aktivierung und Lokalisation von Mastzellen. Hautarzt 50:556–561

Tryptophan

Englischer Begriff. tryptophane

Definition. α -Amino- β -(3-indolyl)-propionsäure

Molmasse. 204,23 g

Funktion und Pathophysiologie. Als essentielle Aminosäure ist eine externe Zufuhr mit der Nahrung erforderlich.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma, Urin, Liquor, Proteinhydrolysate

Probenstabilität. hoch

Analytik. siehe ► Aminosäuren

Konventionelle Einheit. $\mu\text{mol/L}$

Referenzbereich — Erwachsene. 34 bis 90 $\mu\text{mol/L}$ (0,53 bis 1,77 %)

Tryptophanreiches Präalbumin

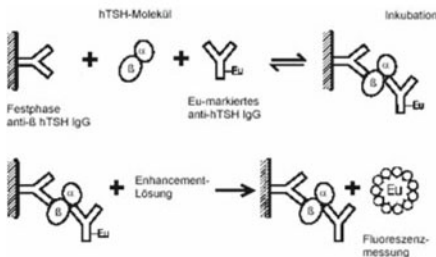
► Präalbumin

TSH

▶ Thyreotropin · ▶ TSH-Bestimmung aus Trockenblut

TSH-Bestimmung aus Trockenblut**Synonym(e).** TSH; Hypothyreose-Screening**Englischer Begriff.** thyroidea stimulating hormon**Definition.** Bestimmung der Konzentration von TSH im Trockenblut von Neugeborenen zum Screening auf das Vorliegen einer angeborenen primären Hypothyreose.

Physikalisch-chemisches Prinzip. Der AutoDELFLIA Neonatal humanTSH (hTSH) Test ist ein zweiseitiger, fluoroimmunometrischer Festphasen-Test nach dem direkten Sandwichprinzip, bei dem zwei monoklonale Maus-Antikörper gegen zwei separate Antigen determinanten auf dem hTSH-Molekül gerichtet sind. Standards, Kontrollen und Patientenproben, die hTSH enthalten, reagieren gleichzeitig mit den immobilisierten monoklonalen Antikörpern, die gegen eine spezifische Antigenstelle auf der β -Untereinheit des hTSH gerichtet sind, und mit den Europium-markierten monoklonalen Antikörpern (gerichtet teilweise sowohl auf der β -Untereinheit als auch auf der α -Untereinheit) im Testpuffer. Der Testpuffer löst das hTSH aus den Filterpapierscheibchen heraus. Der Test kommt mit einem Inkubationsschritt aus. Die Enhancement-Lösung spaltet Europiumionen vom markierten Antikörper in die Lösung ab, wo sie mit den Komponenten der Enhancement-Lösung hochfluoreszente Chelate bilden. Die Fluoreszenz ist proportional zur hTSH-Konzentration in der Probe.

**TSH-Bestimmung aus Trockenblut · Abb. 1** Prinzip der fluorimetrischen TSH-Bestimmung**Einsatzgebiet.** Neugeborenen-Screening**Untersuchungsmaterial.** Vollblut getrocknet auf Filterpapier (=Trockenblut)**Instrumentierung.** Automatisiertes Immunoassay-System I235 AutoDELFLIA™, Multipuncher oder Handstanzen, Mikrotiter-Filterplatten, Pipetten**Spezifität.** Diagnostische Spezifität im Screening: ca. 99,9 %**Sensitivität.** Diagnostische Sensitivität im Screening: >99 %, die angeborene primäre Hypothyreose wird sicher detektiert. Sekundäre und tertiäre Hypothyreose werden nicht erkannt.**Analytische Sensitivität:** 4,4 μ U/mL Serum (2 μ U/mL Blut)**Fehlermöglichkeit.** Dopamin-Therapie, Iodmangel, Iodexzess, Iodkontamination (iodhaltige Antiseptika, Kon-

trasmittel), Thyreostatika, Frühgeborene <27 Schwangerschaftswoche, EDTA-Blut, Zitrat-Blut

Praktikabilität/Automatisierung/Kosten. Praktikabilität: sehr gut

Automatisierung: nahezu vollständig

Kosten: ca. 1,00 €/Test (Chemikalien und Verbrauchsmaterialien), Gesamtkosten hängen von der Probenzahl ab

Bewertung/Methodenhierarchie (allg.). Die TSH Bestimmung mittels AutoDELFLIA stellt ein zuverlässiges Verfahren zum Hypothyreose-Neugeborenen-Screening dar.**Literatur.** Klett M, Zabransky S (2001) Screening auf Hypothyreose bei Neugeborenen. In: Zabransky S (Hrsg) Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen. Springer Verlag, Wien New York, S 129-157**TSH-Rezeptor-Antikörper****Synonym(e).** Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren; TRAK**Englischer Begriff.** TSH receptor autoantibodies (TRAb)**Definition.** Autoantikörper gegen die Rezeptoren für das Thyreoida-stimulierende Hormon (TSH).

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Der TSH-Rezeptor ist ein Mitglied der Unterfamilie der G-Protein-gekoppelten Glykoproteinrezeptoren. Jeder Thyreozyt weist jeweils 10^3 bis 10^4 TSH-Rezeptoren auf. Ein Rezeptor besteht aus einer extrazellulären α -Untereinheit mit einer Molmasse von 53 kD und einer transmembranen β -Untereinheit mit einer Molmasse von 38 kD. Die TSH-Rezeptoren von Schwein, Ratte und Mensch weisen eine Homologie von 85 bis 90 % auf. Im Bereich der Bindungsstelle für das TSH beträgt die Homologie nahezu 100 %. TSH-Rezeptor-Autoantikörper binden sich an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors.

Funktion und Pathophysiologie. TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK) sind heterogen bezüglich ihrer biologischen Wirkungsweise und stimulieren (TSAb, thyroid stimulating antibody) oder blockieren (TSBAb, thyroid blocking antibody) den TSH-Rezeptor. Bei Morbus Basedow ist die Wirkung stimulierend, d.h. die TRAK wirken als TSH-Agonisten. Infolge der Antikörperbindung kommt es zu einer Stimulation der cAMP-Kaskade, einer erhöhten Bildung und Sekretion der Schilddrüsenhormone, Überfunktion und Proliferation der Schilddrüse. Der TSH-Rezeptor besteht nicht nur aus der Bindungsstelle für das TSH (siehe oben). Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor können gegen unterschiedliche Molekülabschnitte gerichtet sein. Diejenigen TRAK, welche unmittelbar gegen die Bindungsstelle des TSH gerichtet sind und die Bindung von TSH an den TSH-Rezeptor inhibieren, werden TBII (TSH binding inhibitor immunoglobulin) genannt. Die heute üblichen Immunoassays zur Bestimmung der TRAK erfassen die TBII-Fraktion, positive Ergebnisse sind zu über 90 % mit einem Morbus Basedow assoziiert.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma**Probenstabilität.** Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.**Analytik.** Bei den heute überholten Testmethoden der 1. Generation handelt es sich um Radiorezeptorassays (RRA), die auf einer Verdrängung radioaktiv markierter TSH-Moleküle von solubilisierten Thyreozytenmembranen durch die TRAK des Patientenserums basieren. Das

Patientenserum und das markierte TSH werden gemeinsam in einem Schritt mit den solubilierten Membranen (Rezeptoren) inkubiert. Das markierte TSH bindet sich an die nicht von TRAK besetzten Rezeptoren. Zur Abtrennung der nicht gebundenen Bestandteile des Reaktionsansatzes wird mit einem Fällungsreagenz sedimentiert und abzentrifugiert. Die Menge der im Sediment enthaltenen Radioaktivität ist umgekehrt proportional zur TRAK-Konzentration in der Probe.

Bei den als Testmethoden der 2. Generation verwendeten ELISA, Radiorezeptorassays (RRA) und Lumineszenzrezeptorassays (LRA) sind porcine oder humane TSH-Rezeptoren an der Wand eines Reaktionsgefäßes immobilisiert, an die sich TRAK positiver Proben binden. Überschüssige Probenbestandteile werden durch Waschen des Reaktionsgefäßes entfernt. Die gebundenen TRAK inhibieren die Bindung von markiertem TSH, welches in einem zweiten Inkubationsschritt hinzugegeben wird. Die Menge des an der Festphase durch Photometrie, Messung der Radioaktivität oder Lumineszenz nachgewiesenen markierten TSH ist umgekehrt proportional zur TRAK-Konzentration in der Probe. Die Testsysteme der 2. Generation weisen untereinander nahezu identische analytische Charakteristika auf, unabhängig von der verwendeten Rezeptorspezies (human oder porcine: Im Rezeptorbereich herrscht weitgehende Übereinstimmung). Den Methoden der 1. Generation sind sie weit überlegen, da sie eine höhere Sensitivität aufgrund ihrer vorteilhaften Testkonfiguration aufweisen, durch eventuell zusätzlich im Serum des Patienten vorliegende Antikörper gegen TSH nicht gestört werden und durch die Verwendung einer internationalen Referenzpräparation zur Kalibrierung besser standardisierbar sind. Der ELISA kann im Unterschied zu allen anderen Methoden am leichtesten automatisiert werden, ihm wird heute im Vergleich zum Radioimmunoassay meistens der Vorzug gegeben.

Internationale Einheit. Der 1. Internationale Standard für schilddrüsenstimulierende Antikörper (WHO, 1995, Standard 90/672, National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, England) enthält laut Definition 0,1 IE pro Ampulle.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ bis grenzwertig: <2 IU/L (Tests der 2. Generation)

Referenzbereich — Kinder. negativ bis grenzwertig: <2 IU/L (Tests der 2. Generation)

Indikation. Nachweis oder Ausschluss des Morbus Basedow sowie Therapiekontrolle.

Interpretation. Für die Diagnose eines Morbus Basedow gelten TRAK als serologische Marker, da sie bei über 90 % der unbehandelten Patienten nachweisbar sind. Darüber hinaus erlaubt die Kontrolle der TRAK-Konzentration im Krankheitsverlauf des Morbus Basedow eine prognostische Aussage und bietet eine wichtige Entscheidungshilfe zur Therapiesteuerung. Hohe TRAK-Konzentrationen nach einer langen Thyreostatika-Therapie sind Anzeichen für ein erhöhtes Rückfallrisiko. Selten werden TRAK bei Hashimoto-Thyreoiditis und primärem Myxödem (möglicherweise funktionsinhibierende Antikörper) gefunden. Weiterhin können TRAK im Serum schwangerer Frauen, die an Morbus Basedow leiden, eine Hyperthyreose beim Fötus auslösen.

Literatur. Rees Smith B (2001) Thyroid autoantibodies. The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation Supplement 61:45–52

Orgiazzi J (2000) Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 29:339–355

TSH-Stimulation

▶ TRH-Test

t-Test

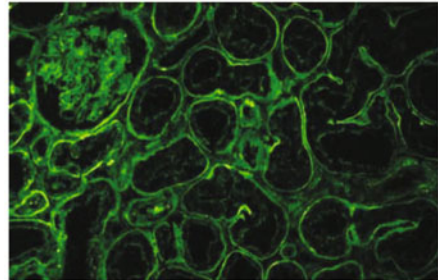
▶ Test, statistischer

Tubuläre Basalmembran-Antikörper

Synonym(e). Autoantikörper gegen die Basalmembran der Nierentubuli

Englischer Begriff. antibodies against the tubular basement membrane

Definition. Antikörper gegen Antigene der Nierentubuli-Basalmembran.



Tubuläre Basalmembran-Antikörper · Abb. 1 Antikörper gegen Tubuläre Basalmembran. Substrat Primatenniere.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu zwei Wochen lang aufbewahrt werden, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg.

Analytik. Im indirekten Immunfluoreszenztest mit dem Substrat Primatenniere (Ausgangsverdünnung 1:10) zeigt die tubuläre Basalmembran im positiven Fall überwiegend im Bereich der proximalen Nierentubuli eine lineare Fluoreszenz. Die Glomeruli bleiben negativ.

Auch Seren von Patienten mit Goodpasture-Syndrom und Antikörpern gegen die glomeruläre Basalmembran (GBM) reagieren in einigen Fällen mit der Basalmembran eines Teils der Tubuli, zusätzlich zur Anfärbung der GBM.

Referenzbereich — Erwachsene. negativ

Referenzbereich — Kinder. negativ

Indikation. Antikörper gegen die tubuläre Basalmembran können bei verschiedenen Formen der Nephritis einschließlich Abstoßungsreaktionen nach Transplantation gefunden werden und differentialdiagnostisch bei tubulointerstiellen Erkrankungen helfen.

Literatur. Steblay RW, Rudofsky U (1971) Renal tubular disease and autoantibodies against tubular basement membrane induced in guinea pigs. J Immunol 107:589–594

Tumor M2-Pyruvatkinase

Synonym(e). TM2-PK; M2-PK

Englischer Begriff. tumor M2-pyruvate kinase

Definition. Die Tumor-M2-Pyruvatkinase ist eine Isoform der Pyruvatkinase, eines glykolytischen Enzyms, welches die Umwandlung von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat katalysiert.

Struktur. Es existieren mehrere gewebsspezifische Isoformen der Pyruvatkinase wie die M1-PK in Muskel- und Hirngewebe, L-PK in Leber- und Nierengewebe sowie R-PK in Erythrozyten. Während der Entwicklung von malignen Prozessen wurde die Expression einer tumorspezifischen M2-PK beschrieben. Die Pyruvatkinase kann in aktiver tetramerer oder weniger aktiver, dimerer Form vorkommen.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Die Pyruvatkinase ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym der Glykolyse. Die tumorspezifische Form der Tumor M2-Pyruvatkinase wird von Tumorzellen in vermehrtem Ausmaß produziert und liegt vorwiegend in der dimeren Form vor. Bei hohen Konzentrationen von Fruktose-1,6-bisphosphat und Serin erfolgt eine verstärkte Assoziation zu tetrameren Formen, wodurch ein kataboler, energieproduzierender Zustand gefördert wird.

Funktion und Pathophysiologie. Die Pyruvatkinase katalysiert die Umwandlung von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat, wobei energiereiche Adenosintriphosphate oder Guanosintriphosphate gebildet werden. Dadurch werden die DNA-Synthese und die Zellproliferation stimuliert bzw. gefördert.

Während der Karzinogenese wird das Muster der Pyruvatkinasen-Isoformen charakteristisch verändert: Die gewebsspezifischen Pyruvatkinasen (M1-PK, L-PK, R-PK) werden in geringerem Ausmaß, die Tumor-M2-Pyruvatkinase in größerem Ausmaß produziert. Die Tumor-M2-Pyruvatkinase ist im Serum erhöht bei verschiedenen malignen Karzinomen insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, außerdem bei Infekten und Polytraumata.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma, Stuhl

Analytik. Enzymimmunoassay (EIA)

Konventionelle Einheit. U/mL

Referenzbereich — Erwachsene. <17,5 kU/L (methodenabhängig)

Indikation. Allgemeiner Aktivitätsmarker bei malignen Tumoren

Interpretation. Erhöhte Werte der Pyruvatkinase finden sich im Plasma beim Nierenzellkarzinom, Pankreaskarzinom, Bronchialkarzinom, Mammakarzinom und Kolonkarzinom insbesondere im metastasierten Stadium. Auch werden erhöhte Konzentrationen bei Infektionen und Polytraumata beschrieben. Ebenso wurden erhöhte Werte bei benignen gastrointestinalen, gynäkologischen, pulmonalen und urologischen Erkrankungen insbesondere bei Niereninsuffizienz beobachtet.

Aufgrund der fehlenden Organ- und Tumorspezifität bietet die Tumor-M2-Pyruvatkinase gegenüber heute standardisiert eingesetzten Tumormarkern keinen Vorteil für die Diagnostik von Tumorerkrankungen. Ein Einsatz in der Verlaufskontrolle bei Patienten mit malignen Erkrankungen während und nach Therapie wurde beim Bronchial- und Mammakarzinom bereits an kleinen Patientengruppen gezeigt, wurde jedoch noch nicht systematisch untersucht.

Als weitere mögliche Anwendung wurde die Detektion der Tumor-M2-Pyruvatkinase im Stuhl als neue Screeningmethode für das Vorliegen eines Kolorektalen Karzi-

noms angegeben. Allerdings wurden bei den bisher sichtbaren Evaluationen die differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes nicht berücksichtigt.

Diagnostische Wertigkeit. Allgemeiner Aktivitätsmarker bei malignen Tumoren

Literatur. Diamandis E, Fritsche HA, Lilja H et al (2002) Tumor markers. Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. 1st edn. AACR press, Washington, DC, USA

Hardt PD, Mazurek S, Töpfer M et al (2004) Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer. Br J Cancer 91:980-984

Tumorgene

► Onkogene

Tumormarker

Englischer Begriff. cancer marker

Definition. Substanzen, die von malignen Tumorzellen direkt gebildet werden oder deren Synthese in Nicht-Tumorzellen durch Tumorzellen induziert wird.

i Tumormarker werden eingeteilt in

- onkofetale und onkoplazentare Antigene (CEA, AFP, HCG)
- Kohlenhydratepitope (CA 19-9, CA 125, CA 15-3)
- Differenzierungs- und Proliferationsantigene (NSE, PSA, β_2 -Mikroglobulin)
- Hormone (z.B. ACTH, Calcitonin, Katecholamine, Insulin)
- Proteine (monoklonale Immunglobuline, Bence-Jones-Protein)

■ Gensequenzen (z.B. breast cancer gen - BRCA-Gen)
Die Konzentration eines Tumormarkers in Körperflüssigkeiten und Geweben ist Resultante aus Synthese, Verteilung und Abbau. Wichtige Einflussgrößen sind die Zahl der Tumormarker-bildenden Zellen, die Fähigkeit der Tumorzellen zur Produktion eines Tumormarkers, die Syntheserate des Tumormarkers, die Freisetzung der Tumormarker aus oder von den Tumorzellen z.B. in Abhängigkeit von der Blutversorgung des Tumors, die Tumorzellzerfallsrate sowie Abbau und Ausscheidung, die z.B. bei Nierenfunktionsstörung eingeschränkt sein kann.

Die derzeit bekannten Tumormarker haben zumeist eine eingeschränkte Organ- und Tumorspezifität (geringe diagnostische Spezifität) und liegen nicht generell bei malignem Wachstum in erhöhten Blut- oder Gewebskonzentrationen vor (eingeschränkte diagnostische Sensitivität). Tumormarker sind deshalb prinzipiell nicht als Screeningparameter, d.h. zur Untersuchung symptomfreier und risikounbelasteter Populationen geeignet. Die häufig angewandte Bestimmung von mehreren, oft gewebsspezifischen Tumormarkern zur Erkennung eines nicht näher bestimmten „Tumorgeschehens“ ist diagnostisch und ökonomisch nicht sinnvoll.

Indikationen zur Tumormarkerbestimmung sind:

- Verlaufskontrolle nach Tumoresektion zum Abschluss eines Rezidivs und/oder von Metastasen (nur sinnvoll, wenn der Tumor überhaupt Tumormarker produziert hat und deren Blutkonzentration vor der Operation bestimmt wurde)
- Früherkennung maligner Tumore in Risikogruppen

Die Analytik der Tumormarker richtet sich nach ihrer biochemischen bzw. physiko-chemischen Natur und umfasst spektrometrische Enzymaktivitätsbestimmungen (z.B. Tumorenzyme der alkalischen Phosphatase), zumeist immunologische (z.B. CEA, AFP, PSA, Insulin) aber auch

chromatographische (z.B. ▶ **Katecholamine**, Metanephrine, Vanillinmandelsäure), elektrophoretische (z.B. monoklonale Immunglobuline und Bence-Jones-Proteine) sowie molekulargenetische (z.B. BRCA-Gen) Untersuchungen.

OfT sind für einen Tumormarker verschiedene Analysemethoden und -verfahren mit z.T. erheblichen Differenzen in den Messergebnissen und in Folge dessen auch Referenzbereichen im Einsatz. Für eine valide Longitudinalkontrolle eines Tumorpatienten ist deshalb eine Kontinuität bzgl. des verwendeten Analyseverfahrens von entscheidender Bedeutung. Wechsel im Analyseverfahren, z.B. durch Umstellung im Labor, durch Überweisung des Patienten von der Klinik an den Hausarzt und damit bedingten Wechsel des kooperierenden Labors bzw. durch Produktionsumstellung können zu signifikant unterschiedlichen Analyseergebnissen und bei Vernachlässigung der methodenabhängigen Referenzbereiche zu falsch-positiven und falsch-negativen Tumormarker-Befunden führen.

Häufigstes Untersuchungsgut ist Serum bzw. Plasma, in geringerem Maß Urin, Faeces und Gewebe. Die Referenzbereiche schwanken wie oben ausgeführt z.T. zwischen den Analysemethoden und -verfahren erheblich. Da Tumormarker zumeist zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden, wären individuelle Referenzbereiche zu bevorzugen. Diese müssten dann schon für jedes gesunde Mitglied einer Population (z.B. Einwohner Deutschlands) ermittelt, zuverlässig dokumentiert und in geeigneten Abständen überprüft werden (weil Wachstum, Schwangerschaft, geänderte Lebensgewohnheiten wie Rauchen sich signifikant auf die Konzentration von Tumormarkern auswirken können). Da dies organisatorisch und ökonomisch unrealistisch ist, erlangen die individuellen präoperativen Tumormarker bei Diagnose eines Tumors besondere Bedeutung.

Wichtig für die Beurteilung des Therapieerfolges ist dann die Konzentrations-Zeit-Kurve, d.h. der schnelle und möglichst vollständige Abfall der Tumormarker-Konzentration postoperationem (idealerweise) in den Referenzbereich und das Verbleiben in diesem. Ein unvollständiger Rückgang und/oder ein Anstieg muss als ernstes Zeichen eines Rezidivs und/oder von Metastasen gewertet werden. Die Bestimmung des Tumormarkers wird postoperativ in mit der Zeit zunehmend längeren Inspektionsintervallen wiederholt. Wichtig ist, dass sich die Analytik während dieser Kontrollperiode möglichst nicht ändert (s.o.).

Einzelheiten zu den jeweiligen Tumormarkern s. dort.

Literatur. Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. TH-Books, Frankfurt/Main

Tumornekrosefaktor- α

Synonym(e). Kachectin; TNF- α

Englischer Begriff. tumor necrosis factor- α , cachectin

Definition. Vorwiegend von (stimulierten) Makrophagen aber auch von anderen Zelltypen gebildetes, als Trimer vorliegendes, unglykosyliertes Zytokin mit pleiotropen inflammatorischen Wirkungen, dessen Serumkonzentration mögliche klinische Bedeutung in der (Ergänzungs-)Diagnostik der Sepsis und weiterer entzündlicher Systemerkrankungen hat.

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Das vorzugsweise in Monozyten/Makrophagen, aber auch in T- und B-Lymphozyten, glatten Muskelzellen, polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten und Astrozyten produzierte Zytokin hat äußerst vielseitige lokale und systemische, dosis- und zeitabhängige Wirkungen (siehe Tabelle 1). Die Expression in Makrophagen wird extrem stimuliert durch Lipopolysaccharide (LPS), die die Transkription 3-fach, die TNF- α -messenger-RNA 50- bis 100fach und die Proteinsekretion ca. 10000fach erhöhen, wobei Präinkubation mit Interferon- γ die TNF- α -Produktionsrate weiter steigert. Weitere Stimuli sind Interleukin-2, Granulozyten-Makrophagen-Colony-stimulierender Faktor (GM-CSF) und Bradykinin. Inhibitoren sind ▶ **Interleukin-6** (IL-6), ▶ **transforming growth factor- β** (TGF- β), Dexamethason, Thalidomid u.a. TNF- α wird in einer Präkursorform mit der Molmasse 27 kD gebildet und ist in dieser Form transmembranös verankert und biologisch aktiv (pro TNF- α). Durch eine auf der Membran verankerte Metalloproteinase (TNF- α converting enzyme, TACE) wird die Membran-gebundene Proform in die sezernierte Form mit der Molmasse 17 kD gespalten, die im Blut zirkuliert und ein trimere Struktur bildet. Über zwei Rezeptoren [TNFR1 (p 55, CD 120 a) und TNFR2 (p 75, CD 120 b)], die im Wesentlichen auf allen Zellarten außer Erythrozyten zu finden sind, werden über intrazelluläre, NF- χ B involvierende Signalwege Transkriptionsveränderungen ausgelöst.

Tumornekrosefaktor- α · Tab. 1. Synopsis der Eigenschaften von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)

Bildungsort	Makrophagen, Monozyten, T-, B-Lymphozyten, NK-Zellen, neutrophile Granulozyten, Astrozyten, glatte Muskelzellen, Mastzellen, Keratinozyten u.a.
Syntheseregulation	Stimuli: Endotoxin, Interferon- γ , Interleukin-2, GM-CSF, Bradykinin, C5a, 1,25-(OH) $_2$ -Vitamin D3, Uratkristalle Inhibitoren: Interleukin-6, TGF- β , Prostaglandin E2, Dexamethason, Thalidomid, Pentoxifyllin
Struktur	membranverankerte Proform: Molmasse 26 kD, funktionell aktiv lösliche Form: Molmasse 17 kD, trimerer Komplex, unglykosyliert TNF- α -converting Enzym (TACE) spaltet Proform in lösliche Form
Rezeptoren	TNF-Rezeptor 1: Molmasse 55 kD (p 55) mit „death Domäne“ TNF-Rezeptor 2: Molmasse 75 kD (p 75), lösliche Rezeptoren im Blut Signaltransduktion über Aktivierung von NF- χ B und JNK
Effekte	<ul style="list-style-type: none"> ● Zytolyse verschiedener Tumorzellen ● Neutrophilen-Chemotaxis, -Proliferation und -Apoptose ● Neutrophilen-Adhäsion an Endothelzellen ● Phagozytose-Stimulation ● Vermittlung von Kachexie, septischem Schock, Entzündungs- und Immunreaktionen

Tumornekrosefaktor- α . Tab. 2. Synopsis metabolischer Wirkungen von TNF- α (nach Tracey und Cerami, 1994. Ann Rev Med 45:491-503)

akute, Hochdosis-Effekte	chronische, Niedrigdosis-Effekte
<ul style="list-style-type: none"> ● Schock, Gewebeschädigung ● Freisetzung kataboler Hormone ● vaskuläres "leakage" Syndrom ● akutes respiratorisches Atemnotsyndrom (ARDS) ● gastrointestinale Nekrose ● akute renale Tubulusnekrose ● adrenale Blutungen ● reduzierte Muskelmembranpotenziale ● disseminierte intravaskuläre Coagulation (DIC) ● Fieber 	<ul style="list-style-type: none"> ● Gewichtsverlust ● Anorexie ● Proteinkatabolismus ● Lipidabbau ● Hepatosplenomegalie ● subendokardiale Entzündung ● Insulinresistenz ● erhöhte Tumormetastasierung ● Akute-Phase-Protein Freisetzung ● Endothel(zell)aktivierung

Die biologischen und metabolischen Effekte sind abhängig von Wirkungsdauer und der Dosis des TNF- α (siehe Tabelle 2).

Funktion und Pathophysiologie. Aufgrund der potenten proinflammatorischen, proapoptotischen, immunmodulatorischen, prokoagulatorischen, hämodynamischen, endokrinen u. a. Wirkungen ist TNF- α ein wichtiger Mediator systemischer inflammatorischer Reaktionen und deshalb therapeutisches Ziel TNF- α -blockierender Maßnahmen. Eine pathogenetische Rolle beim septischen Schock, bei Transplantatabstoßungen, multipler Sklerose, Autoimmunerkrankungen, Diabetes mellitus, rheumatoider Arthritis, Malaria, Lepra, Reperfusionsschäden u. a. wird postuliert.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Heparin-Plasma

Probenstabilität. Analytstabilität bei 2 bis 8 °C 2 Tage, bei -20 °C 6 Monate.

Präanalytik. Lipämie und Hämolyse sollten vermieden werden.

Analytik.

- Immunologische Methoden: Radioimmunoassay, Enzymimmunoassay oder Chemolumineszenzimmunoassay
- Funktionelle Bestimmung: Zytolyse-Assay mit Maus-Zelllinie L929 für klinische Zwecke nicht geeignet. Durch Vorliegen löslicher TNF- α -Rezeptoren im Serum, die den Liganden binden, kann die Messbarkeit beeinträchtigt sein.

Referenzbereich — Erwachsene. Nicht allgemein gültig, abhängig von der eingesetzten Methode. Richtwert: <8 ng/L

Indikation.

- Diagnose akut entzündlicher Erkrankungen
- Ergänzungsdiagnostik der Sepsis.

Interpretation. Systemische Konzentrationserhöhungen können bei Sepsis, Autoimmunerkrankungen, diversen Infektionserkrankungen, bei Transplantatabstoßungskrisen u. a. auftreten. TNF- α verhält sich als ein in der Zirkulation sehr flüchtiges (schmales Zeitfenster) ▶ **Akute-Phase-Protein**, was eine Krankheitsunspezifität der Konzentrationserhöhungen im Serum mit sich bringt.

Diagnostische Wertigkeit. Gegenwärtig lässt sich eine eindeutige Indikation und besondere klinische Bedeutung der Konzentrationsbestimmungen im Blut nicht feststellen.

Literatur. Papadakis KA, Targan SR (2000) Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. Gastroenterology 119:1148–1157

Tumornekrosefaktor- α ex vivo Stimulationstest

Synonym(e). LPS-Vollblut-Stimulationstest

Englischer Begriff. TNF- α ex vivo stimulation

Definition. Durch Zugabe von Lipopolysaccharid (LPS) zu einer pyrogenfrei abgenommenen und inkubierten Vollblutprobe werden die im Blut befindlichen Monozyten/Makrophagen zur Zytokinexpression und -sekretion stimuliert unter denen TNF- α nach Abzentrifugation im zellfreien Überstand gemessen wird und als Kenngröße der Immunreaktivität bei Sepsis dient.

Durchführung. Erfolgt mit einem ▶ **Bioassay**. Pyrogenfreie Abnahme einer Heparin-antikoagulierten Vollblutprobe, die nach Zugabe von 50 und/oder 500 ng/L Lipopolysaccharid (LPS) für 4 h bei 37 °C inkubiert wird. Danach Abzentrifugation der zellulären Bestandteile (5 min, 1000 g) und Messung von TNF- α , gegebenenfalls weiterer ▶ **Zytokine** (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) im Überstand mittels immunologischer Methoden.

Funktion und Pathophysiologie. Lipopolysaccharide sind potente Stimulatoren der Transkription von TNF- α in Monozyten/Makrophagen und führen zu einer extremen Erhöhung inflammatorischer Zytokinsekretionen, z.B. TNF- α . In der hyperinflammatorischen Phase der Sepsis liegt eine überschießende Immunreaktion mit hohem Ausstoß inflammatorischer Zytokine vor. In der späteren Phase der Immunparalyse besteht eine Immunsuppression mit deutlich reduzierter LPS-induzierter TNF- α -Bildung.

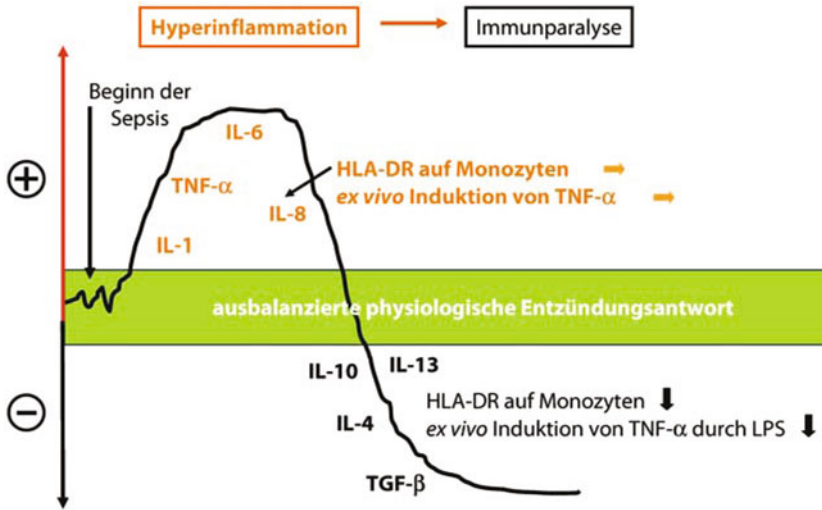
Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Heparin-Vollblut.

Präanalytik. Frisches Untersuchungsmaterial, pyrogenfreie Gewinnung und Inkubation

Analytik. siehe Einzelzytokine (▶ **Tumornekrosefaktor- α** , ▶ **Interleukin-6**, u. a.)

Referenzbereich — Erwachsene. Stark abhängig von den Durchführungsbedingungen. Richtwerte für TNF- α : bei 50 ng/L LPS: 104 bis 516 ng/L, bei 500 ng/L LPS: 265 bis >1000 ng/L

Indikation. Differentialdiagnose der immunologischen Phasen der Sepsis in Hyperinflammation und Immunparalyse



Tumornekrosefaktor- α ex vivo Stimulationstest - Abb. 1 Biphasischer Sepsisverlauf. Modifiziert nach Grimminger et al, 1997

Interpretation. Die Ergebnisse des Vollblut-Stimulationstestes sind durch die Abhängigkeit von vielen variablen Einflussgrößen vorsichtig zu interpretieren und zudem durch das Fehlen einer geeigneten internen Qualitätskontrolle im Einzelnen nicht überprüfbar. Eine verminderte TNF- α -Bildung unter LPS-Stimulation weist auf ein Immunparalyse-Stadium, eine normale bis hochnormale TNF- α -Bildung auf eine hyperinflammatorische Sepsisphase hin (siehe Abb. 1).

Diagnostische Wertigkeit. Probleme der Standardisierung und internen Qualitätskontrolle sowie methodischer (zeitlicher) Aufwand schränken die klinische Anwendung erheblich ein. Der Test hat heute nur noch untergeordnete Bedeutung und kann z.B. durch flowzytometrische Expressionsanalyse von HLA-DR auf CD14(+) Monozyten ersetzt werden.

Literatur. De Beaux AC, Ross JA, Maingay JP et al (1996) Proinflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with acute pancreatitis. *Brit J Surgery* 83:1071-1075

Tumor-Suppressorgen

Synonym(e). Antionkogen

Definition. ▶ Gene, deren ▶ Genprodukte in der gesunden Zelle die Zellteilung kontrollieren beziehungsweise unkontrolliertes Zellwachstum hemmen. Man spricht daher auch von Antionkogenen. Wenn sie dagegen geschädigt werden – etwa durch ▶ Mutation – können sie die Krebsentstehung fördern.

i Klassische Tumor-Suppressorgene sind p53 und das sog. Retinoblastom (RB).

Tüpfelung, basophile

▶ basophile Tüpfelung

Turbidimetrie

▶ Immunturbidimetrie

Türk-Lösung

Englischer Begriff. Türk solution

Definition. Lösung zur Leukozytenzählung im Blut.

i Zusammensetzung: 3,0 mL Eisessig + 1 mL 1 %ige Gentianaviolettlösung, plus 100 mL destilliertes Wasser. Türk-Lösung wird zur manuellen Leukozytenzählung verwendet. Dabei werden die Erythrozyten durch die Essigsäure lysiert und die Leukozytenkerne durch die Gentianaviolettlösung angefärbt. Allerdings werden alle kernhaltigen Zellen (z.B. ▶ Normoblasten) angefärbt, sodass keine Unterscheidung in Leukozyten und andere kernhaltige Zellen möglich ist.

Literatur. Diagnostica MERCK (Hrsg.) (1986) Hämatologische Labormethoden, 4. Aufl. GIT Verlag, Darmstadt, S 21-22

Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie. 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Turnaround-Time

Synonym(e). Antwortzeit; TAT

Englischer Begriff. turnaround-time

Definition. Zeitabschnitt zwischen dem Untersuchungsauftrag an das Labor und der Berichterstattung.

i In der Praxis Zeitdauer von der Eingangsbestätigung des Laboratoriums für das Material des Auftrags und die Übermittlung bzw. den Druck des Ergebnisses. Die Messung der TAT erfolgt üblicherweise für die Dauer der Erledigung eines kompletten Auftrags (Notfallanalytik) oder eines Laborbereiches (TAT für Klinische Chemie, für Hämatologie etc.) zur Feststellung der Leistungsfähigkeit eines medizinischen Labors und zu Benchmarking-Zwecken.

Turnbullsblau

▶ Berlinerblau-Reaktion

Turner-Index

► Index, insulinogen

Tüte

Definition. Straßenname/Deckname für Haschisch (► **Straßennamen, von Drogen:** Cannabinoide).

Twisted-Pair-Kabel

► STP Shielded Twisted Pair

Tyndall, John

Lebensdaten. geb. am 02.08.1820 in Leighlin Bridge (Irland), gest. am 04.12.1893 in Hind Head (England)

Verdienste. Studium in Marburg und Berlin. Physiker und Naturphilosoph. Untersuchungen über lichtempfindliche Gase, Lichtpolarisation, Diamagnetismus, Wärmestrahlung, Schallfortpflanzung und Thermoelektrizität. Genauere Beschreibung des von Faraday 1857 entdeckten, später als „Faraday-Tyndall-Effekt“ oft nur noch „Tyndall-Effekt“ bezeichneten Phänomens der Lichtstreuung in kolloidalen Lösungen, der Grundlage der ► **Immunnephelometrie** und ► **Immunturbidimetrie** ist.

Tyndallometrie

► Nephelometrie

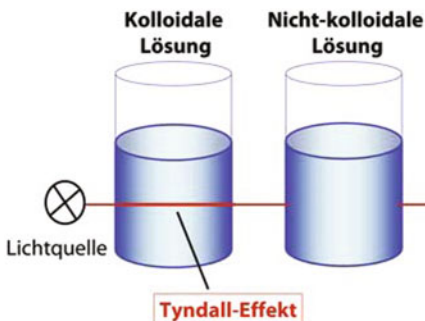
Tyndall-Phänomen

Synonym(e). Faraday-Tyndall-Effekt

Englischer Begriff. Tyndall effect

Definition. Die Beugung eines Lichtstrahls durch kolloidale Teilchen einer Kolloidlösung (Dispersion), sodass man den Lichtstrahl bei seitlicher Betrachtung innerhalb dieser Dispersion sehen kann, heißt Faraday-Tyndall-Effekt (kurz Tyndall-Effekt).

ⓘ Die Teilchengröße von Kolloiden liegt unterhalb der Auflösungsgrenze eines Lichtmikroskopes. Das Vorliegen kolloidaler Teilchen in einer Lösung (Dispersion) lässt sich aber bei Einfall eines ausreichend starken Lichtbündels und Betrachtung senkrecht zum Strahlungsgang nachweisen, wenn der Brechungsindex der Teilchen sich von dem des Dispersionsmittels unterscheidet. Der Eingangsstrahl wird dann als leuchtender „Kegel“ sichtbar. Die Intensität des den Lichtkegel bildenden Streulichtes wird im Wesentlichen durch die Größe und die Anzahl der kolloidalen Teilchen pro Volumeneinheit bestimmt. Bei konstanter Molekülgröße kann man daher diese Er-



Tyndall-Phänomen · Abb. 1

scheinung zur Konzentrationsbestimmung nutzen. Die entsprechenden Analysemethoden fasst man unter dem Begriff ► **Immunnephelometrie** zusammen. Dabei bestehen zwei Möglichkeiten der Messanordnung: Bestimmung der Differenz zwischen eintretendem und durch die Lichtstreuung abgeschwächtem, austretendem Licht = ► **Immunturbidimetrie** oder Trübungsmessung. Messung des Streulichtes = Tyndallometrie, oft umgangssprachlich als Nephelometrie bezeichnet.

Literatur. Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie Chemie-Basiswissen III. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Tyr

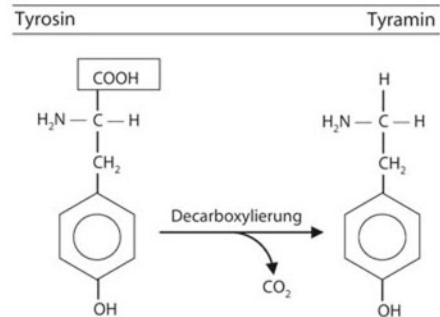
► Tyrosin

Tyramin

Englischer Begriff. tyramine

Definition. Im Rahmen hochgradiger Leberinsuffizienz mit hepatogener Enzephalopathie/Coma hepaticum kommt es zu einer intracerebralen Konzentrationszunahme von Tyramin, welches aufgrund seiner indirekten sympathomimetischen Wirkung [Freisetzung von Noradrenalin (► **Katecholamine**)], Hemmwirkung auf die Noradrenalin synthese und Präkursorfunktion für den falschen (inaktiven) Neurotransmitter ► **Oktopamin** Bedeutung in der Pathogenese der hepatogenen Enzephalopathie/Coma hepaticum hat.

ⓘ Die Serum-Tyraminkonzentration ist bei leberzirrhotischen Patienten aufgrund eines vermehrten Anfalles durch bakterielle Decarboxylierung des ► **Tyrosins** im Intestinaltrakt (siehe Abb. 1) und eines verminderten Abbaus in der Leber durch ► **Monoaminoxidasen** stark erhöht. Die Hypertyraminämie ist vermutlich an der Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie/Coma hepaticum beteiligt aufgrund der indirekten sympathomimetischen Wirkung mit Freisetzung von Noradrenalin, der Hemmwirkung auf die Noradrenalin synthese und der Präkursorfunktion des Tyramins für den falschen (inaktiven) Neurotransmitter Oktopamin. Konzentrationen im Serum sind bei Zirrhotikern ohne Enzephalopathie etwa 2fach, bei denen mit Enzephalopathie etwa 5fach erhöht. Diagnostisch hat die Tyraminbestimmung gegenüber Oktopamin keine Vorteile.



Tyramin · Abb. 1 Entstehung von Tyramin durch intestinale bakterielle Decarboxylierung

Tyrosin

Synonym(e). Tyr

Englischer Begriff. tyrosine

Definition. α -Amino- β -(*p*-hydroxyphenyl)-propionsäure

Molmasse. 181,19 g

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. Tyrosin ist das Reaktionsprodukt von Phe nach Hydroxylierung und Ausgangssubstanz für ▶ Thyroxin, Adrenalin (▶ Katecholamine) und Melanin.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Plasma, Urin, Liquor, Proteinhydrolysate

Analytik. siehe ▶ Aminosäuren

Internationale Einheit. $\mu\text{mol/L}$

Referenzbereich — Erwachsene. 21 bis 107 $\mu\text{mol/L}$ (1,50 bis 3,00 %)

Indikation. Stark erniedrigte Konzentrationen im Plasma bei Phenylketonurie, v.a. Tyrosinämie (Typ I und Typ II).

Tyrosinphosphatase, Autoantikörper

Synonym(e). IA-2 Antikörper

Englischer Begriff. IA-2-antibodies, tyrosine phosphatase, autoantibodies

Definition. Antikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2)

Struktur. IgG oder IgM

Molmasse. s. Immunglobuline

Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination. s. Immunglobuline

Halbwertszeit. s. Immunglobuline

Funktion und Pathophysiologie. Antikörper gegen IA-2 finden sich bei ca. 50 bis 70 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Ihre Entstehung ist wie bei den meisten Autoimmunerkrankungen ungeklärt.

Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen. Serum, Plasma

Probenstabilität. s. Immunglobuline

Analytik. Antikörper gegen IA-2 werden meist mit Radioimmunoassays, in denen rekombinantes humanes IA-2 (intakt oder partiell) eingesetzt wird, bestimmt. ELISA-Formate wurden ebenfalls beschrieben, schneiden bisher aber meist, was Sensitivität und Spezifität angeht, schlechter ab, als die Radioimmunoassays.

Konventionelle Einheit. kU/L

Referenzbereich — Erwachsene. Testabhängig

Referenzbereich — Kinder. siehe Erwachsene

Indikation. Prädiktion des Risikos bei Verwandten von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, ebenfalls einen Diabetes zu entwickeln.

Interpretation. In Abhängigkeit von der Autoantikörperkonzentration und dem gleichzeitigen Vorliegen eines HLA-DR3/4 DQ8 Genotyps tragen IA-2-Antikörper zur Risikoabschätzung bei. Meistens werden in die FDIagnostik auch Antikörper gegen Insulin und Glutamatdecarboxylase einbezogen. Zu beachten ist, dass häufig falsch positive oder transient positive Resultate beobachtet werden.

Literatur. Lenmark A (1999) Type 1 diabetes. Clin Chem 45:1331–1338

Barker JM, Barriga KJ, Yu L et al (2004) Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). J Clin Endocrinol Metab 89:3896–3902

TZ

▶ Thrombinzeit

T-Zell-Differenzierung

Englischer Begriff. T-cell differentiation

Definition. Differenzierung der T-Lymphozyten von der hämatopoetischen Stammzelle zu den Effektorzellen.

i T-Zellen stammen von der hämatopoetischen Stammzelle ab und erhalten ihre spezifische Prägung zu immunkompetenten Zellen im Thymus. Die unreifste im Thymus nachweisbare Zelle der T-Reihe entspricht dabei der lymphatischen Vorläuferzelle des Knochenmarks. Innerhalb der Entwicklung im Thymus können dann vier verschiedene Hauptgruppen an T-Zellen, den Thymozyten nachgewiesen werden. Diese Zellen unterscheiden sich in der Expression von CD4 und CD8. Die für beide Marker negativen Zellen (doppelt negativ) sind die unreifsten Thymozyten. Während dieser Reifungsphase wird der T-Zellrezeptor rearrangiert und an der Oberfläche exprimiert. Der Grad der Rezeptorexpression und Reifung kann dabei an der Co-Expression der Oberflächenmarker CD44 und/oder CD25 abgelesen werden. Nach dem Rearrangement des T-Zellrezeptors werden die Thymozyten positiv für CD 4 und CD 8 (doppelt positiv). Nur ▶ T-Lymphozyten mit einem für den Organismus nicht selbstgefährlichen T-Zellrezeptor und optimaler Antigenaffinität reifen dann weiter zu den einfach positiven CD4 positiven T-Helferzellen oder CD8 positiven zytotoxischen T-Lymphozyten aus. Alle anderen Thymozyten gehen durch ▶ Apoptose zu Grunde.

Literatur. Bommhardt U, Beyer M, Hünig T et al (2004) Molecular and cellular mechanisms of T cell development. Cell Mol Life Sci 61:263–280

T-Zelle

▶ T-Lymphozyt

T-Zellen-Wachstumshemmer

▶ Interleukin-10