

# Waldenströms Makroglobulinämie

## Medizinische Tests



SUPPORT • EDUCATION • RESEARCH

# IWMMF

International Waldenström's  
Macroglobulinemia Foundation



## **MORBUS WALDENSTRÖM MEDIZINISCHE TESTS**

### **Das Leitbild der IWMF**

*Unterstützen Sie die von Morbus Waldenström Betroffenen und fördern Sie zugleich die Suche nach einem Heilmittel.*

### **Die Mission der IWMF**

*Gegenseitige Unterstützung und Ermutigung der von Morbus Waldenström Betroffenen und anderen an der Krankheit interessierten Personen.*

*Bereitstellung von Informations- und Bildungsprogrammen, die auf die Sorgen der Patienten eingehen.*

*Förderung und Unterstützung der Forschung, damit bessere Therapien und letztendlich auch ein Heilmittel gefunden werden.*

Veröffentlicht von der International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Diese Informationen werden Ihnen von der IWMF kostenlos zur Verfügung gestellt. Bitte abonnieren Sie und/oder unterstützen Sie die IWMF, damit wir Ihnen weiterhin Infomaterial wie dieses zur Verfügung stellen und die Forschung nach besseren Therapien und einem Heilmittel für Morbus Waldenström fördern können. Sie können uns auf unserer Website, [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com), unterstützen und/oder abonnieren oder Ihren Beitrag an Folgende Adresse senden: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34328, USA.

Die IWMF ist ein nach 501(c)(3) steuerbefreiter gemeinnütziger Verband, Fed ID #54-1784426.

Letzte Überarbeitung: 2016

## **VORWORT UND DANKSAGUNG**

Diese Broschüre ist an diejenigen gerichtet, die an Morbus Waldenström (MW) interessiert sind. Allgemeines Ziel der Broschüre ist es, einen Leitfaden zu medizinischen Tests bereitzustellen, die für die Diagnose und Überwachung des Krankheitsstatus von MW-Patienten herangezogen werden. Insbesondere wird dabei auf das Blutbild (Hämogramm), das Differentialblutbild und Immunglobuline eingegangen.

Wir danken Robert Kyle, MD, von der Mayo Clinic für seine Durchsicht der Überarbeitung von 2016.

Originalversion von Guy Sherwood, MD, CCFP, FAAFP, 2007

Überarbeitung von Linda Nelson und Sue Herms, 2016

Copyright 2007 und 2016 von der IWWMF und Guy Sherwood, MD

# Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG.....	1
BLUT- UND SERUMTESTS FÜR MW-PATIENTEN .....	1
Blutbild (Hämogramm) und Differentialblutbild.....	1
Retikulozytenzahl .....	7
Erythrozytensedimentationsrate (Blutsenkungsgeschwindigkeit; BSG).....	7
Serum-Immunglobuline .....	8
Serumviskosität (SV) .....	13
Freie Serum-Leichtketten (sFLC, freie Kappa- und Lambda-Leichtketten) .....	13
Serum-Beta-2-Mikroglobulin .....	14
ANDERE AUSGEWÄHLTE TESTS FÜR MW-PATIENTEN.....	15
Grundlegender und erweiterter Stoffwechselltest .....	15
Urinuntersuchungen .....	15
Knochenmarkbiopsie (KMB) .....	15
Durchflusszytometrie.....	16
MEDIZINISCHE GENTESTS .....	16
Polymerase-Kettenreaktion (PCR) .....	16
Genomsequenzierung.....	17
TESTS AUF BESTIMMTE KRANKHEITZUSTÄNDE BEI MW .....	17
Amyloidose.....	17
Anämie .....	18
Kälteagglutininkrankheit (KAK) .....	19
Kryoglobulinämie .....	19
Periphere Neuropathie (PN) .....	20
Sehstörungen .....	20

## **EINLEITUNG**

Der erste Schritt in der medizinischen Versorgung ist normalerweise das Gespräch mit Ihrem Arzt über Ihre medizinische Vorgeschichte. Bei der von Ihrem Arzt durchgeführten körperlichen Untersuchung werden körperliche Veränderungen und Probleme oder Anomalien festgestellt. Anhand der so erhaltenen Informationen werden mehrere Verdachts- oder Differentialdiagnosen gestellt.

Dann werden normalerweise medizinische Tests in Auftrag gegeben, damit Ihr Arzt die Suche nach der korrekten Diagnose eingrenzen und die therapeutischen Ziele vorläufig festlegen kann. Medizinische Tests selbst stellen noch keine Diagnose dar und sind auch keine Grundlage für eine Therapie – sie sind vielmehr Teile des ganzen Puzzles und sollten auch so betrachtet werden.

Die folgenden medizinischen Tests werden gemeinsam mit den typischen Anzeichen oder Symptomen von MW ausgewertet. Es muss jedoch bedacht werden, dass die Symptome bei Patienten mit ähnlichen Testergebnissen in ihrer Art und Intensität wesentlich anders ausfallen können. Als Patient sollten Sie bedenken, dass mehrere dieser Anzeichen und Symptome und die Ergebnisse der medizinischen Tests auch auf andere Erkrankungen hinweisen können. Sie sollten daher nicht gleich davon ausgehen, dass sie von MW herrühren.

Die folgenden Abschnitte umfassen auch die „normalen“ Ergebnisse in metrischen Einheiten. Das metrische System wird im Gesundheitswesen praktisch auf der ganzen Welt verwendet. Der größte Unterschied zwischen den Ländern liegt dabei in der verwendeten Nomenklatur für die Konzentrationen. Die unten aufgeführten „normalen Ergebnisse“ stellen nur ungefähre Werte dar, da jedes Labor eigene „Normal-“ oder Referenzbereiche verwendet, die neben Ihren Ergebnissen aufgeführt werden. Die Referenzbereiche Ihres Labors können sich leicht von den unten aufgeführten Bereichen unterscheiden.

## **BLUT- UND SERUMTESTS FÜR MW-PATIENTEN**

Blut ist ein flüssiges Gewebe, das viele lebenswichtige Funktionen im menschlichen Körper wahrnimmt. Die wichtigste dieser Funktionen ist der Transport von Sauerstoff aus der Lunge zu den Körpergeweben sowie der anschließende Abtransport von Abgasen, vor allem Kohlenstoffdioxid, aus den Körpergeweben zur Lunge, damit sie ausgeschieden werden können. Das Blut hat weitere lebenswichtige Funktionen, wie den Transport und die Bereitstellung von Zellen des Immunsystems, die Koagulation (Gerinnung), die Mitwirkung am Säure-Basen- und Flüssigkeitshaushalt des Körpers, die Regulierung der Körpertemperatur, den Transport von Nährstoffen und Hormonen zu den Körpergeweben und den Abtransport und letztendlich die Ausscheidung von Abfallstoffen über die Nieren, Lunge und Haut.

Blut ist etwa dreimal so dick wie Wasser, schmeckt leicht salzig und ist ganz leicht alkalisch bzw. basisch (pH 7,4). Die Arterien befördern hellrotes, sauerstoffgesättigtes Blut von den Lungen zu den Geweben, die Venen dunkelrotes, sauerstoffarmes Blut von den Geweben zurück zur Lunge.

Das Blut setzt sich aus zwei Hauptbestandteilen zusammen: Dem Plasma, dem transparenten, strohfarbenen flüssigen Teil des Blutes, der Eiweiße, Enzyme, Nährstoffe und andere gelöste Moleküle enthält, und den festen Blutbestandteilen, zu denen die roten und weißen Blutkörperchen und die Blutplättchen gehören.

Einige der folgenden Bluttests werden an Ganzblut, andere am Serum-Anteil des Blutes durchgeführt. Serum ist Plasma ohne die Gerinnungsfaktoren. Wenn für Serumtests Ganzblut entnommen wird, wird erst gewartet, bis es gerinnt, dann wird das Serum zur weiteren Untersuchung abgezogen.

### **Blutbild (Hämogramm) und Differentialblutbild**

Das Blutbild ist eine häufig verordnete Gruppe von Tests, bei denen die roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen untersucht werden. Beim Blutbild handelt es sich um einen automatisierten Test, der schnell durchgeführt werden kann und gelegentlich von einem Pathologen oder Hämatologen unter Direktmikroskopie endgültig ausgewertet werden muss. Im Blutbild werden Hämatokrit, Hämoglobin, das Volumen (MCV) jedes roten Blutkörperchens, das

Hämoglobin pro rotem Blutkörperchen (MCH), die Konzentration des Hämoglobins im roten Blutkörperchen (MCHC) und die Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen bestimmt. Bei einem Differentialblutbild werden die einzelnen Unterformen der weißen Blutkörperchen abgezählt, wie Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile und Basophile. Weicht das automatisierte Differentialblutbild von den Normwerten ab, wird zur Überprüfung der Ergebnisse ein mikroskopisches Differentialblutbild durchgeführt. Das mikroskopische Blutbild ist sehr aufwendig – zunächst muss ein Objektträger angefertigt werden, dann müssen die Zellen visuell gezählt und deren Morphologie unter dem Mikroskop untersucht werden.

In diesem Abschnitt werden folgende Themen ausführlicher behandelt:

1. Die roten Blutkörperchen: Darunter die Erythrozytenzahl (Anzahl der roten Blutkörperchen), Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozyten-Indizes (MCV, MCH und MCHC).
2. Die weißen Blutkörperchen: Darunter die Leukozytenzahl (Anzahl der weißen Blutkörperchen) und das Differentialblutbild.
3. Die Blutplättchen: Thrombozytenzahl (Anzahl der Blutplättchen) und mittleres Thrombozytenvolumen.

## **1. Die roten Blutkörperchen**

### **Erythrozytenzahl**

Die wichtigste Funktion des roten Blutkörperchens ist der Transport von Sauerstoff von der Lunge zum Körpergewebe und der anschließende Abtransport von Abgasen aus dem Gewebe in die Lunge, damit sie dort freigesetzt werden können.

#### ***Warum wird dieser Test durchgeführt?***

1. Um die Anzahl und Größe der roten Blutkörperchen zu bestimmen.
2. Um den Hämoglobingehalt und den Zustand der roten Blutkörperchen zu bestimmen.
3. Um gesundheitliche Probleme in Bezug auf das Blut diagnostizieren zu können.

#### ***Wie sehen normale Ergebnisse aus?***

1. **Männer:** 4,2 bis 5,4 Millionen rote Blutkörperchen pro Mikroliter Blut ( $4,2$  bis  $5,4 \times 10^{12}$  /l). **Frauen:** 3,6 bis 5,0 Millionen rote Blutkörperchen pro Mikroliter Blut ( $3,6$  bis  $5 \times 10^{12}$  /l).

#### ***Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?***

1. Eine verringerte Erythrozytenzahl kann auf Anämie, Flüssigkeitsüberlastung oder schwere Blutungen hinweisen.
2. Eine erhöhte Erythrozytenzahl kann auf eine Polyzythämie hindeuten (einen Krankheitsstatus, der sich in einer Erhöhung der Anzahl der roten Blutkörperchen äußert).
3. Es sind weitere Tests nötig, um eine genaue Diagnose zu stellen.

### **Hämatokrit (Hct)**

Bei diesem Test wird ganz einfach der Anteil (%) der roten Blutkörperchen in einer Blutprobe bestimmt. Die Ergebnisse weichen je nach Geschlecht und Alter des Patienten ab – Säuglinge und Kinder haben niedrigere Werte.

#### ***Warum wird dieser Test durchgeführt?***

1. Um Bluterkrankungen diagnostizieren zu können.
2. Um das Volumen und die Konzentration der Blutkörperchen zu bestimmen.

#### ***Wie sehen normale Ergebnisse aus?***

1. **Männer:** 42 % bis 54 %. **Frauen:** 38 % bis 46 %.

#### ***Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?***

1. Ist der Hämatokrit (%) zu niedrig, kann dies auf Anämie, Flüssigkeitsüberlastung oder massiven Blutverlust hinweisen.

2. Ist der Hämatokrit (%) erhöht, kann dies auf Polyzythämie, Flüssigkeitsmangel oder andere Erkrankungen hindeuten.

## **Hämoglobin (Hb oder Hgb)**

Das Hämoglobinmolekül ist das eisenhaltige Metalloprotein in roten Blutkörperchen. Seine Aufgabe ist, Sauerstoff im Blut zu transportieren. Das Hämoglobin macht 97 % des Trockengewichts der roten Blutkörperchen aus. Der Hämoglobinanteil des Blutbildes gibt die Menge des Hämoglobins pro Volumen Ganzblut an.

### ***Warum wird dieser Test durchgeführt?***

1. Um Anämie oder Polyzythämie festzustellen oder das Ansprechen auf verschiedene Therapien zu bestimmen.
2. Um zusätzliche Daten zum Blutbild zu erhalten.

### ***Wie sehen normale Ergebnisse aus?***

1. Die Hämoglobinkonzentration hängt mehr oder weniger von der Art der entnommenen Blutprobe ab (aus den Fingerkapillaren, zentraler Blutkreislauf über einen Zentralvenenkatheter oder meist die peripheren Venen). Der Hgb-Wert hängt zudem vom Geschlecht des Patienten ab, und der Höchstwert nimmt mit dem Alter ab.
2. **Männer:** 14 bis 18 g/dl oder 140 bis 180 g/l. **Frauen:** 12 bis 16 g/dl oder 120 bis 160 g/l.

### ***Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?***

1. Ein niedriger Hämoglobinwert kann auf Anämie, einen kürzlich erlittenen Blutverlust oder eine Flüssigkeitsüberlastung hinweisen.
2. Bei Polyzythämie oder Flüssigkeitsmangel wird häufig ein erhöhter Hämoglobinwert beobachtet.

## **Erythrozyten-Indizes**

Die Erythrozyten-Indizes bieten wichtige Informationen zum Volumen oder der Größe (MCV), dem Hämoglobin-Gewicht (MCH) und dem Hämoglobin-Anteil (MCHC) der roten Blutkörperchen in einer Probe.

### ***Warum wird dieser Test durchgeführt?***

1. Die Informationen sind für die Diagnose und Beurteilung der Anämie wichtig.

### ***Wie sehen normale Ergebnisse aus?***

1. MCV – mittleres Erythrozyteneinzelvolumen – das Verhältnis von Hämatokrit zur Anzahl roter Blutkörperchen: 80 bis 100 fl.
2. MCH – mittlere korpuskuläres Hämoglobin – das Gewicht des Hämoglobins in einem durchschnittlichen roten Blutkörperchen: 26 bis 32 pg.
3. MCHC – mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration – die Konzentration an Hämoglobin in Prozent in einem bestimmten Volumen an roten Blutkörperchen: 30 % bis 60 % g/dl.

### ***Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?***

1. Das MCV gibt die durchschnittliche Größe der roten Blutkörperchen an und gibt Aufschluss darüber, ob sie mikrozytär (klein), makrozytär (groß) oder normozytär (normal) sind. Kleine rote Blutkörperchen sind häufig bei einer Eisenmangelanämie zu beobachten, während große rote Blutkörperchen für manche Vitaminmangelzustände typisch sind. Das MCV ist ein wichtiger Wert bei der Diagnose einer Anämie.
2. Das MCH gibt oft Aufschluss über den Status der Hämoglobinsynthese. Niedrige Werte kommen bei chronischen Erkrankungen vor, bei Eisenmangelanämie usw.
3. Die MCHC-Werte können zur Unterscheidung zwischen normochromen (normalfarbigen) roten Blutkörperchen von hypochromen (blasseren) und hyperchromen (dunkleren) roten Blutkörperchen herangezogen werden, die bei bestimmten Krankheitsbildern auftreten können.

## **Erythrozytenverteilungsbreite (EVB)**

Die EVB ermöglicht eine quantitative Bestimmung der Größenvariation der im Blutkreislauf befindlichen roten Blutkörperchen.

### ***Warum wird dieser Test durchgeführt?***

1. Es handelt sich um einen recht fortschrittlichen Test, mit dem die Altersverteilung der vorhandenen roten Blutkörperchen beurteilt werden kann, da jüngere rote Blutkörperchen größer sind als ältere.

### ***Wie sehen normale Ergebnisse aus?***

1. 13,5% bis 15,5%.

### ***Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?***

1. Ein erhöhter Wert kann oft auf ein Ansprechen auf eine Anämietherapie hinweisen, da junge rote Blutkörperchen (welche ja größer sind) schneller gebildet werden als sonst.

2. Ein zu niedriger Wert weist auf eine statische Population an roten Blutkörperchen hin, bei der es hinsichtlich Größe (und Alter) keine große Varianz gibt.

## **2. Die weißen Blutkörperchen**

### **Leukozytenzahl**

Die Anzahl der weißen Blutkörperchen – auch als Leukozytenzahl bezeichnet – gibt an, wie viele weiße Blutkörperchen sich in einer bestimmten Menge Blut befinden. Dieser Wert kann jederzeit um bis zu 2000 schwanken, z. B. infolge von starker körperlicher Anstrengung, Stress oder Infektionen. Die Anzahl der weißen Blutkörperchen kann bei bestimmten Krankheiten stark erhöht oder erniedrigt sein, aber als Diagnoseinstrument ist die Leukozytenzahl insbesondere dann aussagekräftig, wenn zugleich das Differenzialblutbild und der Gesundheitsstatus des Patienten berücksichtigt werden.

### ***Warum wird dieser Test durchgeführt?***

1. Um Infektionen, Entzündungen oder bestimmte Blutkrankheiten zu erkennen.

2. Um die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zu bestimmen, wie beispielsweise ein Differenzialblutbild oder eine Knochenmarkaspiration und -biopsie.

3. Um das Ansprechen des Patienten auf die Krebstherapie zu bewerten.

### ***Wie sehen normale Ergebnisse aus?***

1. Die normale Leukozytenzahl liegt zwischen 4000 und 10000 weißen Blutkörperchen pro Kubikmilliliter ( $\text{mm}^3$ ) Ganzblut (4 bis  $10 \times 10^9/\text{l}$ ).

### ***Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?***

1. Eine erhöhte Leukozytenzahl, auch Leukozytose genannt, weist oft auf eine Infektion hin. Belastende Ereignisse wie Traumata, ein Schlaganfall oder Herzinfarkt können ebenfalls vorübergehend zu einer Erhöhung der Leukozytenzahl führen. Bestimmte Bluterkrankungen zeichnen sich durch eine erhöhte Leukozytenzahl aus.

2. Eine zu niedrige Leukozytenzahl, auch Leukopenie genannt, weist häufig auf Knochenmarkprobleme hin. Giftige Chemikalien und Virusinfektionen können zu einer Reduktion der Leukozytenzahl führen. Influenza und andere Virusinfektionen, Typhus, die Masern, das Pfeiffer-Drüsenfieber, Hepatitis und Röteln können eine Leukopenie auslösen.

## **Differentialblutbild**

Anhand des Differentialblutbildes wird die Verteilung der fünf wichtigsten Unterformen der weißen Blutkörperchen bzw. Leukozyten beurteilt: der Neutrophilen, der Lymphozyten, der Monozyten, der Eosinophilen und der Basophilen.



**Warum wird dieser Test durchgeführt?**

1. Um die Fähigkeit des Körpers zur Resistenz und Abwehr einer Infektion zu beurteilen.
2. Um das Stadium und die Schwere einer Infektion zu beurteilen.
3. Um Parasiteninfektionen zu erkennen.
4. Um allergische Reaktionen zu erkennen und zu beurteilen.
5. Um verschiedene Leukämie- und Lymphomarten zu erkennen und zu identifizieren.

**Wie sehen normale Ergebnisse aus?**

In der folgenden Tabelle sind die relativen Werte der fünf Unterformen der weißen Blutkörperchen aufgeführt, die im Differentialblutbild klassifiziert werden. In manchen Labors wird der Begriff „Granulozyten“ verwendet – dieser bezieht sich auf die kombinierte Anzahl bzw. den kombinierten Prozentsatz der weißen Blutkörperchen, die Körnchen im Zytoplasma aufweisen. Hierbei handelt es sich um die Neutrophilen, Eosinophilen und Basophilen.

Zelltyp	% der Zellen	Absolutwerte
Neutrophile	48 % bis 77 %	$1,9-8,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ( $\times 10^9/\text{Liter}$ )
Lymphozyten	16 % bis 43 %	$0,9-5,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ( $\times 10^9/\text{Liter}$ )
Monozyten	0,6 % bis 9,6 %	$0,16-1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ( $\times 10^9/\text{Liter}$ )
Eosinophile	0,3 % bis 7 %	$0,0-0,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ ( $\times 10^9/\text{Liter}$ )
Basophile	0,3 % bis 2 %	$0,0-0,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ( $\times 10^9/\text{Liter}$ )

**Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?**

In der folgenden Tabelle ist zusammengefasst, wie abnorme Muster im Differentialblutbild Nachweise auf ein breites Spektrum an Krankheiten und Störungen liefern können:

	Erhöht durch:	Verringert durch:
Neutrophile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen</li> <li>• Trauma</li> <li>• Stoffwechselerkrankungen</li> <li>• Stressreaktion</li> <li>• Entzündliche Erkrankung</li> <li>• Leukämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarks suppression</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Leber- und Milzerkrankungen</li> <li>• Kollagenosen</li> <li>• Vitaminmangel</li> </ul>
Eosinophile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergische Erkrankungen</li> <li>• Parasiteninfektionen</li> <li>• Hauterkrankungen</li> <li>• Malignität</li> <li>• Verschiedene andere Mechanismen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stressreaktion</li> <li>• Trauma</li> <li>• Cushing-Syndrom</li> </ul>
Basophile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukämie</li> <li>• Hämolytische Anämie</li> <li>• Hodgkin-Lymphom</li> <li>• Chronisch entzündliche Erkrankungen</li> <li>• Nierenerkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schilddrüsenüberfunktion</li> <li>• Ovulation</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Stress</li> </ul>
Lymphozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen</li> <li>• Hormonstörungen</li> <li>• Immunstörungen</li> <li>• Chronische lymphatische Leukämie</li> <li>• Entzündliche Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Krankheit</li> <li>• Therapie mit Kortikosteroiden</li> <li>• Immunsuppression</li> <li>• Chemotherapie</li> <li>• Malignität</li> </ul>

Monozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen</li> <li>• Kollagenosen</li> <li>• Leukämie</li> <li>• Lymphome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunsuppression</li> </ul>
-----------	---	--

### 3. Die Blutplättchen

#### Thrombozytenzahl

Blutplättchen, oder auch Thrombozyten, sind die kleinsten Blutbestandteile. Sie sorgen nach einer Verletzung dafür, dass das Blut gerinnt.

#### **Warum wird dieser Test durchgeführt?**

1. Um festzustellen, ob das Blut normal gerinnt.
2. Um die Funktion der Blutplättchen zu beurteilen.
3. Um die Auswirkungen einer Chemo- oder Strahlentherapie auf die Bildung der Blutplättchen zu beurteilen.
4. Um eine schwere Erkrankung oder eine Verringerung der Thrombozytenzahl zu diagnostizieren und zu überwachen.

#### **Wie sehen normale Ergebnisse aus?**

1. Die normale Thrombozytenzahl liegt zwischen 130.000 und 400.000 Blutplättchen pro mm<sup>3</sup> Ganzblut (130 bis 400 x 10<sup>9</sup>/l).

#### **Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?**

1. Eine zu geringe Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) kann durch eine Knochenmarksuppression infolge von Krebs oder einer Infektion, durch Folsäure- oder Vitamin-B12-Mangel, durch den Einschluss von Blutplättchen in einer vergrößerten Milz, durch Zerstörung der Blutplättchen infolge einer Immunstörung oder durch mechanische Schädigung der Blutplättchen entstehen. Fällt die Thrombozytenzahl unter 20.000, kann es manchmal zu einer spontanen Blutung kommen. Fällt sie unter 5.000, ist eine tödlich verlaufende Blutung im Zentralnervensystem oder eine massive Blutung im Magen-Darm-Trakt auftreten.
2. Zu einer zu hohen Thrombozytenzahl (Thrombozytose) kann es durch schwere Blutungen, Infektionen, Krebs, Eisenmangelanämie sowie eine kürzlich durchgeführte Operation, Schwangerschaft oder Milzentfernung kommen. Auch durch entzündliche Krankheiten kann sich die Thrombozytenzahl erhöhen.

#### Mittleres Thrombozytenvolumen (MPV)

Weiteren Aufschluss über die Thrombozytenfunktion gibt das mittlere Thrombozytenvolumen (MPV).

#### **Warum wird dieser Test durchgeführt?**

1. Die Bestimmung des mittleren Thrombozytenvolumens liefert häufig einen indirekten Nachweis der Pathogenese der Thrombozytopenie (verringerte Thrombozytenzahl).

#### **Wie sehen normale Ergebnisse aus?**

1. Die normale Größe der Blutplättchen beträgt 7,2 bis 11,1 fl.

### **Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?**

1. Große Blutplättchen sind dann vorhanden, wenn aufgrund einer verstärkten Zerstörung der Blutplättchen eine Thrombozytopenie vorliegt.
2. Das mittlere Thrombozytenvolumen steigt an, weil größere, neu gebildete Blutplättchen einen größeren Anteil der Plättchen im Blutkreislauf einnehmen.
3. Ein MPV, das dem einer Person ohne Thrombozytopenie entspricht, ist bei einem thrombozytopenischen Patienten kein normaler Befund und lässt vermuten, dass eine fehlende Bildung von Blutplättchen erheblich zur Pathogenese der Thrombozytopenie beigetragen hat.

### **Retikulozytenzahl**

Retikulozyten sind unreife rote Blutkörperchen. Sie sind generell größer als reife rote Blutkörperchen. Ob eine effektive Bildung roter Blutkörperchen vorliegt, lässt sich durch eine Messung der Retikulozytenzahl beurteilen. Die Anzahl der Retikulozyten wird als Prozentanteil der Gesamtzahl der roten Blutkörperchen ausgedrückt. Generell gilt: Je höher die Retikulozytenzahl, desto größer die Erythrozytenverteilungsbreite.

### **Warum wird dieser Test durchgeführt?**

1. Um eine Anämie festzustellen oder deren Behandlung zu überwachen.
2. Um zwischen verschiedenen Arten von Anämie zu unterscheiden.
3. Um einen Blutverlust einzuschätzen oder die Antwort des Knochenmarks auf eine Anämie zu beurteilen.

### **Wie sehen normale Ergebnisse aus?**

1. Retikulozyten machen 0,5 % bis 2,0 % der roten Blutkörperchen aus.

### **Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?**

1. Eine geringe Anzahl an Retikulozyten weist auf eine zu geringe Bildung neuer roter Blutkörperchen hin; dies ist bei hypoplastischer oder perniziöser Anämie der Fall. Auch Knochenmarkversagen, aplastische Anämie und das myelodysplastische Syndrom führen zu einer zu geringen Retikulozytenzahl.
2. Eine hohe Retikulozytenzahl zeigt das Ansprechen auf eine Therapie bei Anämie oder die Reaktion des gesunden Knochenmarks auf Anämie oder Blutverlust.

### **Erythrozytensedimentationsrate (Blutsenkungsgeschwindigkeit; BSG)**

Dieser Test misst die Geschwindigkeit, mit der Erythrozyten (rote Blutkörperchen) innerhalb eines bestimmten Zeitraums auf den Boden eines speziellen Blutteströhrchens absinken. Die BSG ist ein empfindlicher, aber nicht spezifischer Test, der häufig als erster Krankheitsindikator dient, wenn andere Tests oder körperlichen Anzeichen normal sind. Die BSG steigt in der Regel beim multiplen Myelom, bei MW und bei weit verbreiteten entzündlichen Erkrankungen stark an.

### **Warum wird dieser Test durchgeführt?**

1. Um den Zustand der roten Blutkörperchen zu bewerten.
2. Um entzündliche oder bösartige Krankheiten zu überwachen.
3. Zur Erkennung und Diagnose von Krankheiten wie rheumatoider Arthritis, Lupus erythematodes und anderen Bindegewebserkrankungen.

### **Wie sehen normale Ergebnisse aus?**

1. Die normale Blutsenkungsgeschwindigkeit liegt zwischen 0 bis 20 Millilitern pro Stunde.
2. Sie nimmt mit zunehmendem Alter allmählich zu; ein Wert von 30 bis 40 ist bei einer Person über 65 Jahren nicht ungewöhnlich.

### **Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?**

1. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist beim multiplen Myelom, bei MW, bei anderen Krebsarten, in der Schwangerschaft bei Anämie oder bei einer akuten oder chronischen Entzündung erhöht.
2. Eine erhöhte Serum-Viskosität bei MW, verursacht durch einen erhöhten IgM-Spiegel, kann die Blutsenkungsgeschwindigkeit signifikant erhöhen.

### **Serum-Immunglobuline**

Die Konzentration von Immunglobulin M (IgM) und deren Anstieg oder Senkung ist eine der wichtigsten Indikatoren der Aktivität maligner B-Zellen bei MW. Ärzte verwenden den IgM-Spiegel als Diagnosekriterium für MW sowie als wichtigen Marker für die Krankheitsprogression und Therapiewirksamkeit. Der IgM-Spiegel ist ein Indikator für Remission oder Relaps, und viele Ärzte richten sich nach dem IgM-Spiegel und besonders nach dem Trend der IgM-Werte im Laufe der Zeit als Laborindikator dafür, wann Symptome auftreten können und eine Therapie erforderlich wird.

Das monoklonale IgM ist das von den monoklonalen B-Zellen bei MW hergestellte Immunglobulin. Die Moleküle des monoklonalen IgM weisen allesamt die gleiche molekulare Zusammensetzung auf. In sehr seltenen Fällen hat ein Patient mit MW zwei Arten von monoklonalen IgM-Proteinen von zwei verschiedenen Klonen maligner MW-B-Zellen. Manche Patienten haben sogar monoklonales IgM von einer krebsartigen MW-Zelllinie und ein zweites monoklonales Immunglobulin einer anderen Klasse (in der Regel IgG) einer weiteren krebsartigen Zelllinie. Wie bereits erwähnt, kommt dies sehr selten vor, und eine eingehende Erörterung der Biklonalität würde den Rahmen dieser Broschüre sprengen. Das von normalen B-Zellen des Immunsystems produzierte polyklonale IgM hat, ausgehend vom Zielantigen des IgM, eine andere molekulare Zusammensetzung. Ein Großteil des IgM wird als Reaktion auf fremde Pathogene produziert, während das monoklonale IgM der MW-B-Zellen ohne Antigen-Stimulation von den Tumorzellen gebildet wird.

Patienten und Ärzte sollten sich der Möglichkeit bewusst sein, dass das Vorhandensein von monoklonalem IgM im Blutkreislauf mindestens einen mit einem automatischen Analysegerät mit flüssigem Medium durchgeführten Labortest verfälschen kann, und zwar entweder durch eine Ausfällung während der Analyse oder durch die spezifischen Bindungseigenschaften von IgM.

Die häufigsten Artefakte in einem solchen Fall sind ein zu niedriger HDL-Cholesterinwert, ein hoher Bilirubinwert sowie eine veränderter Messwert für anorganisches Phosphat. Hin und wieder können auch Störungen bei der Bestimmung von LDL-Cholesterin, des C-reaktiven Protein, Antistreptolysin-O, Kreatinin, Glukose, Natrium, Chlorid, Bikarbonat, Harnstickstoff, Albumin, Eisen und anorganischem Kalzium auftreten.

Die Proben können mit einem anderen Testverfahren oder nach einer Verdünnung für einen korrekten Messwert erneut analysiert werden. So etwas kann bei Patienten vorkommen, deren Ärzte sich des Vorhandenseins des verursachenden monoklonalen Proteins nicht bewusst sind, und zur Fehlbehandlung von Patienten mit monoklonaler Gammopathie führen, insbesondere in Hinsicht auf die Bestimmung des HDL- und LDL-Cholesterins und auf die Bewertung des kardiovaskulären Risikos.

Die beiden am häufigsten verwendeten Labormethoden zur Bestimmung der IgM-Konzentration im Serum des Patienten sind die Nephelometrie und Elektrophorese.

#### **1. Bestimmung durch Nephelometrie**

Die Nephelometrie ist ein Verfahren, bei dem die „Trübheit“ einer Flüssigkeit wie Trinkwasser gemessen wird. Ein häufiger gebrauchter Begriff ist der „Trübheitsgrad“, und er wird von einem Nephelometer gemessen. Das Nephelometer misst die Lichtmenge, die durch Streuung verloren geht, wenn das Licht die Lösung passiert. Partikel oder große Moleküle wie das im Serum suspendierte IgM-Protein sorgen für eine Streuung des Lichts.

Ein Nephelometer misst das von den Partikeln gestreute Licht, nicht die Intensität des Strahls, nachdem dieser die Probe passiert hat. Daher wird das Licht bei einer Probe ohne Partikel nicht gestreut, und der Messwert beträgt null. Wenn Partikel eingeführt oder durch Ausfällung der Probe entstehen, wird das Licht gestreut, und die Intensität des gestreuten Lichts lässt sich mit einem Lichtsensor oder -detektor messen. Die Intensität des Streulichts steht in direktem Verhältnis zur Menge der in der Probe suspendierten Partikel.

Das Nephelometer wird verwendet, um die Immunglobuline (IgG, IgA, IgM und IgD) im Serum zu messen. IgE muss anhand eines empfindlicheren Verfahrens, wie einem enzymgekoppelten Assay, bestimmt werden. Die Methoden unterscheiden sich ein wenig, aber generell wird die Serumprobe einer bestimmten Menge an destilliertem Wasser hinzugegeben, anschließend wird ein spezifisches Antigen zugesetzt, das dafür sorgt, dass das gewünschte Immunglobulin in der Lösung ausfällt und winzige Partikel entstehen. Die so entstehenden Ig/Antigen-Partikel streuen das Licht. Die Lichtmenge des Ig/Antigen-Niederschlags kann mit standardisierten Werten einer bekannten Ig-Konzentration verglichen werden.

Sowohl das monoklonale als auch das polyklonale IgM reagieren mit dem Antigen und fällen aus, so dass Licht gestreut wird. Bei der Nephelometrie wird nicht unterschieden, wie viel des Gesamt-IgM monoklonal ist. Bekannt ist jedoch, dass das polyklonale IgM eines normalen Immunsystems unter normalen Bedingungen zwischen 50 und 300 mg/dl schwankt; dies lässt schließen, dass ein Wert von 1000 mg/dl einem monoklonalen IgM von 800 mg/dl entspricht (wenn man einen „normalen“ IgM-Wert von durchschnittlich 200 mg/dl annimmt). Hierbei handelt es sich natürlich um eine grobe Simplifizierung, in den meisten Fällen reicht dies jedoch dennoch aus, da ein statischer IgM-Wert nicht so wichtig ist wie eine längerfristige Beobachtung des Trends des IgM-Werts. Man darf jedoch nicht vergessen, dass die IgG- und IgA-Werte bei Patienten mit MW oft verringert sind.

### **Warum wird dieser Test durchgeführt?**

1. Für eine schnelle und korrekte Bestimmung der Serum-Konzentration von IgA, IgG und IgM.

### **Wie sehen normale Ergebnisse aus?**

1. IgA: 60 bis 400 mg/dl.
2. IgG: 750 bis 1600 mg/dl.
3. IgM: 50 bis 300 mg/dl.

### **Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?**

Abnorme IgA-Ergebnisse:

1. Erhöhter IgA-Spiegel: Chronische Infektionen (insbesondere des Magen-Darm-Trakts), entzündliche Darmerkrankungen, rheumatisches Fieber.
2. Verringerter IgA-Spiegel: Erblicher IgA-Mangel, Agammaglobulinämie, Hypogammaglobulinämie, Proteinverlust über den Darm (Protein-Losing Gastroenteropathy), Chemotherapie und/oder Immuntherapie.

Abnorme IgG-Ergebnisse:

1. Erhöhter IgG-Spiegel: Multiples IgG-Myelom, IgG-MGUS, chronische Infektionen, Hyperimmunisierung, Leberkrankheiten, rheumatoide Arthritis (und andere Bindegeweserkrankungen), rheumatisches Fieber.
2. Verringerter IgG-Spiegel: Agammaglobulinämie, Hypogammaglobulinämie, Lymphom, Leukämie, Präeklampsie, Chemotherapie und/oder Immuntherapie.

Abnorme IgM-Ergebnisse:

1. Erhöhter IgM-Spiegel: Pfeiffer-Drüsenfieber, Lymphosarkom, MW, IgM-MGUS, multiples IgM-Myelom, rheumatoide Arthritis (und andere Bindegeweserkrankungen).
2. Verringerter IgM-Spiegel: Agammaglobulinämie, Hypogammaglobulinämie, Leukämie, Chemotherapie und/oder Immuntherapie.

## 2. Bestimmung durch Elektrophorese

Die Serumproteinelektrophorese (SPE, SPEP) ist ein Laborverfahren, das sehr häufig zur Evaluierung von Patienten mit hohem Serumprotein – wie Patienten mit MW und multiplm Myelom – eingesetzt wird. Unter bestimmten Umständen wird trotz normalem Serumproteinspiegel eine SPE durchgeführt, und zwar dann, wenn unerklärte neurologische Störungen und sonstige Erkrankungen vorliegen.

Bei der einfachen SPE werden die Serumproteine anhand ihrer physikalischen Eigenschaften getrennt: der Nettoladung (positiv oder negativ) der Proteinmoleküle und der Größe und Form der Proteine. Es stehen zusätzliche spezialisierte SPE-Tests zur Verfügung, die nach Bedarf angewendet werden können: Beispiele sind die Zonenelektrophorese und Immunfluoreszenz/Immunfixation.

Das entstehende Muster einer typischen SPE hängt von der Konzentration der beiden Hauptformen des Serumproteins ab: Albumin und Globulinen. Albumin wird in der Leber gebildet und ist der Haupteiweißbestandteil des normalen Serums. Globuline machen dagegen einen wesentlich kleineren Anteil der Serumproteine aus. Die Identifizierung von Unterformen der Globuline und die Bestimmung von deren relativer Menge sind das primäre Ziel der SPE.

Albumin, der wichtigste Bestandteil normaler Serumproteine, macht zudem auch die größte Spitze in der Elektrophoresekurve aus und liegt der positiven Elektrode am nächsten. Die nächsten fünf Proteinbestandteile sind die Globulin-Unterformen: alpha1, alpha2, beta und gamma. Die Globulinspitzen wandern zur negativen Elektrode, wobei die Gamma-Fraktion der negativen Elektrode am nächsten liegt.

### Indikationen für eine Serumproteinelektrophorese

- Vermutetes multiples Myelom, Morbus Waldenström, primäre Amyloidose oder verwandte Störungen.
- Unerklärte periphere Neuropathie (nicht Langzeit-Diabetes mellitus, Exposition an Giftstoffe, Chemotherapie usw. zugeschrieben).
- Neu entstandene Anämie aufgrund von Nierenversagen/-insuffizienz und Knochenschmerzen.
- Rückenschmerzen, hinter denen ein multiples Myelom vermutet wird.
- Hyperkalziämie (hoher Blutkalziumwert), Gewichtsverlust, Müdigkeit, Knochenschmerzen, abnorme Blutungen.
- Geldrollenbildung (Bildung kettenartiger Stapel von roten Blutkörperchen) auf dem peripheren Blutausschrieb.
- Niereninsuffizienz mit Erhöhung der Serumproteins.
- Unerklärte pathologische Fraktur oder lytische Läsion auf der Röntgenaufnahme.
- Bence-Jones-Proteinurie (Eiweiß im Urin).

### Bestandteile der Serumproteine

Albumin macht etwa 60 % des Gesamt-Serumproteins aus. Es ist für einen Großteil des kolloidosmotischen Drucks im Plasma verantwortlich und das wichtigste Transportprotein für große Moleküle wie Fettsäuren, Bilirubin, viele Arzneimittel und bestimmte Hormone.

Die Alpha-1-Globulin-Fraktion umfasst Alpha-1-Antitrypsin, Thyroxin-bindendes Globulin und Transcortin. Die Alpha-2-Globuline bestehen aus Ceruloplasmin, Alpha-2-Makroglobulin und Haptoglobin.

Die Beta-Globulin-Fraktion besteht hauptsächlich aus Transferrin und Beta-Lipoproteinen. Hin und wieder sind auch IgA, IgM und manchmal auch IgG neben dem Komplement in der Beta-Fraktion vorhanden.

Die Gamma-Globulin-Fraktion ist für MW-Patienten und deren Ärzte besonders interessant, da Immunglobuline in dieser Region des Elektrophorese-Musters migrieren. Obgleich Immunglobuline im gesamten elektrophoretischen Spektrum vorkommen, findet sich in der Gamma-Region besonders viel IgM. Der Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) befindet sich im Bereich zwischen der Beta- und Gamma-Fraktion. Abbildung 1 weiter unten zeigt ein typisches SPE-Muster.

## Auswertung der Ergebnisse der SPE

Die Konzentration der Serumproteine variiert den physiologischen Veränderungen infolge einer akuten Entzündungsreaktion, einer Malignität, einer traumatischen Verletzung, Gewebenekrose, Verbrennungen oder chemischen Verletzungen im Körper entsprechend.

Wie bereits erwähnt, ist die Auslegung der SPE primär auf die Gamma-Region fokussiert, in welcher sich die Immunglobuline befinden. Auch wenn viele Erkrankungen zu einem Anstieg der Konzentration in der Gamma-Region führen können, kann es infolge verschiedener Erkrankungszustände zu einem gleichmäßigen, spitzen Anstieg kommen. Monoklonale Gammopathien wie MW, MGUS und multiples Myelom stellen eine Gruppe von Erkrankungen dar, die mit einer Proliferation eines einzigen Klons unreifer B- oder Plasmazellen einhergehen, die ein homogenes M-Protein bilden. Die charakteristische M-Spike ist ein klassisches Merkmal in der SPE. Siehe Abbildung 2.

### Warum wird dieser Test durchgeführt?

1. Monoklonale Gammopathien sind kennzeichnend für einen klonalen Prozess, der bösartig oder potenziell bösartig ist. Polyklonale Gammopathien hingegen können das Ergebnis einer beliebigen Anzahl reaktiver oder entzündlicher Vorgänge wie Infektionen, Bindegewebserkrankungen, Lebererkrankungen, Malignitäten, hämatologischer und lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer entzündlicher Erkrankungen sein.

### Wie sehen normale Ergebnisse aus?

1. Albumin: 3,3 bis 5,7 g/dl  
Alpha1: 0,1 bis 0,4 g/dl  
Alpha2: 0,3 bis 0,9 g/dl  
Beta: 0,7 bis 1,5 g/dl  
Gamma: 0,5 bis 1,7 g/dl

2. Ein M-Protein (monoklonales Protein) ist durch eine steile, klar definierte Spitze in der Gamma-Region gekennzeichnet. Eine polyklonale Gammopathie ist an einer breiten Spitze in der Gamma-Region erkennbar.

3. Es sollte bedacht werden, dass die SPE bei manchen Patienten normal aussieht, weil das komplette monoklonale Immunglobulin nicht oder in einer Konzentration vorhanden ist, die unter der Nachweisgrenze liegt.

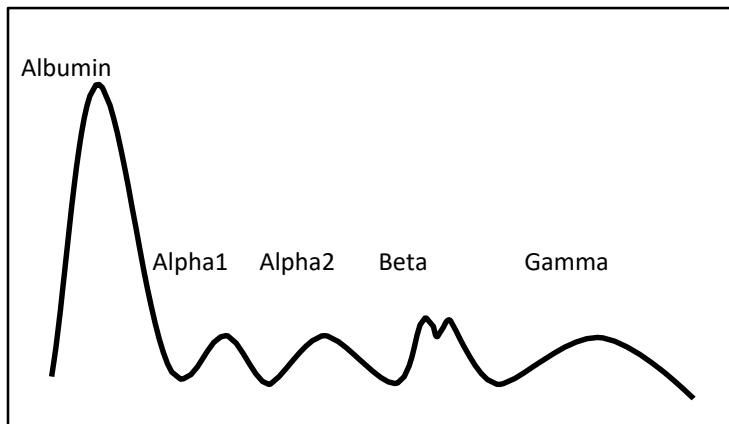
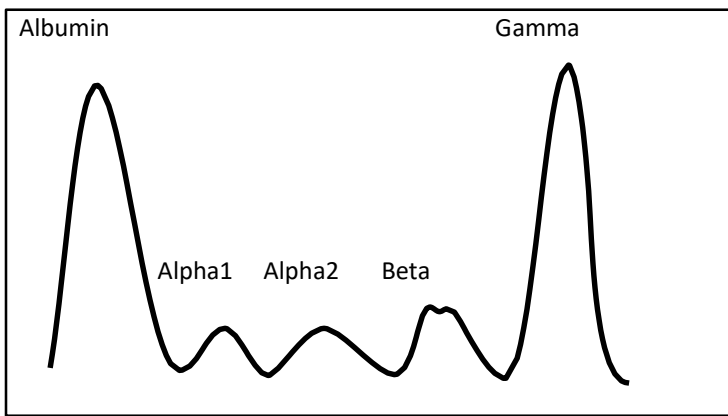


Abbildung 1: Typisches Elektrophoresemuster normalen Serumproteins.

### Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?

Sobald ein lokalisiertes Proteinband (M-Spike) in der SPE – normalerweise in der Gamma-Region – nachgewiesen worden ist, muss die Art der Gammopathie mittels Immunfixationselektrophorese (IFE) identifiziert werden. Eine Anomalie allein dient selten als Diagnose. Stattdessen liefert sie einen Hinweis. Anschließend werden normalerweise weitere Tests durchgeführt, um die Art der Grunderkrankung zu identifizieren. Diese können eine Knochenmarksbiopsie, eine Durchflusszytometrie, Urintests, Gentests auf spezifische Mutationen usw. sein. Die häufigsten Ursachen einer monoklonalen Gammopathie sind Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), multiples Myelom, MW, andere Lymphome und Amyloidose.



**Abbildung 2: Abnormes Muster in der SPE bei einem Patienten mit monoklonaler Gammopathie.**

In der folgenden Tabelle werden die SPE-Proteinmuster und die mit ihnen verbundenen Störungen oder Erkrankungen aufgeführt:

<p><b>Erhöhter Albuminspiegel</b> Flüssigkeitsmangel</p> <p><b>Verringerter Albuminspiegel</b> Chronische Kachexie oder Chronic Wasting Disease Chronische Infektionen Blutung, Verbrennungen oder Eiweißverlustenteropathie Eingeschränkte Leberfunktion aufgrund einer verringerten Albuminsynthese Mangelernährung Nephrotisches Syndrom Schwangerschaft</p> <p><b>Erhöhte Alpha-1-Globuline</b> Schwangerschaft</p> <p><b>Verringerte Alpha-1-Globuline</b> Alpha-1-Antitrypsin-Mangel</p> <p><b>Erhöhte Alpha-2-Globuline</b> Nebenniereninsuffizienz Therapie mit Adenokortikosteroiden Fortgeschrittener Diabetes mellitus Nephrotisches Syndrom</p> <p><b>Verringerte Alpha-2-Globuline</b> Mangelernährung Megaloblastäre Anämie Eiweißverlustenteropathie Schwere Lebererkrankung Morbus Wilson</p>	<p><b>Erhöhte Beta-Globuline</b> Biliäre Zirrhose Karzinom Cushing-Syndrom Diabetes mellitus Hypothyreose Eisenmangelanämie Maligne Hypertonie Nephrose Polyarteriitis nodosa Verschlussgelbsucht Schwangerschaft im dritten Trimenon</p> <p><b>Verringerte Beta-Globuline</b> Mangelernährung</p> <p><b>Erhöhte Gamma-Globuline</b> Amyloidose Chronische Infektionen Chronische lymphatische Leukämie Zirrhose Hodgkin-Lymphom MW Andere B-Zell-Lymphome Multiples Myelom Rheumatoide Erkrankungen und Kollagenosen (Bindegewebserkrankungen)</p> <p><b>Verringerte Gamma-Globuline</b> Agammaglobulinämie Hypogammaglobulinämie</p>
---	--



## Serumviskosität (SV)

Die Serumviskosität ist die Fließeigenschaft des Serumproteins des Blutes. Sie wird mit der Viskosität von destilliertem Wasser bei Raumtemperatur verglichen und ist eine Funktion der Konzentration an Protein im Blut.

Eine hohe Serumviskosität (Hyperviskosität) kann durch einen Überfluss an Immunglobulinproteinen, wie IgM bei MW, entstehen. Die Plasmapherese wird bei Hyperviskosität als Erstbehandlung eingesetzt. Die optimale Behandlung der Hyperviskosität besteht in einer Behandlung der Grunderkrankung (mit Chemotherapie, Immuntherapie usw.). Wird die Grunderkrankung nicht behandelt, tritt die Hyperviskosität nach der Plasmapherese wieder auf.

Beim Test wird Serum durch ein schmales Röhrchen (Viskosimeter) gegeben, und die Fließgeschwindigkeit wird gemessen und mit der von destilliertem Wasser verglichen. Je höher der Serum-Viskositätswert, desto visköser (dicker) ist das Serum.

### **Warum wird dieser Test durchgeführt?**

1. Die Serumviskosität wird gemessen, um einen Patienten zu überwachen, bei dem das Risiko für ein Hyperviskositätssyndrom besteht.

### **Wie sehen normale Ergebnisse aus?**

1. Die normale Serumviskosität beträgt 1,0 bis 1,8.

2. Für Hyperviskosität gibt es keinen bestimmten diagnostischen Grenzwert, da verschiedene Patienten bei unterschiedlichen Werten Symptome haben.

## Freie Serum-Leichtketten (sFLC, freie Kappa- und Lambda-Leichtketten)

Dieser Test wird durchgeführt, um Plasmazellstörungen, wie MW, das multiple Myelom und Amyloidose, zu erkennen, zu diagnostizieren und zu überwachen. Er kann geringe Mengen freier Leichtketten im Blut zuverlässiger erkennen als die üblichen Serumproteintests (Serumproteinelektrophorese und Immunfixationselektrophorese).

Immunglobuline bestehen aus jeweils zwei Leicht- und Schwerketten. Die Schwerketten in jedem Immunglobulinmolekül bestehen aus einem von fünf Typen, die mit den griechischen Buchstaben mu ( $\mu$ )-(IgM), gamma ( $\gamma$ )-(IgG), alpha ( $\alpha$ )-(IgA), delta ( $\delta$ )-(IgD) und epsilon ( $\epsilon$ )-(IgE) bezeichnet werden. Die Leichtketten in jedem Immunglobulinmolekül können eines von zwei Typen sein, die mit den griechischen Buchstaben kappa ( $\kappa$ ) oder lambda ( $\lambda$ ) bezeichnet werden. Plasmazellen produzieren normalerweise mehr Leichtketten als Schwerketten und mehr  $\kappa$ -Leichtketten als  $\lambda$ -Leichtketten. Diese überschüssigen Leichtketten sind nicht mit Schwerketten verbunden und zirkulieren als freie Leichtketten (FLCs) im Blutkreislauf.

Bei Erkrankungen der Plasmazellen, wie MW, dem multiplen Myelom oder Amyloidose, teilen sich die malignen Zellen unkontrolliert und stellen größere Mengen eines abnormen monoklonalen Immunglobulins (M-Protein) her. Dieses Protein kann die Form eines intakten Immunglobulins oder eines seiner Bestandteile annehmen – einer Kappa- oder Lambda-Leichtketten oder in seltenen Fällen einer Schwerekette.

Tests auf freie Leichtketten im Serum können neben einer Serumproteinelektrophorese durchgeführt werden, um die Bildung abnormen monoklonalen Proteins (M-Protein) zu erkennen und das Verhältnis von freien Kappa- und Lambda-Leichtketten zu berechnen. Fällt der Proteinelektrophorettest abnorm aus, wird eine Immunfixationselektrophorese durchgeführt, um zu bestimmen, welches Immunglobulin im Übermaß vorhanden ist. Wird eine Plasmaerkrankung festgestellt, kann regelmäßig ein freier Leichtkettentest durchgeführt werden, um den Zustand des Patienten und die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen.

### **Warum wird dieser Test durchgeführt?**

1. Freie Serum-Leichtkettentests werden oft zum Zeitpunkt der ersten Diagnosefindung durchgeführt, um einen Anfangswert für zukünftige Evaluierungen festzulegen. Sie werden aktuell jedoch für die Bestimmung des Therapieansprechens oder die routinemäßige Überwachung der meisten Patienten mit MW nicht für notwendig

erachtet. Bei ausgewählten Patienten, bei denen eine Leichtketten-Amyloidose oder Leichtketten-Ablagerungskrankheit vermutet wird, oder bei Patienten, bei denen beides vorliegt, könnten solche Tests jedoch aufschlussreich sein.

### **Wie sehen normale Ergebnisse aus?**

1. Kappa ( $\kappa$ ): 3,3 bis 19,4 mg/l. Lambda ( $\lambda$ ): 5,7 bis 26,3 mg/l.
2. Freie Leichtketten sind im Blut normalerweise in geringer Konzentration mit einem Kappa/Lambda-Verhältnis von etwa 0,26 bis 1,65 vorhanden.

### **Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?**

1. Eine steigende Konzentration der beteiligten (monoklonalen) individuellen Kappa- oder Lambda-Leichtketten, die weit über dem normalen Bereich liegt und mit einem steigenden Verhältnis der beteiligten FLCs/unbeteiligten FLCs assoziiert ist, lässt vermuten, dass die MW-Zellen mehr monoklonales Protein bilden und sich stark vermehren. Im umgekehrten Fall kann man darauf schließen, dass der Patient auf die Behandlung anspricht. Diese Werte können Veränderungen des IgMs um mehrere Wochen vorausgehen. Der Trend ist dabei maßgeblich.
2. Die Testergebnisse müssen im Laufe der Zeit mittels SPEP mit dem M-Protein-Spiegel, mittels Nephelometrie mit IgM, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, Nierenfunktionstests, Knochenmarkbefunden, dem allgemeinen Befinden des Patienten in Bezug auf alltägliche Aktivitäten, dem Status etwaiger anderer Erkrankungen des Patienten und dem Eindruck des Onkologen hinsichtlich des Krankheitsstatus korreliert werden.

## **Serum-Beta-2-Mikroglobulin**

Beta-2-Mikroglobulin (Beta-2-M) ist ein kleines Membranprotein, das mit den Schwereketten der Proteine des Haupthistokompatibilitätskomplexes der Klasse I in Verbindung steht und sich an der Oberfläche nukleierter Zellen befindet. Bei Erkrankungen mit erhöhtem Zellumsatz ist der Serum-Beta-2-M-Spiegel erhöht.

Auch bei einigen gutartigen Erkrankungen wie chronischer Entzündung, Lebererkrankungen, Nierendysfunktion, einigen akuten Virusinfektionen und einer Reihe von Malignitäten, insbesondere hämatologischen Malignitäten, die mit der B-Zellabstammung assoziiert sind, wie MW und das multiple Myelom, ist der Spiegel erhöht.

### **Warum wird dieser Test durchgeführt?**

Da es sich hierbei um einen unspezifischen Marker handelt, der bei verschiedenen Erkrankungen auftreten kann, reicht ein erhöhter Beta-2-Mikroglobulinspiegel allein nicht aus, um eine Diagnose zu stellen. Oft ist er Teil einer Reihe von Tests, anhand denen die Prognose bestimmt und die Behandlung festgelegt wird.

### **Wie sehen normale Ergebnisse aus?**

1. 0 bis 3  $\mu\text{g/ml}$

### **Welche Bedeutung hat ein abnormes Ergebnis?**

1. Der Beta-2-Mikroglobulin-Spiegel kann im Verhältnis zur Tumormasse erhöht sein und ist, neben anderen Tests, bei der Diagnosefindung maßgeblich. Ein niedriger Serum-Beta-2-Mikroglobulin-Spiegel kann, neben anderen Tests, auf eine verringerte Krankheitsaktivität oder ein Fehlen der Krankheitsaktivität hinweisen. Ebenso kann ein steigender Spiegel auf einen Anstieg der Krankheitslast hindeuten.

# ANDERE AUSGEWÄHLTE TESTS FÜR MW-PATIENTEN

## Grundlegender und erweiterter Stoffwechselltest

Ein grundlegender Stoffwechselltest (Basic Metabolic Panel; BMP) ist ein Bluttest, der aus sieben oder acht biochemischen Tests besteht. Dies ist einer der von Gesundheitsdienstleistern am häufigsten verordneten Tests. Der BMP liefert wichtige Informationen zum Flüssigkeits- und Elektrolytstatus (Kalzium, Kalium und Natrium), zur Nierenfunktion (Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin) und zum Blutzuckerspiegel (Glukose). Er wird bei einer körperlichen Untersuchung häufig als Screening-Instrument eingesetzt, da er einen Gesamtüberblick über die Stoffwechselfunktion des Körpers liefert. Der erweiterte Stoffwechselltest (Comprehensive Metabolic Panel; CMP) umfasst die zusätzlichen Analyten Gesamtprotein, Globulin, Albumin und Magnesium sowie Tests der Leberfunktion, wie ALT (Alanin-Aminotransferase), AST (Aspartat-Aminotransferase) und Gesamtbilirubin. Jeden Test eingehend zu besprechen, würde den Rahmen dieser Broschüre sprengen. Hier soll nur erwähnt werden, dass sich die Konzentration mehrerer dieser Analyten mit fortschreitender Krankheitsprogression bei MW verändern kann. Insbesondere steigen bei zunehmendem IgM auch das Gesamtprotein und -globulin an, und der Albuminspiegel kann sinken. In seltenen Fällen kommt es bei MW-Patienten zu Komplikationen mit den Nieren, was zu einem abnormen Blut-Harnstoff-Stickstoff- und Kreatinin-Wert sowie einer Veränderung bestimmter Elektrolyte führen kann.

## Urinuntersuchungen

Bence-Jones-Proteine: Hierbei handelt es sich um abnorme, aus zwei Einheiten bestehende (dimere) Immunglobulin-Leichtkettenkomplexe, die sich im Urin mancher Patienten befinden – insbesondere bei Patienten mit multiplem Myelom und MW. Die Proteinelektrophorese wird an einer Urinprobe durchgeführt, die im Laufe von 24 Stunden gesammelt wird. Anschließend folgt eine Immunfixation.

Urinanalyse: Ein kostengünstiger Test, bei dem eine einzige Urinprobe auf verschiedene Krankheiten untersucht wird. Bei diesem Test wird auf das Vorhandensein oder Fehlen von Folgendem geprüft: Spezifisches Gewicht (Urinkonzentration), pH-Wert (Säuregrad), Eiweiß (hauptsächlich Albumin), Glukose (Zucker), Ketone (Fettabbauprodukte), rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen (Leukozyten), Bilirubin (Hinweis auf Lebererkrankungen oder Zerstörung roter Blutkörperchen) und Urobilinogen (Hinweis auf Lebererkrankungen). Mit einer mikroskopischen Analyse des Urins können Zellen, Bakterien oder Hefe und Kristalle ebenfalls erfasst werden. Werden bei diesen Ergebnissen Anomalien festgestellt, sind unter Umständen zusätzliche Tests erforderlich.

Harnsäure: Harnsäure ist ein kleines Abbauprodukt von Purinen, die einen Teil der DNA bilden. Sie wird in erster Linie über die Nieren sowie über den Magen-Darm-Trakt ausgeschieden. Es kommt zu einer zunehmenden Ablagerung von Harnsäurekristallen in verschiedenen Geweben: Knien, Ellbogen, Knöcheln und besonders im Gelenk des großen Zehs. „Gicht“ lautet der Sammelbegriff für die entzündliche und äußerst schmerzhafteste Erkrankung, die durch die Ablagerung von Harnsäurekristallen in den Gelenken entsteht. Die Harnsäure steigt bei einem schnellen Zellumsatz an, wie z. B. bei Krebs (besonders während einer Chemotherapie bei Krebs mit verstärktem Zelltod), infolge einer Arzneimitteltherapie (besonders bei Diuretika und bestimmten Chemotherapien) und bei vielen anderen Erkrankungen.

## Knochenmarkbiopsie (KMB)

Das Knochenmark ist das Weichgewebe in der Mitte bestimmter Knochen (u. a. Hüfte und Becken, Brustbein, Wirbelkörper) und der Ort, an dem rote und weiße Blutkörperchen und Blutplättchen gebildet werden.

Eine Knochenmarkaspiration und -biopsie werden dann durchgeführt, wenn abnorme Ergebnisse in Bezug auf die roten oder weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen vorliegen. Dieses Verfahren kann auch dann durchgeführt werden, wenn ein Arzt den Status einer bekannten hämatologischen Erkrankung beurteilen, die Notwendigkeit einer Behandlung feststellen, die Notwendigkeit einer weiteren Modifikation der Therapie bei einer bereits vorhandenen Erkrankung beurteilen oder die Ergebnisse einer bestimmten Behandlung beurteilen möchte (z. B. nach einer Chemotherapie).

Die Knochenmarkbiopsie kann zudem wichtige Informationen dazu liefern, ob im Knochenmark normale Blutzellen gebildet werden, oder ob bei der Produktion bestimmter Blutzellabstammungen Probleme auftreten.

Das Verfahren wird entweder unter lokaler Betäubung oder leichter Sedierung durchgeführt. Knochenmarkbiopsien werden normalerweise von Spina iliaca posterior superior (hinterer oberer Teil des Hüftknochens) entnommen. Die Haut wird mit einer antiseptischen Lösung gesäubert und der Bereich mit einem Lokalanästhetikum betäubt. Eine große Hohlnadel wird eingeführt, und für die Aspiration wird eine Flüssigkeitsprobe entnommen, in dem Knochenmark suspendiert ist. Für ein Biopsat wird ein solider Kern von Knochenmarkzellen mitsamt Knochen entnommen. Das so gewonnene Biopsat wird von einem Pathologen evaluiert, anschließend wird eine Diagnose gestellt. Am Aspirat und dem Biopsat können spezialisierte Tests durchgeführt werden, wie beispielsweise eine Durchflusszytometrie (siehe unten) und Färbung der Knochenmarkzellen, um Oberflächenantigene (Immunphänotypisierung) zu erkennen. Etwaige Beschwerden während des Verfahrens fallen bei den verschiedenen Patienten unterschiedlich aus; manche Patienten spüren einen tiefen Knochenschmerz während des Verfahrens und auch noch einige Tage danach – daher wird es, sofern möglich, unter leichter Betäubung durchgeführt.

## Durchflusszytometrie

Hierbei handelt es sich um einen Test, der die Zellanteile in einer Knochenmarkprobe misst und Informationen zu den Zelleigenschaften liefert: Größe, Form, Körnung und Vorhandensein von Tumormarkern/Antigenen.

Diese Oberflächenantigene auf den Zellen können anhand von Antikörpern identifiziert werden, die mit fluoreszierendem Farbstoff markiert wurden. Die antikörpermarkierten Zellen werden in einem Flüssigkeitsstrom suspendiert. Der Strom passiert ein Instrument namens Durchflusszytometer. Dabei handelt es sich um elektronisches Laserdetektionsinstrument, das pro Sekunde Tausende von Zellen analysieren, identifizieren und den oben aufgeführten Eigenschaften entsprechend sortieren kann.

Die Durchflusszytometrie kann zur Diagnose der MW eingesetzt werden. Werden im Knochenmark keine MW-Zellen gefunden, die MYD88-Mutation jedoch neben einem erhöhten IgM-Spiegel oder einem IgM-M-Spike detektiert, wird die Diagnose MGUS (Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz) gestellt. Eine große Zahl von MW-Zellen ist ein Zeichen für einen aktiven MW oder einen smoldering MW (ohne Symptome), der sich höchstwahrscheinlich zu einem MW weiterentwickeln wird.

## MEDIZINISCHE GENTESTS

### Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Polymerase-Kettenreaktionsassays (PCR) sind in der Lage, pathogene Organismen zu erkennen und zu identifizieren, die Diagnose erblich bedingter Krankheiten zu erleichtern, biologische Zusammenhänge zu erkennen (wie z. B. Abstammungsgutachten) und genetische Mutationen und Neuaneordnungen bei bestimmten Krebsformen zu identifizieren und zu charakterisieren.

Die PCR ist ein Verfahren in der Molekulargenetik, welches zur Amplifizierung ausgewählter DNA- oder RNA-Regionen zur Analyse eingesetzt wird. Die PCR wird in einem Teströhrchen durchgeführt und umfasst eine Thermozyklisierung, bei der die Reaktion wiederholt erhitzt und abgekühlt wird, um die DNA zum Schmelzen zu bringen und eine enzymatische Replikation der DNA zu erwirken. Primer (kurze DNA-Fragmente) mit zur Zielregion komplementären Sequenzen sind, neben einem Enzym, welches als DNA-Polymerase bezeichnet wird, maßgebliche Bestandteile einer selektiven und wiederholten Amplifizierung. Bei fortschreitender PCR wird die DNA selbst als Vorlage für die Replikation verwendet, und es entsteht eine Kettenreaktion, bei der sich die DNA-Vorlage exponentiell vermehrt. Die amplifizierten Segmente werden dann mit anderen Nukleotidsegmenten einer bekannten Quelle verglichen, um zu sehen, ob das jeweilige DNA-Segment in der Probe des Patienten vorhanden ist.

Die Mutation MYD88 L265P, die bei > 90 % der MW-Patienten exprimiert wird, kann mit einer PCR erkannt werden. Das Vorhandensein oder Fehlen dieser Mutation wird bei der Diagnose und Behandlung von MW-Patienten als immer wichtiger erachtet, und PCR-Tests auf die Mutation werden nun in Empfehlungen für die diagnostische Abklärung von MW berücksichtigt.

## Genomsequenzierung

Die Ganzgenomsequenzierung (WGS) ist eine Methode zur Bestimmung der kompletten DNA-Sequenz (Ganzgenom) eines einzelnen Organismus, indem die Reihenfolge der DNA-Nukleotiden oder -Basen (Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin), der Bestandteile der DNA des Organismus, festgelegt wird. Fast jede menschliche biologische Probe mit einer vollständigen Kopie der DNA kann das für eine komplette Genomsequenzierung erforderliche genetische Material bereitstellen. Solche Proben sind z. B. Speichel, Epithelialzellen, Knochenmark, Haare (solange das Haar ein Haarfollikel enthält) usw.

Heute wird die Ganzgenomsequenzierung automatisch in speziell dafür vorgesehenen Geräten durchgeführt. Im Prinzip kann die Ganzgenomsequenzierung Rohdaten zu allen sechs Milliarden Nukleotiden in der DNA eines Menschen liefern. Da bei der Sequenzierung eine große Menge an Daten entsteht, werden die Ergebnisse elektronisch gespeichert und verbrauchen jede Menge Rechenleistung und Speicherkapazität.

Die Ganzgenomsequenzierung der MW-Zellen im Knochenmark wurde, neben anderen Tests, eingesetzt, um die bei MW-Patienten weit verbreitete Mutation MYD88 L265P nachzuweisen. Das Vorhandensein oder Fehlen dieser Mutation ist bei der Diagnose von MW hilfreich.

Es stehen noch andere Variationen der Genomsequenzierung zur Verfügung – darunter die Ganzexomsequenzierung, bei der nur ein Teil der DNA, die Proteine codiert (das Exom) sequenziert wird. Der Mensch hat etwa 180.000 solcher Gene, die ungefähr 1 % seines Genoms ausmachen, oder ca. 30 Millionen Basenpaare. Ziel dieses Ansatzes ist es, genetische Variationen zu identifizieren, die für bestimmte Krankheiten verantwortlich sind, aber ohne die hohen Kosten, die bei der Ganzgenomsequenzierung entstehen.

Obgleich die Ganzgenomsequenzierung gegenwärtig nicht alltäglich zur Diagnose von MW eingesetzt wird, ist sie zu einem vielgenutzten Forschungswerkzeug geworden und hat in letzter Zeit zu etlichen neuen Erkenntnissen in Bezug auf die Krankheit geführt. Derzeit wird sie in bestimmten klinischen Studien als Testverfahren eingesetzt. Wenn die Genomsequenzierung erschwinglicher wird, wird sie vermutlich auch im klinischen Alltag weit häufiger eingesetzt werden.

## TESTS AUF BESTIMMTE KRANKHEITZUSTÄNDE BEI MW

### Amyloidose

Bei der Amyloidose handelt es sich um eine Reihe von Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologien, bei denen sich unlösliche fibrilläre Proteine (Amyloide) in verschiedenen Organen und Geweben des Körpers ansammeln und lebenswichtige Funktionen behindern. Die damit verbundenen Krankheitsbilder können entzündlich, erblich oder neoplastisch und die Ablagerungen lokal oder systemisch sein. Bei MW wird Amyloidose in der Regel durch Fragmente von Leichtketten verursacht. Es sind vorwiegend Nieren und Herz betroffen.

Für die Diagnose der Amyloidose und um festzustellen, welche Körperregionen betroffen sind, stehen viele Tests zur Verfügung. Eine definitive Diagnose der Amyloidose kann nur mit einer Biopsie gestellt werden. Bei der Biopsie wird eine kleine Gewebeprobe entnommen – in der Regel Bauchfett –, die eingefärbt wird, so dass sie unter dem Mikroskop auf Amyloide untersucht werden kann. Eine alternative Methode ist die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) von subkutanem Fett. Mit Bildgebungsverfahren kann festgestellt werden, ob Organe wie Herz oder Nieren betroffen sind. Auch von der Leber, den Nerven, dem Herzen oder den Nieren kann eine Biopsie gemacht werden. Hierbei handelt es sich um invasive Verfahren.

Die direkte Immunfluoreszenz wird verwendet, um Immunkomplexablagerungen in Geweben wie den Nieren nachzuweisen, und kommt zudem in der histologischen Diagnose der Amyloidose zum Einsatz. Bei dieser Methode wird das gesuchte Molekül direkt anhand eines mit einem fluoreszierenden Molekül gekennzeichneten oder markierten Antikörpers nachgewiesen.

Wenn eine Leichtketten-Amyloidose nachgewiesen wird, kann die Krankheitsaktivität des Patienten mithilfe von Serum-freien-Leichtkettentests (siehe vorangehender Abschnitt) überwacht werden.

## Anämie

Die einfachste Definition der Anämie lautet: Eine Erkrankung, die dann auftritt, wenn nicht genügend gesunde rote Blutkörperchen vorhanden sind. Hierbei handelt es sich um die häufigste Bluterkrankung und die häufigste Manifestation einer lymphoplasmazytischen Zellinfiltration im Knochenmark von MW-Patienten. Häufig leiten die Symptome einer Anämie den Prozess bis zur Diagnose MW ein. Eine Anämie äußert sich in Blässe, Schwächegefühl, Müdigkeit, Schwindel, Herzrasen und Kurzatmigkeit.

Um eine Anämie zu diagnostizieren, kann der Arzt nach der medizinischen Vorgeschichte des Patienten und der seiner Familie fragen, eine körperliche Untersuchung durchführen und ein Blutbild anordnen (wie weiter hinten in dieser Broschüre beschrieben). Dabei sind insbesondere die Anzahl der roten Blutkörperchen, der Hämatokrit, das Hämoglobin und die Erythrozyten-Indizes aufschlussreich. Außerdem können die roten Blutkörperchen unter dem Mikroskop auf eine ungewöhnliche Größe, Form oder Farbe untersucht werden.

Der Arzt kann zusätzliche Tests verordnen, um die Ursache der Anämie festzustellen. So kann nach einer Ursache für chronischen Blutverlust gesucht werden (Darmspiegelung, Endoskopie), nach Eisenmangel (Untersuchung des Bluts auf die Eisenkonzentration), nach Vitaminmangel, nach Kälteagglutininen, es kann ein direkter Antiglobulintest, eine Urinanalyse, Serumchemie usw. durchgeführt werden. Bei MW muss häufig eine Knochenmarkprobe untersucht werden, um die Ursache der Anämie zuverlässig feststellen zu können.

Es gibt über 400 Arten der Anämie, die ihrer Ursache nach in drei große Gruppen unterteilt werden:

**Anämie aufgrund von Blutverlust** – Rote Blutkörperchen können durch Blutungen verloren gehen, die, wenn sie nur geringfügig sind, längere Zeit unentdeckt bleiben können. Diese Art von chronischer Blutung entsteht in der Regel aufgrund von Folgendem:

- Magen-Darm-Erkrankungen wie Geschwüre, Hämorrhoiden, Gastritis (Entzündung des Magens) und Krebs.
- Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Aspirin oder Ibuprofen, die Geschwüre und Gastritis verursachen können.
- Sonstige körperliche Besonderheiten wie Mehrfachschwangerschaften und starke Menstruationsblutungen.

**Anämie aufgrund einer verringerten oder fehlerhaften Produktion roter Blutkörperchen** – Bei dieser Art von Anämie stellt der Körper entweder zu wenige Blutzellen her, oder die Blutzellen funktionieren nicht richtig. Rote Blutkörperchen können fehlerhaft oder verringert sein infolge einer abnormen Form, Hämoglobinanomalien, einem Mangel an für die Bildung roter Blutkörperchen nötigen Mineralstoffen und Vitaminen oder chronischen Erkrankungen des Knochenmarks. Mit diesen Ursachen von Anämie assoziierte Störungen sind:

- Erbliche Erkrankungen – Sichelzellanämie, Thalassämie
- Eisenmangelanämie
- Vitaminmangel – z. B. Vitamin B12 und Folsäure
- Knochenmark- und Stammzellenstörungen – aplastische Anämie, Myelodysplasie
- Andere chronische Erkrankungen wie Leukämie oder Lymphom – Hier wachsen die Tumorzellen so lange, bis sie die normalen, blutbildenden Zellen im Knochenmark überwuchern, so dass diese nicht mehr in der Lage sind, die für den Körper notwendigen roten Blutkörperchen herzustellen. Manche Krebsformen können Chemokine bzw. Stoffe produzieren, die den normalen Mechanismus der Blutzellenbildung stören. Chronische Nierenerkrankungen können zu Anämie führen, da die Nieren hier nicht in der Lage sind, genug Erythropoietin herzustellen, ein Hormon, das die Bildung der roten Blutkörperchen anregt.

**Anämie infolge einer Zerstörung der roten Blutkörperchen** – Wenn rote Blutkörperchen zerbrechlich werden und vorzeitig bersten (Hämolyse), bezeichnet man dies als hämolytische Anämie.. Eine hämolytische Anämie kann bereits bei der Geburt vorliegen oder auch später entstehen. Manchmal ist die Ursache nicht bekannt. Bekannte Ursachen der hämolytischen Anämie sind u. a.:

- Stressfaktoren wie Infektionen, Drogen bzw. Medikamente, Schlangen- oder Spinnengift, bestimmte Lebensmittel wie Ackerbohnen, ein Glukose-6-PD-Mangel
- Giftstoffe aufgrund von fortgeschrittener Leber- oder Nierenerkrankung
- Gefäßersatz, künstliche Herzklappen, Tumor, schwere Verbrennungen, Exposition an bestimmte Chemikalien, schwere Hypertonie und Blutgerinnungsstörungen
- Eine vergrößerte Milz kann rote Blutkörperchen einschließen und sie vor dem normalen programmierten Zelltod zerstören
- Ein überschießender Angriff des Immunsystems – In seltenen Fällen stellen die krebsartigen B-Zellen bei MW monoklonales IgM her, das bei kalten Temperaturen einen Antikörperangriff auf die körpereigenen roten Blutkörperchen auslöst und diese zerstört. Diese Erkrankung wird als Kälteagglutininkrankheit oder hämolytische Anämie vom Kältetyp bezeichnet. Siehe **Kälteagglutininkrankheit** weiter unten.

## Kälteagglutininkrankheit (KAK)

Bei der Kälteagglutininkrankheit handelt es sich um eine autoimmun-hämolytische Anämie, die durch Autoantikörper verursacht wird, die als Kälteagglutinine bezeichnet werden und bei kühleren Temperaturen in den Kapillaren der Haut und dem subkutanen Gewebe an rote Blutkörperchen binden und so zur Zerstörung dieser roten Blutkörperchen (Hämolyse) führen. Sind diese Antikörper in großer Zahl vorhanden, können sie die roten Blutkörperchen in erheblichem Ausmaß zerstören, so dass es zur Anämie kommt. Kälteagglutinine sind bei gesunden Patienten in geringer Menge nachweisbar, in der Regel jedoch insignifikant. Anhand der Präsenz von Kälteagglutininen lassen sich bestimmte atypische Lungenentzündungen und bestimmte hämolytische Anämien diagnostizieren.

Es werden mehrere verschiedene Tests eingesetzt, um die Kälteagglutininkrankheit zu diagnostizieren und Aufschluss über eine mögliche Grunderkrankung zu gewinnen. Dazu zählen ein Blutbild, die Retikulozytenzahl, eine Urinanalyse, ein Kälteagglutinititer, Serumchemie und ein direkter Antiglobulintest (auch DAT oder direkter Coombstest genannt). Weitere Tests sind eine Serologie auf Infektions- und Autoimmunkrankheiten, eine Serumproteinelektrophorese, eine Knochenmarkaspiration und -biopsie und eine Durchflusszytometrie. Manche Bluttests werden durch die Raumtemperatur im Labor beeinflusst und müssen nach dem Erwärmen der Proben wiederholt werden.

## Kryoglobulinämie

Kryoglobuline bedeuten wortwörtlich „Kälteantikörper im Blut“, was sich auf die Tatsache bezieht, dass die betroffenen Antikörper bei einer Temperatur von unter 37 °C (Körpertemperatur) ausfallen und sich nach dem Aufwärmen wieder lösen. Im Gegensatz zu den Autoantikörpern von Kälteagglutininen binden Kryoglobuline nicht an roten Blutkörperchen. Kryoglobuline können eine Vielzahl von Symptomen verursachen, da der ausgefällte Antikörper kleinere Blutgefäße verstopft. Bei MW-Patienten mit Kryoglobulinämie kann es bei Kälte zu Schmerzen, Zyanose und tauben Fingern und Zehen kommen. Die klinische Erkrankung kann auch mit der Entstehung von Immunkomplex-Antigen-Antikörper-Ablagerungen (kryopräzipitierbarer Immunkomplex) in den Nieren und in anderen Geweben kommen.

Es wurden drei Arten von Kryoglobulinämie beschrieben: Typ I (monoklonale Kryoglobuline); Typ II (gemischte monoklonale IgM-polyklonale IgG-Immunkomplexe) kann auch bei Autoimmunerkrankungen auftreten; Typ III (gemischte monoklonale IgM-polyklonale IgG-Immunkomplexe) kann bei Autoimmunerkrankungen, Infektionen und anderen Krankheiten auftreten.

MW-Patienten sollten zum Zeitpunkt der Diagnose auf eine Kryoglobulinämie untersucht werden, da eine solche nicht nur die Behandlung erschweren, sondern auch die Ergebnisse anderer Labortests beeinflussen können, die zur Behandlung der Krankheit verwendet werden. Für den Kryoglobulintest wird in warmen (37 °C) Gefäßen eine Blutprobe entnommen. Anschließend wird diese warmgehalten, während das Serum durch Zentrifugieren entfernt wird. Die Serumprobe wird dann bei 4 °C inkubiert und auf die Entstehung von Ablagerungen beobachtet. Typ I fällt in der Regel innerhalb von 24 Stunden aus, während dies bei Typ III bis zu 7 Tagen dauern kann. Mit anderen Tests lassen sich der Typ und die Schwere der vorhandenen Kryoglobulinämie bestimmen. Dazu gehören der Rheumafaktor und andere Autoantikörper, Seramtiter für Virus- und andere Infektionen, eine Urinanalyse, eine Untersuchung des Komplements, eine Serumproteinelektrophorese, die Serumviskosität, Leberfunktionsstudien und eine Gewebebiopsie.

## Periphere Neuropathie (PN)

Die periphere Neuropathie ist eine klinische Erkrankung, bei der ein bleibendes oder vorübergehendes Problem der Nervenfunktion außerhalb der Wirbelsäule entsteht. Im Fall von MW kann die Neuropathie durch die Bildung von monoklonalem IgM an Nervenbestandteile, wie die Myelinscheide, und deren darauffolgende Zerstörung entstehen oder die Folge bestimmter neurotoxischer MW-Therapien sein. Zu den Symptomen der Neuropathie gehören Taubheitsgefühl, Schwächegefühl, brennende Schmerzen und Verlust der Reflexe. Die Schmerzen können leicht oder schwer und invalidisierend sein.

Anhand von verschiedenen Tests können die Ursache und das Ausmaß der Neuropathie bestimmt werden. Diese werden im Zusammenhang mit dem klinischen Bild des Patienten ausgewertet:

**Elektromyographie (EMG)** – Bei der Elektromyographie werden kleinste elektrische Entladungen in den Skelettmuskeln im Ruhezustand und bei einer absichtlichen Muskelanspannung gemessen und für die Diagnose neuromuskulärer Erkrankungen herangezogen. Die Elektrode für die EMG wird durch die Haut eingeführt, und die entstehende elektrische Entladung oder Potenziale der motorischen Einheiten werden aufgezeichnet. Nervenleitungsstudien, ein separates diagnostisches Instrument, können gleichzeitig durchgeführt werden. In Nervenleitungsstudien wird die Geschwindigkeit gemessen, mit der die Nerven elektrische Signale ableiten. Sie werden oft eingesetzt, um eine periphere Neuropathie sowie das Karpaltunnelsyndrom zu diagnostizieren.

**Nervenbiopsie** – Diese Art der Biopsie wird verwendet, um primäre oder sekundäre Neuropathien oder systemische Erkrankungen wie Amyloidose zu evaluieren. An einer Nervenbiopsie können mehrere verschiedene Studien durchgeführt werden, darunter biochemische Studien, Untersuchungen unter dem Elektronenmikroskop, eine Histologie, Immunchemie, verschiedene molekulare Studien und eine Virologie. Welche Stelle für die Nervenbiopsie ausgewählt wird, ist kritisch. Das Biopsat sollte von einem Bereich mit aktiver Erkrankung kommen. Der Suralnerv im unteren Beinbereich ist bei einer peripheren Neuropathie bei MW besonders oft betroffen.

**Nervenleitungsstudien** – Bei diesen Studien handelt es sich um eine nicht-invasive Methode zur Beurteilung der Leitfähigkeit und -geschwindigkeit eines Nervs. Dabei werden größere periphere Bewegungs- und Sinnesnerven an einem Bewegungsnerv entlang in verschiedenen Intervallen elektrisch stimuliert. Normalerweise werden dazu zwei Metallplatten in einem bestimmten Abstand voneinander auf die Haut gesetzt. Durch eine Platte verläuft ein elektrischer Reiz, der den Nerv anregt und zu einem Muskelsummenaktionspotenzial führt, das gemessen und aufgezeichnet werden kann.

## Sehstörungen

MW kann die Sehkraft beeinträchtigen – insbesondere dann, wenn ein Patient Anzeichen einer Hyperviskosität aufgrund eines erhöhten IgM-Spiegels hat. Folgende Tests werden für die Überwachung von Sehstörungen verwendet:

**Fluorescein-Angiographie** – Hierbei handelt es sich um ein Verfahren zur Diagnose chorioretinaler Affektionen auf der Grundlage anatomischer und vaskulärer Details in der Retina nach einer intravenösen Injektion von Fluorescein. Das Verteilungsmuster des Fluorescein-Farbstoffs kann, da dieser fluoresziert, mit einer Funduskamera beobachtet und fotografiert werden.

**Fundoskopie (fundoskopische Untersuchung, Ophthalmoskopie)** – Hierbei wird der Augenhintergrund (Fundus) mit einem Ophthalmoskop untersucht. Dies ist Teil der routinemäßigen Untersuchung eines Patienten. Durch eine Ophthalmoskopie können die Blutgefäße, Nerven und die Netzhaut vergrößert dargestellt werden. Netzhauteinblutungen, Netzhautablösungen und angeschwollene Blutgefäße, wie sie bei Patienten mit erhöhter Serumviskosität und anderen Anomalien auftreten können, können anhand dieses Verfahrens gut sichtbar dargestellt werden.

**Tonometrie** – Bei diesem Verfahren wird der Augeninnendruck (in mmHg) durch direkten Druck oder einen Luftstoß auf den Augapfel gemessen. Die Tonometrie wird zur Diagnose und das Management von Glaukom und okulärer Hypertonie sowie in routinemäßigen Augenuntersuchungen eingesetzt. Der normale Augeninnendruck beträgt zwischen 15 und 20 mmHg.



## IWMF-Leitbild

*Unterstützen alle betroffenen von Waldenstrom Makroglobulinämie Während die Suche nach einer Heilung.*

## IWMF-Leitbild

*Um gegenseitige Unterstützung und Ermutigung zu den Waldenstrom zu bieten Makroglobulinämie Gemeinschaft und andere mit einem Interesse an die Krankheit.*

*Zur Bereitstellung von Informationen und Bildungsprogramme, die Adresse Patienten.*

*Förderung und Unterstützung der Forschung, die zu besseren Behandlungen und Letztlich eine Heilung.*

---

Herausgegeben von der Internationalen Waldenstrom Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Diese Informationen wurden von der IWMF kostenlos zur Verfügung gestellt. Beachten Sie bitte Beitritt und / oder einen Beitrag zur IWMF, damit wir auch weiterhin Materialien liefern können Wie diese und die Forschung zu besseren Behandlungen und eine Heilung für Waldenstrom zu unterstützen Makroglobulinämie. Sie können beitreten und / oder einen Beitrag auf unserer Website, [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com), oder Können Sie Ihren Beitrag an: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue  
Sarasota, FL 34238  
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467  
[www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)  
Email: [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com)

IWMF ist eine 501 (c) (3) Steuerfreie Non-Profit-Organisation,  
Fed ID # 54-1784426.  
Revidiert 2016