

Die erhöhte Blutsenkungsreaktion

Peter Hermann Lessing, Susanne Delmenico

Medizinische Klinik, Kantonsspital Aarau



Quintessenz

- Die Blutsenkungsreaktion (BSR) ist nicht zum Screening von klinisch Gesunden geeignet.
- Die BSR sollte nicht zum «Aufnahmeroutineprogramm» gehören.
- Eine bei asymptomatischen Probanden diagnostizierte, mässig erhöhte Blutsenkungsreaktion sollte beim Fehlen anderer pathologischer Befunde und einem normalen körperlichen Untersuchungsergebnis keine sofortige weitere Diagnostik, sondern einen erneuten klinischen Status sowie eine Kontrolle der BSR nach einigen Wochen nach sich ziehen.
- Bei ungeklärten Symptomen oder einer allgemeinen Verschlechterung sowie dem Verdacht auf entzündliche, infektiöse oder maligne Prozesse *und* beim Versagen anderer diagnostischer Mittel kann die Bestimmung der BSR nützlich sein.
- Die BSR ist ein wichtiges Kriterium zur Diagnose sowie zur Verlaufskontrolle von Riesenzellarteriitis/Arteriitis temporalis und Polymyalgia rheumatica.
- Die BSR ist zudem ein Kriterium zur Aktivitätsbestimmung der rheumatoiden Arthritis und anderer rheumatologischer Erkrankungen.
- Die BSR lässt sich beim Morbus Hodgkin als prognostischer und als Verlaufsparemeter nach der Therapie einsetzen.
- Die BSR kann beim Verdacht auf einen Infekt in spezifischen Situationen, zum Beispiel in der orthopädischen Chirurgie oder bei der Pelvic inflammatory disease, angewendet werden.
- Die BSR ist von Bedeutung bei der Beurteilung älterer Patienten mit vagen Symptomen, einer unergiebigem Anamnese und klinischen Untersuchung sowie einer moderaten bis hohen Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden Erkrankung.

Summary

The elevated blood sedimentation reaction

- *The blood sedimentation reaction (BSR) is not a suitable method for screening clinically healthy persons for disease.*
- *Moreover, it should not be used as part of an “admission test battery”.*
- *In an asymptomatic test subject with normal results in the physical examination and no other pathological findings, a moderately elevated blood sedimentation reaction should not trigger immediate further diagnostic studies. Instead, the patient’s clinical status should be rechecked – and a repeat BSR test performed – after several weeks.*
- *In patients who present with symptoms of undetermined origin or general deterioration as well as a suspicion of inflammatory, infectious or malignant processes – and in whom other diagnostic studies have failed to yield conclusive information – determination of the BSR can be useful.*
- *The BSR is an important criterion for the diagnosis and follow-up of giant cell arthritis/temporal arthritis and polymyalgia rheumatica.*

Hintergrund

Die Blutsenkungsreaktion (BSR) wird in der Praxis und im Spital immer noch häufig angewendet, da sie sehr einfach durchzuführen ist. Dieser Artikel stellt die Methode dar, fasst die Störgrössen zusammen und beschreibt, bei welchen Indikationen diese Untersuchung nach der aktuelleren Literatur heute noch sinnvoll ist.

Geschichte

Im Jahr 1897 beschrieb Edmund Biernacki, ein polnischer Arzt, erstmals die BSR. Robin Fåhræus führte 1918 die Methode in der Klinik ein, und Alf Westergren publizierte 1921 ein standardisiertes Vorgehen zur Bestimmung der Blutsenkung. In der Schweiz wurde die BSR erstmals von Hans Rothpletz beschrieben [1], der damals deren Nutzen bei der Beurteilung der Prognose von Tuberkulosepatienten betonte. Trotz weiterer Modifikationsvorschläge, so 1935 durch Maxwell Wintrobe, wurde 1977 vom International Committee for Standardization in Hematology die modifizierte Methode nach Westergren als Standardverfahren empfohlen.

Grundlagen

Erythrozyten weisen eine um 6 bis 7% höhere Dichte auf als das umgebende Plasma, weshalb sie der Gravitation folgend langsam absinken, wobei sie gleichzeitig durch das aufsteigende Plasma gebremst werden. Die Oberfläche der Erythrozyten ist negativ geladen (sog. Zetapotential), was zu einer gegenseitigen Abstossung führt und einer Verklumpung entgegenwirkt. An der Erythrozytenoberfläche anhaftende Plasmaproteine, die positiv geladen sind, vermindern die abstossende Zetawirkung [2]. Zudem können Plasmaproteine wie Fibrinogen und Immunglobuline an zwei Erythrozyten gleichzeitig haften und zur Brückenbildung beitragen. Die durch diese Mechanismen verstärkte Verklumpung der Erythrozyten führt über eine im Verhältnis zur Masse kleineren Oberfläche zum schnelleren Absinken und zur Erhöhung der Sedimentationsgeschwindigkeit. Somit hängt die BSR als Entzündungsmarker wesentlich vom Ausmass der

- In addition, the BSR is a criterion for assessing the activity of rheumatoid arthritis and other rheumatoid diseases.
- In patients with Hodgkin's Disease, the BSR has predictive value; after treatment, it can be used to follow up the course of the disease and measure the effect of the therapy.
- The BSR can be used to confirm or dispel the suspicion of infection in certain specific situations, e.g. in patients undergoing orthopedic surgery or with pelvic inflammatory disease.
- The BSR is an important tool for the evaluation of older patients with vague symptoms, no decisive findings elicited by either the history-taking or the clinical examination, and a moderate to high probability of underlying disease.

Akute-Phase-Reaktion und der hierdurch hervorgerufenen Dysproteinämie, hier insbesondere von der Plasmakonzentration des Fibrinogens, ab. Daneben wird die BSR zusätzlich durch vermehrt vorliegende Gammaglobuline und viele andere Faktoren beeinflusst (Tab. 1-4 ↻) und stellt somit eine uniforme Reaktion auf eine Vielzahl von Einflüssen dar.

Tabelle 1. Technische Störgrößen bei der Durchführung.

Zu wenig Blut im Citratröhrchen	Vortäuschung einer erhöhten BSR
Zu viel Blut im Citratröhrchen	Vortäuschung einer erniedrigten BSR
Schiefelage des Röhrchens	Vortäuschung einer erhöhten BSR
Temperatur <<18 °C	Nicht verwertbar
Temperatur ≥27 °C	BSR doppelt so hoch wie bei 20 °C

Tabelle 2. Ursachen für erhöhte BSR-Werte.

Anämie
Makrozytose
Hypoalbuminämie (nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie, Leberzirrhose)
Hyperlipoproteinämien, insbesondere eine Chylomikronämie
Hypergammaglobulinämien, (Sonderfall ¹ : Kryoglobuline und Kälteagglutinine)
Hypothyreose
Chronische Niereninsuffizienz
Gravidität: Anstieg ab der vierten Schwangerschaftswoche, bis maximal 45 mm pro Stunde in der ersten postpartalen Woche

¹ Normalisierte BSR bei Durchführung in warmem Milieu.

Tabelle 3. Ursachen für erniedrigte BSR-Werte.

Polyglobulie
Mikrozytose
Abnorme Erythrozytenmorphologie, zum Beispiel Sichelzellen, Stomatozyten und andere
Extreme Leukozytose, zum Beispiel chronische lymphatische Leukämie (CLL)
Ausgeprägte Cholestase
Akute Hepatitis
Kachexie
Hypo- und Afibrinogenämie (cave: septische Verläufe bei Patienten mit disseminierter intravasaler Gerinnung [DIG])
Hypo-, Agammaglobulinämie
Neugeborene: hoher Hämatokrit und tiefe Fibrinogenkonzentration

Da die wichtigsten die BSR beeinflussenden Proteine, anders als zum Beispiel das C-reaktive Protein (CRP), bei einem akuten Entzündungsreiz erst mit einer Verzögerung von 24 Stunden und mehr ansteigen, ist die BSR bei der Diagnostik von akuten und perakuten Infektionen anderen, «schnelleren» Entzündungsmarkern wie CRP und PCT (Procalcitonin) unterlegen.

Normalwerte

Bei Frauen sedimentieren Erythrozyten etwas schneller als bei Männern, ebenso ist es bei älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren. Verschiedene Normalwertvorschläge in der Literatur finden ihre Erklärung in den spezifischen Untersuchungskollektiven, die für die Erstellung dieser Normalwerte untersucht worden sind, zum Beispiel junge gesunde Blutspender [3], die nicht dem Durchschnittskollektiv der Bevölkerung entsprechen.

Die heute am meisten zitierten und gebräuchlichen oberen Normalwerte (Tab. 5 ↻) stammen von Böttiger und Svedberg [4].

Durchführung, Störgrößen und weitere Einflussfaktoren

Bei der Durchführung der BSR zu beachtende Kautelen umfassen eine gute Durchmischung von 1,6 ml Vollblut und 0,4 ml Natriumcitratlösung (3,8%) oder EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure) als Antikoagulans, die senkrechte Position des Glas- oder Kunststoffröhrchens, der Beginn der Messung spätestens zwei Stunden nach der Blutentnahme und die Durchführung bei Zimmertemperatur (18-22 °C). Bei Nichtbeachtung dieser Standardbedingungen können falsche Werte resultieren.

Die BSR wird eine Stunde nach dem Ansetzen abgelesen, Zwei-Stunden-Werte bringen keine zu-

Tabelle 4. Einfluss von Medikamenten auf die BSR.

Hormonelle Antikonzeptiva erhöhen
Dextrane erhöhen
Iodhaltige Röntgenkontrastmittel reduzieren
Cortison reduziert
Nichtsteroidale Antirheumatika reduzieren
Hochdosierte Salicylate reduzieren
Valproinsäure reduziert

Tabelle 5. Obere Grenze der Normalwerte der BSR in mm nach der ersten Stunde.

Alter		<50 Jahre	>50 Jahre
Geschlecht	Männer	0-15	0-20
	Frauen	0-20	0-30

sätzliche Information. Wurde die Ablesung des Ein-Stunden-Wertes verpasst, kann das Blut nicht nochmals aufgeschwemmt und die Messung neu begonnen werden. Die verschiedenen Systeme sind messtechnisch vergleichbar.

Stand der fachlichen Diskussion

Weitgehend anerkannt ist, dass die BSR in der Akutdiagnostik von Infektionen «schnelleren» Entzündungsmarkern wie dem C-reaktiven Protein und Procalcitonin wegen der relativ langsamen Entwicklung der Akut-Phase-Reaktion unterlegen ist. Diskutiert wird aber weiterhin über die Rolle der BSR beim Screening oder bei einem «Gesundheitscheck», bei Konstellationen mit uneindeutiger Symptomatik und zuletzt über den Einsatz bei klaren Verdachtsdiagnosen sowie zur Verlaufsbeobachtung.

Im folgenden Text werden die genannten Situationen erläutert. Auf die ökonomische Situation des «billigen Tests» mit möglicherweise erheblichen unnötigen Folgekosten wird hier nicht eingegangen. Die Kernbotschaft lautet aber, dass es sich bei der BSR nicht um einen «Triagewert» krank/nichtkrank handelt [5].

Screening oder «Gesundheitscheck»

Sox et al. [6] diskutieren in einer Übersichtsarbeit unter anderen fünf Studien, die sich mit der Anwendung der BSR bei asymptomatischen Probanden beschäftigen, und stellen die Frage, wie oft eine erhöhte BSR den alleinigen Auslöser für eine abschliessende Diagnose darstellt. Es handelt sich um grosse Kollektive zwischen 1000 und 9140 Personen. Zwei dort diskutierte Studien werden im folgenden erwähnt.

In einer Untersuchung an 1000 asymptomatischen Mitgliedern einer Flugzeugcrew [7], also einem eher jungen Kollektiv, fand sich bei der jährlichen Wiederholung der BSR über 15 Jahre gesamthaft bei 44 von 1000 Probanden (4,4%) eine persistierende BSR-Beschleunigung.² In 34 Fällen bildete sich diese zurück, ohne dass eine abschliessende Diagnose gestellt werden konnte. Bei zehn Personen, bei denen eine unklare BSR-Erhöhung vorlag, konnte im weiteren Verlauf eine Erkrankung diagnostiziert werden. Bei insgesamt 12 200 BSR-Bestimmungen fanden sich aufgrund der Messungen somit drei Fälle einer Spondylitis ankylosans, vier Myokardinfarkte, die im weiteren Verlauf nach einer längeren BSR-Erhöhung³ auftraten, eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, eine Psoriasis sowie eine benigne Gammopathie.

In einer anderen diskutierten Untersuchung wurde bei 9140 Personen [8] während eines Routineklinikbesuchs die BSR bestimmt, die bei 790 Patienten (8,6%) erhöht war. Nur gerade in

5 Fällen (0,06%) war die BSR der einzige Schlüssel zur Diagnose (2 Patienten mit Tuberkulose, 1 Kolonkarzinom, 1 systemischer Lupus erythematodes, 1 Pankreaskarzinom).

Die BSR eignet sich somit nicht zum Screening, da die diagnostische Sensitivität und Spezifität zu gering ist [9, 10]. Eine normale BSG schliesst eine virale- oder frühe bakterielle Infektion, ein Malignom oder eine Erkrankung ohne Entzündung nicht aus. Eine leicht- bis mittelgradig erhöhte BSR ist kein zuverlässiger Indikator für das Vorliegen einer Krankheit.

BSR-Bestimmung bei unklaren Symptomen

Auch in Zeiten einer zunehmend technisierten Medizin mit ihren vielen Vorteilen ist der primäre Zugang zum Patienten die Anamnese und die körperliche Untersuchung. Hierdurch kann sehr häufig ein spezifisches bestätigendes Untersuchungsverfahren gezielt ausgewählt werden.

Führt der Einsatz gezielter diagnostischer Verfahren bei unklaren Symptomen und dem Verdacht auf entzündliche, infektiöse oder maligne Krankheiten primär nicht zum Erfolg, kann die BSR bei einem Teil der Patienten weiterführen [9, 10]. Dabei muss sich der Arzt bewusst sein, dass eine normale BSR die obengenannten Krankheitsgruppen nicht ausschliesst. So untersuchte Peymann [11] 300 Patienten binnen sechs Wochen nach der histologisch verifizierten Diagnose eines malignen Tumors mittels BSR. Nur die Hälfte der Patienten hatte einen BSR-Wert über 20 mm pro Stunde.

Bei einer Untersuchung [8] an 790 Klinikpatienten mit erhöhter BSR hatten 70 Patienten eine Krebserkrankung. Von diesen litten 68 aber gleichzeitig an lokalen Symptomen, die zur Diagnose führten, so dass nur bei zwei von 790 Patienten mit erhöhter BSR ein wirklich okkultes Karzinom vorlag.

Soll eine isolierte leicht- bis mittelgradig erhöhte BSR abgeklärt werden?

Diese Frage stellt sich vor allem dann, wenn die BSR in der Screening-Untersuchung asymptomatischer Patienten eingesetzt wird, was nicht erfolgen sollte [6, 9, 10]. Es gibt keine Untersuchungen über den diagnostischen Aufwand, der in einer solchen Situation betrieben wird. Da aber bei dieser Konstellation mehr falschpositive Zusatzuntersuchungsergebnisse zu erwarten sind

2 Definiert als BSR-Erhöhung in drei oder mehr aufeinanderfolgenden Jahren.

3 Möglicherweise ist hier der chronische Entzündungszustand als Risikofaktor für die KHK zu sehen.

als bei einer deutlich erhöhten BSR, wird übereinstimmend empfohlen, zunächst den klinischen Status, und den BSR-Wert erst nach einigen Wochen bis Monaten nochmals zu überprüfen [5, 6, 12].

Abklärung einer deutlich erhöhten BSR

Einer Erhöhung der BSR im Bereich von 100 mm pro Stunde liegt, in dieser Reihenfolge, meistens eine Infektion, ein metastasiertes Malignom oder ein multiples Myelom, eine chronische Nierenerkrankung oder eine entzündliche Bindegewebeerkrankung zugrunde. Bei dieser Konstellation verfügt die BSR ganz allgemein über eine hohe Sensitivität für Krankheiten, der positive prädiktive Wert für einzelne Krankheitsgruppen (Infektionen, Malignome, Nierenerkrankungen, Vaskulitiden) beträgt jedoch nur zwischen 33 und 14% [13]. Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung einer gründlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung sowie der Indikationsstellung weiterer technischer Abklärungen auf dieser Basis.

Ungefähr 2 bis 5% der BSR-Erhöhungen lassen sich trotz weitergehender Untersuchungen nicht abklären.

Gezielter Einsatz der BSR bei definierten Fragestellungen

Im Folgenden werden die momentan von der Literatur gestützten Indikationen aufgeführt.

Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis/Arteriitis temporalis: Diagnose und Verlauf

Sowohl in den Diagnosekriterien für eine Polymyalgia rheumatica (PMR) nach Bird [14] und Chuang [15] als auch in jenen für eine Riesenzell-

arteriitis/Arteriitis temporalis (RZA) des American College of Rheumatology [16] ist die BSR als Kriterium enthalten. Bei geringem klinischem Verdacht auf eine RZA reduziert eine normale BSR die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen auf unter 1%, bei starkem klinischen Verdacht aber sollte eine normale BSR gemäss den Kriterien nicht überbewertet werden, da trotz normaler BSR in bis zu 1,5% der Fälle eine RZA und in bis zu 5,6% der Fälle eine Polymyalgia rheumatica [17] vorliegen können.

Bei beiden Erkrankungen ist ebenfalls die Rolle der BSR zur Verlaufskontrolle während der Therapie allgemein anerkannt. Hierbei gilt es, die lange Halbwertszeit der BSR von 96 bis 144 Stunden zu berücksichtigen.

Rheumatoide Arthritis und andere rheumatologische Erkrankungen

Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und anderen rheumatischen Erkrankungen dient die BSR häufig zur Einschätzung der Krankheitsaktivität, wobei eine BSR-Beschleunigung nicht mit Aktivität gleichgesetzt werden darf und zudem eine normale BSR eine Aktivität keineswegs ausschliesst [18]. Auch in diesem Fall ist der klinische Befund wegweisender als die BSR.

Möglicherweise hilft die BSR auch dabei, die Differentialdiagnose von Fieber bei Patienten mit einem bekannten systemischen Lupus erythematoses (SLE) zu klären, da die BSR bei einem aktiven SLE erhöht ist, nicht aber das CRP, das jedoch bei einem zusätzlichen Infekt ansteigt [5].

Morbus Hodgkin: Verlaufsbeurteilung

In einer Arbeit aus dem Jahr 1991 wird der Wert der BSR als Relapsmarker nach der Therapie sowie als prognostischer Faktor empfohlen [19], wobei auch hier die Sensitivität und Spezifität für eine verlässliche Diagnose unzureichend sind, wenn die BSR als einziger Parameter verwendet wird.

Literatur

- 1 Rothpletz H. Die Blutkörperchen-Senkungsreaktion in ihrer Bedeutung für den praktischen Arzt. *Schweiz Med Wochenschr.* 1929;59:676–9.
- 2 Thomas L. Untersuchungen zur Diagnose von Entzündungen. Blutkörperchensenkungsreaktion. In: Thomas L. *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.* 6. Auflage. Frankfurt am Main: TH-Books; 2005. S. 1006–8.
- 3 Wetteland P, Roger M, Solberg HE, Iversen OH. Population-based erythrocyte sedimentation rates in 3910 subjectively healthy Norwegian adults. A statistical study based on men and women from the Oslo area. *J Int Med.* 1996;240:125–31.
- 4 Böttiger LE, Svedberg CA. Normal erythrocyte sedimentation rate and age. *Br Med J.* 1967;2:85–7.
- 5 Reinhart WH. Die Blutsenkungsreaktion – mehr als ein alter Zopf? *Ther Umsch.* 2006;63(1):108–12.
- 6 Sox H, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Int Med.* 1986;104:515–23.
- 7 Froom P, Margalio S, Caine Y, Benbassat J. Significance of erythrocyte sedimentation rate in young adults. *Am J Clin Pathol.* 1984;82:198–200.
- 8 Liljestrand A, Olhagen B. Persistently high erythrocyte sedimentation rate: diagnostic and prognostic aspects. *Acta Med Scand.* 1955;155:425–39.
- 9 British Columbia Medical Association: Advisory Committee, Guidelines and Protocols. Erythrocyte sedimentation rate – reviewed 2003. March 2003. Available from www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/esr.pdf (cited April 2007).
- 10 Smellie WS, Forth JO, McNulty CAM, Hirschowitz L, Lilic D, Gosling R, et al. Best practice in primary care pathology: review 2. *J Clin Pathol.* 2006;59:113–20.
- 11 Peymann MA. The effect of malignant disease on the erythrocyte sedimentation rate. *Br J Cancer.* 1962;16:56–71.
- 12 Bridgen ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician.* 1999;60:1443–50.
- 13 Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med.* 1986;146:1581–3.
- 14 Bird HA, Esselinckx W, Dixon AS. An evaluation of criteria for Polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 1979;38:434–9.
- 15 Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica – a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Int Med.* 1982;97:672–80.
- 16 Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122–8.
- 17 Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive Protein in the Diagnosis of Polymyalgia rheumatica. *Ann Int Med.* 1998;128(10):873–4.
- 18 Ward MM. Evaluative laboratory testing: assessing tests that assess disease activity. *Arthritis Rheum.* 1995;38(11):1555–63.
- 19 Friedman S, Henry-Amar M, Casset JM, et al. Therapeutic implications and site of relapse predicted by elevated post-therapy erythrocyte sedimentation rate in early stage Hodgkin disease. *Am J Hematol.* 1991;37:253–7.

Korrespondenz:

Dr. med. Peter Hermann Lessing
Medizinische Klinik
Kantonsspital Aarau AG
Tellstrasse
CH-5001 Aarau
peter.lessing@ksa.ch