

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Für Sie. In Ihrer Region. Der Zukunft verpflichtet.
Pour vous. Dans votre région. Futur oblige.
Per Lei. Nella Sua regione. Affrontiamo assieme le sfide futuro.

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Das Komplementsystem im Räderwerk der Entzündung

Bern, 7. November 2017

Dr. rer. nat. Thomas Lung, Imz Dr Risch



labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Statements von Spezialisten:

Das Komplementsystem – ein Waisenkind wird erwachsen
Prof. Dr. med. Urs Nydegger (2006 in tellmed.ch by mediscope)

Das Komplementsystem – ein stiller Held
Dr. Hans-Jürgen Kolde (Trillium Diagnostik 2016; 14(2):80)

Mehr Aufmerksamkeit dem Komplementsystem !


labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

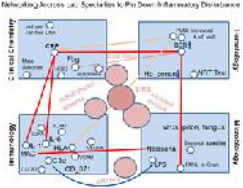
Inhalt

- Geschichte
- Überblick Komplementsystem – Immunologische Prozesse
- Klassischer Weg
- Lektin/MBL Weg
- Alternativer Weg
- Erkrankungen des Komplementsystems - Beispiele
- Laboranalytik
- Zusammenfassung

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Das Räderwerk



Reinhold Hees (ed.), Speziallexikon für Diäten in der Ernährungswissenschaft

Nydegger U, Lung T, Risch L, Risch M, Escobar P M, and Bodmer T. Inflammation Thread Runs across Medical Laboratory Specialties. Mediators of Inflammation, Volume 2016 (2016), Article ID 4121837, 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4121837>

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Geschichte der Komplementforschung



[https://de.wikipedia.org/wiki/Hans_Buchner_\(Mediziner\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Hans_Buchner_(Mediziner))

1889: Hans Ernst August Buchner

- entdeckte, dass zellfreie Systeme Bakterien abtöten

Hans Buchner (Bilder aus dem Archiv der Medizinischen Fakultät der Universität Wien, 1902)

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Geschichte der Komplementforschung



https://de.wikipedia.org/wiki/Julius_Bordet

1896: Julius Bordet
- beschreibt Hitze-unempfindliche Komponenten mit spezifischer Anti-mikrobieller Funktion (z. B.: Antikörper) und eine Hitze-sensitive Komponente mit unspezifischer Anti-mikrobieller Funktion (z. B.: Komplement).
- Nobelpreis 1919

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Geschichte der Komplementforschung

- **1900: Paul Ehrlich** – führte den Begriff **"Komplement"** ein.
Etwas, welches die Funktion der Antikörper komplementiert.
- **1930: Jackie Stanley** – erweiterte das Verständnis des Komplementsystems und seine Rolle in der angeborenen sowie erworbenen Immunität. Entdeckte die entscheidende Opsonisierung-vermittelnde Wirkung von C3b.

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Einführung Komplementsystem: Aufbau / Rolle

- ein Verband von Plasmaproteinen und Zellrezeptoren, die als **kaskadenartiges Netzwerk** zusammen interagieren, dem Gerinnungssystem vergleichbar.
- **Teil der natürlichen, angeborenen Immunabwehr** (Wirbellose, höhere Tiere, Mensch)

Wichtige Rolle bei:

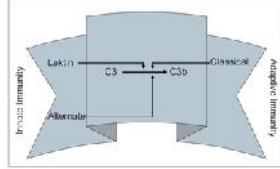
- Entfernung Keime / Fremdstoffen durch Opsonisierung (Markierung) und Bindung an phagozytierende Zellen, Aktivierung entzündlicher Zellen und direkte Zytolyse (Entzündungsreaktion).
- Löslichkeitserhalt von sonst unlöslichen Antigen-Antikörper-Komplexen. Transport der Immunkomplexen an den Abbauort mit dem Erythrozyten-Taxi (Mitarbeiter Homöostase).
- Regulation der Immunantwort durch Einfluss auf Lymphozyten

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Einführung Komplementsystem: Rolle

Abb. Brückenschlag zwischen Innate und Adaptive Immunity durch das Komplementsystem.
Jürg Schifferli, Andreas Huber, Robert Rieben, Reinhard Seger, Martin Risch, Lorenz Risch, Urs Nydegger: Angeborene Immunität (Innate Immunity), Pipette Nr. 6, Dez. 2010



Das Komplementsystem ist Teil der angeborenen Immunität (innate immunity) und ein Effektor der Antikörper-vermittelten Immunabwehr.

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Einführung Komplementsystem: Überblick



Das Komplementsystem besteht aus verschiedenen Plasmaproteinen die zusammen interagieren – eine Reaktions-Kaskade bilden.

- 3 Kaskaden / Aktivierungswege, diese münden in eine gemeinsame Endstrecke = MAC (Membrane-attack complex)
- 48 Aktivierungs- und Kontroll-Proteine und Fragmente
- 9 Protein-Komplexe
- 12 Rezeptoren

Abb. Dr. Hans-Jürgen Kolde (Trillium Diagnostik 2016; 14(2):80)

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Einführung Komplementsystem: Nomenklatur

Komponenten des klassischen Komplementweges und des membranangreifenden Komplexes (MAC):

- **Buchstabe C** (= Komplementfaktor) mit einer **Zahl**. Aufgrund der Reihenfolge ihrer Entdeckung leider nicht in der Reaktionsreihenfolge: C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9
- **Fragmente** (Produkte der Spaltungsreaktionen): kleiner Buchstabe zugefügt z. B.: C3b. Das grössere Fragment, der zurückbleibende gebundene Teil, erhält ein b. Das kleinere Fragment, das abgespaltene Stück, erhält ein a (Ausnahme:C2).

Komponenten des alternativen Komplementweges:

- Verschiedene grosse Buchstaben z. B.: Faktor B.
- Fragmente werden ebenfalls mit einem zusätzlich kleinen Buchstaben a oder b bezeichnet.

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Einführung Komplementsystem: Nomenklatur

Komponenten des Lektin- / MBL-Weges:

- MBL Mannose-bindende Lektin
- Die ersten Enzyme, welche aktiviert werden, sind MASP-1 und MASP-2 (mannose-binding-lectin-associated serine proteases).
- Die Nomenklatur geht weiter, ähnlich dem klassischen Reaktionsweg.

Kontrollproteine / Regulatoren (Beispiele):

- C1-Inhibitor
- Faktor H, Faktor I
- CD59 .. verhindert Bildung des MAC

13

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Einführung Komplementsystem: Überblick

Die Art des Pathogens charakterisiert welcher der drei Aktivierungswege vorherrscht.

Entstehung der C3-Konvertase-Aktivität ist das Aktivierungszentrum des Komplementsystems:

- **Klassischer/Lektin-Weg:** C4b, membrangebunden, mit C2a = Komplex: C4b2a = «C3-Konvertase des klassischen Weges»
- **Alternativer Weg:** C3b, membrangebunden, mit Bb = Komplex: C3bBb = «C3-Konvertase des alternativen Weges»

Der alternative Weg fungiert als Verstärkerschleife.

14

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Aktivierungswege des Komplementsystems: Klassischer Weg

Abb. Vereinfachte Darstellung der drei Komplementaktivierungswege (Tudoran und Kirschfink: Moderne Komplementanalytik. J Lab Med 2012;36(3):125-134).

Aktivierung/Startpunkt: Ag/Ak Komplex über Fc-Fragment C1 fixieren. Kaskade folgt über 9 **Glykoproteine:** C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9; **Molekulmassen:** ca. 24 bis 410 kDa, **Konzentration (Plasma):** ca. 3-4 g/l, davon fallen etwa 30% auf C3

Synthese der Komplementproteine: Primär in der Leber, in kleinem Umfang, am Ort des Geschehens, in Lymphozyten, Makrophagen und Fibroblasten.

15

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Aktivierung des Komplementsystems: Lektin - / MBL-Weg

Abb. Vereinfachte Darstellung der drei Komplementaktivierungswege (Tudoran und Kirschfink: Moderne Komplementanalytik. J Lab Med 2012;36(3):125-134).

Aktivierung: Bindung Mannose-bindendes Lektin (MBL) an Kohlenhydratgruppen auf Oberflächen von Mikroorganismen. MBL + MASP1 / MASP2 machen einen Komplex, welcher C2- und C4 zur C3-Konvertase ausbildet.

- phylogenetisch alter Weg, gehört zu den frühesten Abwehrreaktionen

16

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Aktivierungswege des Komplementsystems: Alternativer Weg

Abb. Vereinfachte Darstellung der drei Komplementaktivierungswege (Tudoran und Kirschfink: Moderne Komplementanalytik. J Lab Med 2012;36(3):125-134).

Direkte Aktivierung von C3 durch Mikroorganismen, ischämisch geschädigtes Gewebe, Fremdkörper. **Ausgangssituation:** ständig auf niedrigem Niveau ablaufende Hydrolyse von C3 zu C3(H2O). C3(H2O) bindet an Faktor B, der von Faktor D gespalten wird:

- C3-Konvertase entsteht.
- Kaskadenförmige Aktivierung von C5-9

17

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Komplement-Rezeptoren

- **CR1/CR2/CR3**
- Bindung von Komplementbruchstücken, die in Ruheaktivität sind
- Einbezug von Makrophagen und Granulozyten
- Klärung/Reinigung von Immunkomplexen

Organismus: kontinuierlich stattfindende Antigen-Antikörper-Reaktion – Immunkomplexbildung. Werden diese Immunkomplexe nicht abgeräumt kommt es zu Ablagerungen im Gewebe.

Folge = Entzündungsreaktion.

18

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio **Dr Risch**

Krankheiten des Komplementsystems – vereinfachte Betrachtung

Überaktivität des Komplementsystems:

- akute Entzündungen
- chronische Entzündungen einschliesslich Autoimmunreaktionen
- Schwangerschaft (hier als physiologischer Zustand)

Immundefekte im Komplementsystem:

- Verminderte Immunabwehr
- Folgen: gehäufte Infektionen und Autoimmunreaktionen

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio **Dr Risch**

Krankheiten des Komplementsystems – vereinfachte Betrachtung

Einfaches Merkschema:

- "Komplementaktivierung = Entzündung"
- "Komplementdefekt = Infektionsneigung"

stösst bei den Autoimmunerkrankungen auf widersprüchliche Aussagen:

- Mangel führt zu Autoimmunerkrankungen
- Überaktivität führt zu Autoimmunerkrankungen

Beispiel:

Die Pathogenese des **Systemischen Lupus erythematoses SLE** zeigt einerseits eine Aktivierung des klassischen Komplementwegs durch gehäufte Immunkomplexe (Macedo C et al. *Frontiers in Immunology* 2016; 7: Art. 55, doi:10.3389/fimmu.2016.00055), andererseits haben ca. 30% der Patienten einen C2-Mangel und ca. 80% einen C3- oder C4-Mangel oder andere Autoimmunerkrankungen (Balanit E et al. *Immunol Res* 2013; 56:477-91).

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio **Dr Risch**

Erkrankungen, an deren Pathogenese die Aktivierung des Komplementsystems beteiligt ist

Blut-K	Erkrankung, an deren Pathogenese die Aktivierung des Komplementsystems beteiligt ist	Abgrenzung / Anmerkungen
Dermatologische Erkrankungen	Meningitis	
Kardinalerkrankungen	Polio	
Neurologische Erkrankungen	Enzephalomyelitis	
Klinische Erkrankungen	Enzephalomyelitis	
Rheumatische Erkrankungen	Enzephalomyelitis	
Hämatologische Erkrankungen	Enzephalomyelitis	
Nierenerkrankungen	Enzephalomyelitis	
Endokrinologische Erkrankungen	Enzephalomyelitis	
Nachkrankheiten	Enzephalomyelitis	

Tab.: Tudoran und Kirschfink. Moderne Komplementanalytik. J Lab Med 2012; 36(3): 125-134.

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio **Dr Risch**

Erkrankungen des Komplementsystems: Komplement-Defekte / Bildung von Antikörper

Antikörper	Komplementdefekt / Antikörper
Apt	C1, C2, C3, C4, C5a, C5b, C6, C7, C8, C9
Meningitis	C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9
Enzephalomyelitis	C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9
Nierenerkrankungen	C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9
Endokrinologische Erkrankungen	C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9
Nachkrankheiten	C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9

Tab.: Tudoran und Kirschfink. Moderne Komplementanalytik. J Lab Med 2012; 36(3): 125-134.

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio **Dr Risch**

Erkrankungen des Komplementsystems: Komplement Mangel

Komplementfaktor	Assoziierte Erkrankungen
C1	SLE, Lupus-ähnliches System (Autoimmunes hämatologisches Syndrom)
C2	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C3	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C4	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C5	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C6	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C7	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C8	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C9	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C10	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C11	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C12	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C13	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C14	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C15	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C16	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C17	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C18	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C19	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C20	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C21	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C22	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C23	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C24	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C25	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C26	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C27	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C28	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C29	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen
C30	reidnerweise sekundäre hämatologische Erkrankungen

Tab.: Komplementfaktoren und damit assoziierten Krankheitsbildern (TECCOMedical Group, Clinical and Technical Review 04/2011, www.teccomedical.com)

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio **Dr Risch**

Komplementsystem und Entzündungsreaktion

Anaphylaktischer Schock – Sepsis:

- kleine Peptidfragmente **C3a**, **C4a** und **C5a** des Komplementsystems verursachen ein schockähnliches Syndrom, **Anaphylatoxine** genannt.
- **C3a** und **C5a** zählen hierbei zu den stärksten Entzündungsmediatoren.

C5a Komplementprotein - kritische Rolle bei der Sepsis:

- bei einer Sepsis oft hohe C5a Konzentration
- hemmen die Aktivität polymorphkerniger Granulozyten.
- C5a-Rezeptoren dieser Zellen werden herunterreguliert und können so nicht mehr gezielt auf das C5a reagieren.
- Neutralisierung mit Anti-C5a monoklonalen Antikörper im Kampf gegen die Sepsis (Craig G. Complement C5a in the sepsis syndrome - too much of a good thing? N Engl J Med 2003; 348:167-9).

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Komplementsystem und Entzündungsreaktion

Lokale Entzündungsreaktion neben C3a und C4a besonders durch C5a:

- direkte Einwirkung auf die lokalen Blutgefäße.
- Erhöhung der Fließgeschwindigkeit des Blutes.
- Erhöhung der Gefäßpermeabilität.
- Vermehrte Bindung von Phagozyten an Endothelzellen.
- C5a aktiviert zudem Mastzellen.
- Mediatoren: Histamin und TNF-Alpha werden freigesetzt und tragen zum Entzündungsprozess bei.

22

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Erkrankungen des Komplementsystems: Rezidivierende bakterielle Infektionen

<https://de.wikipedia.org/wiki/Komplementsystem>

Systemischen Infektionen mit Neisserien:

- Patienten mit Defekten der 5. bis 9. Komponente (MAC) = eine 1000- bis 10.000-fach erhöhte Häufigkeit für eine Meningokokken-Erkrankung.
- Wichtig:
 - Bestimmung der gesamthämolytischen Aktivität (z. B.: CH50 Test)
 - Empfehlung eine tetavalenten Impfung gegen N. meningitidis.
- Beim Kleinkind: an mögl. MBL-Defekt denken (MBL-Weg quantifizieren + funktionelle Testung)

23

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Erkrankungen des Komplementsystems: HAE Hereditäres Angioödem

- **Grundlage:** C1-Inhibitor Mangel mit der Folge einer ungebremsten Bradykinin-Bildung.
- **Auswirkung:** anfallsartig Schwellungen an Lippen, Augenlidern, Ödem im Intestinaltrakt.
- **Lebensgefahr:** letales Larynxödem
- **Typen:**
 - HAE I: häufiger Typ = 5-35% des Normwertes nachweisbar
 - HAE II: Mutation im SERPING 1 Gen = oft dem Normwert entsprechender jedoch funktionsloser C1 Inhibitor nachweisbar!
 - HAE III: (neu) "Gain-of-function" Mutation = typische Symptomatik, kein C1 inh. Mangel
- **Wichtig:** C1-inh. Quantität - immer auch die Funktion bestimmen!
- **Akuttherapie:** gereinigter C1-inh. (z.B.: Berinert®), Bradykinin B2 Rezeptor-Antagonist Icatibant.
- **Prophylaxe:** gereinigter C1-inh. oder Danazol, ein modifiziertes Androgen, welches die C1-inh. Synthese stimuliert.

27

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Erkrankungen des Komplementsystems: Atypisches hämolytisch-urämische Syndrom aHUS

Kennzeichen:

- mikroangiopathische hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, akutes Nierenversagen

Ursachen:

- 50% der Fälle in Verbindung mit Mutationen des C3 Moleküls, der Regulatoren Faktor H, Faktor I oder im membranständigen MCP (Kofaktor)
- vereinzelt Auftreten von Autoantikörper gegen Regulator-Proteine

Labor:

- Abklärung der gesamthämolytischen Aktivität (CH50, AP50), C3 und molekulargenetischen Tests

Therapie:

- Plasmatherapie (Austausch / Infusion), welche mit einer Faktor H Substitution verbunden ist
- seit September 2011 Anti-C5 Ak: Eculizumab (Soliris®) Zulassung aHUS seit 2011 (SWISS MEDICAL FORUM 2015; 15 (46): 1084-1086), EHEC- Fälle in Deutschland

28

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Erkrankungen des Komplementsystems: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

- **Ursache:**
 - fehlende Regulation der Komplementaktivierung auf der Erythrozytenoberfläche
 - CD59 und DAF fehlen
- **Auswirkung:**
 - Komplementattacke besonders im Schlaf
 - hämolytische Aktivität, dunkler Morgenurin, Hämoglobinurie
 - Thrombosen und Niereninsuffizienz als Komplikationen
- **Labor:**
 - Säure-Hämolyse-Test und FACS-Analytik
- **Therapie:**
 - Anti-C5-Antikörper: Eculizumab (Soliris®) Zulassung bei PNH seit 2010 (SWISS MEDICAL FORUM 2015; 15 (46): 1084-1086)

29

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch

Erkrankungen des Komplementsystems: AMD Altersabhängige Makuladegeneration

Allgemein: = führende Ursache von Blindheit in den Industrieländern

Ursache: Bildung von Drusen mit zentralem Visusverlust, Mutationen von Faktor H, C2, Faktor B und C3 kausal an Entwicklung beteiligt

Therapie: Komplement-modulierende Ansätze in Erforschung

Abb.: Weber BHF et al.: Bedeutung des Komplementsystems für die altersabhängige Makuladegeneration. Dtsch Arztebl. 2014; 111(8):133-8.

30

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Erkrankungen des Komplementsystems: Mitspieler bei der Entstehung der Atherosklerose

Das Komplementsystem
Ein phylogenetisch altes System als neuer Mitspieler bei
der Entstehung der Atherosklerose

V. Fraue-Wecht V. Schroeder
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Forschungsinstitut, Universitätsklinik und Universität Bonn, Schweiz.

Complement - a phylogenetically old system as a
new player in the development of atherosclerosis
Neurology 2012; 83:276-285
doi: 10.5455/nhl.1191

eingereicht: 9. Januar 2012
angenommen in revidierter Form: 29. Februar 2012
printpubliziert online: März 4, 2012

31

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Komplementsystem: Laboranalytik

Anforderungen:

- C3, C4 - sollten idealerweise mit CH50 ergänzt werden
- Verdacht hereditäres angioneurotisches Ödem: C1-inh.;

Globaltests Gesamtaktivität:

- CH50 (klassischer Weg) AP50 (alternativer Weg)
- funktionelle Aktivität des terminalen lytischen Wegs C5-9. Tests oft gekennzeichnet durch kurze
Halbbarkeit, schwierig zu handelndes hämolytisches System (CH50 Ak beladenen Schaferythrozyten -
C3 Konvertase wird aktiviert / AP50 Ak beladene Kaninchenerythrozyten- C3 Konvertase bzw. der
Klassische-/ Lektin-Weg wird mittels Kalzium-freien Ansatz gehemmt) – 50% Hämolyse.

Heute = Einsatz von funktionellen ELISA-Tests: Mikroiterplatten mit Immunkomplexen beschichtet.

Einzel-Komponenten: Mangelplassen / Defektersen

32

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Komplementsystem: Laboranalytik

Komplement
Diagnostik

```

graph TD
    Root[Komplement Diagnostik] --> Immune[Immune  
Luisen?]
    Root --> Alternative[Alternative]
    Root --> Pathologic[Pathologic]
    
    Immune --> ImmuneTests[Erkrankungen/Pathogen:  
C3, C4, B1, B2, P, HRF, C1, IPI, B1, B, SC5RF  
- Funktion]
    
    Alternative --> AlternativeTests[Komplementaktivierung:  
C3a, C3b, C4e, B1, B2, C5b, Prolysinogen, C1-2, C1-3 (Gelschlecker Aktiv), C3b, B1p (alternativer Weg), SC5b (hereditäre Angioedem)]
    
    Pathologic --> PathologicTests[Auto-Antikörper/Immunität:  
C3, Faktor D, Faktor I, Faktor H, Faktor B, Faktor M, Faktor N, Faktor P, Faktor R, Faktor S, Faktor T, Faktor U, Faktor V, Faktor W, Faktor X, Faktor Y, Faktor Z, Faktor AA, Faktor AB, Faktor AC, Faktor AD, Faktor AE, Faktor AF, Faktor AG, Faktor AH, Faktor AI, Faktor AJ, Faktor AK, Faktor AL, Faktor AM, Faktor AN, Faktor AO, Faktor AP, Faktor AQ, Faktor AR, Faktor AS, Faktor AT, Faktor AU, Faktor AV, Faktor AW, Faktor AX, Faktor AY, Faktor AZ, Faktor BA, Faktor BB, Faktor BC, Faktor BD, Faktor BE, Faktor BF, Faktor BG, Faktor BH, Faktor BI, Faktor BJ, Faktor BK, Faktor BL, Faktor BM, Faktor BN, Faktor BO, Faktor BP, Faktor BQ, Faktor BR, Faktor BS, Faktor BT, Faktor BU, Faktor BV, Faktor BW, Faktor BX, Faktor BY, Faktor BZ, Faktor CA, Faktor CB, Faktor CC, Faktor CD, Faktor CE, Faktor CF, Faktor CG, Faktor CH, Faktor CI, Faktor CJ, Faktor CK, Faktor CL, Faktor CM, Faktor CN, Faktor CO, Faktor CP, Faktor CQ, Faktor CR, Faktor CS, Faktor CT, Faktor CU, Faktor CV, Faktor CW, Faktor CX, Faktor CY, Faktor CZ, Faktor DA, Faktor DB, Faktor DC, Faktor DD, Faktor DE, Faktor DF, Faktor DG, Faktor DH, Faktor DI, Faktor DJ, Faktor DK, Faktor DL, Faktor DM, Faktor DN, Faktor DO, Faktor DP, Faktor DQ, Faktor DR, Faktor DS, Faktor DT, Faktor DU, Faktor DV, Faktor DW, Faktor DX, Faktor DY, Faktor DZ, Faktor EA, Faktor EB, Faktor EC, Faktor ED, Faktor EE, Faktor EF, Faktor EG, Faktor EH, Faktor EI, Faktor EJ, Faktor EK, Faktor EL, Faktor EM, Faktor EN, Faktor EO, Faktor EP, Faktor EQ, Faktor ER, Faktor ES, Faktor ET, Faktor EU, Faktor EV, Faktor EW, Faktor EX, Faktor EY, Faktor EZ, Faktor FA, Faktor FB, Faktor FC, Faktor FD, Faktor FE, Faktor FF, Faktor FG, Faktor FH, Faktor FI, Faktor FJ, Faktor FK, Faktor FL, Faktor FM, Faktor FN, Faktor FO, Faktor FP, Faktor FQ, Faktor FR, Faktor FS, Faktor FT, Faktor FU, Faktor FV, Faktor FW, Faktor FX, Faktor FY, Faktor FZ, Faktor GA, Faktor GB, Faktor GC, Faktor GD, Faktor GE, Faktor GF, Faktor GG, Faktor GH, Faktor GI, Faktor GJ, Faktor GK, Faktor GL, Faktor GM, Faktor GN, Faktor GO, Faktor GP, Faktor GQ, Faktor GR, Faktor GS, Faktor GT, Faktor GU, Faktor GV, Faktor GW, Faktor GX, Faktor GY, Faktor GZ, Faktor HA, Faktor HB, Faktor HC, Faktor HD, Faktor HE, Faktor HF, Faktor HG, Faktor HH, Faktor HI, Faktor HJ, Faktor HK, Faktor HL, Faktor HM, Faktor HN, Faktor HO, Faktor HP, Faktor HQ, Faktor HR, Faktor HS, Faktor HT, Faktor HU, Faktor HV, Faktor HW, Faktor HX, Faktor HY, Faktor HZ, Faktor IA, Faktor IB, Faktor IC, Faktor ID, Faktor IE, Faktor IF, Faktor IG, Faktor IH, Faktor II, Faktor IJ, Faktor IK, Faktor IL, Faktor IM, Faktor IN, Faktor IO, Faktor IP, Faktor IQ, Faktor IR, Faktor IS, Faktor IT, Faktor IU, Faktor IV, Faktor IW, Faktor IX, Faktor IY, Faktor IZ, Faktor JA, Faktor JB, Faktor JC, Faktor JD, Faktor JE, Faktor JF, Faktor JG, Faktor JH, Faktor JI, Faktor JJ, Faktor JK, Faktor JL, Faktor JM, Faktor JN, Faktor JO, Faktor JP, Faktor JQ, Faktor JR, Faktor JS, Faktor JT, Faktor JU, Faktor JV, Faktor JW, Faktor JX, Faktor JY, Faktor JZ, Faktor KA, Faktor KB, Faktor KC, Faktor KD, Faktor KE, Faktor KF, Faktor KG, Faktor KH, Faktor KI, Faktor KJ, Faktor KK, Faktor KL, Faktor KM, Faktor KN, Faktor KO, Faktor KP, Faktor KQ, Faktor KR, Faktor KS, Faktor KT, Faktor KU, Faktor KV, Faktor KW, Faktor KX, Faktor KY, Faktor KZ, Faktor LA, Faktor LB, Faktor LC, Faktor LD, Faktor LE, Faktor LF, Faktor LG, Faktor LH, Faktor LI, Faktor LJ, Faktor LK, Faktor LL, Faktor LM, Faktor LN, Faktor LO, Faktor LP, Faktor LQ, Faktor LR, Faktor LS, Faktor LT, Faktor LU, Faktor LV, Faktor LW, Faktor LX, Faktor LY, Faktor LZ, Faktor MA, Faktor MB, Faktor MC, Faktor MD, Faktor ME, Faktor MF, Faktor MG, Faktor MH, Faktor MI, Faktor MJ, Faktor MK, Faktor ML, Faktor MM, Faktor MN, Faktor MO, Faktor MP, Faktor MQ, Faktor MR, Faktor MS, Faktor MT, Faktor MU, Faktor MV, Faktor MW, Faktor MX, Faktor MY, Faktor MZ, Faktor NA, Faktor NB, Faktor NC, Faktor ND, Faktor NE, Faktor NF, Faktor NG, Faktor NH, Faktor NI, Faktor NJ, Faktor NK, Faktor NL, Faktor NM, Faktor NN, Faktor NO, Faktor NP, Faktor NQ, Faktor NR, Faktor NS, Faktor NT, Faktor NU, Faktor NV, Faktor NW, Faktor NX, Faktor NY, Faktor NZ, Faktor OA, Faktor OB, Faktor OC, Faktor OD, Faktor OE, Faktor OF, Faktor OG, Faktor OH, Faktor OI, Faktor OJ, Faktor OK, Faktor OL, Faktor OM, Faktor ON, Faktor OO, Faktor OP, Faktor OQ, Faktor OR, Faktor OS, Faktor OT, Faktor OU, Faktor OV, Faktor OW, Faktor OX, Faktor OY, Faktor OZ, Faktor PA, Faktor PB, Faktor PC, Faktor PD, Faktor PE, Faktor PF, Faktor PG, Faktor PH, Faktor PI, Faktor PJ, Faktor PK, Faktor PL, Faktor PM, Faktor PN, Faktor PO, Faktor PP, Faktor PQ, Faktor PR, Faktor PS, Faktor PT, Faktor PU, Faktor PV, Faktor PW, Faktor PX, Faktor PY, Faktor PZ, Faktor QA, Faktor QB, Faktor QC, Faktor QD, Faktor QE, Faktor QF, Faktor QG, Faktor QH, Faktor QI, Faktor QJ, Faktor QK, Faktor QL, Faktor QM, Faktor QN, Faktor QO, Faktor QP, Faktor QQ, Faktor QR, Faktor QS, Faktor QT, Faktor QU, Faktor QV, Faktor QW, Faktor QX, Faktor QY, Faktor QZ, Faktor RA, Faktor RB, Faktor RC, Faktor RD, Faktor RE, Faktor RF, Faktor RG, Faktor RH, Faktor RI, Faktor RJ, Faktor RK, Faktor RL, Faktor RM, Faktor RN, Faktor RO, Faktor RP, Faktor RQ, Faktor RR, Faktor RS, Faktor RT, Faktor RU, Faktor RV, Faktor RW, Faktor RX, Faktor RY, Faktor RZ, Faktor SA, Faktor SB, Faktor SC, Faktor SD, Faktor SE, Faktor SF, Faktor SG, Faktor SH, Faktor SI, Faktor SJ, Faktor SK, Faktor SL, Faktor SM, Faktor SN, Faktor SO, Faktor SP, Faktor SQ, Faktor SR, Faktor SS, Faktor ST, Faktor SU, Faktor SV, Faktor SW, Faktor SX, Faktor SY, Faktor SZ, Faktor TA, Faktor TB, Faktor TC, Faktor TD, Faktor TE, Faktor TF, Faktor TG, Faktor TH, Faktor TI, Faktor TJ, Faktor TK, Faktor TL, Faktor TM, Faktor TN, Faktor TO, Faktor TP, Faktor TQ, Faktor TR, Faktor TS, Faktor TT, Faktor TU, Faktor TV, Faktor TW, Faktor TX, Faktor TY, Faktor TZ, Faktor UA, Faktor UB, Faktor UC, Faktor UD, Faktor UE, Faktor UF, Faktor UG, Faktor UH, Faktor UI, Faktor UJ, Faktor UK, Faktor UL, Faktor UM, Faktor UN, Faktor UO, Faktor UP, Faktor UQ, Faktor UR, Faktor US, Faktor UT, Faktor UY, Faktor UZ, Faktor VA, Faktor VB, Faktor VC, Faktor VD, Faktor VE, Faktor VF, Faktor VG, Faktor VH, Faktor VI, Faktor VJ, Faktor VK, Faktor VL, Faktor VM, Faktor VN, Faktor VO, Faktor VP, Faktor VQ, Faktor VR, Faktor VS, Faktor VT, Faktor VU, Faktor VV, Faktor VW, Faktor VX, Faktor VY, Faktor VZ, Faktor WA, Faktor WB, Faktor WC, Faktor WD, Faktor WE, Faktor WF, Faktor WG, Faktor WH, Faktor WI, Faktor WJ, Faktor WK, Faktor WL, Faktor WM, Faktor WN, Faktor WO, Faktor WP, Faktor WQ, Faktor WR, Faktor WS, Faktor WT, Faktor WU, Faktor WV, Faktor WW, Faktor WX, Faktor WY, Faktor WZ, Faktor XA, Faktor XB, Faktor XC, Faktor XD, Faktor XE, Faktor XF, Faktor XG, Faktor XH, Faktor XI, Faktor XJ, Faktor XK, Faktor XL, Faktor XM, Faktor XN, Faktor XO, Faktor XP, Faktor XQ, Faktor XR, Faktor XS, Faktor XT, Faktor XU, Faktor XV, Faktor XW, Faktor XX, Faktor XY, Faktor XZ, Faktor YA, Faktor YB, Faktor YC, Faktor YD, Faktor YE, Faktor YF, Faktor YG, Faktor YH, Faktor YI, Faktor YJ, Faktor YK, Faktor YL, Faktor YM, Faktor YN, Faktor YO, Faktor YP, Faktor YQ, Faktor YR, Faktor YS, Faktor YT, Faktor YU, Faktor YV, Faktor YW, Faktor YX, Faktor YY, Faktor YZ, Faktor ZA, Faktor ZB, Faktor ZC, Faktor ZD, Faktor ZE, Faktor ZF, Faktor ZG, Faktor ZH, Faktor ZI, Faktor ZJ, Faktor ZK, Faktor ZL, Faktor ZM, Faktor ZN, Faktor ZO, Faktor ZP, Faktor ZQ, Faktor ZR, Faktor ZS, Faktor ZT, Faktor ZU, Faktor ZV, Faktor ZW, Faktor ZX, Faktor ZY, Faktor ZZ]

```

Abb. Algorithmus der Komplementdiagnostik (Tudoran und Kirschfink, J Lab Med 2012;36(3): 125-134).

33

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Komplementsystem: Laboranalytik

Gesamter Parameter	Methoden der Komplementanalyse
Globaltests	
Klassischer Weg	CH50: ELISA, hämolytische Reaktion
Alternativer Weg	AP50: ELISA, hämolytische Reaktion
Lysin-Weg	Kaninchenerythrozyten, ELISA
Einzelkomponenten	
Proteolytische Aktivität C1q, C2, C3	hämolytische Reaktion, ELISA
Funktionelle Aktivität C1 - C9	hämolytische Reaktion, Mangelplassen
Antikörper/Immunität - alternative Wege	
C3a, C3b, C4a, SC5b	ELISA
C5b	ELISA, Prokollagenprotektose
Antikörper/Immunität - klassischer Weg	
C3e, C3b, C5b	ELISA
Antikörper/Immunität - alternative Wege	
C3a, B1a, B1b	ELISA

Abb. Komplementfaktoren und damit assoziierten Krankheitsbildern (TECOMedical Group, Clinical and Technical Review 04/2011, www.tecomedical.com)

34

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Komplementsystem: Laboranalytik

Antikörper der terminalen Sequenz	
C3a, SC5b-9	ELISA
Regulation	
Defektor/Defizienz (Df/Defizienz/Defizienz) C1-10B	Neofunktionale B1, C1, C2, C3
C1 Inhibitor Defizienz	Standarddiagnostik: ELISA
Faktor H - Defizienz/Funktion	ELISA, Prokollagenprotektose
Faktor I - Defizienz/Funktion	Neofunktionale B1
CFH/CFHR3/CFHR1/CFHR2/CFHR3	Subtypen mit ethnischen Varianten
DFP, C3a, C5b-9 Defizienz	Zyklusverluste
C3b/C3a, C3b Defizienz	Standarddiagnostik: ELISA
C4 Defizienz/Defizienz	Immunkomplex, terminaler Defizienz B1
Faktor P - Defizienz	ELISA
Faktor R - C3-Protektose	ELISA, B1
Zelluläre/Immunkomplex	
Defizienz der terminalen Sequenz C1 - Fragmente	C1-C9-ELISA
Defizienz der terminalen Sequenz C3 - Fragmente	C3-ELISA

Abb. Komplementfaktoren und damit assoziierten Krankheitsbildern (TECOMedical Group, Clinical and Technical Review 04/2011, www.tecomedical.com)

35

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medico di laboratorio

Dr Risch

Komplementsystem: Laboranalytik

A Universal Code System for Tests, Measurements and Observations, ICD11-CM

ICD11-CM	ICD11-CM	ICD11-CM	ICD11-CM
10A04	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro
10A05	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro
10A06	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro
10A07	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro
10A08	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro
10A09	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro
10A10	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro	Complement C1q in serum, in vitro

Tab.: Lung T., Nydegger U., Escobar P. M., Risch L., Risch M. Clinical Significance of Complement System Analytics Extracted from Big Data Banks. Leipzig 8.4.2016.

- universeller LOINC® Code, aktuell nur für Standard-Analysen verfügbar

36



labormedizinisches Zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Zusammenfassung

- Komplementsystem – ein wichtiger Teil der angeborenen Immunität
- 3 Wege / Kaskaden
- unkontrollierte Komplementaktivierung / Fehlen von Komponenten und Regulatoren können lebensbedrohlich werden
- abgesehen von C3- und C4- Analysen werden Globaltests wie der CH50 zu wenig genutzt

27