
IAA

- ▶ Autoantikörper gegen Insulin

IA2A

- ▶ Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2

IA2-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2

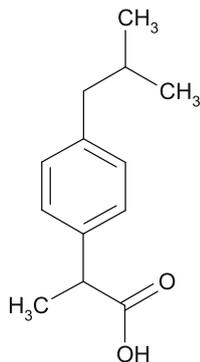
Ibuprofen

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff ibuprofen

Definition Analgetikum, Antirheumatikum.

Strukturformel:



Molmasse 206,27 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Bei oraler Gabe zusammen mit z. B. Lysin beträgt die Bioverfügbarkeit fast 100 %. Ibuprofen wird in der Leber zu 2 inaktiven Metaboliten abgebaut, die renal eliminiert werden. Nur 1 % der applizierten Dosis findet sich unverändert im Urin wieder.

Halbwertszeit 2–3 Stunden (Plasma).

Funktion – Pathophysiologie Bei leichten Intoxikationen mit dem nicht verschreibungspflichtigen Arzneistoff finden sich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, bei schweren Vergiftungen, Sehstörungen, Ödembildung, Atemdepression.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum (S), Plasma (P).

Analytik HPLC, GC-MS, LC-MS/MS.

Indikation Therapeutisches Drug Monitoring, Verdacht auf Intoxikation.

Interpretation Therapeutischer Bereich (S, P): 10–30 mg/L; toxisch: >100 mg/L; komatös-letal: unbekannt.

Literatur

König H, Hallbach J (2009) Nonopioid analgesics and antirheumatics. In: Külpmann WR (Hrsg.) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, S 189–214

IC

- ▶ Ionenaustauschchromatographie

ICAM-1

- ▶ Intercellular Adhesion Molecule

ICAM4

- ▶ Landsteiner-Wiener-(LW-)Blutgruppensystem

ICC

- ▶ Korrelationskoeffizient, Intraklass-

ICDH

- ▶ Isocitrat-Dehydrogenase

ICG-Test

- ▶ Indocyaningrün-Test

ICP

- ▶ Inductively coupled plasma
- ▶ Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie)

ICP-AES

- ▶ Atomemissionsspektrometrie

ICP-Massenspektrometrie

- ▶ Plasma-Massenspektrometrie

ICP-MS

- ▶ Plasma-Massenspektrometrie

ICTP

- ▶ Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid

IDA

- ▶ Data-dependent acquisition

IDC

- ▶ Agglutinationstest

Identifikation

O. Colhoun

Englischer Begriff identification

Definition Zuordnung eines Erkennungs-codes zu Laborauftrag und zugehörigen Probengefäßen eines Patienten.

Beschreibung Es muss eine eindeutige Probenidentifizierung erfolgen, die keine Verwechslungen zulässt. Am sichersten und eindeutigsten ist es, die Zuordnung der Auftragsnummer durch den Einsender vornehmen zu lassen: Elektronische Anforderung mit Ausdruck der zugehörigen Barcode-Probenetiketten oder Ausfüllen eines Anforderungsbelegs an das Labor, der mit einer eindeutigen, vom Laboratorium zentral vergebenen und damit einmaliger Auftrags-ID-Nummer versehen ist und eine genügende Anzahl von barcodierten Klebeetiketten für die Identifikation der Proben bereitstellt. Der Anforderungsbogen wird idealerweise mit einem Patientenetikett (Patientenname und -daten, Patientenaufnahmenummer im Klartext sowie barcodiert) und Einsenderidentifikation (z. B. Bezeichnung der anfordernden Station im Krankenhaus in Klartext und Barcode) versehen (s. a. ▶ [Probenidentifikation](#)).

Identitätstest von Anti-Ch und Anti-Rg

- ▶ Plasmahemmungs-Test

Iditol-Dehydrogenase

- ▶ Sorbitdehydrogenase

IDL

- ▶ Intermediate density lipoprotein

Idraparinux

- ▶ Faktor-Xa-Inhibitoren

IEF

- ▶ Isoelektrische Fokussierung

IFCC

- ▶ International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IFE

- ▶ Immunfixation

iFOB

- ▶ Okkultblut, fäkales

IFT

- ▶ Immunfluoreszenz, indirekte

Ig

- ▶ Antikörper
- ▶ Immunglobuline

IgA

- ▶ Immunglobulin A

IgA, sekretorisch

- ▶ Immunglobulin A, sekretorisches

IgA-Index

T. O. Kleine

Synonym(e) [Link-Index IgA](#)

Englischer Begriff [Link index IgA](#)

Definition

$$\frac{[\text{IgA}_{\text{CSF}}]/[\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}{[\text{IgA}_{\text{Serum}}]/[\text{Albumin}_{\text{Serum}}]} \text{ oder } \frac{[\text{IgA}_{\text{CSF}}] \times [\text{Albumin}_{\text{Serum}}]}{[\text{IgA}_{\text{Serum}}] \times [\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}$$

oder $\text{QIgA} : \text{QAlbumin} = \leq 0,4$; CSF = Liquor cerebrospinalis

Beschreibung Formel zur Abschätzung der intrathekalen (autochtonen) IgA-Produktion in Lumbal-, Subokzipital- und Ventrikel-Liquorproben; Ausschlussgrenze: $>0,4$ (Grenzbereich: 0,3–0,4) CRM-470-Standard unabhängig; falsch-negative Werte: $[\text{Albumin}_{\text{Serum}}] < \text{Referenzbereich}$; falsch-positive Werte: $[\text{IgA}_{\text{Serum}}] < \text{Referenzbereich}$; QIgA-Verzerrung durch monomere und dimere IgA im Serum; falsch-negative Werte bei intrathekalen Dimer-IgA-Synthese bei ZNS-Entzündungen, wenn immunnephelometrisch auf IgA-Monomer kalibriert wird (▶ [Liquor/Serum-IgA-Quotient](#)).

Störfaktor: Blutkontamination in CSF mit Hämolyse.

Literatur

Kleine TO, Hackler R, Schlenska GK, Hase HL, Rytlewski D (1991) Zur Evaluierung der intrathekalen Immunglobulin-Produktion. Lab Med 15:193–203

IgD

- ▶ Immunglobulin D

IGF-I

- ▶ Insulin-like growth factor I

IgE

- ▶ Immunglobulin E

IgG

- ▶ Immunglobulin G

IgE, allergen-spezifisches

- ▶ Immunglobulin E, allergenspezifisches

IgG₁

- ▶ Immunglobulin-G-Subklassen

IgE-binding Protein

- ▶ Galectin-3

IgG₂

- ▶ Immunglobulin-G-Subklassen

IGeL

- ▶ Gesundheitsleistungen, individuelle

IgG₃

- ▶ Immunglobulin-G-Subklassen

IGF-1

- ▶ Insulin-like growth factor I

IgG₄

- ▶ Immunglobulin-G-Subklassen

IGF-Bindungsprotein(BP) 3

- ▶ Insulin-like growth factor binding protein-3

IgG im Urin

- ▶ Immunglobulin G im Urin

IGFBP 3

- ▶ Insulin-like growth factor binding protein-3

IgG-Antikörper

- ▶ Inkomplette Antikörper

IgG/IgM-Anti-HAV

- ▶ Hepatitis A-Virus (HAV)

IgG/IgM-Anti-HBc

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

IgG/IgM-Anti-HEV

- ▶ Hepatitis E-Virus (HEV)

IgG-Index

T. O. Kleine

Synonym(e) Delpech-Index IgG; Delpech-Lichtblau-Index IgG; Link-Index IgG

Englischer Begriff Link index IgG

Definition

$$\frac{[\text{IgG}_{\text{CSF}}]/[\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}{[\text{IgG}_{\text{Serum}}]/[\text{Albumin}_{\text{Serum}}]} \text{ oder } \frac{[\text{IgG}_{\text{CSF}}] \times [\text{Albumin}_{\text{Serum}}]}{[\text{IgG}_{\text{Serum}}] \times [\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}$$

oder QIgG : QAlbumin = $\leq 0,7$; CSF = Liquor cerebrospinalis

Beschreibung Formel zur Abschätzung der intrathekalen (autochtonen) IgG-Produktion in Lumbal-, Subokzipital- und Ventrikel-Liquorproben; Ausschlussgrenze: $>0,7$ (Grenzbereich: $0,6-0,7$) CRM-470-Standard unabhängig; falsch-negative Werte: $[\text{Albumin}_{\text{Serum}}] < \text{Referenzbereich}$; falsch-positive Werte: $[\text{IgG}_{\text{Serum}}] < \text{Referenzbereich}$.

Literatur

Kleine TO, Hackler R, Schlenska GK, Hase HL, Rytlewski D (1991) Zur Evaluierung der intrathekalen Immunglobulin-Produktion. Lab Med 15:193–203

IgG-Subklassen

- ▶ Immunglobulin-G-Subklassen

IgLON5-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen IgLON5

IgM

- ▶ Immunglobulin M

IgM-Anti-HAV

- ▶ Hepatitis A-Virus (HAV)

IgM-Anti-HBc

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

IgM-Antikörper

- ▶ Komplette Antikörper

IgM-Antikörper gegen Hepatitis-A-Virus

- ▶ Hepatitis A-Virus (HAV)

IgM-Antikörper gegen Hepatitis-B-(Virus)-core-Antigen

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

IgM-Index

T. O. Kleine

Synonym(e) [Link-Index IgM](#)

Englischer Begriff Link index IgM

Definition

$$\frac{[\text{IgM}_{\text{CSF}}]/[\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}{[\text{IgM}_{\text{Serum}}]/[\text{Albumin}_{\text{Serum}}]} \text{ oder } \frac{[\text{IgM}_{\text{CSF}}] \times [\text{Albumin}_{\text{Serum}}]}{[\text{IgM}_{\text{Serum}}] \times [\text{Albumin}_{\text{CSF}}]}$$

oder $\text{QIgM} : \text{QAlbumin} = \leq 0,1$; CSF = Liquor cerebrospinalis

Beschreibung Formel zur Abschätzung der intrathekalen (autochtonen) IgM-Produktion in Lumbal-, Subokzipital- und Ventrikel-Liquorproben; Ausschlussgrenze: $>0,1$ (Grenzbereich: $0,07-0,1$) CRM-470-Standard unabhängig; falsch-negative Werte: $[\text{Albumin}_{\text{Serum}}] < \text{Referenzbereich}$; falsch-positive Werte: $[\text{IgM}_{\text{Serum}}] < \text{Referenzbereich}$; falsch-erhöhte Werte bei intrathekaler Monomer-IgM-Synthese, wenn immunnephelometrisch auf IgM-Pentamer kalibriert wird (► [Liquor/Serum-IgM-Quotient](#)).

Störfaktor: Blutkontamination in CSF mit Hämolyse.

Literatur

Kleine TO, Hackler R, Schlenska GK, Hase HL, Rytlewski D (1991) Zur Evaluierung der intrathekalen Immunglobulin-Produktion. Lab Med 15:193–203

IgM-Paraprotein

H. Baum

Synonym(e) [Monoklonales IgM](#)

Englischer Begriff IgM paraproteinemia

Definition Monoklonale Vermehrung von ► [Immunglobulin M](#) bei Morbus Waldenström.

Beschreibung Die IgM-Paraproteinämie ist ein charakteristischer Befund des Morbus Waldenström. Die Erhöhung der

γ -Globuline des Serums ist allein durch die Vermehrung eines monoklonalen IgM bei meist gleichzeitiger Verminderung der anderen Immunglobuline bedingt. Das IgM-Paraprotein kann Autoantikorpereigenschaften besitzen (► [Kälteagglutinin](#), ► [Rheumafaktoren](#)), gegen Antigene der Haut, des Skelettmuskels oder des Nervensystems gerichtet sein und mit einer entsprechender Symptomatik einhergehen.

Literatur

Nachbaur D, Pohl P, Pastner D et al (1991) Monoklonale Gammopathien – Die Waldenström-Makroglobulinämie. In: Huber H, Löffler H, Pastner D (Hrsg) Diagnostische Hämatologie. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 589–592

IHAG

► [Agglutinationstest](#)

IHT

► [Insulin-Hypoglykämie-Test](#)

Ii-Blutgruppensystem

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Englischer Begriff Ii antigen system

Definition Erythrozytäres Blutgruppensystem, das aus dem verzweigten Kohlenhydratantigen I und seiner Vorstufe, dem Antigen i, besteht.

Beschreibung Die Ii-Blutgruppenkollektion besteht aus den beiden Antigenen I und i und weist als Besonderheit auf, dass die bei anderen Blutgruppensystemen (s. ► [Blutgruppensysteme](#)) ausgeprägte Trennung zwischen 2 allelen Antigenen, wie z. B. C/c oder M/N, fehlt. Obwohl das I-Antigen bei Geburt nur sehr schwach ausgeprägt ist und erst ab dem zweiten Lebensjahr die Ausprägungsstärke wie bei Erythrozyten von Erwachsenen aufweist, findet sich sowohl auf Erythrozyten Neugeborener in geringer Menge I-Antigen als auch etwas i-Antigen auf adulten Erythrozyten. Das Fehlen

des I-Antigens, also der ii-Phänotyp, tritt bei Erwachsenen nur sehr selten auf. Ii-Antigen-heterozygote Träger können in blutgruppenserologischen Tests in der Regel nicht erfasst werden, da das i-Antigen nur bei fast vollständigem Fehlen des I-Antigens nachweisbar ist. Das i-Antigen scheint ein Kennzeichen unreifer Erythrozyten zu sein, das man bei vielen Anämien und Leukämien detektieren kann.

Die i- und I-Antigene sind Kohlenhydratstrukturen, die sich als O- oder N-verknüpfte Glykane auf den extrazellulären Domänen von erythrozytären Membranproteinen und Glykosphingolipiden finden. Sie bestehen aus linearen und verzweigten Zuckereinheiten (N-Acetylglucosamin, Galaktose- β 1,4-N-Acetylglucosamin- β 1,3-Galaktose- β 1,4-N-Acetylglucosamin, Galaktose- β 1,4-N-Acetylglucosamin- β 1,3-(Galaktose- β 1,4-N-Acetylglucosamin- β 1,6)-Galaktose- β 1,4-N-Acetylglucosamin), die sich beim i-Antigen durchschnittlich 6-mal und beim I-Antigen 8- bis 25-mal wiederholen. Die Synthese dieser Kohlenhydratstrukturen erfolgt durch die enzymatische Addition von Monosacchariden, die durch unterschiedliche Glykosyltransferasen katalysiert werden. Das i-Antigen stellt eine Vorstufe des I-Antigens dar und wird durch die beiden Glykosyltransferasen β 1,3-Acetylglucosaminyltransferase und β 1,4-Galaktosyltransferase synthetisiert. Die Glykosyltransferase β -1,6-N-Acetylglucosamin-Transferase (β -1,6-GlcNAcT, GCNT2) ist verantwortlich für die Umwandlung der linearen Kohlenhydratkette des i-Antigens in die verzweigte Zuckerstruktur des I-Antigens.

Das für diese Glykosyltransferase kodierende Gen konnte auf Chromosom 6p24-p23 lokalisiert werden und Mutationen, die zu einem inaktiven Enzym führen, bei adulten Personen mit ii-Phänotyp identifiziert werden.

Antikörper gegen die Ii-Antigene sind Kälteagglutinine (s. ► [Kälteagglutinin](#)) vom IgM-Typ, wobei Autoantikörper der Spezifität Anti-I bei vielen Personen beobachtet werden. Diese haben ein Optimum der Antigen-Antikörper-Bindung bei 4 °C und sind in der Regel ohne klinische Relevanz. Allerdings müssen sie in der Transfusionsmedizin bei bestimmten Situationen berücksichtigt werden, z. B. bei operativen Eingriffen in Hypothermie, wie sie in der kardiovaskulären Chirurgie durchgeführt werden. Hierbei muss bei der Bereitstellung von kompatiblen Blutprodukten eine temperaturabhängige Kreuzprobe (► [Serologische Verträglichkeitsprobe](#)) durchgeführt werden, um die Wärmeamplitude des Kälteantikörpers zu ermitteln. Im Rahmen der Hypothermie darf die Körpertemperatur des Patienten nicht niedriger sein, als die Reaktivitätsgrenze des Kälteantikörpers, um eine durch den Kälteantikörper ausgelöste Agglutination der Erythrozyten im Körper oder in der Herz-Lungen-Maschine zu verhindern. Die Transfusion körperwarmen Bluts ist bei Kälteantikörpern der Spezifität Anti-I und Anti-i in der Regel problemlos möglich. Eine Stimulierung von Anti-I-Antikörpern, die zu einer erweiterten Wärmeamplitude oder zu einem

deutlichen Anstieg des Antikörpertiters führt, kann zu einer klinischen Manifestation in Form einer autoimmunhämolytischen Anämie (s. ► [Autoimmunhämolytische Anämie](#)) vom Kälteantikörpertyp führen. Autoantikörper der Spezifität Anti-i können aufgrund der unvollständigen Umwandlung des i-Antigens in das I-Antigen auch bei I-Antigen-positiven Personen auftreten und können vereinzelt ebenfalls zu hämolytischen Anämien führen.

Literatur

- Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gv/mhc/xslcgi.cgi?cmd=bgmut/systems_info&system=i
 Metaxas-Bühler M (1993) Blutgruppen und Transfusionsmedizin. Verlag Hans Huber, Bern/Göttingen/Toronto/Seattle
 Mollison PL, Engelfriet CP (1993) Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific, London

IIF(T)

- [Immunfluoreszenz, indirekte](#)

iKnife

T. Arndt

Synonym(e) [Intelligentes Skalpell](#); [Onkoknife](#)

Englischer Begriff iKnife; onkoknife; intelligent scalpell; Jedi knife

Definition Elektroskalpell, bei dem die aus der thermischen Erwärmung des Operationsgewebes resultierenden Dämpfe abgesaugt, direkt in ein im OP-Raum stehendes Massenspektrometer geleitet, ionisiert, analysiert und bezüglich tumorspezifischer Spektrenmuster ausgewertet werden.

Beschreibung Das von Zoltan Takats entwickelte Verfahren zeigt dem Chirurgen in Echtzeit (1–2 Sekunden) und kontinuierlich an, ob er momentan in Tumor- oder gesundem Gewebe operiert. Dadurch soll eine vollständige Resektion des Tumors erreicht werden, ohne zu viel gesundes Gewebe zu entfernen, z. B. in der Neurochirurgie. Gleichzeitig entfallen Wartezeiten bis zum Eintreffen der histologischen

Befunde von Schnellpräparaten aus dem OP-Gebiet. Die Dauer der OP kann dadurch verkürzt werden.

Die Differenzierung zwischen gesundem Gewebe und Tumorgewebe erfolgt anhand eines permanenten Vergleichs der aktuell aufgenommenen Spektrenmuster (hauptsächlich aus Lipiden und Phospholipiden der Zellmembranen resultierend) mit für die operierte Tumorart in Datenbanken hinterlegten Spektrenmustern. Das Ergebnis wird dem Chirurgen über ein Ampelsystem auf dem Monitor angezeigt: grün = gesundes Gewebe, rot = Tumorgewebe.

Wesentlich für die richtige Zuordnung sind ausreichend aussagekräftige Datenbanken auf der Basis möglichst großer (repräsentativer) Fallzahlen für jeden Tumortyp. Derzeit befinden sich 5 Systeme in Kliniken der USA, Großbritanniens und den Niederlanden im Einsatz. Einer größeren Verbreitung stehen derzeit auch Fragen der Zulassung für In-vivo-Anwendungen entgegen.

Bezüge zur Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik könnten sich ergeben über die Betreuung (nicht per se Bedienung) der Massenspektrometer als hochspezialisiertes Point-of-Care-System (► [Patientennahe Sofortdiagnostik](#)) durch das Zentrallabor.

Die zugrunde liegende REIMS-Technik („rapid evaporation ionization mass spectrometry“) ist über den Einsatz im OP-Saal hinaus u. a. für Anwendungen in der Lebensmittelchemie, Mikrobiologie, Pathologie und Umweltanalytik vorgeschlagen worden.

Literatur

Balog J, Sasi-Szabó L, Kinross J, Lewis MR et al (2013) Intraoperative tissue identification using rapid evaporative ionization mass spectrometry. *Sci Transl Med* 5(194):194ra93

IL-2-Rezeptor

- [CD25](#)

IL-2-Rezeptor, löslicher

- [Interleukin-2-Rezeptor, löslicher](#)

IL-6

- [Interleukin-6](#)

IL-10

- [Interleukin-10](#)

Ile

- [Isoleucin](#)

IMA

- [Kobaltbindungssassay, Albumin](#)

Imipramin

- [Antidepressiva, trizyklische](#)

Immunblot

W. Stöcker und W. Schlumberger

Synonym(e) [Linienblot](#); [Western Blot](#)

Englischer Begriff immunoblot; Western blot

Definition Als Immunblot wird eine Technik bezeichnet, bei der Proteine oder andere Antigene auf Nitrocellulose-, Nylon- oder andere Membranen aufgetragen oder übertragen werden und Streifen der Membranen dann nacheinander mit Patientenproben, enzymmarkierten Antikörpern und einem präzipitierenden Substrat inkubiert werden. Positive Reaktionen stellen sich auf den Membranstreifen als Farbbanden dar, die visuell oder automatisch mit Scanner- oder Kamerasystemen ausgewertet werden.

Eine Sonderform des Immunblots ist der ► [Western blot](#). Hier werden die Antigene zunächst elektrophoretisch aufgetrennt, bevor man sie durch einen Elektrotransfer auf die Membran überträgt.

Physikalisch-chemisches Prinzip Das Immunblotting (Variante Western blot) besteht aus 3 Arbeitsschritten. Beim ersten

Schritt, der elektrophoretischen Trennung eines Proteingemischs in Einzelproteinfraktionen, werden als Trenntechniken vorwiegend die hochauflösende ein- oder zweidimensionale Flachgelelektrophorese (s. ► [Elektrophorese](#)) oder die ► [Isoelektrische Fokussierung](#) eingesetzt. Trägermaterialien sind Polyacrylamid oder Agarose. Der sekundäre Träger immobilisiert die Proteine, sodass keine Diffusion mehr stattfinden kann, er besteht z. B. aus Nitrocellulose oder Nylon. Der Proteintransfer vom primären auf den sekundären Träger erfolgt durch einfache oder unterstützte Diffusion (Vakuum, Überdruck, Unterdruck) oder elektrophoretisch (Elektroblotting). Nach dem Transfer der Proteine werden durch Blockierungssubstanzen (► [Blockieren](#)) unspezifische Bindungsstellen des sekundären Trägers abgesättigt. Der dritte Arbeitsschritt beinhaltet die spezifische Immunreaktion unter Verwendung spezifischer Antikörper, die bei Einsatz eines enzymmarkierten Zweitantikörpers in einer Farbreaktion sichtbar gemacht wird. Beurteilt wird das entstandene Bandenmuster. Alternativ zu Enzymen kommen auch andere Marker (Betastrahler, ► [Lumineszenz-Marker](#)) zur Anwendung.

Einsatzgebiet Nachweis von Antigenen verschiedenster Art und Antikörpern.

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma.

Instrumentierung Inkubationsautomaten, Scanner, Kamerasysteme, Software für die automatische Auswertung.

Sensitivität Je nach Detektionssystem gelingen mit der Methode sehr empfindliche und spezifische Nachweise.

Literatur

Peters JH, Baumgarten H (1990) Monoklonale Antikörper – Herstellung und Charakterisierung, 2. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 444–450

Immunchromatographie

► [Immunoassay, homogener](#)

Immundiffusion, doppelte radiale

R. Westermeier

Synonym(e) [Immundoppeldiffusion](#); [Ouchterlony-Immundiffusion](#)

Englischer Begriff immunodiffusion

Definition Nachweisteknik für Antigene oder Antikörper mittels Immunpräzipitation, bei der beide Reaktionspartner in einem Gel aufeinander zudiffundieren.

Physikalisch-chemisches Prinzip Eine der technisch einfachsten Formen von Immuntests. Eine Glasplatte wird mit einem Gel (Agar-Agar) beschichtet, und in das Gel werden Löcher gestanzt. Antigen- und Antikörperlösung werden in sich gegenüberliegende Löcher getropft, sodass sie gegeneinander diffundieren können. Im Falle einer positiven Reaktion bildet sich ein Präzipitat (Präzipitationslinie).

Einsatzgebiet Die Ouchterlony-Technik wird heute nur noch bei speziellen Fragestellungen eingesetzt. Sie eignet sich besonders zur Reinheitsbestimmung von Antigenen, für das Überwachen der Antikörperantwort bei immunisierten Tieren und für einen Spezifitätsvergleich verschiedener Antikörper. Man kann feststellen, ob zu untersuchende Antigene oder Antikörper mit bekannten Antigenen oder Antikörpern übereinstimmen. Im Falle einer Übereinstimmung gehen die Präzipitationslinien bogenförmig ineinander über, im Falle der Nichtidentität überkreuzen sich die Präzipitationslinien und im Falle der Teilidentität entsteht ein Bogen mit einem Sporn.

Sensitivität Diese Methode kann zwischen 0,1 und 10 g/L Antikörper oder Antigen nachweisen. Es ist möglich, durch empfindliche Färbungen und Auswertung mit einem Lupenmikroskop die Nachweisgrenze auf 1 mg/L zu reduzieren.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Es ist keine spezielle Apparatur erforderlich und als Reagenzien können gewöhnlich ungereinigte Extrakte eingesetzt werden. Die Durchführung der Methode ist aber mit einem hohen Aufwand verbunden und kaum automatisierbar.

Literatur

Kemeny DM (1994) ELISA. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S 7–10

Immundiffusion, einfache

► [Immundiffusion, lineare nach Oudin](#)

Immundiffusion, lineare nach Oudin

R. Westermeier

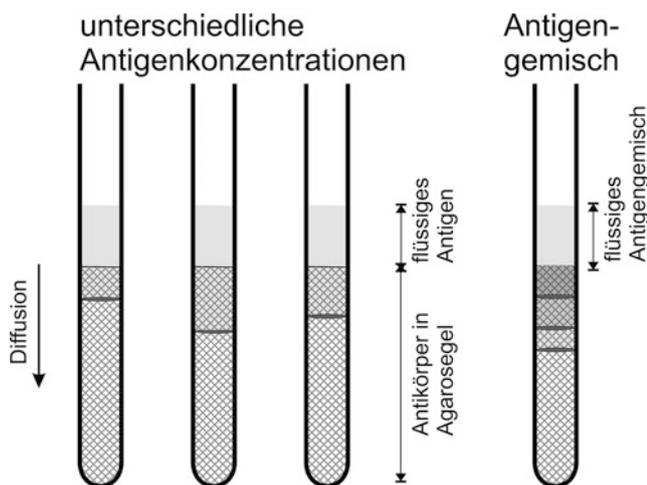
Synonym(e) Immundiffusion, einfache

Englischer Begriff immunodiffusion according to Oudin

Definition Die einfache Immundiffusion nach Oudin ist eine Immunpräzipitationsmethode (s. ► [Immunpräzipitation](#)) zur quantitativen Bestimmung von Antigen in einer Probe. Hierzu füllt man ein antikörperhaltiges Agarosegel (s. ► [Agarosegelelektrophorese](#)) in ein enges Röhrchen. Nach dem Erkalten überschichtet man entweder mit gelöstem Antigen oder mit antigenhaltigem Agarosegel. An der Kontaktstelle entsteht eine Präzipitationsbande, die im Antikörpergel nach unten wandert. Am Äquivalenzpunkt stoppt die Bande und fällt als deutliches Präzipitat aus. Die Distanz der Präzipitatbande zur Kontaktstelle ist proportional zur Antigenkonzentration.

Physikalisch-chemisches Prinzip Bei dieser einfachen Immundiffusion im Röhrchen dient das Agarosegel der Fixierung und Stabilisierung der entstehenden Immunpräzipitate. Während der Diffusion der Präzipitinbande in das antikörperhaltige Gel verringert sich die Antigenkonzentration. Wenn das Antigen genügend verdünnt ist, bildet sich in der Äquivalenzzone an der Front ein unlöslicher Immunkomplex aus. Somit ist die Wanderungsdistanz proportional zur Antigenkonzentration (s. Abbildung).

Schematische Darstellung für ein Antigen und für drei verschiedene Antigene:



Es ist wichtig, polyklonale Antikörper (► [Immunglobuline, polyklonale](#)) zu verwenden, da monoklonale Antikörper

(► [Immunglobulin, monoklonales](#)) keine dreidimensionalen Immunkomplexe bilden.

Bei Antigenmischen bilden sich in Abhängigkeit von der Antigenanzahl mehrere Präzipitatbanden, deren Abstände von der Kontaktfläche jeweils proportional zur Konzentration sind.

Einsatzgebiet Quantitative Messungen von Antigenen.

Untersuchungsmaterial Serum.

Instrumentierung Glasröhrchen.

Spezifität Die Spezifität ist abhängig von der Qualität des Antikörpers. Bei hoher Qualität ist sie sehr hoch.

Sensitivität Die Empfindlichkeit liegt im μg -Bereich der Antigenkonzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassie-gefärbten Immunpräzipitate liegt bei 18 ng/mm^2 .

Fehlermöglichkeit Leider sind die Immunpräzipitatbanden bei der einfachen Immundiffusion nicht stabil, da die Antikörperkonzentration konstant ist. Es muss also der richtige Zeitpunkt zur Auswertung eingehalten werden.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Es gibt keine Automatisierung. Es werden hohe Mengen an Antikörpern benötigt, daher sind die Kosten hoch.

Literatur

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

R. Westermeier

Synonym(e) Einfache Radialimmundiffusion; Mancini-Technik

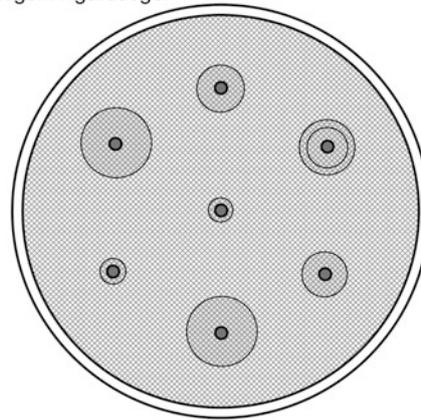
Englischer Begriff Mancini radial immunodiffusion

Definition Bei der radialen Immundiffusion nach Mancini, Carbonara und Heremans werden die antigenhaltigen Proben in runde gestanzte Löcher einer antikörperhaltigen Agarose-

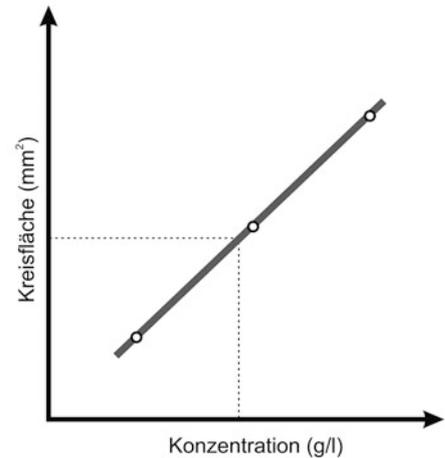
Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans,

Abb. 1 Schematische Darstellung der radialen Immundiffusion im antikörperhaltigen Agarosegel. Bei der Diffusion der Antikörper entstehen Präzipitatkreise, deren Flächen proportional zur Antigenmenge sind

Petrischale mit Antikörperhaltigem Agarosegel



Proben mit unterschiedlichen Antigenkonzentrationen



gelschicht einpipettiert. Die Antigene diffundieren kreisförmig in das Gel. Dabei entstehen Präzipitatrings, deren Durchmesser (zum Quadrat erhoben) proportional zur Antigenmenge in der Probe sind.

Physikalisch-chemisches Prinzip Die einfache radiale Immundiffusion nach Mancini, Carbonara und Heremans ist eine Immunpräzipitationsmethode (s. ► [Immunpräzipitation](#)) zur quantitativen Bestimmung von Antigen in einer Probe. Hierzu gießt man ein antikörperhaltiges Agarosegel (s. ► [Agarosegelelektrophorese](#)) in eine Petrischale oder auf eine Glasplatte. Nach dem Erkalten stanzt man Löcher mit 1–2 mm Durchmesser 1–2 cm voneinander entfernt in die Schicht und befüllt diese mit den Probenlösungen. Es entstehen kreisförmige Präzipitinzonen, die im Antikörpergel durch die Diffusion nach außen wandern. Die Flächen der Präzipitinkreise sind proportional zur jeweiligen Antigenmenge. Nach einigen Tagen ist der Gleichgewichtspunkt erreicht: Die Kreise bleiben konstant. Am Äquivalenzpunkt stoppt die Diffusion, und es bilden sich deutliche Präzipitatrings aus (Abb. 1).

Während der Diffusion der Präzipitinkreise in das antikörperhaltige Gel verringert sich die Antigenkonzentration. Wenn das Antigen genügend verdünnt ist, bildet sich in der Äquivalenzzone an der Front ein unlösliches Präzipitat aus. Somit ist die Kreisfläche proportional zur Antigenkonzentration.

Es ist wichtig, polyklonale Antikörper (► [Immunglobuline, polyklonale](#)) zu verwenden, da monoklonale Antikörper (► [Immunglobulin, monoklonales](#)) keine dreidimensionalen Immunkomplexe bilden.

Bei Antigenmischungen bilden sich in Abhängigkeit von der Antigenanzahl mehrere Präzipitatkreise, deren Flächen jeweils proportional zur Konzentration sind.

Die Präzipitatrings werden nach Auswaschung der Antikörper mit physiologischer Salzlösung mit ► [Coomassie-Färbung](#) detektiert.

Untersuchungsmaterial Serum.

Instrumentierung Man benötigt Glasplatten oder Petrischalen und eine Stanze, die an ein Vakuum- oder eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist.

Spezifität Die Spezifität ist abhängig von der Qualität des Antikörpers. Bei hoher Qualität ist sie sehr hoch.

Sensitivität Die Empfindlichkeit liegt im µg-Bereich der Antigenkonzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassie-gefärbten Immunpräzipitate liegt bei 18 ng/mm².

Fehlermöglichkeit Die Immunpräzipitatrings sind bei der einfachen radialen Immundiffusion nicht stabil, da die Antikörperkonzentration im Gel konstant ist. Es muss also der richtige Zeitpunkt zur Auswertung eingehalten werden.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Es gibt keine Automatisierung. Es werden hohe Mengen an Antikörpern benötigt, daher sind die Kosten hoch.

Literatur

Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF (1965) Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2:235

Immundiffusion, zweidimensionale

R. Westermeier

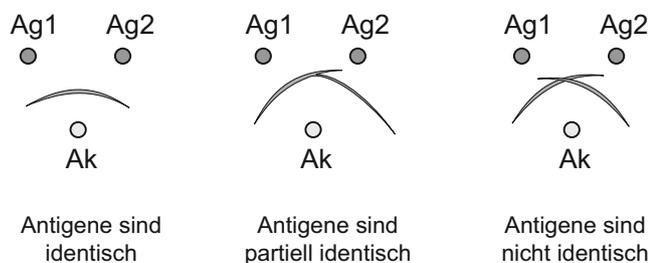
Synonym(e) Ouchterlony-Technik; Radiale Doppeldiffusion

Englischer Begriff Ouchterlony double diffusion in two dimensions

Definition Bei der zweidimensionalen Immundiffusion nach Ouchterlony werden Antigen- und Antikörperlösungen in kleine Löcher einpipettiert, die in eine leere Agarosegelschicht gestanzt wurden. An den Äquivalenzpunkten der kreisförmig gegeneinander diffundierenden Antigene und Antikörper bilden sich Präzipitatbögen.

Physikalisch-chemisches Prinzip Mit der Ouchterlony-Technik erhält man in kurzer Zeit mit wenig Aufwand Informationen über immunologische Identität von Antigenen. Bei dieser Technik enthält das Gel keine Antikörper. Sowohl Antigen als auch Antikörper diffundieren ringförmig aus dem jeweiligen gestanzten Loch und bilden Konzentrationsgradienten. Während beide ineinander diffundieren, bildet sich am Äquivalenzpunkt eine scharfe Präzipitatlinie. Man kann um das Antikörperloch herum mehrere Antigenlöcher stanzen und eine Anzahl verschiedener Proben aufgeben. Die Präzipitatbögen werden mit ► [Coomassie-Färbung](#) detektiert. Aus dem Vorhandensein/Nichtvorhandensein und der Form der Präzipitatbögen wird auf immunologische Identität der Probenantigene geschlossen (s. Abbildung).

Schematische Darstellung von möglichen Ergebnissen; Antigene können auf immunologische Identität überprüft werden (*Ag*, Antigen; *Ak*, Antikörper):



Einsatzgebiet Test auf immunologische Identität von Antigenen.

Untersuchungsmaterial Serum.

Instrumentierung Man benötigt Glasplatten oder Petrischalen und eine Stanze, die an ein Vakuum oder eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist.

Spezifität Diese Methode ist hochspezifisch.

Sensitivität Die Empfindlichkeit liegt im μg -Bereich der Antigenkonzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassie-gefärbten Immunpräzipitate liegt bei 18 ng/mm^2 .

Fehlermöglichkeit Ungleichmäßige Gelschicht.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Die Methode ist einfach, leistungsfähig und in wenigen Stunden durchführbar. Kein automatisiertes Verfahren verfügbar. Die Materialkosten sind wegen der geringen Antikörpermenge im Gel vergleichsweise niedrig.

Literatur

- Ouchterlony Ö (1949) Antigen-antibody reactions in gels. Acta Path 26:507
 Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Immundoppeldiffusion

- [Immundiffusion, doppelte radiale](#)

Immundot

- [Immundot](#)

Immunelektrophorese

R. Westermeier

Englischer Begriff immunoelectrophoresis

Definition In der Immunelektrophorese wird eine elektrophoretische Auftrennung von Proteingemischen im Agarose- oder Polyacrylamidgel mit einer Immundiffusion (s. ► [Immundiffusion, lineare nach Oudin](#)) oder ► [Elektroimmundiffusion](#) im

Agarosegel gegen ein mono- oder multispezifisches Antiserum kombiniert.

Physikalisch-chemisches Prinzip Immunelektrophoresen ermöglichen qualitative und quantitative immunologische Analysen von Antigengemischen. Dabei gibt es eine Reihe von unterschiedlichen Techniken (s. dort bzw. unter ► [Elektrophorese, zweidimensionale](#)):

- ► [Immunelektrophorese, eindimensionale nach Grabar und Williams](#)
- ► [Immunelektrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman](#)
- Tandem-Kreuzimmunelektrophorese
- Kreuzimmunelektrophorese mit Zwischengel
- Raketen-Immunelektrophorese nach Laurell
- Linien-Immunelektrophorese
- Fused-rocket-Immunelektrophorese

Allen Techniken gemeinsam sind eine elektrophoretische Wanderung von Antigenen in einem Agarosegel und die Bildung von Präzipitatbögen am Äquivalenzpunkt.

Es ist wichtig polyklonale Antikörper zu verwenden, da monoklonale Antikörper keine dreidimensionalen Immunkomplexe bilden.

Ursprünglich wurden Tris-Barbituratpuffer pH 8,2 oder 8,6 verwendet. Wegen des Betäubungsmittelgesetzes (s. ► [Betäubungsmittelgesetz](#)) bekommt man nur noch sehr schwer Zugang zu Barbitursäure. Deshalb wird heutzutage meist ein Tris-Tricin-Calciumlactat-Puffer eingesetzt.

Die Präzipitatbögen werden mit ► [Coomassie-Färbung](#) detektiert.

Einsatzgebiet

- Qualitativer Nachweis und quantitative Bestimmung von spezifischen Proteinen
- Identifizierung monoklonaler Immunglobuline
- Identifizierung einzelner Proteinkomponenten in komplexen Proteingemischen

Die Immunelektrophorese zum Nachweis monoklonaler Gammopathien wurde weitestgehend von der sensitiveren und aussagekräftigeren ► [Immundefixation](#) abgelöst.

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma, Liquor, Urin, Bakterienlysat.

Instrumentierung

- Elektrophoresekammer
- Stanzschablone

- Umlaufkühler
- Stromversorger
- Färbeschalen

Spezifität Diese Methoden sind hochspezifisch.

Sensitivität Die Empfindlichkeit liegt im Allgemeinen im μg -Bereich der Antigenkonzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassie-gefärbten (► [Coomassie-Färbung](#)) Immupräzipitate liegt bei 18 ng/mm^2 .

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Der Aufwand des Verfahrens ist analytisch abhängig. Großer Zeitbedarf durch Immundiffusion ohne elektrisches Feld. Fertiggele sind nicht verfügbar, weil für jede Applikation, respektive den Nachweis eines spezifischen Proteins, ein entsprechender Antikörper im Gel vorliegen muss. Automatisierung ist kaum möglich. Die Kosten sind wegen der großen Mengen an benötigten Antikörpern relativ hoch.

Literatur

- Grabar P, Williams CA (1953) Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques d'un mélange de protéines. *Biochim Biophys Acta* 10:193
- Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) *Bioanalytik*, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Scheidegger JJ (1955) Une micro-méthode de l'immuno-electrophorese. *Intern Arch Allergy Appl Immunol* 7:103–110

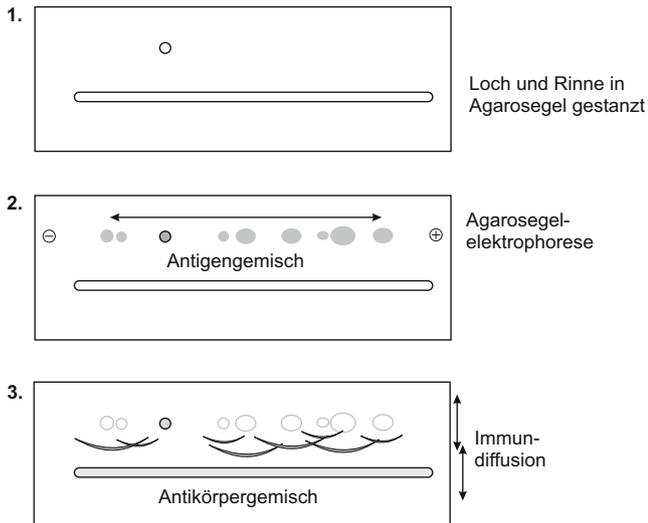
Immunelektrophorese, eindimensionale nach Grabar und Williams

R. Westermeier

Englischer Begriff immunoelectrophoresis according to Grabar and Williams

Definition Die eindimensionale Immunelektrophorese nach Grabar und Williams ist eine zweistufige Technik, die in einem einzelnen Gel durchgeführt wird. In einem Agarosegel (s. ► [Agarosegelelektrophorese](#)) werden erst die Probenproteine elektrophoretisch aufgetrennt. Anschließend wird Antikörperlösung in eine seitlich der Trennspur angeordnete Rinne einpipettiert. Bei der Diffusion der Proteinfractionen gegen die Antikörper entstehen im Gel zwischen der Trennspur und der Rinne Präzipitatbögen (s. Abbildungen). Scheidegger hat die Methode so modifiziert, dass sie auf einem Objektträger durchgeführt werden kann.

Schematische Darstellung: In das Agarosegel werden Probenlöcher gestanzt und Antiserum-Rinnen geschnitten. Zunächst wird die Probe elektrophoretisch getrennt, danach diffundieren die Antigenfraktionen radial gegen die linear diffundierenden Antikörper. An den Äquivalenzpunkten entstehen Präzipitatbögen:



Beispiel eines Immunelektrophoresegeles (gefärbt mit Coomassie-Brilliant-Blau):



Einsatzgebiet Die Einsatzgebiete sind vielfältig, beispielsweise:

- Qualitative und quantitative Untersuchungen auf Vorhandensein bestimmter Proteine und deren Mengen
- Identifizierung monoklonaler Immunglobuline
- Identifizierung einzelner Proteinkomponenten in komplexen Proteingemischen

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma, Liquor, Urin, Bakterienlysat.

Instrumentierung

- Elektrophoresekammer
- Stanzschablone
- Umlaufkühler
- Stromversorger
- Färbeschalen

Spezifität Diese Methode ist hochspezifisch.

Sensitivität Die Empfindlichkeit liegt im μg -Bereich der Antigenkonzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassie-gefärbten (► [Coomassie-Färbung](#)) Immunpräzipitate liegt bei 18 ng/mm^2 .

Fehlermöglichkeit Die quantitative Aussage der Methode ist sehr limitiert, könnte deshalb überinterpretiert werden.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Der Aufwand des Verfahrens ist analytisch abhängig. Großer Zeitbedarf durch Immundiffusion ohne elektrisches Feld. Automatisierung ist kaum möglich. Die Kosten sind nicht besonders hoch, weil kein antikörperhaltiges Gel verwendet wird.

Literatur

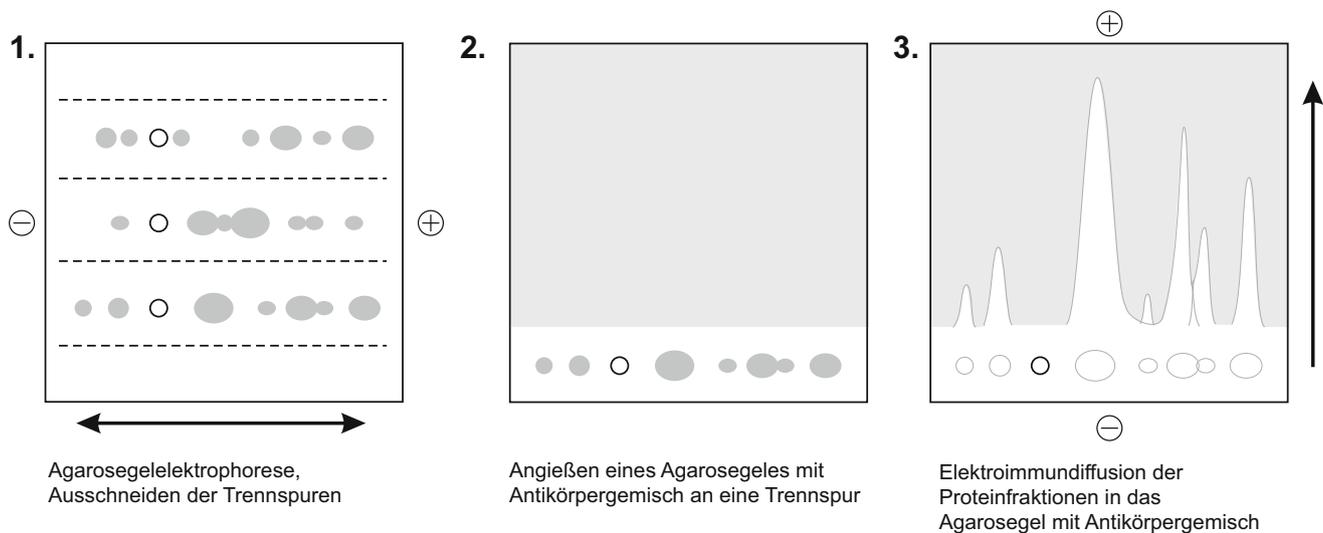
- Grabar P, Williams CA (1953) Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques d'un mélange de protéines. *Biochim Biophys Acta* 10:193
- Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) *Bioanalytik*, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Scheidegger JJ (1955) Une micro-méthode de l'immuno-electrophorese. *Intern Arch Allergy Appl Immunol* 7:103–110

Immunelektrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman

R. Westermeier

Synonym(e) [Kreuzimmunelektrophorese](#)

Englischer Begriff crossed immunoelectrophoresis according to Clarke and Freeman



Immunelektrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman, Abb. 1 Schematische Darstellung der Technik: nach einer Agarosegelelektrophorese werden die einzelnen Trennschichten ausgeschnitten

und an ein Agarosegel angegossen, das multispezifisches Antiserum enthält. Die elektrophoretisch einwandernden Antigene bilden mit dem gegen sie gerichteten Antikörper jeweils einen Präzipitatpeak

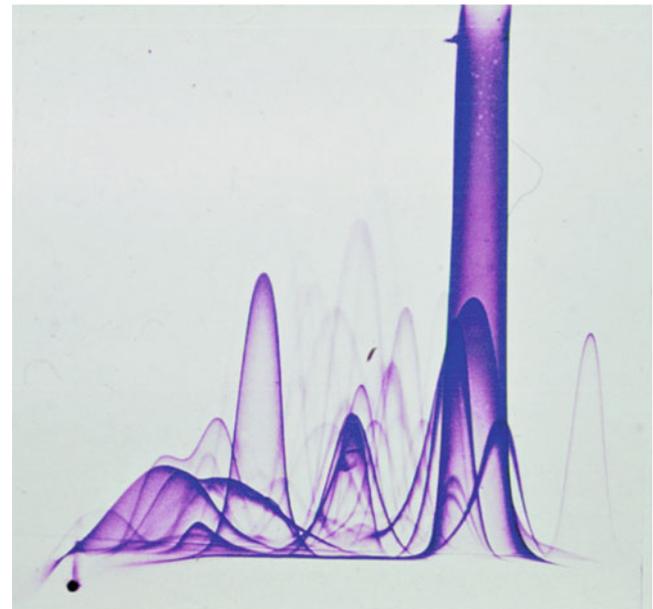
Definition Bei der zweidimensionalen Immunelektrophorese nach Clarke und Freeman erfolgt erst eine elektrophoretische Trennung eines Proteingemisches in einem Agarosegel (s. ► [Agarosegelelektrophorese](#)). Die Trennschicht wird ausgeschnitten und an eine Antikörpermischung-haltige Agarosegelschicht angegossen. Dann lässt man die getrennten Fraktionen elektrophoretisch in das Antikörpermischung-haltige Agarosegel einwandern. An den Positionen von Antigenen entstehen raketenförmige Präzipitatbögen, deren Integralflächen proportional zu den jeweiligen Antigenmengen sind.

stärke die Antigenfraktionen in das Antikörpergel einwandern. An den Äquivalenzpunkten bilden sich zwischen Antigenen und Antikörper unlösliche Immunkomplexe in der Form von Raketen aus (s. folgende Abbildung).

Beispiel der Auftrennung von Humanserum gegen multispezifisches Antiserum:

Physikalisch-chemisches Prinzip Die zweidimensionale Immunelektrophorese nach Clarke und Freeman ist eine Kombination einer elektrophoretischen Trennung mit einer ► [Elektroimmundiffusion](#), auch Raketentechnik genannt. Sie wird verwendet als qualitative und zugleich quantitative Analyse-methode für Antigengemische. Im Gegensatz zur eindimensionalen Immunelektrophorese nach Grabar und Williams (► [Immunelektrophorese, eindimensionale nach Grabar und Williams](#)) verwendet man 2 verschiedene Gele. Normalerweise ist die erste Dimension eine ► [Agarosegelelektrophorese](#); es können auch andere, hochauflösendere Methoden angewandt werden wie die ► [Isoelektrische Fokussierung](#) im Agarose- oder Polyacrylamidgel. Nach der Trennung in der ersten Dimension wird die Trennschicht ausgeschnitten und auf eine Glasrägerplatte gelegt. Nachdem zu einem 55 °C warmen Agarosesol das Antikörpermischung zugegeben wurde, wird es an den Elektrophoresegelstreifen angegossen (Abb. 1).

Hierbei gelten die gleichen Regeln wie bei der Elektroimmundiffusion nach Laurell. Man lässt nun bei niedriger Feld-



Es ist wichtig, polyklonale Antikörper (► [Immunglobuline, polyklonale](#)) zu verwenden, da monoklonale Antikörper (► [Immunglobulin, monoklonales](#)) keine dreidimensionalen Immunkomplexe bilden.

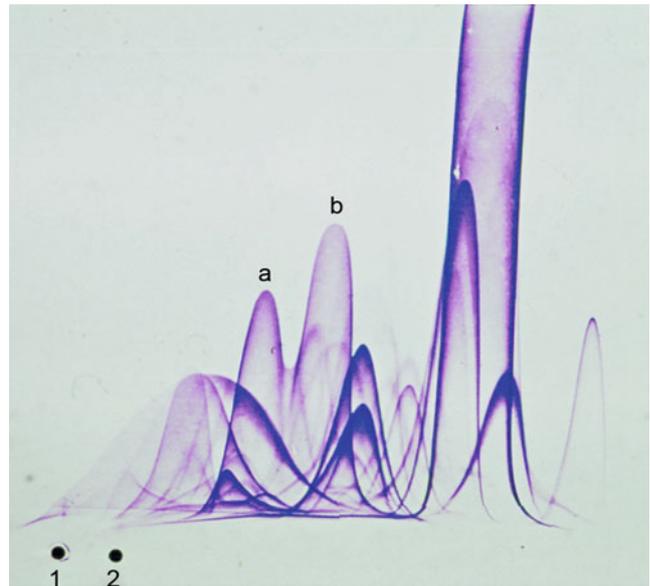
Ursprünglich wurde Tris-Barbituratpuffer pH 8,6 verwendet. Wegen des Betäubungsmittelgesetzes (s. ► [Betäubungsmittelgesetz](#)) bekommt man nur noch sehr schwer Zugang zu Barbitursäure. Deshalb wird heutzutage meist ein Tris-Tricin-Calciumlactat-Puffer eingesetzt.

Die Präzipitatbögen werden mittels ► [Coomassie-Färbung](#) detektiert. Streng genommen ist das Integral der Präzipitatbogenflächen proportional zur jeweiligen Antigenmenge. Zur Vereinfachung der Methode wird aber meist die Peakhöhe der Bögen verwendet; dies kommt dem Flächenwert sehr nahe. Zur Quantifizierung von Antigenen wird eine Verdünnungsreihe analysiert und eine Kalibrationskurve erstellt.

Von dieser Technik gibt es einige spezielle Varianten:

- Bei der Tandem-Kreuzimmunelektrophorese wird ein gereinigtes Protein (Antigen) in ein zweites Loch hinter der Probe aufgetragen und ebenfalls aufgetrennt (s. folgende Abbildung, Punkte 1 und 2). Dieses wandert im konstanten Abstand dem entsprechenden Antigen in der Probe voraus (wie bei einem Tandem) und bildet in der zweiten Dimension ebenfalls eine Präzipitatrakete mit dem Antikörper im entsprechenden Abstand (s. folgende Abbildung, Peaks a und b). Auf diese Weise kann ein Antigen identifiziert und quantifiziert werden.
- Bei der Zwischengel-Kreuzimmunelektrophorese wird ein Gelstreifen mit monospezifischem Antikörper zwischen Elektrophoresegel und multispezifischem Antikörpergel eingegossen. Bei der Wanderung in der zweiten Dimension beginnt sich der Präzipitatpeak des „gesuchten“ Antigens bereits in der Zone des Zwischengels auszubilden, während die anderen Präzipitatpeaks erst hinter dem Zwischengel beginnen.
- Die Fused-rocket-Immunelektrophorese ist eine zweidimensionale Technik mit einer Trennung im flüssigen Medium in der ersten Dimension. Hierbei werden in einen Gelstreifen Löcher in Zickzackform versetzt eingestanzt. Die Probenfraktionen aus z. B. einer Flüssigkeitschromatographie werden nacheinander in die Löcher einpipettiert. Man lässt die Proben ineinander diffundieren, schneidet dann den Gelstreifen ab und verfährt wie oben bei der Immunelektrophorese nach Clarke und Freeman beschrieben. Wegen der Diffusionsphase wird ein Antigen, das auch in benachbarten Fraktionen vorhanden ist, mit diesen einen gemeinsamen Peak bilden.

Die folgende Abbildung zeigt ein Beispiel einer Tandem-Kreuzimmunelektrophorese von Humanserum. Gereinigtes Transferrin wurde in ein versetzt gestanztes Loch (2) in der Elektrophorese mit aufgetrennt. In der zweiten Dimension bildet sich im Abstand des zweiten Lochs ein zweiter Peak (b) des gesuchten Antigens (a) aus:



Einsatzgebiet Die Einsatzgebiete sind vielfältig, beispielsweise:

- Qualitative und quantitative Untersuchungen auf Vorhandensein bestimmter Proteine und deren Mengen
- Identifizierung monoklonaler Immunglobuline
- Identifizierung einzelner Proteinkomponenten in komplexen Proteingemischen

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma, Liquor, Urin, Bakterienlysate.

Instrumentierung

- Elektrophoresekammer
- Stanzschablone
- Umlaufkühler
- Stromversorger
- Färbeschalen

Spezifität Die Methode ist hoch spezifisch.

Sensitivität Die Empfindlichkeit liegt im Allgemeinen im μg -Bereich der Antigenkonzentrationen. Die Empfindlichkeit der Coomassie-gefärbten Immunpräzipitate liegt bei 18 ng/mm^2 .

Fehlermöglichkeit Es gibt eine Reihe von Fehlermöglichkeiten: Keine oder die falschen Antikörper werden verwendet, das Antigen-Antikörper-Verhältnis ist inkorrekt, die Feldstärke ist zu hoch gewählt, der Antikörper ist polyvalent. Bei der Quantifizierung wurde extrapoliert; korrekt ist interpolieren innerhalb der Kalibrationskurve.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Fertiggele werden nicht angeboten, unter anderem weil antikörperhaltige Gele verwendet werden. Automatisierung ist kaum möglich. Die Kosten sind wegen der großen Mengen an Antikörpern relativ hoch.

Literatur

- Clarke HGM, Freeman T (1968) Quantitative immunoelectrophoresis of human serum proteins. ClinSci 35:403–413
 Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

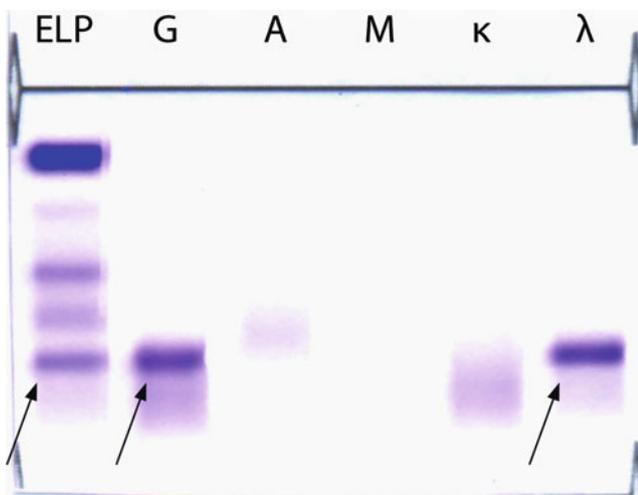
Immundefixation

H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) Immundefixationselektrophorese; IFE

Englischer Begriff immunofixation (electrophoresis)

Definition Qualitativer Test zur Darstellung von Immunglobulinen mittels Antiseren gegen Fc-Teile zur Identifikation der Immunglobulinklassen und Antiseren gegen Leichtketten zur Identifikation des Leichtkettentyps. Nachfolgend ist als Beispiel für eine Immundefixation aus Serum der Nachweis von monoklonalem IgG lambda (s. Pfeile in der Abbildung) dargestellt:



Physikalisch-chemisches Prinzip Proteine in Serum oder Urin werden elektrophoretisch in basischem Milieu auf einem Agarosegel (► [Agarosegelelektrophorese](#)) aufgetrennt. Sie werden anschließend fixiert und mit Antiserum inkubiert.

Das Antiserum präzipitiert die Proteine im Gel. In einem anschließenden Waschschrift werden die nicht präzipitierten Proteine aus der Probe entfernt. Die verbleibenden Komplexe aus Immunglobulin(-bruchstücken) und Antiseren werden mit einem Proteinfarbstoff (z. B. ► [Ponceaurot-Färbung](#), ► [Amidoschwarz-Färbung](#), ► [Coomassie-Färbung](#)) angefärbt.

Die eingesetzten Antiseren sind gegen die Fc-Teile der Immunglobuline gerichtet, um deren Klassenzugehörigkeit zu ermitteln. Zusätzlich werden Antiseren gegen ► [Kappa-Ketten](#) und ► [Lambda-Ketten](#) verwendet, die vorliegende Leichtketten (► [Leichtketten \(freie, gebundene\)](#)) identifizieren können.

Polyklonal gebildete Immunglobuline stellen sich als diffus angefärbte Präzipitatzonen dar. Monoklonale Immunglobuline dagegen bilden scharf begrenzte Banden mit hoher Farbintensität. Deren Immunglobulinklasse und Leichtkettentyp sind an den scharf begrenzten Banden, die sich auf derselben Höhe auf der Folie befinden, zu charakterisieren.

Oligoklonale Gammopathien sind durch Darstellung von mindestens 3 schmalen Banden definiert.

► [Bence-Jones-Proteine](#), also Leichtketten, im Urin werden als schmale Präzipitatbande im Bereich des Leichtkettenantiserums dargestellt. Im Urin ausgeschiedene polyklonale Immunglobulinmoleküle zeigen Banden in den Bereichen einer oder mehrerer Schwerkettenantiseren sowie der beiden Leichtkettenantiseren.

Einsatzgebiet Darstellung und Identifizierung monoklonaler Immunglobuline in Serum und Urin z. B. bei Myelom, Plasmozytom, Amyloidose.

Untersuchungsmaterial Serum, Urin.

Instrumentierung Elektrophoresekammer, Blotsystem.

Fehlermöglichkeit Sehr geringe Ausscheidungsmengen (<20 mg/L) können übersehen werden.

Immunkomplexe verbleiben bei der elektrophoretischen Auftrennung an der Auftragsstelle, sie binden dort die Leichtkettenantiseren und können so fälschlich als Leichtketten identifiziert werden.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Immundefixation stellt eine sensitive Methode zur qualitativen Beurteilung bestimmter Dysproteinämien dar. Quantitative Aussagen anhand der Farbintensität der dargestellten Proteinbanden sind wegen der nicht konzentrationsabhängigen Proteinfärbung nur in sehr begrenztem Maße möglich. Sie können durch den Einsatz spezifischer Antikörper gegen freie Leichtketten immunnephelometrisch getroffen werden.

Die Immunfixation bietet einen eindeutigen Nachweis der Monoklonalität isoliert nachgewiesener Immunglobulinketten. Eine Aussage, die im immunnephelometrischen Test nicht getroffen werden kann. Empfehlenswert ist daher zum Nachweis einer monoklonalen Gammopathie die einmalige parallele Durchführung einer Immunfixation in Serum und Urin. Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung sollten jedoch wegen der quantitativen Aussagemöglichkeit immunnephelometrisch durchgeführt werden.

Literatur

- Baus M, Müller T et al (1986) Immunfixations-Elektrophorese zum Nachweis monoklonaler Gammopathien: Durchführung, Interpretation, Fehlermöglichkeiten. Lab Med 10:192–200
- Renz H (Hrsg) (2003) Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie. De Gruyter, Berlin/New York
- Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1089

Immunfixationselektrophorese

► Immunfixation

Immunfluoreszenz, indirekte

W. Stöcker

Synonym(e) IIF(T); Indirekter Immunfluoreszenztest

Englischer Begriff indirect immunofluorescence assay (IIFA)

Definition Die indirekte Immunfluoreszenz ist ein Nachweisverfahren für Antikörper, das auf einer spezifischen Reaktion der Antikörper mit einem geeigneten Antigensubstrat (z. B. Zellen, Gewebe) und einer darauffolgenden Markierungsreaktion mit einem Fluoreszenzfarbstoff-gekoppelten Zweitantikörper beruht.

Physikalisch-chemisches Prinzip Als Substrate für die indirekte Immunfluoreszenz verwendet man Kulturzellen, Gewebeschnitte, Zellausstriche oder mit aufgereinigten, biochemisch charakterisierten Substanzen beschichtete Oberflächen. Die Substrate befinden sich auf Objektträgern und werden mit verdünntem Patientenserum inkubiert. Bei positiven Proben binden sich die nachzuweisenden Autoantikörper spezifisch an das Substratantigen. Überschüssige, nicht gebundene Antikörper werden weggewaschen und die gebun-

denen Autoantikörper daraufhin mit einem gegen humane Antikörper gerichteten Zweitantikörper markiert. An diesen ist ein ► **Fluoreszenz**-Farbstoff gekoppelt, z. B. das oft verwendete FITC (► **Fluoreszein**-Isothiocyanat; FITC-Anti-Human-Immunglobulin). Nach einem weiteren Waschschriff, der überschüssige Zweitantikörper beseitigt, wird das Fluoreszenzmuster des Substrats unter dem Fluoreszenzmikroskop untersucht und dabei auch die Intensität der Reaktion beurteilt.

Einsatzgebiet Der IIFT wird insbesondere zur Bestimmung von Autoantikörpern und Antikörpern gegen Infektionserreger eingesetzt.

Zur Quantifizierung der Antikörper bei positiven Reaktionen wird eine Titration der Serumproben vorgenommen, zum Beispiel in Schritten von 1:10 oder 1:3,2 (Quadratwurzel aus 10). Die einzelnen Verdünnungsstufen lassen sich ohne Zahlenakrobatik leicht angeben (1:3,2, 1:10, 1:32, 1:100, 1:320, 1:1000 etc.). Wer engere Abstände vorzieht, kann mit einem Verdünnungsfaktor von 2,2 arbeiten (dritte Wurzel aus 10; 1:10, 1:22, 1:46, 1:100, 1:220, 1:460, 1:1000 etc.). Bisher hat man mit quadratischen Verdünnungsstufen die Genauigkeit übertrieben, mit Titrationsschritten um den Faktor 4 dagegen ein zu grobes Raster vorgegeben.

Für jeden Testparameter gibt es eine geeignete Ausgangsverdünnung. Zur Vereinfachung des Testablaufs und der Befundung unterscheidet man 2 Autoantikörper-(AAK-)Kategorien: Antikörper der Gruppe I (die meisten organspezifische AAK, ANCA, AAK gegen dsDNA) sind bereits bei einem Titer von 1:10 diagnostisch relevant, Antikörper der Gruppe II (ANA, ASMA, AAK gegen Skelettmuskel) dagegen erst bei 1:100. Dem für jede Probe ermittelten Titer werden die Symbole (+) bis ++++ zugeordnet, wobei der für beide Gruppen unterschiedlichen klinischen Bedeutung der Antikörpertiter Rechnung getragen wird:

Gruppe I	1:10 = +	1:100 = ++	1:1000 = +++
Gruppe II	1:100 = +	1:1000 = +++	1:10.000 = ++++

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma, Liquor.

Spezifität Unter den vielen Nachweistechiken für Autoantikörper bietet die indirekte Immunfluoreszenz die höchste Spezifität – vorausgesetzt, die Probe wird in einer geeigneten Verdünnung untersucht. Da diese nicht von vornherein bekannt ist, werden Experten für die Bestimmung vieler Autoantikörper 2 unterschiedliche Verdünnungen parallel inkubieren. Mehrere Gesichtspunkte spielen dabei eine Rolle:

- **Blockierungseffekt:** Bei 2 von 100 hochtitrigen Seren ergibt sich in der üblichen Ausgangsverdünnung ein untypisches Bild. Manche hochpositiven Seren reagieren sogar

falsch negativ, wenn sie nicht ausreichend verdünnt wurden. Die spezifischen Antikörper scheinen sich gegenseitig zu blockieren.

- Überdeckung eines Autoantikörpers: Bei zu geringer Verdünnung können unspezifische Antikörper oder zusätzlich vorliegende, optisch dominierende Autoantikörper einen relevanten Autoantikörper überdecken.
- Unterschiedliches Abklingerverhalten bei Titration: Der Titer eines Autoantikörpers sollte ausreichend zuverlässig bestimmt werden: Je höher der Titer, desto höher ist im Allgemeinen die Krankheitsrelevanz des Antikörpers. Autoantikörper verhalten sich aber bei der Titration je nach ▶ **Avidität** sehr unterschiedlich: Manche Proben mit einer schwachen Reaktion in der Ausgangsverdünnung ergeben oft unerwartet hohe Titer, andere Proben mit initial starker Fluoreszenz können niedrige Titer aufweisen. Daher ist es unmöglich, ein positives Ergebnis aus einer einzigen Verdünnung zu quantifizieren: Photometrische Systeme sowohl auf enzymimmun-zytochemischer als auch auf Fluoreszenzbasis, die das zu leisten versprechen, sind nicht akzeptabel. Ein Parallelansatz mit 2 Verdünnungen im Abstand um den Faktor 10 ermöglicht es dagegen ohne weiteres, einen Titer mit ausreichender Genauigkeit in Schritten von Wurzel aus 10 zu schätzen. Der Befund kann bereits nach dem ersten Testansatz ausgegeben werden, bei realer Titration erst am Folgetag.

Fehlermöglichkeit Die Herstellung standardisierter Reagenzien für den IIFT in zertifizierbarer Qualität ist kein leichtes Unterfangen. Darüber hinaus setzen die Durchführung der Inkubation und die Befundung der Fluoreszenzmuster ein hohes Maß an Erfahrung voraus. Sind die entsprechenden Voraussetzungen nicht gegeben, bietet die IIFT ein weites Feld an Störquellen. Man hat sich exakt an die Arbeitsanleitungen zu halten. Qualitätsmängel der verwendeten Diagnostika und gravierende Fehler bei der Analysetechnik werden größtenteils durch mitgeführte positive und negative Kontrollproben aufgedeckt.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die indirekte Immunfluoreszenz gilt als Standardtechnik für den Nachweis von Autoantikörpern. Ihre hohe Kompetenz basiert auf folgenden Leistungsmerkmalen:

Einfachste Präparation der Testsubstrate: Gefrierschnitte, Kulturzellen und Zellausstriche lassen sich ohne großen technischen Aufwand herstellen. Die Antigene müssen nicht mit komplizierten biochemischen Verfahren extrahiert oder an Oberflächen gekoppelt werden.

Ein Substrat – Screening 100 verschiedener Autoantikörper: Mit HEp-2-Zellen oder verschiedenen Gefrierschnitten kann man in einem einzigen Analysenansatz eine Vielzahl von Autoantikörpern gleichzeitig untersuchen. Bei einem negativen Befund wird die Präsenz aller dieser Antikörper ausgeschlossen.

Eine Methode (eine SOP) – 1000 verschiedene Testparameter: Die Prozedur der Inkubationen ist bei der Immunfluoreszenz für viele Autoantikörper identisch und lässt sich sehr leicht standardisieren. Die Kombination verschiedener Substrate auf einem Testfeld eignet sich hervorragend zur Diagnostik von Autoantikörperprofilen.

Hohe Spezifität durch visuelle Diskriminierung: Die Antikörper sind morphologisch punktgenau wie das korrespondierende Antigen lokalisiert, für jeden Antikörper ergibt sich ein charakteristisches Fluoreszenzmuster, das oft auch bei unspezifischen Begleitreaktionen identifiziert werden kann. Dagegen können viele Antikörper mit histochemischen Enzymimmunfärbungen nicht differenziert werden, da sich hier das Farbprodukt diffus und ungenau um das Antigen herum verteilt.

Methode der Wahl, wo definiertes Testantigen nicht verfügbar: Im Gegensatz zu ELISA oder RIA ist bei der Immunfluoreszenz das gesamte Antigenspektrum der Ausgangssubstrate vorhanden. Daher kann man auch Autoantikörper gegen noch unbekannte Antigene untersuchen oder gegen Antigene, die man bisher nicht isolieren kann. Die meisten der heute bekannten Autoantikörper wurden durch indirekte Immunfluoreszenz entdeckt!

Die indirekte Immunfluoreszenz ist und bleibt eine hochmoderne serologische Technik, auf die ein gewissenhafter Diagnostiker nicht verzichten wird. Sie wird sinnvoll ergänzt durch Methoden wie ▶ **Enzymimmunoassay** und ▶ **Immunblot** (Western Blot oder Linienblot).

Literatur

Thomas L (2000) Ausgewählte Techniken in der Laboratoriumsmedizin. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 5. Aufl. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt am Main, S 1470

Immunglobulin

- ▶ **Antikörper**

Immunglobulin, monoklonales

S. Holdenrieder und P. Stieber

Englischer Begriff monoclonal immune globuline

Definition Monoklonale Immunglobuline sind Produkte eines Plasmazellklons, der ausschließlich leichte und schwere Immunglobulinketten einer einzigen Art synthetisiert.

Struktur Monoklonale Immunglobuline bestehen aus je 2 Schwereketten der Klassen γ , α , μ , δ oder ϵ (jeweils 50 kDa) und 2 Kappa- oder Lambda-Leichtketten ($\dot{\text{a}}$ 25 kDa), die über eine Disulfidbrücke mit dem aminoterminalen Ende der Schwereketten verbunden sind. Während IgG, IgA, IgD und IgE im Serum vornehmlich als Monomere auftreten, liegen das sekretorische IgA als Dimer, das IgM im Serum als Pentamer vor (siehe jeweils dort).

Molmasse 150 bzw. 300 kDa (IgA-Dimer) oder 900 kDa (IgM-Pentamer).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Physiologisch werden die Immunglobuline G im Rahmen der primären Antikörperantwort bei Erstinfektion als Zweitantikörper, bei wiederholter Infektion mit dem gleichen Erreger (sekundäre Antikörperantwort) als Erstantikörper von Plasmazellen produziert. IgM hingegen wird bei Erstinfektion als primärer Antikörper gebildet. Das sekretorische IgA wird insbesondere im Rahmen von Infekten des Gastrointestinaltrakts von Plasmazellen des MALT-Systems vermehrt synthetisiert. Daneben kommt es in Körpersekreten des Respirationstrakts, in Speichel, Tränen und Muttermilch vor. Eine Erhöhung der IgE findet sich im Zuge einer Typ I Hypersensitivitätsreaktion des Soforttyps, außerdem bei einer Infektion durch Parasiten oder Würmer.

Der Katabolismus der Immunglobuline ist proportional der Plasmakonzentration bei IgG, unabhängig von der Plasmakonzentration bei IgM und IgA, invers dazu hingegen bei IgD reguliert. Die Halbwertszeit der Immunglobuline kann bei niedriger Synthese von IgG bis zu 70 Tage betragen; IgE hat die höchste Katabolisierungsrate mit einer Halbwertszeit von 2,5 Tagen.

Halbwertszeit 2,5–70 Tage.

Funktion – Pathophysiologie Bei den Immunglobulinen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Proteinen mit Antikörperfunktion. Sie haben folgende Funktionen:

- Immunkomplexbildung mit Antigenen
- Bindung an Membranrezeptoren von Abwehrzellen und deren Aktivierung
- Reaktion mit Plasmaproteinen wie Komplementkomponenten und Aktivierung derselben zur Elimination des Antigens

IgG sind die Immunglobulinklasse mit der physiologisch höchsten Plasmakonzentration, gefolgt von IgA und IgM. Sie werden von Plasmazellen zur wirkungsvollen Bekämpfung von viralen, bakteriellen und parasitären Erregern produziert.

Dabei hat das Fc-Fragment durch die Bindung an Fc-Rezeptoren von Immunzellen eine wichtige Bedeutung in der Immunabwehr. Es vermittelt:

- Aufnahme von mit Immunglobulinmolekülen beladenen Bakterien durch Makrophagen
- Beseitigung von Immunglobulin-haltigen Immunkomplexen
- Antikörper-abhängige zelluläre Toxizität durch Effektorzellen wie Monozyten, Makrophagen, Granulozyten und Lymphozyten

Daneben können von B-Zellen des Knochenmarks oder extramedullärer Lokalisation monoklonale Immunglobuline im Überschuss synthetisiert werden mit der Folge eines Plasmozytoms oder einer klinischen noch unauffälligen monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS). IgG-Plasmozytome stellen mit etwa 60 % das Gros der multiplen Myelome dar. IgA-Plasmozytome machen einen Anteil von 15–20 %, IgM-Plasmozytome von 10–15 %, Bence-Jones-Plasmozytome etwa 5 % aus. IgD- und IgE-Plasmozytome sind mit einem Anteil von <1 % sehr selten. Entartete Plasmazellen schließen sich zu Knochenzellnestern zusammen, die Osteolysen verursachen und die physiologische Blutbildung beeinträchtigen können. Es kann zu einem Antikörpermangelsyndrom mit der Konsequenz gehäuft auftretender Infektionserkrankungen sowie zu Schädigungen der Nieren kommen.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Urin, Körperflüssigkeiten.

Analytik Quantitativ: radiale Immundiffusion, Immunnephelometrie, Immunturbidimetrie.

Qualitativ: Immunfixationselektrophorese.

Konventionelle Einheit g/L, mg/dL (IgG, IgA, IgM); kU/L, U/mL (IgD, IgE).

Referenzbereich – Erwachsene Bei Erwachsenen im Serum: IgG 7,0–16,0 g/L; IgA 0,7–4,0 g/L; IgM 0,4–2,3 g/L; IgD <100 kU/L; IgE 100 kU/L (methodenabhängig).

Indikation Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge bei

- Plasmozytom
- Monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)
- Morbus Waldenström

Interpretation Zur qualitativen Charakterisierung der monoklonalen Immunglobuline ist die Durchführung einer

► **Elektrophorese** (M-Gradient) sowie einer Immunfixations-elektrophorese (► **Immunfixation**) vorzunehmen. Durch Einsatz von monovalenten Antisera gegen die Schwer- und Leichtketten kann die Art des Plasmozytoms eindeutig bestimmt werden.

Die quantitative Charakterisierung erfolgt über die Bestimmung der Immunglobuline, insbesondere von IgG, IgM und IgA. Dadurch kann in Zusammenschau mit der Elektrophorese die Ausprägung eines Plasmozytoms und ein möglicherweise begleitendes Antikörpermangelsyndrom beurteilt werden. Ferner sind eine quantitative Proteinbestimmung sowie eine elektrophoretische und Immunfixationsuntersuchung des Urins durchzuführen, um eine eventuell zusätzlich bestehende Bence-Jones-Proteinurie (► **Bence-Jones-Protein**) und/oder eine Schädigung der Niere (Bence-Jones-Tubulopathie, Myelomniere) nachzuweisen. Im Falle eines Leichtkettenmyeloms oder einer begleitenden Bence-Jones-Proteinurie können zur Verlaufskontrolle zusätzlich die freien Leichtketten im Serum quantitativ bestimmt werden.

Diagnostische Wertigkeit

- Plasmozytom: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge
- Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz: Diagnose, Verlaufsbeobachtung
- Morbus Waldenström: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge

Literatur

- Thomas L (2008a) Angeborene und erworbene Immunantwort. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1052–1065
- Thomas L (2008b) Monoklonale Immunglobuline. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1085–1105

Immunglobulin A

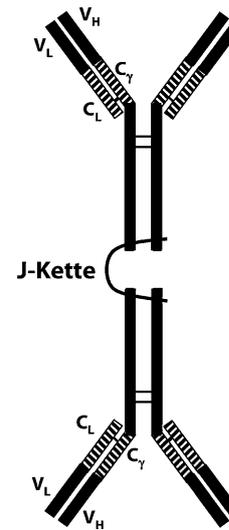
H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) IgA

Englischer Begriff immunoglobulin A

Definition Antikörper der Immunglobulinklasse A, der durch die α -Schwerkette definiert wird.

Struktur $\alpha_2\kappa_2$ oder $\alpha_2\lambda_2$. IgA-Dimer:



Molmasse 160 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die Synthese der Proteinkette und deren Zusammenbau zu Immunglobulinmolekülen erfolgt in IgA-B-Zellen. Nachweisbar sind neben den zwei verschiedenen Leichtkettenformen κ und λ (► **Leichtketten (freie, gebundene)**) auch zwei unterschiedliche ► **Schwerketten** $\alpha 1$ und $\alpha 2$, die zwei IgA-Subklassen definieren. Zusätzlich können IgA-Moleküle als Monomere, Dimere, Trimere und Multimere vorliegen. Die große Anzahl an Molekülformen ist einzigartig in der Gruppe der Immunglobuline. IgA-B-Zellen im Knochenmark produzieren meist monomere Moleküle der Subklasse IgA₁. Mukosaassoziierte B-Zellen hingegen produzieren zum weit überwiegenden Teil polymere Moleküle der Klasse IgA₂.

Die Einzelmoleküle werden wie die ► **Immunglobulin M**-Moleküle mit der 137 Aminosäuren langen, 17,6 kDa schweren J-Kette miteinander verbunden. Zusätzlich kann den Polymeren noch eine „secretory component“ angefügt werden, diese stellt eine Bindungsstelle für den polyklonalen Immunglobulinrezeptor dar und sorgt für die aktive Ausschleusung des Moleküls aus den Epithelzellen und damit die Expression auf internen Schleimhautoberflächen (► **Immunglobulin A, sekretorisches**).

Der Abbau wird wahrscheinlich über auf Granulozyten und Monozyten nachweisbaren Rezeptoren für die Fc-Fragmente von IgA (Fc α R) vermittelt. Diese könnten auch am Katabolismus von zirkulierenden IgA-Immunkomplexen beteiligt sein.

Halbwertszeit 6 Tage.

Funktion – Pathophysiologie Über die physiologische Funktion von Serum-IgA ist wenig bekannt. Wichtig ist die Schleimhautbarriere, die von sekretorischem IgA gebildet wird (s. dort). Eigenschaften vgl. Tab. 1.

Immunglobulin A, Tab. 1 Eigenschaften von IgA

	Syntheserate (mg/kg KG/Tag)	Komplementfixierung	Opsonisierung	Bakterienlyse	Viruslyse	Fc-Bindung an Makrophagen	Neutrophile	Plazentatransfer
IgA	65	+ (alternativer Weg)	–	+	+++	–	+	–

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, Liquor, andere Körperflüssigkeiten.

Probenstabilität Serum: Raumtemperatur 3 Monate, 4–8 °C 3 Monate, –20 °C 6 Monate.

Analytik ▶ [Immunnephelometrie](#), ▶ [Immunturbidimetrie](#), ▶ [Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans](#)

Konventionelle Einheit g/L.

Internationale Einheit g/L.

Referenzbereich – Erwachsene 0,78–4,11 g/L.

Referenzbereich – Kinder

Alter (Jahre)	IgA-Konzentration (g/L)
0,5–1	0,03–1,01
1–2	0,06–1,12
2–3	0,11–1,34
3–4	0,16–1,55
4–8	0,31–2,14
8–12	0,43–2,68
12–18	0,65–3,56

Indikation

- Diarrhö, glutensensitive Enteropathie
- Gehäufte Infektionen im Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt
- Sinopulmonale Infektionen
- Purpura Schoenlein-Henoch, IgA-Nephritis
- Andere Antikörpermangelsyndrome (bes. IgG-Subklassenmangel)
- Asthma, atopisches Ekzem

Interpretation IgA-Mangel ist das häufigste nachgewiesene Antikörpermangelsyndrom mit einer Frequenz von 1:600. Jedoch sind weitaus die meisten Patienten asymptomatisch.

IgA-Mangel kann zusammen mit IgG₂- und IgG₄-Mangel auftreten, daher sollten diese Parameter bei gehäuft auftretenden Infektionen im Respirationstrakt und Autoimmunerkrankungen (z. B. SLE, rheumatische Arthritis) bestimmt werden.

Gehäuft tritt der IgA-Mangel bei Patienten mit glutensensitiver Enteropathie auf (ca. 15 %). Die pathophysiologischen Ursachen sind noch nicht endgültig geklärt. Diskutiert wird eine erhöhte Permeabilität der Darmschleimhaut für allergenwirksame Substanzen wie Gliadin durch verminderte Oberflächenexpression von IgA. Wahrscheinlich trifft diese Annahme ebenso auf die Schleimhäute des oberen Respirationstraktes zu.

Purpura Schoenlein-Henoch und IgA-Nephritis gehen häufig mit erhöhten Serum-IgA-Spiegeln einher, das in Form von Immunkomplexen im Mesangium der Niere deponiert wird. Die Ursache der erhöhten IgA-Spiegel liegt in der vermehrten Produktion und nicht, wie zunächst vermutet, in vermindertem Abbau des Immunglobulins.

Nach bestimmten Infektionen wie Masern oder Toxoplasmosen sind familiär gehäuft permanente IgA-Mangelzustände zu beobachten.

Diagnostische Wertigkeit IgA-Mangel kann zusammen mit IgG₂- und IgG₄-Mangel auftreten, daher sollten diese Parameter bei gehäuft auftretenden Infektionen im Respirationstrakt und Autoimmunerkrankungen bestimmt werden.

Literatur

- Cruise JM, Lewis RE (1999) Atlas of immunology. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, S 115
 Cunningham-Rundles C (2001) Physiology of IgA and IgA deficiency. J Clin Immunol 21:303–309

Immunglobulin A, sekretorisches

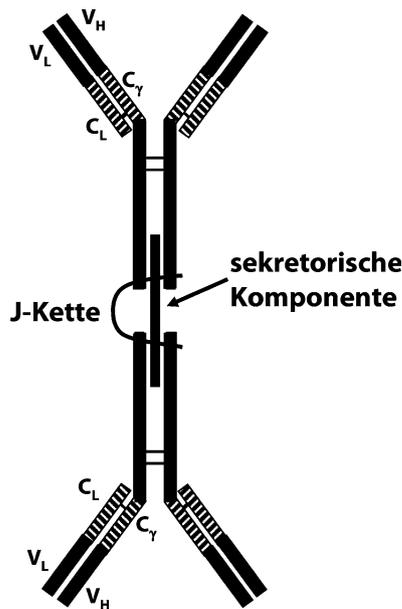
H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) IgA, sekretorisch

Englischer Begriff secretory IgA

Definition Zwei IgA-Moleküle, die durch eine 71 kDa schwere Polypeptidkette („secretory component“) verbunden sind.

Struktur ($\alpha_2\kappa_2$)₂ oder ($\alpha_2\lambda_2$)₂.



Molmasse 390 kDa.

Synthese–Verteilung–Abbau–Elimination Sekretorisches IgA wird überwiegend von mukosanahen IgA-B-Zellen gebildet und verbleibt überwiegend in und auf der Schleimhaut selbst. Die IgA-Moleküle gehören zur Subklasse IgA₂. Sie liegen meist als Dimer vor. Die Verbindung der IgA-Monomere wird durch die 17,6 kDa schwere J-Kette hergestellt, die die beiden CH₃-Domänen verbindet. Die genetische Information liegt auf Chromosom 4q21. Außerdem enthält sekretorisches IgA noch eine Bindungsstelle für polymere Immunglobulinrezeptoren („secretory component“), die für die aktive Ausschleusung des Moleküls aus den Epithelzellen sorgt und vor proteolytischem Abbau schützt.

Halbwertszeit Die Sekretkomponente schützt sekretorisches IgA vor proteolytischem Abbau, daher ist die Halbwertszeit länger als die von IgA-Monomeren.

Funktion – Pathophysiologie Sekretorisches IgA kommt überwiegend auf Schleimhäuten und in Schleimhautsekreten vor. Dort bindet es Toxine, agglutiniert Bakterien und verhindert so deren Bindung und Penetration in die Epithelzellen. Es bindet an verschiedene Nahrungsmittelantigene (auch nach Durchtritt durch die Lamina propria des Darms) intrazellulär und verhindert so deren Eintritt in die Blutzirkulation. Zusätzlich ist polymeres IgA in der Lage, die intrazelluläre Vermehrung von Viren zu unterdrücken.

Der Mangel an sekretorischem IgA ist der häufigste angeborene Immundefekt. Er ist häufig in den produzierenden B-Zellen zu suchen. Produktion und Oberflächenexpression sind unverändert, jedoch differenzieren die IgA-B-Zellen

nicht zu Plasmazellen und setzen so kein IgA frei. Sehr selten besteht ein Mangel der Sekretkomponente in den Schleimhautepithelzellen, sodass produziertes IgA nicht sezerniert werden kann.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Speichel, Tränenflüssigkeit, Dünndarminhalt, Stuhl.

Analytik Enzymimmunoassay, radiale Immundiffusion.

Konventionelle Einheit mg/L.

Internationale Einheit mg/L.

Referenzbereich – Erwachsene Speichel: 80–200 mg/L.

Referenzbereich – Kinder s. Erwachsene.

Indikation

- IgA-Mangel
- Häufige bakterielle Infektionen oberhalb des Zwerchfells

Diagnostische Wertigkeit Der selten auftretende Mangel an Sekretkomponente lässt sich durch Bestimmung des sekretorischen IgA z. B. im Speichel ausschließen. Dabei muss bei Säuglingen eine Kontamination mit Muttermilch durch vorhergehende Nahrungskarenz ausgeschlossen werden.

Literatur

Cunningham-Rundle C (2001) Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 21:303–309

Immunglobulin-A-Subklassen

H. Renz und B. Gierten

Englischer Begriff Immunoglobulin A subclasses

Definition Antikörper der Immunglobulinklasse A, der durch verschiedene α -Schwerketten definiert wird.

Struktur $(\alpha_1)_2\kappa_2$, $(\alpha_2)_2\kappa_2$, $(\alpha_1)_2\lambda_2$, $(\alpha_2)_2\lambda_2$.

Molmasse 160 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die Synthese der IgA-Subklassen findet in IgA-B-Zellen statt.

Ein B-Zell-Klon ist nur zur Synthese einer Leichtkettenart fähig. Die Gene für die Schwerketten α_1 und α_2 sind im Genom in Leserichtung hintereinander angeordnet, sodass die Produktion von α_1 -Ketten zeitlich nach der von α_2 -Ketten möglich ist. Die umgekehrte Reihenfolge kann nicht auftreten, da ein ► **B-Lymphozyt** nicht benötigte Genabschnitte in dieser Region nicht mehr exprimiert. α_1 - und α_2 -Ketten unterscheiden sich, wie auch die Schwerketten der ► **Immunglobulin-G-Subklassen**, hauptsächlich im Bereich der Hinge-Region.

Im Knochenmark nachweisbare IgA-B-Zellen produzieren überwiegend monomeres IgA₁, das dann im Serum nachweisbar ist. Von mukosaassoziierten IgA-B-Zellen hingegen werden weitaus mehr polyklonale Molekülformen der Subklasse IgA₂ synthetisiert, die lokale Schutzfunktionen übernehmen.

Halbwertszeit IgA₁ und IgA₂ 6 Tage.

Funktion – Pathophysiologie Die Funktion der IgA-Subklassen lässt sich anhand des Bildungsortes herleiten. IgA₂, das überwiegend in den mukosaassoziierten Lymphknoten (z. B. Peyer-Plaques) in polymerer Form gebildet wird, hat überwiegend schleimhautprotektive Eigenschaften. Es verhindert eine intrazelluläre Vermehrung von Viren. Zusätzlich werden Fremdantigene komplexiert, die die Lamina propria bereits überschritten und damit die Schleimhautbarriere überwunden haben.

IgA₁, vorwiegend als Monomer in Knochenmark-B-Zellen synthetisiert und im Serum nachweisbar, aktiviert das Komplementsystem über den alternativen Weg. Man nimmt an, dass dadurch eingedrungene Fremdantigene in Immunkomplexen gebunden und so über das phagozytäre System ohne resultierenden Entzündungsprozess eliminiert werden können.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, andere Körperflüssigkeiten.

Analytik ► **Immunnephelometrie**, ► **Immunturbidimetrie**, ► **Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans**

Konventionelle Einheit g/L.

Internationale Einheit g/L.

Referenzbereich – Frauen

Alter (Jahre)	IgA ₁ -Konzentration (g/L)	IgA ₂ -Konzentration (g/L)
>18	0,60–2,94	0,06–0,61

Referenzbereich – Männer

Alter (Jahre)	IgA ₁ -Konzentration (g/L)	IgA ₂ -Konzentration (g/L)
>18	0,60–2,94	0,06–0,61

Referenzbereich – Kinder

Alter (Jahre)	IgA ₁ -Konzentration (g/L)	IgA ₂ -Konzentration (g/L)
0,5–1	0,01–1,15	0,0–0,19
1–2	0,03–1,2	0,0–0,23
2–3	0,07–1,32	0,01–0,23
3–4	0,11–1,43	0,01–0,25
4–8	0,23–1,75	0,02–0,33
8–12	0,33–2,04	0,02–0,37
12–18	0,4–2,49	0,04–0,5

Indikation

- IgA-Nephritis, Purpura Schoenlein-Henoch
- Angeborene und erworbene Immundefekte
- Wiederholte oder persistierende bakterielle Infektionen
- Allergien

Interpretation Die meisten Patienten mit einem Mangel an IgA-Subklassen bleiben klinisch inapparent. In seltenen Fällen treten, besonders im Zusammenhang mit IgG₂-Mangel, schwere oder persistierende Infektionen auf. In solchen Fällen sollte die serologische Antwort auf polysaccharidhaltige Antigene, wie Pneumokokken- oder Meningokokkenvakzine, für IgG- und IgA-Subklassen getestet werden.

Eine IgA-Defizienz tritt auch medikamenteninduziert nach Applikation von Penicillin, Ciclosporin, Gold, Valproinsäure, Captopril u. a. auf, sie ist jedoch in den meisten Fällen im Verlauf von 3–6 Monaten reversibel. Virale Infektionen (kongenitale Röteln, Epstein-Barr-Virus) können zu persistierendem IgA-Mangel führen.

Literatur

- Cunningham-Rundles C (2001) Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 21:303–309
- Schauer U et al (2003) Establishment of age-dependant reference values for IgA subclasses. *Clin Chim Acta* 328:129–133
- Stiehm ER (1996) *Immunologic disorders in infants & children*, 4. Aufl. WB Saunders, Philadelphia, S 426–437

Immunglobulin D

H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) IgD

Englischer Begriff immunoglobulin D

Definition Antikörper der Immunglobulinklasse D, der durch die δ -Schwerkette definiert wird.

Struktur $\delta_2\kappa_2$ oder $\delta_2\lambda_2$.

Molmasse 175 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination ▶ **B-Lymphozyten** können 3 Formen von membrangebundenem IgD synthetisieren, die sich in Membranverankerung bzw. assoziierten Rezeptoren unterscheiden. Die Expression von IgD findet erst spät in der Ontogenese statt und geht häufig verloren, wenn die reife B-Zelle nach Antigenkontakt zur Plasmazelle differenziert. Gleichzeitig findet dann ein Switch in der Immunglobulinklasse statt: Die B-Zelle differenziert zur IgM-produzierenden Plasmazelle. Einige B-Zellen differenzieren auch zu IgD-Plasmazellen und produzieren dann sekretorisches IgD. Wahrscheinlich wird dieser Vorgang durch posttranslationales Processing der IgD-mRNA gesteuert. Die meisten IgD-produzierenden Plasmazellen befinden sich in der nasalen Mukosa und im lymphatischen Gewebe von Pharynx und Larynx.

Halbwertszeit 2–3 Tage.

Funktion – Pathophysiologie Membrangebundenes IgD funktioniert zusammen mit gebundenem IgM als Antigenrezeptor auf B-Zellen. Es ist die Hauptkomponente des B-Zell-Rezeptors. Die Funktion von Serum-IgD im Rahmen immunologischer Vorgänge ist noch weitgehend unbekannt. Eigenschaften vgl. Tab. 1.

Immunglobulin D, Tab. 1 IgD-Eigenschaften

	Syntheserate (mg/kg KG/Tag)	Komplementfixierung	Opsonisierung	Bakterienlyse	Viruslyse	Fc-Bindung an Makrophagen	Neutrophile	Plazentatransfer
IgD	0,4	–	–	?	?	–	–	–

Pathophysiologische Bedeutung erlangt IgD hauptsächlich im Rahmen von malignen Myelomen (1–2 % der Fälle), was auch im Jahr 1965 zu seiner Entdeckung führte.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, Liquor, andere Körperflüssigkeiten.

Probenstabilität Serum: Raumtemperatur 7 Tage, 4–8 °C 7 Tage, –20 °C 6 Monate.

Analytik Immunnephelometrie, Immunturbidimetrie, radiale Immundiffusion.

Konventionelle Einheit mg/L.

Referenzbereich – Erwachsene <150 mg/L.

Referenzbereich – Kinder Geringe altersabhängige Schwankungen im Vergleich zu den Erwachsenenwerten.

Indikation Malignes Myelom mit begleitender Amyloidose. Hodgkin-Lymphom.

Interpretation Maligne Myelome der Immunglobulinklasse IgD gehen oft mit Amyloidose oder anderen Nierenaffektionen sowie Lokalisation in anderen Weichteilregionen (Leber, Milz, Lymphknoten) einher. Man weist dann häufig eine hochgradige Bence-Jones-Proteinurie mit nur mäßig erhöhtem Serum-IgD nach. Nachweis eines M-Gradienten in der Elektrophorese fehlt in ca. 40 % der Fälle.

Bei HIV-infizierten Patienten kann der Serum-IgD-Spiegel bereits im asymptomatischen Stadium ansteigen und damit ein Fortschreiten der Infektion anzeigen. Die Spiegel steigen kontinuierlich bis zum Stadium des „AIDS-related complex“ an und fallen dann wieder ab, verbleiben aber permanent auf ca. 10-fach erhöhtem Referenzwertniveau.

Hohe IgD-Spiegel wurden bei Hodgkin-Lymphom und nach allogener Knochenmarktransplantation nachgewiesen.

Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes oder „mixed connective tissue disease“ bilden häufig Antikörper gegen IgD, deren medizinische Bedeutung jedoch unklar ist.

Einige Erkrankungen, die mit periodischen Fieberschüben einhergehen (familiäres Mittelmeerfieber u. a.) gehen mit zumindest periodisch erhöhten IgD-Spiegeln einher.

Literatur

Preud'homme J, Petit E et al (2000) Structural and functional properties of membrane and secreted IgD. *Mol Immunol* 37:871–887

Immunglobulin E

H. Renz und B. Gierlen

Synonym(e) IgE; Reagin

Englischer Begriff immunoglobulin E; IgE

Definition Antikörper der Immunglobulinklasse E, der durch die ϵ -Schwerkette definiert wird.

Struktur $\epsilon_2\kappa_2$ oder $\epsilon_2\lambda_2$.

Molmasse 190 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Ein IgE-Molekül besteht aus 2 ϵ -Ketten und entweder 2 κ - oder λ -Ketten. Die entsprechenden B-Zellen sind größtenteils an den Eintrittspforten des Körpers für Fremdartigene, also Respirations- und Gastrointestinaltrakt, und den Lymphknoten lokalisiert. Dort und auf der Oberfläche von Basophilen und Mastzellen sind große IgE-Mengen gebunden, sodass Serum-IgE nur einen Bruchteil des vorhandenen IgE repräsentiert.

Halbwertszeit 2–3 Tage.

Funktion – Pathophysiologie IgE vermittelt eine Typ-I-Hypersensitivitätsreaktion durch Bindung an hoch- und nieder-affine Rezeptoren. Hochaffine Fc ϵ I-Rezeptoren werden konstitutiv auf Basophilen und Mastzellen exprimiert. Der niedrigaffine Fc ϵ II-Rezeptor ist identisch mit CD 23. Er kommt auf vielen aktivierten Immunzellen, wie z. B. \blacktriangleright Makrophagen, \blacktriangleright B-Lymphozyten und dendritischen Zellen (\blacktriangleright dendritische Zelle) vor. Die Funktion dieses Rezeptors ist in der Bindung vorhandener geringer Antigenmengen zu sehen, die von Makrophagen dann internalisiert, prozessiert und präsentiert werden können.

Bei Erstkontakt mit polyvalenten Fremdartigenen werden mukosaassoziierte B-Zellen zur IgE-Bildung angeregt. Diese binden mit ihren Fc-Rezeptoren an Basophile und Mastzellen.

Bei Zweitkontakt mit dem Antigen sind die Zellen bereits sensibilisiert und die eindringenden Antigene (jetzt Allergene) besetzen die IgE-Antigenbindungsstellen, vernetzen so die Rezeptoren und lösen die Freisetzung enzymhaltiger Granula aus. Durch Freisetzung der Mediatoren, wie z. B. \blacktriangleright Histamin, Heparin u. a., werden die klinischen Symptome der Allergie (Asthma, Rhinitis, Ekzem bis zu Kreislaufsymptomatik) ausgelöst. Weitere Eigenschaften vgl. Tab. 1.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, andere Körperflüssigkeiten.

Probenstabilität Serum: Raumtemperatur 7 Tage, 4–8 °C 7 Tage, –20 °C 6 Monate.

Analytik \blacktriangleright Immunnephelometrie, \blacktriangleright Immunturbidimetrie, \blacktriangleright Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Konventionelle Einheit U/L.

Internationale Einheit g/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit 1 U = 2,4 ng.

Referenzbereich – Erwachsene <100 kU/L.

Referenzbereich – Kinder Nabelschnur IgE: <0,9 kU/L. IgE gesamt vgl. folgende Tabelle:

Alter	IgE-Konzentration (kU/L)
<1 Woche	<1,5
2–4 Wochen	<40
1–12 Monate	<40
1–5 Jahre	<100
6–9 Jahre	<130
10–15 Jahre	<200
\geq 16 Jahre	<100

Indikation

- Allergische Erkrankungen (in Zusammenhang mit allergenspezifischem IgE)
- Atopieneigung (Nabelschnur-IgE)
- Parasitäre Erkrankungen
- Angeborene und erworbene Immundefekte

Immunglobulin E, Tab. 1 IgE-Eigenschaften

	Syntheserate (mg/kg KG/Tag)	Komplementfixierung	Opsonisierung	Bakterienlyse	Viruslyse	Fc-Bindung an Makrophagen	Neutrophile	Plazentatransfer
IgE	0,016	–	–	?	?	–	–	–

Interpretation Bestimmung des Gesamt-IgE kann im Rahmen eines Atopiescreenings besonders im Zusammenhang mit Spiegeln von spezifischem IgE Auskunft über spezifische Sensibilisierung geben, sie jedoch nie eindeutig nachweisen oder ausschließen.

Erhöhte IgE-Werte im Nabelschnurblut können als prädiktiver Faktor für eine Atopieneigung herangezogen werden. Normales Nabelschnur-IgE schließt jedoch eine Atopieneigung nicht aus. Ein Screening von Nabelschnur-IgE ist daher nur Risikopopulationen, z. B. bei positiver Familienanamnese, zu empfehlen. Eine Interpretation des Werts ist nur möglich bei Ausschluss einer Kontamination mit mütterlichem Blut beispielsweise durch einen negativen IgA-Nachweis.

Bei Diagnose und Therapiekontrolle parasitärer Erkrankungen kann die IgE-Bestimmung hilfreich sein.

Eine Vielzahl angeborener Immundefekte (z. B. Hyper-IgE-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, angeborene T-Zell-Defekte) kann mit Erhöhung des Gesamt-IgE einhergehen. Die Bestimmung sollte dann Teil des Screenings des humoralen Immunsystems sein und von der quantitativen Bestimmung der anderen Immunglobuline und deren Subklassen begleitet werden.

Im Rahmen der HIV-Infektion entwickelt sich insbesondere im Spätstadium bei ausgeprägter Deletion der CD4-positiven Zellen ein atopieähnliches Syndrom (Job-like-Syndrom), das mit zum Teil exzessiver Erhöhung des Gesamt-IgE einher geht. Daneben entwickeln sich transiente IgE-Erhöhungen auch nach bestimmten Infektionskrankheiten mit Mykoplasmen, *Bordetella pertussis*, oder Masernvirus.

Literatur

Cruise JM, Lewis RE (1999) Atlas of immunology. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, S 116

Immunglobulin E, allergenspezifisches

H. Renz und B. Gierten

Englischer Begriff allergen specific IgE antibody

Definition Antikörper der Immunglobulinklasse E, die durch die ϵ -Schwerkette definiert wird.

Struktur $\epsilon_2\kappa_2$ oder $\epsilon_2\lambda_2$.

Molmasse 190 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Molekülstruktur und Bildungsort entsprechen denen des Gesamt-IgE.

Bei Kontakt mit ungefährlichen polyvalenten Fremdantigenen werden ► **B-Lymphozyten** über Zytokine zur Produktion von IgE, spezifisch für das eingedrungene Antigen, das dann zum Allergen geworden ist, angeregt. Der Mechanismus, der ein ungefährliches Antigen zum Allergen klassifiziert, ist noch ungeklärt.

Halbwertszeit 2–3 Tage.

Funktion – Pathophysiologie ► **Immunglobulin E**

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, andere Körperflüssigkeiten.

Probenstabilität ► **Immunglobulin E**. Instabiler sind Antikörper gegen Bienen- und Wespengift.

Analytik ► **Immunnephelometrie**, ► **Immunturbidimetrie**, ► **Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans**

Indikation Allergie, Atopie.

Interpretation Die Bestimmung von allergenspezifischen IgE-Spiegeln sollte immer von einer Gesamt-IgE-Bestimmung begleitet sein, da sie als Interpretationshilfe dient. Bei niedrigen oder normalen Gesamt-IgE-Spiegeln haben gering erhöhte Spiegel an spezifischen IgE eher eine klinische Relevanz als bei hohem Gesamt-IgE. Niedrige spezifische IgE sind dann eher Ausdruck einer unspezifischen Stimulation von B-Zell-Klonen.

Der Nachweis von spezifischem IgE zeigt eine Sensibilisierung des Patienten an. Die Diagnose Allergie, also Sensibilisierung mit begleitenden klinischen Symptomen, kann nur vom behandelnden Arzt gestellt werden.

Diagnostische Wertigkeit Der Nachweis spezifischer IgE ist in hohem Maß abhängig von der verwendeten Allergenpräparation. Bisher gibt es keine standardisierte Präparation von nativen Allergenen. Rekombinante Allergene werden in zunehmender Zahl produziert, jedoch ist deren Wertigkeit im Bereich der Diagnostik bisher Gegenstand reger Diskussion.

Literatur

Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1115–1118

Immunglobulin G

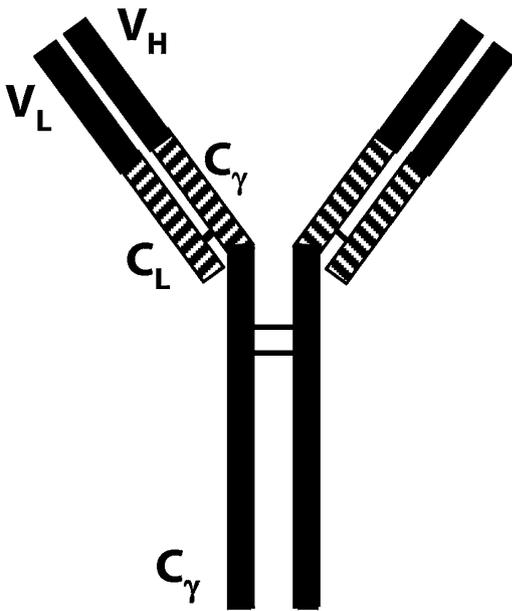
H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) IgG

Englischer Begriff immunoglobulin G

Definition Antikörper der Immunglobulinklasse G, der durch γ -Schwerketten definiert wird.

Struktur $\gamma_2\kappa_2$ oder $\gamma_2\lambda_2$. Struktur IgG₁–IgG₄:



Molmasse 150 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das IgG-Molekül besteht aus 2 γ - und 2 κ - oder λ -Ketten, die von B-Zellen synthetisiert werden. Ein B-Zell-Klon produziert nur eine Art der Leichtketten, kann jedoch unterschiedliche Arten von Subklassenschwerketten produzieren. Auch ein „Klassenswitch“ zur Synthese von μ -Schwerketten, also IgM-Molekülen anstelle von γ -Ketten, ist nachgewiesen.

Der Abbau von IgG ist proportional der Serumkonzentration.

Halbwertszeit 7–21 Tage.

Immunglobulin G, Tab. 1 IgG-Eigenschaften

	Syntheserate (mg/kg KG/Tag)	Komplementfixierung	Opsonisierung	Bakterienlyse	Viruslyse	Fc-Bindung an Makrophagen	Neutrophile	Plazentatransfer
IgG	33	+ (klassischer Weg)	+	+	+	+	+	Subklassenabhängig

Funktion – Pathophysiologie IgG werden im Rahmen der Primärantwort auf bakterielle oder virale Infektionen als Zweitantikörper mit geringer zeitlicher Verschiebung nach den IgM gebildet. Bei Zweikontakt mit einem Antigen (Zweitinfektion, nach Impfung) dagegen sind spezifische IgG bereits nach Stunden nachweisbar, da IgG-produzierenden Memory-B-Zellen bereits vorhanden sind. Weitere wichtige Eigenschaften vgl. Tab. 1.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, Liquor und andere Körperflüssigkeiten.

Probenstabilität Raumtemperatur 3 Monate, 4–8 °C 3 Monate, –20 °C 6 Monate.

Analytik ▶ Immunnephelometrie, ▶ Immunturbidimetrie, ▶ Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans

Konventionelle Einheit g/L.

Internationale Einheit g/L.

Referenzbereich – Erwachsene Serum: 7,0–16 g/L.

Liquor: <10 % des Gesamtproteins im Liquor.

Referenzbereich – Kinder

Alter	IgE-Konzentration (g/L)
0–1 Monat	2,5–9,1
2–4 Monate	1,8–6,0
5–12 Monate	1,7–12,7
1–5 Jahre	3,5–12,5
6–10 Jahre	6,1–15,7

Indikation

- Infektionsdiagnostik
- Mono-, polyklonale Gammopathie
- B-Zell-Defekte
- Primäre oder sekundäre Immundefizienzsyndrome

Interpretation Zur Beurteilung einer Immunantwort können Absolutmenge oder in Longitudinaluntersuchungen

ermittelte Werte von Gesamt-IgG oder spezifischem IgG herangezogen werden.

Diagnostische Wertigkeit Bestimmung von spezifischen IgG spielt im Rahmen der Diagnostik wiederholter bakterieller Infektionen eine große Rolle, da sich die Immunantwort, insbesondere die B-Zell-Funktion dadurch quantifizieren lässt. B-Zell-Defekte werden in diesem Rahmen ebenso auffällig.

Literatur

- Cruise JM, Lewis RE (1999) Atlas of immunology. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 112–114
 Roitt I, Brostoff J, Male D (Hrsg) (1989) Immunology, 2. Aufl. Churchill Livingstone, Edinburgh

Immunglobulin G im Urin

W. G. Guder

Synonym(e) IgG im Urin

Englischer Begriff immunoglobulin G in urine

Definition ▶ [Immunglobulin G](#).

Struktur ▶ [Immunglobulin G](#).

Molmasse ▶ [Immunglobulin G](#).

Funktion – Pathophysiologie IgG wird durch glomeruläre Filtration, aber auch durch fehlende tubuläre Resorption, Sekretion und postrenale Blutung in den Urin ausgeschieden. Daher ist seine Gegenwart im Urin nur im Zusammenhang mit anderen Leitproteinen der verschiedenen Formen der Proteinurie zu sehen. Bei einer prärenalen Form werden neben IgG isoliert Leichtketten ausgeschieden. Die glomeruläre Form ist durch ihr Verhältnis zu Albumin charakterisiert. Tubuläre Formen sind durch die gleichzeitige Erhöhung eines Mikroproteins (z. B. ▶ [α₁-Mikroglobulin im Urin](#)) charakterisiert. Postrenale Formen fallen durch ein plasmaähnliches Verhältnis zu größeren Proteinen sowie die oft gleichzeitig vorhandene Hämaturie auf.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen IgG kann im Spontanurin (Mittelstrahlurin) am Vormittag (sog. zweiter Morgenurin) gemessen werden, wenn seine Konzentration auf ▶ [Kreatinin](#) bezogen wird.

Probenstabilität Raumtemperatur 1 Woche, 4–8 °C 1 Monat. Im eingefrorenen Zustand besteht die Gefahr der Ausfällung, die sich beim Wiederauftauen nicht mehr löst.

Analytik Messung durch Immunturbidimetrie oder Nephelometrie.

Konventionelle Einheit mg/g Kreatinin.

Internationale Einheit g/mol Kreatinin.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit Bei Angabe pro L = 1, bei Angabe pro Kreatinin $\times 0,11$ = internationale Einheit.

Referenzbereich – Erwachsene <6 mg/L, <10 mg/g Kreatinin.

Referenzbereich – Kinder Ab dem 2. Lebensjahr <6 mg/L, <10 mg/g Kreatinin.

Indikation Aussage über die Selektivität einer glomerulären Proteinurie und damit über die prognostische Wertigkeit einer Albuminurie.

Im Rahmen der Urinproteindifferenzierung bei der Unterscheidung prärenal, glomerulärer, tubulärer und postrenal Proteinurien.

Im Rahmen einer Überwachung von Nierentransplantationen.

Interpretation Eine Erhöhung von IgG im Urin kann im Rahmen einer Quantifizierung von Gesamtprotein, Albumin, α₁-Mikroglobulin und ggf. α₂-Makroglobulin interpretiert werden; ▶ [Proteinuriediagnostik](#).

Diagnostische Wertigkeit Im Rahmen der Proteinuriediagnostik hat IgG eine gewisse Rolle bei der Charakterisierung der Selektivität der glomerulären Proteinurie, wenn prärenale, postrenale und tubuläre Ursachen ausgeschlossen werden. Für die Differenzierung ist es nicht essenziell.

Literatur

- Boesken WH, Guder WG (2008) Niere, Blutdruck, Elektrolyte. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) Das Laborbuch für Klinik und Praxis, 2. Aufl. Elsevier/Urban und Fischer, München, S 147–170
 Hofmann W, Guder WG (1989a) A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. J Clin Chem Clin Biochem 27:589–600
 Hofmann W, Guder WG (1989b) Präanalytische und analytische Faktoren bei der Bestimmung von IgG, Albumin, α₁-Mikroglobulin und retinol bindendem Protein im Urin mit dem Behring Nephelometer System (BNS). Lab Med 13:470–478
 Hofmann W, Ehrlich JHH, Guer WG, Keller F, Scherberich J. Niere und ableitende Harnwege. In: Hofmann W, Aufenanger J, Hoffmann G. Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade 2. Aufl. 2014, S 130–49

Immunglobulin-G-Subklassen

H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) IgG₁; IgG₂; IgG₃; IgG₄

Englischer Begriff IgG subclasses

Definition Antikörper der Immunglobulinklasse G, der durch unterschiedliche γ -Schwerketten definiert wird.

Struktur

	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
h-Kette	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4
l-Kette	κ oder λ	κ oder λ	κ oder λ	κ oder λ

Molmasse IgG₁, IgG₂, IgG₄ je 150 kDa, IgG₃ 170 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Synthese ▶ [Immunglobulin G](#).

IgG-Subklassen (IgG₁–IgG₄) unterscheiden sich insbesondere im Bereich der Hinge-Region in Anzahl und Position der Disulfidbrückenbindungen, die Schwer- und Leichtketten miteinander verbinden. Innerhalb der übrigen Schwerketten betragen die Aminosäuresequenzunterschiede lediglich ca. 5 %.

Halbwertszeit IgG₁ 21 Tage, IgG₂ 20 Tage, IgG₃ 7 Tage, IgG₄ 21 Tage. IgG₃ wird bei gleicher Syntheserate schneller proteolytisch abgebaut.

Funktion – Pathophysiologie Die Synthese bestimmter IgG-Subklassen richtet sich nach Art des eindringenden Antigens, Eintrittspforte und Expositionsdauer. IgG₁ und IgG₃ werden bevorzugt zur Elimination proteinhaltiger Antigene von Viren gebildet. Als Surrogatmarker für die Produktion von IgG₁ können vor allem die Impfantikörper gegen Tetanustoxoid dienen. Die Polysaccharide bekapselter Erreger, wie z. B. *H. influenzae* oder Pneumokokken, regen dagegen die Bildung von IgG₂ an.

Pathophysiologisch von Bedeutung sind bestimmte IgG-Subklassen-Defizienzen, die durch bestimmte klinische Symptome auffällig werden (s. Indikation). Am besten cha-

rakterisiert ist die IgG₂-Defizienz, die gelegentlich auch zusammen mit IgG₄-Defizienz auftritt. IgG₄ erkennt vor allem Umweltallergene. Weitere Eigenschaften vgl. Tab. 1.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, Körperflüssigkeiten.

Probenstabilität ▶ [Immunglobulin G](#)

Analytik ▶ [Immunnephelometrie](#), ▶ [Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans](#)

Konventionelle Einheit g/L

Internationale Einheit g/L

Referenzbereich – Frauen Serum:

Alter (Jahre)	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
>18	2,8–8,0	1,15–5,70	0,24–1,25	0,052–1,25

Referenzbereich – Männer Serum:

Alter (Jahre)	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
>18	2,8–8,0	1,15–5,70	0,24–1,25	0,052–1,25

Referenzbereich – Kinder Serum:

Alter (Jahre)	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
0,5–1	1,4–6,2	0,41–1,3	0,11–0,85	0,00–0,008
1–1,5	1,7–6,5	0,4–1,4	0,12–0,87	0,00–0,255
1,5–2	2,2–7,2	0,5–1,8	0,14–0,91	0,00–0,408
2–3	2,4–7,8	0,55–2,0	0,15–0,93	0,006–0,689
3–4	2,7–8,1	0,65–2,2	0,16–0,96	0,012–0,938
4–6	3,0–8,4	0,7–2,55	0,17–0,97	0,017–1,157
6–9	3,5–9,1	0,85–3,3	0,2–1,04	0,03–1,577
9–12	3,7–9,3	1,0–4,0	0,22–1,09	0,043–1,9
12–18	3,7–9,1	1,1–4,85	0,24–1,16	0,052–1,25

Indikation

- Häufige Infektionen in den oberen und tiefen Atemwegen
- Rezidivierende Diarrhö besonders in Zusammenhang mit bronchopulmonalen Erkrankungen

Immunglobulin-G-Subklassen, Tab. 1 Eigenschaften IgG-Subklassen

		IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Plazentatransfer		++	+	++	–
Komplementaktivierung	Klassischer Weg	++	+	++	–
	Alternativer Weg	+	+	+	+

- IgA-Mangel
- Antikörpermangelsyndrome
- Autoimmunerkrankungen

Interpretation Ergebnisse von IgG-Subklassenbestimmungen müssen in engem Zusammenhang mit den klinischen Symptomen interpretiert werden. Man sollte die Diagnose nicht auf eine Einzelbestimmung stützen, da die IgG-Subklassen-Konzentrationen in vivo zahlreichen Einflussfaktoren, wie Infektionen, Operationen etc., unterliegen.

Wie aus den Referenzwerten ersichtlich, sind die prozentualen Anteile der einzelnen Subklassen am Gesamt-IgG sehr unterschiedlich. Man kann daher bei normalem Gesamt-IgG keine Aussage über einen eventuellen Mangel an einer oder mehreren Subklassen machen.

Diagnostische Wertigkeit Mangel an einer oder mehreren IgG-Subklassen tritt häufig in der Bevölkerung auf. Die Signifikanz eines nachgewiesenen Mangels ohne klinische Symptome ist von eher untergeordneter Bedeutung.

Literatur

Herrod HG (1993) Clinical significance of IgG subclasses. *Curr Opin Pediatr* 5:696–699
 Schauer U et al (2003) IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. *Clin Chem* 49:1924–1929

Immunglobulin M

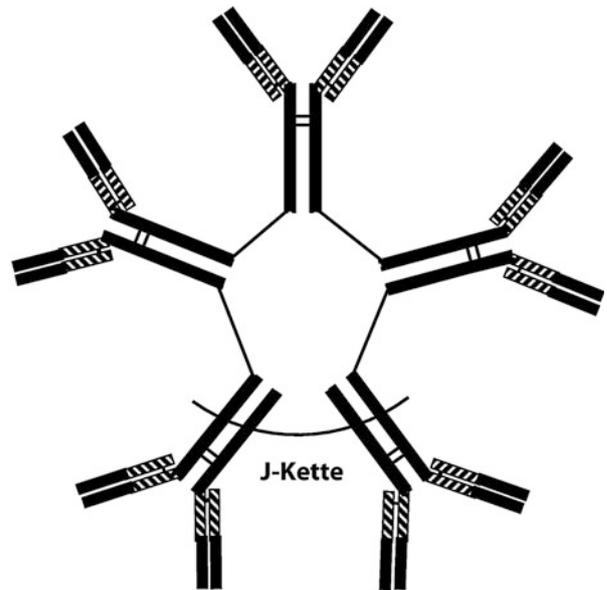
H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) IgM

Englischer Begriff immunoglobulin M

Definition Antikörper der Immunglobulinklasse M, die durch die μ -Schwerkette definiert wird.

Struktur $(\mu_2\kappa_2)_5$ oder $(\mu_2\lambda_2)_5$. IgM-Pentamer:



Molmasse 970 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Das IgM-Molekül besteht aus μ -Ketten und entweder κ - oder λ -Ketten, die in B-Zellen getrennt voneinander synthetisiert werden. Im Rahmen der B-Zell-Reifung sind μ -Ketten die ersten im Zytoplasma nachweisbaren Immunglobulinketten. Nach Synthese der IgM-Monomere, werden diese mit einer J-Kette zum Pentamer verbunden. Die J-Kette besteht aus 137 Aminosäuren mit einem Gewicht von 17,6 kDa. Die humane Gensequenz ist auf Chromosom 4q21 kodiert. Zusätzlich enthalten die IgM-Pentamere eine Bindungsstelle für den polymeren Immunglobulinrezeptor („secretory component“), der den aktiven Transport des Moleküls durch die Epithelzellen sekretorischer Schleimhäute ermöglicht.

IgM ist in 2 Subklassen nachgewiesen, die sich im Bereich der Hinge-Region der Schwerketten geringfügig unterscheiden. Bisher fehlen jedoch Erkenntnisse über die pathophysiologische Bedeutung der Subtypen.

Der Abbau von IgM ist unabhängig von der Serumkonzentration.

Halbwertszeit 5 Tage.

Funktion – Pathophysiologie IgM wird als erstes Immunglobulin im Rahmen der Primärantwort auf Infektionen gebildet. Die wesentliche Aufgabe besteht in Agglutination der

Immunglobulin M, Tab. 1 IgM-Eigenschaften

	Syntheserate (mg/kg KG/Tag)	Komplementfixierung	Opsonisierung	Bakterienlyse	Viruslyse	Fc-Bindung an Makrophagen	Neutrophile	Plazentatransfer
IgG	7	+++ (klassischer Weg)	+++	+++	+	+	–	–

Erreger und der Aktivierung des klassischen Weges des Komplementsystems. Von den vorhandenen 10 Valenzen können jedoch aufgrund sterischer Behinderungen nur 5 besetzt werden.

IgM-Monomere sind zusammen mit IgD auf der Oberfläche von B-Zellen nachweisbar, sie funktionieren dort als Antigenrezeptoren.

Fetale IgM-Bildung ist ab etwa der 20. Woche nachweisbar. Der Serumspiegel steigt ab dem Zeitpunkt der Geburt stark an und erreicht bei 1- bis 2-jährigen Kindern in etwa den Wert von Erwachsenen.

Weitere wichtige Eigenschaften des Moleküls vgl. Tab. 1.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA- oder Heparin-Plasma, Liquor, andere Körperflüssigkeiten.

Probenstabilität Serum: Raumtemperatur 7 Tage, 4–8 °C 3 Monate, –20 °C 6 Monate.

Analytik ► [Immunelektrophorese](#), ► [Immunturbidimetrie](#), ► [Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans](#)

Konventionelle Einheit g/L.

Internationale Einheit g/L.

Referenzbereich – Erwachsene 0,4–2,3 g/L.
Liquor: <0,005 g/L.

Referenzbereich – Kinder Liquor: <0,005 g/L. Serum:

Alter	IgM (g/L)
<1 Monat	0,1–0,3
1–3 Monate	0,1–0,7
4–12 Monate	0,2–1,0
1–2 Jahre	0,4–1,4
3–5 Jahre	0,4–1,6
6–13 Jahre	0,4–2,3

Indikation

- Infektionsdiagnostik
- Screening auf intrauterin erworbene Infektionen
- Mono-, polyklonale Gammopathien
- Primäre oder sekundäre Immundefekte

Interpretation IgM ist die spezifische Primärantwort des Immunsystems auf Erstinfektionen bakterieller oder viraler Genese. Der Nachweis bakterien- oder virenspezifischer IgM-Antikörper dient somit zum Nachweis einer frischen

Infektion. Produktion und somit auch der Nachweis spezifischer Antikörper gelingen bereits ca. 1 Woche nach Infektion.

Diagnostische Wertigkeit Diagnostik intrauterin erworbener Infektionen kann mittels Nachweis IgM-spezifischer Antikörper betrieben werden, weil IgM nicht plazentagängig ist, Feten jedoch in geringem Maße IgM bilden können.

Literatur

Cruise JM, Lewis RE (1999) Atlas of immunology. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 114–116

Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch

T. O. Kleine

Synonym(e) CSF/Serum-Quotientendiagramme für IgG, IgA, IgM; Reiber-Schema

Englischer Begriff Reiber IgG, IgA, IgM diagrams for cerebrospinal fluid (CSF)

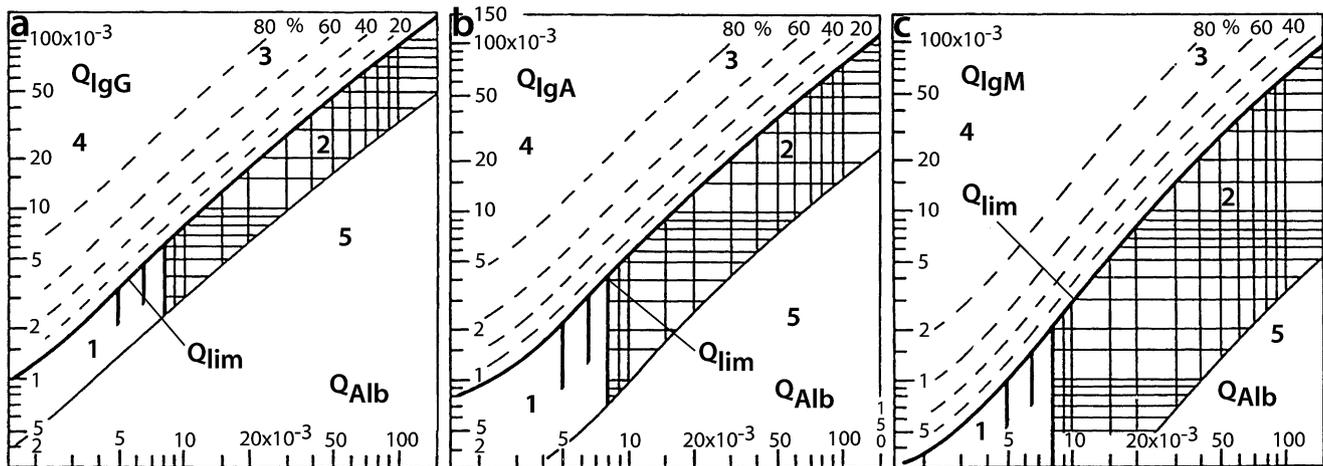
Definition Diagramme zur Ermittlung von Blut-Liquor-Schranken-(BLS-)Funktionsstörungen und intrathekalen Immunglobulin-(Ig-)Produktion. Diagramm mit doppelt logarithmischem Maßstab: Abszisse = ► [QAlbumin](#), Ordinate = [QIgG](#) (Abb. 1a), [QIgA](#) (Abb. 1b), [QIgM](#) (Abb. 1c); obere Diskriminierungslinien Q_{Lim} für IgG, IgA und IgM von empirisch ermittelten Hyperbelfunktionen sind als dick eingezeichnete Linien eingetragen und entsprechen für

$$Q_{Lim}(IgG) = 0,93 \sqrt{(QAlbumin)^2 + 6 \times 10^{-6}} - 1,7 \times 10^{-3}$$

$$Q_{Lim}(IgA) = 0,77 \sqrt{(QAlbumin)^2 + 23 \times 10^{-6}} - 3,1 \times 10^{-3}$$

$$Q_{Lim}(IgM) = 0,67 \sqrt{(QAlbumin)^2 + 120 \times 10^{-6}} - 7,1 \times 10^{-3}$$

Beschreibung Intrathekale Immunglobulinsynthese: Werte für [QIgG](#), [QIgA](#), [QIgM](#) oberhalb der Diskriminierungslinien Q_{Lim} als intrathekale Fraktion IgIF in % von Gesamt-Ig mit 20-, 40-, 60-, 80%-Linien im Diagramm eingezeichnet;



Immunglobulinbestimmung, intrathekal empirisch, Abb. 1 CSF/Serum-Quotientendiagramme für IgG (a), IgA (b), IgM (c) nach H. Reiber. Dicke vertikale Linien geben altersabhängige Ausschlussgrenzen für BLS-Funktionsstörungen an mit QAlbumin = 5 (≤ 15 Jahre), QAlbumin = 6,5 (≤ 40 Jahre), QAlbumin = 8,0 (≤ 60 Jahre).

Bereich 1: Normalbereich; Bereich 2: Blut-Liquor-Schranken-(BLS-) Funktionsstörung; Bereich 3: Ig-Synthese mit BLS-Funktionsstörung; Bereich 4: Ig-Synthese ohne BLS-Funktionsstörung; Bereich unterhalb der unteren Begrenzungslinie (Hyperbelfunktion) des Referenzbereichs: messmethodische Fehler

Grenzwert: 10-%-Linie. Folgerung: Quotientendiagramme im Vergleich zu semiquantitativen Referenzmethoden (► [Immunglobuline, oligoklonale IgG, IgA, IgM](#)) zu unempfindlich eingestellt bei IgIF-Werten $> 10\%$.

Literatur

Reiber H (1994) Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J NeuroSci* 122:189–203

Immunglobuline

H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) Ig

Englischer Begriff immunoglobulins; antibodies

Definition Heterogene Gruppe von Proteinen, die spezifisch eine große Zahl unterschiedlicher Antigene binden können.

Beschreibung Immunglobuline sind Makromoleküle aus heterodimeren Proteinketten, die je nach Immunglobulinklasse unterschiedlich kombiniert werden können. Jedes Grundmolekül besteht aus 2 genetisch determinierten schweren (α -, β -, δ -, ϵ - oder μ -) und 2 leichten (κ - oder λ -) Proteinketten. Dabei trägt

ein Molekül nur eine Art der Schwer- bzw. Leichtkette. Beide Proteinketten sind durch Wasserstoffbrückenbindungen und je eine Disulfidbindung miteinander verbunden. Die N-terminalen Enden der Aminosäureketten haben genetisch unterschiedlich variable Regionen (V-Region), durch deren Kombination eine Vielzahl verschiedener Primär- und damit auch Sekundär-, Tertiär- und Quartärstrukturen denkbar sind. Diese Enden bilden eine „Tasche“, in der mögliche Antigene von Van-der-Waals-Kräften, Wasserstoffbrückenbindungen und Ionenpaarbindungen entsprechend ihrer funktionellen Oberfläche gebunden werden.

Durch enzymatische Verdauung mit Papain wird ► [Immunglobulin G](#) N-terminal der Disulfidbrückenbindung der Schwerketten in ein konstantes Fc-Fragment (c = „crystallizable“; ► [Fc-Fragmente](#)) und 2 variable ► [Fab-Fragmente](#) (ab = antigenbindende) gespalten. ► [Immunglobulin G](#), ► [Immunglobulin D](#) und ► [Immunglobulin E](#) bestehen aus je einem Molekül, dessen Fc-Region variiert und so die unterschiedliche Funktion determiniert. Sie besitzen 2 Antigenbindungsstellen (Valenzen).

Zur ► [Immunglobulin M](#)-Synthese werden 5 IgG-Monomere mit Disulfidbrückenbindungen und kleinen J-Ketten am Fc-Fragment miteinander verknüpft (Pentamer). Dadurch entstehen 10 Valenzen.

► [Immunglobulin A](#) kommt als Einzelmolekül vorwiegend im Serum oder als Dimer vorwiegend auf Schleimhäuten vor. Ein Dimer entsteht durch Verbindung zweier IgA-Moleküle mit einer Polypeptidkette („secretory component“).

Immunglobuline s. a. ► [Blutgruppenantikörper](#).

Querverweise ► [Blutgruppenantikörper](#)

Immunglobuline, monoklonale

- ▶ Immunglobulin, monoklonales
- ▶ Paraprotein

Immunglobuline, oligoklonale

S. Holdenrieder und P. Stieber

Englischer Begriff oligoclonal immune globuline

Definition Oligoklonale Immunglobuline sind Produkte weniger Plasmazellklone, die vermehrt leichte und schwere Immunglobulinketten einzelner definierter Arten synthetisieren.

Beschreibung B-Zellen des Knochenmarks oder extramedullärer Lokalisation können vermehrt mono- oder oligoklonale Immunglobuline synthetisieren. Ursache von oligoklonalen Gammopathien sind Virusinfekte, Autoimmunerkrankungen, Parasitosen, Schleimhautinfektionen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Außerdem zeigen oligoklonale Muster in den ersten Wochen nach Organtransplantation eine wieder in Gang kommende Immunglobulinbildung unter immunsuppressiver Therapie an.

Zur qualitativen Charakterisierung der oligoklonalen Immunglobuline ist die Durchführung einer Elektrophorese sowie einer Immunfixationselektrophorese vorzunehmen. Durch Einsatz von monovalenten Antisera gegen die Schwer- und Leichtketten kann die Art der oligoklonalen Gammopathie eindeutig bestimmt werden.

Die quantitative Charakterisierung erfolgt über die Bestimmung der Immunglobuline, insbesondere von IgG, IgM und IgA. Dadurch kann in Zusammenschau mit der Elektrophorese die Ausprägung der oligoklonalen Gammopathie und vor allem das Ausmaß eines möglicherweise begleitenden Antikörpermangelsyndroms beurteilt werden; s. a. ▶ [Immunglobuline, polyklonale](#).

Querverweise ▶ [Paraprotein](#)

Literatur

Thomas L (2008) Angeborene und erworbene Immunantwort. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1052–1065

Immunglobuline, polyklonale

S. Holdenrieder und P. Stieber

Englischer Begriff polyclonal immune globuline

Definition Polyklonale Immunglobuline sind Produkte einer Vielzahl von Plasmazellklonen, die im Rahmen einer Immunantwort verschiedene leichte und schwere Immunglobulinketten synthetisieren.

Struktur Polyklonale Immunglobuline bestehen aus je 2 Schwereketten der Klassen γ , α , μ , δ oder ϵ (jeweils 50 kDa) und 2 κ -oder λ -Leichtketten (jeweils 25 kDa), die über eine Disulfidbrücke mit dem aminoterminalen Ende der Schwereketten verbunden sind. Während IgG, IgA, IgD und IgE im Serum vornehmlich als Monomere auftreten, liegen das sekretorische IgA als Dimer, das IgM im Serum als Pentamer vor.

Molmasse 150 bzw. 300 kDa (IgA-Dimer) oder 900 kDa (IgM-Pentamer).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Physiologisch werden die Immunglobuline G im Rahmen der primären Antikörperantwort bei Erstinfektion als Zweitantikörper, bei wiederholter Infektion mit dem gleichen Erreger (sekundäre Antikörperantwort) als Erstantikörper von Plasmazellen produziert. IgM hingegen wird bei Erstinfektion als primärer Antikörper gebildet. Das sekretorische IgA wird insbesondere im Rahmen von Infekten des Gastrointestinaltrakts von Plasmazellen des MALT-Systems vermehrt synthetisiert. Daneben kommt es in Körpersekreten des Respirationstrakts, in Speichel, Tränen und Muttermilch vor. Eine Erhöhung der IgE findet sich im Zuge einer Typ I Hypersensitivitätsreaktion des Soforttyps, außerdem bei einer Infektion durch Parasiten oder Würmer.

Der Katabolismus der Immunglobuline ist proportional der Plasmakonzentration bei IgG, unabhängig von der Plasmakonzentration bei IgM und IgA, invers dazu hingegen bei IgD reguliert. Die Halbwertszeit der Immunglobuline kann bei niedriger Synthese von IgG bis zu 70 Tage betragen; IgE hat die höchste Katabolisierungsrate mit einer Halbwertszeit von 2,5 Tagen.

Halbwertszeit 2,5–70 Tage.

Pathophysiologie Bei den Immunglobulinen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Proteinen mit Antikörperfunktion. Sie haben folgende Funktionen:

- Mit Antigenen Immunkomplexe zu bilden.
- An Membranrezeptoren von Abwehrzellen zu binden und diese zu aktivieren.
- Mit Plasmaproteinen wie Komplementkomponenten zu reagieren und diese zur Elimination des Antigens zu aktivieren.

IgG ist die Immunglobulinklasse mit der physiologisch höchsten Plasmakonzentration, gefolgt von IgA und IgM. Sie werden von Plasmazellen zur wirkungsvollen Bekämpfung von viralen, bakteriellen und parasitären Erregern produziert.

Dabei hat das Fc-Fragment durch die Bindung an Fc-Rezeptoren von Immunzellen eine wichtige Bedeutung in der Immunabwehr. Es vermittelt

- die Aufnahme von mit Immunglobulinmolekülen beladenen Bakterien durch Makrophagen,
- die Beseitigung von Immunglobulin-haltigen Immunkomplexen,
- die Antikörper-abhängige zelluläre Toxizität durch Effektorzellen wie Monozyten, Makrophagen, Granulozyten und Lymphozyten.

Im Rahmen einer Immunantwort kommt es bei Erstinfektion zunächst zur Bildung von Immunglobulinen der Klasse IgM und später von IgG. Bei Reinfektion mit demselben Erreger wird bereits initial IgG synthetisiert. Im Gastrointestinal- und Respirationstrakt bewirken potenzielle Erreger eine vermehrte Produktion von sekretorischem IgA. Parasiten- oder Wurminfektionen rufen eine Erhöhung der IgE-Konzentration hervor.

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma, Urin, Körperflüssigkeiten.

Analytik Quantitativ: radiale Immundiffusion, Immunephelometrie, Immunturbidimetrie.

Qualitativ: Elektrophorese.

Referenzbereich Bei Erwachsenen im Serum: IgG 7,0–16,0 g/L; IgA 0,7–4,0 g/L; IgM 0,4–2,3 g/L; IgD <100 kU/L; IgE <100 kU/L (methodenabhängig).

Bewertung Die qualitative Charakterisierung einer polyklonalen Gammopathie ist mittels einer elektrophoretischen Untersuchung (breitbasige Erhöhung der γ -Fraktion) sowie in unklaren Fällen mit zusätzlicher Hilfe einer Immunfixationselektrophorese möglich.

Die quantitative Charakterisierung erfolgt über die Bestimmung der Immunglobuline, insbesondere von IgG, IgM und IgA. Durch das Muster der Immunglobuline kann in

Zusammenschau mit der Elektrophorese der Status einer Entzündungsreaktion sowie deren Ausmaß beurteilt werden.

Isolierte IgM-Erhöhungen werden bei akuten Neuinfektionen, außerdem bei primär biliärer Zirrhose und chronisch destruierender Cholangitis beobachtet, isolierte IgG-Erhöhungen nach Abklingen der IgM-Phase bei anhaltenden Erstinfektionen oder bei akuten Reinfektionen. Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen ist häufig IgG isoliert oder in Kombination mit IgA erhöht. Dabei können starke IgA-Erhöhungen u. a. auf eine toxische Leberschädigung, z. B. durch Alkohol, Kontrazeptive oder Antidepressiva, hinweisen. Bei einer Leberzirrhose sind oft alle 3 Immunglobulinklassen erhöht. Polyklonale IgE-Erhöhungen sind ein charakteristisches Merkmal atopischer oder parasitärer Erkrankungen.

Querverweise ► [Paraprotein](#)

Literatur

Thomas L (2008) Angeborene und erworbene Immunantwort. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1052–1065

Immunglobulinmuster im Liquor

► [Liquor-Immunglobulinklassenmuster](#)

Immunglobulin- κ -Leichtketten

S. Holdenrieder und P. Stieber

Englischer Begriff kappa light chains

Definition Immunglobuline-Leichtketten kappa sind in gebundener Form Teil aller Immunglobulinklassen IgG, IgA, IgM, IgD und IgE und können in poly-, oligo- und monoklonaler Form synthetisiert werden. Als freie Leichtketten treten sie beim Leichtkettenmyelom oder als Begleitscheinung beim multiplen Myelom auf.

Struktur Die κ -Leichtketten (jeweils 25 kDa) bestehen aus einer variablen und einer konstanten Region und sind über eine Disulfidbrücke, die an 2 Cysteinmolekülen der Leicht- und Schwereketten ansetzen, mit dem aminoterminalen Ende der Schwereketten verbunden.

Molmasse 25 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Von den B-Zellen können nur Immunglobuline mit κ - oder mit λ -Leichtketten, jedoch keine gemischten Immunglobuline produziert werden. Das Verhältnis von κ zu λ ist dabei in etwa 2:1. Leichtketten, die aufgrund maligner Entartung der B-Zelle nicht an Schwereketten gebunden und dann frei sezerniert werden, werden als monoklonale freie Leichtketten oder ► **Bence-Jones-Protein** bezeichnet. Aufgrund der Cysteinmoleküle neigen sie zur Dimerisierung. Polyklonale freie Leichtketten sind vom Typ κ und λ und gemeinsam im Urin auch bei Infektionskrankheiten, Autoimmunerkrankungen, einer Hypogammaglobulinämie oder einer Niereninsuffizienz nachweisbar.

Funktion – Pathophysiologie Die Leichtketten sind wesentlicher Bestandteil der Immunglobuline und tragen durch ihren variablen Teil zur Flexibilität der Anpassung der Immunantwort bei Infektionen bei. Sie dienen insbesondere zur Erkennung und Opsonierung der Antigene. Die κ -Leichtkette wird dabei etwa doppelt so häufig gebildet wie λ -Leichtkette.

Freie Leichtketten treten physiologisch polyklonal und gemeinsam als κ und λ u. a. im Rahmen von Infektionserkrankungen auf. Monoklonale Leichtketten sind hingegen nur von einem Typ und werden von entarteten B-Zellen synthetisiert. Sie sind ein ungünstiger Prognoseindikator, da sie eine bereits fortschreitende Entartung des Plasmazellklons anzeigen. Aufgrund ihrer geringen Größe sind freie Leichtketten vor allem im Urin nachweisbar; sie können quantitativ im Serum und Urin bestimmt werden.

Halbwertszeit 2–6 Stunden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Urin, Körperflüssigkeiten.

Analytik Quantitativ: Immunnephelometrie.

Qualitativ: Immunfixationselektrophorese im Serum und Urin; zusätzlich Elektrophorese im Urin.

Konventionelle Einheit mg/L.

Referenzbereich – Erwachsene Serum: freie κ -Leichtketten 3,3–19,3 mg/L; freie λ -Leichtketten 5,7–26,3 mg/L; κ/λ -Quotient 0,26–1,65 (methodenabhängig).

Urin: freie κ -Leichtketten 1,35–24,2 mg/L; freie λ -Leichtketten 0,24–6,66 mg/L; κ/λ -Quotient 2,04–10,37 (methodenabhängig).

Indikation Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge bei:

- Plasmozytom, monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)
- Leichtketten-Myelom, nicht sekretorisches Myelom, primäre Amyloidose, „light chain deposition disease“

Interpretation Zur qualitativen Charakterisierung der monoklonalen Immunglobuline einschließlich der Leichtketten ist die Durchführung einer Elektrophorese (M-Gradient) sowie einer Immunfixationselektrophorese vorzunehmen. Durch Einsatz von monovalenten Antiseren gegen die Schwer- und Leichtketten kann die Art des Plasmozytoms eindeutig bestimmt werden.

Bei Verdacht oder Nachweis auf freie Leichtketten im Serum sollte eine elektrophoretische und immunfixationselektrophoretische Untersuchung des Urins durchgeführt werden, um eine Bence-Jones-Proteinurie und/oder eine Schädigung der Niere (Bence-Jones-Tubulopathie, Myelomniere) nachzuweisen.

Die quantitative Charakterisierung erfolgt über die nephelometrische Bestimmung der Leichtkettenkonzentration im Serum oder Urin und Quotientenbildung der Anteile beider Leichtkettentypen. Die Verschiebung des κ/λ -Quotienten ist für die Beurteilung des Ausmaßes der monoklonalen Erkrankung und den weiteren Verlauf maßgebend. Die quantitative Bestimmung der Leichtketten im Serum bietet dabei den Vorteil, dass sie unabhängig von der Nierenschädigung gemessen werden kann und unabhängig von Matrixeffekten im Urin ist.

Neben dem Leichtketten-Myelom ist der Nachweis von erhöhten Serumwerten einer Leichtkette sowie eines verschobenen κ/λ -Quotienten für die Diagnosestellung und die Verlaufsbeobachtung eines nicht sekretorischen Myeloms, einer primären Amyloidose sowie einer „light chain deposition disease“ relevant.

Diagnostische Wertigkeit

- Plasmozytom, MGUS: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge
- Leichtketten-Myelom, nicht sekretorisches Myelom, primäre Amyloidose, „light chain deposition disease“: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge

Literatur

- Thomas L (2008a) Angeborene und erworbene Immunantwort. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1052–1065
- Thomas L (2008b) Monoklonale Immunglobuline. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden

für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1085–1105

Thomas L (2008c) Freie monoklonale Leichtketten. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1105–1110

Immunglobulin- λ -Leichtketten

S. Holdenrieder und P. Stieber

Englischer Begriff lambda light chains

Definition Immunglobuline-Leichtketten lambda sind in gebundener Form Teil aller Immunglobulinklassen IgG, IgA, IgM, IgD und IgE und können in poly-, oligo- und monoklonaler Form synthetisiert werden. Als freie Leichtketten treten sie beim Leichtkettenmyelom oder als Begleitscheinung beim multiplen Myelom auf.

Struktur Die λ -Leichtketten (jeweils 25 kDa) bestehen aus einer variablen und einer konstanten Region und sind über eine Disulfidbrücke, die an 2 Cysteinmolekülen der Leicht- und Schwereketten ansetzt, mit dem aminoterminalen Ende der Schwereketten verbunden.

Molmasse 25 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Von den B-Zellen können nur Immunglobuline mit κ - oder mit λ -Leichtketten, jedoch keine gemischten Immunglobuline produziert werden. Das Verhältnis von κ zu λ ist dabei in etwa 2:1. Leichtketten, die aufgrund maligner Entartung der B-Zelle nicht an Schwereketten gebunden und dann frei sezerniert werden, werden als monoklonale freie Leichtketten oder ► **Bence-Jones-Protein** bezeichnet. Aufgrund der Cysteinmoleküle neigen sie zur Dimerisierung. Polyklonale freie Leichtketten sind vom Typ κ und λ und gemeinsam im Urin auch bei Infektionskrankheiten, Autoimmunerkrankungen, einer Hypogammaglobulinämie oder einer Niereninsuffizienz nachweisbar.

Funktion – Pathophysiologie Die Leichtketten sind wesentlicher Bestandteil der Immunglobuline und tragen durch ihren variablen Teil zur Flexibilität der Anpassung der Immunantwort bei Infektionen bei. Sie dienen insbesondere zur Erkennung und Opsonierung der Antigene. Die κ -Leichtkette wird dabei etwa doppelt so häufig gebildet wie λ -Leichtkette.

Freie Leichtketten treten physiologisch polyklonal und gemeinsam als κ und λ u. a. im Rahmen von Infektionskrankheiten auf. Monoklonale Leichtketten sind hingegen nur von einem Typ und werden von entarteten B-Zellen synthetisiert. Sie sind ein ungünstiger Prognoseindikator, da sie eine bereits fortschreitende Entartung des Plasmazellklons anzeigen. Aufgrund ihrer geringen Größe sind freie Leichtketten vor allem im Urin nachweisbar; sie können quantitativ im Serum und Urin bestimmt werden.

Halbwertszeit 2–6 Stunden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Urin, Körperflüssigkeiten.

Analytik Quantitativ: Immunnephelometrie.

Qualitativ: Immunfixationselektrophorese im Serum und Urin; zusätzlich Elektrophorese im Urin.

Konventionelle Einheit mg/L.

Referenzbereich – Erwachsene Serum: freie κ -Leichtketten 3,3–19,3 mg/L; freie λ -Leichtketten 5,7–26,3 mg/L; κ/λ -Quotient 0,26–1,65 (methodenabhängig).

Urin: freie κ -Leichtketten: 1,35–24,2 mg/L; freie λ -Leichtketten: 0,24–6,66 mg/L; κ/λ -Quotient: 2,04–10,37 (methodenabhängig).

Indikation Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge bei:

- Plasmozytom, monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)
- Leichtketten-Myelom, nicht sekretorisches Myelom, primäre Amyloidose, „light chain deposition disease“

Interpretation Zur qualitativen Charakterisierung der monoklonalen Immunglobuline einschließlich der Leichtketten ist die Durchführung einer Elektrophorese (M-Gradient) sowie einer Immunfixationselektrophorese vorzunehmen. Durch Einsatz von monovalenten Antisera gegen die Schwer- und Leichtketten kann die Art des Plasmozytoms eindeutig bestimmt werden.

Bei Verdacht oder Nachweis auf freie Leichtketten im Serum sollte unbedingt eine elektrophoretische und immunfixationselektrophoretische Untersuchung des Urins durchgeführt werden, um eine Bence-Jones-Proteinurie und/oder eine Schädigung der Niere (Bence-Jones-Tubulopathie, Myelomniere) nachzuweisen.

Die quantitative Charakterisierung erfolgt über die nephelometrische Bestimmung der Leichtkettenkonzentration im Serum oder Urin und Quotientenbildung der Anteile beider

Leichtkettentypen. Die Verschiebung des κ/λ -Quotienten ist für die Beurteilung des Ausmaßes der monoklonalen Erkrankung und den weiteren Verlauf maßgebend. Die quantitative Bestimmung der Leichtketten im Serum bietet dabei den Vorteil, dass sie unabhängig von der Nierenschädigung gemessen werden kann und unabhängig von Matrixeffekten im Urin ist.

Neben dem Leichtketten-Myelom ist der Nachweis von erhöhten Serum-Werten einer Leichtkette sowie eines verschobenen κ/λ -Quotienten für die Diagnosestellung und die Verlaufsbeobachtung eines nicht sekretorischen Myeloms, einer primären Amyloidose sowie einer „light chain deposition disease“ relevant.

Diagnostische Wertigkeit

- Plasmozytom, MGUS: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge
- Leichtketten-Myelom, nicht sekretorisches Myelom, primäre Amyloidose, „light chain deposition disease“: Diagnose, Therapiemonitoring, Prognose, Nachsorge

Literatur

- Thomas L (2008a) Angeborene und erworbene Immunantwort. In: Thomas L (Hrsg) Labor und diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1052–1065
- Thomas L (2008b) Freie monoklonale Leichtketten. In: Thomas L (Hrsg) Labor und diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1105–1110
- Thomas L (2008c) Monoklonale Immunglobuline. In: Thomas L (Hrsg) Labor und diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 7. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1085–1105

Immunhämatologie

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Englischer Begriff immune hematology

Definition Die Immunhämatologie ist ein Teilgebiet der Immunologie. Sie befasst sich in erster Linie mit der ► **Blutgruppenbestimmung**, der Untersuchung des Bluts auf Antikörper, vor allem gegen andere Blutgruppenantigene, und der Verträglichkeitsuntersuchung vor Bluttransfusionen. Das wichtigste Ziel ist es sicherzustellen, dass durch Bluttransfusionen beim Empfänger keine Beeinträchtigungen oder

Gesundheitsschäden aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen oder Kontaminationen, z. B. mit Mikroorganismen, hervorgerufen werden.

Immunkomplexe

H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) C1q-Bindungstest

Englischer Begriff circulating immune complexes; immune complex detection

Definition Immunkomplexe bestehen aus Antigenen und korrespondierenden Antikörpern. Sie werden ständig als Folge der physiologischen Immunantwort des Organismus gebildet, ihre Konzentration im Serum ist normalerweise aber sehr gering. Übersteigt im Krankheitsfall die Menge der gebildeten Immunkomplexe die Aufnahmefähigkeit der Phagozyten, können zirkulierende Immunkomplexe im Serum nachgewiesen werden.

Funktion – Pathophysiologie In der Zirkulation entstehende Komplexe aus Antikörpern und meist exogenen Antigenen werden unter physiologischen Bedingungen von Makrophagen/Phagozyten aufgenommen und abgebaut. Sie sind ein wichtiger Bestandteil bei der Aktivierung der Komplementkaskade und Initiation weiterer immunologischer Prozesse. Nachweisbar werden sie erst, wenn die Kapazität dieses Systems überschritten wird. Sie treten bei vielen Infektionen vorübergehend auf, erlangen jedoch lediglich im Bereich der Diagnostik von chronisch entzündlichen Prozessen eine gewisse Bedeutung.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Synovialflüssigkeit.

Analytik Man unterscheidet antigenspezifische von antigenunspezifischen Testmethoden:

- Antigen-spezifische Methoden sind kaum im Routinemaßstab durchführbar, da Antigene so von Antikörpern maskiert werden können, dass sie nicht mehr immunologisch nachweisbar sein können.
- Antigenunspezifische Methoden:
 - Indirekter Nachweis über C1q (Komplementfixierend): Immunkomplexe werden von C1q gebunden. Markiert man C1q radioaktiv, kann man nach Trennung von gebundenem und freiem C1q indirekt über die

C1q-Bestimmung die Menge der Immunkomplexe quantifizieren.

- Komplement-unabhängiger Test: Immunkomplexe werden z. B. mittels Polyethylenglykol aus dem Patientenserum ausgefällt. Die Präzipitate können mittels ► **Immunnephelometrie**, ► **Immunturbidimetrie** oder anderer immunchemischer Methoden nach Resuspendierung nachgewiesen werden. Durch Einsatz von Sekundäntikörpern können die nachgewiesenen Komplexe den verschiedenen Immunglobulinklassen (IgG, IgA, IgM) zugeordnet werden.

Konventionelle Einheit mg/dL.

Referenzbereich – Frauen <25 mg/dL.

Indikation Zirkulierende Immunkomplexe können nachgewiesen werden bei

- rheumatischen Erkrankungen,
- bestimmten Infektionskrankheiten,
- Neoplasien,
- chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und
- thrombotisch thrombozytopenischer Purpura.

Interpretation Zirkulierende Immunkomplexe im Serum werden bei den vorgenannten Erkrankungen nicht immer nachgewiesen. Besonders bei den Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis spiegeln sie in Zusammenschau mit dem klinischen Bild und anderen Laborbefunden die Krankheitsaktivität wider.

Im Synovialpunktat können in 80 % der Fälle von seropositiver und 71 % der Fälle von seronegativer rheumatoider Arthritis mittels C1q-Bindung Immunkomplexe nachgewiesen werden.

Literatur

Hebert LA, Birmingham DJ, Cosio FG et al (1994) Circulating immune complexes. In: Van Oss CJ, Van Regenmortel MHV (Hrsg) Immunochimie. Marcel Dekker, New York, S 653–680

Immunnephelometrie

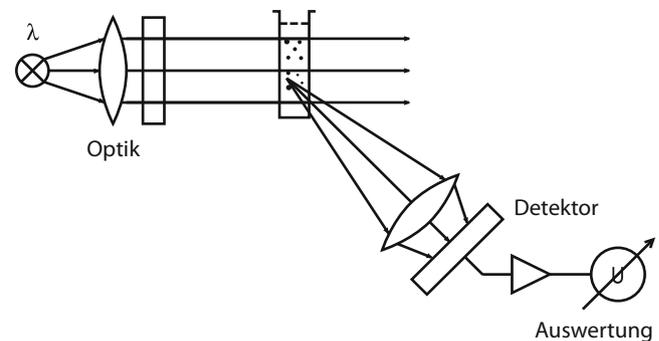
G. Töpfer

Synonym(e) Nephelometrie

Englischer Begriff immunnephelometry

Definition Werden ► **Antikörper** zu Antigen(verdünnungen) (► **Antigen**) gegeben, so entstehen lichtabsorbierende und -streuende ► **Immunkomplexe**, wobei das der Antigenkonzentration über einen weiten Bereich proportionale Streulicht mittels eines Photodetektors gemessen wird (s. Abbildung).

Strahlengang bei der Immunnephelometrie (Streulichtmessung):



Physikalisch-chemisches Prinzip Antikörper bilden mit Antigenen netzartige dreidimensionale Bindungen aus, wenn der Antikörper mehr als eine Bindungsstelle (Paratop) für das Antigen und das Antigen mehr als eine Bindungsstelle (► **Epitop**) für den Antikörper aufweist. Damit sind ► **Fab-Fragmente** (nur ein Paratop) und monoklonale Antikörper als Partner von Antigenen (oder Haptene) ohne mehrere identische Epitope nicht zur Vernetzung (Präzipitationsreaktion) in der Lage. Bei Vorhandensein von geeigneten Antikörper-Antigen-Kombinationen kann die bei der Bildung der Antigen-Antikörper-Komplexe stattfindende Reaktion anhand der ► **Heidelberger-Kurve** beschrieben werden. Die Präzipitationsreaktion (Trübungsreaktion) findet in Lösung 30–240 Minuten nach der Zugabe des Antikörpers zum Antigen (z. B. Serumverdünnung) ihren Abschluss (die Antigen-Antikörper-Komplexe bestehen dann bei einer Größe von 0,5 µm aus etwa je 200 Antigen- und Antikörpermolekülen). Besonders geeignet für eine Verkürzung dieser Reaktionszeit auf wenige Minuten ist der Zusatz von 4 % Polyethylenglykol 6000 (PEG-6000). Der PEG-Zusatz weitet außerdem das Messintervall aus (Verschiebung vom ► **Äquivalenzpunkt** zu höheren Antigenkonzentrationen) und senkt die ► **Nachweisgrenze** auf ein bis zwei Drittel. Die Nachweisgrenze kann weiter gesenkt werden, wenn die Antikörper oder F(ab)₂-Fragmente am Latexmikropartikel meist kovalent gebunden werden. Diese quantitative **partikelverstärkte Immunnephelometrie** (► **Latex-Agglutination**) hat eine 1000-fach abgesenkte Nachweisgrenze gegenüber dem Verfahren ohne Latex. Üblich ist die Verwendung von 180–250 nm großer Polystyrolpartikel, wobei ausgenutzt wird, dass die Lichtstreuung in Vorwärtsrichtung (► **Mie-Streuung**) mit der sechsten Potenz des Durchmessers der streuenden Partikel

ansteigt. Werden 200 nm große Polystyrolpartikel mit Antigen beladen und Antikörper in einer Konzentration vor dem Äquivalenzbereich ebenfalls als Reagenz zugegeben, dann verringert das Antigen der Probe diese Antikörperkonzentration und damit das Streusignal. Solche Inhibitionsteste weisen eine weitere Empfindlichkeitssteigerung um eine Zehnerpotenz auf. Bei der Lichtquelle werden hohe Anforderungen an Lichtintensität und Stabilität gestellt. Üblich sind Laser (z. B. Helium, Neon) oder Hochleistungsleuchtdioden (LED). Üblich ist die Verwendung des Fixed-time-Verfahrens, d. h., der erste Messpunkt liegt etwa 15 Sekunden nach der Antikörperzugabe, der zweite Messpunkt z. B. 6 Minuten danach.

Einsatzgebiet Alle Serumproteine, Urinproteine, Liquor-IgG.

Partikel-verstärkte Immunnephelometrie:

- Proteine im Serum mit einem weiten Konzentrationsbereich wie Myoglobin und (ultrasensitives) CRP
- Spurenproteine wie Ferritin, β_2 -Mikroglobulin und Immunglobulin E
- Als Inhibitionstest einige Hormone wie β -HCG (HCG + β -Kette jedoch in der Empfindlichkeit nur zur quantitativen Bestimmung in der Schwangerschaft, nicht aber als Tumormarkerbestimmung geeignet)
- IgA, IgM im Liquor, Proteine des Urins

Untersuchungsmaterial Serum, Liquor, Urin, proteinhaltige Körperflüssigkeiten wie Pleuraflüssigkeit, Exsudate, Transsudate.

Instrumentierung Immunnephelometer messen die Vorwärtsstreuung in einem Winkel von 0–30° (klassisch wurde bei 90° gemessen) gegenüber dem eingestrahlt Licht. Die Geräte sind in der Regel mit einer Reagenzkühlung versehen, sodass die Antikörper-Latex-Reagenzien im Gerät verbleiben können. Rechenprogramme ermitteln, ob im Antikörperüberschussbereich der Heidelberger Kurve gemessen wurde, und verdünnen, falls nötig, die Probe automatisch („rerun“).

Spezifität Wird durch die Monospezifität der Antikörper (bzw. Antigene) bestimmt. Mögliche Reaktionen mit Bruchstücken und Aggregaten der Antigene mit [▶ Rheumafaktoren](#), die gegen das Reagenz IgG gerichtet sind, können die Tests stören, aber auch [▶ Autoantikörper](#) gegen die zu bestimmenden Antigene, die die Epitope „verdecken“ können.

Sensitivität Sehr methodenabhängig, ohne Partikelverstärkung im Mittel 5 mg/L als Nachweisgrenze. Mit Partikelverstärkung im Mittel 0,005 mg/L = 5 μ g/L. Als Inhibitionstest: eine Zehnerpotenz niedriger. Empfindlicher als die [▶ Immunturbidimetrie](#) (methodenabhängig).

Fehlermöglichkeit Lichtstreuende Verunreinigungen der Probe (Mikrogerinnsel, Zellen wegen unzureichender Zentrifugation [z. B. bei Liquor]), [▶ Lipämie](#) und mikrobielle Verunreinigungen stören umso mehr, je mehr Probe eingesetzt wird und je niedriger die Nachweisempfindlichkeit liegt.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Es ist ein Gerätesystem, das nicht in Analysenautomaten mit hohem Automatisierungsgrad ([▶ Automatisierung](#)) integriert ist. Die Kosten sind vergleichbar denen anderer Immunoassays (s. [▶ Immunoassay](#)), wegen der Gerätekosten aber höher als bei der Immunturbidimetrie.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Breit einsetzbar, besonders zur Bestimmung von „Serum“proteinen in Körperflüssigkeiten wie Urin und Liquor.

Literatur

- Gressner AM (1990) Entwicklungstendenzen nephelometrischer und turbidimetrischer Immunoassays. GIT Labormedizin 9:419–429
- Kaboord B, Perr M (2008) Isolation of proteins and Protein complexes by immunoprecipitation. Methods Mol Biol 424:349–364
- Mali B, Armbruster D, Serediak E, Ottenbreit T (2009) Comparison of immunturbidimetric and immunnephelometric assays for specific proteins. Clin Biochem 42(15):1568–1571

Immunoassay

G. Töpfer

Englischer Begriff Immunoassay

Definition Unter dem Begriff Immunoassay werden Bestimmungsmethoden zusammengefasst, die unter Einsatz von Antigen-Antikörper-Reaktionen zur Bildung von Immunkomplexen (s. [▶ Immunkomplexe](#)) führen, die entweder als Trübung ([▶ Immunturbidimetrie](#)) oder Lichtstreuung ([▶ Immunnephelometrie](#)) direkt gemessen werden oder die wegen der zusätzlichen Bindung von radioaktiven, fluoreszierenden, lumineszierenden Substanzen oder Enzymen (die lumineszierende Substanzen aktivieren oder aus Substraten Farbstoffe bilden) indirekt durch Detektion von radioaktiver oder Lichtstrahlung gemessen werden.

Literatur

- Andreasson U, Perret-Liaudet A, van Waalwijk van Doorn LJC et al (2015) A practical guide to immunoassay method validation. Front Neurol 6:179, published online 19 Aug 2015

Immunoassay, heterogener

G. Töpfer

Synonym(e) Festphasen-Immunoassay

Englischer Begriff heterogenous immunoassay

Definition Bestimmungsmethode für Antigene oder Antikörper, wobei die markierten Immunkomplexe vor der Messung der Radioaktivität oder Lichtstrahlung von den ungebundenen Reaktanten abgetrennt werden (Abb. 1).

Physikalisch-chemisches Prinzip Man unterscheidet kompetitive Immunoassays von immunometrischen Assays (Two-site-Assay, Sandwichverfahren):

- **Kompetitiver Immunoassay.** Abgeleitet von ► [Radioimmunoassay](#), bei dem die Antigenmoleküle der Probe (z. B. Insulin) mit radioaktiv markiertem Antigen (etwa gleicher Konzentration) um die im Überschuss an der Röhrchenwand fixierten Antikörpermoleküle konkurrieren: Ersetzt man die radioaktive Markierung durch ein Enzym, so liegt ein ► [Enzymimmunoassay](#) vor, desgleichen kann die Markierung auch mit Fluoreszenzfarbstoffen oder Luminogenen erfolgen. Die Kalibrationskurve ist abfallend, d. h. die niedrigste Konzentration des Analyten bringt das höchste Signal. In der Regel stellt man die Bindungskapazität des Antikörpers so ein, dass maximal 50 % des markierten Antigens gebunden werden. In einer anderen Form wird das Antigen oder Hapten (Molekül ohne immunogene Wirkung, meistens mit einer Molmasse <1500 Da – hier über ein Trägerprotein) an die Röhrchenwand gebunden. Das Probenantigen (Hapten) konkurriert mit dem fixierten Antigen um die konstanten, im Überschuss vorhandenen Bindungsstellen des markierten Anti-

körpers. Der Vorteil ist, dass unspezifische Antikörper weniger an das fixierte Antigen als an den fixierten Antikörper binden (z. B. Rheumafaktoren), damit keine Blockierung der Antikörperbindung stattfindet.

- **Immunometrischer Assay.** Synonyme sind „Two-site-Assay“ und Sandwichverfahren, bei radioaktiver Markierung immunoradiometrischer Assay „IRMA“, bei Enzymmarkierung „IEMA“ oder ELISA (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)), wobei sich der Begriff ELISA durchgesetzt hat. Die Empfindlichkeit ist höher (untere Nachweisgrenze niedriger) als beim kompetitiven Assay.

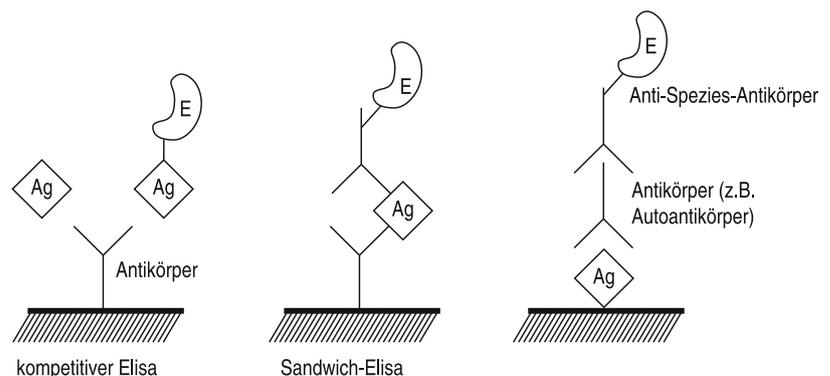
Antigen-capture-Assay Der Antikörper ist im Überschuss im Vergleich zur Antigenkonzentration der Probe an Röhrchenwand, Mikrotiterplattenvertiefung, magnetische bzw. Latexpartikel fixiert. Entweder werden dann simultan Probe (Antigen) und markierter Zweitantikörper hinzugegeben (Ein-Schritt-Assay) oder dies erfolgt in zwei Schritten mit einem Waschzyklus dazwischen. Der zweite Antikörper kann auch unmarkiert sein. In diesem Fall wird ein enzymmarkierter dritter Antikörper eingesetzt, der gegen IgG (Fc-Fragment) der Tierspezies des zweiten Antikörpers gerichtet ist.

Möglich ist der Sandwich-Assay mit größeren Antigenen (Mindestmolekülgröße >3000 Da), da das Antigen mindestens 2 verschiedene Epitope haben muss. Für Peptide mit 15–20 Aminosäuren und für die meisten Arzneimittel und Drogen ist das Testschema des IEMA nicht möglich.

Antibody-capture-Assay Um spezifische Antikörper in der Probe (z. B. Virusantikörper) zu bestimmen, wird an der Festphase entweder das Antigen im Überschuss oder ein klassenspezifischer Anti-Human-Antikörper (meist gegen IgM) als Fängerantikörper verwendet. Das Antigen an der Festphase bindet nach Zugabe des Serums nur den spezifischen Antikörper. Nach einem Waschschrift erfolgt der Nachweis dieses gebundenen (Human-)Antikörpers mit enzymmarkiertem Antihumanserum. Im Falle des (klassenspezifischen) Fängerantikörpers werden bei Inkubation mit Serum zunächst

Immunoassay, heterogener,

Abb. 1 Funktionsprinzip des heterogenen Immunoassays. Ag, Antigen; E, Enzym



alle Immunglobulinmoleküle der entsprechenden Klasse (z. B. IgM) des Patientenserums gebunden. Es erfolgt ein Waschschritt. Der spezifische Antikörper wird durch Zugabe des homologen Antigens und einen gegen das Antigen gerichteten enzymmarkierten Antikörper gemessen. Wenn man alternativ das Antigen selbst markiert hinzufügt, wird das Testschema vereinfacht (Enzyme-labeled-antigen-Assay; ELA).

Eine weitverbreitete Variante des Antigen- und Antikörper-Capture-Assays ist der Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA). Der monoklonale Antikörper oder das Antigen sind an Latexmikropartikel gebunden (große wirksame Oberfläche, kurze Reaktionszeiten). Der nach Serumzugabe an den Mikropartikeln gebildete Immunkomplex wird an einer Glasfasermembran irreversibel gebunden und reagiert mit dem Konjugat aus Zweitantikörper und alkalischer Phosphatase (AP). Danach wird 4-Methylumbelliferyl-Phosphat (MUP) hinzugefügt, das zum fluoreszierenden Methylumbelliferonhydrolysiert wird.

Der ► **Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA)** wurde am ELECSYS- (jetzt Cobas e-)System als heterogener Immunoassay durchgeführt.

Mikropartikel-Immunoassays mit Fluoreszenzmarkierung im Durchfluss-Zytometer (Multiplexed immunoassay by flowcytometry-Luminex Assay) Latexpartikel mit etwa 10 µm im Durchmesser werden mit Antikörpern beladen. Die als kompetitiver oder Sandwich-Immunoassay ablaufende Reaktion führt zur Bindung von mehr oder weniger Fluoreszenzfarbstoff (► **Fluoreszenzfärbung**). Die Verwendung unterschiedlich großer Latexpartikel (► **Latex-Agglutination**), die mit unterschiedlichen Antikörpern besetzt sind, führt dazu, dass simultan mehrere Analyten bestimmbar sind. Das gleiche kann erreicht werden, wenn im Sandwich-Assay spezifische Zweitantikörper mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markiert sind.

Mikrospot-Immunoassays (Microarray immunoassay) Ähnlich wie die Mikrochips bei der Genanalyse können die festen Phasen bei den Immunoassays miniaturisiert werden. Systeme mit 196 Vertiefungen in einem Plastikträger (Vertiefungsdurchmesser = 3 mm), Glas- und Filterträger wurden beschrieben. Als Tracer wurden Fluoreszenz- und Lumineszenzfarbstoffe, aber auch präzipitierende Enzymsubstrate verwendet. Da die Background-Signale bei Verkleinerung der Festphase abnehmen, kann eine ähnliche analytische Sensitivität wie im „Normal“-Ansatz erreicht werden. Neuere Entwicklungen nutzen aus, dass durch Bindung von Antikörpern an Antigene auf Membranen Ionenkanäle der Membranen geöffnet oder geschlossen werden, was zum Anstieg oder Abfall des Stromflusses an Goldelektroden führt. Die Empfindlichkeit des Verfahrens bleibt derzeit allerdings noch um den Faktor 2–3 hinter dem Lumineszenz- oder Fluoreszenz-Tracer zurück.

Trennung der (markierten) Antigen-Antikörper-Komplexe vom Reaktionsgemisch Üblich ist heute die Solid-Phase-Methode in Form der Bindung von Antigen (Antibody-Capture-Assay) oder Antikörper (Antigen-Capture-Assay) an die feste Phase. Damit bildet sich der Immunkomplex an der festen Phase und Waschvorgänge sind möglich. Diese erste Komponente des Sandwich-Komplexes ist entweder adsorptiv oder kovalent an die feste Matrix (Polystyrol, Glas) gebunden. Die Beschichtung mit Antikörpern erfolgt entweder beim Hersteller des Testkits, oder es werden Röhrchen mit Streptavidin beschichtet verwendet, die 4 Bindungsstellen für biotinylierte Antikörper oder Antigene aufweisen. Da die Bindungsenergie sehr hoch ist, erfolgt diese Beschichtung direkt vor dem Assay. Die früher (bei RIA und IRMA) übliche unspezifische Abtrennung markierter Immunkomplexe mit Aktivkohle und die spezifische Abtrennung mit einem zweiten Antikörper unter Beschleunigung mit PEG wurden weitestgehend durch die Solid-Phase-Methode ersetzt. Eine weitere Möglichkeit der Trennung von gebundenen und ungebundenen Tracer-Molekülen besteht in einer Auftrennung des Reaktionsgemischs mittels ► **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** oder ► **Kapillarelektrophorese**. Es verfolgt dann die getrennte Detektion beider Komponenten (Prä-Column-Immunoassay). HPLC-Methoden sind andererseits geeignet, eine Vorreinigung und Konzentration des Analyten vor dem Immunoassay durchzuführen (z. B. bei Spurenanalyten, Entfernung von Metaboliten bzw. kreuzreagierenden Substanzen – Post-Column-Immunoassay).

Einsatzgebiet Bestimmung von Antigenen und Antikörpern, selten von Haptenen.

Untersuchungsmaterial Serum (Plasma), Urin, Liquor und andere Körperflüssigkeiten.

Instrumentalisierung Geräte mit hohem Automatisierungsgrad und manuelle Abarbeitung sind möglich. Entsprechend dem Selektionsverfahren unterscheiden sich die Sensoren für Farbmessungen, Fluoreszenzmessungen, Lumineszenzmessungen oder Messkammern für die Elektrochemilumineszenz. Markierung der Antikörper mit Goldnanopartikeln führt bei Bestrahlung der Immunkomplexe mit Laserlicht (bei Plasmonresonanzwellenlänge) zu fothermalen oder fotoakustischen Messsignalen. Weiterhin wurden Smartphone-Bilderauswertungen von Gold-/Silberpräzipitaten zur Quantifizierung herangezogen.

Spezifität – Fehlermöglichkeit Zu niedrige Ergebnisse werden beim immunochemischen Assay im Ein-Schritt-Verfahren bei Antigenüberschuss (► **High-Dose-Hook-Effekt** = Prozone-Phänomen) beobachtet. Rheumafaktoren der IgM-Klasse erhöhen das Signal bei der Bestimmung von spezifischem IgM im Sandwich-ELISA, wenn die Probe

gleichzeitig spezifisches IgG enthält. Die gleichzeitige Anwesenheit von spezifischen IgM und spezifischen IgG kann durch Konkurrenz der Antikörper das IgM-Ergebnis vermindern. Beim Nachweis von Autoantikörpern können falsch positive Reaktionen durch Antikörper gegen Blockierungsproteine (Rinderserumalbumin, Kasein, Gelatine u. a.) auftreten.

Sensitivität Die Sensitivität der Immunoassays ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Nachweisgrenzen ausgewählter Tracer:

Tracer	Nachweisgrenze (Mol/Ansatz)
Enzyme, Farbdetektion	10^{-16}
Enzyme, Fluoreszenzdetektion	2×10^{-18}
zeitaufgelöste (zeitverzögerte) Fluoreszenz	10^{-18}
Radioaktivität (^{125}I)	10^{-18}
Chemilumineszenz (direkte Luminogenkopplung)	10^{-18}
Peroxidasen, Lumineszenzdetektion (Luminol)	6×10^{-19}
Alkalische Phosphatase, Lumineszenzdetektion (Chemilumineszenz) mit AM PP D = Dinatriumsalz des 3-(2'-Spiroadamantyl)-4-Methoxy-4-(3''-phosphoryloxy)-Phenyl-1,2-Dioxetans	10^{-20}
Acetatkinase/Luciferase/Luciferin (nach Ito et al. 2003)	10^{-20}

Weitere Erhöhungen der Empfindlichkeit sind mit der Immuno-PCR möglich.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Neben der manuellen Bearbeitung von Plattentesten mit der Möglichkeit in einzelnen Kavitäten wenige Proben zu bearbeiten und der manuellen Bearbeitung von Röhrchentesten, vor allem für die Chemilumineszenzdetektion, gibt es eine Vielzahl hochautomatisierter Analysensysteme. Antikörper werden neuerdings auch als molekular geprägte Polymere an einer Antigenmatrize geprägt (molecularly imprinted polymer = MIP).

Literatur

- Ito K, Nakagawa K, Murakami S, Arakawa H, Maeda M (2003) Highly sensitive simultaneous bioluminescent measurement of acetate kinase and pyruvate phosphate dikinase activities using a firefly luciferase-luciferin reaction and its application to a tandem bioluminescent enzyme immunoassay. *Anal Sci* 19:105–109
- Leng SX, Mc Elhaney JE, Walston JD, Gongxu X, Fedarko NS, Kuchel GA (2008) ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63(8):879–884
- Porstmann T, Porstmann B (1987) *Immunologische Arbeitsmethoden*, 4. Aufl. Fischer, Jena, S 135–150
- Tang Y, Jingwen G, Liu X et al (2017) Ultrasensitive detection of clenbuterol by a covalent imprinted polymer as a biomimetic antibody. *Food Chem* 228:62–69

Immunoassay, homogener

G. Töpfer

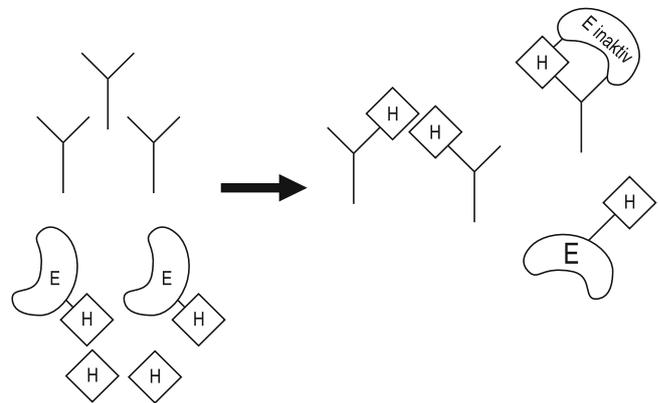
Englischer Begriff homogeneous Immunoassay

Definition Antigen (oder Hapten) und Enzym- bzw. Fluoreszenzfarbstoff-konjugiertes Antigen (oder Hapten) konkurrieren um die Bindungsstellen des im Unterschuss vorhandenen Antikörpers (kompetitiver Test; s. Abbildung).

Die Bindung des markierten Antigens führt in Abhängigkeit zur Konzentration des (unmarkierten Proben-)Antigens zu

- Aktivitätsminderung (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Markierung, Galaktosidase-Fragmente-Markierung CE-DIA),
- Aktivitätserhöhung (Malatdehydrogenase-Markierung).

Funktionsprinzip des homogenen Immunoassays (*H*, Hapten; *E*, Enzym):



Physikalisch-chemisches Prinzip Die Tests sind unempfindlicher als heterogene Immunoassays (► [Immunoassay, heterogener](#)), aber gebundene und freie (markierte) Antigene (Liganden) müssen vor der Messung nicht getrennt werden. Neben Enzymen und Enzymfragmenten werden häufig Fluoreszenz-Tracer eingesetzt.

► **Enzyme-multiplied Immunoassay (EMIT)** (Fa. Syva)

Das Testprinzip entspricht dem kompetitiven Immunoassay, ohne Immobilisierung des Antikörpers. Wird das enzymmarkierte Antigen, das mit dem Antigen der Probe um die Bindungsstellen des Antikörpers konkurriert, gebunden, so verringert sich die Enzymaktivität bei Benutzung von Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase oder verstärkt sich bei Malatdehydrogenase, d. h., eine hohe Konzentration in der Probe führt im ersten Fall zu hohen, im zweiten Fall zu niedrigen Enzymaktivitäten.

► **Cloned Enzyme Donor Immunoassay** (CEDIA) (Microgenics, jetzt Thermo Fisher Scientific)

Das Antigen (Hapten) ist an Galaktosidase-Fragmente gekoppelt und konkurriert mit Probenantigen (Hapten) um die Bindungsstellen des Antikörpers. Antikörperbindung der Fragmentkonjugate verhindert die Assoziation des Enzyms, d. h., wenig Probenantigen löst die Antikörperbindung des Fragmentkonjugats aus und führt zu einem geringen Signal. Wie EMIT wird CEDIA zur Bestimmung von Medikamenten und Drogen eingesetzt.

► **Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay** (FPIA) (Fa. Abbott – Produkte werden nicht mehr vertrieben)

Der Analyt der Probe konkurriert mit dem Fluorophormarkierten Analyten (als Reagens zugesetzt) um die im Überschuss vorhandenen Bindungsstellen des Antikörpers. Ungebundene Tracer-Analyt-Moleküle drehen sich schnell und emittieren Licht in verschiedenen Polarisierungsebenen, wodurch das Signal des polarisierten Lichtes geschwächt wird. Der Immunkomplex dreht sich langsamer und emittiert das polarisierte Licht in derselben Ebene, d. h. hohe Proben-Analyt-Konzentrationen führen zur Signalabschwächung (fallende Eichkurve).

Immunchromatographie

Antikörper gegen ein zu bestimmendes Antigen wird an Celluloseacetatfolien gebunden. Antigen und markiertes Antigen werden aufgetropft und konkurrieren um die Antikörperbindungsstellen. Ungebunden Tracer-Antigen-Moleküle diffundieren aus der Bindungszone und werden z. B. mit Substrat detektiert. Durch die Konzentrierung des Tracers in einer diskreten Zone der Folie steigt die Sensitivität. Zur Immunchromatographie gehören die sog. Dot-Blot-Verfahren.

Einsatzgebiet Bestimmung von Haptenen, Antigenen und Antikörpern. Besonders geeignet für die Bestimmung von Haptenen und Antigenen mit geringer Molekülgröße (Arzneimittel, Drogen, Hormone).

Untersuchungsmaterial Urin, Serum (Plasma) und andere Körperflüssigkeiten.

Instrumentalisierung Geräte zur manuellen und automatisierten Bearbeitung und Detektion mit folgenden Messverfahren (fotometrisch, fluoreszenzphotometrisch, luminometrisch).

Sensitivität Abhängig vom Detektionsverfahren zwischen 10^{-16} mol/L (Farbdetektion) und 10^{-20} mol/L (Chemilumineszenz).

Spezifität Die Antikörper zeigen oft Kreuzreaktivitäten, sodass eine Angabe dieser Unspezifität für eine Vielzahl

ähnlicher Substanzen (besonders bei Arzneimitteln und Drogen) erforderlich ist.

Fehlermöglichkeit Homogene Immunoassays erfassen z. B. bei Drogenbestimmungen infolge der ► **Kreuzreaktivität** neben der aktiven Substanz auch Abbauprodukte, die weniger biologisch aktiv oder bio-inaktiv sind. Fibrinogen in Plasma führt häufig zu Störungen.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Die Durchführung erfolgt in der Regel an Automaten.

Literatur

- Greiling H, Gressner AM (1994) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer, Stuttgart, S 159–171
 Lequin RM (2005) Enzyme Immunoassay (EIA)/Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Clin Chem 51(12):2415–2418

Immunoassay, kompetitiver

G. Töpfer

Synonym(e) LIA

Englischer Begriff competitive immunoassay

Definition Entweder das Antigen (oder Hapten) der Probe konkurriert mit einem Tracer-markierten Antigen um die im Überschuss an der festen Phase immobilisierten Antikörper, oder das Antigen (oder Hapten) an die feste Phase gebunden konkurriert mit flüssigem Probenantigen (oder Hapten) um die Bindungsstellen des markierten (zunächst) in der Flüssigphase befindlichen Antikörpers (mit weniger Bindungsstellen als die Antigene insgesamt). An die Bildung der Immunkomplexe schließt sich die Trennung von Antikörper (Antigen) gebundenen Tracermolekülen von nicht im Immunkomplex gebundenen Tracer (Waschzyklus) und die Detektionsreaktion an.

Beschreibung Ist ein heterogener Immunoassay (► **Immunoassay, heterogener**), abgeleitet von ► **Radioimmunoassay**, bei dem die Antigenmoleküle der Probe (z. B. Insulin) mit radioaktiv markiertem Antigen (immer gleicher Konzentration) um die im Überschuss an der Röhrchenwand fixierten Antikörpermoleküle konkurrieren. Ersetzt man die radioaktive Markierung durch ein Enzym, so liegt ein ► **Enzymimmunoassay** (EIA) vor, desgleichen kann die Markierung auch mit Fluoreszenzfarbstoffen (FIA) oder Luminogenen (LIA) erfolgen. Die

Eichkurve ist abfallend, d. h., die niedrigste Konzentration des Analyten bringt das höchste Signal. In der Regel stellt man die Bindungskapazität des Antikörpers so ein, dass maximal 50 % des markierten Antigens gebunden werden.

In einer anderen Form wird das Antigen oder Hapten (hier über ein Trägerprotein) an die Röhrchenwand gebunden. Das Probenantigen (Hapten) konkurriert mit dem fixierten Antigen um die konstanten, im Überschuss vorliegenden Bindungsstellen des markierten Antikörpers. Der Vorteil ist, dass unspezifische Antikörper weniger an das fixierte Antigen als an den fixierten Antikörper binden (z. B. Rheumafaktoren), damit keine Blockierung.

Trennung der (markierten) Antigen-Antikörper-Komplexe vom Reaktionsgemisch Die früher (beim ▶ [Radioimmunoassay](#)) übliche unspezifische Abtrennung markierter Immunkomplexe mit Aktivkohle oder die spezifische Abtrennung mit einem zweiten Antikörper unter Beschleunigung mit PEG wurden weitgehend durch die Solid-Phase-Methode ersetzt. Eine Möglichkeit der Trennung von gebundenen und ungebundenen Tracer-Molekülen (wenn keine fixierten Antikörper/Antigene eingesetzt wurden) besteht in einer Auftrennung des Reaktionsgemisches mittels ▶ [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#) (HPLC) oder ▶ [Kapillarelektrophorese](#). Es erfolgt dann die getrennte Detektion beider Komponenten (Prä-Column-Immunoassay). HPLC-Methoden sind andererseits geeignet, eine Vorreinigung und Konzentration des Analyten vor dem Immunoassay durchzuführen (z. B. bei Spurenanalyten, Entfernung von Metaboliten bzw. kreuzreagierenden Substanzen – Post-Column-Immunoassay).

Literatur

- Porstmann T, Porstmann B (1987) Immunologische Arbeitsmethoden, 4. Aufl. Fischer, Jena, S 135–150
 Schößler W, Töpfer G, Rüger HJ (1988) Ein einfacher und schneller Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung des C-reaktiven Proteins. J Clin Chem Clin Biochem 26:75–78

Immunoassay, partikelverstärker

- ▶ [Latex-Agglutination](#)
- ▶ [Partikel-verstärkter nephelometrischer Immunoassay](#)
- ▶ [Partikel-verstärkter turbidimetrischer Immunoassay](#)

Immunoblot

- ▶ [Immunoblot](#)
- ▶ [Western blot](#)

Immunodot

W. Stöcker

Synonym(e) [Immudot](#)

Englischer Begriff immunodot; dot-immunobinding test; dot blot

Definition Der Immunodot ist ein einfach durchzuführender Test, der zum Nachweis von Antigenen oder Antikörpern verwendet wird. Dabei werden die Antigene oder Antikörper punkt- oder linienförmig auf einer Membran immobilisiert und dort mit dem entsprechenden Bindungspartner des Reagens (dem korrespondierenden Antikörper oder Antigen) zur Reaktion gebracht.

Physikalisch-chemisches Prinzip Antigen oder Antikörper einer Probe werden auf eine Nitrocellulose- oder Nylonmembran aufgetragen. Frei gebliebene Bindungsstellen werden mit Fremdproteinen, z. B. Rinderserumalbumin oder Casein, abgesättigt. Die Membran wird dann nacheinander mit folgenden Nachweisreagenzien inkubiert: spezifischer Antikörper oder spezifisches Antigen, enzymmarkierter Antikörper und Substratlösung (die einen präzipitierenden Farbniederschlag auf der Membran erzeugt). Positive Reaktionen stellen sich als Farbpunkte in einer hellen Umgebung dar.

Einsatzgebiet Es lassen sich Antigene verschiedenster Art und Antikörper nachweisen.

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma, Zellüberstand, Zellhomogenat, Zelllysate.

Instrumentierung Es gibt Geräte zur simultanen Testung von 96 Proben im Mikrotiterplattenformat (s. ▶ [Mikrotiterplatte](#)). Mit geringem apparativen Aufwand sind semiquantitative Aussagen möglich.

Sensitivität Je nach Detektionssystem gelingen mit der Methode sehr empfindliche Nachweise.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Der Immunodotassay kann automatisiert durchgeführt werden.

Literatur

- Peters JH, Baumgarten H (1998) Monoklonale Antikörper – Herstellung und Charakterisierung, 2. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 396–403

Immungen

► [Antigen](#)

Immunglobulinmuster im Liquor cerebrospinalis (CSF)

► [Liquor-Immunglobulinklassenmuster](#)

Immunometrischer Assay

► [Immunoassay](#)

Immunpräzipitation

W. Stöcker

Englischer Begriff immunoprecipitation

Definition Technik zur präparativen Darstellung oder zum Nachweis von Antigenen oder Antikörpern auf der Grundlage der Ausbildung von Immunkomplexen.

Physikalisch-chemisches Prinzip Wenn sich Antikörper mit Antigenen verbinden, bilden sich Immunkomplexe. Bei Antigenüberschuss werden alle Bindungsstellen der Antikörper besetzt, was zur Bildung kleiner löslicher Immunkomplexe führt. Wenn der Antikörper im Überschuss vorliegt, können alle Bindungsstellen der Antigene gesättigt sein, wodurch ebenfalls kleine lösliche Immunkomplexe gebildet werden. Bei Vorliegen äquivalenter Mengen Antikörper und Antigen entsteht ein großer Immunkomplex, der schwach löslich ist und ausfällt. Der Vorgang wird als Immunpräzipitation bezeichnet. Der Geldiffusionstest beruht auf dem Prinzip, dass bei vorgegebener Antikörpermenge das Antigen durch Diffusion im Gel soweit verdünnt wird, bis eine Antigen-Antikörper-Äquivalenz vorliegt, bei der die Präzipitatbildung erfolgt.

Einsatzgebiet Die Immunpräzipitation ist vielseitig und wird zum Beispiel bei der Anreicherung von Antigenen aus Stoffgemischen angewendet: Ein gesuchtes Antigen wird mittels eines spezifischen Antikörpers (insofern ein solcher zur Verfügung steht) ausgefällt, das Immunpräzipitat wird gewaschen und der Antikörper wieder abgesprengt. In vielen Fällen spart man sich durch die Anwendung dieses spezifi-

schen immunologischen Verfahrens einen großen biochemischen Präparationsaufwand.

Für die Labormedizin ist der Einsatz der Immunpräzipitation eher zur Antigen- oder Antikörperbestimmung von Bedeutung. Die Techniken der radialen Immundiffusion (► [Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans](#)), ► [Immunelektrophorese](#), ► [Immundefixation-Elektrophorese](#), ► [Elektroimmundiffusion](#) und zweidimensionalen Immunelektrophorese (► [Immunelektrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman](#)) sind spezielle Ausführungsformen der Immunpräzipitation. Weitere Beispiele für die analytische Verwendung der Immunpräzipitation in Suspension sind die Nephelometrie und die Turbidimetrie. Die Flüssigphasenpräzipitation, bei der eine Probe mit markiertem Antigen inkubiert wird und der Antigen-Antikörper-Komplex anschließend gefällt wird, ist eine empfindliche Methode zum Antikörpernachweis.

Instrumentierung Durch die große Vielfalt der verschiedenen Ausführungsformen der Immunpräzipitation werden auch sehr unterschiedliche Geräte für deren Durchführung eingesetzt. Es werden sowohl einfache Apparaturen als auch Automaten verwendet.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Die Immunpräzipitation kann je nach Einsatzgebiet sowohl manuell als auch automatisiert durchgeführt werden.

Literatur

Kemeny DM (1994) ELISA. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S 7–10

Immuprint

► [Papierabklatsch](#)

Immunnradiometrischer Assay

W. Stöcker und C. Krüger

Synonym(e) [IRMA](#)

Englischer Begriff immunoradiometric assay

Definition Der immunnradiometrische Assay (IRMA) ist ein nichtkompetitiver Assay (► [Sandwich-Assay](#)) zum Antigennachweis unter Verwendung eines Fängerantikörpers und eines radioaktiv markierten Nachweisantikörpers.

Physikalisch-chemisches Prinzip Beim immunradiometrischen Assay (IRMA) wird der Nachweisantikörper radioaktiv markiert (Antikörpertracer), im Gegensatz zum klassischen Radioimmunoassay (RIA), bei dem das Antigen radioaktiv markiert wird (Antigentramer). Das zu bestimmende Antigen wird von einem Fängerantikörper und dem markierten Antikörper gebunden. Zur Abtrennung der freien und gebundenen Reaktionspartner kann der Fängerantikörper vor der Reaktion mit der Probe an eine Festphase, wie z. B. Kunststoffröhrchen oder Kugeln, immobilisiert werden (Solid-Phase-Technik, Festphasenassay). Die Abtrennung ungebundener Komponenten erfolgt durch Waschen der Festphase. Alternativ hierzu kann man die gebundenen Komponenten mit sogenannten Brückenantikörpern präzipitieren (Doppelantikörpertechnik, Flüssigphasenassay). Danach wird die an die feste Phase gebundene oder im Sediment vorhandene Radioaktivität im Gammazähler gemessen, sie ist beim IRMA direkt proportional zur Antigenkonzentration in der untersuchten Probe.

Einsatzgebiet Bestimmung von Antigenen.

Instrumentierung Da als radioaktives Isotop im IRMA fast ausschließlich ^{125}I verwendet wird, benötigt man für die Messung Gammazähler (γ -Counter).

Sensitivität Die analytische Sensitivität von IRMA liegt bei 10^{-16} – 10^{-18} mol/L.

Fehlermöglichkeit Der **High-Dose-Hook-Effekt** (Prozonen-Phänomen) kann bei Einschrittinkubation zu falsch niedrigen Werten führen.

Literatur

Sokolowski G, Wood G (1981) Radioimmunoassay in Theorie und Praxis. Schnetztor-Verlag, Konstanz, S 44–51

Immunschnelltests

► [Sofortdiagnostik, immunologische](#)

Immunstatus

W. Stöcker

Englischer Begriff Immune status; immunity status

Definition Der Immunstatus gibt Auskunft über den Zustand des Immunsystems eines Organismus und seine Fähigkeit, eine adäquate Immunantwort aufzubauen und Infektionen mit Krankheitserregern abzuwehren.

Beschreibung Indikationen zur Erhebung eines Immunstatus: Verdacht auf Immundefekte, erhöhte Infektanfälligkeit, sich wiederholende Pilz- und andere Infektionen, AIDS-Diagnostik und -Kontrolle, Chemotherapie bei Tumoren, immunsuppressive Therapie bei Autoimmunerkrankungen. Eine Überwachung des Immunstatus gehört auch zur Betreuung organtransplantierte Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

Der Immunstatus liefert Erkenntnisse über die Konzentration der verschiedenen Antikörperklassen im Blut sowie über Zahl und Verteilung der Immunzellen und kann Hinweise auf Ursachen einer verminderten Infektionsresistenz geben. Ein eingeschränkter Immunstatus liegt physiologisch auch während der Schwangerschaft vor.

Man unterscheidet nach den Komponenten des Immunsystems den zellulären und den Antikörper-vermittelten humoralen Immunstatus.

Zur Bestimmung des zellulären Immunstatus werden Blutbild (► [Blutbild, großes](#)), Differenzialblutbild und durchflusszytometrisch die Lymphozytensubgruppen untersucht, letztere anhand spezifischer Oberflächenmoleküle: B-Zellen (CD19), T-Zellen (CD3), T4-Zellen (CD4), T8-Zellen (CD8), NK-Zellen (CD56), aktivierte T-Zellen (DR+). Die Ergebnisse werden mit Normwerten verglichen, die in Abhängigkeit vom Lebensalter variieren. Ein normaler Helferzellwert (CD4-positiv) liegt zwischen 500 und 1200 Zellen pro μL . Liegt er unter 500 Zellen pro μL , kann dies ein Zeichen für eine Immunschwäche sein. Neben der absoluten Zahl sind auch der Anteil Helferzellen an den gesamten Lymphozyten (sogenannte relative Helferzellzahl in %) und das Verhältnis von Helferzellen zu zytotoxischen T-Zellen (sogenannte CD4/CD8-Ratio) von Bedeutung.

Die Ergebnisse des zellulären Immunstatus sind Bestandteil der Diagnostik bei Infektionen oder Lymphomen. Die Konzentration der Immunzellfraktionen allein gibt jedoch keine Auskunft über deren Funktionsfähigkeit, da auch normale Zellzahlen einen funktionellen Immundefekt nicht ausschließen. Der zelluläre Aktivierungsgrad (Anzahl HLA-DR-positive oder CD25-positive T-Zellen) stellt den einzigen Hinweis auf die Reaktionsfähigkeit der T-Zellen dar. Die T-Zell-Aktivierung wird auch zur Aktivitätsbeurteilung von Sarkoidose, Transplantatreaktionen und einigen malignen Lymphomen herangezogen.

Für den humoralen Immunstatus werden die Immunglobulinklassen (► [Immunglobuline](#)) IgA, IgD, IgE, IgG und IgM sowie die IgG-Subklassen 1–4 (► [Immunglobulin-G-Subklassen](#)) in mg/dL bestimmt. Weitere Parameter können Komponenten des Komplementsystems, C-reaktives Protein,

Immunmodulatoren, immunrelevante Vitamine, Mineralstoffe sowie der Zytokinstatus sein.

Ein eingeschränkter Immunstatus kann im Falle einer Infektion die Indikation für eine Immunglobulinsubstitution darstellen, insbesondere bei primären (d. h. angeborenen) Immundefekten. Dazu gehören das Antikörpermangelsyndrom, das schwere kombinierte Immundefektsyndrom sowie Zustände mit Funktionsstörungen der Granulozyten. Voraussetzung für eine wirksame Therapie ist die Erkennung der Immundefekte zu einem Zeitpunkt, an dem der Organismus noch nicht durch Infektionen irreversibel geschädigt wurde.

Immuntoleranz

W. Stöcker und W. Schlumberger

Englischer Begriff immune tolerance

Definition Das Ausbleiben einer Immunreaktion gegenüber bestimmten Antigenen.

Beschreibung Zum Schutz vor einer Autoimmunreaktion ist eine Immuntoleranz gegenüber körpereigenen Antigenen äußerst wichtig. Dazu werden autoreaktive T- oder B-Lymphozyten im Laufe ihrer Entwicklung eliminiert. Bei heranreifenden T-Lymphozyten geschieht dies während der Prägungsphase im Thymus, autoreaktive B-Lymphozyten werden vermutlich im Knochenmark ausgesondert.

Literatur

Pugliese A (2004) Central and peripheral autoantigen presentation in immune tolerance. *Immunology* 111:138–146

Immunturbidimetrie

G. Töpfer

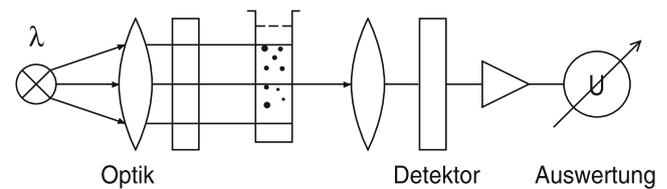
Synonym(e) Turbidimetrie; Trübungsmessung

Englischer Begriff immunoturbidimetry; turbidimetry

Definition Werden ▶ [Antikörper](#) zu Antigen(verdünnungen) (▶ [Antigen](#)) gegeben, so entstehen das Licht absorbierende und streuende ▶ [Immunkomplexe](#), wobei die der Antigenkonzentration über einen weiten Bereich proportionale

Lichtabsorption (▶ [Lambert-Beer-Gesetz](#)) fotometrisch gemessen wird (analoges Messprinzip zur Spektralphotometrie, d. h. Lichtabschwächung).

Strahlengang bei der Immunturbidimetrie:



Physikalisch-chemisches Prinzip Genauso wie bei der ▶ [Immunnephelometrie](#) wird Polyethylenglykol 6000 (PEG 6000) als Reaktionsbeschleuniger (Akzelerator) verwendet, sodass in der Regel 10–15 Sekunden nach der Zugabe des Antikörpers zu der Probenlösung eine kinetische Messung der Absorption beginnt. Registriert wird (im Gegensatz zur Immunnephelometrie, bei der die Lichtausbeute des von den Immunkomplexen gestreuten Lichtes gemessen wird) die Extinktionszunahme (Zunahme der Lichtschwächung) pro Minute, die der Antigenkonzentration über einen bestimmten Konzentrationsbereich (nahezu) proportional ist. Die Kalibrationskurven verlaufen zunächst flach, dann fast linear, um bei Antigenüberschuss wieder in einen geringen Anstieg überzugehen (sigmoidaler Verlauf der Kalibrationskurve). Genauso wie bei der ▶ [Immunnephelometrie](#) lässt sich durch Bindung der Antikörper an Latexpartikel (Polystyrolpartikel) eine Empfindlichkeitssteigerung etwa um den Faktor 1000 erreichen, dabei werden beispielsweise hochaffine monoklonale Antikörper auf große Latexpartikel und niedrigaffine Antikörper auf kleinere Latexpartikel gebunden (DUREL-Prinzip).

Einsatzgebiet Proteine im Serum, Liquor und Urin ähnlich wie bei der ▶ [Immunnephelometrie](#) (beispielsweise im Serum: hoch sensitives ▶ [C-reaktives Protein](#), ▶ [Ferritin](#), [IgE](#), ▶ [Transferrinrezeptor](#), löslicher; im Urin: ▶ [β₂-Mikroglobulin im Urin](#), ▶ [Myoglobin im Urin](#), ▶ [α₁-Mikroglobulin im Urin](#); im Liquor ▶ [Albumin](#) sowie [IgG](#)). Problematisch sind [IgA](#) und [IgM](#) im Liquor, die mittels (latexverstärkter) Immunnephelometrie präziser und empfindlicher bestimmbar sind.

Untersuchungsmaterial Serum, Liquor, Urin, Körperflüssigkeiten wie Pleurapunktat, Exsudate und Transsudate.

Instrumentierung Ist als fotometrisches Verfahren auf Fotometern und Fotometer-Analysenautomaten (kinetische Messung mit entsprechender Software) durchführbar.

Spezifität Wird durch die Spezifität der Antikörper bestimmt. Mögliche Reaktionen mit Bruchstücken (Abbauprodukten) und Aggregaten sowie Komplexen der Antigene oder Reaktionen der Antikörper mit Rheumafaktoren (mit

denen das Reagenz-IgG über das Fc-Stück kreuzreagieren kann) können die Teste stören. Stören können auch Autoantikörper gegen die zu bestimmenden Antigene, indem sie die Epitope „verdecken“.

Sensitivität Bei vielen Proteinen wird eine ähnliche Sensitivität wie mit der ▶ **Immunnephelometrie** (auch bei der Latex-verstärkten Immunturbidimetrie) – Beispiel Myoglobin oder ultrasensitives C-reaktives Protein – erreicht. Einige gering konzentrierte Proteine wie IgA und IgM im Liquor werden mit der ▶ **Immunnephelometrie** empfindlicher und präziser bestimmt.

Fehlermöglichkeit Hämolyse (▶ **Hämolyse, in vivo und in vitro**), ▶ **Lipämie** und Hyperbilirubinämie können stören. Beispiel Myoglobin: Zur Entfernung der störenden Lipämie kann man die Flotation der trübenden Lipid-Micellen durch Zentrifugation des Serums bei $15.000\text{--}20.000 \times g$ über 15 Minuten versuchen. Hämolyse stört hier ab $120 \mu\text{mol/L}$ (etwa 3-mal so hoch wie visuell gerade als Rotfärbung wahrgenommen wird).

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Da die Bestimmung an Analysenautomaten möglich ist, sind Praktikabilität und Kosten etwas günstiger als bei der Immunnephelometrie. Die Automatisierung ist dem Verfahren am Immunnephelometer vergleichbar, ohne dass die Probe „aufgeteilt“ werden muss.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Praktikabelstes Verfahren der Proteinbestimmung. Da aber für einige Analyte zu insensitiv (Liquor-Immunglobuline), leider (noch) nicht universell dafür einsetzbar.

Literatur

- Mali B, Armbruster D, Serediak E, Ottenbreit T (2009) Comparison of immunturbidimetric and immunnephelometric assays for specific proteins. *Clin Biochem* 42(15):1568–1571
- Thomas L (1990) Quantitative immunochemische Plasmaproteinbestimmung mittels Nephelometrie und Turbidimetrie. *Lab Med* 14:313–320
- Töpfer G, Hornig F, Sauer K, Zawta B (2000) Untersuchungen zur Stabilität von 11 Serumproteinen bei Bestimmung mittels Immunturbidimetrie. *J Lab Med* 24(3):118–125

Immunüberwachung des Zentralnervensystems (ZNS) durch Human Leukocyte Antigen

- ▶ **Zelluläre Immunüberwachung des ZNS (HLA-DR+ Lymphozyten)**

Impedanzmessverfahren

- ▶ **Coulter-Prinzip der Zellzählung**

Impfantikörper

W. Stöcker und W. Schlumberger

Englischer Begriff vaccination-induced antibodies

Beschreibung Impfantikörper werden nach Gabe eines erregerspezifischen Tot- oder Lebendimpfstoffs gebildet und dienen dem Schutz vor einer Infektion mit dem Erregertyp. Diese Schutzfunktion üben sie aus, indem sie den Erreger nach Bindung neutralisieren, opsonisieren oder das Komplementsystem aktivieren. Die Erreger können viralen oder bakteriellen Ursprungs sein. Im Idealfall bleiben impfinduzierte Antikörper lebenslang im Organismus nachweisbar. Sie entstehen im Rahmen der Reaktion des adaptiven Immunsystems auf die Impfantigene. Nach deren Prozessierung durch antigenpräsentierende Zellen (dendritische Zellen, Makrophagen, B-Lymphozyten, auch Granulozyten) werden neben den antigenspezifischen T-Lymphozyten (zelluläre Immunität) auch antigenspezifische B-Lymphozyten aktiviert (humorale Immunität). Diese B-Lymphozyten exprimieren die spezifischen Antikörper an ihrer Oberfläche, aus ihnen formen sich langlebige B-Gedächtniszellen und Plasmazellen, deren wesentliche Funktion die Produktion dieser Antikörper ist.

National und international angewendete Impfstrategien haben zum Ziel, einige Erreger weitestgehend zurückzudrängen oder auszurotten. In Deutschland herrscht keine Impfpflicht. Federführend bei der Ausgabe von Impfpfehlungen und Impfplänen ist die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. Allgemein verbindliche Impfpläne geben die Landesgesundheitsbehörden aus, die sich an die Vorgaben der STIKO halten.

Beispiele Die Impfpfehlung für Hepatitis B sieht eine stufenweise Impfung im Alter von 2, 4 und 11–14 Monaten vor. Eine Grundimmunisierung kann auch im höheren Alter erfolgen bzw. vollendet werden (empfohlen: 9–17 Jahre). Ein Impfantikörpertiter $>100 \text{ IE/L}$ gilt als schützend, eine Auffrischungsimpfung ist bei erfolgreicher Grundimmunisierung im Allgemeinen nicht mehr erforderlich.

Es ist üblich, gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) mittels eines Kombinationsimpfstoffs zu impfen, und zwar sollte man die erste Impfung im Alter von 9–11 Monaten vornehmen, nicht vorher, damit keine maternalen Antikörper die Impfantigene neutralisieren, und nicht später, wenn

bereits ein Kindergarten besucht wird. Mit 15–24 Monaten wird eine zweite Impfung durchgeführt, um ein mögliches Versagen der ersten Impfung (5 %) wettzumachen. Für Röteln wird ein Impfantikörpertiter von über 1:32 im Hämagglutinationshemmtest als schützend angesehen. Eine Röteln-Impfung während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Analytik Indirekte Immunfluoreszenz (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)), ▶ [Enzymimmunoassay](#), ▶ [Neutralisationstest](#), Komplementbindungsreaktion, Hämagglutinationshemmtest, Hämolysen-im-Gel-Test.

Literatur

Robert Koch-Institut Berlin (2016) Epidemiologisches Bulletin, 29.08.2016/ Nr. 34. Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2016/2017.

Impfantikörper gegen *Haemophilus influenzae* B

H. Renz und B. Gierten

Struktur ▶ [Immunglobulin-G-Subklassen](#)

Molmasse ▶ [Immunglobulin-G-Subklassen](#)

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination ▶ [Immunglobulin-G-Subklassen](#)

Halbwertszeit ▶ [Immunglobulin-G-Subklassen](#)

Funktion – Pathophysiologie Polysaccharide bekapselter Bakterien induzieren die Bildung von IgG₂-Immunglobulin.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Analytik ELISA.

Konventionelle Einheit mg/L.

Referenzbereich – Erwachsene 0,09–19,5 mg/L.

Referenzbereich – Kinder

Alter (Jahre)	Anti-HiB-IgG (mg/L)
0,5–1	0,08–9,2
1–2	0,16–40,8
2–3	0,22–42,8
3–4	0,19–21,6
4–8	0,15–29,5
8–12	0,16–37,2
12–18	0,10–34,5

Indikation Rekurrende Infektionen mit bekapselten Bakterien (bei Patienten mit unauffälligem Gesamt-IgG).

Interpretation Als adäquate Immunantwort wird nach Impfung der mindestens 3-fache Anstieg (wechselnde Literaturangaben) der spezifischen Immunglobuline gegen HiB-Vakzine angesehen.

Diagnostische Wertigkeit Die Antikörperbildung gegen *Haemophilus influenzae* (Hi) B gibt die Immunantwort auf kapsuläre Polysaccharide wieder. Sie induzieren Opsonisierung und anschließende Phagozytose. Die Fähigkeit zur Antikörperbildung ist nach neueren Untersuchungen von einer Subpopulation CD21-positiver B-Lymphozyten in der Marginalzone der Milz abhängig, die erst ab dem 3. Lebensjahr in signifikanter Anzahl nachweisbar sind.

Als Immunantwort auf an Protein gekoppelte HiB-Vakzine (in Deutschland 1990 eingeführt) werden analog der Tetanus-Toxoid-Antikörper IgG₁ gebildet, die eine Immunität gegen die Infektion gewährleisten. Patienten mit selektiver Immundefizienz in der IgG₂-Bildung reagieren adäquat auf die Antigene der Vakzine, zeigen jedoch eine defiziente Antwort auf die Infektion mit den bekapselten Bakterien.

Literatur

Schauer U et al (2003) Levels of antibodies specific to tetanus toxoid, *Haemophilus influenzae* type B, and pneumococcal capsular polysaccharide in healthy children and adults. Clin Diagn Lab Immunol 10:202–207

Schur RH (1987) IgG subclasses – a review. Ann Allergy 58:89–99

Impfantikörper gegen Pneumokokken-Polysaccharid

H. Renz und B. Gierten

Molmasse ▶ [Immunglobulin-G-Subklassen](#)

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination ▶ [Immunglobulin-G-Subklassen](#)

Halbwertszeit ▶ [Immunglobulin-G-Subklassen](#)

Funktion – Pathophysiologie Polysaccharide der Kapsel von *Streptococcus pneumoniae* induzieren die Produktion von IgG₂.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Analytik ELISA.

Referenzbereich – Erwachsene

Anti-Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharid-IgG (mg/L)	Anti-Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharid-IgG ₂ (mg/L)
10,0–191,2	4,7–89,4

Referenzbereich – Kinder

Alter (Jahre)	Anti-Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharid-IgG (mg/L)	Anti-Pneumokokken-Kapsel-Polysaccharid-IgG ₂ (mg/L)
0,5–1	0,9–93,0	0,5–117,3
1–2	0,9–29,2	0,5–87,0
2–3	1,4–110,4	1,2–142,8
3–4	0,8–262,1	1,2–113,4
4–8	9,2–225,9	0,8–122,4
8–12	11,0–320,8	1,2–107,1
12–18	8,7–502,6	1,9–69,2

Indikation Rekurrenente Infektionen mit bekapselten Bakterien (bei Patienten mit unauffälligem Gesamt-IgG).

Interpretation Als adäquate Immunantwort auf Pneumokokkenantigene wird der mindestens 3-fache Anstieg (wechselnde Literaturangaben) nach Impfung gewertet.

Literatur

Schauer U et al (2003) Levels of antibodies specific to tetanus toxoid, *Haemophilus influenzae* type B, and pneumococcal capsular polysaccharide in healthy children and adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 10:202–207
 Schur RH (1987) IgG subclasses – a review. *Ann Allergy* 58:89–99

Impfantikörper gegen Tetanus-Toxoid

H. Renz und B. Gierten

Molmasse ▶ [Immunglobulin-G-Subklassen](#)

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination ▶ [Immunglobulin-G-Subklassen](#)

Halbwertszeit ▶ [Immunglobulin-G-Subklassen](#)

Funktion – Pathophysiologie Antikörper gegen Tetanus-Toxoid als Proteinantigen gehören überwiegend der Klasse IgG₁ an.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum.

Analytik ELISA.

Referenzbereich – Erwachsene

Anti-Tetanus-Toxoid-IgG (IU/mL)	Anti-Tetanus-Toxoid-IgG (mg/L)	Anti-Tetanus-Toxoid-IgG ₁ (mg/L)
0,05–39,62	0,85–673,5	0,7–258,1

Referenzbereich – Kinder

Alter (Jahre)	Anti-Tetanus-Toxoid-IgG (IU/mL)	Anti-Tetanus-Toxoid-IgG (mg/L)	Anti-Tetanus-Toxoid-IgG ₁ (mg/L)
0,5–1	0,02–3,12	0,34–53,0	0,3–126,4
1–2	0,04–3,92	0,68–66,6	1,4–208,0
2–3	0,16–7,87	2,72–133,8	1,7–99,8
3–4	0,11–7,79	1,87–132,4	1,2–108,7
4–8	0,09–12,87	1,53–218,8	0,9–228,5
8–12	0,28–18,78	4,76–319,3	2,6–323,5
12–18	0,26–15,44	4,42–262,5	4,9–180,0

Indikation Rekurrenente Infektionen bei Patienten (mit unauffälligem Gesamt-IgG).

Interpretation Als adäquate Immunantwort nach Impfung mit Tetanus-Toxoid wird ein 20-facher Anstieg (wechselnde Literaturangaben) der quantitativen Bestimmung spezifischer Antikörper gewertet.

Patienten mit signifikantem IgG₁-Mangel fallen häufig bereits bei der quantitativen Bestimmung des Gesamt-IgG auf, da IgG₁ ca. 60–70 % des IgG ausmacht. Dennoch kann

ein selektiver IgG₁-Mangel der Diagnostik durch Gesamt-IgG entgehen. Die betreffenden Patienten werden vor und nach einer Impfung mit Tetanus-Toxoid selektiv auf Bildung spezifischer IgG₁-Antikörper untersucht.

Diagnostische Wertigkeit Durch quantitative Bestimmung spezifischer Antikörper gegen Tetanus-Toxoid werden Informationen über eine eventuelle Immunität des Patienten gegen Tetanus-Infektion erhoben.

Zusätzliche Auskunft gibt der Test über die humorale Abwehr proteinhaltiger Antigene bei Patienten mit rekurrenten Infektionen, bei denen der Verdacht auf einen Immundefekt (zellulär oder humoral) besteht. Dabei kann eine Defizienz in der Immunantwort auf allen Ebenen auftreten. Bei Patienten mit „common variable immunodeficiency“ liegt die Ursache der inadäquaten Immunantwort oft in insuffizienter T-Zell-Aktivierung und Antigenerkennung.

Literatur

- Schauer U et al (2003) Levels of antibodies specific to tetanus toxoid, Haemophilus influenzae type B, and pneumococcal capsular polysaccharide in healthy children and adults. Clin Diagn Lab Immunol 10:202–207
Schur RH (1987) IgG Subclasses – a review. Ann Allergy 58:89–99

Impräzision

- ▶ Messunsicherheit
- ▶ Unpräzision

Imprint

J. Arnemann

Synonym(e) Genomische Prägung

Englischer Begriff genomic imprinting

Definition Imprint, auch „genomic imprinting“ genannt, beschreibt eine Prägung bei über 100 derzeit postulierten Genen, bei denen nach einem Bauplan während der Gametenentwicklung auf einem vorbestimmten elterlichen Chromosom, d. h. mütterlichen oder väterlichen Ursprungs, die Genaktivität irreversibel stillgelegt wird, sodass das entsprechende Gen nur haploid exprimiert wird.

Beschreibung In den diploiden Zellen des menschlichen Organismus können i. d. R. beide Allele eines Gens expri-

miert werden. Bei über 100 derzeit postulierten Genen findet sich die Einschränkung, dass nur ein Allel eines Gens exprimiert wird, je nach elterlichem Ursprung des Chromosoms. So wird z. B. nur das Allel auf dem mütterlich ererbten Chromosom exprimiert, während das Allel vom väterlich ererbten Chromosom irreversibel inhibiert ist oder auch umgekehrt. Dieses Pragemuster wird als genomischer Imprint bezeichnet und reflektiert ein Muster, das vererbt wird und schon im elterlichen Genom zu finden ist. Auf molekularer Ebene beruht dieser Imprint-Effekt auf einer extensiven Methylierung (= Inaktivierung) der DNA und Verdichtung der Chromatinpackung.

Während in den prämeiotischen Keimzellen dieser Imprint aufgehoben wird und die DNA unmethyliert ist, wird nach der meiotischen Teilung bei den Eizellen und den Spermien der maternale bzw. paternale Imprint wieder hergestellt, indem z. B. in den haploiden Spermien als väterlicher Imprint eine Methylierung der einem Imprint unterliegenden Gene stattfindet und im Gegensatz die Eizellen unmethyliert bleiben. Dieses Imprint-Muster bleibt von der frühen Embryonalentwicklung an erhalten und durch die „CpG-island maintenance methyltransferase“ geschützt, während die anderen Gene während der Entwicklung und Zelldifferenzierung durchaus wechselnde, reversible Methylierungsmuster ausprägen können.

Neben Protein-kodierenden Genen können auch „long noncoding RNAs“, die an der Regulation von Histon-modifizierenden und DNA-methylierenden Enzymen beteiligt sind, einem Imprint unterliegen.

Da die einem genomischen Imprint unterliegenden Gene nur von einem Chromosom, d. h. haploid, exprimiert werden, führen Mutationen unweigerlich zu einem pathogenen Funktionsausfall.

Literatur

- Alberts et al (2015) Molecular biology of the cell, 6. Aufl. Garland Science, New York
Bird A (2002) DNA methylation patterns and epigenetic memory. Genes Dev 16:6–21

Imprinting-Defekt

J. Arnemann

Synonym(e) Störung der genomischen Prägung

Englischer Begriff imprinting error

Definition Die einem ▶ Imprint unterliegenden Gene werden nach einem unveränderlichem Muster nur haploid von einer aktiven Genkopie exprimiert, die bei einem Mutations-

ereignis ihre Funktion verlieren („loss of function“) und eine pathogene Entwicklung, wie z. B. beim Prader-Willi- oder Angelman-Syndrom, zeigen.

Beschreibung Während Mutationen oder Replikationsfehler bei den meisten Genen durch das korrespondierende Gen auf dem homologen Chromosom korrigiert werden können, ist dies bei Genen, die einem genomischen Imprint unterliegen nicht möglich. Gene, die einem Imprint unterliegen, werden in der frühen Keimzellentwicklung nach vererbten Bauplänen auf dem maternalen oder paternalen Chromosom u. a. durch Methylierung und Chromatininaktivierung irreversibel stillgelegt, sodass nur eine Kopie gemäß Muster vom väterlichem oder mütterlich vererbten Chromosom haploid exprimiert wird. Es wird postuliert, dass die einem Imprint unterlegenen Gene eine wesentliche Rolle in der Entwicklung des Organismus spielen. Bei einem mutationsbedingten Ausfall dieses haploid exprimierten Gens („loss of function“) kommt es zu einer Störung des normalen Entwicklungsprozesses und i. d. R. zur Ausbildung eines klinischen Syndroms.

Es gibt im Wesentlichen 4 verschiedene Mutationsmechanismen, die zu einem Funktionsausfall führen. So können Mutationen in der DNA-Sequenz einen Ausfall des Genproduktes bedingen, wie auch eine chromosomale Deletion des aktiven Gens oder auch eine uniparentale Disomie. Hierbei wird bei einem Defekt oder Deletion in der aktiven Genkopie diese mit der inaktiven Kopie repariert, sodass 2 inaktive Kopien vorliegen. Weiterhin können aber auch sog. Imprint-Fehler vorliegen, die durch Mutationen in trans, d. h. anderen chromosomalen Bereichen, und in einer bislang nicht vollständig verstandener Weise verursacht werden. Hier müssen auch exogene Einflüsse, wie z. B. Umwelt, berücksichtigt werden. So ist bekannt, dass es im Rahmen einer In-vitro Fertilisation, d. h. nach assistierter Reproduktion, vermehrt Imprint-Defekte beobachtet wurden, wobei öfter der Bereich des „insulin-like growth factor 2“ (IGF2), einem Wachstums-Enhancer, betroffen war. Bei den betroffenen Kindern wurde dann ein sog. Overgrowth-Syndrom diagnostiziert. Dieses Größenwachstum wurde auch experimentell bei In-vitro Fertilisationsexperimenten bei Schaf und Rind beobachtet und als Umwelteinfluss auf Imprint-Muster interpretiert. Mutationen des IGF2-Imprint-Musters wurden auch bei Patienten mit Lungen- oder kolorektalem Karzinom nachgewiesen und führten zu der Postulation, dass Modifikationen der epigenetischen Muster durch Umweltfaktoren auch die Entwicklung mancher Tumoren fördern könnte.

Literatur

- Bird A (2002) DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 16:6–21
- Clayton-Smith J (2003) Genomic imprinting as a cause of disease. *BMJ* 327:1121–1122

IMS

- [Ionenmobilitätsspektrometrie](#)

Inborn errors of metabolism

J. Arnemann

Synonym(e) [Stoffwechselerkrankungen, angeborene](#)

Englischer Begriff inborn errors of metabolism

Definition Unter dem Begriff „inborn errors of metabolism“ verbirgt sich analog zur Syndromdiagnostik das große Gebiet der angeborenen Stoffwechselerkrankungen.

Beschreibung Angeborene Stoffwechselstörungen fallen meist bereits frühkindlich klinisch auf durch eine Akkumulation toxischer Stoffwechselprodukte oder Reduktion essenzieller Stoffwechselkomponenten aufgrund eines Enzymdefekts. Man schätzt, dass zu dieser Gruppe ca. 15 % aller Einzelgendefekte gehören. Die klinische Diagnose wird meist durch biochemische Analysen und/oder molekulargenetische Untersuchungen der Kandidatengene bestätigt. Der Nachweis der molekularen Basisdefekte hilft bei der Familienplanung und einer gegebenenfalls gezielten ► [Pränataldiagnostik](#). Einige der Erkrankungen sind mittlerweile auch Bestandteile des Neugeborenen Screenings (► [Neugeborenen Screening auf Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien](#)), insbesondere auch aufgrund der technischen Weiterentwicklung, wie z. B. GC-MS (► [Gaschromatographie-Massenspektrometrie](#)).

Die Gruppe der angeborenen Stoffwechselstörungen ist nach den betroffenen metabolischen Stoffgruppen unterteilt, wie z. B.

- Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (z. B. Glykogenspeicherkrankheiten)
- Störungen des Aminosäurestoffwechsels (z. B. Phenylketonurie)
- Störungen des Harnstoffzyklus (z. B. Carbamoylphosphat-Synthetase Typ I)
- Störungen im Stoffwechsel organischer Säuren (z. B. Alkaptonurie)
- Störungen der Fettsäureoxidation und des mitochondrialen Stoffwechsels (z. B. MCAD-Defizienz)
- Störungen des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie)
- Störungen im Purin- und Pyrimidinstoffwechsel (z. B. Lesh-Nyan-Syndrom)

- Störungen des Steroidstoffwechsels (z. B. kongenitale adrenale Hyperplasie)
- Störungen der Mitochondrienfunktion (z. B. Kearns-Sayre-Syndrom)
- Störungen in der Peroxisomenfunktion (z. B. Zellweger-Syndrom)
- Störungen als Lysosomspeicherkrankheiten (z. B. Morbus Gaucher)

Literatur

Lanpher et al (2006) Inborn errors of metabolism: the flux from Mendelian to complex diseases. *Nat Rev Genet* 7:449–459

Wilcken et al (2003) Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *NEJM* 348:2304–2312

Index, insulinogener

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Insulinom-Index](#); [Turner-Index](#)

Englischer Begriff insulinogenic index

Definition Bezeichnet das für die Insulinomdiagnostik benutzte Verhältnis von Insulin- zu Glukose-Konzentration im Serum.

Beschreibung Die Konstellation einer erhöhten [Insulin-Konzentration](#) bei pathologisch erniedrigter [Glukose-Konzentration](#) im Serum ist für das Insulinom (B-Zellen-Tumor) typisch.

Berechnung:

$$\frac{\text{Serum-Insulinkonzentration } (\mu\text{g/mL})}{\text{Serum-Glukosekonzentration } (\text{mg/dL})}$$

Normalwert: <0,5

Endogener Hyperinsulinismus: >0,5

Der korrigierte sogenannte Turner-Index berücksichtigt, dass bei adipösen Patienten infolge einer mäßigen Insulinresistenz (metabolisches Syndrom) ein endogener Hyperinsulinismus vorliegen kann:

$$\text{Turner-Index} = \frac{\text{Serum-Insulinkonzentration } (\mu\text{g/mL}) - 100}{\text{Serum-Glukosekonzentration } (\text{mg/dL}) - 30}$$

Normal: <30

Adipositas: 30–100

Endogener Hyperinsulinismus: >100

Die Bestimmung des insulinogenen Index erfolgt nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz und sollte bei pathologischem Ausfall durch einen [Hungerversuch](#) ergänzt werden.

Literatur

Nawroth PP, Ziegler R (Hrsg) (2001) *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Index der Übereinstimmung

► [Konkordanz-Korrelationskoeffizient nach Lin](#)

Indian-(IN-)Blutgruppensystem

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Synonym(e) [CD44](#); [ISBT Collection 203](#)

Englischer Begriff Indian blood group system

Definition Das Indian-(IN-)Blutgruppensystem befindet sich auf einem 80-kDa-Typ-I-Membranglykoprotein, das als CD44-Antigen bekannt ist (auch „lymphocyte homing receptor“, „human hyaluronate receptor“).

Beschreibung Das IN-Protein ist stark glykosyliert (N- und O-Glykan) und trägt eine potenzielle Chondroitinsulphat-Attachment-Site. Das In-Antigen trägt 3 intramolekulare Disulfidbrücken im extrazellulären Teil des Proteins, wodurch seine Sensitivität gegenüber DTT erklärbar ist.

Es handelt sich um ein Adhäsionsmolekül, das an verschiedene Komponenten der extrazellulären Matrix bindet. Es ist in Zell-Zell-Interaktionen, Zelladhäsion und Zellmigration involviert. Das Glykoprotein ist ein Rezeptor für Hyaluronsäure und kann mit anderen Liganden wie Osteopontin, Kollagenen und Matrixmetalloproteinasen interagieren.

Verschiedene Isoformen wurden in unterschiedlichen Geweben nachgewiesen, wobei die 80-kDa-Form in hämopoetischen und lymphoiden Geweben vorherrscht.

Derzeit sind nur 2 [antithetische Antigene](#) mit Ina (IN1, ISBT 023.001) und Inb (IN2, ISBT 023.002) beschrieben. Die Indian-Antigene sind sensibel gegenüber den Proteasen Ficin, Papain und Bromelin.

Antikörper gegen Indian-Antigene können zu einer verminderten Halbwertszeit der Erythrozyten führen, wobei

moderate hämolytische Transfusionsreaktionen beschrieben sind. Anti-Indian-Antikörper können zu einer Beladung neonataler Erythrozyten führen (positiver direkter Antihumanoglobulintest), führen klinisch aber nicht zu einem Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn; s. ► [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)).

Indikan

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Indoxylschwefelsäure](#); [Kaliumsalz der Indoxylschwefelsäure](#); [Uroxanthin](#)

Englischer Begriff indican; uroxanthin

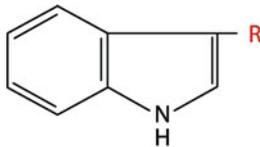
Definition Heute obsolete, früher zur Ileusdiagnostik eingesetzte Kenngröße, die im Rahmen der intestinalen bakteriellen Proteinzerersetzung aus Tryptophan entsteht, resorbiert und im Urin ausgeschieden wird.

Beschreibung Indikan (Kaliumsalz der Indoxylschwefelsäure) entsteht vermehrt bei Ileus (Stenose, Peritonitis), chronischer Obstipation, Verdauungsinsuffizienz und intestinaler bakterieller Proteinzerersetzung aus Tryptophan, das zunächst in Indol umgewandelt und zu Indoxyl oxidiert wird (Abb. 1).

Struktur von Tryptophanderivaten:

Nach Resorption erfolgt in der Leber Veresterung mit Schwefelsäure zu Indoxylsulfat (Indikan), das im Urin ausgeschieden wird (Indikanurie). Der qualitative Nachweis erfolgt mit dem ► [Obermayer-Test](#) (Salzsäure-Eisenchlorid), was im frischen Urin Indikan zu intensiv blau-violetter Indigo oxidiert und in Chloroform löslich ist.

Normalreaktion: leichte Rötung



- H = Indol
- OH = Indoxyl
- OSO₃H = Indoxylschwefelsäure
- OSO₃K = Indikan
- CH₂-CH(NH₂)-COOH = Tryptophan

Indikan, Abb. 1 Struktur von Tryptophanderivaten

Indikanreaktion: intensiv blau-violette Verfärbung

Ausscheidung im Normalurin in geringen Mengen, pathologische Indikanurie bei mechanischem oder paralytischem Ileus, habitueller Obstipation, Dyspepsie, exkretorischer Pankreasinsuffizienz. Indikannachweis heute nicht mehr im Einsatz.

Literatur

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

Indikannachweis nach Obermayer

► [Obermayer-Test](#)

Indikation einer Laboruntersuchung

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [Labormedizinische Indikationsstellungen](#)

Englischer Begriff test purpose

Definition Auswahl und Veranlassung der Bestimmung einer klinisch-chemischen bzw. labormedizinischen Kenngröße zum Zwecke von Diagnose, Verlaufskontrolle, Prognosebeurteilung und Prädispositionsdiagnostik.

Beschreibung Bei der Auswahl klinisch-chemischer Kenngrößen (► [Kenngröße, klinisch-chemische](#)) zum Zwecke der Diagnostik sind Kenntnisse zu ► [Spezifität, diagnostische](#); ► [Sensitivität, diagnostische](#); ► [Vorhersagewert, negativer](#) und ► [Vorhersagewert, positiver](#) und zu Merkmalen der Präanalytik (► [Einflussgrößen](#), ► [Störgrößen](#)) notwendig, um eine auf die klinische Fragestellung bezogene Validitätsbeurteilung zu ermöglichen. Die Auswahl durch den Arzt basiert auf dessen klinischen, pathobiochemischen und labormedizinischen Wissensstand und Erfahrungen, dem klinischen Zustand des Patienten, der klinischen Fragestellung für Diagnostik, Verlaufskontrolle, Prognosebeurteilung und Prädispositionsdiagnostik (z. B. Risikofaktoren) und auf den technischen, personellen und ökonomischen Bedingungen, die mit der Erstellung der klinisch-chemischen Kenngröße verbunden sind.

Literatur

Casscells W, Schoenberger A, Graboyes TB (1978) Interpretation by physicians of clinical laboratory results. N Engl J Med 299:999–1001
Hindmarsh JT, Lyon AW (1996) Strategies to promote rational clinical chemistry test utilization. Clin Biochem 29:291–299

Indirekter Antihumanglobulintest

- ▶ Agglutinationstest

Indirekter Immunfluoreszenztest

- ▶ Immunfluoreszenz, indirekte

Indirektes Bilirubin

- ▶ Bilirubin

Individualisierte Labormedizin

- ▶ Laboratoriumsdiagnostik, personalisierte

Individuelle Krankheitsbehandlung

- ▶ Medizin, personalisierte

Indocyaningrün-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Farbstoffeliminationstest der Leber; ICG-Test

Englischer Begriff indocyanine green test

Definition Der ICG-Test ist ein heute nur noch sehr selten eingesetzter, nicht invasiver Leberfunktionstest bei dem die Clearance des intravenös verabreichten cholotropen Farbstoffs ICG aus dem Blut spektrophotometrisch gemessen wird.

Durchführung Innerhalb von 10 Sekunden werden 0,5 mg (= 0,1 mL) ICG pro kg KG i.v. als Bolus injiziert und am kontralateralen Arm wird 3, 6 und 9 Minuten später innerhalb von 30 Sekunden Blut aspiriert, um im Plasma/Serum unverzüglich photometrisch bei 772 oder 805 nm die ICG-Konzentration zu bestimmen. Alternativ kann die Farbstoffmessung fortlaufend und unblutig mittels dichromatischer Finger- oder Ohrdensitometrie und Angabe relativer Veränderungen der Farbstoffkonzentration erfolgen. Die Testdurchführung ist nicht standardisiert.

Funktion – Pathophysiologie ICG ist ein anionischer, cholotroper Tricarboxycyaninfarbstoff, der nach i.v. Injektion mit einer Verschwinderate aus dem Blut von 26 % (Elimination pro Minute in % der applizierten Dosis) bzw. einer Halbwertszeit von $2,7 \pm 0,6$ Minuten ausschließlich von der Leber extrahiert wird und dabei die folgenden Merkmale einer idealen Testsubstanz aufweist:

- Keine Nebenwirkungen (selbst bei paravenöser Injektion)
- Nach Aufnahme durch die Hepatozyten keine Konjugation und keine Metabolisierung vor Ausscheidung in die Galle
- Keine Interferenzen mit Medikamenten, Hämolyse, Bilirubin oder Hyperlipidämie
- Kein enterohepatischer Kreislauf

Die schnelle Elimination hängt von der Leberdurchblutung ab und gestattet die Kalkulation des hepatischen Blutflusses, der mithilfe der ICG-Clearance berechnet werden kann.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Präanalytik Patient sollte 12 Stunden nüchtern sein und 30 Minuten liegen vor ICG-Injektion.

Analytik Absorptionsphotometrie bei 805 nm (nahe am Absorptionsmaximum von 772 nm).

Referenzbereich – Erwachsene Halbwertszeit <3,5 Minuten.

Indikation Verlaufskontrolle der metabolischen und/oder exkretorischen Kapazität der Leber.

Interpretation Die klinische Aussage reduzierter ICG-Clearance entspricht der des Bromsulphthalein-Tests (▶ **Bromsulphthalein-Test**) und weist auf eine reduzierte funktionelle Leberzellmasse im Rahmen schwerer akuter und chronischer Lebererkrankungen oder auf eine Verminderung der Leberdurchblutung hin.

Diagnostische Wertigkeit Der Test erlaubt keine Differenzierung der zugrunde liegenden Erkrankung. Extrahepatische ► **Einflussgrößen** wie Organdurchblutung, Farbstoffbindung an Serumproteine, Dosierung auf Körpergewicht schwächen die diagnostische Spezifität und Sensitivität des ansonsten klinisch nützlichen ICG-Tests. Gute Korrelation mit dem ► **Child-Turcotte-Pugh-Score** der Leberzirrhose.

Literatur

Brody DH, Leichter L (1979) Clearance tests of liver function. *Med Clin N Am* 63:621–630

Indol

► **Alkaloide**

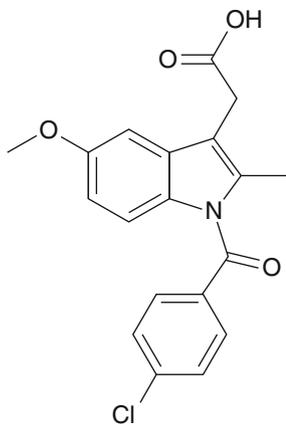
Indometacin

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff indometacin

Definition Analgetikum aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika.

Strukturformel:



Molmasse 357,80 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Die Resorption von Indometacin erfolgt rasch und vollständig bei oraler sowie rektaler Gabe. Die Proteinbindung beträgt 90–93 %. Die Substanz wird sowohl renal als auch biliär eliminiert.

Halbwertszeit 3–11 Stunden (Plasma).

Pathophysiologie Indometacin wird vorwiegend bei rheumatischen Erkrankungen, zur Behandlung der episodischen und chronischen paroxysmalen Hemikranie sowie beim akuten Gichtanfall eingesetzt. Eine Zunahme der Nebenwirkungen (Magen-Darm-Störungen, Kopfschmerz, Schwindel, psychische Veränderungen, Übelkeit) wird bei chronischer Gabe beschrieben und erfordert das Absetzen der Substanz.

Untersuchungsmaterial Serum (S), Plasma (P), Urin.

Analytik HPLC, GC-MS, LC-MS/MS.

Diagnostische Wertigkeit Therapeutischer Bereich (S, P): 0,3–3,0 mg/L; toxisch: >5 mg/L; komatös-letal: >100 mg/L.

Literatur

König H, Hallbach J (2009) Nonopioid analgesics and antirheumatics. In: Külpmann WR (Hrsg) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, S 189–214

Moffat AC, Osselson MD, Widdop B (Hrsg) (2004) *Clarke's analysis of drugs and poisons*, 3. Aufl. Pharmaceutical Press, London/Chicago, S 1133–1135

Indophenolreaktion

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Definition Nachweisverfahren für Paracetamol.

Bewertung Paracetamol wird zu 4-Aminophenol hydrolysiert, das mit *o*-Kresol in ammoniakalischer Lösung einen blauen Indophenolfarbstoff bildet.

Literatur

Hallbach J (1995) Paracetamol. In: Gibitz HJ, Schütz H (Hrsg) *Einfache toxikologische Laboratoriumsuntersuchungen bei akuten Vergiftungen*. VCH, Weinheim, S 190–196

Indoxylschwefelsäure

► **Indikan**

Inductively coupled plasma

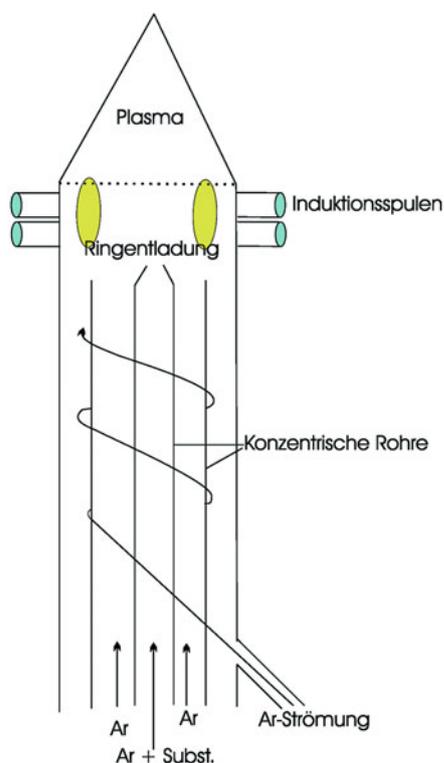
J. Knecht

Synonym(e) ICP

Englischer Begriff inductively coupled plasma

Definition Englischsprachige Abkürzung für ein in der Emissionsspektrometrie und der Plasma-Massenspektrometrie verwendetes Verfahren, bei dem ein im Hochfrequenzfeld ionisiertes Gas (meist Argon) als Atomisierungs- und Anregungsmedium für die Probe dient (s. Abbildung).

Aufbau eines ICP-Plasmabrenners:



Physikalisch-chemisches Prinzip Das Plasma ist ein Gemisch aus freien Elektronen, positiven Ionen und neutralen Teilchen eines Gases, das sich durch ständige Wechselwirkung untereinander und mit Photonen in verschiedenen Energie- bzw. Anregungszuständen befindet. Der Plasmazustand wird auch als vierter Aggregatzustand bezeichnet.

Die Methode des induktiv gekoppelten Plasmas beruht auf der Verwendung eines sehr heißen (ca. 6000–10.000 K) Argonplasmas zur Aufspaltung der chemischen Verbindungen und der Anregung der optischen Emission der zu bestimmenden Elemente.

Die Energieübertragung erfolgt dabei nach der Zündung durch einen Teslafunken durch das in den Kupferspulen

anliegende Radiofrequenzfeld. Freie Elektronen werden nun durch das anliegende Feld beschleunigt und heizen durch Kollision mit den Atomrümpfen das Plasma auf. Bedingt durch die hohe Teilchendichte im Plasma erhitzen sich Plasma und Probenaerosol auf 6000–10.000 K.

Am wichtigsten ist vor allem der Bereich mit einer Anregungstemperatur von ca. 6000 K.

Einsatzgebiet Das induktiv gekoppelte Plasma ist heute wohl eine der wichtigsten Anregungsquellen in der **Atom-spektrometrie**. Man verwendet es für die Anregung von Aerosolen, um die Atome bei der ICP-AES zur Emission zu bringen oder um die Lösungen zu atomisieren bei der ICP-MS (**Plasma-Massenspektrometrie**).

Untersuchungsmaterial Mit dem induktiv gekoppelten Plasma kann man Flüssigkeiten und auch Feststoffe in Atome spalten und diese zur Emission anregen. Meist werden Flüssigkeiten untersucht, da man beim Einbringen von kleinen Feststoffpartikeln oft Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Analysenergebnisse hat.

Instrumentierung Ein Hochfrequenzgenerator induziert ein Hochfrequenzfeld (meist 27 oder 40 MHz) in der aus Kupfer bestehenden Induktionsspule. Da diese außen an den konzentrischen Quarzrohren des Plasmabrenners liegen, kann das Plasma nicht durch Elektroden kontaminiert werden.

Als Plasmagas verwendet man normalerweise Argon, manchmal aber auch aus Kostengründen Stickstoff.

Das Argon sendet als einatomiges Gas ein einfaches Emissionsspektrum aus und kann aufgrund der hohen Ionisierungsenergie von 15,76 eV fast alle Elemente ionisieren. Als Edelgas bildet es keine stabilen Verbindungen zwischen Argon und dem Analyten. Allerdings bilden sich im Plasma einige instabile Verbindungen mit Wasserstoff wie ArH und ArH⁺.

Das eigentliche Plasma wird in der sog. Plasmafackel erzeugt. In das Plasma wird von innen eine Lösung gesprüht. Der Plasmabrenner besteht aus 3 konzentrischen Quarzrohren, wovon das äußere dazu dient, das Plasma aufrecht zu erhalten. Das mittlere dient zum Beschleunigen des Plasma-gases und das innere Rohr dient als Injektorrohr für die Probenlösung.

Das emittierte Spektrum kann entweder in Richtung der Achse (axiale Beobachtung) oder rechtwinklig zur Achse (radiale Beobachtung) abgenommen werden. Bei der radialen Beobachtung ist die Nachweisgrenze etwa um den Faktor 5–10 niedriger als bei der axialen. Gute Spektrometer erlauben die Beobachtung in beiden Richtungen.

Die Probenlösung wird durch eine peristaltische Pumpe in die Mitte des Brenners gebracht. Es ist auch möglich, Aufschlammungen von Feststoffen in Form von Suspensio-

nen in den Plasmabrenner zu bringen. Wenn man Feststoffe direkt analysieren will, kann man die Probe entweder durch Funken (bei elektrisch leitenden Proben) oder durch Verdampfen mit einem Laser in das Plasma bringen.

Spezifität Beim induktiv gekoppelten Plasma handelt es sich um eine Anregungsmethode. Die Spezifität kommt erst durch die mit dem ICP gekoppelten Bestimmungsmethoden wie beispielsweise der optischen Emissionsspektrometrie (OES) oder der ► [Massenspektrometrie \(MS\)](#) zustande.

Sensitivität Die Sensitivität des induktiv gekoppelten Plasmas bezüglich der Atomisierung ist sehr hoch. Die Atomisierungsrate ist beispielsweise bei der Flammenanregung in der Atomemissionsspektrometrie wesentlich kleiner.

Fehlermöglichkeit Durch die hohe Plasmatemperatur ist die Atomisierungsrate nicht so stark von der chemischen Bindungsart der Atome abhängig wie bei der niedrigeren Temperatur einer heißen Flamme. Deshalb ist auch die Matrixempfindlichkeit des ICP geringer.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Wenn Lösungen der zu untersuchenden Substanzen vorliegen, kann man mit einem PC gesteuerten Spektrometer und einem Roboter die Analysen vollmechanisiert durchführen.

Die Kosten sind bei einem induktiv gekoppelten Plasma durch den großen Argonverbrauch recht hoch. Wenn man das Plasma häufig betreibt, kann man die Verbrauchskosten durch den Anschluss an eine Flüssiggasanlage verringern. Im Vergleich zur Flammenemission sind die Kosten (auch ohne Gerätekosten) für ICP-Analysen hoch.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Beim ICP handelt es sich um eine universelle Atomisierungs- und Anregungsmethode für fast alle Flüssigkeiten und, wenn die Partikelgröße gering ist, auch für Feststoffe. Letztere müssen, bevor sie ins Plasma eingebracht werden, erst mithilfe von mechanischer Zerkleinerung in sehr kleine Teilchen übergeführt (bei sog. Slurries = Suspensionen) oder durch einen Laser verdampft werden.

Querverweise ► [Ionisationsmethoden \(Massenspektrometrie\)](#)

Literatur

- Broekaert JAC (2005) Analytical atomic spectrometry with flames and plasmas, 2. Aufl. Wiley-VCH Weinheim
 Montaser A, Golightly DW (Hrsg) (1987) Inductively coupled plasmas in analytical atomic spectrometry. VCH Weinheim

Induktive Statistik

► [Statistik, induktive](#)

Ineffektive Erythropoese

► [Erythropoese, ineffektive](#)

Infektion

W. Stöcker

Englischer Begriff infection

Definition Infektion bezeichnet das Eindringen krankmachender Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) in einen Wirtsorganismus sowie deren Vermehrung.

Beschreibung Die dabei auftretenden Symptome, wie Fieber, Durchfall, Exanthem etc., sind Kennzeichen der Infektionskrankheit. Treten keine sicht- oder messbaren Symptome auf, spricht man von einer inapparenten Infektion. Die Infektion löst eine Reaktion des wirtseigenen Immunsystems aus, dabei setzt der Organismus unspezifische Faktoren (Komplement, Phagozyten, Killerzellen) sowie zelluläre (Lymphozyten) und humorale Effektoren (Antikörper) zur Bekämpfung, Zerstörung oder Eindämmung der Erreger ein. Überwundene Infektionen führen häufig zu einer monate- bis jahrzehntelang andauernden Immunität gegen weitere Infektionen mit demselben Erregertyp. Eine erstmalige Infektion bei einer Schwangeren kann von ihr auf die Leibesfrucht übertragen werden (z. B. Röteln-, Cytomegalie-, Herpes-simplex-Viren oder *Toxoplasma gondii*), was häufig massive Schäden oder den Tod des Fötus zur Folge hat.

Je nach Eintrittsort des Erregers werden enterale, urogenitale, diaplazentare, perkutane oder Inhalationsinfektionen unterschieden. Eine Infektion kann foudroyant, akut, subakut, chronisch, rezidivierend oder latent verlaufen oder persistieren. Der Schweregrad der Erkrankung wird mit den Begriffen latent, subklinisch, klinisch manifest, fulminant, remittierend oder letal beschrieben.

Eine wesentliche Möglichkeit zum Schutz vor Infektionen bieten Schutzimpfungen (► [Impfantikörper](#)) mit abgetöteten oder geschwächten (attenuierten) Erregern oder Virulenzfaktoren, z. B. Impfungen gegen Masern-, Mumps-, Röteln-, VZ-Virus, *Bordetella pertussis*, Diphtherie, Tetanus, *Haemo-*

philus influenzae, Hepatitis-B-Virus, Humanes Papilloma-Virus, Polio-Virus, Pneumokokken, Meningokokken oder Influenza-Virus.

Literatur

Forschungsprogramm Infektion und Immunität, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH. www.helmholtz-hzi.de
Robert-Koch-Institut (Hrsg) (2009) Epidemiologisches Bulletin Nr. 30, Berlin, S. 280

Infektionsstatus

W. Stöcker

Englischer Begriff Infectious state

Definition Der Infektionsstatus ist die Beschreibung des aktuellen infektiologischen Gesundheitszustands einer Person. Er wird durch eine medizinische Visitation der betroffenen Person ermittelt, unter Berücksichtigung anamnestischer Angaben und labordiagnostischer Befunde. Dazu gehören mikrobiologische, molekularbiologische oder serologische Verfahren.

Überprüfungen des Infektionsstatus werden z. B. für arbeitsmedizinische Belange oder im Zusammenhang mit Aus- und Einreisen über Landesgrenzen durchgeführt. Besonders beachtet werden Tuberkulose, Poliomyelitis, infektiöse Hepatitis, Salmonellosen, Paratyphus, Ruhr, Diphtherie, Pertussis und aktuelle Influenza-Erkrankungen.

Entsprechende amtliche Bescheinigungen werden als Gesundheitszeugnisse ausgestellt, die auch Nachweise fachgerecht durchgeführter Schutzimpfungen (Impfstatus) enthalten.

Infektstein

► [Struvit](#)

Inferenzstatistik

► [Statistik, induktive](#)

Influenza-Viren A, B und C

W. Stöcker und C. Krüger

Englischer Begriff influenza viruses A, B, and C

Beschreibung des Erregers Familie: *Orthomyxoviridae*; besteht aus den Gattungen Influenza-Virus A, B und C (Spezies „Influenza-A-Virus“, „Influenza-B-Virus“ und „Influenza-C-Virus“) sowie Isavirus, Quaranjavirus und Thogotovirus. Influenza-A-Viren kommen beim Menschen (Serotypen H1N1, H2N2 und H3N2), bei anderen Säugern und in großer Vielfalt bei Vögeln vor. Die Übertragung zwischen verschiedenen Wirtsspezies ist möglich und ist bedeutend für das Entstehen neuer Virusvarianten. Influenza-B- und -C-Viren treten nur beim Menschen auf. Influenza-Viren zeichnen sich durch eine große genetische Variabilität aus, die auf einer hohen Mutationsfrequenz und einem leichten Genaustausch beruht. Die daraus hervorgehende Antigenvariabilität ist eine Ursache für die charakteristische Epidemiologie der Influenza.

Erkrankungen Influenza-Viren sind die Erreger der Grippe (Influenza). Die Krankheit tritt epidemisch auf, wobei sich die einzelnen Epidemien in ihrem Schweregrad deutlich voneinander unterscheiden. Die Influenza-Viren und die durch sie ausgelösten Erkrankungen sind weltweit verbreitet. Allerdings kommen im Gegensatz zu den anderen Virustypen (insbesondere A) Influenza-C-Viren nur sehr selten als Erreger der Virusgrippe vor, sie rufen eher Bronchopneumonien hervor. Jährlich sind nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 10–20 % der Weltbevölkerung betroffen.

Influenza-Viren dringen über die Schleimhaut der Atemwege, des Mundes und der Augen in den Körper ein. Sie erreichen diese Eintrittsstelle durch Tröpfchen-, Kontakt- oder Schmierinfektion, durch Kotpartikel erkrankter Wirte und Vektoren oder durch Viren auf Hautschuppen, Haaren, Gefieder und Staub. Symptome treten nach einer Inkubationszeit von 1–5 Tagen auf, jedoch können die Viren bereits 2 Tage vor Auftreten der ersten Symptome auf andere Menschen übertragen werden. Da die Krankheitszeichen – Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Husten, Übelkeit – relativ unspezifisch sind, kann Influenza mit vielen anderen akuten Atemwegserkrankungen verwechselt werden. Charakteristisch ist allenfalls die schnelle Ausprägung des Vollbilds der Erkrankung. In der Regel dauern die Symptome 1–2 Wochen an. Es können aber auch Symptome wie Tracheitis, Bronchitis, Pneumonie und Komplikationen wie Myokarditis, Meningitis, Enzephalitis sowie bakterielle Superinfektionen

auftreten. In ihrer schwersten Verlaufsform führt eine Influenza bei Vorerkrankten, Immungeschwächten oder Jugendlichen zu einer primären Lungenentzündung und zum Tod. Die saisonale Influenza gehört zu den Infektionskrankheiten mit der höchsten Sterblichkeit. Das Robert Koch-Institut schätzt die Zahl der jährlichen Influenza-Patienten in Deutschland auf 1–7 Millionen, mit bis zu 20.000 Todesfällen in Jahren schwerer Grippewellen (z. B. Winter 2012/2013). Weltweite Ausbrüche gab es im Jahr 1889 (Subtyp A/H2N2), 1918 (Spanische Grippe, Subtyp A/H1N1), 1957 (Asiatische Grippe, Subtyp A/H2N2), 1968 (Hongkong-Grippe, Subtyp A/H3N2) und 1977 (Russische Grippe, Subtyp A/H1N1).

Grundsätzlich ist eine Impfung gegen die Influenza beim Menschen möglich, und sie gilt als die wirksamste vorbeugende Maßnahme. Allerdings sind Influenza-A-Viren enorm wandlungsfähig, weshalb in der Regel eine jährliche Immunisierung mit einem aktuellen Impfstamm nötig ist. Zur Behandlung einer Infektion mit Influenza-Viren stehen spezifische, antivirale Medikamente zur Verfügung. Diese können bei rechtzeitiger Einnahme die Erkrankung abkürzen und lebensgefährliche Komplikationen bei gefährdeten Patientengruppen eindämmen. Virostatika sollten wegen der möglichen Resistenzentwicklung nur in Ausnahmefällen verabreicht werden. Neben der spezifischen Therapie einer Influenza werden die Beschwerden der Patienten meist nur symptomatisch behandelt.

Analytik Kultur: Influenza-Viren werden in den ersten Tagen nach Krankheitsbeginn aus Nasen-, Rachen- und Bronchialsekret isoliert. Zur Anzucht dienen Hühnereier oder Hundenierenzellen (MDCK-Zellen). Die Identifizierung des Isolats erfolgt mittels Hämadsorptionshemmtest (HADH), direkter Immunfluoreszenz oder ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#).

Direktnachweis: Darstellung der Antigene in infizierten Zellen aus Nasen- und Rachensekret durch direkte Immunfluoreszenz. Der Schnelltest liefert ein Resultat innerhalb von 30 Minuten. Influenza-Viren können auch mittels Reverse-Transkriptase-PCR (▶ [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#)) identifiziert werden.

Serologie: Serumantikörper werden mit ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), indirekter Immunfluoreszenz (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)), Komplementbindungsreaktion, Hämagglutinationshemmtest, ▶ [Neutralisationstest](#) oder Komplementfixierung bestimmt.

Untersuchungsmaterial – Probenstabilität Direktnachweis und Kultur: Nasen-Rachen-Absaugsekret, Rachenspülwasser, Rachenabstriche und andere menschliche Proben (PCR). Die Proben sollten gekühlt transportiert und innerhalb von 6 Stunden (PCR) und 24 Stunden (Kultur, direkte Immunfluoreszenz) analysiert werden.

Serologie: Serum oder Plasma sind für den Nachweis der Antikörper bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

Diagnostische Wertigkeit Durch Anzüchtung und Typisierung isolierter Viren lässt sich überprüfen, welche Influenza-Viren (Influenza A oder B, Serotypen) zu der Erkrankung geführt haben. Da die meisten Menschen während ihres Lebens mehrmals mit Influenza-Viren infiziert werden, ist der Nachweis spezifischer Antikörper kein Beweis für das Vorliegen einer frischen Infektion. Eine retrospektive serologische Diagnose ist durch einen signifikanten (vierfachen) Titeranstieg innerhalb 1–3 Wochen möglich. Das Haupteinsatzgebiet für Antikörpermessungen sind Impftiterkontrollen im Rahmen klinischer Prüfungen.

Literatur

- ICTV 9th Report (2011) Orthomyxoviridae. Current taxonomy (2015). https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-ma-viruses-2011/w/negma_viruses/209/orthomyxoviridae. Zugegriffen am 08.03.2017
- Murphy BR, Webster RG (1996) Orthomyxoviruses. In: Bernard N. Fields, David Mahan Knipe, Peter M. Howley (Hrsg.) *Fields virology*, 3. Aufl. Philadelphia: Lippincott-Raven, S 1397–1445
- Robert-Koch-Institut Berlin (2016) RKI-Ratgeber für Ärzte, 12.12.2016. Influenza (Teil 1): Erkrankungen durch saisonale Influenzaviren. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Influenza_saisonal.html. Zugegriffen am 22.03.2017
- Wilks D, Farrington M, Rubenstein D (Hrsg) (2003) *The infectious disease manual*, 2. Aufl. Weinheim: Wiley-Blackwell, S 344–245

Information-Dependent Acquisition

- ▶ [Data-dependent acquisition](#)

Informationszentren für Vergiftungsfälle

- ▶ [Vergiftungszentralen in Deutschland](#)

Infrarot-Absorptionsspektrometrie/-spektroskopie

- ▶ [Infrarot-Spektrometrie](#)

Infrarotlicht, nahes

► Infrarot-Spektrometrie

Infrarot-Spektrometrie

T. Arndt

Synonym(e) Infrarot-Spektroskopie; IR-Spektrometrie; IR-Spektroskopie; Infrarot-Absorptionsspektrometrie/-spektroskopie; IR-Absorptionsspektrometrie/-spektroskopie

Englischer Begriff infrared spectrometry; infrared spectroscopy; IR spectrometry; IR spectroscopy; infrared absorption spectrometry; infrared absorption spectroscopy; IR absorption spectrometry; IR absorption spectroscopy

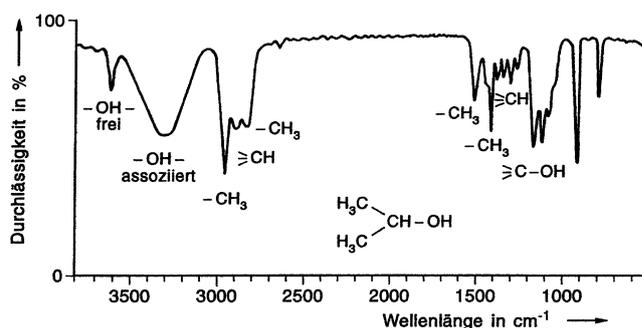
Definition Eine Form der Absorptionsspektrometrie, die Absorptionserscheinungen im Infrarot-Wellenlängenbereich zur Strukturaufklärung von Molekülen sowie zur qualitativen und quantitativen Analyse nutzt.

Physikalisch-chemisches Prinzip In einem Molekül schwingen die Atome um ihre Ruhelage. Die Kombination der einzelnen Atomschwingungen führt zu Molekülschwingungen, deren Frequenz u. a. von der Atommasse, der Bindungsstärke zwischen den Atomen und deren Anordnung im Molekül abhängt. Schwingungen im Grundzustand bezeichnet man als Grundschiebungen, jene im angeregten Zustand als Oberschwingungen. Es gibt Deformationsschwingungen (Änderung der Bindungswinkel, nicht aber der Atomabstände) und Valenzschwingungen (Änderung der Atomabstände, deshalb auch Streckerschwingungen genannt) und Rotationsschwingungen.

Ändert sich das Dipolmoment der Bindung während der Eigenschwingung (sog. IR-aktive Schwingungen) kann diese zusätzlich durch infrarotes Licht angeregt werden. Sind die Frequenzen der Eigenschwingung und jene des eingestrahnten infraroten Lichtes gleich (in Resonanz), kann der Dipol Energie aufnehmen (absorbieren), was zu einer Schwächung des IR-Lichtes (Absorption) führt.

Bestimmte Molekülgruppen absorbieren in charakteristischen IR-Wellenlängenbereichen (Gruppenfrequenzen). Zeichnet man die IR-Absorption einer Probe in Abhängigkeit von der Wellenlänge des eingestrahnten IR-Lichtes auf, erhält man ein

IR-Spektrum. In der folgenden Abbildung ist das IR-Spektrum von 2-Propanol, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$, dargestellt (aus: Latscha et al. 2004).

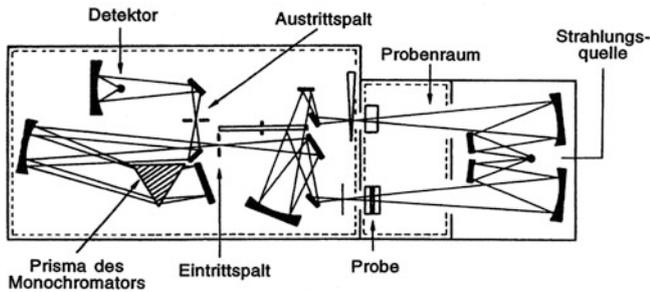


Das Vorliegen von charakteristischen Gruppenfrequenzen und deren Intensität lässt Rückschlüsse auf das Vorhandensein bestimmter Molekülgruppen und deren Anteil am Molekül zu. Dabei sind Absorptionsspektren im Frequenzbereich von $1250\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ für organische Moleküle so charakteristisch, dass dieser Bereich für den Identitätsnachweis herangezogen werden kann (sog. Fingerprint-Gebiet). Kombiniert man die qualitativen (Gruppenfrequenzen) und quantitativen (Absorptionsintensität) Informationen des IR-Spektrums und/oder vergleicht man das Proben-IR-Spektrum mit IR-Spektren von Referenzsubstanzen (Spektrenbibliothek), lässt sich die Identität der Analyte und unter Hinzuziehung geeigneter Kalibrationsfunktionen deren Konzentration in der Probe bestimmen (Details s. Lehrbücher der Physik und Chemie).

Einsatzgebiet Die IR-Spektrometrie wird im klinisch-chemischen Labor für Spezialuntersuchungen wie die Harn-, Nieren- und Gallensteinanalyse, den ^{13}C -Atemtest zum Nachweis einer *Helicobacter-pylori*-Besiedlung des Magens und zur Bestimmung der Fettsäureausscheidung im ► [Stuhl](#) mit NIR-Spektrometrie (NIR = nahes Infrarotlicht) eingesetzt. In der Kriminaltechnik/Toxikologie wird die IR ggf. in Kopplung mit ► [Gaschromatographie](#) zur Strukturaufklärung und Identifizierung von (il)legalen Drogen und Betäubungsmitteln eingesetzt.

Untersuchungsmaterial Gase (Atemluft), Flüssigkeiten (Blut und seine Präparationen), Urin sowie Feststoffe (Stuhl, Pulver).

Instrumentierung IR-Spektrometrie wird mit einem IR-Spektrometer durchgeführt. Folgendes Schema zeigt ein konventionelles Infrarot-Spektralphotometer (aus: Latscha et al. 2004).



Die Proben werden in IR-durchlässigen Beuteln (Gase), Küvetten (oft NaCl-Einkristalle mit Schichtdicken von 0,02–2,0 mm, nicht für NaCl-lösende Stoffe geeignet, Lösungsmittel deshalb gewöhnlich Schwefelkohlenstoff oder Tetrachlorkohlenstoff) oder in KCl- oder KBr-Presslingen („KBr-Tabletten“) vermessen. Gewöhnlich werden Zweistrahl-IR-Spektrometer eingesetzt. Als IR-Quelle dient ein Temperaturstrahler (z. B. aus Keramik [► [Nernst-Stift](#)] oder Silicium-Carbid [► [Globar](#)]). Der IR-Strahl wird in einen Messstrahl (passiert die Küvette mit Probe) und einen Hilfsstrahl zur Untergrundkompensation (passiert eine Küvette ohne Probe) geteilt. Das Verhältnis der Intensitäten des Messstrahls und des ungeschwächten Kompensationsstrahls wird von einem IR-sensitiven Detektor (z. B. Thermoelement) in Abhängigkeit von der Wellenzahl ($1/\lambda$ zumeist in cm^{-1}) und damit direkt proportional zur Energie der Schwingung in Form eines IR-Spektrums aufgezeichnet. Die Quantifizierung beruht auf dem ► [Lambert-Beer-Gesetz](#).

Spezifität Die Spezifität der Methode ist hoch, weshalb sie u. a. zu forensischen Untersuchungen eingesetzt wird.

Sensitivität Die Sensitivität ist stark Analyt- und Matrix-abhängig.

Fehlermöglichkeit Fehler bei der Untersuchung von Feststoffen sind u. a. die inhomogene Verteilung der Probe im KBr-Pressling und/oder ein zu locker geformter Pressling. Verunreinigungen mit Wasser führen zu starken Absorptionen im OH-Valenzschwingbereich ($3700\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$) und können damit zu Fehlzuordnungen zu OH-Gruppen von Alkoholen, Säuren etc. führen.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Die Durchführung und insbesondere Auswertung IR-spektrometrischer Analysen erfordert Erfahrungen. Sie ist deshalb gewöhnlich Speziallaboratorien vorbehalten. Allerdings sind für die in hoher Anzahl anfallenden ^{13}C -Atemtest-Analysen inzwischen weitgehend mechanisierte IR-Spektrometer mit automatischer Analysenberichtserstellung verfügbar.

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die IR-Spektrometrie und ihre Sonderformen wie NIR-Spektrometrie oder Fourier-Transformations-IR-Spektrometrie sind leistungsfähige Methoden der Strukturaufklärung sowie der qualitativen, für Spezialanwendungen auch der quantitativen Analyse. Die o. g. Störungen durch Wasser, als wesentlicher Bestandteil biologischer Proben, sind der größte Hinderungsgrund für einen breiten Einsatz der IR-Spektrometrie im klinisch-chemischen Labor. Sie hat deshalb im klinisch-chemischen und toxikologischen Routinelabor eine untergeordnete Bedeutung.

Literatur

- Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie – Basiswissen III. Springer, Berlin/Heidelberg/New York
 Westphal F, Girreser U, Holz K, Erkens M (2016) Strukturaufklärung und analytische Daten eines ungewöhnlichen MDMA-Derivats. Toxichem Krimtech 83:82–102

Infrarot-Spektroskopie

- [Infrarot-Spektrometrie](#)

Infusionen als Störgrößen

- [Störgrößen](#)

Inhibin

W. Hubl

Synonym(e) [Follikulostatin](#); [X-Hormon](#)

Englischer Begriff inhibin

Definition Inhibin ist ein Glykoprotein mit 2 Untereinheiten (Dimere), der α - und der β -Kette, und gehört zur TGF- β Gruppe der Zytokine. Von der β -Kette existieren 2 Typen (A und B):

- Inhibin A: β -A-Kette
- Inhibin B: β -B-Kette

Inhibin A wird in den Granulosazellen der Frau sowie in der fetoplazentaren Einheit während der Schwangerschaft gebildet. Inhibin B wird sowohl in den Sertoli-Zellen des Mannes als auch in den Granulosazellen der Frau produziert. Es inhibiert und reguliert die FSH-Konzentration der Hypophyse.

Beschreibung Inhibin wurde im Jahr 1931 durch McCullagh entdeckt. Es existieren 2 Inhibintypen, die vorwiegend in den Gonaden produziert werden: Inhibin A in den Granulosazellen der Frau und Inhibin B sowohl in den Granulosazellen als auch in den Sertoli-Zellen des Mannes.

Die Hauptfunktion von Inhibin besteht in der Hemmung der hypophysären Freisetzung von FSH. Zum Zeitpunkt der Geschlechtsdifferenzierung bewirkt Inhibin die Rückbildung der Müller-Gänge (► **Anti-Müller-Hormon**).

Inhibin A Analytik: ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)** (► **Enzymimmunoassay**).

Referenzbereich: 90–327 ng/L (nur bei Frauen relevant).

Inhibin-A-Bestimmungen stellen einen Indikator der Granulosazellfunktion des Ovars dar. Parallel zu der abfallenden Follikelzahl im Verlauf des Lebens werden absinkende Inhibin-A-Konzentrationen gemessen.

Die Inhibin-A-Konzentrationen unterliegen dem Menstruationszyklus. Es werden ansteigende Werte zu Beginn des Zyklus mit einem Maximum zum Ovulationszeitpunkt beobachtet. Danach fallen die Inhibin-A-Werte 1–2 Tage nach der Ovulation ab und steigen erneut 3–6 Tage nach der Ovulation an, um schließlich bis zum Ende des Menstruationszyklus stetig abzufallen.

Inhibin A unterstützt die FSH-Suppression in der Lutealphase des Menstruationszyklus. Andererseits begrenzt Inhibin A die FSH-Stimulation am Ende bzw. zu Beginn eines neuen Menstruationszyklus, die durch abfallende Estradiol- und Progesteronkonzentrationen bewirkt wird.

In der Schwangerschaft wird Inhibin A in der Plazenta synthetisiert und ist in die Regulation der Embryogenese eingeschlossen. Bei fetalen Fehlentwicklungen, wie z. B. einem Down-Syndrom, werden im Serum der Mutter erhöhte Inhibin-A-Werte beobachtet. Aus diesem Grund wird die Inhibin-A-Bestimmung neben AFP, β HCG und Estriol als Quadruple-Test im Screening auf Down-Syndrom im 2. Trimester der Schwangerschaft eingesetzt. Allerdings wird die diagnostische Sensitivität durch Inhibin A nicht wesentlich erhöht, sodass die anderen 3 Parameter im so genannten Triple-Test am häufigsten angewandt werden.

Weitere Indikationen der Inhibin-A-Bestimmung: Ovarialtumoren (Tumormasse), Granulosazell-Adenokarzinome.

Inhibin B Analytik: ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)** (WHO Standard 91/624).

Referenzbereiche:

- Frauen:
 - Prämenopausal: 10–220 ng/L (abhängig von Menstruationszyklus mit einem Maximum zur Ovulation)
 - Postmenopausal: <10 ng/L
- Männer: 100–480 ng/L

Inhibin B wird sowohl in den Sertoli-Zellen des Mannes als auch in den Granulosazellen der Frau gebildet. Es gilt als Indikator einer gestörten Sertoli-Zellfunktion bzw. der Spermatogenese. Es unterliegt einer ausgeprägten Tagesrhythmik mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden und einem Minimum am Nachmittag.

Die Inhibin-B-Konzentration im Serum des Mannes weist eine inverse Korrelation zum FSH auf. Es handelt sich dabei jedoch um keine unabhängigen Faktoren mit unterschiedlicher klinischer Relevanz, sodass die Bestimmung von Inhibin B neben FSH nicht immer zu zusätzlichen Informationen führt.

Die Inhibin-B-Bestimmung wird im Rahmen der Differenzialdiagnose der Azoospermie angewandt. Es korreliert signifikant mit der Samenzellzahl, sodass erniedrigte Inhibin-B-Konzentrationen auf eine Azoospermie als Folge einer gestörten Keimzellproduktion (Spermiogenese) hindeuten und normale Konzentrationen an eine Obstruktion der Samenwege denken lassen. Bei dieser Fragestellung scheint Inhibin B eine höhere diagnostische Relevanz als FSH zu besitzen.

Indikationen mit erniedrigten Inhibin-B-Werten: Kallman-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, bilaterale Orchidektomie.

Literatur

- Holterhus PM (2016) Störungen/Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung. *Frauenheilkunde* up2date 10:139–158
- Holterhus PM, Hiort O (2014) 9. Störungen (Besonderheiten) der Geschlechtsentwicklung. 9.1 Disorders (Differences) of Sex Development. In: Lehnert H (Hrsg) *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 398–413
- Maltaris T, Agorastos T, Beckmann M et al (2010) Ovarielle Reserve und Fertilitätserhalt. *Gynäkol Endokrinol* 8:180–185

Inkomplette Antikörper

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Synonym(e) IgG-Antikörper

Englischer Begriff IgG antibodies

Definition Bezeichnung in der Transfusionsmedizin für Antikörper der IgG-Klasse, die ohne Zusatz von Anti-Humanglobulin nicht in der Lage sind, im Kochsalzmilieu Erythrozyten, die die entsprechenden Antigene tragen, zu agglutinieren.

Beschreibung Aufgrund ihres Verhaltens bei labortechnischen Nachweismethoden werden in Transfusionsmedizin und Immunhämatologie komplette und inkomplette Antikörper unterschieden. Inkomplette Antikörper sind stets Antikörper der IgG-Klasse und können beim Antikörpernachweis im Labor im Kochsalzmilieu Erythrozyten, die die korrespondierenden Antigene auf der Zelloberfläche tragen, nicht direkt, sondern nur nach Zusatz eines Sekundärantikörpers (Anti-Humanglobulin) agglutinieren. ▶ **Komplette Antikörper** hingegen gehören immer der IgM-Klasse an und können direkt die Erythrozyten agglutinieren. Diese unterschiedlichen Eigenschaften von Antikörpern, deren Einteilung in komplette und inkomplette Antikörper rein aufgrund ihres labortechnischen Verhaltens erfolgt, beruht auf den Größenunterschieden von IgM- und IgG-Antikörpern und dem ▶ **Zetapotenzial** der Erythrozyten. Das Zetapotenzial ist eine erythrozytenspezifische Eigenschaft, die dazu führt, dass sich Erythrozyten gegenseitig abstoßen und in physiologischem Milieu einen Abstand zueinander von bis zu 300 Å einhalten. Dieser Abstand kann direkt nur von Antikörpern der IgM-Klasse, die ein Molekulargewicht von ungefähr 900 kDa aufweisen, überbrückt und somit eine Agglutination der Erythrozyten im Reagenzglas herbeigeführt werden. IgG-Antikörper sind aufgrund ihres geringeren Molekulargewichtes von ungefähr 160 kDa nicht in der Lage, direkt den Abstand von 2 Erythrozyten zu überbrücken und somit ohne Zusatz eines vernetzenden Sekundärantikörpers (Anti-Humanglobulin) eine Agglutination zu induzieren. Wichtig ist, dass die Unterscheidung von kompletten und inkompletten Antikörpern lediglich aufgrund ihres Verhaltens bei Nachweismethoden im Labor erfolgt und für die Antikörperwirkung in vivo, die nur über die Antigen-Antikörper-Wechselwirkung bestimmt wird, ohne Bedeutung ist.

Literatur

Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München

Inkretin

▶ **Gastrointestinales Peptid**

Innerklassen-Korrelation

▶ **Korrelationskoeffizient, Intraklass-**

Inosin

H.-D. Haubeck

Englischer Begriff inosine

Definition Inosin ist ein wichtiger Metabolit des Purinstoffwechsels, der über Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure abgebaut wird.

Beschreibung Inosin (Molmasse 268,23 g; Summenformel $C_{10}H_{12}N_4O_5$) wird durch die Purinnukleosidphosphorylase (PNP, EC 2.4.2.1) zu ▶ **Hypoxanthin** und durch die Xanthinoxidase weiter zu ▶ **Xanthin** und ▶ **Harnsäure** abgebaut. Darüber hinaus werden durch die PNP auch Guanosin und Xanthosin zu den entsprechenden Basen abgebaut. Bei dem autosomal rezessiv vererbten PNP-Defekt kommt es zu einem schweren T-Zell-Immundefekt und zu einem komplexen neurologischen Krankheitsbild mit Entwicklungsverzögerung, Ataxia und Spastizität. Die Ursache des T-Zell-Defekts liegt vor allem in der Unfähigkeit aktivierter T-Zellen, Desoxyguanosin abzubauen und dessen Umwandlung zu dGTP. Die exzessiv erhöhten dGTP-Spiegel führen in den T-Zellen zu einer allosterischen Inhibition der Ribonukleotidreduktase, zu einem Missverhältnis der für die DNA- und RNA-Synthese verfügbaren Desoxynukleotide und damit letztlich zu einer Inhibition der DNA-Synthese und Zellproliferation.

Der PNP-Enzymdefekt führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Inosin und Guanosin und einer erhöhten Ausscheidung von Inosin, Guanosin, Desoxyinosin und Desoxyguanosin in den Urin. Die Bestimmung der Inosin- und Guanosinkonzentration kann mit HPLC- und GC-MS-Methoden erfolgen. Der Nachweis des PNP-Enzymdefekts erfolgt mithilfe molekularbiologischer Methoden.

Literatur

Chantin C, Bonin B, Bouliou R et al (1996) Liquid-chromatographic study of purine metabolism abnormalities in purine nucleoside phosphorylase deficiency. Clin Chem 42:326–328

INR

▶ **International Normalized Ratio**

Insektizide, chlorierte Kohlenwasserstoffe

- ▶ Kohlenwasserstoffe, chlorierte insektizide

Inselzell-Amyloidpeptid

- ▶ Amylin

Inselzell-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Pankreasinseln

Insertion

J. Arnemann

Synonym(e) Einbau zusätzlicher Nukleotide

Englischer Begriff insertion

Definition Unter Insertion versteht man in der Genetik den überwiegend pathogenen Einschub von neuen Nukleotiden oder DNA-Sequenzen in einen bestehenden DNA-Abschnitt, aber auch die Einfügung von Chromosomenabschnitten in ein nicht homologes Chromosom.

Beschreibung Die Insertion von wenigen Nukleotiden oder längeren DNA-Sequenzen in einen nicht kodierenden DNA-Abschnitt hat meist keinen pathogenen Effekt, anders jedoch bei kodierenden Abschnitten, bei denen durch eine Insertion der Leserahmen verändert wird. Lässt sich die inserierte DNA-Sequenz durch 3 teilen und damit eine Tripletanordnung erhalten, wird das translatierte Protein oftmals einfach verlängert. Proteindomänen können aber dadurch zerrissen werden und die Funktion des Proteins wird meistens beeinträchtigt. Lässt sich die inserierte DNA-Sequenz jedoch nicht durch 3 teilen, wird die Tripletanordnung zerstört und es kommt zu einer pathogenen Leserasterverschiebung, die oftmals mit einem frühen Stoppcodon einhergeht und zu einer Verkürzung und zum Funktionsverlust des Proteins führt.

Auf chromosomaler Ebene können Replikationsfehler in der Meiose zu Chromosomentranslokationen oder auch zu nicht reziproken singulären Insertionen chromosomaler Abschnitte führen. Während die balanzierten Chromosoment-

ranslokationen meist phänotypisch unauffällig sind, zeigen die unbalanzierten Translokationen oder singulären Insertionen meist eine pathogene Dosiszunahme im Sinne einer partiellen Trisomie und i. d. R. einen auffälligen Phänotyp.

Literatur

Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München

INSTAND e.V.

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien

Definition INSTAND ist eine wissenschaftliche Fachgesellschaft, die die Normung (Standardisierung) medizinischer Bezeichnungen, Methoden und Auswertungen betreibt und als eine von der ▶ Bundesärztekammer beauftragte Referenzinstitution Ringversuche (▶ Ringversuch) zur externen Qualitätssicherung für alle Bereiche der Laboratoriumsmedizin durchführt.

Beschreibung INSTAND ist im Jahr 1966 aus der bereits 1936 gegründeten Hämometerprüfstelle der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) hervorgegangen. Es ist eine wissenschaftliche Fachgesellschaft, die aus dem Zusammenschluss von etwa 300 Wissenschaftlern, wissenschaftlichen Gesellschaften, Diagnostika- und Diagnostikageräteherstellern sowie anderen natürlichen und juristischen Personen, die im oder für das medizinische Laboratorium arbeiten, besteht. Die wesentlichen Aktivitäten von Instand sind:

- Normung (Standardisierung) medizinischer Bezeichnungen, Methoden und Auswertungen zwecks einwandfreier Verständigung unter Ärzten bei Vorsorge, Früherkennung, Diagnostik und Therapieüberwachung
- Als eine von der Bundesärztekammer beauftragte Referenzinstitution betreibt INSTAND eigene Referenzlaboratorien und führt seit 1968 Ringversuche zur externen Qualitätssicherung in allen Bereichen der Laboratoriumsmedizin durch (gegenwärtig über 65 verschiedene Ringversuche)
- Wissenschaftliche Bearbeitung von Referenzmethodenwerten, wobei gaschromatographische und massenspektrometrische Methoden vorzugsweise eingesetzt werden
- Veranstaltung wissenschaftlicher Tagungen und Herausgabe wissenschaftlicher Publikationen

Die genannten Aktivitäten werden in Kooperation mit verschiedenen nationalen und internationalen Institutionen und Vereinigungen durchgeführt. Organe von INSTAND sind neben Vorstand und Mitgliederversammlung ein wissenschaftlicher Beirat und ein von der Bundesärztekammer benannter Ringversuchsleiter.

Adresse der Geschäftsstelle:

Institut für Standardisierung und Dokumentation im Medizinischen Laboratorium e.V.

INSTAND e.V.

Ubierstr. 20

D-40223 Düsseldorf

Tel.: 0211 1592130

Fax: 0211 15921330

E-mail: instand@instand-e.v.de

Literatur

www.instand-ev.de

Institut für Standardisierung und Dokumentation im Medizinischen Laboratorium e.V.

► [INSTAND e.V.](http://www.instand-ev.de)

Insulin

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff insulin

Definition Zentraler Regulator des plasmatischen und zellulären Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels.

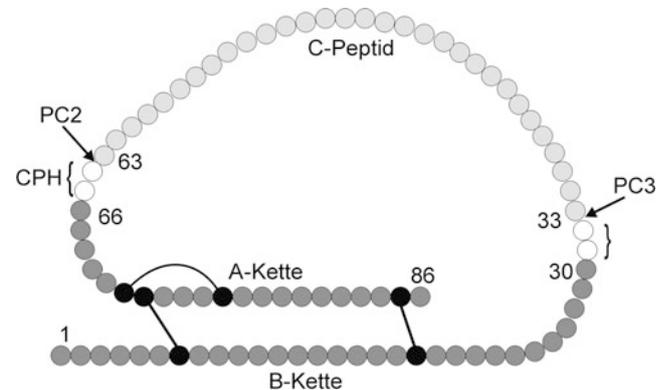
Struktur Heterodimer aus A- (21 Aminosäuren) und B-Kette (30 Aminosäuren), die über zwei Disulfidbrücken verknüpft sind.

Molmasse 5808 Da.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Insulin wird als 110 Aminosäuren langes Präproprotein in den pankreatischen β -Zellen synthetisiert. Die 24 Aminosäuren Leadersequenz wird kotranslational abgespalten. Proinsulin (86 Aminosäuren) wird in den sekretorischen Granula proteolytisch zu Insulin prozessiert (s. Abbildung). Daran sind die Carb-

oxyptidase H sowie die Prohormonkonvertasen 2 und 3 beteiligt. Aminosäuren 1–30 des Proinsulins entsprechen der B-Kette des reifen Insulins, Aminosäuren 66–86 der A-Kette. Aminosäuren 33–63 bilden das C-Peptid.

In der folgenden Abbildung ist die Struktur von Proinsulin und Insulin dargestellt. Die dunkelgrauen Kreise symbolisieren die Aminosäuren des Insulins, die hellgrauen die des C-Peptids. Die weißen Kreise stehen für Aminosäuren, die bei der Prozessierung abgespalten werden. Die schwarzen Kreise repräsentieren Cysteinreste:



Nach der Sekretion in die Pfortaderzirkulation wird etwa die Hälfte des Insulins in der Leber direkt abgefangen. Der Rest wird überwiegend in der Niere abgebaut. Wegen des fehlenden ► [First-pass-Effekts](#) erreichen Proinsulin und die anderen Insulinvorstufen zusammen ca. 20–25 % der Insulin-konzentration.

Halbwertszeit 3–5 Minuten.

Funktion – Pathophysiologie Insulin stimuliert die Aufnahme von Glukose in Zellen, vor allem Muskelzellen und Adipozyten. Dafür sind Glukosetransporter erforderlich, die durch die Insulin-induzierte Signalkaskade an die Zellmembran transloziert werden. Insulinmangel oder verminderte Ansprechbarkeit des Insulinrezeptors auf Insulin führen zu Störungen des Glukose- und Fettstoffwechsels. Sie sind die Ursache des Diabetes mellitus Typ 1 und 2. Eine inadäquat hohe Insulinproduktion führt zu Hypoglykämien.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma (EDTA, Heparin).

Probenstabilität Insulin ist im Vollblut bei Raumtemperatur bis zu 24 Stunden stabil; nach Zentrifugation ist Insulin für bis zu 3 Tage bei Raumtemperatur stabil. Bei 4 °C verlängern sich die Zeiten auf 1 bzw. 2 Wochen. Bei –20 °C ist Insulin mindestens über mehrere Monate stabil.

Analytik ► [Radioimmunoassay](#), ► [Enzymimmunoassay](#) und eine Reihe proprietärer immunometrischer Testformate sind

kommerziell verfügbar. Praktisch alle Assays haben relevante Kreuzreaktivitäten mit Insulinvorstufen.

Konventionelle Einheit mU/L.

Internationale Einheit pmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit Der Umrechnungsfaktor ist abhängig von der Standardisierung des Assays und damit vom Hersteller. Meist entspricht 1 mU etwa 6–7,5 pmol.

Referenzbereich – Erwachsene Referenzwerte sind testabhängig, da unterschiedliche Kreuzreaktivitäten mit einzelnen Vorstufen des Insulins bestehen.

Nüchtern: <5–10 mU/L.

Referenzbereich – Kinder S. Erwachsene.

Indikation Indikation ist meist die Abklärung von Hypoglykämien. Bei der Diagnostik des Diabetes ist Insulin in aller Regel nur für Studienzwecke und wissenschaftliche Fragestellungen von Interesse. Daneben kann die Insulinbestimmung für die Einschätzung der residualen β -Zellfunktion von Interesse sein.

Interpretation Für die angegebenen Indikationen sind meist Funktionsteste erforderlich, deren Interpretation dort (► [Hungrerversuch](#), ► [Glukosetoleranztest](#), [intravenös](#)) beschrieben ist. Insulinantikörper, die z. B. beim Typ-I-Diabetes auftreten, stören die Analytik und sollten durch Fällung mit Polyethylenglykol entfernt werden. Kreuzreaktivitäten mit ► [Proinsulin](#) und anderen Insulinvorstufen sind zu berücksichtigen.

Diagnostische Wertigkeit Der Nachweis einer inadäquat hohen Insulinkonzentration im Hungerversuch ist der entscheidende Test zum Nachweis eines Insulinoms. Die Bestimmung der Insulinreserve und Insulinsensitivität gewinnt zunehmend Bedeutung in der Betreuung von Diabetikern.

Literatur

Miller WG, Thienpont LM, van Uytendaele K et al (2009) Toward standardization of insulin immunoassays. Clin Chem 55:1011–1018
Sapin R (2003) Insulin assays: previously known and new analytical features. Clin Lab 49:113–121

Insulinähnlicher Wachstumsfaktor I

► [Insulin-like growth factor I](#)

Insulin-Autoantikörper

► [Autoantikörper gegen Insulin](#)

Insulin-Hypoglykämie-Test

W. Hubl

Synonym(e) ACTH-/Kortisol-Stimulation; IHT

Englischer Begriff insulin hypoglycemia test; ACTH/cortisol stimulation

Definition Funktionstest zur Prüfung der Funktionalität des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindensystems.

Durchführung

- Patient muss nüchtern sein
- 6–9 Uhr: sicheren venösen Zugang mit Braunüle setzen
- Erste Blutentnahme für die Bestimmung des Basalwertes für ACTH bzw. Kortisol bzw. HGH und einer Bed-side-Glukosemessung
- Applikation von 0,1 IU/kg KG als Bolus i.v. Normalinsulin
- Weitere Blutentnahmen nach: 15, 30, 45, 60 und 90 Minuten zur Bestimmung von ACTH, Kortisol bzw. HGH und Glukose

Die Blutglukosekonzentration sollte auf mindestens 50 % des Basalwerts gesenkt werden. Es sollte zu leichten Hypoglykämiesymptomen kommen (Schwitzen, Hungergefühl, Blässe, Schwindel etc.).

Achtung: Der Test sollte stationär unter ständiger Anwesenheit eines Arztes erfolgen! Eine 40 %ige Glukoselösung ist bereit zu halten, damit bei schweren Hypoglykämiesymptomen der Test sofort unterbrochen werden kann.

Fehlerquellen: unzureichende Hypoglykämie.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen EDTA-Plasma für ACTH (► [Adrenokortikotropes Hormon](#)), ► [Kortisol](#) und HGH, EDTA-Fluorid-Blut für ► [Glukose](#).

Analytik ► [Immunoassay](#) für ACTH, Kortisol und HGH.

Referenzbereich – Erwachsene

- Glukose sollte unter 50 % des Basalwerts absinken
- ACTH-Anstieg auf >150 % bzw. auf >33 pmol/L
- Kortisol-Anstieg auf >150 % bzw. auf >550 nmol/L

Referenzbereich – Kinder

- Glukose sollte unter 50 % des Basalwerts absinken
- ACTH-Anstieg auf >150 % bzw. auf >33 pmol/L
- Kortisol-Anstieg auf >150 % bzw. auf >550 nmol/L

Indikation

- Überprüfung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Funktion
- Verdacht auf eine hypothalamische Nebennierenrindeninsuffizienz
- In Ausnahmefällen auch zur Sicherung der Diagnose eines Cushing-Syndroms geeignet
- Verlaufskontrolle nach chirurgischer Entfernung eines ACTH-produzierenden Hypophysenadenoms
- Verdacht auf Wachstumshormonmangel

Kontraindikation(en) Epilepsie, koronare Herzerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheit, zerebrale Durchblutungsstörungen.

Nebenwirkung(en) Schwere Hypoglykämiesymptome (Somnolenz, Stupor, zerebrale Krampfanfälle) sind Abbruchkriterien.

Interpretation Interpretation der Analyseergebnisse:

ACTH-Konzentration (ng/L)	Kortisol-Konzentration (nmol/L)	HGH-Konzentration (µg/L)	Interpretation
<150	<550		Störung des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems
<150	<550	<10	Hypothalamus-Hypophysen-Insuffizienz
		<10	Wachstumshormonmangel

Die dosierte Erzeugung einer Hypoglykämie mithilfe von Insulingaben bewirkt eine starke Aktivierung des Hypothalamus zur Sekretion von ► **Kortikotropin-Releasing-Hormon** (CRH), weil ein Abfall der Glukosekonzentration zu einem Energiemangel im Gehirnstoffwechsel führt. Die verstärkte CRH-Sekretion stimuliert die Sekretion von adrenokortikotropem Hormon (ACTH; ► **Adrenokortikotropes Hormon**) im Hypophysenvorderlappen und sekundär die ► **Kortisol**-Produktion in der Nebennierenrinde. Der Test dient somit zur Überprüfung dieses Systems.

Bei Patienten mit einer Schädigung im Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System bleibt diese Konzentrationserhöhung von ACTH bzw. Kortisol aus.

Die Hypoglykämie stimuliert zusätzlich die Sekretion des Wachstumshormons (HGH; ► **Wachstumshormon**), sodass dieser Test auch zur Diagnose eines Wachstumshormonmangels eingesetzt werden kann.

Literatur

- Mönig H, Harbeck B, Domm C et al (2014) Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Lehnert H (Hrsg) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme-Verlag, Stuttgart, S 642–690
- Petersenn S, Quabbe HJ, Schöfl C et al (2010) Sinnvolle Hypophysenstimulationstests. Dtsch Ärztebl 107:437–443

Insulin-like growth factor I

M. Bidlingmaier

Synonym(e) IGF-I; IGF-1; **Insulinähnlicher Wachstumsfaktor I**; **Somatomedin C**

Englischer Begriff IGF-I; veraltet auch: somatomedin C

Definition ► **Wachstumshormon**-abhängig synthetisiertes Peptidhormon mit hoher Sequenzhomologie zum ► **Pro-insulin**, Regulator des somatischen Wachstums, zudem anabole, insulinähnliche und mitogene Effekte. Es findet sich auch die Schreibweise mit arabischer „1“. Arabische Ziffern sind in der Terminologie aber eigentlich nur bei den IGF-Bindungsproteinen vorgesehen. Veraltet auch: Somatomedin C.

Struktur Peptid mit 70 Aminosäureresten, 3 intramolekulare Disulfidbrücken.

Molmasse 7647 Da.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination ► **Wachstumshormon** stimuliert in der Leber die Synthese und Sekretion von IGF-I. Ca. 70 % des zirkulierenden IGF-I sind hepatischen Ursprungs, daneben wird es jedoch auch in vielen Geweben als lokal auto- bzw. parakrin wirksamer Faktor produziert. In Zirkulation ist IGF-I zu über 95 % an verschiedene Bindungsproteine gebunden. Unter den bislang identifizierten 6 hochaffinen IGF-Bindungsproteinen (IGFBP) ist das ► **Insulin-like growth factor binding protein-3** (IGFBP 3) quantitativ am wichtigsten. Der Komplex aus IGF-I und IGFBP 3 bildet seinerseits zusammen mit einem weiteren spezifischen Bindungsprotein, der sog. säurelabilen Untereinheit („acid labile subunit“, ALS), einen Ternärkomplex. Das Zusammenspiel von IGF-I und seinen Bindungsproteinen

reguliert höchst komplex die Halbwertszeit, aber auch die Bioverfügbarkeit von IGF-I. Insgesamt ist die Halbwertszeit des Gesamt-IGF-I wesentlich länger als die Halbwertszeit von Wachstumshormon, im Gegensatz zu diesem erfolgt die Sekretion tonisch und unterliegt auch keiner ausgeprägten zirkadianen Rhythmik (s. ► [Circadiane Rhythmik](#)). Seine Wirkung erzielt IGF-I über den membranständigen IGF-I-Rezeptor, zu dem es eine wesentlich höhere Affinität hat als das strukturverwandte ► [Insulin](#). Die Elimination des freien IGF-I erfolgt vor allem renal.

Halbwertszeit Freies IGF-I <30 Minuten, proteingebunden 20–30 Stunden.

Pathophysiologie IGF-I ist der Hauptvermittler der Wachstumshormonwirkung beim longitudinalen Wachstum. Ein primärer IGF-I-Mangel ist seltener als ein Wachstumshormonmangel, jedoch als Ursache von Minderwuchs ebenso beschrieben wie Mutationen im IGF-I-Rezeptor oder weiter distal in der Signaltransduktion. Die zirkulierende IGF-I-Konzentration im Serum reflektiert im Wesentlichen die hepatische Wachstumshormonwirkung und ist damit ein Indikator der hypophysären Wachstumshormonsekretion. So finden sich beim wachstumshormonproduzierenden Hypophysenadenom (Gigantismus oder Akromegalie) erhöhte, beim hypophysären Wachstumshormonmangel niedrige IGF-I-Konzentrationen. Unabhängig davon tritt ein erniedrigtes IGF-I-Konzentration auch bei Malnutrition, Malabsorption, Niereninsuffizienz und schlecht eingestelltem Diabetes auf.

Aufgrund der starken mitogenen Wirkung wird eine Rolle in der Pathogenese von Tumoren diskutiert.

Therapeutisch kommt rekombinantes IGF-I in der Therapie des Minderwuchses aufgrund eines Defekts des Wachstumshormonrezeptors (Laron-Syndrom) zum Einsatz.

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma.

Probenstabilität Bis 48 Stunden bei Raumtemperatur, eingefroren (–20 °C) mehrere Jahre.

Analytik Immunoassay. Neuerdings auch Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie.

Analytische Methoden sollten gegen den Internationalen Standard 02/254 kalibriert sein. Der Ausschluss der Interferenz von Bindungsproteinen ist entscheidend für die Qualität der analytischen Methoden.

Konventionelle Einheit ng/mL.

Internationale Einheit nmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit 1 ng/mL = 0,1307 nmol/L.

Referenzbereich Die Messergebnisse sind stark von der verwendeten Assaymethodik abhängig. Daher müssen Referenzbereiche methodenspezifisch validiert sein. Als Beispiel seien Referenzbereiche auf Basis einer Population von über 15.000 Personen angegeben (Referenz s. Literatur).

IGF-I-Referenzintervalle, Frauen:

Alter (Jahre)	2,5. Perzentile (ng/mL)	50. Perzentile (ng/mL)	97,5. Perzentile (ng/mL)
0*	18	59	126
1	20	62	132
2	22	69	145
3	26	79	164
4	31	91	188
5	36	105	214
6	42	119	240
7	49	135	270
8	57	154	305
9	67	179	349
10	80	207	400
11	93	236	453
12	105	263	499
13	116	284	533
14	123	296	552
15	127	300	554
16	128	296	542
17	125	285	517
18	121	270	486
19	114	253	451
20	108	235	416
21–25	93	196	342
26–30	78	159	270
31–35	73	145	243
36–40	69	136	227
41–45	62	122	204
46–50	57	115	195
51–55	53	110	190
56–60	46	98	172
61–65	42	94	169
66–70	38	89	163
71–75	37	88	165
76–80	35	87	165
81–85	34	89	172
86–90	34	90	178

*Nabelschnurblut

IGF-I-Referenzintervalle, Männer:

Alter (Jahre)	2,5. Perzentile (ng/mL)	50. Perzentile (ng/mL)	97,5. Perzentile (ng/mL)
0*	27	77	157
1	30	83	167
2	34	93	184

(Fortsetzung)

Alter (Jahre)	2,5. Perzentile (ng/mL)	50. Perzentile (ng/mL)	97,5. Perzentile (ng/mL)
3	39	104	205
4	44	116	225
5	50	128	246
6	56	140	267
7	63	155	292
8	72	173	323
9	84	196	362
10	97	223	407
11	112	252	454
12	126	279	499
13	139	301	533
14	148	314	551
15	152	319	554
16	153	315	542
17	151	305	521
18	146	292	494
19	140	276	463
20	133	259	430
21–25	115	217	355
26–30	98	177	282
31–35	88	156	246
36–40	83	148	233
41–45	75	136	216
46–50	67	126	205
51–55	61	119	200
56–60	54	113	194
61–65	49	106	188
66–70	47	106	192
71–75	41	97	179
76–80	37	91	172
81–85	34	86	165
86–90	32	85	166

*Nabelschnurblut

Referenzbereich – Kinder Referenzbereiche bei Kindern und Adoleszenten sind neben dem chronologischen Alter auch vom Stadium der Pubertätsentwicklung abhängig. Insbesondere bei verzögerter oder beschleunigter Pubertätsentwicklung kann die Anwendung von nach Tanner-Stadien untergliederten Referenzbereichen sinnvoll sein (s. Literatur).

IGF-I-Referenzintervalle nach Tanner-Stadien:

Geschlecht	Tanner-Stadium	Altersbereich	2,5. Perzentile (ng/mL)	50. Perzentile (ng/mL)	97,5. Perzentile (ng/mL)
Männlich	I	6,1–12,9	81	160	255
	II	8,1–14,8	106	277	432
	III	10,9–16,0	245	407	511
	IV	12,4–17,1	223	439	578
	V	13,5–20,0	227	356	518

(Fortsetzung)

Geschlecht	Tanner-Stadium	Altersbereich	2,5. Perzentile (ng/mL)	50. Perzentile (ng/mL)	97,5. Perzentile (ng/mL)
Weiblich	I	5,8–12,1	86	188	323
	II	9,3–14,1	118	247	451
	III	9,3–15,1	258	383	529
	IV	11,8–16,6	224	378	589
	V	12,5–19,9	188	339	512

Indikation

- Wachstumshormonmangel bei Kindern und Erwachsenen
- Akromegalie, Gigantismus

Interpretation S. Pathophysiologie und Referenzbereiche.

Diagnostische Wertigkeit Gegenüber dem pulsatil ausgeschütteten Wachstumshormon kann IGF-I in einer einzelnen Probe als generellerer Indikator der integrierten Wachstumshormonsekretion herangezogen werden. Allerdings ist die starke Altersabhängigkeit zu beachten. Bei Kindern ist ein niedriger IGF-I-Wert von höherer diagnostischer Spezifität als beim Erwachsenen, IGF-I eignet sich jedoch nicht als alleiniger biochemischer Marker bei der Diagnose eines Wachstumshormonmangels.

Literatur

Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, et al (2014) Reference intervals for insulin-like growth factor-I (IGF-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* 99(5):1712–1721

Clemmons DR (2011) Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem* 57(4):555–559

Insulin-like growth factor binding protein-3

M. Bidlingmaier

Synonym(e) IGFBP 3

Englischer Begriff IGFBP 3

Definition ▶ **Wachstumshormon**-abhängig synthetisiertes Bindungsprotein, das in der Zirkulation die Halbwertszeit von IGF-I (▶ **Insulin-like growth factor I**) verlängert.

Struktur Protein mit 264 Aminosäureresten, unterschiedlich stark glykosyliert.

Molmasse 29.480 Da (nicht glykosylierte Form) bzw. 54 kDa (glykosylierte Form).

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Wie sein Ligand IGF-I wird das IGFBP 3 ▶ **Wachstumshormon**-abhängig in der Leber synthetisiert und sezerniert. Zudem findet sich eine hohe Expression in Niere, Magen, Plazenta und Uterus, aber auch andere Gewebe produzieren und sezernieren lokal IGFBP 3. Es ist das quantitativ bedeutendste der bislang identifizierten 6 hochaffinen IGF-Bindungsproteine. Hauptfunktion in Zirkulation ist die Verlängerung der Halbwertszeit des IGF-I, die durch die Bildung eines Ternärkomplexes aus IGF-I, IGFBP 3 und der sog. säurelabilen Untereinheit („acid labile subunit“, ALS) ermöglicht wird. Allerdings werden zunehmend auch IGF-I-unabhängige Effekte des IGFBP 3 entdeckt, z. B. in der Tumorbologie. IGFBP 3 wird von verschiedenen Proteasen gespalten, die Fragmente scheinen jedoch oft eine IGF-bindende Kapazität zu behalten.

Pathophysiologie Wachstumshormon stimuliert neben der hepatischen Synthese von IGF-I auch die von IGFBP 3 und ALS. Daher finden sich in aller Regel gleichsinnige Veränderungen der Konzentrationen von IGF-I und seinen Bindungsproteinen. Bei Akromegalie und Gigantismus sind die Konzentrationen von IGFBP 3 hoch, bei Wachstumshormonmangel niedrig. Anders als für IGF-I und ALS sind bislang keine klinisch relevanten Mutationen des IGFBP-3-Gens beschrieben.

Zunehmend werden auch IGF-I-unabhängige Effekte des IGFBP 3 entdeckt, z. B. in der Tumorbologie. Hierbei scheint die lokale, nicht hypophysär gesteuerte Expression und Regulation wichtig zu sein.

Untersuchungsmaterial Serum, Plasma.

Probenstabilität Bis 48 Stunden bei Raumtemperatur, eingefroren (–20 °C) mehrere Jahre.

Analytik Immunoassay. Die analytischen Methoden sind gegen unterschiedliche, hinsichtlich Glykosilierungsgrad nicht einheitliche Präparationen kalibriert.

Konventionelle Einheit ng/mL.

Internationale Einheit nmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit 1 ng/mL = 0,03478 nmol/L.

Referenzbereich – Erwachsene Die Messergebnisse sind stark von der verwendeten Assaymethodik abhängig. Daher müssen Referenzbereiche methodenspezifisch validiert sein. Wie die IGF-I-Konzentrationen sind auch die Konzentrationen des IGFBP 3 mit zunehmendem Alter niedriger, daher müssen Referenzbereiche das Alter berücksichtigen. Hingegen spielen Geschlechtsunterschiede beim Erwachsenen klinisch eine untergeordnete Rolle.

Referenzbereich – Kinder Die Messergebnisse sind stark von der verwendeten Assaymethodik abhängig. Daher müssen Referenzbereiche methodenspezifisch validiert sein. Referenzbereiche bei Kindern und Adoleszenten sind abhängig vom genauen Alter sowie der Pubertätsentwicklung, wobei die Amplitude der Veränderungen etwas geringer ist als beim IGF-I. Laboratorien müssen entsprechend detaillierte, validierte Referenzbereiche vorhalten.

Indikation

- Wachstumshormonmangel bei Kindern und Erwachsenen
- Akromegalie, Gigantismus

Interpretation S. Pathophysiologie und Referenzbereiche.

Diagnostische Wertigkeit In den meisten Fällen zeigen die IGFBP-3-Konzentrationen dieselben Veränderungen wie die IGF-I-Konzentrationen, ein diagnostischer Mehrwert konnte bislang nicht eindeutig belegt werden. Traditionell erfolgt die Messung häufiger im pädiatrischen Bereich. Nachdem IGFBP 3 hinsichtlich der mitogenen Effekte des IGF-I als protektiver Faktor gilt, wird in manchen Zentren die Messung im Rahmen einer Therapie mit Wachstumshormon unter Sicherheitsaspekten durchgeführt.

Literatur

- Firth SM, Baxter RC (2002) Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 23(6):824–854
- Friedrich N, Wolthers OD, Arafat AM, Emeny RT, Spranger J, Roswall J, Kratzsch J, Grabe HJ, Hübener C, Pfeiffer AF, Döring A, Biellohuby M, Dahlgren J, Frystyk J, Wallaschofski H, Bidlingmaier M (2014) Age- and sex-specific reference intervals across life span for insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) and the IGF-I to IGFBP-3 ratio measured by new automated chemiluminescence assays. *J Clin Endocrinol Metab* 99(5):1675–1686

Insulinoma-assoziiertes Antigen 2

- ▶ [Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2](#)

Insulinom-Funktionstest

- ▶ [Tolbutamid-Test](#)

Insulinom-Index

- ▶ [Index, insulinogener](#)

Insulin promoter factor-1

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) [Glukosesensitiver Faktor; IPF-1](#)

Englischer Begriff insulin promoter factor-1

Definition Homeobox-Domain-Transkriptionsfaktor, der die Insulin- und Somatostatinexpression in Pankreas und Duodenum reguliert. Daneben relevant für die Pankreasentwicklung.

Molmasse 30,8 kDa.

Beschreibung Defekte von IPF-1 sind eine seltene Ursache des „maturity onset diabetes of the young“ (MODY), der auch als Typ-IV-MODY bezeichnet wird. Die Defekte gehen mit einer gestörten Regulation der Genexpression bei der Entwicklung von pankreatischen β -Zellen und deren Funktion einher.

Literatur

Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS (2001) Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 345:971–980

Insulin-Resistenzindex (IR)

- ▶ [Homeostasis Model Assessment](#)

Insulinrezeptor

K. J. Lackner und D. Peetz

Englischer Begriff insulin receptor

Definition Zellmembranrezeptor für Insulin.

Beschreibung Der Insulinrezeptor gehört zur Familie der Rezeptortyrosinkinasen. Er wird als Vorläuferprotein synthetisiert, das in eine α - und β -Untereinheit gespalten wird. Der reife Rezeptor ist ein Tetramer aus je 2 α - und β -Untereinheiten. Insulinbindung führt zur Aktivierung der β -Untereinheit mit Transphosphorylierung mehrerer Tyrosinreste. Dies führt zu Tyrosinkinaseaktivität gegenüber Insulinrezeptorsubstraten (IRS) und Aktivierung einer komplexen Signalkaskade.

Literatur

De Meyts P (2016) The insulin receptor and its signal transduction network. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K et al (Hrsg) *Endotext* (Internet). MD Text.com, Inc., South Dartmouth

Integrine

H.-D. Haubeck

Englischer Begriff integrins

Definition Integrine gehören zur Familie der Zelladhäsionsmoleküle und sind als Rezeptoren für die Bindung der Zellen untereinander und an die Extrazellulärmatrix verantwortlich.

Beschreibung Integrine bestehen aus jeweils 2 nicht kovalent verbundenen Transmembranglykoproteinen. Durch die Assoziation von 14 α - und 8 β -Ketten werden mehr als 20 Integrine gebildet. Die α - und β -Ketten bestehen jeweils aus einer großen ($\alpha > 100$ kDa, $\beta > 70$ kDa) N-terminalen extrazellulären Domäne und kurzen Transmembran- und zytoplasmatischen Domänen. Während die extrazelluläre Domäne an spezifische Komponenten der Extrazellulärmatrix oder Liganden auf anderen Zellen bindet, verankert die zytoplasmatische Domäne die Integrine am Zytoskelett. Die Affinität der Integrine für ihre Liganden kann von den Zellen reguliert werden. Diese „Aktivierung“ der Integrine ist vor

allem bei den Leukozyten- und Thrombozyten-Integrinen für die Interaktion mit Liganden bzw. anderen Zellen wichtig. Für die Bindung der Liganden, die z. T. über spezifische Peptidsequenzen (z. B. Arg-Gly-Asp bzw. RGD) erfolgt, sind zweiwertige Ionen, u. a. Ca^{2+} oder Mg^{2+} , erforderlich. Durch die Bindung der Integrine an ihre Liganden wird auch das Verhalten der Zellen, z. B. Form, Polarität, Bewegung und Differenzierung beeinflusst. Hieran sind verschiedene Signaltransduktionswege, z. B. der Phosphatidyl-Inositol-Weg, beteiligt. Einige Integrine binden spezifisch an bestimmte Makromoleküle der Extrazellulärmatrix, z. B. Laminin, während andere zahlreiche Liganden binden, z. B. kann Integrin $\beta 1$ mit 12 α -Ketten Dimere bilden, die vor allem als Rezeptoren für Kollagene, Laminine, Tenascine und Fibronectin dienen. Eine zweite Subgruppe bilden die α_v -Integrine, die überwiegend Fibronectin und Vitronectin binden. $\beta 2$ -Ketten, die mit verschiedenen α -Ketten Dimere bilden, werden dagegen nur auf der Oberfläche von Leukozyten exprimiert, z. B. $\alpha_L\beta 2$ -Integrin (LFA-1, CD11a/CD18) und $\alpha_M\beta 2$ -Integrin (Mac-1, CD11b/CD18, Komplementrezeptor CR3) und sind für die Fähigkeit dieser Zellen, Infektionen zu bekämpfen, von entscheidender Bedeutung. Ein $\beta 2$ -Integrin-Defekt führt dementsprechend bei Patienten mit Leukozyten-Adhäsionsmangel zu rezidivierenden Infekten. Bei Patienten mit einer Thrombasthenie Glanzmann, dem ein Defekt der $\beta 3$ -Integrine, u. a. das auf Thrombozyten exprimierte Fibrinogen-bindende $\alpha_{IIb}\beta 3$ -Integrin, zugrunde liegt, kommt es dementsprechend zu schweren Blutungen.

Der Nachweis der Expression der Leukozyten- und Thrombozyten-Integrine kann über die Durchflusszytometrie (FACS) erfolgen.

Literatur

Liddington RC, Ginsberg MH (2002) Integrin activation takes shape. *J Cell Biol* 158:833–839

Intelligentes Skalpell

► [iKnife](#)

Interaktion

D. Meißner und T. Arndt

Synonym(e) [Wechselwirkung, von Spurenelementen](#)

Englischer Begriff interaction

Definition Als Interaktion wird die Wechselwirkung oder gegenseitige Beeinflussung zwischen zwei oder mehreren Stoffen bezeichnet.

Beschreibung Der Begriff Interaktion wird vorwiegend auf Medikamente und Spurenelemente angewendet. Bei Medikamenten bedeutet er die wechselseitige Beeinflussung hinsichtlich der quantitativen oder qualitativen pharmakologischen Wirkung. Bei ► [Spurenelemente](#) bedeutet er die chemische oder biologische Wechselwirkung zwischen einzelnen Spurenelementen oder zwischen Spurenelementen und anderen Stoffen. Betroffen können Absorption, Verteilung im Organismus, Speicherung, Ausscheidung und/oder die biochemische Funktion der Spurenelemente sein. Die Interaktion kann dazu führen, dass Überschuss an einem Element zu Mangel an einem anderen führt und umgekehrt (z. B. Cu/Zn, Cu/Fe, Hg/Se) und wird z. B. bei der Therapie der ► [Quecksilber](#) mit ► [Selen](#) ausgenutzt. Die Interaktion ist bei der Interpretation der Laborwerte zu beachten, sie kann die Ursache von Fehlinterpretationen sein.

Literatur

Anke MK (2004) Essential and toxic effects of macro, trace and ultra-trace elements in the nutrition of animals. In: Merian E, Anke M, Ihnat M et al (Hrsg) *Elements and their compounds in the environment*. Wiley-VCH, Weinheim, S 305–341

Inter-assay-Unpräzision

► [Unpräzision von Tag zu Tag](#)

Intercellular Adhesion Molecule

S. Holdenrieder und P. Stieber

Synonym(e) [ICAM-1](#)

Englischer Begriff intercellular adhesion molecule 1

Definition Das „intercellular adhesion molecule 1“ ist ein Adhäsionsmolekül (► [Adhäsionsmoleküle](#)) der Immunglobulin-Superfamilie und bildet vor allem Zell-Zell-Kontakte mit Leukozyten.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Immunglobuline wie ICAM-1 vermitteln eine Kationen-unabhängige Adhäsion mit denselben oder anderen Mitgliedern der Immunglobulinfamilie; außerdem können sie als Rezeptor für Integrine und extrazelluläre Matrixproteine dienen. Die Expression von ICAM-1 kann durch eine Reihe inflammatorischer Zytokine stimuliert werden. Die Interaktion von ICAM-1 und verschiedenen Integrinen auf T-Lymphozyten führt zu einer optimalen Antigenerkennung und zur Vermittlung der Interaktion zwischen Effektorzelle und Zielzelle.

Funktion – Pathophysiologie Aufgrund der effektiven Aktivierung von Lymphozyten und der zielgenauen Vermittlung von Immun- und Tumorzellen ist eine erhöhte ICAM-1-Expression in einigen Tumoren mit einer guten Prognose assoziiert, so z. B. beim kolorektalen Karzinom.

Allerdings können ICAM-1-exprimierende Tumorzellen in der Zirkulation auch Aggregate mit Leukozyten bilden, wodurch sie in der Blutbahn besser überleben und leichter im Zielgewebe andocken können. Außerdem stellt die ICAM-1-Abspaltung von der Tumorzelloberfläche auch einen wirksamen Mechanismus dar, der Immunüberwachung zu entkommen, indem lösliche ICAM-1-Moleküle die Bindungsstellen der Lymphozyten absättigen. Möglicherweise aus diesen Gründen wurde beim Melanom eine Assoziation einer hohen ICAM-1-Expression mit einer ungünstigen Prognose gefunden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Analytik ▶ [Enzymimmunoassay \(EIA\)](#), ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay \(ELISA\)](#).

Referenzbereich – Erwachsene Median ca. 200 µg/L (methodenabhängig).

Indikation Prognosemarker bei verschiedenen soliden Tumoren.

Interpretation Generell wurden bei Patienten mit malignen Erkrankungen höhere Plasmaspiegel von ICAM-1 beobachtet als bei gesunden Personen und z. T. auch als bei Patienten mit benignen Erkrankungen. Innerhalb der soliden Tumoren korrelierte ICAM-1 häufig, aber nicht immer mit dem Tumorstadium bzw. der Tumorprogrezienz. Allerdings ist der Einfluss von Nieren- und Leberschäden wie auch von Infektionen noch nicht systematisch beschrieben, weshalb eine generelle Empfehlung zum diagnostischen Einsatz derzeit nicht gegeben werden kann.

Bis auf eine Arbeit (Mulder et al. 1997) wurde bei verschiedenen soliden Tumorerkrankungen eine Assoziation einer hohen ICAM-1-Konzentration im Plasma mit einer un-

günstigen Prognose gefunden: So beim Melanom, Magenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Ovarialkarzinom, beim Lungenkarzinom und bei Lymphomen, jedoch nicht beim hepatozellulären Karzinom.

Diagnostische Wertigkeit Potenzieller Prognosemarker.

Literatur

- Johnson JP (1999) Cell adhesion molecules in the development and progression of malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 18:345–357
- Mulder WM, Stern PL, Stukart MJ et al (1997) Low intercellular adhesion molecule 1 and high 5T4 expression on tumor cells correlate with reduced disease-free survival in colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 3:1923–1930
- Opala T, Drews K, Rzymiski P et al (2003) Evaluation of soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in benign and malignant ovarian masses. *Eur J Gynaecol Oncol* 24:255–257

Intercept

- ▶ [Achsenabschnitt](#)

Interferenz, analytische

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff analytical interference

Definition Systematischer Messfehler, der durch eine Einflussgröße hervorgerufen wird, die selbst kein Signal im Messsystem auslöst, jedoch zur Erhöhung oder Verringerung des erhaltenen Wertes führt.

Literatur

- Darstellung von Referenzmessverfahren (1999) DIN EN 12286. Beuth-Verlag, Berlin

Interferenz, chemische und spektrale

T. Arndt

Englischer Begriff interference

Definition Gesamtheit aller Überlagerungserscheinungen bei einer Analyse.

Beschreibung In der analytischen Chemie versteht man unter chemischer Interferenz die für die Validität des Analyseergebnisses negative, unspezifische oder spezifische Wechselwirkung von Substanzen der zu analysierenden Probe untereinander bzw. mit Komponenten der zur Analyse benutzten Reagenzien. In der Spektrometrie verwendet man auch den Begriff spektrale Interferenz.

Interferenzfilter

► [Filter](#)

Interferon- β -Antikörper

► [Antikörper gegen Interferon- \$\beta\$](#)

Interferon- γ -Freisetzungstest

W. Stöcker

Synonym(e) [Gamma-Interferon-Freisetzungstest](#)

Englischer Begriff interferon gamma-releasing test

Definition Der Interferon- γ -Freisetzungstest ist eine Ex-vivo-Testmethode zum Nachweis einer spezifischen Immunität. Er wird beispielsweise zur Diagnostik der Tuberkulose eingesetzt.

Beschreibung Hochspezifische Antigene aus *Mycobacterium tuberculosis* werden in vitro von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen. Sie stimulieren Gedächtniszellen, die im Rahmen einer früheren oder aktuellen spezifischen Infektion entstanden sind. Diese produzieren vermehrt verschiedene Botenstoffe, unter anderem γ -Interferon, das im Zellüberstand gemessen werden kann.

Zur Stimulation werden die Antigene ESAT-6 („early secreted antigenic target“), CFP-10 („culture filtrate protein“) und Tb7.7 verwendet. Sie werden in der Frühphase der Tuberkulose-Infektion gebildet und weder von den Nichttuberkulose-Mykobakterien noch vom Impfstamm BCG (Bacille-Calmette-Guérin-Impfung) produziert. Frisches Vollblut des Patienten wird mit diesen Antigenen inkubiert und

danach im Zellüberstand die Konzentration an γ -Interferon mittels Enzymimmuntest gemessen. In einem Parallelansatz (ohne spezifisches Antigen) gebildetes γ -Interferon muss von diesem Wert abgezogen werden. Alternativ kann man auch mit der sogenannten ELISPOT-Technik (Enzym-Linked-Immunospot-Assay) die Zahl der γ -Interferon-produzierenden Zellen bestimmen.

Einsatzgebiet Der Interferon- γ -Test wird bei Verdacht auf eine akute oder latente Tuberkulose (Tb), zur Untersuchung von Kontaktpersonen, zum Screening von Risikogruppen oder Mitarbeitern im Gesundheitswesen sowie zum Ausschluss einer latenten Tuberkulose vor dem Beginn einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt.

Der Interferon- γ -Test ist eine Alternative zum Tuberkulin-Hauttest nach Mendel-Mantoux, der Kreuzreaktionen zu *Mycobacterium bovis* und verschiedenen Umwelt-Mykobakterien aufweist, nicht vorhersagbar nach einer BCG-Impfung reagiert oder unangenehme lokale Entzündungen im Testareal hervorrufen kann. Es muss aber mit Kreuzreaktionen zu *M. kansasii*, *M. szulgai* und *M. marinum* gerechnet werden.

Literatur

- Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K (2007) Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 45(3):322–328
- Schablon A, Nienhaus A (2007) Interferon-gamma Release Assay zur Diagnose latenter Tuberkulose-Infektionen bei Routineuntersuchungen von Beschäftigten im Gesundheitswesen. *Hyg Med* 32(11): 430–436

Interimszuordnung

O. Colhoun

Englischer Begriff interim allocation

Definition Zuordnung von Laboraufträgen mit laborinterner Interims-Patienten-Identifikationsnummer zu den Befunden der zentralen Patienten-Identifikationsnummer.

Beschreibung Patienten, für die bei der Auftragserfassung im Labor aktuell keine eindeutige Aufnahme- oder Befundenummer des ► [KIS](#) bereitsteht, werden im ► [Labor-EDV-System](#) jeweils mit einer Interimsnummer versehen. Die für einen Patienten unter diversen Interimsnummern gemessenen Aufträge werden bei einer späteren manuellen Zuordnung (Interimszuordnung) dieses Patienten zu seiner Verwaltungsaufnahmenummer dann entsprechend überprüft und dort zusammengeführt.

Interindividuelle Variabilität

- ▶ Variabilität, interindividuelle

Interklass-Korrelationskoeffizient

- ▶ Korrelationskoeffizient, Intraklass-

Interleukin-1

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) B-Zellen-Aktivierungsfaktor; Endogenes Pyrogen (IL-1 α); Katabolin (IL-1 β)

Englischer Begriff interleukin-1; B-cell activating factor

Definition Zwei differente Genprodukte (IL-1 α , IL-1 β) umfassende, in aktivierten Makrophagen und anderen Zellen produzierte Zytokine mit außerordentlich vielseitigem, proinflammatorischem Wirkungsspektrum.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Synthese in Monozyten, aktivierten Makrophagen verschiedener Gewebe (Kupffer-Zellen, peritoneale und alveolare Makrophagen, Milz), peripheren neutrophilen Granulozyten, Endothelzellen, Fibroblasten, glatten Muskelzellen, Keratinozyten, Astrozyten u. a. Stimulation durch TNF- α , Interferon- α , - β , - γ , bakterielle Endotoxine, Viren und Antigene. Syntheseinhibition durch Kortikoide, Prostaglandin E₂, ▶ **Interleukin-6**, IL-1-Rezeptorantagonist, ▶ **α_2 -Makroglobulin** u. a. IL-1 besteht aus zwei strukturell differenten, funktionell jedoch weitgehend äquivalenten Formen:

- IL-1 α : Molmasse 17 kDa, 159 Aminosäuren, IEP 5,0, Genlokalisierung auf Chromosom 2q13
- IL-1 β : Molmasse 17 kDa, 153 Aminosäuren, IEP 7,0, Genlokalisierung auf Chromosom 2q13-q21

Etwa 27 % Aminosäuresequenzhomologie zwischen IL-1 α und IL-1 β , jedoch weitgehend identische dreidimensionale Struktur. Synthese als höhermolekulare Präkursoren mit der Molmasse 35 kDa und nachfolgender partieller proteolytischer Prozessierung. Intrazelluläre Vorstufen enthalten keine hydrophobische sekretorische Signalsequenz. Zusätzlich biologisch aktive Zellmembran-assoziierte Form (Molmasse 22 kDa), die in juxtakrine Wachstumskontrollen benachbarter Zellen invol-

viert ist und niedermolekulare Formen der Molmassen 11,4 und 2 kDa. Bindung an zwei differente IL-1-Rezeptoren mit intrazellulärer Signalübertragung durch cAMP (Adenylatcyclase), Proteinkinase A (PKA) und NF-kappa-B. Außerordentlich breites biologisches Wirkungsspektrum:

- Mediator von Entzündungsreaktionen, einschließlich Sekretionsstimulation inflammatorischer Proteine (Akute-Phase-Proteine)
- Stimulation von T-Helferzellen zur Sekretion von IL-2
- Proliferation von B-Zellen und Stimulation der Immunglobulinsynthese
- Proliferation und Aktivierung von NK-Zellen, Fibroblasten, Thymozyten, Glioblastomzellen, Astroglia und Mikrogli
- Stimulation der Expression von Adhäsionsmolekülen bei neutrophilen Granulozyten, Monozyten, T- und B-Zellen
- Chemoattraktion von Leukozyten und Aktivierung des oxidativen Stoffwechsels in neutrophilen Granulozyten
- Wachstumshemmung von Endothelzellen, Hepatozyten und einigen Tumorzelltypen
- Zytotoxizität für Insulin-produzierende β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas
- Alteration der Endothelzellfunktionen mit Förderung thrombotischer Prozesse und Hemmung antikoagulatorischer Mechanismen. Förderung venöser Thrombose, Atherosklerose, Vaskulitis und disseminierter intravaskulärer Koagulation
- Modulation des elektrophysiologischen Verhaltens von Neuronen

Einige biologische Aktivitäten von IL-1 werden indirekt vermittelt durch Induktion der Synthese anderer Mediatoren wie ▶ **Adrenokortikotropes Hormon** (ACTH), Prostaglandin E₂, Thrombozytenfaktor 4 (PF-4), colony stimulating factor (CSF), IL-6 und IL-8.

Funktion – Pathophysiologie Die pleiotrope Funktionalität von IL-1 definiert dieses Zytokin als einen wichtigen Mediator inflammatorischer Prozesse, der Immunabwehr, der Gerinnung, der Wundheilung u. a. Sowohl lokale wie auch systemische Wirkungen sind ausschlaggebend.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma.

Präanalytik Lipämie- und Hämolyse-freies Serum/Plasma.

Analytik

- Immunchemische Methoden zur Quantifizierung der Zytokinmasse: Enzymimmunoassay, Radioimmunoassay (ELISA, RIA)

- Funktionelle Methoden (Bioassay); unter Anwendung verschiedener Zelllinien, z. B. A375, D10, Mono-Mac u. a., indirekter Nachweis durch IL-1-induzierte Zytokinfreisetzung.

Referenzbereich – Erwachsene Methodenabhängig.

Indikation Ergänzungsdagnostik systemischer Entzündungsreaktionen, z. B. Sepsis.

Interpretation Eine eindeutige klinische Indikation zur Messung der Konzentration von IL-1 im Blut gibt es derzeit nicht. Als wichtiger proinflammatorischer Mediator kann die Konzentrationsbestimmung lediglich als Surrogat-Kenngröße systemischer Entzündungsreaktionen, z. B. Sepsis, angesehen werden.

Diagnostische Wertigkeit Eine klare klinische Bedeutung hat die IL-1-Bestimmung im Serum aktuell noch nicht.

Literatur

Bomford R, Henderson B (Hrsg) (1989) Interleukin-1, inflammation and disease. Elsevier, New York

Interleukin-2-Rezeptor, löslicher

H. Renz und B. Gierten

Synonym(e) CD25, lösliches; sIL-2R

Englischer Begriff soluble IL-2 receptor; soluble CD25; sIL-2R

Struktur

- α -Kette 55 kDa (251 Aminosäuren): enthält den eigentlichen löslichen Rezeptor (TAC-Fragment = CD25) 42 kDa
- β -Kette 70–75 kDa (525 Aminosäuren) (CD122)
- γ -Kette 64 kDa

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination IL-2-Rezeptoren werden von aktivierten Lymphozyten auf der Zelloberfläche exprimiert. Bisher wurden 3 Isoformen identifiziert, die sich in ihrer Struktur und in der Affinität zu IL-2 unterscheiden. Der medizinisch wichtigste Rezeptor mit der höchsten Affinität stellt ca. 10 % der gesamten IL-2-

Rezeptoren dar. Er ist ein Membranrezeptor, der aus 2 α -Untereinheiten sowie je einer β - und γ -Untereinheit besteht. Die beiden α -Untereinheiten enthalten je ein T-Cell-Activating-(TAC-)Fragment, das auch in löslicher Form in Serum und Plasma nachweisbar ist, also dem löslichen IL-2-Rezeptor entspricht. Der Rezeptor mit intermediärer Affinität besteht aus einem Teil der β -Kette (p75) und einer γ -Kette, während der niedrig affine Rezeptor aus einer anderen Untereinheit der β -Kette (p55) besteht. Die γ -Kette wird auch in andere Zytokinrezeptoren eingebaut und daher als „common- γ -chain“ bezeichnet.

Das 42-kDa-Fragment des TAC-Fragments wird kontinuierlich von aktivierten Lymphozyten freigesetzt.

Funktion – Pathophysiologie Löslicher IL-2-Rezeptor wird ebenso wie IL-2 von aktivierten Lymphozyten produziert. Er wirkt jedoch im Gegensatz zu IL-2 eher antiinflammatorisch. Die Bindung von IL-2 an zellständige Rezeptoren führt zur Aktivierung und Proliferation von ruhenden T-Helfer-, T-Suppressor- und zytotoxischen T-Zellen. Der lösliche Rezeptor entfaltet seine antiinflammatorische Wirkung vor allem durch Bindung von IL-2, dessen Wirkung dadurch inhibiert wird.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA-Plasma.

Probenstabilität

- Serum/Plasma: 2 Tage bei 2–8 °C
- Längere Lagerung bei –20 °C

Analytik Chemiluminiszenz-Immunoassay.

Konventionelle Einheit U/mL.

Referenzbereich – Erwachsene 223–710 U/mL.

Referenzbereich – Kinder 223–710 U/mL.

Indikation

- Frühes Zeichen für Komplikationen bei Sepsis- oder Transplantationspatienten
- Beurteilung der Krankheitsaktivität chronischer Erkrankungen mit T-Zell-Aktivierung wie Sarkoidose oder rheumatoide Arthritis
- Frühdiagnostik HIV-assoziiertes Erkrankungen

Interpretation Bei Patienten nach schweren allgemeinchirurgischen Operationen, nach schweren Traumata und nach Leber- oder Nierentransplantation können (septische) postoperative Komplikationen neben Markern wie ► [Procalcitonin](#)

nin, ► [Interleukin-6](#), ► [Interleukin-8](#) oder ► [HLA-DR](#) auch durch Bestimmung des löslichen IL-2-Rezeptors frühzeitig erkannt werden. Eine Immunparalyse ist bei diesen Patienten durch sinkende Werte eher antiinflammatorisch wirkender Parameter wie z. B. sIL2-R und HLA-DR auf Monozyten gekennzeichnet. sIL2-R deutet auf eine Aktivierung des Immunsystems hin und kann bei Transplantationspatienten z. B. auch auf einen Virusinfekt unter Immunsuppression oder eine Abstoßung hindeuten.

Der lösliche IL-2-Rezeptor kann zur Verlaufskontrolle der Sarkoidose eingesetzt werden. Hohe Konzentrationen zeigen eine starke Aktivierung von T-Zellen durch entzündliche Prozesse im Alveolarraum an. In diesen Fällen sind häufig viele aktivierte T-Lymphozyten im Alveolarraum nachweisbar, die mit Spontanremissionen einhergehen.

Literatur

Rubin LA, Nelson DL (1990) The soluble IL-2-receptor: biology function, and clinical applications. *Ann Intern Med* 113:619–627 <http://www.cells-talk.com/>

Interleukin-6

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [B-Zellen-Differenzierungsfaktor \(BCDF\)](#); [Hybridomawachstumsfaktor](#); [IL-6](#)

Englischer Begriff interleukin-6; hepatocyte-stimulating factor (HSF-1)

Definition In vielen Zelltypen, z. B. Monozyten/Makrophagen, synthetisiertes, aus einer Polypeptidkette bestehendes Zytokin mit pleiotroper Wirkung, besonders bei der Initiation der ► [Akute-Phase-Reaktion](#) und zunehmender klinischer Bedeutung in der Frühdiagnostik akuter Entzündungen und der neonatalen Sepsis.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination IL-6 ist ein mit zwei N-Glykosylierungsstellen ausgestattetes Polypeptid (184 Aminosäuren) der Molmasse 21–28 kDa, das als klassisches sekretorisches Protein in einer Proform (212 Aminosäuren) mit N-terminalem Signalpeptid synthetisiert wird (s. Tabelle). Das Gen liegt auf Chromosom 7p21-p14. Syntheseorte sind zahlreiche Zelltypen von Monozyten/Makrophagen über Fibroblasten, T-, B-Lymphozyten, Endothelzellen, Chondrozyten,

Lymphozyten, Granulozyten, Keratinozyten, Mastzellen u. a. Nachfolgende Tabelle versammelt wichtige Merkmale von Interleukin-6:

Syntheseorte	<ul style="list-style-type: none"> • (Stimulierte) Monozyten, Fibroblasten, Endothelzellen, Makrophagen, T-, B-Lymphozyten, Mastzellen, Keratinozyten, Astrozyten, Tumorzellen • Stimuli: Monozyten: IL-1, Endotoxine, TNF-α, PDGF • Inhibitoren: Glukokortikoide
Struktur	<ul style="list-style-type: none"> • Polypeptid (184 Aminosäuren) Mr 21–28 kDa, 2\times N-Glykosylierungen, • Phosphorylierungen, pI 5,0, Gen auf Chromosom 7p21-p14
Rezeptor	<ul style="list-style-type: none"> • 80-kDa-Glykoprotein (gp 80) Typ I • Membranproteinrezeptor, Assoziation mit 2 \times 130 kDa • Transmembranglykoprotein (gp 130) unter Bildung eines ternären Komplexes, Signaltransduktion über Jak/STAT-Weg • Lösliche IL-6-Rezeptoren im Blut vorhanden („shedding“)
Funktionen	<ul style="list-style-type: none"> • Pleiotropes Wirkungsspektrum • Induktion der Akute-Phase-Reaktion • Differenzierung von B-Zellen • Aktivierung von T-Zellen • Wachstumsfaktor für Myelomzellen • Thrombopoese-stimulation • Stimulation der Leberregeneration

Spezifische Rezeptoren, die der Klasse der Typ-1-Membran-Proteine (extrazellulärer N-Terminus, 1 Transmembrandomäne) angehören und aus 2 gp-130- und einer gp-80-(IL-6R, CD126) Untereinheit bestehen, vermitteln nach Ligandenbindung das Signal in Richtung Zellkern durch den gp-130/Jak-STAT-Signalweg. Lösliche Rezeptoren sind im Blut nachweisbar. Sehr ähnliche Zytokine und Rezeptorstrukturen sowie Signaltransduktionswege definieren IL-6 als Prototyp einer „IL-6-Typ-Zytokinfamilie“, die IL-11, „leukemia inhibitory factor“ (LIF), „ciliary neurotrophic factor“ (CNTF), „cardiotrophin“ (CT) und Oncostatin M einschließt. Alle Mitglieder stimulieren die ► [Akute-Phase-Reaktion](#).

Die zahlreichen Funktionen betreffen u. a. Differenzierung und Aktivierung von B- und T-Zellen, Wachstumsstimulation von Myelomzellen, Regenerationsprozesse und Initiation der Akute-Phase-Reaktion (s. Tabelle). Die folgende Tabelle zeigt Erkrankungen mit Interleukin-6-Erhöhung:

Plasma	Alle Akute-Phase-Reaktionen (APR) Meningokokkensepsis Neonatale Sepsis Rheumatoide Arthritis Kardiales Myxom Graft-vs.-Host-Reaktion (Niere) Hypernephrom Fulminantes multiples Myelom (Plasmozytom) Plasmazellenleukämie
Urin	Graft-vs.-host-Reaktion

(Fortsetzung)

Liquor	Herpes-Enzephalitis Meningitis (viral, bakteriell, Tuberkulose) Multiple Sklerose
Synovialflüssigkeit	Entzündliche Arthritis (rheumatoide Arthritis)
Amnionflüssigkeit, Nabelschnurblut	Intrauterine Infektionen

Funktion – Pathophysiologie Stimulation der Monozyten im Rahmen von septischen und aseptischen Gewebeschädigungen über Interleukin-1, bakterielle Endotoxine, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Oncostatin M und „platelet-derived growth factor“ (PDGF) führen zur Freisetzung und Konzentrationserhöhung im Blut von IL-6, das für zahlreiche systemische Effekte, wie Initiation der Akute-Phase-Reaktion verantwortlich ist. Es gilt daher in vielen Körperflüssigkeiten als frühe Kenngröße entzündlicher Prozesse. Eine Fraktion von IL-6 ist im Blut an α_2 -Makroglobulin gebunden.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, EDTA-, Heparin-Plasma, Urin, Liquor, Synovialflüssigkeit, Amnionflüssigkeit, Nabelschnurblut.

Probenstabilität Analytstabilität: bei 4 °C maximal 24 Stunden, bei –20 °C 6 Monate.

Präanalytik Lipämie- und Hämolyse-freies Serum.

Analytik

- Immunologische Methoden zur Bestimmung der Massenkonzentration: Enzymimmunoassay oder Radioimmunoassay
- Funktionelle Methoden (Bioassays): Maus-Hybridoma-(B-9-)Zell-Proliferationsassay für Routinezwecke nicht geeignet

Zu beachten ist, dass durch Vorhandensein löslicher Rezeptoren in der Zirkulation ein Teil der zirkulierenden IL-6-Menge an diese löslichen Rezeptoren gebunden ist und somit zu Differenzen in den Ergebnissen funktioneller und immunologischer Analysen führen kann.

Referenzbereich – Erwachsene Sehr stark methoden- und standardisierungsabhängig, Richtwert: <11,3 ng/L.

Indikation

- Frühdiagnostik akuter systemischer Entzündungsreaktionen (Akute-Phase-Reaktion)
- Diagnose der neonatalen Sepsis
- Diagnose der intrauterinen Infektion (Amnionflüssigkeit oder Nabelschnurblut als Probenmaterial)

Interpretation Der Konzentrationsanstieg von IL-6 bei beginnender Akute-Phase-Reaktion geht zeitlich dem des C-reaktiven Proteins (C-reaktives Protein) voraus, verschwindet jedoch aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von IL-6 (<20 Minuten) auch wesentlich schneller. Bei einem bereits deutlich erhöhten CRP ist eine zusätzliche IL-6-Bestimmung nicht angezeigt. Klinisch große Bedeutung hat IL-6 in der Diagnostik der (noch) CRP-negativen neonatalen Sepsis bzw. neonatalen bakteriellen Infektionen.

Diagnostische Wertigkeit Im Vergleich zu CRP ist IL-6 ein noch früherer, allerdings kurzfristigerer Parameter der hyperinflammatorischen Phase der Sepsis, insbesondere bei Neonaten. In anderen Körperflüssigkeiten wie Liquor, Synovial und Amnionflüssigkeit sowie Nabelschnurblut weist die IL-6-Erhöhung auf (bakterielle) bzw. intrauterine Infektionen hin.

Literatur

- Buck C, Bundschu J, Gallati H et al (1994) Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 93:54–58
- Pop VV, Seicean A, Lupan I et al (2017) IL-6 roles-molecular pathways and clinical implication in pancreatic cancer- a systemic review. *Immunol Lett* 181:45–50

Interleukin-8

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) Neutrophile-aktivierendes Protein (NAP-1)

Englischer Begriff interleukin-8; neutrophil-chemotactic factor (protein); NCF

Definition Zur Chemokin-Superfamilie gehörendes, vorwiegend in aktivierten Monozyten synthetisiertes, unglykosyliertes, niedermolekulares Zytokin mit aktivierender Wirkung auf neutrophile Granulozyten und klinischer Bedeutung in der Pathogenese entzündlicher Prozesse.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Synthese vor allem in stimulierten Monozyten, aber auch Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten, Synovialzellen, Hepatozyten, Melanozyten, Chondrozyten und einer Reihe von Tumorzellen. Expressionsstimulation durch Interleukin-1 (IL-1), ▶ **Tumornekrosefaktor- α** (TNF- α), Phorbol ester, bakterielle Lipopolysaccharide u. a. Interferon- γ wirkt als Costimulator. Inhibitoren sind Glukokortikoide, Interleukin-4 (IL-4), ▶ **Transforming Growth Factor β** (TGF- β), 1,25(-OH) $_2$ -Vitamin D3 (▶ **Vitamin D**) u. a. Synthe-

se erfolgt als höhermolekulare Proform (99 Aminosäuren), die durch spezifische Proteasen in das nichtglykosylierte Polypeptid (72 Aminosäuren) der Molmasse 8 kDa prozessiert wird. Ausgeprägte Resistenz gegenüber Plasmapeptidasen, Hitze, extremen pH und anderen denaturierenden Einflüssen. Auftreten mehrerer, biologisch aktiver N-terminaler Varianten mit längeren (77–79 Aminosäuren) und kürzeren Formen (69 Aminosäuren). Zwei intramolekulare Disulfidbrücken. Genlocus auf Chromosom 4q12-q21. Signalübertragung erfolgt über ein dimeres Glykoprotein (Molmassen der Untereinheiten 59 und 67 kDa), das zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptor-Protein-Familie gehört (CD128). Im Blut ist IL-8 hochaffin an die Erythrozytenmembran gebunden und dadurch biologisch inaktiviert.

Funktionen:

- Spezifische Aktivierung neutrophiler Granulozyten, transienter Anstieg des zytosolischen Calciums, Produktion reaktiver Sauerstoffspezies („respiratory burst“), Stimulation von Chemotaxis, Exozytose von Speicherproteinen (Granula), erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen
- Chemotaktische Wirkung auf alle Typen migratorischer Immunzellen
- Hemmung der Adhäsion von Leukozyten an aktivierte Endothelzellen (antiinflammatorische Aktivität)
- Mitogener Effekt auf epidermale Zellen

Funktion – Pathophysiologie IL-8 ist vermutlich von pathogenetischer Relevanz für Psoriasis und rheumatoide Arthritis. Mehrere entzündliche Prozesse unterschiedlicher Ätiologie führen zu erhöhten IL-8-Konzentrationen, insbesondere auch septische Prozesse. Exzessiv erhöhte Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit bei chronischer Polyarthrit, wodurch es zu einem konstanten Einstrom von Granulozyten in die Gelenkflüssigkeit kommt.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Synovialflüssigkeit, Punktionsflüssigkeit.

Probenstabilität Analytstabilität bei 4 °C 2 Tage, bei –20 °C mehrere Wochen. Serum/Plasma muss innerhalb von 2 Stunden nach Abnahme von dem Blutkuchen getrennt werden.

Präanalytik Lipämie- und Hämolyse-freies Serum/Plasma.

Analytik ► [Enzymimmunoassay](#).

Referenzbereich – Erwachsene Stark methodenabhängig, Richtwerte für Serum/Plasma: <62 ng/L.

Indikation Entzündliche Prozesse unterschiedlicher Ursache, besonders Sepsis, Psoriasis, rheumatoide Arthritis (Synovialflüssigkeit).

Interpretation Eine ausgewiesene klinische Bedeutung hat die Bestimmung von IL-8 in Körperflüssigkeiten zurzeit nicht. Es kann lediglich als Surrogat-Kenngröße, insbesondere bei Sepsis, Psoriasis und rheumatoider Arthritis dienen.

Diagnostische Wertigkeit Gegenwärtig eingeschränkt.

Literatur

Hoch RC, Schraufstätter IU, Cochrane CG (1996) In vivo, in vitro and molecular aspects of interleukin-8 and the interleukin-8 receptors. *J Lab Clin Med* 128:134–145
www.copewithcytokines.de

Interleukin-10

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [IL-10](#); [T-Zellen-Wachstumshemmer](#)

Englischer Begriff interleukin-10; T-cell growth inhibitory factor; TGIF; cytokine synthesis inhibitory factor; CSIF

Definition Von aktivierten peripheren T-Lymphozyten synthetisiertes Zytokin mit pleiotropen immunosuppressiven und -stimulatorischen sowie antiinflammatorischen Wirkungen.

Beschreibung IL-10 wird synthetisiert von aktivierten CD8⁺ peripheren T-Lymphozyten, von CD4⁺ T-Helferzellklonen nach Antigen-spezifischer und polyklonaler Aktivierung, von B-Zell-Lymphomen, von Monozyten nach Aktivierung durch bakterielle Lipopolysaccharide und von Mastzellen. Homodimeres Protein der Molmasse 35–40 kDa und einer Untereinheitenlänge von 160 Aminosäuren. Signalübertragung über einen Rezeptor der Molmasse ca. 110 kDa (CDw 210).

Biologische Wirkungen:

- Hemmung der Synthese mehrerer inflammatorischer Zytokine: IFN- γ , TNF- β , GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α (abhängig vom jeweiligen Zelltyp)
- Hemmung der Mitogen- oder Anti-CD3-induzierten Proliferation von T-Zellen
- Potente und spezifische Chemoattraktion von humanen T-Lymphozyten
- Kostimulator der Proliferation von Mastzellen (in Gegenwart von IL-3 und/oder IL-4) und peripheren Lymphozyten
- Kostimulator des Wachstums von reifen und unreifen Thymozyten (zusammen mit IL-2, IL-4 und IL-7) und Funktionen als zytotoxischer T-Zellen Differenzierungsfaktor.

Konzentrationsbestimmungen im Serum können entweder funktionell mit einem Bioassay unter Verwendung der murinen Mastzellenlinie D36 oder mit ELISA bzw. verwandten immunologischen Methoden erfolgen. Eine klinische Indikation zur Konzentrationsbestimmung besteht gegenwärtig nicht. Ein Einsatz in der Sepsisdiagnostik ist Studien vorbehalten.

Literatur

Fickenscher H, Hor S, Kupers H et al (2002) The interleukin-10 family of cytokines. Trends Immunol 23:89–96

Interleukine

H. Renz und B. Gierten

Englischer Begriff interleukins; IL

Definition Proteine, die von verschiedenen Zellarten sezerniert werden und physiologische Prozesse innerhalb derselben (autokrine Wirkung) oder anderer Zellen (para- oder endokrine Wirkung) einleiten oder modifizieren zu können.

Beschreibung Interleukine gehören als Zytokine zu den Molekülen, die Signale von Zelle zu Zelle vermitteln. Die Interleukine beeinflussen pleiotrop Homöostase, Entwicklung, Zellaktivität und Differenzierung verschiedener immunkompetenter Zellarten. Außerdem regulieren Interleukine neben der eigenen Produktion auch ihren Wirkeffekt, indem sie Zahl und Dichte ihrer Rezeptoren auf der Zelloberfläche beeinflussen. Die Effekte werden durch Bindung an spezifische Rezeptoren vermittelt. Gegenwärtig sind 31 Interleukine charakterisiert.

Einige wenige Interleukine, wie ▶ [Interleukin-6](#) und ▶ [Interleukin-8](#), haben im Rahmen der Sepsisdiagnostik Eingang in die labormedizinische Routinediagnostik gefunden. Der weitaus größere Teil der bisher bekannten Interleukine bleibt Anwendungen im Bereich von Forschung und Entwicklung vorbehalten.

Literatur

www.cells-talk.com

Interleukine als Sepsismarker

▶ [Sepsiskenngrößen](#)

Intermediärmutation

▶ [Prämuation](#)

Intermediate density lipoprotein

K. J. Lackner und D. Peetz

Synonym(e) IDL

Englischer Begriff intermediate density lipoprotein

Definition Lipoproteine mit einer hydratisierten Dichte von 1,006–1,019 g/mL.

Beschreibung IDL sind eine kleine Lipoproteinfraktion, die in Dichte, Größe, Lipid- und Proteinzusammensetzung zwischen ▶ [Very low density Lipoprotein \(VLDL\)](#) und ▶ [Low density lipoprotein \(LDL\)](#) liegen. Sie entstehen im Stoffwechsel der plasmatischen Lipoproteine aus VLDL hauptsächlich durch die Einwirkung der Lipoproteinlipase und stellen im Prinzip ein VLDL-Remnant-Partikel dar. IDL werden weiter umgebaut zu LDL. In der konventionellen Diagnostik werden sie meist unter die LDL-Fraktion subsumiert, auch wenn dies nicht ganz korrekt ist.

Internationale Organisation für Normung

▶ [International Organization for Standardization](#)

Internationales Einheitensystem

▶ [Einheitensystem](#)
▶ [SI-Einheiten](#)

Internationales Größensystem

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) ISQ

Englischer Begriff international system of quantities

Definition Größensystem auf der Grundlage der 7 Basisgrößen Länge, Masse, Zeit, elektrische Stromstärke, thermodynamische Temperatur, Stoffmenge und Lichtstärke (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

Internationales Wörterbuch der Metrologie

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) [Vocabulaire international de métrologie](#); [VIM](#)

Definition Zusammenstellung der Definitionen von grundlegenden Begriffen der Metrologie (Lehre von den Maßen, Gewichten und Maßsystemen).

Beschreibung Das VIM gibt Definitionen für grundlegende Konzepte in der Metrologie sowie der dazugehörigen Begriffe. Es kommt ihm auf diesem Gebiet die höchste Priorität zu. Zahlreiche Kommissionen aus verschiedenen Fachgebieten haben sich am VIM beteiligt, um einen einheitlichen Gebrauch der Begriffe über Schranken der jeweiligen Wissensgebiete hinweg zu gewährleisten. Damit wird ein wesentlicher Beitrag zur besseren Verständigung zwischen den Disziplinen geleistet. Dieses Ziel kann aber nur erreicht werden, wenn jeder die vereinbarten Definitionen wortwörtlich übernimmt und entsprechend anwendet.

In der 3. Ausgabe wird die Messunsicherheit nicht mehr ausgehend von einem wahren Wert behandelt. Vielmehr geht man davon aus, dass eine Messung nur die Zuordnung eines Intervalls von sinnvollen Werten für eine Messgröße erlaubt. Ein einziger Wert für eine Messgröße kann wegen der stets nur unvollständig definierbaren Messgröße (► [Eigenunsicherheit](#)) trotz der zuverlässigsten Messung nie angegeben werden. Gemäß GUM (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement 1993; korrigiert und neu aufgelegt 1995) geht man allerdings davon aus, dass die Unsicherheit in der Messgrößendefinition gegenüber anderen Beiträgen zur Messunsicherheit vernachlässigbar ist. Aus dem neuen, in der 3. Ausgabe gewählten Ansatz ergibt sich, dass manche Begriffe der 2. Ausgabe nun fehlen und andererseits einige

Begriffe lediglich in der 3. Ausgabe zu finden sind. Zuletzt wurden 2012 kleinere Korrekturen an der 3. Ausgabe vorgenommen.

Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM). Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [IFCC](#)

Definition Die IFCC ist eine weltweit agierende, internationale, 73 nationale Gesellschaften umfassende Organisation der Klinischen Laboratoriumswissenschaften, die in enger Zusammenarbeit mit den nationalen Fachgesellschaften, der Diagnostikindustrie sowie nationalen und internationalen Entscheidungsträgern Interessen der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin vertritt.

Beschreibung Die IFCC wurde im Jahr 1952 gegründet als ein international zusammengesetzter und agierender Verband aus gegenwärtig 73 nationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin, die in 4 regionale Föderationen gegliedert sind und etwa 35.000 laboratoriumsmedizinische Spezialisten weltweit vertritt. Die Ziele sind:

- Vertretung der Interessen von Klinischer Chemie und Laboratoriumsmedizin auf internationaler Ebene
- Bereitstellung eines Forums für Standardisierungen mit Aufstellung von Referenzsystemen, die auf internationaler Kollaboration basieren
- Verbesserung der Qualität der Gesundheitsfürsorge für Individuen und Gemeinschaften
- Förderung kontinuierlicher Weiterbildung durch Organisation von Kongressen, Konferenzen und Symposia
- Entwicklung globaler Konzepte für die Laboratoriumsmedizin

Diese Ziele werden erreicht durch internationale Kooperationen, z. B. mit der World Health Organisation (WHO), ► [International Union of Pure and Applied Chemistry](#) (IUPAC), International Organisation for Standardisation

(ISO), ► [National Committee for Clinical Laboratory Standards](#) (NCCLS), World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASP). Strukturell setzt sich IFCC aus einem Council und einem Executive Board zusammen, dem verschiedene Committees, Divisions und Working Groups zugeordnet sind.

Adresse

IFCC OFFICE
Via Carlo Farine 81
I-20159 Milano
Italien
Tel.: +39-02-66809912
Fax: +39-02-60781846
E-Mail: ifcc@ifcc.org
Internet: www.ifcc.org

International Normalized Ratio

T. Stief

Synonym(e) [INR](#); [Prothrombinzeit-Ratio](#)

Englischer Begriff international normalized ratio; INR

Definition Um die Überwachung der oralen Antikoagulation zu verbessern, wurde von der WHO im Jahr 1983 eine internationale Standardisierung des Quick-Tests (► [Thromboplastinzeit](#)) vorgenommen und die INR eingeführt. Die INR soll zu einer Verbesserung der Vergleichbarkeit der Messungen mit verschiedenen Thromboplastinen führen.

Beschreibung Die Verwendung verschiedener Thromboplastine, die Kalibrierung an verschiedenen Normalplasmen und Benutzung verschiedener Gerätetypen führen dazu, dass die Ergebnisse des Quick-Tests zwischen den einzelnen Laboren (insbesondere zwischen USA und Europa) nicht übereinstimmen. Die INR bezieht das laboreigene Messergebnis auf einen Standard. Hierzu wird jedem Reagens ein International Sensitivity Index (ISI) zugeordnet, der dessen Empfindlichkeit gegenüber einem Faktorenmangel (Cumarin-induziertem Mangel an ► [Vitamin K](#)-abhängigen Faktoren) angibt. Der ISI des 1. WHO-Standards beträgt 1,0. An ihm werden alle weiteren WHO-Standards und kommerzielle Thromboplastine kalibriert. Die meisten kommerziellen Thromboplastine haben heutzutage einen ISI von ca. 1.

Die INR berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{INR} = [\text{Prothrombinzeit-Ratio}]^{\text{ISI}}, \text{ wobei}$$

$\text{Prothrombinzeit-Ratio} = \frac{\text{Thromboplastinzeit des Patientenplasmas}}{\text{Thromboplastinzeit des Normalplasmapools}}$

Die ISI eines Thromboplastins wird dadurch bestimmt, dass man die Prothrombinzeit-Ratio von einem Normalplasmapool und Patienten unter oraler Antikoagulation, die man mit diesem Reagenz erhält, gegen die Werte, die man mit dem WHO-Thromboplastin misst, logarithmisch aufträgt. Der ISI ist die Steigung der Kalibrierungsgeraden.

Normalbereich <1,2; Zielbereich bei Thrombosen oder Vorhofflimmern 2–3, bei mechanischen Herzklappen 2,5–3,5.

Literatur

- Houdijk WP, Van Den Besselaar AM (2004) International multicenter international sensitivity index (ISI) calibration of a new human tissue factor thromboplastin reagent derived from cultured human cells. *J Thromb Haemost* 2:266–270
- Jackson CM, Esnouf MP (2005) Has the time arrived to replace the quick prothrombin time test for monitoring oral anticoagulant therapy? *Clin Chem* 51:483–485
- Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW (1935) A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci* 190:501

International Organization for Standardization

T. Arndt

Synonym(e) [ISO](#); [Internationale Organisation für Normung](#)

Englischer Begriff International Organization for Standardization; ISO

Definition ISO ist ein Netzwerk von nationalen Normungsinstitutionen aus 156 Ländern mit einem Mitglied pro Land und Zentrale in Genf, die das Netzwerk und dessen Aktivitäten koordiniert.

Beschreibung ISO ist eine regierungsunabhängige Organisation, da die Mitglieder nicht Delegierte ihrer jeweiligen Regierung sind. Dennoch nimmt ISO eine Sonderstellung zwischen öffentlichem und privatem Sektor ein. Einerseits sind die Mitglieder Teil der Regierungsstrukturen der einzelnen Länder oder durch ihre Regierungen bevollmächtigt, und andererseits stammen die Mitglieder oft aus nationalen Vereinigungen von Industrieverbänden, d. h. aus dem privatem (Wirtschafts-)Sektor.

Die internationale Standardisierung begann im Jahr 1906 auf dem Gebiet der Elektrotechnik mit der International Electrotechnical Commission (IEC), 1926 wurde die International Federation of the National Standardizing Associations (ISA) gegründet, deren Tätigkeitsschwerpunkt auf dem Gebiet des mechanischen Ingenieurwesens lag. Die ISA stellte ihre Arbeit 1942 ein. Im Jahr 1946 trafen sich Delegierte aus 25 Ländern in London. Dort wurde die am 23. Februar 1947 realisierte Gründung der ISO beschlossen.

Je Land wird nur ein Mitglied in die ISO aufgenommen. Dieses vertritt die Landesinteressen. Für die Bundesrepublik Deutschland ist dies seit 1951 das Deutsche Institut für Normung e.V. (DIN).

Die internationalen ISO-Normen (ISO standards) werden in englischer Sprache veröffentlicht und in Verantwortung von den nationalen Normungsorganisationen in die Landessprache übersetzt. Es gibt verschiedene Formen von Normen, von denen für das klinisch-chemische Labor u. a. die ISO 1000 (SI-Einheiten) und die ISO 9001 und 9004 (Qualitätsmanagement) von Bedeutung sind.

Literatur

www.iso.org

International Sensitivity Index (ISI)

► [International Normalized Ratio](#)

International Society of Blood Transfusion

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Synonym(e) ISBT; [Société Internationale de Transfusion Sanguine \(SITS\)](#)

Definition Im Jahr 1935 gegründete internationale wissenschaftliche Gesellschaft, die sich zum Ziel gesetzt hat, Studien zur Bluttransfusion zu unterstützen und die Transfusionsmedizin zu fördern. Die Gesellschaft fördert die Standardisierung und Harmonisierung im Bereich der Bluttransfusion. Es wurde dabei u. a. eine Klassifikation der verschiedenen humanen ► [Blutgruppensysteme](#) unter einer allgemeinen Nomenklatur erarbeitet.

International Union of Pure and Applied Chemistry

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) [IUPAC](#)

Definition Internationale wissenschaftliche, regierungsunabhängige Organisation mit dem Ziel, die weltweite Anwendung der Chemie zu fördern u. a. durch Standardisierung der chemischen Nomenklatur, Terminologie, Messmethoden und Symbole.

Beschreibung IUPAC wurde im Jahr 1919 von Chemikern aus Industrie und Universitäten gegründet mit dem Ziel, die weltweite Kommunikation der chemischen Wissenschaften durch Publikationen und Tagungen zu fördern und den akademischen, industriellen und öffentlichen Sektor der Chemie zu verbinden. IUPAC ist die Weltautorität bei Empfehlungen zur Standardisierung von Gewichten, Maßen, Namen und Symbolen und erarbeitet Vorschläge zur chemischen Nomenklatur, Terminologie, zur Standardisierung von Messmethoden (► [Messmethode](#)) und Atomgewichten sowie physikalischen Konstanten. IUPAC ist weiterhin fokussiert auf die Etablierung von Verfahren zur ► [Qualitätssicherung](#) in Analytik und Präanalytik sowie auf die Entwicklung von Protokollen zur Zertifizierung analytischer Laboratorien nach ISO 9000. Die Aufgaben werden von ständigen Komitees und Divisionen übernommen, die einem Council unterstehen.

Geschäftsstelle:

IUPAC Secretariat
PO Box 1375.
Research Triangle Park
NC 27709-3757
USA
Fax: +1 919 4858706
E-Mail: secretariat@iupac.org

Literatur

<http://www.iupac.org>

Interner Standard

► [Standard, interner](#)

Internet Protokoll-Adresse

► [IP-Adresse](#)

Interphase-FiSH

J. Arnemann

Synonym(e) [Analyse nicht-kondensierter DNA-Fäden mittel fluoreszenzmarkierter DNA-Sonden](#)

Englischer Begriff interphase fluorescence in-situ hybridisation

Definition Interphase-FiSH (Interphase-Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung) ist eine molekular-zytogenetische Methode, chromosomale Störungen oder Aberrationen durch Hybridisierung der dekondensierten zellulären DNA mit definierten fluoreszenzmarkierten DNA-Sonden hochauflösend nachzuweisen.

Beschreibung Während die klassische Zytogenetik meist teilungsfähige Zellen kultiviert, um diese in der Mitose zu arretieren und die Chromosomen einer Strukturanalyse zugänglich zu machen, kann die molekulare Zytogenetik zahlreiche Fragestellungen mittels FiSH auch an der dekondensierten Interphase-DNA sichtbar machen, als Interphase-FiSH. Bei der Interphase-FiSH-Methode entfallen die aufwendigen Zellkulturen. Man kann die Analysen direkt an Blut- bzw. Zellausstrichen oder auch Paraffin-eingebetteten (FFPE) Gewebepreparaten zügig und zeitsparend durchführen. Vom Prinzip werden die vorbereiteten Objektträger mit den ausgestrichenen Zellen oder den FFPE-Gewebeschnitten zunächst denaturiert, um die Interphase-DNA einzelsträngig vorliegen zu haben. Anschließend werden die Präparate mit einer zugegebenen fluoreszenzmarkierten DNA-Sonde über mehrere Stunden inkubiert (hybridisiert). Nach abgeschlossener Hybridisierung erfolgen mehrere Waschungen der Objektträger mit unterschiedlicher Stringenz und die anschließende Einbettung mit Deckgläschen. Eine Auswertung erfolgt am Fluoreszenzmikroskop.

Bei dieser Analyse ist eine sorgfältige und auf die Fragestellung hin abgestimmte Auswahl der FiSH-Sonden nötig. Die FiSH-Sonden sind i. d. R. mit 2 Fluoreszenzfarben markierte DNA-Fragmente, die sich vom Konstrukt her unterscheiden. So gibt es beispielsweise Dual-Fusion-Sonden, bei denen 2 unterschiedlich fluoreszenzmarkierte Gene oder Chromosomenabschnitte bei der Hybridisierung im Normalfall 2×2 unterschiedliche Signale, im pathologischen Fall jedoch neben jeweils einem Einzelsignal für die normalen Genabschnitte auch

2 überlappende Signale für reziproke Chromosomentranslokationen bzw. Genfusionen (z. B. BCR-ABL bei CML) zeigen.

Ein anderes Beispiel sind die Break-apart-Sonden, bei denen 2 unterschiedlich fluoreszenzmarkierte, ca. 100 kb entfernte DNA-Abschnitte rund um einen etablierten Bruchpunkt auf dem Chromosom bei der Hybridisierung im Normalfall 2 überlappende Signale zeigen. Im pathologischen Fall jedoch bei Vorliegen eines Bruch- oder Insertionsereignisses finden sich neben einem überlappenden Signal zusätzlich 2 je farblich unterschiedliche Signale als Hinweis auf das Auseinanderbrechen („break apart“) der DNA-Struktur des Gens bzw. DNA-Abschnitts (z. B. EML4-ALK bei NSCLC).

Eine weitere Variante ist die lokusspezifische Sonde, die zum einen einen zentromerspezifischen Abschnitt, zum anderen einen mit einem zweiten Fluoreszenzfarbstoff markierten Gen- oder lokusspezifischen Abschnitt enthält. Im Normalfall finden sich im Interphasepräparat 2×2 separate Signale für Zentromer und Gen bzw. Locus. Im pathologischen Fall, wenn eine heterozygote Deletion vorliegt, fehlt ein gen- bzw. lokusspezifisches Signal und es sind nur 3 Signale zu sehen (z. B. Williams-Beuren-Syndrom). Kommt es hingegen im pathologischen Fall zu einer Amplifikation, liegen die gen- bzw. lokusspezifischen Signale mehrfach vor (z. B. Her2-Amplifikation).

Literatur

Rooney D (2001) Human cytogenetics: constitutional analysis, 3. Aufl. IRL Press, Oxford

Interquartilsabstand

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Synonym(e) [Quartilsabstand](#)

Englischer Begriff interquartile range; quartile range

Definition Der Interquartilsabstand ist definiert als die Differenz zwischen dem 5 %-Quantil und dem ► [25%-Quantil](#).

Beschreibung Der Interquartilsabstand ist ein ausreißerunempfindliches (robustes) Maß für die ► [Variabilität](#) der Messergebnisse. Er beschreibt das Ausmaß der Variabilität der zentralen 50 % der Daten.

Während Addition bzw. Subtraktion einer Konstanten zu allen Messwerten den Wert des Interquartilsabstands nicht beeinflussen, wirken sich Multiplikation bzw. Division aller Messwerte mit bzw. durch einen konstanten Faktor derart auf den Interquartilsabstand aus, dass sich dieser gemäß dersel-

ben mathematischen Operation ändert. Die letztgenannte Eigenschaft des Interquartilsabstands findet insbesondere bei einer Änderung der Messskala Verwendung.

Literatur

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

Interstitial cell stimulating hormone (ICSH)

► Luteinisierendes Hormon

Inter- α -Trypsininhibitor

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) π -Protein

Englischer Begriff inter- α -trypsin inhibitor; protein π

Definition Komplexes Molekül mit einer durch Protein-Glykosaminoglykan-Protein-Cross-Linking gekennzeichneten besonderen Struktur und der Funktion eines Serin-Proteinaseinhibitors ohne klinisch-diagnostische Bedeutung.

Beschreibung In der Leber (Hepatozyten) synthetisiertes, komplex strukturiertes Molekül (Molmasse ca. 200 kDa), das aus 3 differenten, glykosylierten Proteinen mit separatem genetischen Ursprung besteht. Das native Molekül besitzt 2 Schwerketten, H1 und H2, der Molmassen 65–101 bzw. 70–106 kDa. H1 und H2 sind kovalent über ein Chondroitinsulfat mit einer glykosylierten Leichtkette (Bikunin) mit der Molmasse von ca. 30 kDa verbunden. Die ungewöhnliche kovalente Verbindung dieser 3 Peptidketten, als Protein-Glykosaminoglykan-Protein-Cross-Linking bezeichnet, ist einzigartig.

Funktionen:

- Serin-Proteinaseinhibitor: Trypsin, Chymotrypsin, Acrosin, Kathepsin G, Granulozytenelastase. $|\alpha|$ macht weniger als 5 % der gesamten Trypsin-inhibitorischen Kapazität des Plasmas aus
- Stabilisierung der extrazellulären Matrix
- Hemmung der Bildung von Calciumoxalatkristallen (-Steinen) in anorganischen Lösungen (Funktion des Bikunins)

Mögliche pathogenetische Bedeutung für Alzheimer-Erkrankung, verschiedene Entzündungsprozesse wie septischer Schock, Karzinom und akutes Atemnotsyndrom (ARDS).

Serumkonzentration: 0,2–0,7 g/L.

Eine klinische Indikation zur Konzentrationsbestimmung im Serum gibt es nicht.

Literatur

Zhuo LS, Hascall VC, Kimata K (2004) Inter-alpha-trypsin inhibitor, a covalent protein-glycosaminoglycan-protein complex. J Biol Chem 279:38079–38082

Intervallschätzer

► Schätzer

Intervallschätzung

► Schätzer

Intervallskala

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Synonym(e) Differenzskala

Englischer Begriff interval scale; difference scale

Beschreibung Die Intervallskala besteht aus einem Satz von Werten, die aus dem Produkt einer Zahl und einer Einheit bestehen. Sie sind ihrer Größe gemäß angeordnet. Im Gegensatz zur ► [Ordinalskala](#) bedeuten gleiche Differenzen der Zahlenwerte gleiche Größenunterschiede. Beispiel: Temperaturskalen.

Literatur

Dybkaer R, Jorgensen K (1989) Measurement, value, and scale. Scand J Clin Lab Invest 49(Suppl 194):69–76

Intestinale alkalische Phosphatase

- ▶ [Kasahara-Isoenzym](#)

Intraassay-Unpräzision

- ▶ [Unpräzision in der Serie](#)

Intrigene

- ▶ [Intron](#)

Intraindividuelle Variabilität

- ▶ [Variabilität, intraindividuelle](#)

Intraklass-Korrelation

- ▶ [Korrelationskoeffizient, Intraklass-](#)
- ▶ [Korrelationskoeffizient nach Pearson](#)

Intraklass-Korrelationskoeffizient

- ▶ [Korrelationskoeffizient, Intraklass-](#)

Intranet

O. Colhoun

Englischer Begriff intranet

Definition Privates (unternehmenseigenes/krankenhauseigenes) Netzwerk, das mit der Technologie des Internets arbeitet.

Beschreibung Es verwendet also Protokolle der Reihe
 ▶ [TCP/IP](#), die Beschreibungssprachen ▶ [HTML](#) und ▶ [XML](#)

sowie Web-Browser zur Darstellung der Inhalte. Die Netzstruktur basiert wie beim Internet auf einer Client-Server-Architektur. Im Unterschied zum Internet steht das Intranet aber nur einem begrenzten und lokalen Benutzerkreis zur Verfügung.

Intraoperatives PTH

- ▶ [Parathormon, intraoperatives](#)

Intrazellulärer Raum

- ▶ [Wasserhaushalt](#)

Intrinsically disordered proteins

- ▶ [Proteinstruktur](#)

Intrinsic Factor

- ▶ [Vitamin B₁₂](#)

Intrinsic-Factor-Bindungstest

- ▶ [Vitamin B₁₂](#)
- ▶ [Vitamin-B₁₂-Resorptionstest](#)

Intrinsic-Faktor-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Intrinsic-Faktor](#)

Intron

J. Arnemann

Synonym(e) [Intrigene](#); [Nicht-kodierende DNA-Abschnitte](#)

Englischer Begriff Intron; intragenic region

Definition Introns sind diejenigen Teile eines Gens, die nach Transkription der prä-mRNA im anschließenden Spleißen als nicht kodierende Sequenzen aus der mRNA herausgeschnitten werden und nicht im Translationsprodukt enthalten sind.

Beschreibung Im Gegensatz zu Prokaryoten zeigen die Gene der Eukaryoten eine Unterteilung in kodierende (Exon) und in nicht kodierende Abschnitte (Intron). Beginnend mit dem Transkriptionsstartpunkt werden die eukaryotischen Gene auf genomischer DNA-Ebene komplett in eine prä-messenger RNA (prä-mRNA) umgeschrieben. Durch den Prozess des Spleißens werden anschließend die nicht kodierenden Abschnitte (Introns), herausgeschnitten und eine mature mRNA ohne Intronabschnitte zusammengefügt.

An der Übergangsstelle von Exon zu Intron, bzw. Intron zu Exon, finden sich spezifische Spleißsignale, die vom Spliceosom, dem eigentlichen Spleißkomplex erkannt werden und das Herausschneiden der Intronabschnitte und Zusammenfügen der kodierenden Exonabschnitte zur reifen mRNA katalysieren.

Literatur

Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München

Inulin

W. G. Guder

Synonym(e) Polyfruktosan

Englischer Begriff inulin; polyfructosan

Definition Komplexe pflanzliche Zuckermoleküle aus Chicorée-, Zichorie-, Dahlienwurzeln u. a. Pflanzen aus 5–40 glykosidisch verknüpften D-Fruktosemonomeren, die alle wasserlöslich sind.

Beschreibung Hochpolymeres Inulin (Molmasse 5,2 kDa) wird als Marker für die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (► [Filtration, glomeruläre](#); ► [Clearance, glomeruläre](#)) verwendet. Als Polyfruktosan wurde ein niedermolekulares Inulin (Molmasse 3 kDa) für den gleichen Zweck verwendet. Oligomeres Inulin mit 5–10 Fruktoseresten dient als Ballaststoff in Nahrungsmitteln und als Präbiotikum, um das Wachstum von Bifidusbakterien im Darm zu fördern.

Inulin-Clearance

W. G. Guder

Englischer Begriff inulin clearance

Definition Verwendung des Fruktosepolymers ► [Inulin](#) mit einer Molmasse von 5,2 kDa zur Messung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (► [Filtration, glomeruläre](#)).

Durchführung Bei der im Jahr 1935 erstmals am Menschen durchgeführten Inulin-Clearance wurde Inulin als Einzelinjektion oder Infusion in den Kreislauf gebracht und durch Messung nach definierter Zeit im Plasma die Abnahme der Inulinkonzentration gemessen und daraus die Clearance berechnet. Alternativ wurde eine Methode eingeführt, bei der die Ausscheidungsrate in drei genau definierten Sammelperioden gemessen wurde.

Eine Dosis von 25 mL einer 10 %igen Lösung von Inulin wird intravenös injiziert, gefolgt von einer Infusion von 500 mL 1,5 %iger Lösung in physiologischer Kochsalzlösung. Die Infusion wird mit 4 mL/min fortgesetzt. Nach Leerung der Blase 30 Minuten nach Injektion werden drei 20-Minuten-Sammelperioden angeschlossen. In allen drei Urinen wird Inulin gemessen und die Clearance aus dem Mittelwert berechnet.

In Folge wurden Verfahren mit radioaktiv markiertem Inulin verwendet, um als Marker der nuklearmedizinischen Clearance zu dienen.

Analytik Photometrisch chemisch oder durch Messung des verwendeten Isotops.

Konventionelle Einheit mL/min.

Internationale Einheit mL/s (nicht eingeführt).

Referenzbereich – Frauen 84–150 mL/min.

Referenzbereich – Männer 68–152 mL/min.

Referenzbereich – Kinder Nicht angewendet.

Diagnostische Wertigkeit Diese Verfahren blieben mit Einführung der endogenen ► [Kreatinin-Clearance](#) und ► [Cystatin C](#) auf wissenschaftliche Fragestellungen und als ► [Goldstandard](#) auf wenige Kliniken beschränkt und werden seit den 1960er-Jahren nicht mehr durchgeführt. Auch das als Alternative beschriebene Verfahren mit Iohexol hat sich wegen der Verwendung exogener Stoffe zur Injektion nicht allgemein

durchsetzen können. In der nuklearmedizinischen Bestimmung der glomerulären Clearance haben andere Marker wie ^{99}Tc -DTPA oder ^{51}Cr -EDTA Eingang gefunden.

► **In vivo**-Analysen, das heißt, Analysen im oder unmittelbar am lebenden Organismus abzugrenzen, z. B. In-vivo-Blutglukosemessungen bei Diabetikern.

Literatur

Schmidt HAE (1966) Die Bestimmung des Glomerulumfiltrats mit nuklearmedizinischer Technik. *Klin Wochenschr* 44:625–628
 Tsinalis D, Thiel GT (2009) An easy to calculate equation to estimate GFR based on inulin clearance. *Nephrol Dial Transplant* 24:3055–3061

Invasion

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Definition Aufnahme eines Pharmakons in den Organismus.

Inverse Transformation

► **Transformation, inverse**

Inverse Voltammetrie

► **Voltammetrie, zyklische und inverse**

In vitro

T. Arndt

Englischer Begriff *in vitro*; *in-vitro*

Definition Von lat.: im (Reagenz-)Glas; in der Biochemie: Bezeichnung für Prozesse in einem isolierten, zellfreien Extrakt; in der Zellbiologie: Zellen, die in Kultur wachsen.

Beschreibung Im klinisch-chemischen Labor Bezeichnung für all jene Analysen, die außerhalb bzw. ohne Kontakt zum lebenden Organismus in einer zumeist künstlichen Umgebung (Reagenzglas, Küvette etc.) durchgeführt werden. Hierzu gehören faktisch alle Untersuchungen des klinisch-chemischen Labors in Blut, Urin, Stuhl etc. Hiervon sind

In-vitro-Diagnostika-Richtlinie

U. Zimmermann und A. Steinhorst

Synonym(e) **IvD-Richtlinie**

Englischer Begriff IVD-Directive (European Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices)

Beschreibung Die Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (IvD-Richtlinie) legt die notwendigen Mindestanforderungen an In-vitro-Diagnostika fest, um den freien (Waren-)Verkehr in Europa unter optimalen Sicherheitsbedingungen zu gewährleisten. In Deutschland wurde die IvD-Richtlinie im ► **Medizinproduktegesetz** verankert.

Als „In-vitro-Diagnostikum“ gilt gemäß der Richtlinie jedes Medizinprodukt, das als Reagenz, Reagenzprodukt, Kalibriermaterial, Kontrollmaterial, Kit, Instrument, Apparat, Gerät oder System – einzeln oder in Verbindung miteinander – nach der vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben, einschließlich Blut- und Gewebespenden, verwendet wird und ausschließlich oder hauptsächlich dazu dient, Informationen zu liefern

- über physiologische oder pathologische Zustände,
- über angeborene Anomalien,
- zur Prüfung auf Unbedenklichkeit und Verträglichkeit bei den potentiellen Empfängern,
- zur Überwachung therapeutischer Maßnahmen.

Probenbehältnisse gelten als In-vitro-Diagnostika. Probenbehältnisse sind luftleere wie auch sonstige Medizinprodukte, die von ihrem Hersteller speziell dafür gefertigt werden, aus dem menschlichen Körper stammende Proben unmittelbar nach ihrer Entnahme aufzunehmen und im Hinblick auf eine In-vitro-Diagnose aufzubewahren.

Erzeugnisse für den allgemeinen Laborbedarf gelten nicht als In-vitro-Diagnostika, es sei denn, sie sind aufgrund ihrer Merkmale nach ihrer vom Hersteller festgelegten Zweckbestimmung speziell für In-vitro-Untersuchungen zu verwenden.

Vor dem Inverkehrbringen eines In-vitro-Diagnostikums hat der Hersteller sicherzustellen, dass die Anforderungen erfüllt werden. Der Nachweis wird im Rahmen eines Konformitäts-

bewertungsverfahrens geführt. Dass die Anforderungen der Richtlinie erfüllt werden, wird durch die CE-Kennzeichnung (► [CE-Label](#)) bestätigt.

Im Allgemeinen kann das CE-Kennzeichen durch den Hersteller ohne Einschaltung von Dritten auf das In-vitro-Diagnostikum angebracht werden. Nur bei In-vitro-Diagnostika gemäß Anhang II, Listen A und B (Hochrisiko- und Risikoprodukte), der Richtlinie, ist eine benannte Stelle einzuschalten. Die benannte Stelle prüft, ob der Hersteller die besonderen Anforderungen der Richtlinie für die In-vitro-Diagnostika gemäß Anhang II, Listen A und B, erfüllt.

Die Anwendung von In-vitro-Diagnostika, z. B. von medizinischen Laboratorien, ist in der Medizinprodukte-Betreiberverordnung geregelt.

Literatur

Medizinprodukte-Betreiberverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 21. August 2002 (BGBl. I S. 3396), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 27. September 2016 (BGBl. I S. 2203) geändert worden ist

Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 4 Absatz 59 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666) geändert worden ist

Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika

In vivo

T. Arndt

Englischer Begriff *in vivo*; *in-vivo*

Definition Untersuchungen bzw. Analysen, die im oder am lebenden Organismus durchgeführt werden.

Beschreibung Bezeichnung für klinisch-chemische Analysen, die im oder direkt am lebenden Organismus durchgeführt werden, wie z. B. die Messung von Glukose in der Blutzirkulation mittels implantierbarer Glukosesonden. In-vivo-Analysen sind im klinisch-chemischen Labor im Vergleich zu den dort üblichen In-vitro-Untersuchungen (► [In vitro](#)) selten, ggf. auf intensivmedizinische Überwachungen beschränkt.

In-vivo-Effekte von Medikamenten

► [Drogen als Einflussgrößen](#)

Inzidenz

C. Vidal und W.-R. Külpmann

Englischer Begriff incidence

Definition Unter der Inzidenz einer Krankheit versteht man die Anzahl der Krankheitsfälle, die in einer bestimmten Zeit neu auftreten.

Iod

D. Meißner und T. Arndt

Synonym(e) [Jod](#)

Englischer Begriff iodine

Definition Iod (chemisches Symbol: I) gehört zur Gruppe der Halogene, hat die Ordnungszahl 53 und ist ein essenzielles Spurenelement.

Struktur Iod kommt in den Oxidationsstufen von -1 bis $+7$ vor. Im menschlichen Organismus liegt es hauptsächlich als Iodid oder als Bestandteil der Hormone Triiodthyronin (► [Triiodthyronin, gesamt](#)) und Thyroxin (► [Thyroxin, gesamt](#)) vor. Mehrere Isotope (^{123}I , ^{125}I , ^{131}I) werden zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken verwendet.

Molmasse Relative Atommasse: 126,905.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Iod wird als Iodid oder organisch gebunden mit der Nahrung zugeführt, im proximalen Intestinaltrakt resorbiert und über das Blut in die Schilddrüse transportiert, wo es mithilfe eines Transporters, dem Natrium-Iodid-Symporter, in den Thyreozyten angereichert wird und nach Oxidation (► [Thyreoperoxidase, TPO](#)) zur Synthese der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T_3) und Tetraiodthyronin (Thyroxin, T_4) beiträgt. In der Schilddrüse werden 75 % des Iods gespeichert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich mit dem Urin, daneben über Schweiß und Stuhl.

Körperbestand: 10–20 mg. Bedarf: Männer 75 µg/Tag, Frauen 65 µg/Tag. Empfohlene Zufuhr: 200 µg/Tag (Schwangere 230 µg/Tag, Stillende 260 µg/Tag). Tolerierbare Aufnahme pro Tag: 15 µg/kg KG. Iodreich sind Seefische, Lebertran, Milch, Eier, Vollkorn. Eine wichtige Iodquelle ist iodiertes Speisesalz.

Halbwertszeit Schilddrüse, Ganzkörper: 138 Tage, diverse Organe: 7–14 Tage.

Funktion – Pathophysiologie Die größte Bedeutung hat Iod als Bestandteil der Schilddrüsenhormone. Die Hauptursache von Schilddrüsenfunktionsstörungen ist der Iodmangel, der in Mitteleuropa mit einer deutlichen Zunahme von Nord nach Süd weit verbreitet ist. Merkmale der unzureichenden Iodversorgung sind erhöhtes Wachstum der Schilddrüse (Struma) und die Bildung von kalten und heißen Knoten. Iodmangel in der Schwangerschaft kann zu schweren Schädigungen des Fötus führen (Unterfunktion der Schilddrüse, Kretinismus). Von Experten wird gefordert, dem Iodmangel durch den Einsatz von iodiertem Speisesalz zu begegnen. Empfohlen wird eine tägliche Aufnahme zwischen 180 und 250 µg Iod, abhängig von Alter und Bedarf. In Deutschland hat sich der Versorgungszustand infolge der konsequenten Iodsubstitution in den letzten Jahren stark verbessert. Obwohl der o. g. Unterschied zwischen Nord und Süd in Deutschland nicht mehr zu beobachten ist, gilt Deutschland weiterhin als ein Gebiet mit mildem Iodmangel. Nebenwirkungen in Form von Fehlfunktionen der Schilddrüse oder Allergien sind erst ab Mengen von mehr als 1 mg/Tag zu erwarten.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Urin.

Probenstabilität Proben nach Möglichkeit ohne Zeitverzug untersuchen oder sofort nach der Materialgewinnung einfrieren und bei –20 °C aufbewahren.

Präanalytik Alle Geräte, Gefäße und Chemikalien müssen iodfrei sein. Nach dem Reinigen Tenside, die die Analytik stören, sorgfältig abspülen (Triton X-100 stört nicht).

Analytik Fotometrie (► [Sandell-Kolthoff-Reaktion](#)), Neutronenaktivierungsanalyse (NAA), Ionenchromatographie.

Konventionelle Einheit µg/L.

Internationale Einheit µmol/L.

Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit µmol/L = 0,00788 × µg/L, µg/L = 126,905 × µmol/L.

Referenzbereich – Erwachsene Die Referenzwerte unterliegen nach wie vor starken regionalen Schwankungen. Deshalb ist zu empfehlen, sich im konkreten Fall an den Angaben des diagnostischen Labors zu orientieren. Serum: 40–80 µg/L (0,31–0,63 µmol/L) (Brätter 1992). Urin: Von der WHO werden mindestens 100 µg/L als „normal“ gefordert. In neuen Studien wurden in Deutschland für größere Personengruppen Mittelwerte zwischen 111 und 156 µg/L gefunden (Gärtner 2013).

Referenzbereich – Kinder s. Erwachsene.

Indikation Verdacht auf Iodmangel.

Interpretation Die Iodversorgung wird durch die Bestimmung im Urin beurteilt. Die Ausscheidung soll mindestens 100 µg/L oder 150 µg/Tag betragen. Sie liegt in Deutschland jedoch bei 20–30 % der Bevölkerung darunter. Nach WHO-Kriterien gelten 100–199 µg/L als „optimal“, <20 µg/L als „schweres Defizit“, 20–40 µg/L als „moderater Mangel“, 200–299 µg/L als „mehr als adäquat“ und >299 µg/L als „mögliche Überversorgung“.

Diagnostische Wertigkeit Beurteilung der Iodversorgung und des Iodstatus.

Literatur

- Brätter P, Wissenschaftlicher Beirat (1992) Mineralstoffe und Spurenelemente. Leitfaden für die ärztliche Praxis. Bertelsmann Stiftung, Gütersloh
- Gärtner R (2013) Nutzen-Risiko-Bewertung von Mineralstoffen und Spurenelementen. KIT Scientific Publishing, Karlsruhe, S 42–57
- Köhrle J (2002) Iod. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S 172–182
- Zimmermann MB (2008) Jodine requirements and the risk and benefits of connecting iodine deficiency in populations. J Trace Med Biol 22:8192

Iodbestimmung nach Sandell-Kolthoff

- [Sandell-Kolthoff-Reaktion](#)

Iodprobe nach Rosin

- [Rosin-Iodprobe](#)

Ion

- [Nettoladung](#)

Ion, nicht-resonantes

- [Massenspektrometrie](#)

Ion, resonantes

► [Massenspektrometrie](#)

Ionen, mehrfach geladene

B. Güssregen

Englischer Begriff multiple charged ions

Beschreibung In der ► [Massenspektrometrie](#) erfolgt die Massentrennung von Ionen nach dem Masse-Ladungs-Verhältnis m/z . Doppelt oder mehrfach (n) geladene Ionen werden daher bei halber bzw. $1/n$ Masse detektiert.

Ionenaktivität

► [Elektrolyte](#)

Ionenaustausch

► [Reinstwasser](#)

Ionenaustauschchromatographie

T. Arndt

Synonym(e) [Anionenaustausch-Chromatographie](#); [IC](#); [Ionenchromatographie](#); [Kationenaustausch-Chromatographie](#)

Englischer Begriff ion exchange chromatography; anion exchange chromatography; cation exchange chromatography; IC

Definition Eine Form der ► [Flüssigkeitschromatographie](#), die zur Analyse von Substanzen, die als Ionen vorliegen, eingesetzt wird.

Beschreibung Die Trennung der Probenbestandteile beruht auf elektrostatischen Wechselwirkungen der Analyte mit der stationären Phase (► [Stationäre Phase](#)). Diese enthält über eine Abstandsgruppe kovalent an eine polymere Matrix

gebundene ionische Gruppen (z. B. $-\text{SO}_3^- \text{Na}^+$, $-\text{N}^+\text{R}_3\text{Cl}^-$). Während des Ionenaustauschprozesses werden die Gegenionen von der Oberfläche der stationären Phase (z. B. Na^+ oder Cl^-) gegen Analytionen (z. B. ► [Katecholamine](#) oder ► [5-Hydroxyindolessigsäure](#)) ausgetauscht. Damit wird der Analyt aus der Probenmatrix abgetrennt und gleichzeitig auf der Ionenaustauscheroberfläche angereichert. Durch anschließende Elution mit einem Ion stärkerer Affinität zum Ionenaustauscher oder deutlich höherer Konzentration werden die Analytionen eluiert und bei Eintreffen im Detektor detektiert. Dabei bewirkt eine starke Affinität der Analytionen zu den ionischen Gruppen der stationären Phase eine lange Elutionszeit.

Unter Berücksichtigung der Ladung der ausgetauschten Ionen spricht man auch von Kationenaustausch-Chromatographie und Anionenaustausch-Chromatographie.

Werden anorganische Ionen getrennt und z. B. mit Leitfähigkeitsdetektoren nachgewiesen, bezeichnet man dies auch als Ionenchromatographie (IC).

Literatur

Unger KK (Hrsg) (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag GmbH, Darmstadt

Ionenbeziehung

H. Fiedler

Synonym(e) [Elektrovalente Bindung](#); [Heteropolare Bindung](#); [Ionenbindung](#)

Englischer Begriff ionic bond; electrovalent linkage

Definition Eine auf elektrostatischer Anziehung entgegengesetzt geladener Ionen beruhende Form der chemischen Bindung.

Beschreibung Die freien Carboxyl- und Aminogruppen eines Peptids oder Proteins liegen im physiologischen pH-Bereich in ionisierter Form vor. Die elektrostatischen Anziehungskräfte von Ionenbindungen sind umso stärker, je größer deren Differenz der Elektronegativität (EN) ist. Bei $\Delta\text{EN} > 1,8$ überwiegen die ionischen gegenüber den kovalenten Bindungen.

Die ionisierbaren Endgruppen der Peptidketten sind eine zweite Carboxylgruppe der sauren oder eine zweite Amino- oder Guanidingruppe der basischen Aminosäuren. Es gibt einen kontinuierlichen Übergang zu den schwächeren Anzie-

hungskräften zwischen polaren Gruppen (Dipolen) und den noch schwächeren London-van-der-Waals-Dispersionskräften (► [Van-der-Waals-Kräfte](#)), die nur bei Atomabständen von <0,5 nm wirksam werden und auf der Asymmetrie der Elektronenverteilung beruhen. Die Unterschiede der elektrostatischen Kräfte der Proteine werden zu Trennverfahren genutzt, wie bei der ► [Ionenaustauschchromatographie](#).

Ionenbindung

► [Ionenbeziehung](#)

Ionenchromatographie

► [Ionenaustauschchromatographie](#)

Ionenfalle

► [Massenspektrometrie](#)

Ionenmobilitätsspektrometrie

T. Arndt

Synonym(e) [IMS](#); [Plasmachromatographie](#)

Englischer Begriff ion mobility spectrometry; IMS

Definition Analysenmethode bei der chemische Verbindungen aufgrund ihrer Mobilität in der Gasphase und einem elektrischen Feld charakterisiert und quantifiziert werden können.

Physikalisch-chemisches Prinzip Ein Ionenmobilitätsspektrometer besteht stark vereinfacht aus einem Probenträger, einer Ionisierungsquelle, einem elektronischen Gitter, einer Driftröhre mit einer definierten Driftstrecke und einem Detektor.

Zunächst wird das zu untersuchende Probenmaterial durch Abwischen des entsprechenden Objekts aufgenommen und auf eine Membran überführt oder mithilfe eines hierfür entwickelten Staubsaugers auf einem Membranfilter aus Teflon gesammelt. Nach Einbringen des Filters in das Analysensystem werden die adsorbierten Substanzen thermisch desorbiert und in die Gasphase überführt. Mit einem Strom eines Drift- oder Trägergases (gefilterte, trockene Umgebungsluft) werden die

Gasmoleküle in die Reaktionskammer transportiert und durch Beschuss mit hochenergetischen Elektronen (⁶³Ni-Quelle als β -Strahler) ionisiert. Dabei entstehen positiv und negativ geladene Ionen. Zur Detektion positiver Ionen werden dem Driftgas Spuren von Nicotinamid beigemischt, das als Reaktant in der Reaktionskammer fungiert. Dort überträgt das protonierte Nicotinamid ein Proton auf Analytmoleküle mit einer vergleichsweise höheren Protonenaffinität (z. B. die meisten Alkaloide). Alle 20 ms gelangen die Ionen über ein elektronisch angesteuertes und nur 200 μ s offenes Gitter in die beheizte Driftstrecke. Unter dem Einfluss des elektrischen Feldes und entgegen dem Driftgasstrom werden die Ionen in Richtung der Kollektorelektrode beschleunigt. Unter definierten Bedingungen (Driftstrecke, Druck, Feldstärke, Temperatur etc.) wird die Driftgeschwindigkeit und damit die Driftzeit jedes Ions u. a. von dessen Masse und Ionengeometrie bestimmt. Die Driftzeit ist somit substanzspezifisch. Sie kann zur Identifizierung von Probenbestandteilen genutzt werden. Die Höhe des Messsignals ist dabei der Menge der vom Detektor registrierten Ionen und damit der Analytmenge proportional.

Zur Detektion von unter das ► [Betäubungsmittelgesetz](#) fallenden Substanzen wird im positiven Ionenmodus gearbeitet. Im negativen Modus werden z. B. organische Sprengstoffe detektiert.

Einsatzgebiet Zivile und militärische Umweltüberwachung. Es handelt sich hierbei um die ursprüngliche Anwendung der Ionenmobilitätsspektrometrie mit sog. „Schnüffeldetektoren“, d. h. tragbaren Ionenmobilitätsspektrometern, die z. B. gasförmige Kampfstoffe direkt in der Umgebungsluft nachweisen (Spürpanzer „Fuchs“). Später wurde das Einsatzgebiet um die Detektion von Rauschmitteln und Sprengstoffen in forensisch-chemischen und kriminalistischen Laboratorien erweitert.

Untersuchungsmaterial Fingernagelschmutz, Nasenabstriche, Pulver und Tabletten, Aufnahme von geringsten Drogen Spuren von Oberflächen von Geräten und Instrumenten zur Drogenherstellung und -verteilung, Kleidungsstücken, Brief- und Paketsendungen durch Wischen oder Saugen (ohne Öffnung der Sendung).

Instrumentierung Ionenmobilitätsspektrometer sind als Handgeräte für Vorortuntersuchungen und als Tischgeräte für das Labor verfügbar.

Spezifität Die Spezifität ist hoch. Ein positives Analyseergebnis wird dennoch im Rahmen der Beweiskette aus Screening- und Bestätigungsanalyse durch eine zweite, von der IMS unabhängige Analysenmethode, wie GC-MS, aber auch DC sowie FT/IR-Spektroskopie überprüft.

Sensitivität Die Sensitivität ist außerordentlich hoch. Substanzmengen im ng- bis pg-Bereich sind nachweisbar.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Die Anschaffungskosten für ein Ionenmobilitätsspektrometer betragen 50.000–100.000 Euro. Die Kosten für Verbrauchsmaterialien sind gering (<1 Euro). Der hohe Stellenwert der Methode bei der Verhinderung und Aufdeckung von Verbrechen rechtfertigen die insgesamt relativ hohen Analysenkosten (Apparat und Personal).

Bewertung – Methodenhierarchie (allg.) Die IMS ist eine sehr schnelle, präzise und spezifische forensisch-chemische und kriminalistische Analysenmethode, die aus forensischer Sicht auf gleicher Ebene mit HPLC, GC, GC-MS oder LC-MS gesehen wird.

Literatur

Keller T, Binz R, Regenscheid P et al (1996) Ionenmobilitätsspektrometrie. Kriminalistik 1(67–70):137–141

Ionenpaar-Chromatographie

T. Arndt

Englischer Begriff ion-pair chromatography

Definition Eine Form der Chromatographie, bei der den zu bestimmenden Ionen zumeist in der mobilen Phase ein Gegenion (mit entgegengesetzter Ladung) angeboten wird, so dass beide Ionen ein nach außen neutrales Ionenpaar bilden.

Beschreibung Im klinisch-chemischen Labor wird gewöhnlich eine Kombination aus einer Umkehrphase (hydrophobe ► stationäre Phase) und einer wässrigen (hydrophilen) mobilen Phase (► Mobile Phase) eingesetzt. Für die Analyse von Säuren (Anionen) wird der mobilen Phase ein Tetraalkylammoniumsalz, für die Bestimmung von Basen (Kationen) ein Salz einer langkettigen organischen Säure (z. B. Octan- oder Octadecylsulfonsäure) zugesetzt.

Die Ionenpaare (Analyt und Gegenion) zeigen ein im Vergleich zum freien Analyten verändertes Retentionsverhalten (eher ladungsneutral und deshalb auf einer Umkehrphase besser retiniert), während jenes der nicht ionischen Probenbestandteile nicht beeinflusst wird, sodass insgesamt eine bessere Trennung von Analyt und Matrixbestandteilen resultiert. Die Ionenpaarbildung wird durch die Dissoziationsgleichgewichte der sauren oder basischen Analyte, des Ionenpaarreagenzes und des Ionenpaars beeinflusst. Durch Optimierung des pH-Werts der mobilen Phase kann dieses Dissoziationsgleichgewicht mit dem Ziel einer optimalen Trennung von Analyt und Matrixbestandteilen verschoben werden.

Die Ionenpaar-Chromatographie wird im klinisch-chemischen Labor u. a. zur Analyse der ► Katecholamine (und ihrer Metabolite) in Urin und Plasma mit ► Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) eingesetzt.

Literatur

Unger KK (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 – Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag, Darmstadt

Ionenquelle

► Massenspektrometrie

Ionenselektive Elektrode

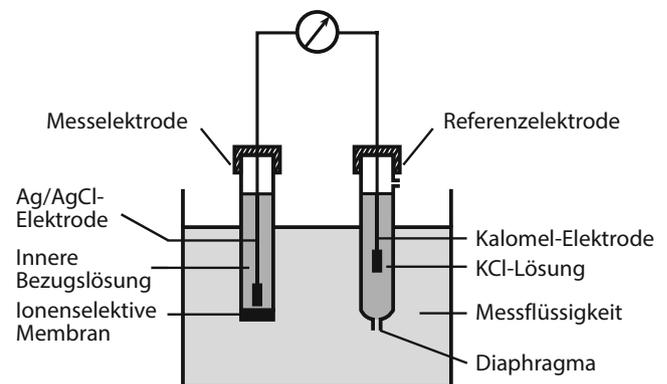
O. Müller-Plathe

Synonym(e) ISE; Ionensensitive Elektrode

Englischer Begriff ion-selective electrode

Definition Elektrochemischer Sensor, der mit einem aktivitätsabhängigen Messsignal weitgehend spezifisch auf eine bestimmte Ionenart reagiert.

Beschreibung Eine ionenselektive Messeinrichtung („Kette“) besteht aus zwei Elektrodeneinheiten, der eigentlichen ionenselektiven Messelektrode und der Referenzelektrode, die beide im Kontakt zur Messflüssigkeit stehen und mit einem Voltmeter verbunden sind. Die prinzipielle Aufbau einer ionenselektiven Messkette zeigt folgende Abbildung:



Messelektrode Funktion: Grundlage der Ionenselektivität sind reversible Ionenbewegungen zwischen der Messlösung, der für die betreffende Ionenart penetrierbaren Membran und

der inneren Bezugslösung, die eine konstante Zusammensetzung hat. Dabei entsteht ein Membranpotenzial, das auf Seiten der Messlösung mit der Referenzelektrode und aus der inneren Bezugslösung mit der Ag/AgCl-Elektrode abgeleitet wird. Aus der ► **Nernst-Gleichung** (Hermann Walter Nernst [1854–1941], deutscher Physikochemiker, Nobelpreis 1920) ergibt sich bei konstanter Ionenaktivität der inneren Bezugslösung und unter Berücksichtigung unspezifischer Diffusionspotenziale E' das Gesamtpotenzial E der Messkette:

$$E = E' + \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \alpha_n$$

R = allgemeine Gaskonstante ($8,31431 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$); T = Abs. Temperatur (K, Kelvin); F = Faraday-Konstante ($96487 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$); z = Ladungszahl; $\ln 10 = 2,303$

Für die Messtemperatur von $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ($310,15 \text{ K}$) ergibt sich für einwertige Ionen $E = E' + 61,5 \lg \alpha_m$.

$61,5 \text{ mV}$ ist der sog. Nernst-Faktor und gibt die theoretische Steilheit der Elektrode bei $37 \text{ }^\circ\text{C}$ an. Für zweiwertige Ionen beträgt er $30,77 \text{ }^\circ\text{C}$. Praktisch bedeutet das: Bei Aktivitätsänderung um eine Zehnerpotenz nimmt die Spannung theoretisch um $61,5$ bzw. $30,8 \text{ mV}$ zu oder ab. Diese Werte werden fast nie vollständig erreicht. Die *tatsächliche Steilheit*, oft als „sensitivity“ oder „slope“ bezeichnet, beträgt in der Regel $90\text{--}98 \%$ des theoretischen Wertes und wird ebenso wie E' durch eine Zweipunktkalibration erfasst und ausgeglichen. Das Potenzial der Messelektrode wird in der Regel mit einer Silber-/Silberchlorid-Elektrode, einem thermisch oder elektrolytisch mit AgCl beschichteten Silberstift, abgeleitet. Als innere Bezugslösung dient meistens $0,1 \text{ m}$ KCl-Lösung.

Selektivität: Ionenselektive Membranen reagieren nicht absolut spezifisch auf die zu bestimmende Ionenart. In geringerem Umfang beteiligen sich ähnlich strukturierte Ionen am Übertritt in die Membran, vergrößern die gemessene Spannung und täuschen so hohe Messwerte vor. Die bekanntesten Beispiele hierfür sind der Natriumfehler der pH-Glaselektrode und der Ca^{2+} -Einfluss auf die Magnesiumelektrode. Der Einfluss von Störionen wird in der Nikolski-Gleichung, einer Erweiterung der Nernst-Gleichung, durch den Selektivitätskoeffizienten K_{xy} ausgedrückt, der möglichst klein sein sollte (Einzelheiten s. IFCC 2000). Mangelnde Selektivität wirkt sich vor allem im niedrigen Konzentrationsbereich störend aus und erhöht die Nachweisgrenze für das interessierende Ion.

Interferenzen: Sie entstehen vor allem durch Proteinablagerungen und Netzmittelreste an der Membran und beeinträchtigen die Reproduzierbarkeit. Sie sind durch geeignete Spülung zu vermeiden.

Ansprechzeit: Definiert als das Intervall zwischen dem Zeitpunkt, zu dem die Probe die Membran bedeckt, und dem Augenblick, an dem die Spannungsänderung den Wert $0,1 \text{ mV/min}$ erreicht.

Referenzelektrode und Flüssigkeitsverbindung Die Referenzelektrode besteht aus einer inneren Elektrode (Kalomelektrode $[\text{Hg}/\text{Hg}_2\text{Cl}_2]$ oder Ag/AgCl), die in eine konzentrierte KCl-Lösung ($3,5\text{--}4,0 \text{ M}$) eintaucht. Diese muss zur Messflüssigkeit so abgegrenzt sein, dass eine möglichst unveränderliche, leitende Verbindung zwischen dieser und der KCl-Lösung entsteht. Diese Flüssigkeitsverbindung kann statisch ausgebildet sein („Diaphragma“ z. B. aus keramischer Fritte oder Cellophanmembran) oder sie ist – besonders vorteilhaft für Messungen im Blut – dynamisch gestaltet, indem zu jeder Messung frische KCl-Lösung in geringen Mengen an die Phasengrenze gefördert wird. An der Flüssigkeitsverbindung bildet sich ein Phasengrenzpotenzial aus, vorwiegend durch unterschiedliche Diffusionsgeschwindigkeiten der beteiligten Ionen, aber auch durch Einflüsse seitens der Erythrozyten. Dieses muss möglichst konstant gehalten werden (E' in o. a. Gleichung). Hochkonzentrierte KCl-Lösung führt zu annähernd gleichen Diffusionspotenzialen sowohl gegenüber Kalibrationslösung als auch gegenüber Blut. Die dennoch bestehende Differenz wird als *Residualpotenzial* bezeichnet und entspricht mit ca. $1,4 \text{ mV}$ z. B. einer pH-Differenz von $-0,02$.

Eine Referenzelektrode kann gleichzeitig mehreren Messelektroden, z. B. pH und Elektrolyten, zugeordnet sein.

Kalibration Ionenselektive Elektroden werden mit zwei sekundären Standardlösungen kalibriert, deren Zusammensetzung auf international anerkannte Referenzmaterialien zurückführbar sein soll (► **pH-Wert im Blut**). Oft wird mit kompliziert zusammengesetzten Gebrauchsstandards gearbeitet, die die gleichzeitige Kalibration mehrerer Elektroden einer Messkammer (pH und Elektrolyte) zulassen.

Mit ionenselektiven Elektroden wird bei Einsatz im unverdünnten Probenmaterial primär die molale Aktivität gemessen. Zum Zusammenhang zwischen dieser und der in der medizinischen Diagnostik üblichen molaren Substanzkonzentration ► **Elektrolyte**.

Elektrodenarten

1. Glaselektrode

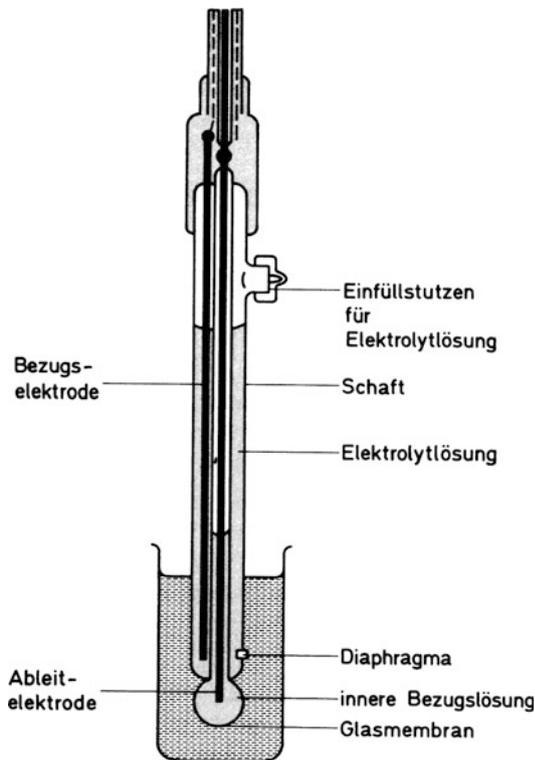
a. pH-Messung

Die Glaselektrode ist bei weitem die älteste ionenselektive Elektrode. Zuerst entwickelt im Jahr 1909 durch Haber (Fritz Haber [1868–1934], deutscher Chemiker, Nobelpreis 1918), erhielt sie die für pH-Messungen im Blut ausgereifte Form um 1960. pH-sensitive Glasmembranen ($0,01\text{--}0,1 \text{ mm}$ dick) sind aus Siliciumdioxid gefertigt, dem etwa $20\text{--}25 \%$ Alkalimetalloxide (Na_2O oder Li_2O) und $6\text{--}7 \%$ CaO zugesetzt sind, und zeichnen sich durch hohes Quellungsvermögen mit Ausbildung einer oberflächlichen Gelschicht aus, in die H^+ -Ionen reversibel eindringen können. Der bekannte „Alkalifehler“,

mangelnde Selektivität gegenüber Na^+ in pH-Bereichen über 8, konnte bei neueren Elektroden mit einem Selektivitätskoeffizienten von 10^{-15} eliminiert werden.

Durch spezielle Gestaltungen wurde die pH-Elektrode an besondere Anforderungen angepasst:

Bei der Einstabelektrode (s. Abbildung) ist die Referenzelektrode mit der KCl-Lösung mantelförmig um den Schaft der Glaselektrode angeordnet und hat seitlich ein Keramikdiaphragma. Nachfolgend ist eine Einstab-pH-Elektrode abgebildet (aus Müller-Plathe 1982):



Dieser Typ ist geeignet für Messungen in wässrigen Lösungen sowie im Urin, in Sekreten und Punktaten. Der Messbereich umfasst pH 1–13. Anzeige von einer Dezimalstelle. Erforderliches Probenvolumen einige Milliliter.

Bei *Blut-pH-Messungen* (► [Blutgasanalyse](#)) sind besondere Anforderungen zu erfüllen:

- Messbereich 6,5–8,0
- Höchste Genauigkeit, Anzeige von 3 Dezimalstellen
- Probenvolumen $< 100 \mu\text{L}$
- Vermeidung von Luftkontakt bei Einfüllung und Messung der Probe
- Temperierung der gesamten Messkette auf $37 \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$
- Automatische Spülung und Kalibration

Diesen Anforderungen wird dadurch entsprochen, dass in temperierter Umgebung entweder die *sensitive Membran als Glaskapillare* ausgebildet ist, die von der inneren Bezugse-

lektrode ummantelt ist, oder dass die *Messkammer als Kapillare* mit seitlichen Öffnungen gestaltet wird, denen die Messelektrode und die Referenzelektrode fest aufsitzen. Bei dieser Anordnung ergibt sich die Möglichkeit, mehrere Elektroden in einer Kammer zu kombinieren und sie mit einer gemeinsamen Referenzelektrode zu betreiben, wie es bei modernen Blutgas-pH-Elektrolyt-Analysatoren in miniaturisierter Form üblich ist.

b. Natriumbestimmung

Na^+ -selektive Glaselektroden enthalten neben Siliciumdioxid als Grundsubstanz einen relativ hohen Anteil Aluminiumoxid und nur 11 % Na_2O . Sie sind weitgehend selektiv gegenüber K^+ und H^+ . Räumliche Anordnung für Messungen im Blut entsprechend der Blut-pH-Messung.

2. Flüssigmembranelektrode mit neutralem Carrier

In eine Matrix aus wasserunlöslichem Plasticizer und PVC ist ein Ionophor (z. B. eine makrozyklische Substanz) gelöst, in dessen Hohlraumstruktur das zu messende Ion „passt“ und damit dieses durch eine Membran transportieren kann. Bekannte Beispiele: Valinomycin für K^+ , ETH 1001 für Ca^{2+} , ETH 5220 oder ETH 7025 für Mg^{2+} .

3. Flüssigmembran mit hydrophobem geladenem Carrier
 - a. Anionisch, z. B. Bis-(di-p-octylphenylphosphat) für Ca^{2+} , Methylmonensin für Na^+ .
 - b. Kationisch, z. B. quarternäre Ammoniumsalze für Cl^- .
4. Festkörperelektroden enthalten in der Membran kristallines Material, bevorzugt Halogensalze wie z. B. Silberchlorid für die Chloridbestimmung auf der Hautoberfläche oder Lanthanfluorid für die Fluoridbestimmung. Die Elektrode reagiert auf den Bestandteil in der Probe, der mit einer der Komponenten in der Membran das geringste Löslichkeitsprodukt hat.
5. *Ionenselektive Feldeffekttransistoren (ISFET)* sind im eigentlichen Sinne keine Elektroden. Es handelt sich um Feldeffekttransistoren, deren Eingangsisolator mit einer ionensensitiven Schicht bezogen ist. Die enge Integration von ionenselektiver Membran und Verstärker ermöglicht eine weitgehende Miniaturisierung, die eine Anwendung im Bereich der patientennahen Diagnostik begünstigt.

Literatur

- International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) (2000) Use of ion-selective electrodes for blood-electrolyte analysis. Recommendations for nomenclature, definitions and conventions. Clin Chem Lab Med 38:363–370
- Müller-Plathe O (1982) Säure-Basen-Haushalt und Blutgase, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart

Ionensensitive Elektrode

► Ionenselektive Elektrode

Ionenstärke

► Elektrolyte

Ionensuppression

B. Güssregen

Englischer Begriff ion suppression

Definition In der ► **LC-MS** Unterdrückung der Ionisierung (► **Massenspektrometrie**) eines Analyten durch Matrixkomponenten (► **Matrix**).

Beschreibung Nicht abgetrennte Matrixkomponenten können in der LC-MS-Analytik zur Verminderung des Messsignals und damit zu falschen quantitativen Ergebnissen führen. Ionensuppression kann durch Probenvorbereitung (Extraktion, Proteinfällung) und durch Anpassung der HPLC-Methode z. B. durch eine verlängerte Retentionszeit vermieden bzw. durch die Verwendung von deuterierten internen Standards (► **Isotopenverdünnung**) ausgeglichen werden.

Literatur

Annesley TM (2003) Ion suppression in mass spectrometry. Clin Chem 49:1041–1044

Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie)

T. Arndt

Synonym(e) Ionisierungstechniken (Massenspektrometrie)

Englischer Begriff ionisation methods (techniques) in mass spectrometry

Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie), Tab. 1 Ionisationsmethoden in der Massenspektrometrie (Auswahl)

Bezeichnung	Abkürzung	Anmerkung
Atmospheric Pressure Chemical Ionization	APCI	Nach EI und ESI häufigste Methode bei klinisch-chemisch/toxikologischen Analysen; besonders für weniger polare Substanzen geeignet, deshalb komplementäre Methode zu ESI
Atmospheric Pressure Laser Ionization	APLI	
Atmospheric Pressure Photoionization	APPI	
Chemical Ionization	CI	Gewöhnlich als Positive-Ion Chemical Ionization (PCI), Sonderform Negative-Ion Chemical Ionization (NCI), wichtige Methoden in der GC-MS
Desorption Atmospheric Pressure Chemical Ionization	DAPCI	
Desorption Electrospray Ionization	DESI	
Direct Analysis in Real Time	DART	
Electron Ionization	EI	Häufigste Methode in der GC-MS, führt gewöhnlich zur kompletten Fragmentierung der Analyte
Electrospray	ESI	Häufigste Methode im klinisch-chemisch/toxikologischen Labor bei LC-MS und LC-MS/MS, im Vergleich zu EI sanfte Methode, die gewöhnlich zu einer partiellen Fragmentierung der Analyte führt, besonders für polare, geladene oder basische Analyte geeignet, deshalb komplementäre Methode zu APCI
Extractive Electrospray Ionization	EESI	
Fast Atom Bombardment	FAB	Entwicklungsgeschichtlich frühe Methode ohne Bedeutung im klinisch-chemisch/toxikologischen Labor
Field Desorption	FD	
Field Ionization	FI	
Inductively Coupled Plasma	ICP	Zur Elementbestimmung in der ICP-MS, harte Methode, führt zur vollständigen Atomisierung
Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization	MALDI	Sanfte Methode, schonende Überführung empfindlicher Analyte z. B. aus Zellkulturen, gewöhnlich in Kombination mit einem Flugzeitmassenspektrometer (MALDI-TOF)

(Fortsetzung)

Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie), Tab. 1 (Fortsetzung)

Bezeichnung	Abkürzung	Anmerkung
Photoionization	PI	
Plasma-assisted Desorption/Ionization	PADI	
Rapid Evaporative Ionization Mass Spectrometry	REIMS	Vorortanalyse über thermische Verdampfung von Probenmaterial und direkten Transfer in ein Flugzeitmassenspektrometer z. B. im ▶ iKnife
Surface-enhanced Laser Desorption/Ionization	SELDI	Sanfte Methode, schonende Überführung empfindlicher Analyte z. B. aus Zellkulturen, gewöhnlich in Kombination mit einem Flugzeitmassenspektrometer (SELDI-TOF)

Definition Physikalische und/oder chemische Methoden zur Ionisation (und Überführung) von Substanzen oder Substanzgemischen in ein Massenspektrometer.

Beschreibung ▶ [Massenspektrometrie](#) beruht auf der Trennung von Ionen, d. h. negativ oder positiv geladenen Molekülen oder Molekülfragmenten der Analyte und der sie umgebenden ▶ [Matrix](#). Diese Ladung wird über verschiedene Ionisationsmethoden erzeugt. Abhängig von der analytischen Fragestellung muss die Ionisation in der festen, flüssigen oder gasförmigen Phase erfolgen, unter Laborbedingungen oder Umgebungsbedingungen vor Ort, soll sanft oder hart, selektiv oder vollständig, in jedem Fall aber möglichst reproduzierbar sein. Für die vielen Einsatzgebiete und Analyt(gruppen) wurden unterschiedliche Ionisationstechniken entwickelt, die auf physikalischen (elektrisch, thermisch, optisch, akustisch) und/oder chemischen (Umsetzungen mit Ionisationsmedien) Prinzipien beruhen. Deren Vielfalt und die mit ihnen parallel verwendeten Abkürzungen, die oft firmenspezifische Charakteristika tragen, sind auch für den Massenspektrometrie-Experten eine intellektuelle Herausforderung. Tab. 1 listet wichtige Ionisationsmethoden. Details finden sich in den u. g. Quellen bzw. der umfangreichen Originalliteratur.

Literatur

Analytical Chemistry Virtual Issue. Ionization methods in mass spectrometry. <http://pubs.acs.org/page/vi/2015/ionizationmethods.html>. Zugegriffen am 20.06.2017

http://www.enovatia.com/downloads/presentations/Ionization_techniques.pdf. Zugegriffen am 20.06.2017

Peacock PM, Zhang W-J, Trimpin S (2017) Advances in ionization for mass spectrometry. *Anal Chem* 89:372–388

Ionisierungsmethoden (sanfte)

▶ [Massenspektrometrie](#)

Ionisierungstechniken (Massenspektrometrie)

▶ [Ionisationsmethoden \(Massenspektrometrie\)](#)

Ionogramm

▶ [Wasserhaushalt](#)

Ionophor

T. Arndt

Englischer Begriff ionophor

Definition Bezeichnung für meist makrozyklische Verbindungen mit im Allgemeinen Molmassen <2000 g, die reversibel Chelate oder Komplexe mit Ionen bilden und aufgrund ihrer relativ hydrophoben Oberfläche diese als Carrier durch sonst für Ionen undurchlässige Membranen transportieren können (nach Falbe und Regitz 1990). S. a. ▶ [Ionenselektive Elektrode](#).

Literatur

Falbe J, Regitz M (1990) *Römpp Chemie Lexikon*, Bd H-L. Thieme, Stuttgart/New York

Ion(t)ophorese

▶ [Schweißanalytik](#)

iP

▶ [Isoprostane](#)

IP-Adresse

O. Colhoun

Synonym(e) [Internet Protokoll-Adresse](#)

Definition Zahlenkombination aus 4 Dezimalzahlen von 0–255, jeweils durch einen Punkt getrennt, die jeden Computer im Netz/Internet eindeutig identifiziert (z. B. 172.49.30.2).

Beschreibung Die Zuordnung von Namen für einen Rechner (z. B. www.dgkl.de) zu einer IP-Adresse erfolgt durch ► [DNS](#) (Domain Name Server). Bei fest mit dem Internet verbundenen Rechnern ist die IP-Adresse im Allgemeinen unveränderlich, während bei Einwahl über einen Internet-Provider für jede Sitzung eine neue IP-Adresse aus einer Liste verfügbarer Adressen vergeben wird.

IPF-1

► [Insulin promoter factor-1](#)

IR-Absorptionsspektrometrie/-spektroskopie

► [Infrarot-Spektrometrie](#)

IRMA

► [Immunradiometrischer Assay](#)

Irreguläre Antikörper

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Synonym(e) [Nichtnatürliche Antikörper](#)

Englischer Begriff irregular antibody

Definition Nicht ubiquitär vorhandener Antikörper gegen körperfremde Erythrozytenantigene.

Beschreibung Irreguläre Antikörper sind eine Gruppe von Alloantikörpern, die gegen fremde, nicht auf der Oberfläche der eigenen Erythrozyten vorhandenen Blutgruppenstrukturen gerichtet sind (► [Blutgruppenantikörper](#)). Sie werden auch als „nichtnatürliche“ Antikörper bezeichnet, da sie im Gegensatz zu den natürlichen Antikörpern oder Isoagglutininen nicht obligat bei jeder erwachsenen Person zu finden sind. Irreguläre Antikörper entstehen nach Kontakt mit immunogenen Blutgruppenstrukturen, die nicht auf den eigenen Erythrozyten zu finden sind und so als fremde Struktur vom Immunsystem identifiziert werden. Dieser Kontakt entsteht entweder während der Schwangerschaft durch Übertritt fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Blutkreislauf oder durch transfundierte zelluläre Blutkomponenten. Während der Schwangerschaft und bei Bluttransfusionen kommt es immer zu einem Kontakt mit fremden Antigenen auf der Erythrozytenoberfläche, da mehr als 300 unterschiedliche Erythrozytenantigene bekannt sind, von denen die meisten nicht transfusionsmedizinisch bei der Auswahl von zu transfundierenden Blutkomponenten berücksichtigt werden können. Der Kontakt fremder Erythrozytenantigene führt allerdings nicht zwangsläufig zur Bildung von Antikörpern gegen diese Erythrozytenantigene. Die Immunisierungswahrscheinlichkeit und damit auch die Notwendigkeit zur Berücksichtigung von Antigenen im Rahmen von Transfusionen unterscheiden sich je nach Antigen. Das Rhesusmerkmal D (► [Rhesus-Faktor](#)) ist für rhesusnegative Menschen ein sehr starkes Antigen, gegen das mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine Antikörperbildung erfolgt. Irreguläre Antikörper können zu hämolytischen Transfusionszwischenfällen oder auch zu Neugeborenenerythroblastosen führen und müssen während der Schwangerschaft und bei Transfusionen berücksichtigt werden. Die Erkennung irregulärer Antikörper gegen erythrozytäre Antigene im Serum des Patienten erfolgt durch den Antikörpersuchtest. Der Antikörpersuchtest ist Bestandteil jeder Blutgruppenbestimmung und jeder serologischen Verträglichkeitsprobe (► [Kreuzreaktivität](#)).

Literatur

- Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München
- Metaxas-Bühler M (1993) Blutgruppen und Transfusionsmedizin. Verlag Hans Huber, Bern/Göttingen/Toronto/Seattle
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Irrtumswahrscheinlichkeit α

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Synonym(e) [Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art](#)

Englischer Begriff level of significance; significance level; type I error probability

Definition Die Irrtumswahrscheinlichkeit α ist die Wahrscheinlichkeit für den [Fehler 1. Art](#), d. h. die Wahrscheinlichkeit für die Ablehnung der [Nullhypothese](#), obwohl diese richtig ist.

Beschreibung Wird vor dem Versuch eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ (5 %) gewählt, so bedeutet dies, dass im Durchschnitt in 5 von 100 gleichartigen Experimenten der statistische Test ([Test, statistischer](#)) zu einer fälschlichen Ablehnung der Nullhypothese führt, d. h., für den Fall, dass die Nullhypothese zutrifft, wird sie mit 5 %iger Wahrscheinlichkeit irrtümlicherweise abgelehnt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit α entspricht im diagnostischen Test ([Test, diagnostischer](#)) der Wahrscheinlichkeit für ein falsch-positives Testergebnis ([Testergebnis, falsch-positives](#)) und berechnet sich dort als $(1 - \text{Spezifität})$ ([Spezifität, diagnostische](#)).

Literatur

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

Irrtumswahrscheinlichkeit β

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

Synonym(e) [Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art](#)

Englischer Begriff level of significance; significance level; type II error probability

Definition Die Irrtumswahrscheinlichkeit β ist die Wahrscheinlichkeit für den [Fehler 2. Art](#), d. h. die Wahrscheinlichkeit für die Beibehaltung der [Nullhypothese](#), obwohl die [Alternativhypothese](#) richtig ist.

Beschreibung Die Irrtumswahrscheinlichkeit β entspricht im diagnostischen Test ([Test, diagnostischer](#)) der Wahrscheinlichkeit für ein falsch-negatives Testergebnis ([Testergebnis, falsch-negatives](#)) und berechnet sich dort als $(1 - \text{Sensitivität})$. Die Sensitivität ([Sensitivität, diagnostische](#)) lässt sich demnach als $(1 - \beta)$ darstellen; diese Größe wird im Zusammenhang mit statistischen Tests ([Test, statistischer](#)) als [Power](#) bezeichnet.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit β lässt sich in praktischen Situationen lediglich anhand von Modellrechnungen abschätzen. Eine solche Simulationsrechnung kann zur Fallzahlplanung verwendet werden.

Literatur

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

IR-Spektrenbibliothek

► [Infrarot-Spektrometrie](#)

IR-Spektrometrie

► [Infrarot-Spektrometrie](#)

IR-Spektroskopie

► [Infrarot-Spektrometrie](#)

IS

► [Standard, interner](#)

ISBT

► [International Society of Blood Transfusion](#)

ISBT 004.010

- ▶ V-Antigen

ISBT 006.015

- ▶ Kx-Blutgruppensystem

ISBT 007

- ▶ Lewis-(Le-)Blutgruppensystem

ISBT 022.005

- ▶ York-Antigen

ISBT 901.001

- ▶ Vel-Antigen

ISBT Collection 201

- ▶ Gerbich-(GE-)Blutgruppensystem

ISBT Collection 203

- ▶ Indian-(IN-)Blutgruppensystem

ISBT Collection 205

- ▶ Knops-Blutgruppensystem

Ischämie-modifiziertes Albumin

- ▶ Kobaltbindungssassay, Albumin

Ischämie-Test

T. Arndt

Synonym(e) [Ischämischer Laktat-Ammoniak-Test](#); [Laktat-Ischämie-Test](#); [McArdle's test](#)

Englischer Begriff lactate-ischemia test; lactate-ammonia-exercise ratio; LAER; McArdle's disease test

Definition Funktionstest zur Erkennung von Störungen des muskulären Kohlenhydratstoffwechsels bei Patienten mit Muskelschmerzen und schneller Ermüdung.

Durchführung

- Nach 8-stündiger Fastenperiode Blutdruckmanschette am Oberarm anlegen
- Butterfly legen
- Blutentnahme zur Bestimmung der basalen Laktat- und Ammoniumkonzentration
- Manschette bis zum doppelten systolischen Blutdruck aufpumpen
- 1 Minute rhythmischer Faustschluss (ca. 1×/s) mit maximaler Kraft
- Druck ablassen
- Blutentnahme nach 1, 3, 5, 10, 20 Minuten
- Laktat- und Ammoniumkonzentrationsbestimmung

Nicht selten werden Modifikationen des Tests angewandt.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen ▶ [Laktat](#): NaF-Plasma; ▶ [Ammonium](#): EDTA-Plasma.

Probenstabilität Beide Analyte sind bei Raumtemperatur instabil. Plasma in gekühlter Zentrifuge abzentrifugieren und gefroren bis zur Analyse aufbewahren (▶ [Laktat](#), ▶ [Ammonium](#)).

Präanalytik Patient 8 Stunden nüchtern.

Analytik ▶ [Laktat](#), ▶ [Ammonium](#).

Referenzbereich – Erwachsene ▶ [Laktat](#), ▶ [Ammonium](#).

Interpretation

- Normalbefund: Laktatanstieg >100 % des Basalwerts, Ammoniumanstieg >0,7 % des Laktatanstiegs
- Ausbleibender Laktatanstieg: Hinweis auf Glykogenosen Typ III, V, VII

- Ausbleibender Ammoniumanstieg: Hinweis auf Myoadenylat-Deaminasemangel
- Ausbleibender Laktat- und Ammoniumanstieg: unzureichende Muskelarbeit, Parese

Test birgt die Gefahr einer Provokation einer Rhabdomyolyse. Seine Resultate sind nicht selten schwer interpretierbar. Letztlich hilft er bei der Indikationsstellung zu einer Muskelbiopsie oft nicht weiter (Knop et al. 2004).

Literatur

- Knop KC, Rosenkranz T, Vogel P (2004) Muskelkrankheiten des Erwachsenenalters – Symptomatik, moderne Diagnostik, Therapie. Ärztekammer Hamburg, Ärzteblatt (10.04.2004) 162–173
- Livingstone C, Chinnery PF, Turnbull DM (2001) The ischaemic lactate-ammonia test. Ann Clin Biochem 38:304–310

Ischämischer Laktat-Ammoniak-Test

- ▶ [Ischämie-Test](#)

ISE

- ▶ [Ionenselektive Elektrode](#)

ISFET

- ▶ [Ionenselektive Elektrode](#)

ISI

- ▶ [International Normalized Ratio](#)

ISO

- ▶ [International Organization for Standardization](#)

Isoagglutinine

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

Englischer Begriff iso-agglutinins

Definition Ubiquitär vorkommende Antikörper gegen fremde, nicht auf der Oberfläche der eigenen Erythrozyten vorhandene Blutgruppenstrukturen.

Beschreibung Isoagglutinine sind eine Gruppe von Alloantikörpern, die gegen fremde, nicht auf der Oberfläche der eigenen Erythrozyten vorhandenen Blutgruppenstrukturen gerichtet sind und bei jedem erwachsenen Individuum vorkommen. Aufgrund ihrer ubiquitären Verbreitung bezeichnet man sie auch als „natürliche Antikörper“ im Gegensatz zu den nichtnatürlichen oder irregulären Alloantikörpern (▶ [Irreguläre Antikörper](#)), die nicht bei allen erwachsenen Personen zu finden sind. In der Regel handelt es sich bei den Isoagglutininen um eine Mischung von IgM, IgG und IgA, wobei der IgM-Anteil deutlich überwiegt und in Gegenwart von Komplement Hämolyse auslösen kann.

Klassische Isoagglutinine sind die Antikörper Anti-A und Anti-B im ▶ [AB0-Blutgruppensystem](#). So weisen Menschen der Blutgruppe A das Isoagglutinin Anti-B auf, während bei Personen mit der Blutgruppe B Anti-A-Isoagglutinine nachweisbar sind. Personen der Blutgruppe 0 besitzen im Serum sowohl Anti-A als auch Anti-B, während bei Personen mit der Blutgruppe AB keine Isoagglutinine nachzuweisen sind.

Die Isoagglutinine sind nicht von Geburt an vorhanden, sondern werden erst in den ersten Lebensmonaten gebildet. Hintergrund ist, dass Isoagglutinine wie alle anderen Antikörper als Leistung des Immunsystems nach Kontakt mit fremden Antigenen entstehen und nicht genetisch präformiert sind. Das ubiquitäre Vorkommen der Isoagglutinine ist durch die weite Verbreitung von AB0-ähnlichen Substanzen bei unterschiedlichen Lebewesen bedingt. Die Glykoproteine des AB0-Systems, gegen die die Isoagglutinine gerichtet sind, finden sich nicht nur auf humanen Erythrozyten, sondern beispielsweise auch in großer Anzahl auf der Oberfläche verschiedener Bakterien. Eine Antikörperbildung gegen nicht körpereigene A- und B-Kohlenhydratstrukturen erfolgt nach Kontakt zu diesen Strukturen, z. B. während der bakteriellen Besiedlung des Darms in den ersten Lebensmonaten. So sind bei mehr als 90 % der Kinder im Alter von 6 Monaten die korrespondierenden Isoagglutinine nachweisbar. Die Titer der Isoagglutinine erreichen ihr Maximum in der Regel im Alter von 5–7 Jahren und nehmen mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab.

Wegen der ubiquitären Verbreitung von Isoagglutininen gegen fremde A- und B-Zuckerstrukturen müssen bei Transfusionen zur Vermeidung von tödlichen Transfusionszwischenfällen immer die Isoagglutinine berücksichtigt werden. Auch bei der ► [Blutgruppenbestimmung](#) ist der Nachweis der AB0-Antigene und der antigenkonträren Isoagglutinine erforderlich (Serumgegenprobe). Die Titer, also die Antikörperkonzentration, der Isoagglutinine unterliegt großen interindividuellen Schwankungen, wobei bei Anti-A-Isoagglutininen im Allgemeinen höhere Titer nachweisbar sind als bei Anti-B-Isoagglutininen. Mit Ausnahme von Personen mit der Blutgruppe AB ist die Abwesenheit von Anti-A- und Anti-B-Isoagglutininen ein extrem seltenes Ereignis. Bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie sind Anti-A- und Anti-B-Isoagglutinine häufig nur in sehr geringen Konzentrationen nachweisbar, während sie bei dem X-chromosomal vererbten Wiskott-Aldrich-Syndrom ganz fehlen. Ursächlich hierfür ist ein Defekt in der Immunantwort bei diesen Patienten, die nicht in der Lage sind, Antikörper gegen Polysaccharidantigene zu bilden, während die Immunreaktion auf Proteinantigene häufig nicht betroffen ist. Folglich bilden diese Patienten auch keine Isoagglutinine gegen AB0-Glykostrukturen. Niedrige Isoagglutinintiter werden manchmal auch bei immunsupprimierten Personen nachgewiesen.

Literatur

- Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München
 Metaxas-Bühler M (1993) Blutgruppen und Transfusionsmedizin. Verlag Hans Huber, Bern/Göttingen/Toronto/Seattle
 Mollison PL, Engelfriet CP (1993) Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific, London

Isobare

B. Güssregen

Englischer Begriff isobar

Definition Moleküle mit gleicher Molmasse.

Beschreibung Als Isobare werden in der ► [Massenspektrometrie](#) Moleküle mit unterschiedlicher Summenformel, aber gleicher Molmasse bezeichnet. Die Benzodiazepine Clonazepam ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3$) und Bromazepam ($C_{14}H_{10}BrN_3O$) besitzen beide eine monoisotopische Masse (► [Masse, monoisotopische](#)) von 315,0 g/mol und sind damit isobar.

Isochinolin

► [Alkaloide](#)

Isocitrat-Dehydrogenase

A. M. Gressner und O. A. Gressner

Synonym(e) EC 1.1.1.42; ICDH

Englischer Begriff isocitrate dehydrogenase; ICD; ICDH

Definition Das mit zwei Isoenzymen und höchster spezifischer Gewebeaktivität in der Leber vorkommende, die oxidative Decarboxylierung von D-Isocitrat zu 2-Oxoglutarat katalysierende Enzym diente früher im Serum als Kenngröße der Leberzellnekrose.

Molmasse 64 kDa.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Neben einem zytoplasmatischen (löslichen), $NADP^+$ -verbrauchenden Isoenzym (EC 1.1.1.42) tritt ein weiteres Isoenzym (EC 1.1.1.41) in Mitochondrien auf, wo es in den Citronensäurezyklus eingeschaltet ist und NAD^+ als Coenzym benötigt. Beide Isoenzyme (mitochondrial und zytoplasmatisch) bestehen aus zwei identischen Untereinheiten, katalysieren die oxidative Decarboxylierung von D-Isocitrat über Oxalsuccinat als Zwischenprodukt zu 2-Oxoglutarat (α -Ketoglutarat) unter Abspaltung von CO_2 und Reduktion von $NADP^+$ zu $NADPH + H^+$. Das Enzym benötigt divalente Kationen (Mn^{2+} , Mg^{2+} oder Co^{2+}) zur Aktivierung. Außer in der Leber kommen höhere Aktivitäten in Myokard, Skelettmuskel, Niere, Magenschleimhaut, Thrombozyten und Erythrozyten vor. Das im Serum vorkommende Enzym ist zytoplasmatischen Ursprungs, weitgehend leberspezifisch und besitzt eine kurze Halbwertszeit (ca. 1 Stunde).

Halbwertszeit Ca. 1 Stunde.

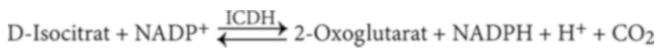
Funktion – Pathophysiologie Hohe spezifische Gewebeaktivität und zytoplasmatische Lokalisation führen bei Parenchymzellschädigungen zu einem frühzeitigen und massiven Austritt des Enzyms in die sinusoidale Strombahn und mithin in die Zirkulation.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Citrat-Plasma.

Probenstabilität Das Enzym ist bei Raumtemperatur ca. 6 Stunden, bei 4 °C etwa 2 Wochen stabil.

Präanalytik Serum ist sofort vom Zellkuchen zu trennen, da ▶ **Thrombozyten** hohe ICDH-Aktivität enthalten. Hämolyse und Lipämie stören.

Analytik Die Aktivitätsbestimmung erfolgt im einfachen optischen Test gemäß folgender Reaktion:



Die Reduktionsrate von NADP^+ , gemessen an der Absorptionzunahme pro Zeiteinheit bei 334, 340 oder 366 nm, ist der ICDH-Aktivität proportional.

Referenzbereich – Erwachsene Messtemperatur 37 °C: 3,0–8,5 U/L (0,05–0,14 $\mu\text{kat/L}$). Keine Geschlechts- und Altersabhängigkeit.

Referenzbereich – Kinder Neugeborene haben in den ersten Tagen eine etwa 4-fach höhere Aktivität.

Indikation

- Diagnose von Leberzellnekrosen bei viraler Hepatitis, infektiöser Mononukleose und toxischen Lebererkrankungen
- Differenzierung erhöhter AST-Aktivitäten zwischen hepatischer und myokardialer Ursache

Interpretation ICDH wurde früher als sensitiver Indikator der Leberparenchymschädigung eingesetzt, wobei das zytoplasmatische, NADP^+ -abhängige Enzym das diagnostisch relevante Isoenzym ist.

Diagnostische Wertigkeit Anstiege im Serum haben sehr hohe Leberspezifität. Keine Erhöhungen finden sich bei unkompliziertem Myokardinfarkt, Nieren- und Lungenerkrankungen sowie in der Gravidität. Schwere Myokardinfarkte mit Stauungsleber und hypoxischem Parenchymschaden können zu ICDH-Aktivitätsanstiegen führen. Heute wird das Enzym nicht mehr in der Leberdiagnostik eingesetzt, u. a. weil niedrige Serumaktivitäten und sehr kurze Halbwertszeiten (ca. 1 Stunde) nachteilig sind.

Literatur

Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

Isoelektrische Fokussierung

R. Westermeier

Synonym(e) Elektrofokussierung; IEF

Englischer Begriff isoelectric focusing; IEF

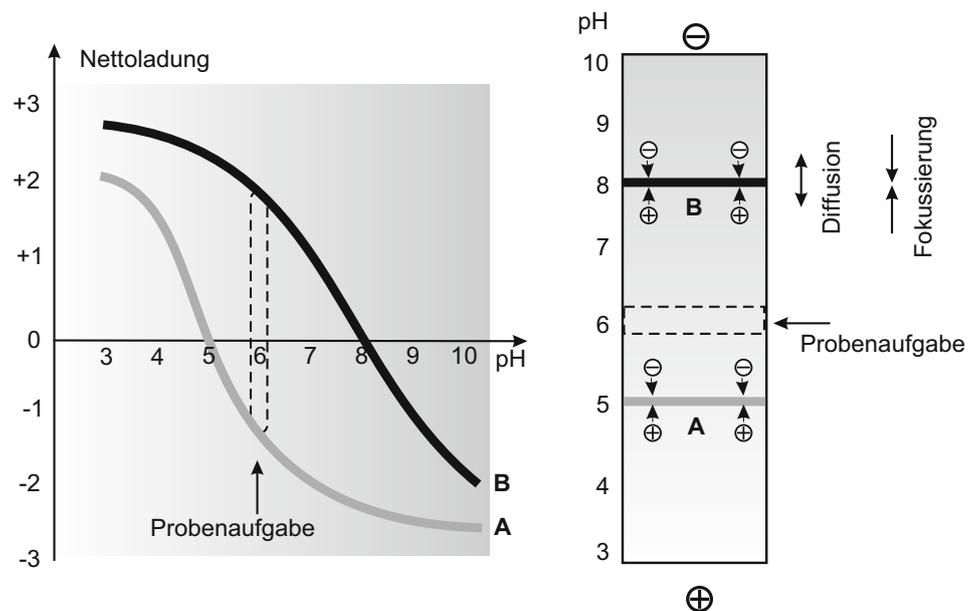
Definition Bei der isoelektrischen Fokussierung werden Proteingemische in einem pH-Gradienten elektrophoretisch aufgetrennt. Mit dieser Methode lassen sich die isoelektrischen Punkte von Proteinen bestimmen. Man erreicht dabei eine außerordentlich hohe Auflösung, weil die Proteine im elektrischen Feld an ihren isoelektrischen Punkten scharf gebündelt (fokussiert) werden.

Physikalisch-chemisches Prinzip Bei der isoelektrischen Fokussierung ist es theoretisch (aber nicht immer unter praktischem Aspekt) unwichtig, an welcher Position innerhalb des pH-Gradienten die Probe aufgegeben wird. Proteine mit einem höheren isoelektrischen Punkt (s. ▶ **Isoelektrischer Punkt**) als der gewählte pH-Wert erhalten positive Nettoladung(en), Proteine mit niedrigerem isoelektrischen Punkt negative Nettoladung(en) (s. Abb. 1).

Die Abb. 1 zeigt eine schematische Darstellung: Die Proteine wandern aufgrund ihrer Ladung elektrophoretisch von der Aufgabestelle in die Richtung ihres isoelektrischen Punkts, an dem sie entladen und aufgrund des Fokussierungseffekts scharf gebündelt werden:

Im elektrischen Feld wandern die positiv geladenen Analyte solange in Richtung ▶ **Kathode** und die negativ geladenen Moleküle solange an die ▶ **Anode**, bis sie an ihren isoelektrischen Punkten angelangt sind und eine Nettoladung von Null bekommen, die sie elektrophoretisch unbeweglich macht. Ein Standardgemisch von Proteinen mit bekannten isoelektrischen Punkten kann im gleichen Gel wie die Analysenproben getrennt werden (unterschiedliche Spuren für Standard und jede Probe) und dient der Ermittlung der isoelektrischen Punkte der Probenproteine durch Vergleich der Position der Standardproteine und der Probenproteine in Bezug zur Probenaufgabestelle.

Die Methode erzeugt scharf gebündelte Proteinzonen, weil sie der Diffusion entgegenwirkt: Diffundiert ein Protein von seinem isoelektrischen Punkt weg, bekommt es wieder eine Nettoladung und wandert sofort wieder elektrophoretisch zum isoelektrischen Punkt zurück, an dem es wieder entladen wird. Dadurch wird auch eine sehr hohe Auflösung erreicht. Dieser „Fokussierungseffekt“ funktioniert nur bei hohen elektrischen Feldstärken effizient. Hierzu werden Hochspannungsstromversorger benötigt, die Kammern müssen entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen genügen.

Isoelektrische Fokussierung,**Abb. 1** Isoelektrische Fokussierung

Als stabilisierende Medien kommen nur elektroendoosmosefreie oder -arme Gele aus Polyacrylamid oder spezieller gereinigter Agarose infrage. Es werden großporige Gele ohne Siebwirkung verwendet, weil die Molekülgröße ohne Einfluss auf die Elektrophorese sein soll. Zur besseren Handhabung und für die Dokumentation werden die Gele fast ausschließlich auf eine Plastikträgerfolie polymerisiert oder gegossen. In Einzelfällen werden auch ausreichend gute Ergebnisse mit der Kapillartechnik erzielt.

Weil die isoelektrischen Punkte stark von der Temperatur abhängig sind, lässt man Fokussierungsgel auf einer Kühlplatte mit exakter, aktiver Temperaturkontrolle laufen.

Es gibt 2 Arten von pH-Gradienten:

- **Trägerampholyten-pH-Gradienten:** Hierbei enthält das Gel ein Gemisch von ca. 700 verschiedenartigen amphoteren Puffern mit einem Spektrum von isoelektrischen Punkten von sauer bis basisch (Trägerampholyten). Diese besitzen hohe Pufferkapazitäten an ihren isoelektrischen Punkten, sind kleiner als 1000 Da und befinden sich in freier Lösung. Beim Durchschnitts-pH-Wert des Gemisches ist die eine Hälfte positiv, die andere Hälfte negativ geladen. Wenn man ein elektrisches Feld anlegt, wandern die positiv geladenen (die basischen) Moleküle in Richtung Kathode, die negativ geladenen (die sauren) Moleküle in Richtung Anode. Dabei bildet sich ein pH-Gradient aus, der sich automatisch zwischen Anode und Kathode stabilisiert, weil die Trägerampholyten an ihrem isoelektrischen Punkten hohe Pufferkapazitäten haben.
- **Immobilisierte pH-Gradienten:** Diese immobilisierten pH-Gradienten gibt es nur in Polyacrylamidgelen; sie werden

bei der Gelherstellung erzeugt. Hierzu verwendet man Acrylamidderivative mit Carboxylgruppen (schwache Säuren) und mit tertiären Aminogruppen (schwache Basen), die man mit den gelbildenden Acrylamidmonomeren kopolymerisiert. Einen Gradienten erzeugt man mithilfe eines Gradientenmischers, mit dem 2 verschiedene Monomerlösungen beim Gießen in eine Kassette graduell gemischt werden. Die eine Lösung enthält mehr saure Derivate und 20 % Glycerol zur Stabilisierung des Gradienten, die andere mehr basische Derivate. Die Rezepturen sind mehrfach publiziert. Meist wird diese Technik für die erste Dimension der Zweidimensional-Elektrophorese (► **Elektrophorese, zweidimensionale**) angewendet: Es gibt fertige foliengestützte Gelstreifen mit immobilisierten pH-Gradienten für diese Anwendung.

In der Praxis ist es wichtig, an welcher Position im pH-Gradienten die Probe aufgegeben wird. Dieser Punkt wird für die bestimmten Proben entweder durch einen Stufentest ermittelt oder aus der Literatur oder Labordokumentation entnommen. Das gleiche gilt für die Trennzeiten, -temperaturen und -bedingungen.

In manchen Anwendungen müssen der Matrix Additive beigegeben werden, z. B. 8 mol/L Harnstofflösung zu Polyacrylamidgelen zur Erzeugung denaturierender Bedingungen oder 10 % Sorbit zur Stabilisierung von Agarosegelen.

Bei der Anfärbung von Fokussierungsgelen ist darauf zu achten, dass die Proteine in den großporigen Gelen effektiv fixiert werden, während die Trägerampholyte komplett aus dem Gel ausgewaschen werden; sie würden einen starken Hintergrund verursachen. Meist wird zur Fixierung 20 % Tri-

chloressigsäure verwendet, die man bei sonstigen Elektrophoresemethoden nicht benötigt. Die am häufigsten angewandten Nachweismethoden sind ▶ [Coomassie-Färbung](#), ▶ [Silberfärbung](#) und Zymogramm-Färbungen (▶ [Zymogramm-Technik](#)).

Einsatzgebiet

- Analyse von Enzymen und Enzyminhibitoren in Serum
- Bestimmung von Apolipoprotein E
- Nachweis von abnormen Hämoglobinvarianten
- Detektion von oligoklonalem IgG in Liquor durch differenzielle IEF von Liquor und Serum

Untersuchungsmaterial Humanserum, Liquor, Hämolystat.

Instrumentierung

- Elektrophoresekammer mit Kühlplatte
- Umlaufthermostat
- Hochspannungsstromversorger
- Färbeschalen
- Ggf. Färbeautomat für Silberfärbung

Spezifität Hängt von der Nachweismethode ab. Zymogramm-Techniken (s. ▶ [Zymogramm-Technik](#)) zeichnen sich durch hohe Spezifität für die nachzuweisenden Enzyme aus. Bei ▶ [Silberfärbung](#) zum Nachweis von oligoklonalem IgG sind eine hohe Auflösung des Gels und einige Erfahrung notwendig, um z. B. eine Hämoglobin- nicht als IgG-Bande zu identifizieren.

Sensitivität Für Silberfärbung im Bereich $\leq 0,1$ ng, für ▶ [Coomassie-Färbung](#) bei ungefähr 20 ng.

Fehlermöglichkeit Es gibt relativ viele Fehlermöglichkeiten. Fehler der Verdünnung von Serumproben auf gleiche IgG-Konzentration wie im Liquor.

Silberfärbung: Wichtig ist gute Qualität des deionisierten oder destillierten Wassers und der Reagenzien. Silberfärbekits sind zu empfehlen. Inkubations- und Waschzeiten exakt einhalten werden. Interpretation der Ergebnisse braucht Erfahrung.

Praktikabilität – Automatisierung – Kosten Die Handhabung ist relativ komplex, der Geräteaufwand höher als bei Agarosegel- (s. ▶ [Agarosegelelektrophorese](#)), Celluloseacetatfolien- (s. ▶ [Celluloseacetatfolien-Elektrophorese](#)) oder ▶ [Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese](#) (s. dort).

Literatur

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
 Westermeier R (2016) Elektrophorese leicht gemacht. Weinheim, VCH

Isoelektrischer Punkt

R. Westermeier

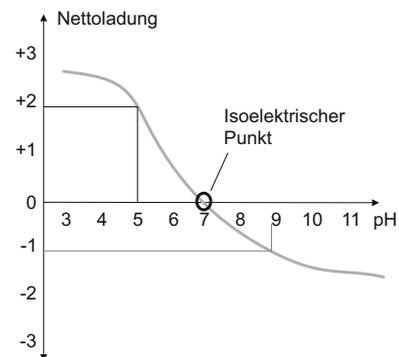
Synonym(e) pI

Englischer Begriff isoelectric point

Definition Der isoelektrische Punkt beschreibt jenen pH-Wert, an dem sich die positiven und negativen Ladungen einer amphoteren Substanz, z. B. eines Proteins, eines Peptids oder einer Aminosäure, gegenseitig aufheben. Am isoelektrischen Punkt ist die Nettoladung einer Substanz gleich Null.

Beschreibung Einen isoelektrischen Punkt besitzen nur amphotere Substanzen, also Moleküle mit sauren und basischen Gruppen wie Aminosäuren, Peptide und Proteine. Wenn man die positiven und negativen Nettoladungen z. B. eines Proteins über einer pH-Skala aufträgt (s. Abbildung), ergibt sich eine Nettoladungskurve. Diese schneidet die X-Achse im isoelektrischen Punkt. Bei der isoelektrischen Fokussierung (s. ▶ [isoelektrische Fokussierung](#)) wandern Proteine im pH-Gradienten elektrophoretisch an ihren isoelektrischen Punkt und bleiben dort stehen, weil sie dort keine Ladung mehr besitzen. Manche Proteine werden an ihrem isoelektrischen Punkt unlöslich und präzipitieren.

Nachfolgende Darstellung zeigt die Nettoladungskurve eines Proteins. Der isoelektrische Punkt liegt an der Schnittstelle zwischen der Nettoladungskurve und der x-Achse:



Der isoelektrische Punkt ist stark von der Temperatur abhängig, weil auch die pK-Werte der puffernden Gruppen temperaturabhängig sind. Unter nativen Bedingungen kann ein Protein mehrere unterschiedliche isoelektrische Punkte haben, da es mehrere unterschiedliche Konfigurationen der Tertiärstruktur einnehmen kann. Der isoelektrische Punkt kann auch durch posttranslationale Modifikationen verändert sein, z. B. durch Phosphorylierung oder Glykosylierung. Unter denaturierenden Bedingungen besitzt ein Protein, wenn es ein reines Polypeptid

ist, nur einen isoelektrischen Punkt. Weil unter diesen Bedingungen alle puffernden Gruppen im Lösungsmedium exponiert sind, kommt der gemessene isoelektrische Punkt sehr nahe an den theoretischen isoelektrischen Punkt heran, der sich aus der Aminosäuresequenz berechnen lässt.

Bei der ▶ [Elektroimmundiffusion](#) und der zweidimensionalen Immunelektrophorese (▶ [Immunelektrophorese, zweidimensionale nach Clarke und Freeman](#)) ist es wichtig, den pH-Wert des Puffers nahe dem isoelektrischen Punkt von Immunglobulinen (Antikörper) einzustellen, um zu verhindern, dass die Antikörper elektrophoretisch wandern.

Man kann den isoelektrischen Punkt eines Proteins verändern, indem man saure oder basische Gruppen (z. B. durch Carbamylierung) blockiert.

Literatur

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
 Westermeier R (2016) Elektrophorese leicht gemacht. VCH, Weinheim

Isoenzyme

T. Arndt

Englischer Begriff isoenzymes

Definition Eine Gruppe von verwandten Enzymen, die dieselbe Reaktion katalysieren, aber unterschiedliche molekulare Strukturen, physikalische, biochemische und immunologische Eigenschaften aufweisen (und zum Beispiel von unterschiedlichen Organen oder Geweben exprimiert werden). Details siehe unter den einzelnen Enzymen.

Isoenzym BB

▶ [Glykogenphosphorylase BB](#)

Isoenzymdetektions-Elektrophorese

▶ [Zymographie](#)

Isoenzymelektrophorese

R. Westermeier

Synonym(e) [Elektrophorese von Isoenzymen](#)

Englischer Begriff isoenzyme electrophoresis

Definition Die Isoenzymelektrophorese ist eine Zonenelektrophorese in einer Celluloseacetatfolie (s. ▶ [Celluloseacetatfolien-Elektrophorese](#)), einem Agarosegel (▶ [Agarosegelelektrophorese](#)) oder Polyacrylamidgel (▶ [Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese](#)) zur Auftrennung und Darstellung von Isoenzymen. Meist werden die Isoenzyme spezifisch mit einer Zymogrammfarbung (▶ [Zymogramm-Technik](#)) detektiert. Bestimmte Isoenzymmuster ermöglichen Rückschlüsse auf die Organherkunft der Enzymerrhöhung.

Beschreibung Verschiedene Isoformen eines Enzyms besitzen unterschiedliche Ladungseigenschaften und damit unterschiedliche elektrophoretische Mobilitäten. Die Isoform eines Enzyms kann organspezifisch sein; im Serum können Enzymisoformen aus unterschiedlichen Organen zu finden sein. Zum Programm des klinisch-chemischen Labors gehören die folgenden Isoenzymelektrophoresen:

- ▶ [Laktatdehydrogenase \(LDH\)](#): Bei Verletzungen, Gewebeschädigungen oder bestimmten Tumoren werden entsprechende Isoenzyme der betroffenen Gewebe im Serum gefunden. LDH ist ein tetrameres Protein, das sich aus 2 verschiedenen Untereinheiten zusammensetzt: die H (Herz)- und M(Muskel)-Ketten. Dabei gibt es 5 Kombinationsmöglichkeiten: 4H, 3H + 1M, 2H + 2M, 1H + 3M, 4M. Die Zymogrammbanden aus 5 µL Serum oder Plasma werden mit dem Densitometer vermessen; die Konzentrationsverteilung der Isoenzyme lässt auf die organotypische Herkunft der LDM-Erhöhungen schließen.
- ▶ [Kreatinkinase \(CK\)](#): CK ist ein dimeres Protein, das sich aus 2 Untereinheiten zusammensetzt: die M- und B (Brain)-Kette. Im Serum treten 3 Isoenzyme auf:
 - CK MB wird 3–4 Stunden nach Myokardnekrosen (z. B. Herzinfarkt) erhöht im Serum gefunden.
 - CK-BB deutet auf Schädigung des Gehirns u. a. Organe hin. Bei der Zymogrammfarbung entstehen fluoreszierende oder eingefärbte Banden, die mit einem entsprechenden Densitometer ausgewertet werden.
 - CK-MM ist als Skelettmuskelisoform bei Rhabdomyolysen (Skelettmuskelnekrosen) vorzugsweise erhöht.
- [Alkalische Phosphatase \(AP\)](#) (▶ [Phosphatase, alkalische](#)): AP ist ein dimeres Protein, dessen Isoformen mit verschiedenen Zuckern gekoppelt sind. Alle AP-Isoenzyme können mit Zonenelektrophorese aufgrund ihrer unterschiedlichen elektrophoretischen Mobilität differenziert werden, mit Ausnahme der Knochen- und Leberisoenzyme, die sich nur in den Sialinsäureresten unterscheiden. Knochen- und Leberisoenzyme können durch ▶ [Affinitätselektrophorese](#) (ein im Gel vorliegendes Lektin immobilisiert die Knochen-AP) oder nach Abspaltung bestimmt werden.

Literatur

- Manchenko GP (1994) Detection of enzymes on electrophoretic gels A handbook. CRC Press, Boca Raton
 Rothe GM (1994) Electrophoresis of Enzymes. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Isoform

- ▶ [Isoprotein](#)

IsoFs

- ▶ [Isofurane](#)

Isofurane

T. Arndt

Synonym(e) IsoFs

Englischer Begriff isofuranes

Definition In-vivo-Oxidationsprodukte membranständiger, lipidgebundener Arachidonsäure aus einer nicht enzymatischen Reaktion mit Radikalen und Sauerstoff.

Beschreibung Die nicht enzymatische Reaktion von Arachidonsäure mit Radikalen und Sauerstoff führt zu einem radikalischen Zwischenprodukt, das abhängig von der umgebenden Sauerstoffspannung bevorzugt zu Isoprostanen (▶ [Isoprostane](#)) oder Isofuranen weiter reagiert. Ein hoher Sauerstoffgehalt führt zur vermehrten Bildung von Isofuranen, bei denen sich im Unterschied zu den Isoprostanen kein Cyclopentan-, sondern ein Furanring ausbildet. Isoprostane und Isofurane werden derzeit bzgl. ihrer physiologischen und pathobiochemischen Funktion und ihrer Eignung als Marker für oxidativen Stress untersucht.

Literatur

- Milne GL, Dai Q, Jackson Roberts L II (2014) The isoprostanes – 25 years later. *Biochim Biophys Acta* 1851:433–445

Isokoproporphyrin

- ▶ [Porphyrine](#)

Isoleucin

A. C. Sewell

Synonym(e) Ile

Englischer Begriff isoleucine

Definition 2-Amino-3-Methylpentansäure.

Struktur ▶ [Aminosäuren](#).

Molmasse 131,2 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Eine essenzielle verzweigt-kettige Aminosäure, die in mehreren Schritten zu Acetyl-CoA (▶ [Pantothensäure](#)) und Succinyl-CoA abgebaut wird.

Funktion – Pathophysiologie Ile wird nicht nur in der Leber, sondern auch in Muskel, Niere und Gehirn metabolisiert. Isoleucin, ▶ [Leucin](#) (Leu) und ▶ [Valin](#) (Val) werden zur Berechnung des ▶ [Fischer-Quotienten](#) benötigt. Bei Patienten mit Ahorn-Sirup-Krankheit wird Ile zu ▶ [Alloisoleucin](#) umgewandelt.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Serum, Plasma, Urin, Liquor, Trockenblut.

Analytik ▶ [Aminosäuren](#).

Referenzbereich – Erwachsene ▶ [Aminosäuren](#).

Indikation Ahorn-Sirup-Krankheit.

Literatur

- Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore

isoP

- ▶ [Isoprostane](#)

Isopren

- ▶ [Alkaloide](#)

Isoprostane

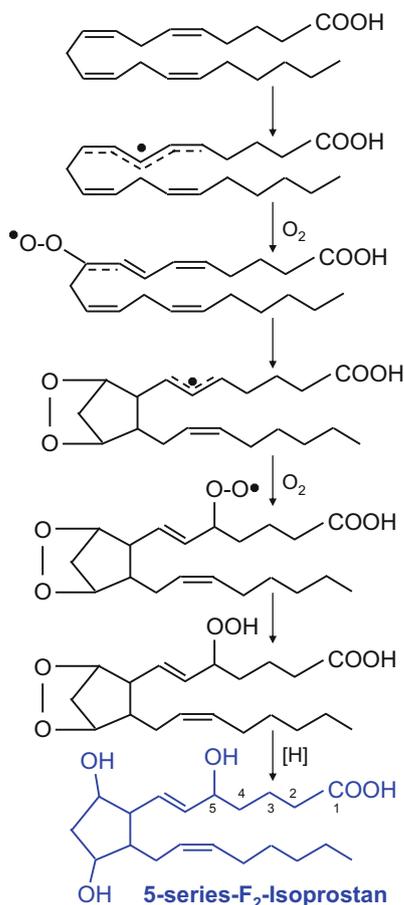
T. Arndt

Synonym(e) F₂-IsoP; iP; isoP

Englischer Begriff isoprostanes

Definition Isoprostane sind Isomere der ▶ **Prostaglandine**, die in vivo in den Lipidmembranen aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren, hauptsächlich Arachidonsäure, durch eine nicht enzymatische, d. h. Cyclooxygenase-unabhängige, Reaktion mit freien Radikalen und Sauerstoff entstehen, durch Phospholipasen in die Zirkulation freigesetzt werden und in Plasma und Urin derzeit als Kenngröße für oxidativen Stress (▶ **Stress, oxidativer**) gelten.

Die nicht enzymatische Bildung von 5-series-F₂-Isoprostan aus Arachidonsäure, Radikalen (•) und Sauerstoff (nach einer Zeichnung in Milne et al. 2014; Ausschnitt) ist nachfolgend dargestellt:



Struktur Isoprostane sind eine große Gruppe strukturell ähnlicher Verbindungen, die sich bezüglich der am Cyclo-

tanring gebundenen Fettsäuren und/oder bezüglich der funktionellen Gruppen am Cyclopentanring unterscheiden. Allein für Prostaglandin F₂ (F: zwei Hydroxylgruppen am Cyclopentanring, 2: zwei Doppelbindungen) sind derzeit 64 Isoprostane bekannt (F₂-IsoP), die sich aus 4 Regioisomerengruppen mit jeweils 8 Diastereomerenpaaren ergeben. Ähnliches gilt z. B. für die zu Prostaglandin D₂ und Prostaglandin E₂ gehörenden isomeren D₂- und E₂-Isoprostane, wobei sich Prostaglandin D₂ und E₂ voneinander durch die Stellung der Keto- und Hydroxylgruppe (keine zweite Hydroxylgruppe wie bei F) am Cyclopentanring unterscheiden. Bezieht man die über einen zweiten Oxidationsweg gebildeten ▶ **Isofurane** ein, liegen insgesamt 8 Regioisomerengruppen mit 16 racemischen Diastereomeren (32 Substanzen), also insgesamt 256 verschiedene und strukturell ähnliche Verbindungen vor. Die Verwendung von 3 unterschiedlichen Nomenklaturen zur Bezeichnung der Isoprostane erleichtert nicht unbedingt Arbeit und Studium mit dieser Analytgruppe.

Abgrenzung zu Prostaglandinen Ein wesentlicher Unterschied zwischen isomeren Prostaglandin-/Isoprostan-Molekülen ist die Stellung der beiden Seitenketten (Fettsäuren) im Molekül. Sie stehen im Prostaglandinmolekül gewöhnlich in trans-Stellung (entgegengesetzt) und im isomeren Isoprostanmolekül in cis-Stellung (gleichgerichtet) zueinander.

Aus diagnostischer Sicht Derzeit wird den F₂-Isoprostanen (F₂-IsoP) und hier den 5- und 15-series-Regioisomeren (Seitenketten-Hydroxylgruppe am 5. C-Atom im Molekül bzw. 15. C-Atom lokalisiert) besondere Aufmerksamkeit geschenkt, weil sie im Vergleich zu den 8- und 12-series-Regioisomeren in größerer Menge gebildet und zudem nicht weiter oxidiert werden, sondern stabil sind.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination S. Definition. Isoprostane finden sich in allen biologischen Flüssigkeiten und Geweben. Zirkulierende Isoprostane werden entweder direkt glomerulär filtriert oder in der Leber komplex metabolisiert, u. a. glucuronidiert und anschließend über den Urin ausgeschieden.

Halbwertszeit Unbekannt.

Funktion – Pathophysiologie Ob Isoprostane nur Ausdruck von oxidativem Stress sind oder gleichzeitig eine physiologische und/oder pathologische Wirkung haben, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt. So wurden z. B. vasokonstriktorische, die Thrombozytenaktivität modulierende sowie die Monozyten- und Neutrophilenadhäsion an Endothelzellen stimulierende und damit Atherosklerose befördernde Effekte beschrieben.

Untersuchungsmaterial EDTA-Plasma (mit Antioxidanzienzusatz) und Urin, ggf. auch Liquor oder Gewebe.

Probenaufbewahrung $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Ex-vivo-Bildung von F_2 -IsoP aus freier Arachidonsäure auch bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Analytik Hauptsächlich GC-MS und LC-MS/MS, auch Immunoassay; die Abtrennung der isomeren Prostaglandine ist jeweils wichtig.

Konventionelle und internationale Einheit pmol/L.

Referenzbereich – Erwachsene und Kinder Allgemein akzeptierte (altersabhängige) Referenzbereiche liegen offenbar noch nicht vor. Zur Orientierung sollen Daten aus Czyska et al. (2016) dienen (jeweils Raucher $n = 16$ vs. Nichtraucher $n = 8$): freie F_2 -isoP im Plasma: 166 ± 52 vs. 90 ± 52 pmol/L; lipidgebundene F_2 -IsoP im Plasma: 497 ± 276 vs. 290 ± 90 pmol/L; F_2 -isoP Metabolite im Urin: 870 ± 509 vs. 415 ± 155 pmol/mmol/Kreatinin. Für die verschiedenen Indikationen siehe die umfangreiche Originalliteratur.

Indikation Zustände mit bewiesen oder vermutet erhöhtem oxidativen Stress, z. B. Strahlentherapie, Belastung mit Oxidantien, Rauchen, Medikamenteneinnahme. S. a. Diagnostische Wertigkeit.

Interpretation Höchste Aussagekraft soll die parallele Bestimmung der Gesamt- F_2 -IsoP nach basischer Hydrolyse der Plasmalipide im Plasma und der freien und metabolisierten F_2 -IsoP im Urin haben. Erhöhte Werte werden als Ausdruck eines erhöhten oxidativen Stresses, d. h. einer Disbalance zwischen dem Anfall reaktiver oxidativer Spezies (Atome oder Moleküle) und der körpereigenen Fähigkeit, diese zu entschärfen, interpretiert.

Diagnostische Wertigkeit Isoprostane befinden sich derzeit noch im Forschungsstadium. Aktuelle Fragen sind (Patho-) Mechanismus, Verteilung und Elimination, Referenzbereiche in Blut und Urin und vor allem die Rolle der Isoprostane in der Pathogenese von u. a. Asthma, Atherosklerose, Ernährung, genetischen Erkrankungen, „Lifestyle“, Ischämie und Reperfusion, neurologischen Erkrankungen, Obesitas und Tumorerkrankungen.

Literatur

- Czyska M, Zieliński M, Gromadzińska J (2016) Isoprostanes – a novel major group of oxidative stress markers. *Int J Occup Med Environ Health* 29:179–190
- Milne GL, Dai Q, Jackson Roberts IIL (2014) The isoprostanes – 25 years later. *Biochim Biophys Acta* 1851:433–445

Isoprotein

H. Fiedler

Synonym(e) Isoform

Englischer Begriff isoprotein; protein isoform; proteoform

Definition Ein Protein kann in mehreren Modifikationen (Varianten) vorkommen, die unter den Bezeichnungen Isoenzyme (besonders auch Isoenzyme), Isoformen oder Proteoformen (Smith et al. 2013) zusammengefasst werden.

Beschreibung Isoenzyme leiten sich von demselben Gen durch alternatives Spleißen oder „RNA editing“ oder von verwandten Genen ab, die durch Genduplikation von einem gemeinsamen Genvorfahren stammen oder einem „single nucleotide polymorphism“ unterliegen. (Patho)Physiologische Isoenzyme entstehen häufig durch posttranslationale Modifikationen (► [Modifikation, posttranslationale](#)), diagnostisch wichtig sind die Glykoformen. Die Isoenzyme unterscheiden sich in ihren antigenen Eigenschaften, isoelektrischen Punkten (s. ► [isoelektrischer Punkt](#)) und anderen Strukturmerkmalen (Beispiel: saure und basische Isoferritine). Eine große Vielfalt entsteht, wenn in einem zusammengesetzten Protein auch die Untereinheiten als Isoenzyme vorliegen. Die diagnostische Nutzung der Proteinbestimmung kann durch selektive Analyse der Isoenzyme verbessert werden. In Entwicklung und Evaluation sind Kombinationen von Massenspektroskopie und Immunoassays.

Literatur

- Smith LM, Kelleher NL, The Consortium for Top Down Proteomics (2013) Proteoform: a single term describing protein complexity. *Nat Methods* 10:186–187
- Trenchevska O, Nelson RW, Nedelkov D (2016) Mass spectrometric immunoassays in characterization of clinically significant proteoforms. *Proteomes* 4(1):13. <https://doi.org/10.3390/proteomes4010013>

Isoschizomere

► [Restriktionsendonuklease](#)

Isotachophorese

R. Westermeier

Synonym(e) [Gleichgeschwindigkeitselektrophorese](#)

Englischer Begriff isotachophoresis

Definition Die Isotachophorese ist eine Modifikation der Elektrophorese: In einem diskontinuierlichen Puffersystem wird das Probengemisch in der Grenzzone zwischen Leit- und Folgeion appliziert. Im elektrischen Feld wandern dann alle Ionen (Pufferionen und geladene Probenkomponenten) mit gleicher Geschwindigkeit direkt hintereinander in der Reihenfolge ihrer elektrophoretischen Mobilitäten (► [Mobilität, elektrophoretische](#)) als Fraktionenstapel.

Beschreibung Die Isotachophorese wird in nichtrestriktiven Medien oder in trägerfreien Systemen durchgeführt, wie z. B. in offenen Kapillaren oder Küvetten. Bei dieser Methode geschehen mehrere Dinge gleichzeitig:

In einem diskontinuierlichen Puffersystem, bestehend aus hochmobilen Leitungen (z. B. Cl^-), weniger mobilen Folgeionen (z. B. Glycin^-) und einem gemeinsamen Gegenion (z. B. Tris^+), sind alle geladenen Substanzen gezwungen, mit selber Geschwindigkeit zu wandern. Würden bestimmte Ionen schneller und andere langsamer wandern, ergäben sich Ionenlücken, die den elektrischen Stromfluss unterbrechen. Da die Ionen und die geladenen Probenkomponenten unterschiedliche elektrophoretische Mobilitäten besitzen, muss sich zwangsläufig ein stufenförmiger Feldstärkegradient einstellen, mit niedriger Feldstärke in der Zone der hoch mobilen Ionen und hoher Feldstärke im Bereich der niedrig mobilen Ionen. Dadurch entsteht ein Zonenschärfungseffekt: Fällt ein Ion in den Bereich niedrigerer Mobilität zurück, wird es von der dahinter herrschenden höheren Feldstärke nach vorn beschleunigt; wandert es hingegen schneller, wird es im Bereich der davor herrschenden niedrigeren Feldstärke verlangsamt. Zudem existiert ein Konzentrationsregulierungseffekt: Die Ionenkonzentration jeder Zone ist proportional zur Konzentration der Leitungen. Die Breite einer Zone ist das Maß für die Menge einer Komponente und nicht die Peakfläche wie bei ► [Chromatographie](#) und Zonenelektrophorese.

Der Isotachophorese-Effekt wird bei ► [Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese](#) und der ► [SDS-Elektrophorese](#) zum verbesserten Probeneintritt in das Gel und zur Zonenschärfung ausgenutzt. Die Isotachophorese wird auch als eigenständige Methode für Analysen von Ionen aller Art eingesetzt. Bisweilen wird Isotachophorese in granulierten Sephadex-Gelen für präparative Trennungen durchgeführt.

Literatur

Lottspeich F, Engels JW (Hrsg) (2012) Bioanalytik, 3. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
 Westermeier R (2016) Elektrophorese leicht gemacht. VCH, Weinheim

Isotope

B. Güssregen

Englischer Begriff isotopes

Beschreibung Isotope sind Atome eines Elements, die sich lediglich durch die unterschiedliche Anzahl von Neutronen im Atomkern unterscheiden und damit unterschiedliche Massen aufweisen. Nur wenige Elemente kommen als ► [Reinelemente](#), also ohne Isotope vor, wie z. B. ► [Fluor](#).

Isotope mit besonderer Bedeutung für das klinisch-chemische Labor sind z. B. ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{57}Co oder künstlich erzeugtes ^{125}I .

Isotopenmuster

B. Güssregen

Englischer Begriff isotopic pattern

Beschreibung Organische Verbindungen liefern in der ► [Massenspektrometrie](#) ein charakteristisches Intensitätsmuster, das auf der unterschiedlichen Häufigkeit der ► [Isotope](#) eines Elements beruht. So kommen die Chlorisotope ^{35}Cl und ^{37}Cl im Verhältnis 3:1 vor. Das Massenspektrum von CH_3Cl weist demnach ein Molekül-Ion mit der Masse 49,9 u ($^{12}\text{C}^1\text{H}_3^{35}\text{Cl}$) und ein ► [Molekül-Ion](#) der Masse 51,9 u ($^{12}\text{C}^1\text{H}_3^{37}\text{Cl}$) auf, die relative Intensität der Molekül-Ionen beträgt 3:1.

Isotopenverdünnung

B. Güssregen

Englischer Begriff isotope dilution

Definition Nicht näher definierter Begriff aus der ► [Massenspektrometrie](#), der sich auf den Zusatz einer isotope markierten Referenzsubstanz als interner Standard (► [Standard, interner](#)) zur zu analysierenden Probe bezieht.

Beschreibung In der Massenspektrometrie wird häufig eine isotope markierte (z. B. ^{13}C oder D), aber ansonsten identische

Verbindung der Probe als interner Standard zugesetzt. Dies ist eine ideale Kalibrationsmethode, da dadurch eine Vielzahl von Einflüssen z. B. aus der Probenaufbereitung auf das Analyseergebnis kompensiert werden (z. B. Probenahmeartefakte, Verluste während der Probenvorbereitung). Der Begriff „Isotopenverdünnung“ ist eher irreführend, da es sich nicht um eine Verdünnung eines Isotopes handelt, sondern um eine Verdünnung einer Probe unter Zugabe eines isotopenmarkierten internen Standards (s. o.).

Literatur

Villanueva J, Carrascal M, Abian J (2014) Isotope dilution mass spectrometry for absolute quantification in proteomics: concepts and strategies. *J Proteomics* 96:184–199

Isovalerylglycin

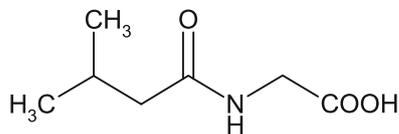
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

Synonym(e) 3-Methylbutyrylglycin

Englischer Begriff isovalerylglycine

Definition Das Glycinkonjugat der Isovaleriansäure tritt als pathologischer Metabolit bei Störungen im Leucinmetabolismus auf.

Struktur $C_7H_{13}NO_3$; Strukturformel:



Molmasse 159,18 g.

Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination Im Stoffwechsel der Aminosäure Leucin wird das Transaminierungsprodukt 2-Oxoisocaproensäure oxidativ zu Isovaleryl-Coenzym A decarboxyliert. Dieses wird durch das Enzym Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase, einem mitochondrialen Flavoprotein, weiter abgebaut.

Ein Defekt der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase resultiert in einer Anreicherung verschiedener Derivate des Isovaleryl-

Coenzym A, wobei neben freier Isovaleriansäure und 3-Hydroxyisovaleriansäure Isovalerylglycin dominiert. Ursache dafür ist die hohe Affinität des Isovaleryl-CoA zu der Glycin-N-Acylase, einem mitochondrialen Enzym, das die Umsetzung von Isovaleryl-CoA mit der Aminosäure Glycin katalysiert.

Isovalerylglycin wird effizient renal ausgeschieden.

Funktion – Pathophysiologie Die Bildung von Isovalerylglycin stellt einen wichtigen Entgiftungs- und Eliminationsweg für sich anstauendes Isovaleryl-Coenzym A dar.

Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen Urin.

Analytik

- ▶ **Flüssig-Flüssig-Extraktion** im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- Gaschromatographie-Massenspektrometrie (▶ **GC-MS**) als Mono- und Di-Trimethylsilylester.

Als Mono-Trimethylsilylester:

- Retentionsindex RI:1488
- M+ (m/z): 231
- Quant Ion (m/z): 130
- Conf. Ion (m/z): 145

Als Di-Trimethylsilylester:

- Retentionsindex RI:1520
- M+ (m/z): 303
- Quant Ion (m/z): 261
- Conf. Ion (m/z): 176

Internationale Einheit mmol/mol Kreatinin (Urin).
μmol/l (Trockenblut).

Referenzbereich – Kinder

- 0–10 mmol/mol Kreatinin (Urin)
- <0,5 μmol/l (Trockenblut)

Pathologischer Bereich:

- Isovalerianazidämie:
 - 2000–9000 mmol/mol Kreatinin (Urin)
 - 1,3–80 μmol/l (Trockenblut)
- Ethylmalonsäure-Enzephalopathie:
 - 20–200 mmol/mol Kreatinin (Urin)
- Glutarazidurie Typ II:
 - 2–1000 mmol/mol Kreatinin (Urin)

Indikation

- Unerklärliche Ketoacidosen, insbesondere im Säuglings- und Kleinkindesalter
- Hypoglykämie oder Hyperammonämie
- Gedeihstörung
- Progrediente psychomotorische Retardierung

Interpretation Erhöhte Ausscheidungen von Isovalerylglycin im Urin, ggf. mit 3-Hydroxyisovaleriansäure, werden bei der Isovalerianazidämie beobachtet, die auf einem Defekt des Apoenzyms der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase beruht.

Des Weiteren führt auch ein Defekt der multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase im Falle der Glutaracidurie Typ II zu erhöhten Isovalerylglycinausscheidungen, wobei im Unterschied zur Isovalerianazidämie auch Milchsäure, Glutarsäure, Ethylmalonsäure und verschiedene Dicarbonsäuren erhöht sind.

Diagnostische Wertigkeit Erhöhte Konzentrationen von Isovalerylglycin sind obligat als pathologisch zu werten als Ausdruck einer Störung der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase.

Literatur

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

ISQ

- ▶ Internationales Größensystem

ITPR1-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen ITPR1 (Inositol-1,4,5-trisphosphat Rezeptor Typ 1)

IUPAC

- ▶ International Union of Pure and Applied Chemistry

IvD-Richtlinie

- ▶ In-vitro-Diagnostika-Richtlinie

ivGTT

- ▶ Glukosetoleranztest, intravenös