

Von schlechter Luft, dicken Tropfen und Gin Tonic

Tropenmediziner warnen davor, auch in Pandemiezeiten Reisekrankheiten nicht zu unterschätzen

Malaria – Eine Krankheit so alt wie die Menschheit. Erstmals erwähnt wurde das „Wechselfieber“ vor mehr als 1500 Jahren im alten Ägypten und in China. Seitdem ziehen sich Berichte über die zyklisch auftretenden und oft tödlich endenden Fieberschübe wie ein roter Faden durch die Geschichte.

- Bereits Hippokrates beschrieb die auftretenden Symptome detailliert und unterschied zwischen einem Dreitagefieber und einem Viertagefieber. Zudem stellte er einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Krankheit und der Nähe zu Sümpfen und stehenden Gewässern her. Diesen Zusammenhang sahen auch die alten Römer. Bereits Julius Cäsar fasste den Plan, die südlich von Rom liegenden pontinischen Sümpfe trocken zu legen, welche immer wieder schwere Krankheiten über die Bevölkerung brachten. Die alten Römer gingen davon aus, dass übelriechende Ausdünstungen aus den abgestandenen Gewässern die Ursache der Krankheit waren. So entstand der Name Malaria aus den lateinischen Worten „mala“ (schlechte) und „aer“ (Luft). Dass einzellige Parasiten der Gattung Plasmodium die eigentlichen Erreger der Malaria sind und für ihren komplizierten Vermehrungszyklus Mücken, genauer gesagt die weibliche Anophelesmücke, als Vektor benötigen, wurde erst im 19. Jahrhundert bewiesen.

Heute sind mit Plasmodium falciparum, ovale, vivax und malariae vier Plasmodiumarten bekannt, an denen ausschließlich Menschen erkranken (Anthroponose). Zudem kommen v.a. in Südostasien Malariaerkrankungen durch Plasmodium knowlesi vor. Eine Art, die hauptsächlich verschiedene Affenarten befällt, jedoch auch auf den Menschen übertragen werden kann (Zoonose).

Allen Plasmodienarten gemein ist der komplexe zweigeteilte Entwicklungszyklus. Durch den Stich einer infizierten Mücke gelangen die infektiösen Sporozoiten in das Blut des Menschen. Durch



Anophelesmücke beim Blutsaugen (Quelle: Wikipedia)

mehrere asexuelle Vermehrungsstufen in den menschlichen Hepatozyten und Erythrozyten entstehen schließlich unreife Keimzellen, die sogenannten Gametozyten. Diese werden von der Mücke bei einem erneuten Stich aufgenommen und reifen im Darm der Anophelesmücke zu den weiblichen Makrogameteten und männlichen Mikrogameteten. Nachdem Makro- und Mikrogameteten im Mückendarm zu einer diploiden Zygote verschmolzen sind, entstehen dort über mehrere Zwischenschritte letztendlich zahlreiche Sporozoiten, die über den Mückenspeichel erneut Menschen infizieren können.

Kommt es zu einer Malariainfektion, äußert sich diese typischerweise durch grippeähnliche Symptome mit Kopf- und Gliederschmerzen, starkem Krankheitsgefühl und schubartig auftretendem hohem Fieber. Dieses tritt immer dann auf, wenn die Parasiten in den Erythrozyten das so genannte Merozoitenstadium erreicht haben. Zu dem Zeitpunkt haben sie sich so stark vermehrt, dass sie die Erythrozyten zerstören, ins Blutplasma freigesetzt werden und weitere Erythrozyten befallen. Da sich die Länge der Entwicklungszyklen der verschiedenen Plasmodienarten unterscheiden, gibt die Länge des Intervalls bis zum nächsten Fieberanstieg bereits einen Hinweis auf den ursächlichen Erreger. So treten die Fieberschübe bei Pl. malariae alle 72 h (Malaria quartana), bei Pl. ovale und Pl. vivax alle 48 h (Malaria tertiana) und bei Pl. falciparum unregelmäßig, ohne erkennbaren Rhythmus (Malaria tropica) auf. Organspezifische Sympto-

me wie gastrointestinale Beschwerden, Hepatosplenomegalie, Nierenversagen oder Bewusstseinsstörungen treten am häufigsten bei der Malaria tropica auf, welche unbehandelt eine Letalität von bis zu 20 % aufweist. Da es sich hierbei auch um die in Deutschland mit Abstand am häufigsten diagnostizierte Malariaform handelt (ca. 80 %), ist schnelles Handeln bei der Diagnosestellung gefragt.

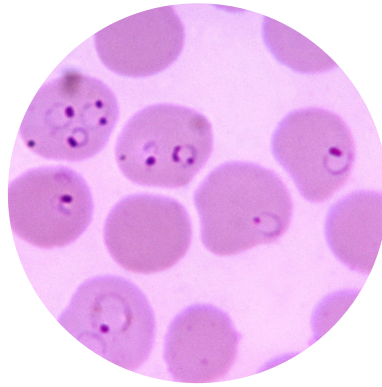
Bei jedem Reiserückkehrer aus einem Malariagebiet (überwiegend tropische und subtropische Regionen Afrikas, Asiens und Südamerikas) mit Fieber oder starkem Krankheitsgefühl muss eine Malaria unverzüglich ausgeschlossen werden. Dies gilt auch, wenn der Patient eine Malariaprophylaxe eingenommen hat. Zudem mahnen Tropenmediziner auch in Zeiten der Coronapandemie, den Blick für Reisekrankheiten nicht zu verlieren. So seien seit dem Sommer 2021 gehäuft Patienten mit auffällig verzögerter Malariadiagnostik in tropenmedizinischen Zentren vorgestellt worden, insbesondere dann, wenn eine SARS-CoV-2-Koinfektion bestand.

Die wichtigste Maßnahme, um eine Malariaerkrankung zu diagnostizieren, ist die mikroskopische Blutuntersuchung. Die Anfertigung eines sogenannten „dicken Tropfens“, bei dem die Erythrozyten in mehreren Schichten übereinander liegen, erhöht die Erregerdichte auf das ca. Zehnfache und dient somit als sensitiver Suchtest. Die Differenzierung der Plasmodiumspezies erfolgt hingegen aus einem Blutaussstrich. Wird eine Infektion mit P. falciparum oder P. knowlesi festgestellt, bestimmen wir zusätzlich die Höhe der Parasitämie. Ein Befall von mehr als 5 % der Erythrozyten spricht für einen komplizierten Verlauf und beeinflusst die Wahl des therapeutischen Vorgehens. Zudem ermöglicht eine Erregerquantifizierung eine parasitologische Therapiekontrolle und damit die Erkennung von Resistenzen.

Für den beschriebenen Plasmodien-Direktnachweis benötigen wir eine Mo-

novette EDTA-Blut. Auch die Einsendung mehrerer dicker Ausstriche aus Kapillarblut ist möglich. Das Blut kann unabhängig vom Fiebrerrhythmus abgenommen werden. Zudem bitten wir um möglichst umfassende Angaben zu Reiseanamnese, Herkunft des Patienten und klinischer Symptomatik (z.B. Periodik der Fieberschübe). Bei negativen Befunden aber anhaltendem klinischen Verdacht, sollte die Untersuchung täglich wiederholt werden, da die Parasitendichte zu Beginn noch sehr gering sein kann. Eine serologische Untersuchung ist für die Akutdiagnostik NICHT geeignet, da in den ersten Wochen der Erkrankung in der Regel noch keine Antikörper nachweisbar sind. Sie kann jedoch z.B. im Rahmen einer Blutspende oder zur Klärung gutachterlicher Fragen sinnvoll sein.

Im Kampf gegen Malaria steht die Expositionsprophylaxe vor Mückenstichen, beispielsweise durch Moskitonetze, lange Kleidung, aber auch den Einsatz von Insektiziden, an erster Stelle. An



Typisch ringförmige Trophozoiten von *Plasmodium falciparum* unter dem Mikroskop

einer Impfung wird zwar schon lange geforscht, dennoch ist bisher nur ein einziges Präparat zugelassen und wird erst seit Oktober 2021 von der WHO zur breiten Immunisierung von Kindern in Risikogebieten empfohlen.

Zur Behandlung der Malaria stehen heute eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung. Die Therapie unterscheidet sich je nach Erreger, klinischem

Bild, Resistenzlage und durchgeführter Chemoprophylaxe. Eine große Rolle spielen heutzutage Artemisinin-Derivate wie Artemether und Artesunat. Artemisinin kann aus dem „Einjährigen Beifuß“ gewonnen werden, der bereits seit über 2000 Jahren eine Rolle in der traditionellen chinesischen Medizin spielt. Als in den 1970er Jahren verstärkt Resistenzen gegen das zu dem Zeitpunkt vorherrschende Malariamedikament Chloroquin auftraten, wurden die alten chinesischen Rezepturen systematisch untersucht und das Artemisinin als wirksamer sekundärer Pflanzenstoff identifiziert. Chloroquin hingegen ist ein synthetischer Abkömmling des Chinins, welches in dem Chinarindenbaum vorkommt und bereits seit dem 17. Jahrhundert zur Behandlung der Malaria eingesetzt wird. Um das bittere chininhaltige „tonic water“, welches sie vor Malaria schützen sollte, bekömmlicher zu machen, versetzten britische Kolonialherren es wohl mit Gin und erfanden so den bis heute beliebten Longdrink.

Interferon-Gamma-Release-Assay zur Messung sensibilisierter T-Lymphozyten

Quantiferon-Test ist nicht gleich Quantiferon-Test

In der Regel ist im medizinischen Alltag mit dem Quantiferon-Test das immunbasierte Nachweisverfahren zur Abklärung einer Tuberkulose gemeint. Genau genommen aber handelt es sich beim QuantiFERON®-TB-Gold Test um einen registrierten Namen der Firma QUIAGEN zur indirekten Diagnostik der Tuberkulose.

- Bei diesem Testverfahren wird quantitativ die zelluläre Immunantwort des Körpers durch Ausschüttung spezifischer Zytokine (Interferon Gamma) aus den T-Zellen (Lymphozyten) gemessen. Daher ist die korrekte Bezeichnung dieser Messmethode IGRA (Interferon Gamma Releasing Assay). Diese gemessenen Zytokine sorgen dafür, körperfremde Erreger durch verschiedene Mechanismen zu eliminieren und bieten so eine Information über die Immunkompetenz des/der Patienten*in.

Für die Durchführung bei uns im Labor werden mehrere Analysereagenzien benötigt. Beim ersten besteht der Inhalt aus einer Leer- bzw. Negativ-Kontrolle, um eine ungezielte Immunantwort auszuschließen (z.B. gegen Oberflä-

chenbestandteile der Reagenzgefäße). Beim Zweiten besteht der Inhalt aus einer Positivkontrolle für den Nachweis einer ausreichenden T-Zell-Antwort des Patienten. Das dritte und vierte Analysereagenz ist jeweils mit spezifischen Erregerbestandteilen versetzt, die eine T-Zell-Antwort auslösen können, welche quantitativ gemessen werden kann. Wir benötigen für die Analyse aber nur ein großes Lithium-Heparin-Röhrchen. Die Separation auf die verschiedenen Reagenzien erfolgt bei uns im Labor.



Mittlerweile wird der Begriff „Quantiferon Test“ als Eponym für unterschiedliche IGRAs genutzt.

Aktuell steht natürlich der Quantiferon-Test für SARS-CoV-2 im Fokus. Bei diesem Test wird die spezifische Antwort der T-Zellen nach Kontakt zu Virusbestandteilen des SARS-CoV-2-Virus gemessen. Anders als der SARS-CoV-2-

Antikörper-Test, welcher zirkulierende Antikörper misst, spiegelt der Quantiferon-Test die Aktivität spezifischer T-Zellen wider und bietet damit eine indirekte Messung der humoralen Immunantwort. Somit ergeben sich weiterführende Informationen zur Interpretation einer individuellen Immunkompetenz gegenüber dem SARS-CoV-2-Virus.

Für die Präanalytik gibt es jedoch einiges zu beachten. Anforderungen für einen IGRA müssen taggleich in einem Lithium-Heparin-Röhrchen mit mind. 7,5 ml unser Labor erreichen und sollten bei Raumtemperatur gelagert werden.

Darüber hinaus muss auf dem Anforderungsschein, der einen Quantiferon-Test beinhaltet, deutlich formuliert oder gekennzeichnet werden, um welchen der beiden hier thematisierten Teste es sich handelt. Ist der Auftragschein mit einem Quantiferon-Test für uns nicht eindeutig definierbar, führen wir primär die Tuberkulose-Diagnostik durch.

Die Corona-Diagnostik mittels IGRA erfolgt ausschließlich als Selbstzahler- oder Privatleistung nach der GOÄ.

Kleines Organ, große Wirkung

Die Schilddrüse und ihre Laborwerte



„Ohne Wechselkleidung gehe ich nicht mehr aus dem Haus, soviel wie ich momentan schwitze. Richtig peinlich!“ „Ich liege nachts ständig grundlos wach. So viel wie jetzt habe ich noch nie gelesen.“ „Ich kann machen, was ich will. Ich nehme einfach immer mehr zu.“

- Vermehrtes Schwitzen, Schlaflosigkeit und Gewichtszunahme sind nur einige mögliche Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung. In Deutschland ist etwa jeder dritte Erwachsene im Laufe seines Lebens von einer krankhaften Schilddrüsenveränderung betroffen. Dieses schmetterlingsförmige Organ liegt unterhalb des Kehlkopfes vor der Luftröhre und wiegt beim Erwachsenen zwischen 20–60 g.

Die Hauptfunktion der Schilddrüse besteht in der Speicherung von Iod und der Synthese der jodhaltigen Hormone Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (Tetraiodthyronin, T4), gebildet aus dem Vorläufer Thyreoglobulin. T3 und T4, bzw. die freien, biologisch aktiven Formen fT3 und fT4, spielen eine wichtige Rolle für eine Vielzahl von Organfunktionen. So kann sich beispielsweise eine Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion) klinisch u.a. äußern in Erschöpfung, verminderter Leistungsfähigkeit, Depressivität, Kälteempfindlichkeit, Bradykardie (verlangsamter Herzschlag), Gewichtszunahme, Verstopfung, Haarausfall, trockener, schuppiger Haut, heiserer Stimme und verlangsamten Reflexen.

Die Synthese der Schilddrüsenhormone findet im sogenannten thyreotropen Regelkreis statt (s. Graphik auf der folgenden Seite). Im Hypothalamus wird TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon) produziert. Dieses regt die Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) zur Produktion von TSH (Thyreidea-stimulierendes Hormon) an.

TSH wiederum stimuliert die Schilddrüse zur Produktion von T3 und T4. Diese beiden Schilddrüsenhormone liegen im Blut größtenteils proteingebunden vor und werden bei Bedarf in die freie, biologisch aktive Form (fT3 und fT4) umgewandelt. Über eine sogenannte negative Rückkopplung hemmen diese Hormone wiederum die Synthese von TSH und TRH, so dass sich im Blut ein Gleichgewicht der Menge an Schilddrüsenhormonen einstellt.

Die effektiv wirksamen Schilddrüsenhormon-Fractionen fT3 und fT4 werden im Labor bestimmt und ermöglichen eine zuverlässige Bewertung der Stoffwechsellage. (Bestimmung aus Serum, unter L-Thyroxintherapie Blutentnahme 24 h nach letzter Einnahme). Der sensitivste Screeningparameter für eine Schilddrüsenfunktionsstörung ist das TSH (Bestimmung aus Serum). Bei ambulanten Patienten und Klinikpatienten ohne schwere Allgemeinerkrankungen schließt daher ein normales TSH eine Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse sicher aus. Bei typischen Hyper- oder Hypothyreosesymptomen und patholo-



Bitte entfernen Sie Post-Its von Ihren Nachforderungen, bevor Sie diese zu uns faxen. Die Klebezettel verdecken das Formular und sind oft aufgrund der Farbe auch nicht lesbar 😊



Wir würden uns freuen, wenn Sie uns und unseren Fahrdienst über Ihren bevorstehenden Praxis-Urlaub informieren würden 🌴



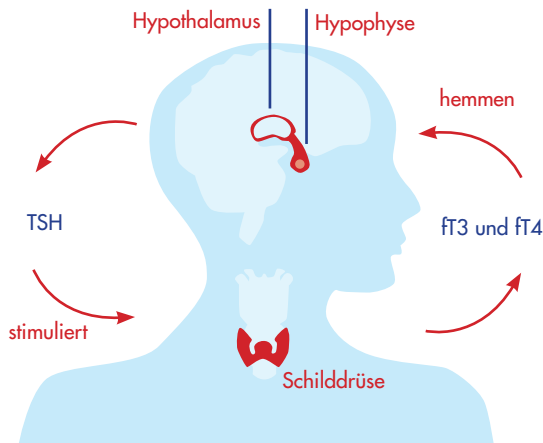
HELLO!



Hinweis:
Beim Formular zur Einverständniserklärung gemäß Gen-Diagnostikgesetz muss auch die Fragestellung/Analyse ausgefüllt werden.




Pinnwand



Thyreotroper Regelkreis

gischem TSH-Wert ist die zusätzliche Bestimmung von fT3 und fT4 indiziert.

Zur Diagnostik u.a. von unklaren Konstellationen und zum sicheren Abschluss einer subklinischen Hypothyreose steht der sogenannte TRH-Test zur Verfügung. Dabei wird die Hypophyse mit TRH (Thyreotropin Releasing-Hormon) stimuliert. Dies führt physiologischerweise zu einem ausgeprägten TSH-Anstieg. Gemessen wird der TSH-Wert (Bestimmung aus Serum, bitte die Röhrchen mit Entnahmezeitpunkten beschriften) vor und nach TRH-Gabe (i.v., nasal oder oral).

Auch Thyreoglobulin als Vorläufer der Schilddrüsenhormone lässt sich laborchemisch analysieren (Bestimmung aus Serum oder Plasma). Thyreoglobulin ist ein wichtiger Marker für die Syntheseleistung der Schilddrüse. Dieser Wert dient in erster Linie der postoperativen Nachsorge von papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinomen. Messbare Werte nach totaler Thyreoidektomie können auf einen Residualtumor oder Metastasen hinweisen. Bei über 10 % der Bevölkerung finden sich allerdings Thyreoglobulin-Antikörper, die die Messung des Thyreoglobulins stören können, so dass das Messergebnis in diesen Fällen nicht zu verwerfen ist. Aus diesem Grund wird zwingend zu jeder Thyreoglobulin-Messung die sogenannte Thyreoglobulin-Wiederfindung bestimmt (oder Messung der Tg-Ak durchgeführt): es erfolgt eine zweite Thyreoglobulin-Messung nachdem Thyreoglobulin in bekannter Konzentration zum Patientenserum zugegeben wurde. Aus beiden Messungen wird ein Quotient errechnet, welcher Rückschlüsse auf das Vorhandensein von störenden Thyreoglobulin-Autoantikörpern zulässt.

Bei Wiederfindung außerhalb $100 \pm 30 \%$ ist eine Beeinflussung wahrscheinlich. Das Ergebnis der Thyreoglobulin-Bestimmung ist in solchen Fällen nicht verwertbar.

Bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen, den sogenannten Autoimmunthyreopathien (wie z.B. Morbus Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis) spielen Schilddrüsen-Autoantikörper eine Rolle. Je nach Krankheitsbild sind dabei die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK), Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK, MAK) oder die Thyreoglobulin-Antikörper (Tg-AK, früher TAK) erhöht, wobei erhöhte Messwerte in gewissem Maße auch bei Gesunden vorkommen können.

Während die Hormone T3 und T4 von den sogenannten Thyreozyten gebildet werden, synthetisieren andere Schilddrüsenzellen, die C-Zellen, das Hormon Calcitonin. Dieses spielt eine (untergeordnete) Rolle im Calciumstoffwechsel des Organismus, indem es den Knochenabbau hemmt. Diagnostisch wird Calcitonin als Tumormarker bestimmt: beim medullären Schilddrüsenkarzinom (C-Zellkarzinom) dient die Messung der Erkennung, Verlaufskontrolle, wie auch der postoperativen Kontrolle. (Bestimmung aus Serum oder Heparin-Plasma; EDTA-Plasma ist NICHT geeignet). Die Blutabnahme sollte morgens nüchtern erfolgen. Calcitonin ist bei Raumtemperatur instabil. Daher sollte die Blutprobe möglichst sofort zentrifugiert und das Serum / Plasma vor dem Transport eingefroren werden. Ggf. kann die Blutentnahme in unserem Labor durchgeführt werden.

Für die gleichzeitige Bestimmung aller Werte (ohne Calcitonin) ist EINE (komplett gefüllte) Serummonovette ausreichend. Für die Bestimmung von TSH, fT3 und fT4 wird mindestens ein Volumen von 1 ml Serum benötigt. (Eine Standard-Serummonovette von Sarstedt fasst 7,5 ml Vollblut, was in etwa 3–4 ml Serum entspricht. Die pädiatrische Serum-Microvette® von Sarstedt fasst 200 µl Vollblut, was ca. 80–120 µl Serum entspricht. Aus Letzterer ist somit selten mehr als eine Analyse durchführbar.) Bei allen genannten Parametern (Calcitonin ausgenommen) ist eine Nachforderung innerhalb von 48 Stunden möglich.

Wer ist eigentlich . . .

. . . Thomas Schwabe
Geschäftsführer unseres
Fahrdienstes KAT-Delivery



Nach Abschluss meiner Berufsausbildung zog es mich 1986 aus meiner Heimatstadt Wanne-Eickel „tief im Westen“ nach Hannover. Hier hatte ich bei meiner ersten Station, im damaligen Labor von Dres. Weyer und Zimmer, den Neuaufbau der Abhollogistik zur Aufgabe. Proben, die bisher überwiegend per Post ins Labor geschickt wurden, sollten nun mit einem Laborfahrer abgeholt werden.

- Was heute gang und gäbe ist, war damals vollkommenes Neuland. In den folgenden 30 Jahren folgten Tätigkeiten für Labore aus Hamburg, Heidelberg und Augsburg. Aus anfänglich zwei Mitarbeitern wurden schnell 500 und neben Deutschland war ich auch in der Schweiz, Österreich und den Niederlanden tätig.

2017 begann meine Zusammenarbeit mit Nordlab. Als Fahrdienstleitung verstehe ich mein Team und mich als Visitenkarte des Labors. Als Teil der Präanalytik helfen wir, die Analyseprozesse optimal zu unterstützen.

Der besondere Reiz meiner Tätigkeit liegt in immer neuen Aufgaben. Waren es in der Vergangenheit die Umsetzung der temperaturgeführten Proben Transporte, so sind es heute die ständig neuen Anforderungen des QM. Zukünftig wird die Transformation des Fuhrparks zu Elektro- oder Wasserstoffmobilität ein großes Thema sein.

In meiner Freizeit wandere, radele und golfe ich gern. Außerdem gehört meine große Leidenschaft dem FC Schalke 04, und wenn es die Zeit erlaubt, schaue ich mir die Heimspiele in der Arena an.