Referenzbereiche für die Serumproteine IgA, IgG, IgM, C3, C4, Transferrin, Haptoglobin, α_1 -Antitrypsin und Ceruloplasmin bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen

Reference Ranges for IgA, IgG, IgM, C3, C4, Transferrin, Haptoglobin, α_1 -Antitrypsin and Ceruloplasmin in Newborn, Children and Adolescents

Gudrun Wiedemann^{1,2}, Susan Träger³

Zusammenfassung: Bei insgesamt 507 gesunden Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter vom 5. Lebenstag bis zum vollendeten 18. Lebensjahr wurden die Konzentrationen der Serumproteine Immunglobulin A, Immunglobulin G, Immunglobulin M, Komplementkomponenten C3 und C4, Transferrin, Haptoglobin, α_1 -Antitrypsin und Ceruloplasmin bestimmt. Die Bestimmung der Konzentration der Serumproteine erfolgte durch kinetische Nephelometrie mit dem Beckman Array System. Das Probandenkollektiv wurde in Referenzgruppen aufgeteilt. Entsprechend den Empfehlungen der International Federation of Clinical Chemistry wurde das zentrale 95%-Intervall der erhaltenen Konzentrationswerte als Referenzbereich angenommen. Nach Testung auf signifikante Gruppenunterschiede konnten die Referenzgruppen weiter zusammengefaßt werden. Unter Berücksichtigung der neuen Methodenstandardisierung mit Hilfe der internationalen Referenzpräparation CRM 470 werden altersbezogene Referenzbereiche für neun Serumproteine angegeben.

Schlüsselwörter: Referenzwerte; Immunglobulin A/Serum; Immunglobulin G/Serum; Immunglobulin M/Serum; Komplement 3/Serum; Komplement 4/Serum; Transferrin/Serum; Haptoglobin/Serum; Ceruloplasmin/Serum; Neugeborenes; Kind; Jugendlichen.

Summary: In altogether 507 healthy newborn, children and adolescents we determined the serum concentrations of IgA, IgG, IgM, C3, C4, transferrin, haptoglobin, α_1 -antitrypsin and ceruloplasmin. Serum protein concentrations were measured by kinetic nephelo-

metry using the Beckman Array System. The test collective was divided into reference groups. In accordance with the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry, the central 95% interval was taken as the reference range. Several reference groups could be combined after testing for significant group differences. Considering the new standardization of the methods with the international reference preparation CRM 470 we present age-dependent reference ranges for the nine serum proteins investigated.

Keywords: Reference Values; Immunglobulin A/serum; Immunglobulin G/serum; Immunglobulin M/serum; Complement 3/serum; Complement 4/serum; Transferrin/serum; Haptoglobin/serum; Ceruloplasmin/serum; Infant, Newborn; Child; Adolescent.

Serumproteinkonzentrationen nehmen eine wichtige Stellung in der klinisch-chemischen Diagnostik ein. Die Konzentrationen von Proteinen im Serum werden beeinflusst durch Alter, Geschlecht und Erkrankungen des Patienten. Infektionen, Entzündungen, Erkrankungen parenchymatöser Organe, wie zum Beispiel Leberzirrhose und Glomerulonephritis, Mangelernährung oder Bildungsstörungen der Proteine aufgrund eines genetischen Defektes sowie Stoffwechselerkrankungen und endokrine Störungen haben Einfluß auf die Höhe der Plasmaproteinkonzentrationen. Deshalb haben sie große Bedeutung bei Diagnose und Verlaufskontrolle von Erkrankungen [1-4].

Um Messungen „gesund“ und „krank“ unterscheiden zu können, ist die Kenntnis von Referenzbereichen in verschiedenen Altersgruppen von grundlegender Bedeutung [5].

Das Ziel der Arbeit bestand in

- der Ermittlung von Referenzbereichen für die Konzentrationen der Serumproteine Immunglobulin A, Immunglobulin G, Immunglobulin M, Komplementkomponenten C3 und C4, Transferrin, Haptoglobin, α_1 -Antitrypsin und Ceruloplasmin bei Neu-

¹Labor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Klinikum Erfurt GmbH

²Korrespondenzadresse: Dozent Dr. med. habil. Gudrun Wiedemann, Klinikum Erfurt GmbH, Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Labor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Am Schwemmbach 32a, D-99099 Erfurt.

³Henneberg-Kliniken gGmbH i. G. Hildburghausen
Eingegangen: 10. Dezember 1996/Angenommen: 23. Februar 1998

- geborenen, Säuglingen, Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr
- der Prüfung auf signifikante Unterschiede innerhalb der Altersgruppen hinsichtlich der untersuchten Meßgrößen
- der Prüfung auf signifikante Geschlechtsunterschiede innerhalb der Altersgruppe vom 11. bis zum vollendeten 18. Lebensjahr
- der Berechnung der Referenzbereiche basierend auf der neuen Plasmaproteinstandardisierung der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC).

Material und Methoden

Probanden und Probenmaterial

Probanden

Von insgesamt 507 gesunden Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter vom 5. Lebenstag bis zum vollendeten 18. Lebensjahr wurden die Serumproteine Immunglobulin A, Immunglobulin G, Immunglobulin M, die Komplementkomponenten C3 und C4, Transferrin, Haptoglobin, α_1 -Antitrypsin und Ceruloplasmin bestimmt. Eine Übersicht über die Gruppenzusammensetzung gibt Tabelle 1.

Tabelle 1 Zusammensetzung des Probandenkollektivs

Gruppe	Alter	Anzahl
1	5. Lebenstag	68
2	6. Lebenstag bis 1. Lebensjahr	18
3	2. bis 4. Lebensjahr	65
4	5. bis 7. Lebensjahr	113
5	8. bis 10. Lebensjahr	82
6 w	11. bis 18. Lebensjahr	83
6 m	11. bis 18. Lebensjahr	78

Um eine zuverlässige Referenzstichprobe zu erhalten, wurden die Kinder und Jugendlichen nach den von Witt und Trendelenburg erarbeiteten Ausschlußkriterien ausgewählt. Es wurden dabei die Minimalkriterien zur Einbeziehung „gesunder Kinder“ berücksichtigt [6].

Folgende Voraussetzungen waren notwendig:

- normale Entwicklung der Probanden
- keine chronischen Erkrankungen
- kein Nachweis einer akuten Erkrankung, die die Serumproteinkonzentration beeinflussen könnte
- keine Medikamenteneinnahme.

Die Blutentnahme bei den Neugeborenen erfolgte am 5. Lebenstag im Rahmen des TSH-Screenings. Das

Geburtsgewicht der Neugeborenen der Altersgruppe 1 lag zwischen 2500 g und 4000 g. Es wurden nur Kinder mit einem Gestationsalter zwischen vollendeter 37. und vollendeter 40. Woche in das Probandenkollektiv der 1. Gruppe aufgenommen. Ebenso wurden Neugeborene mit einer Hyperbilirubinämie und Kinder von Müttern mit akuten oder chronischen Erkrankungen ausgeschlossen.

Die Blutentnahme erfolgte in den anderen Altersgruppen vorwiegend bei Kindern, die zu operativen Eingriffen ohne vitale Indikation, wie zum Beispiel im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, Operation von Phimosen oder Materialentfernung nach Knochenbrüchen in ein Krankenhaus eingewiesen wurden.

Nur nach ärztlicher Aufklärung der Eltern und bei Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung der Eltern wurde den Kindern und Jugendlichen Blut entnommen. Dieses Vorgehen wurde vor Beginn der Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Erfurt genehmigt.

Probenmaterial

Etwa 2 ml Blut wurden durch Punktion einer Schädel- oder Armvene unter Verwendung von Sicherheitsmonovetten der Firma Sarstedt, Nümbrecht am Vormittag abgenommen. Innerhalb einer Stunde wurde das Blut bei 3000 U/min 10 Minuten zentrifugiert. Das erhaltene Serum wurde sofort abpipettiert und entweder bei -22 °C bis zur Bestimmung einzelner Meßgrößen eingefroren aufbewahrt oder unmittelbar danach untersucht.

Analysenmethoden

Die Bestimmung der Konzentration der Serumproteine erfolgte nephelometrisch (kinetische Nephelometrie) mit dem Array 360-System der Firma Beckman Instruments GmbH, München [7].

Qualitätskontrolle

Zur Kontrolle der Präzision und Richtigkeit von Tag zu Tag wurden die Kontrollseren Liquicheck der Firma Bio-Rad Laboratories GmbH, München, in jeder Serie mitgeführt. Aus den Einzelergebnissen der Kontrollseren wurden arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung (s) und der Variationskoeffizient (VK) errechnet (siehe Tabelle 2).

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programmes SPSS auf einem Personalcomputer. Offensichtliche Ausreißer wurden eliminiert. Da keine Normalverteilung anzunehmen war, wurden die 2,5., 50. und 97,5. Perzentile in den Referenzgruppen ermittelt. In Gruppe 2 war aufgrund der niedrigen Probandenzahl lediglich die Bestimmung der 10., 50. und 90. Perzentile möglich. Die Gruppen wurden für jede Meßgröße zunächst mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney auf signifikante Altersunterschiede sowie auf Geschlechtsunterschiede innerhalb der Gruppe 6 untersucht. Bestand kein signifikanter Unterschied

Nicht standardisierte Abkürzungen: C3, Komplementkomponente C3; C4, Komplementkomponente C4; IgA, Immunglobulin A; IgG, Immunglobulin G; IgM, Immunglobulin M; m, männlich; TSH, Thyroid-stimulating hormone; VK, Variationskoeffizient, w, weiblich.

zwischen den betrachteten Gruppen, wurden sie im folgenden als gemeinsame Gruppe betrachtet. In diesen zusammengefaßten Gruppen wurden erneut die 2,5., 50. und die 97,5. Perzentile berechnet [8].

Ergebnisse

Bei insgesamt 507 gesunden Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter vom 5. Lebenstag bis zum vollendeten 18. Lebensjahr wurden die Konzentrationen von IgA, IgG, IgM, C3, C4, Transferrin, Haptoglobin, α_1 -Antitrypsin und Ceruloplasmin bestimmt.

Die einzelnen Altersgruppen wurden auf signifikante Unterschiede untersucht und wenn möglich weiter zusammengefaßt. Eine Untersuchung auf signifikante Geschlechtsunterschiede erfolgte lediglich innerhalb der Altersgruppe vom 11. bis zum vollendeten 18. Lebensjahr. Die Referenzbereiche der einzelnen Parameter sind in den Tabellen 3 bis 11 zusammengestellt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zeitlich vor Einführung der IFCC-Referenzpräparation bestimmt. Um der angestrebten Standardisierung zu entsprechen, wurden die Werte mit den von der Firma Beckman ermittelten Umrechnungsfaktoren multipliziert. Die umgerechneten Referenzbereiche sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 2 Ergebnisse der Präzisionskontrolle von Tag zu Tag

Protein	n	Mittelwert	Standardabweichung	VK (%)	Sollwert	Zulässige Standardabweichung
IgA	164	3,57	0,14	3,92	3,55	0,27
IgG	137	13,70	0,50	3,64	14,30	0,94
IgM	129	2,13	0,11	5,16	2,11	0,14
C3	123	2,14	0,15	7,00	2,15	0,14
C4	127	0,41	0,02	4,88	0,38	0,02
Transferrin	122	4,26	0,20	4,69	4,11	0,28
Haptoglobin	105	1,53	0,07	4,58	1,46	0,14
α_1 -Antitrypsin	108	2,02	0,11	5,68	1,90	0,15
Ceruloplasmin	102	0,38	0,03	8,38	0,41	0,02

Tabelle 3 Referenzbereiche für die Serumkonzentration von IgA (Angaben in g/l)

Gruppe	Alter	n	Median	Referenzbereich (95% Streubereich)	Minimum	Maximum
1	5. Tag	68	<0,07	<0,07	<0,07	<0,07
2	6. Tag-1. Jahr	18	1,02	0,07-1,90*	<0,07	2,12
3	2.-4. Jahr	65	0,79	0,21-2,95	0,21	2,07
4	5.-7. Jahr	113	1,09	0,07-3,07	<0,07	3,45
5	8.-10. Jahr	82	1,40	0,33-3,96	<0,07	4,17
6w	11.-18. Jahr	83	1,53	0,65-3,06	0,44	3,40
6m	11.-18. Jahr	78	1,42	0,20-3,35	0,14	3,58

* 10. und 90. Perzentile

Tabelle 4 Referenzbereiche für die Serumkonzentration von IgG (Angaben in g/l)

Gruppe	Alter	n	Median	Referenzbereich (95% Streubereich)	Minimum	Maximum
1	5. Tag	68	10,4	5,25-15,6	5,12	15,7
2	6. Tag-1. Jahr	18	10,7	3,44-12,2*	3,30	13,0
3	2.-4. Jahr	65	7,79	4,64-15,6	4,16	17,2
4	5.-7. Jahr	113	10,2	5,05-20,1	4,11	20,5
5	8.-10. Jahr	82	9,82	4,54-17,7	2,93	29,5
6w	11.-18. Jahr	83	10,7	5,25-18,7	5,00	20,1
6m	11.-18. Jahr	78	9,59	5,64-15,9	3,83	17,1

* 10. und 90. Perzentile

Tabelle 5 Referenzbereiche für die Serumkonzentration von IgM (Angaben in g/l)

Gruppe	Alter	n	Median	Referenzbereich (95% Streubereich)	Minimum	Maximum
1	5. Tag	68	0,26	0,12-0,83	0,08	1,01
2	6. Tag-1.Jahr	18	0,89	0,37-1,66*	0,32	3,04
3	2.- 4.Jahr	65	0,99	0,39-2,10	0,37	2,32
4	5.- 7.Jahr	113	1,08	0,44-2,59	0,34	2,88
5	8.-10.Jahr	82	1,04	0,34-2,19	0,26	3,01
6w	11.-18.Jahr	83	1,42	0,31-3,21	0,07	3,83
6m	11.-18.Jahr	78	1,04	0,37-2,56	0,31	4,14

* 10. und 90. Perzentile

Tabelle 6 Referenzbereiche für die Serumkonzentration von C3 (Angaben in g/l)

Gruppe	Alter	n	Median	Referenzbereich (95% Streubereich)	Minimum	Maximum
1	5. Tag	68	0,84	0,59-1,22	0,58	1,25
2	6. Tag-1.Jahr	18	1,24	0,60-1,77*	0,55	2,12
3	2.- 4.Jahr	65	1,08	0,68-1,98	0,59	2,23
4	5.- 7.Jahr	113	1,05	0,72-2,00	0,58	2,19
5	8.-10.Jahr	82	1,14	0,60-1,98	0,52	2,00
6w	11.-18.Jahr	83	1,15	0,54-2,18	0,50	2,67
6m	11.-18.Jahr	78	1,08	0,78-2,17	0,76	2,18

* 10. und 90. Perzentile

Tabelle 7 Referenzbereiche für die Serumkonzentration von C4 (Angaben in g/l)

Gruppe	Alter	n	Median	Referenzbereich (95% Streubereich)	Minimum	Maximum
1	5. Tag	68	0,16	0,11-0,28	0,11	0,28
2	6. Tag-1.Jahr	18	0,20	0,10-0,32*	< 0,08	0,39
3	2.- 4.Jahr	65	0,19	0,10-0,42	0,10	0,47
4	5.- 7.Jahr	113	0,19	0,10-0,40	<0,08	0,53
5	8.-10.Jahr	82	0,19	0,12-0,38	0,10	0,45
6w	11.-18.Jahr	83	0,18	0,09-0,46	0,08	0,56
6m	11.-18.Jahr	78	0,18	0,12-0,45	0,10	1,15

* 10. und 90. Perzentile

Tabelle 8 Referenzbereiche für die Serumkonzentration von Transferrin (Angaben in g/l)

Gruppe	Alter	n	Median	Referenzbereich (95% Streubereich)*	Minimum	Maximum
1	5. Tag	68	1,96	1,36-2,80	1,28	2,81
2	6. Tag-1.Jahr	18	2,88	1,86-3,81*	1,36	3,96
3	2.- 4.Jahr	65	3,28	2,11-5,98	1,69	7,59
4	5.- 7.Jahr	113	3,25	2,10-5,58	2,00	7,59
5	8.-10.Jahr	82	3,23	1,19-5,29	1,06	7,81
6w	11.-18.Jahr	83	3,25	1,33-5,14	1,06	5,50
6m	11.-18.Jahr	78	3,26	2,33-4,99	2,30	5,52

* 10. und 90. Perzentile

Tabelle 9 Referenzbereiche für die Serumkonzentration von Haptoglobin (Angaben in g/l)

Gruppe	Alter	n	Median	Referenzbereich (95% Streubereich)	Minimum	Maximum
1	5. Tag	68	0,12	0,05-0,58	<0,05	0,74
2	6. Tag-1. Jahr	18	0,43	0,10-1,24*	<0,05	1,29
3	2.-4. Jahr	65	0,67	0,16-2,29	0,11	2,91
4	5.-7. Jahr	113	0,58	0,06-1,93	<0,05	3,29
5	8.-10. Jahr	82	0,54	0,08-2,45	<0,05	2,85
6w	11.-18. Jahr	83	0,64	0,10-2,18	0,06	2,62
6m	11.-18. Jahr	78	0,51	0,06-2,10	0,06	2,69

*10. und 90. Perzentile

Tabelle 10 Referenzbereiche für die Serumkonzentration von α 1-Antitrypsin (Angaben in mg/l)

Gruppe	Alter	n	Median	Referenzbereich (95% Streubereich)	Minimum	Maximum
1	5. Tag	68	1760	1259-2538	1150	2560
2	6. Tag-1. Jahr	18	1650	954-2086*	890	2230
3	2.-4. Jahr	65	1600	801-3378	755	4080
4	5.-7. Jahr	113	1720	1127-3356	968	3730
5	8.-10. Jahr	82	1675	785-2996	712	3030
6w	11.-18. Jahr	83	1680	827-3079	792	3300
6m	11.-18. Jahr	78	1685	1127-2629	1020	2990

* 10. und 90. Perzentile

Tabelle 11 Referenzbereiche für die Serumkonzentration von Ceruloplasmin (Angaben in mg/l)

Gruppe	Alter	n	Median	Referenzbereich (95% Streubereich)	Minimum	Maximum
1	5. Tag	68	178	100-272	56,6	274
2	6. Tag-1. Jahr	18	302	146-426*	60,0	449
3	2.-4. Jahr	65	344	238-696	236	816
4	5.-7. Jahr	113	351	225-641	155	749
5	8.-10. Jahr	82	326	216-613	122	664
6w	11.-18. Jahr	83	278	125-768	110	996
6m	11.-18. Jahr	78	295	167-477	126	536

* 10. und 90. Perzentile

Diskussion

In den letzten 25 bis 30 Jahren haben sich die Methoden zur Wertermittlung der Serumproteinkonzentrationen häufig geändert und weiterentwickelt. Während in den früheren Jahren das Gesamtprotein und seine qualitative Zusammensetzung von diagnostischer Bedeutung waren, nimmt in letzter Zeit das Interesse für die quantitative Bestimmung der einzelnen Proteine zu. Veränderungen der Plasmakonzentrationen geben Hinweise auf Störungen des Eiweißhaushaltes im allgemeinen, aber auch auf spezifische Erkrankungen.

Bisher wurde bei der Ermittlung von Referenzbereichen das Kindes- und Jugendalter häufig nicht berücksichtigt. In der Literatur fehlen häufig Angaben zur angewandten Methode, zu den Altersgruppen, zum

Streubereich und zur Anzahl der Probanden. Teilweise wurden nur sehr kleine Fallzahlen untersucht.

Um Analysenergebnisse verschiedener Laboratorien vergleichen zu können, ist eine Standardisierung der Meßmethoden erforderlich. Versuche zur Standardisierung der Plasmaproteinbestimmung wurden in der Vergangenheit mehrfach ohne befriedigenden Erfolg unternommen. Aus diesem Grund ging von der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) in den letzten Jahren eine neue Initiative mit diesem Ziel aus. Gemeinsam mit dem College of American Pathologists (CAP) wurde von der IFCC eine internationale Referenzpräparation für 14 Serumproteine mit dem Namen CRM 470 hergestellt. Mit Hilfe dieses Standards stimmten die Hersteller von Diagnostika die Kalibrieren und Reagentienkits ab und ermittelten Umrech-

Tabelle 12 Zusammengefaßte Referenzbereiche nach IFCC-Standardisierung

Protein	Altersgruppen	Referenzbereich (95% Streubereich)
IgA	5. Tag	< 0,07 g/l
	2.-4. Jahr	0,21-2,03 g/l
	6. Tag - 1. Jahr; 5.-7. Jahr	0,07-2,92 g/l
	8.-18. Jahr	0,31-3,06 g/l
IgG	5.-Tag - 1. Jahr; 5.-10. Jahr; 11.-18. Jahr, weiblich	4,92-17,5 g/l
	2.-4. Jahr	4,45-15,0 g/l
	11.-18. Jahr männlich	5,41-15,3 g/l
IgM	5. Tag	0,11-0,79 g/l
	6. Tag-10. Jahr, 11.-18. Jahr männlich	0,36-2,28 g/l
	11.-18. Jahr weiblich	0,29-3,05 g/l
C3	5. Tag	0,61-1,27 g/l
	6. Tag - 18. Jahr	0,79-2,08 g/l
C4	5. Tag	0,14-0,37 g/l
	6. Tag - 18. Jahr	0,13-0,51 g/l
Transferrin	5. Tag	1,14-2,35 g/l
	6. Tag - 1. Jahr	1,56-3,21 g/l
	2.-18. Jahr	1,74-4,46 g/l
Haptoglobin	5. Tag	0,06-0,71 g/l
	6. Tag - 1. Jahr, 11.-18. Jahr männlich	0,07-2,34 g/l
	2.-10. Jahr; 11.-18. Jahr weiblich	0,10-2,54 g/l
α_1 -Antitrypsin	5. Tag	1121-2259 mg/l
	2.-4. Jahr	713-3006 mg/l
	6. Tag - 1. Jahr; 5.-18. Jahr	860-2658 mg/l
Ceruloplasmin	5. Tag	118-321 mg/l
	6. Tag - 1. Jahr; 8.-10. Jahr	165-704 mg/l
	2.-7. Jahr	278-750 mg/l
	11.-18. Jahr	183-687 mg/l

nungsfaktoren von der bisherigen zur neuen IFCC-Standardisierung. In den Laboratorien wurden die Meßsystem dementsprechend kalibriert [9-16].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vor Einführung der IFCC-Referenzpräparation bestimmt. Um der angestrebten Standardisierung zu entsprechen, wurden die Werte mit den von der Firma Beckman Instruments GmbH ermittelten Umrechnungsfaktoren multipliziert.

Die hier vorgestellten Referenzbereiche für die Serumproteine Immunglobulin A, Immunglobulin G, Immunglobulin M, Komplementkomponenten C3 und C4, Transferrin, Haptoglobin, α_1 -Antitrypsin und Ceruloplasmin bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen sind als vorläufig anzusehen, da sie nicht, wie gefordert, multizentrisch erstellt wurden. Außerdem gelten sie nur für die in dieser Arbeit angegebenen Geräte und Reagenzien.

Literatur

1. Ganschera H, Henke J. Altersabhängige Richtwerte für Plasmaproteine bei Kindern. Beckman Report 1979;2:9-11.
2. Kalff, MW. A population study on serum immunglobulin levels. Clin Chim Acta 1970;28:269-76.
3. Rasche B, Mietens C, Legerlotz C. Serumkonzentrationen der Immunglobuline IgG, IgA und IgM bei Kindern verschiedener Altersstufen mit Erkrankungen verschiedener Ätiologien. Klin Pädiat 1978;190:184-9.
4. Weeke B, Krasilnikoff PA. A polynomial expression for the serum concentrations of 21 serum proteins from 1 to 93 years of

age in normal females and males. Protides of the Biological Fluids 1971;18:173-9.

5. Chio Lee Foon Vellayappan, Chang It Coon, Wong Hoc Boon. Reference values for 24 biochemical constituents of children in Singapore. Ann Acad Med 1984;13:85-90.

6. Witt I, Trendelenburg C. Gemeinsame Studie zur Erstellung von Richtwerten für klinisch-chemische Kenngrößen im Kindesalter. J Clin Chem Clin Biochem 1982;20:235-42.

7. Jarsumbeck B. Zur Nutzung des Beckman Array 360 Systems in einem Zentrallabor. Beckman Diagnostik Digest 1994;4:15-8.

8. Kolles H. Statistische Auswertungen in der Medizin. 1. Auflage. Neckarsulm (DE): Jungjohann Verlagsgesellschaft, 1989.

9. Baudner S. Stand und Perspektiven der Standardisierung der immunochemischen Plasmaprotein-Bestimmung. Kritikpunkte / Ansprache. Lab med 1991;15:461-9.

10. Baudner S, Dati F. Standardisierung der Bestimmung von 14 Proteinen in Human-Serum auf der Basis des neuen IFCC/BCR/CAP Internationalen Referenzmaterials CRM 470 J Lab Med 1996;20:145-52.

11. Becker W. Die Standardisierung immunochemischer Plasmaprotein-Bestimmungen. Laboratoriumsblätter 1980;30:25-32.

12. Plasmaproteinstandardisierung. München (DE) Beckman Instruments GmbH, 1994.

13. Geilenkeuser, W.-J.; Kruse, R.; Röhle, G.: Uneinheitliche Einheiten in deutschen medizinischen Laboratorien. J Lab Med 1996;20:54-6.

14. Hafner G. et al.: Effects of standardization with the new international reference preparation for proteins in human serum on method comparability and reference values. Clin Lab 1995;41:743-8.

15. Thomas L. Neue Normalbereiche für 14 Serumproteine. Dtsch Arztebl 1995; 92(36):53.

16. Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, Carlstrom A, Dati F, Ward AM, Svendsen PJ. New international reference preparation for proteins in human serum (RPPHS). Clin Chem 1994;40:934-8.

Diagnostik des Diabetes mellitus und assoziierter Krankheitsbilder

Diabetes mellitus zählt in den Industrieländern zu den häufigsten Krankheitsbildern. Allein in Deutschland gibt es bei stetig steigender Tendenz ca. 4,5 Millionen diagnostizierte Diabetiker. Die Zahl der nicht diagnostizierten Diabetiker wird auf weitere 1,5 Millionen geschätzt. In fortgeschrittenem Stadium leiden Diabetiker unter massiven Folgeerkrankungen, wie Mikroangiopathien oder arterieller Verschlusskrankheiten, deren medizinische Betreuung einen enormen finanziellen Aufwand erfordert.

Diabetes mellitus ist eine endokrinologische Stoffwechselerkrankung, die in unbehandeltem Zustand mit einer chronischen Veränderung der Blutglucosekonzentration einhergeht. Für die Regulation des Glucosestoffwechsels nimmt das Hormon Insulin eine wichtige Schlüsselposition ein. Insulin wird in den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas in Form eines Vorläufermoleküles synthetisiert. Das Vorläufermolekül wird Proinsulin genannt und enzymatisch zu einem C-Peptid (connecting peptide) und einem biologisch aktiven Insulinmolekül umgewandelt.

Die Entstehung von Diabetes ist u. a. auf eine autoimmunologische bedingte Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas (insulinabhängiger Typ I Diabetes = IDDM) oder auf eine Insulinresistenz (nichtinsulinabhängiger Typ II Diabetes = NIDDM) zurückzuführen. Der Typ I Diabetes zeigt aufgrund einer verminderten Insulinkonzentration eine erhöhte Glucosekonzentration (Hyperglykämie) und wird daher primär durch exogene Insulingabe oder Stimulation der Insulinsekretion therapiert. Im Gegensatz zum IDDM ist der Insulinspiegel beim NIDDM oftmals erhöht, was zu einer verminderten Konzentration von Glucose im Blut (Hypoglykämie) führt. Verminderte Glucosekonzentrationen werden auch diabetesunabhängig bei reaktiven Hypoglykämien (z. B. bei Magen-Darm-Erkrankungen), bei Nahrungskarenz (Hungerzustand) oder bei tumorbedingten Insulinomen (Inselzell-tumore) sowie bei endokrinen Dysfunktionen wie dem Kasin-Syndrom und Acromegalie und der suizidalbedingten Hypo-

glycaemia factitia gefunden. Eine eindeutige Abgrenzung bzw. Differenzierung des Diabetes und assoziierter Erkrankungen ist daher schwierig. Der direkte Nachweis von Insulin, C-Peptid oder Proinsulin kann im Rahmen einer erweiterten Therapiekontrolle z. B. zur differenzierten Diagnose von Hypoglykämiesymptomen eingesetzt werden und dadurch Therapiestrategien präzisieren. So ist bei insulinbehandelten Diabetikern die Bestimmung des C-Peptids zur Quantifizierung der endogenen Sekretionskapazität der β -Zellen und zur Unterscheidung von endogenem und exogenem Insulin einsetzbar. Darüber hinaus eignet sich dieser Parameter ebenso wie z. B. das Proinsulin zur Differenzierung von Insulinomen, da einige Patienten mit benignen oder malignen Pankreastumoren ausschließlich hohe Proinsulin-Konzentrationen aufweisen. Erhöhte Proinsulin-Konzentrationen werden ebenfalls bei einigen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Zirrhose oder Schilddrüsenüberfunktion gefunden.

Die meist verwendeten Methoden zur Bestimmung dieser Parameter basieren zur Zeit noch auf der Durchführung von aufwendigen Immunoassays. Die Anwendung neuerer Techniken, wie sie z. B. durch die moderne Generation der Enzymimmunoassays möglich geworden sind, zeigen hier einen Fortschritt im Bereich des Routinelabors an.

Die Firma **NOBIS Labordiagnostica** bietet ein derart fortschrittliches Programm zur erweiterten Diabetes-Diagnostik an. In diesem Bereich ist durch den Einsatz der sensitiven **NobiWell** „Sandwich“-ELISA (Enzyme-Linked-Immuno-sorbent-Assay) eine eindeutige Abgrenzung der verschiedenen Diabetes-Symptomatiken gegeben. Mit **NobiWell-Proinsulin**, **NobiWell-Insulin** und **NobiWell-C-Peptid** stehen quantitative Bestimmungsmöglichkeiten zur Verfügung, die aufgrund kurzer Reaktionszeiten, flüssiger Reagenzien und langer Haltbarkeit dem Anwender eine einfach durchzuführende und kostenbewußte Alternative bietet. Weitere Informationen sind zu erfragen bei:

NOBIS Labordiagnostica GmbH,
Elsässer Str. 18, D-79346 Eendingen,
Tel. 07642-9055-0 oder Fax 07642-9055-44.

NOBIS Labordiagnostica GmbH

**Sensitive Enzymimmunoassays
(96 Tests) zur quantitativen
Bestimmung von**

**NobiWell Proinsulin
NobiWell Insulin
NobiWell C-Peptid**

NOBIS

Labordiagnostica GmbH

Postfach 1251 · D-79343 Eendingen · Tel. 0 76 42 - 90 55 - (0) - 29

Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper (Hrsg.)

Harrisons Kompendium Innere Medizin

Neu!

Blackwell
Wissenschaft

Deutsche Ausgabe. Hrsg. v. Jürgen Schölmerich

1997. 1.440 Seiten mit 45 Abbildungen und 205 Tabellen.

11 x 19 cm. Broschiert. DM 78,-/öS 569,-/sFr 72,-

ISBN 3-89412-154-8

Klein, kompakt, kompetent

Harrisons Kompendium Innere Medizin – im angloamerikanischen Raum seit langem eine „**Institution**“ – jetzt in seiner deutschen Ausgabe.

Von der Notfallsituation ausgehend bis hin zu den wichtigsten Laborbefunden wird in 16 Abschnitten ein prägnanter Überblick gegeben.

Der Herausgeber hat vom englischsprachigen Original abweichende Gegebenheiten in Diagnostik und Therapie für den deutschsprachigen Raum berücksichtigt. Die entsprechenden Addenda sind zur besseren Übersicht grau unterlegt. Ein ausführliches Sachwortverzeichnis ermöglicht es, rasch die gesuchte Information zu finden.

Durch das **übersichtliche Layout**, die **klare didaktische Gliederung** und das **handliche Format** eignet sich das Kompendium hervorragend zur Examensvorbereitung und als Repetitorium für Studenten. Dem bereits tätigen Arzt wird der „**Baby-Harrison**“ eine **kompetente und stets verfügbare Entscheidungshilfe** bei der Versorgung seiner Patienten sein.

Preisstand: 1. August 1997

Zu beziehen über Ihre Buchhandlung oder beim

Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin · Wien

Kurfürstendamm 57 · D-10707 Berlin · Tel.: +49 30 32 79 06-27/28 · Fax: +49 30 32 79 06-44

e-mail: vertrieb@blackwis.de · Internet: <http://www.blackwis.com>