

# Labordiagnostik bei chronischer Müdigkeit



Holger-Andreas Elsner

Labor Dr. Fenner & Kollegen  
Medizinisches Versorgungszentrum für Labormedizin und Humangenetik  
Hamburg

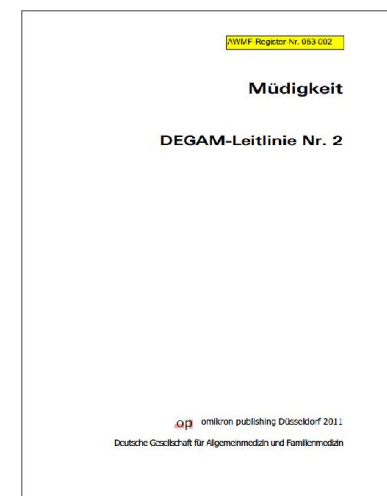
# Ziel des Vortrags

## Ausgangssituation

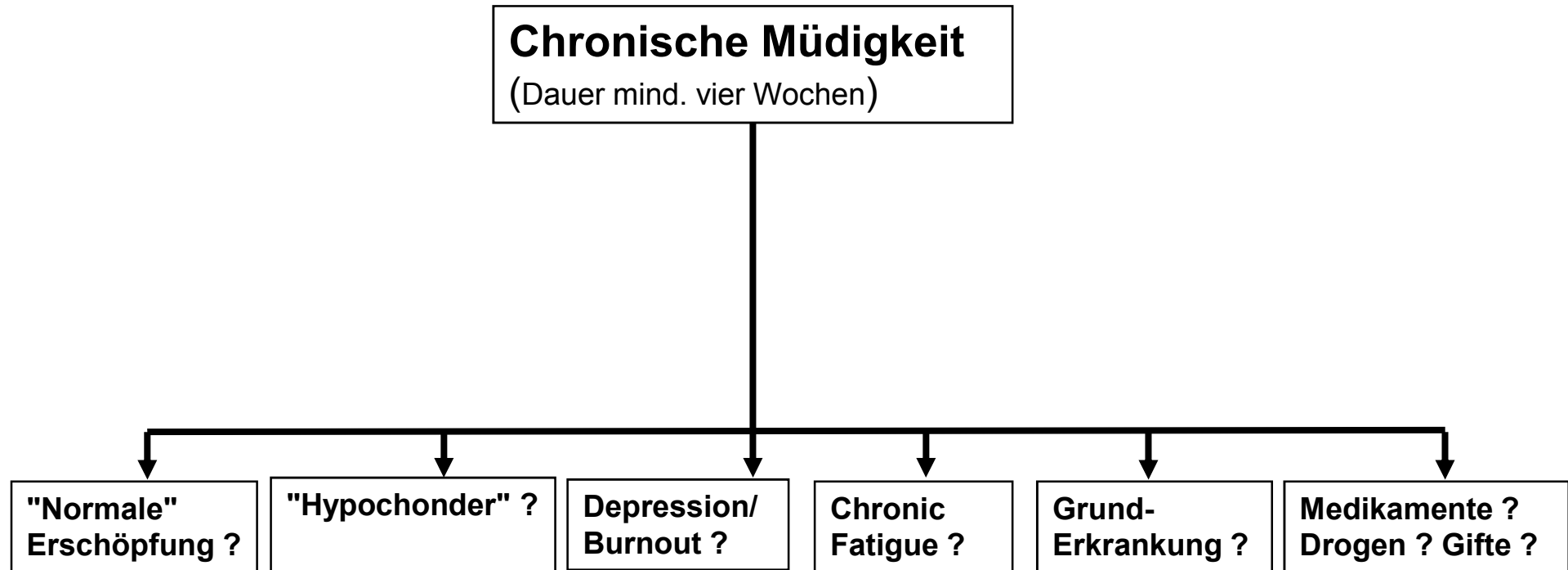
- Sehr unspezifisches Symptom
- Im klinischen Alltag häufige Fragestellung
- Dehnbare und uneinheitliche Krankheitsdefinitionen

## Ziel des Vortrags

- Rationelle Labordiagnostik durch Checkliste
- Orientierung an DEGAM-Leitlinie "Müdigkeit"
- Ausschluss häufiger Grunderkrankungen
- Hinweis auf wichtige labormedizinische Fallstricke



# Ursachen der chronischen Müdigkeit



# Checkliste Labor-Basisdiagnostik

## **Eisenstatus/Anämie/Entzündung**

- Differentialblutbild
- CRP
- Ferritin

## **Leber**

- GPT
- LDH
- Gamma-GT
- Alkalische Phosphatase

## **Niere**

- Kreatinin
- Urinstatus
- Gesamtprotein im Urin

## **Ausschluss Diabetes mellitus**

- Glucose im Plasma
- HbA1c



# Weiterführende Anämiediagnostik

## bei Mikro- und Normozytose

- wenn CRP hoch: sTFR/Ferritin-Index
- ggf. Hb-Elektrophorese

## bei Hämolyseverdacht

- LDH
- Bilirubin
- Hämoglobin
- Haptoglobin

## bei Makrozytose

- Vitamin B12, ggf. Holo-Transcobalamin
- Folsäure

## bei Hämolyse ohne Makrozytose

- Direkter Coombstest
- ggf. Kälteagglutinine
- ggf. Donath-Landsteiner
- ggf. EMA-Test (Sphärozytose)



# Checkliste Labor-Basisdiagnostik

## **Eisenstatus/Anämie**

- Differentialblutbild
- CRP
- Ferritin

## **Leber**

- GPT
- LDH
- Gamma-GT
- Alkalische Phosphatase

## **Niere**

- Kreatinin
- Urinstatus
- Gesamtprotein im Urin

## **Ausschluss Diabetes mellitus**

- Glucose im Plasma
- HbA1c



# Hepatitis C-Infektion

## Epidemiologie

- In Deutschland 0,3 % der Erwachsenen HCV-Antikörper positiv; etwa zwei Drittel davon waren auch HCV-RNA positiv (DEGS1-Studie)
- Hepatitis-C-Prävalenz unter iv.-Drogenabhängigen bis zu 75% (DRUCK-Studie)

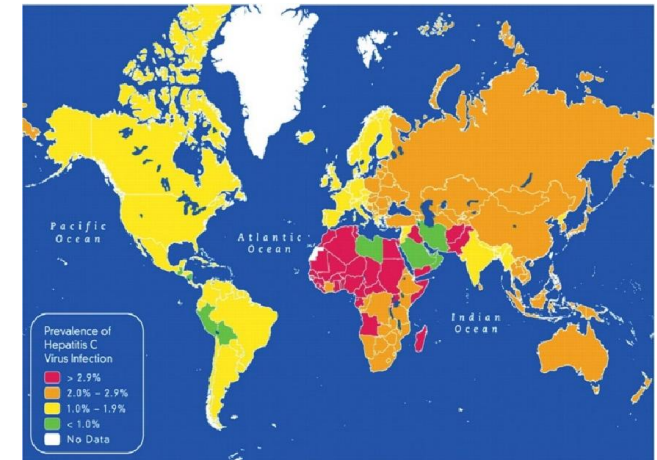


Abbildung: Averhoff FM, et al. Clinical Infectious Diseases, 2012; 55: S10–S15

## Klinische Symptomatik

- Häufig uncharakteristisch und milde Verläufe: Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsinsuffizienz, z.T. auch Juckreiz und Gelenkbeschwerden
- Typisch: fluktuierende Transaminasenerhöhungen
- Chronifizierung bei 50 – 85% der Infektionen
- Leberzirrhose bei 2 – 35% der chronisch Infizierten, Karzinomrate 2-5% p.a.

## Erstdiagnostik

Stufendiagnostik: ELISA-Suchtest, ggf. Immunoblot



# Checkliste Labor-Basisdiagnostik

## **Eisenstatus/Anämie**

- Differentialblutbild
- CRP
- Ferritin

## **Leber**

- GPT
- LDH
- Gamma-GT
- Alkalische Phosphatase

## **Niere**

- Kreatinin
- Urinstatus
- Gesamtprotein im Urin

## **Ausschluss Diabetes mellitus**

- Glucose im Plasma
- HbA1c

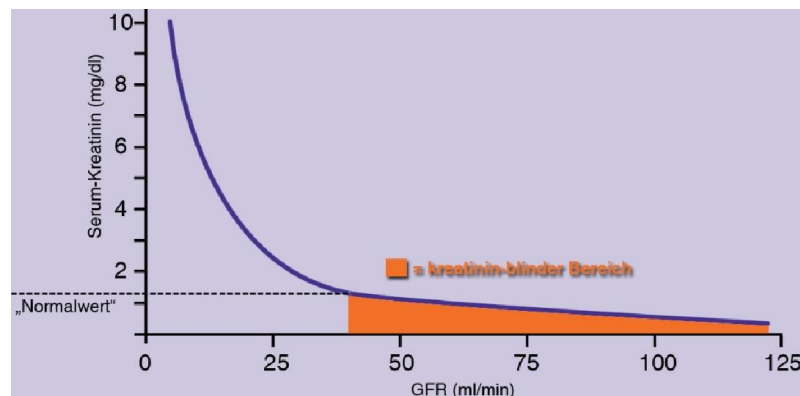




# Eingeschränkte Aussagekraft der Kreatininbestimmung

## Kreatinin

- Abbauprodukt des Kreatins ohne biologische Funktion
- Renale Ausscheidung mittels glomerulärer Filtration und bei erhöhten Konzentrationen mittels tubulärer Sekretion
- Konzentration im Serum abhängig von der Nierenfunktion, der Muskelmasse und der Fleischzufuhr



Grafik modifiziert nach: Lesley et al. NEJM 2006; 354: 2473-83.

Kreatinin ist aufgrund des großen „Kreatininblinden“ Bereichs für die Früherkennung einer GFR-Einschränkung nur eingeschränkt geeignet.



# Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) mittels CKD-EPI Formel

## Untersuchtes Kollektiv

> 16.000 US-amerikanischen Patienten sowie gesunde Probanden

## Parameter für Schätzung der GFR

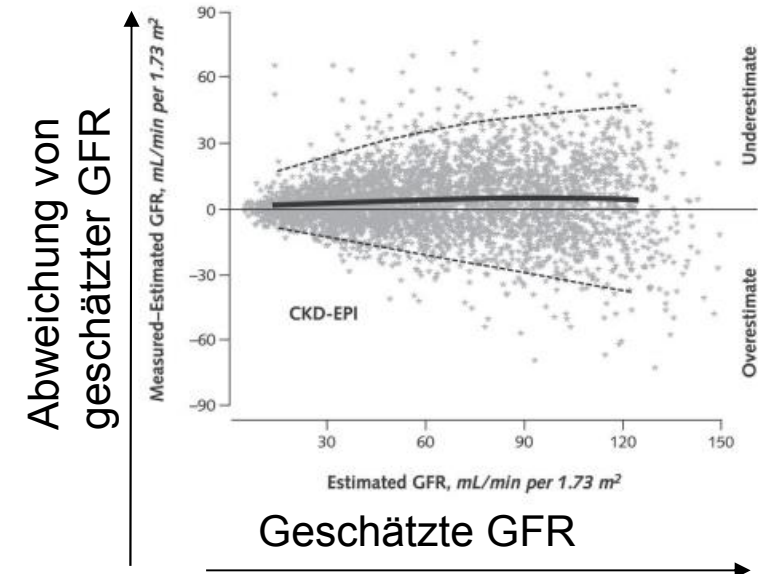
Serumcreatinin, Geschlecht und Lebensalter, ohne Creatinin-Clearance Bestimmung

## „Zielgruppe“

eGFR-Schätzung für niereninsuffiziente Patienten, Gesunde und Personen >65 Jahre

### Teilformeln der CKD-EPI Formel

Männlich Kreatinin ≤ 0,9 mg/dl	$eGFR \text{ [mL/min per } 1,73 \text{ m}^2] = 141 \times (\text{Krea}[\text{mg/dL}] / 0,9)^{-0,411} \times \text{Lebensjahre}^{0,993}$
Männlich Kreatinin > 0,9 mg/dl	$eGFR \text{ [mL/min per } 1,73 \text{ m}^2] = 141 \times (\text{Krea}[\text{mg/dL}] / 0,9)^{-1,209} \times \text{Lebensjahre}^{0,993}$
Weiblich Kreatinin ≤ 0,7 mg/dl	$eGFR \text{ [mL/min per } 1,73 \text{ m}^2] = 144 \times (\text{Krea}[\text{mg/dL}] / 0,7)^{-0,329} \times \text{Lebensjahre}^{0,993}$
Weiblich Kreatinin > 0,7 mg/dl	$eGFR \text{ [mL/min per } 1,73 \text{ m}^2] = 144 \times (\text{Krea}[\text{mg/dL}] / 0,7)^{-1,209} \times \text{Lebensjahre}^{0,993}$



# Cystatin C

$$\text{eGFR [mL/min per 1,73 m}^2\text{]} = 87,62 \times \text{Cystatin C [mg/L]}^{-1,693}$$

bei Kindern < 14 Jahre zusätzliche Multiplikation mit 1,376; bei Frauen zusätzliche Multiplikation mit 0,940

Grubb A. Clin Chem 2005; 51: 1420–1431

## Biologische Funktion des Cystatin C

Protease-Inhibitor

## Einschränkung der Schätzungsgenauigkeit

Beeinflussung der Cystatin C-Serumkonzentration durch bisher noch nicht bekannte Faktoren möglich

## Abrechenbarkeit im EBM

„Nur zulässig bei einer GFR von 40 bis 80 ml/Minute/1,73 m<sup>2</sup> (berechnet nach der MDRD-Formel), sowie in begründeten Einzelfällen bei Sammelschwierigkeiten.“



# Checkliste Labor-Basisdiagnostik

## **Eisenstatus/Anämie**

- Differentialblutbild
- CRP
- Ferritin

## **Leber**

- GPT
- LDH
- Gamma-GT
- Alkalische Phosphatase

## **Niere**

- Kreatinin
- Urinstatus + Sediment

## **Ausschluss Diabetes mellitus**

- Glucose im Plasma
- HbA1c



# HbA1c Diagnostik

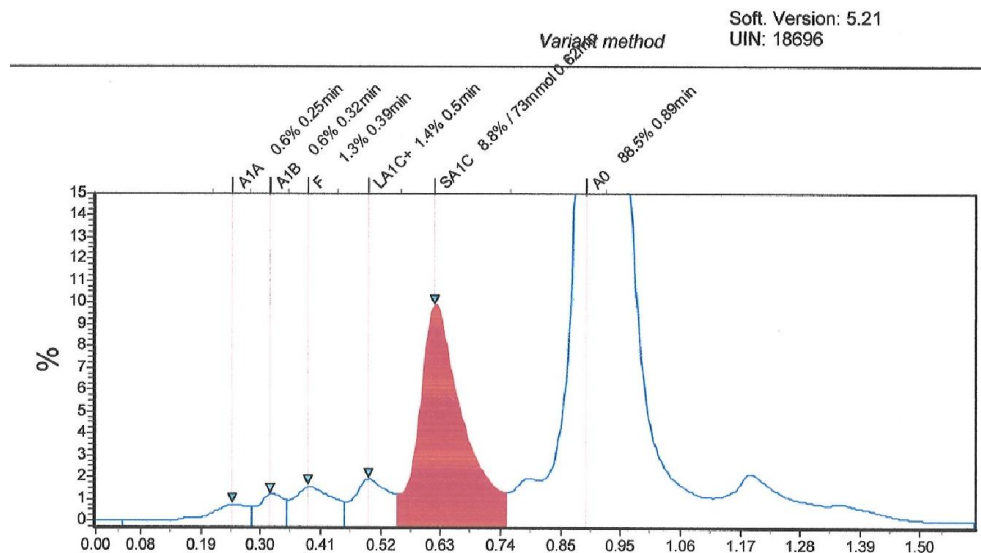
## Stellenwert von HbA1c als Diabetes-Screeningmarker

Seit 2010 HbA1c  $\geq 6,5\%$  Glucose Diagnosekriterium Diabetes mellitus  
Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2015

## Methoden der HbA1c-Bestimmung

- Antikörper-basiert (immunochemisch)
- chromatographisch: HPLC
- Kapillarzonelektrophorese
- Referenzmethode: enzymatisch+HPLC+Massenspektrometrie

## HbA1c Diagnostik mittels HPLC



Wichtig:

Erkennung atypischer Hb-  
Varianten mit nicht  
bestimmbarem HbA1c



# Checkliste Labor-Basisdiagnostik

## Infektionsdiagnostik

- Hepatitis C-Virus
- Borrelien
- EBV
- HIV

## Endokrinologie

- TSH, ggf. FT3+FT4
- Cortisol im Serum
- Testosteron bzw. Östradiol
- Vitamin D

## Zoeliakie

- Antikörpernachweis gegen Gliadin und Transglutaminase
- ggf. Molekulargenetik (HLA-DQB1)



# Postinfektiöse Müdigkeit: Mechanismus

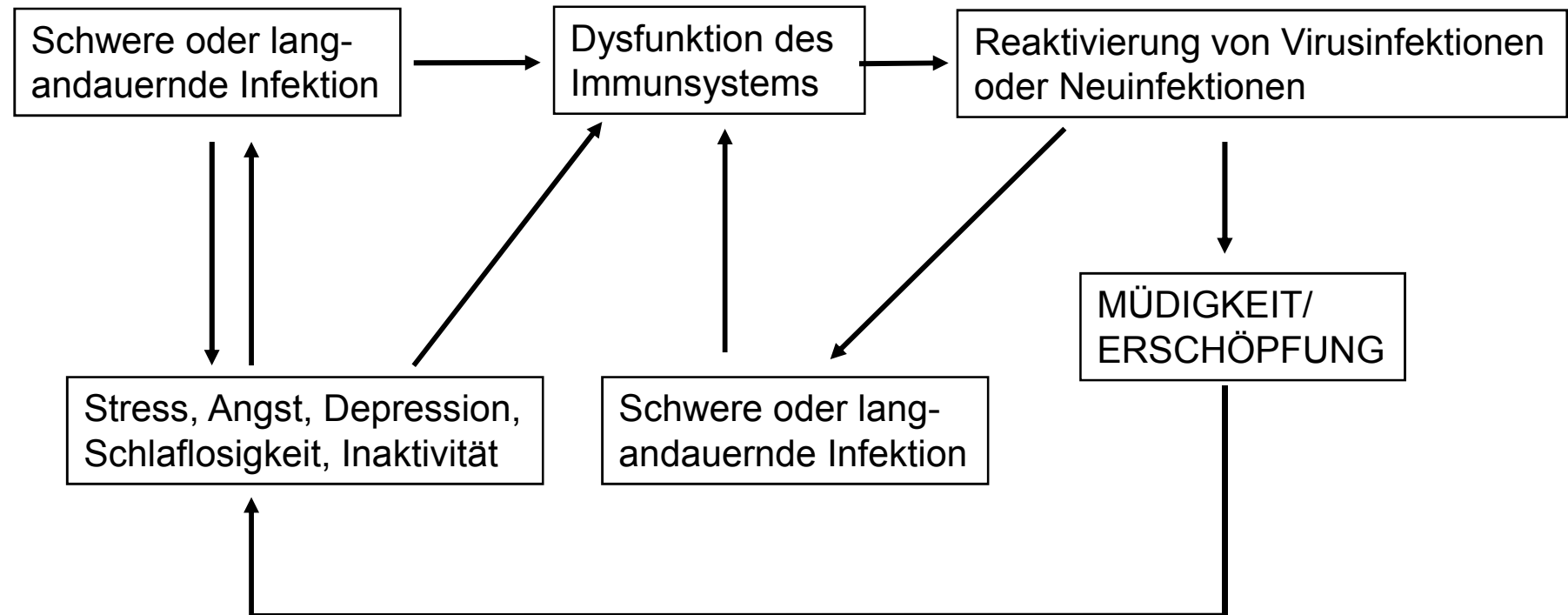


Abbildung nach:  
Bansal AS. *Brain, behavior, and immunity* 2012; 26: 24-31

## Immunsystem und chronische Müdigkeit

- Zahlreiche Studien zu Antikörpern, Zytokinen und zur zellulären Immunfunktion
- In der Regel geringe Fallzahlen
- Oftmals widersprüchliche Ergebnisse
- methodische Limitierungen (zumeist AK- anstelle von DNA-Nachweisen)



# Postinfektiöse Müdigkeit: Borreliose

## Post-treatment Lyme disease syndrome: Argumente PRO

- Symptome "*Post-treatment Lyme disease syndrome*": Chronische Müdigkeit, Schmerzen des Bewegungsapparates, kognitive Störungen.
- Risikofaktoren: Verschleppte Borreliose-Diagnose, sowie schwere und neurologische Symptome zum Diagnose-Zeitpunkt  
*Aucott JN. Infect Dis Clin North Am; 2015; 29: 309-23.*
- Prävalenz: bei 3% der vormaligen Borreliose-Patienten  
*Wormser et al. BMJ 2006; 333: 575.*

## Post-treatment Lyme disease syndrome: Argumente CONTRA

- Existenz eines "*Post-treatment Lyme disease syndrome*" nicht gesichert.  
*Aktuelle Leitlinie "Neuroborreliose" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*

## Diagnostik Borreliose und Post-treatment Lyme disease syndrome

- Keine serologischen Marker
- LTT und CD57+/CD3- Lymphozytendiff. ungeeignet





# Postinfektiöse Müdigkeit: Epstein-Barr-Virus

## CFS nach EBV-Primärinfektion: PRO

- Chronic Fatigue Syndrom bei 7% der Adoleszenten nach 1 Jahr  
Katz BZ et al. Curr Opin Pediatr 2013; 25: 95-102
- Auffälligkeiten bei EBV-VCA und EBNA-AK Bildung sowie bei durchflusszytometrisch gemessener B-Zellsekretion bei CFS-Patienten  
Loebel M et al. PLoS ONE 2014; 9: e85387

## CFS nach EBV-Primärinfektion: CONTRA

- Kein Zusammenhang zwischen EBV-, HHV-6- und CMV-Antikörpertitern und Chronic Fatigue Syndrom  
Cameron N et al. J Med Virol 2010; 82: 1684-8



# Checkliste Labor-Basisdiagnostik

## Infektionsdiagnostik

- Hepatitis C-Virus
- Borrelien
- EBV
- HIV

## Endokrinologie

- TSH, ggf. FT3+FT4
- Cortisol im Serum
- Testosteron bzw. Östradiol
- Vitamin D

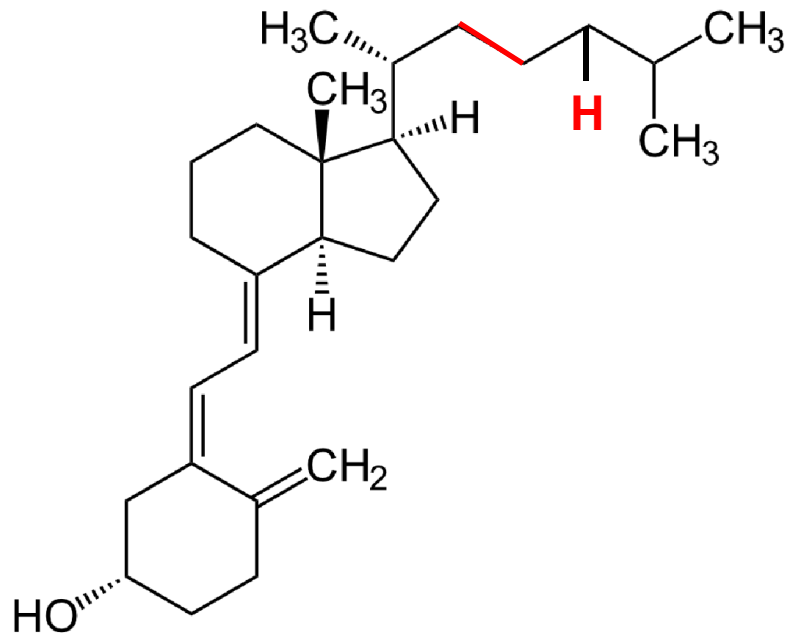
## Zoeliakie

- Antikörpernachweis gegen Gliadin und Transglutaminase
- Molekulargenetik (HLA-DQB1)



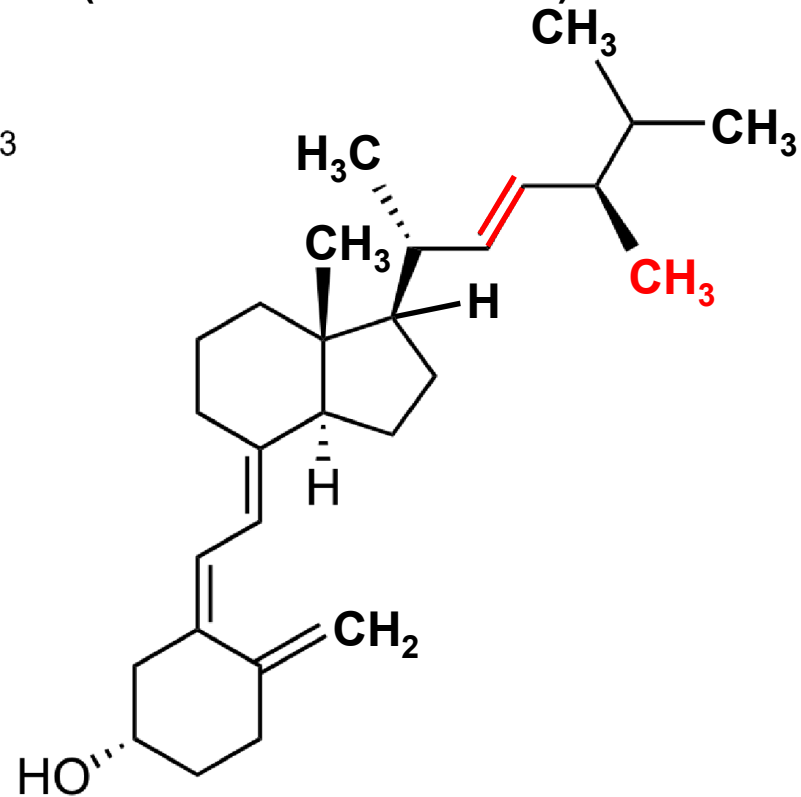
# Steroidhormone Vitamin D<sub>3</sub> und D<sub>2</sub>

**Vitamin D<sub>3</sub>**  
(ca. 85% des Vitamin D)



Cholecalciferol

**Vitamin D<sub>2</sub>**  
(ca. 15 % des Vitamin D)



Ergocalciferol



# Vitamin D-Mangel: Epidemiologie in Deutschland

	25-Hydroxy-Vitamin D-Konzentration	Männer	Frauen
Schwerer Mangel	< 5 ng/mL	2,2%	1,9%
Moderater mangel	5-10 ng/mL	13,4%	15,1%
Suboptimale Versorgung	10-20 ng/mL	41,2%	40,8%
Summe		56,8%	57,8%

Deutschlandweite Studie des RKI (BGS98) an 4030 Erwachsenen  
Stand: Juni 2014



# Wirkungen des 1,25-OH Vitamin D auf den Calcium-Stoffwechsel

- **Dünndarm**  
Steigerung der intestinalen Calciumresorption
- **Nieren**  
Steigerung der tubulären Calcium-Reabsorption
- **Osteoblasten**  
Steigerung der Aktivität und des Calciumeinbaus in den Knochen
- **Osteoklasten**  
Förderung der Osteoklastenbildung und Steigerung der Osteoklasten-Aktivität
- **Nebenschilddrüse**  
Hemmung der Synthese von Parathormon



# Vitamin D-Mangel und chronische Müdigkeit

## Assoziation zwischen Vitamin D-Mangel und

- Schlafstörungen  
McCarty DE et al. Sleep Med Rev 2014; 18: 311-9
- Chronischen diffusen Schmerzen  
McCabe OS et al. BMC Musculoskeletal Disorders 2016; 17:32

## Beschwerdebesserung durch Gabe von Vitamin D bei

- Fibromyalgie  
Wepner F et al. Pain 2014; 155: 261-8
- Fatigue  
Roy S et al. N Am J Med Sci 2014; 6: 396-402



# Checkliste Labor-Basisdiagnostik

## **Infektionsdiagnostik**

- Hepatitis C-Virus
- Borrelien
- EBV
- HIV

## **Endokrinologie**

- TSH, ggf. FT3+FT4
- Cortisol im Serum
- Testosteron bzw. Östradiol
- Vitamin D

## **Zoeliakie**

- Antikörpernachweis gegen Gliadin und Transglutaminase
- Molekulargenetik (HLA-DQB1)



# Zöliakie

## Pathophysiologie

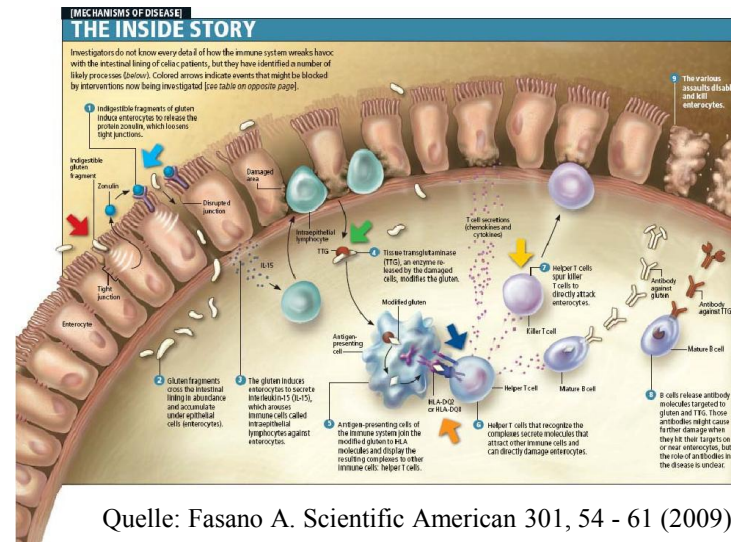
- Unverträglichkeit gegenüber dem Klebereiweiß Gluten, bzw. der Unterfraktion Gliadin beruht (Weizen, Dinkel, Roggen, Gerste und Hafer)
- Atrophie der Dünndarmzotten

## Epidemiologie

- Nur bei 10 bis 20 % der Betroffenen liegt das Vollbild der Zöliakie vor. 80 bis 90 % haben untypische oder keine Symptome und wissen daher oft nichts von ihrer Erkrankung.
- Häufigkeit tatsächlich etwa zwischen 1:270 und 1:500.

## Labordiagnostik

- Transglutaminase-Autoantikörper (IgA)
- Gliadin Antikörper (IgG, IgA)
- IgA gesamt
- bei negativem AK-Befund HLA-DQB1 Typisierung



Quelle: Fasano A. Scientific American 301, 54 - 61 (2009)





# Fakultative weiterführende Labordiagnostik

## **Drogenmissbrauch**

Drogenscreening im Urin

## **Umwelteinflüsse**

Schwermetalle

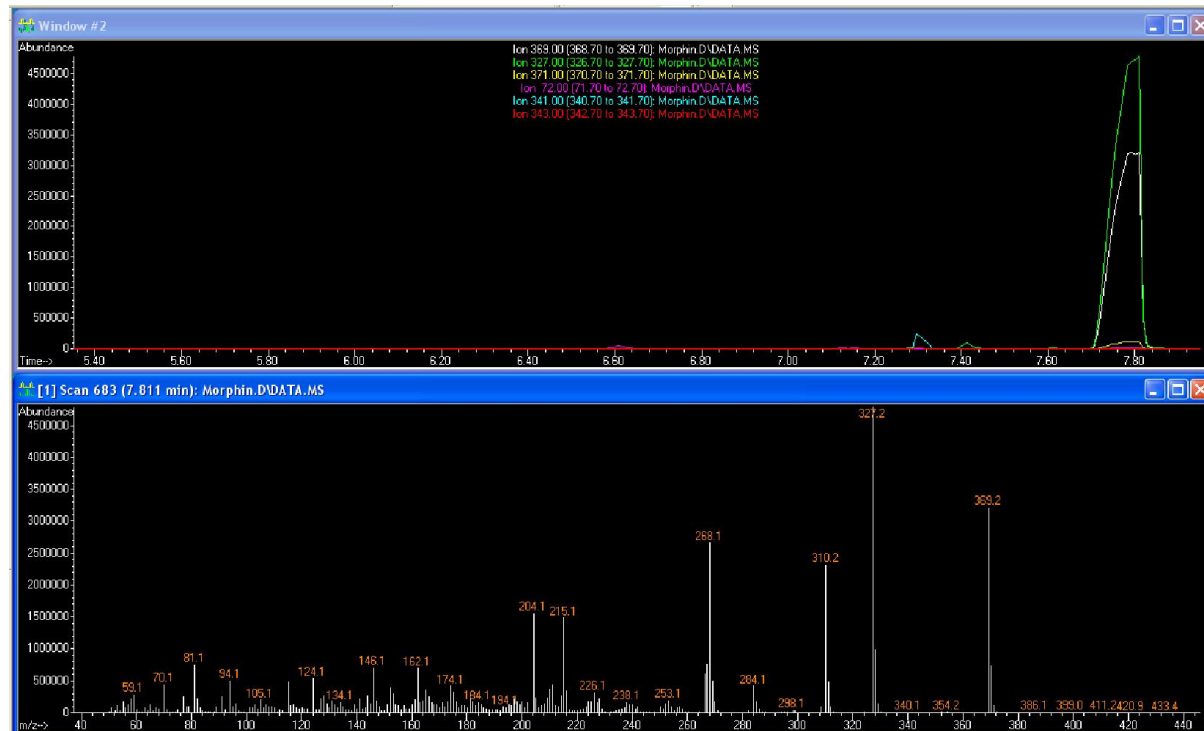
Pestizide



# Drogenscreening

## Drogenscreening im Urin

- Amphetamine
- Barbiturate
- Benzodiazepine
- Cannabis
- Cocain
- Methadon
- Opiate



## Stufendiagnostik

Screening mittels Immunoassay (CEDIA)

Bestätigung mittels GC/MS



# Fakultative weiterführende Labordiagnostik

## **Drogenmissbrauch**

Drogenscreening im Urin

## **Umwelteinflüsse**

Schwermetalle

Pestizide



# Umweltmedizinische Belastungen

## Schwermetalle

- Blei
- Quecksilber
- Kupfer
- Cadmium

## Pestizide

- Pyrethroide
- Hexachlorcyclohexan ("Lindan")
- Pentachlorphenol

