



LABOR

Life dabei

Präklinisches optisches
Imaging

POCT

Eine Bestandsaufnahme

Biobanken

Motor der translationalen
Forschung

Qualitätssicherung

Täglich eine neue
Herausforderung

R-Biopharm – für die Sicherheit Ihrer Diagnostik

Testsysteme für:

- Allergiediagnostik
- Infektionsdiagnostik / Antigennachweis
- Infektionsdiagnostik / Antikörpernachweis
- Gastroenterologie
- Molekulare Diagnostik
- Tumordiagnostik



DIE SICHTBARKEIT DES LABORS STÄRKEN

„Moderne Labormedizin in der sich wandelnden Gesellschaft“ – schon der Titel des neu geschaffenen Tagungsformats „Deutscher Kongresses der Laboratoriumsmedizin“ zeigt, worum es in diesem Jahr im Mannheimer Rosengarten gehen wird: die Vernetzung moderner medizinischer Laboratoriumsdiagnostik und die Anforderungen an eine globale und mobile Gesellschaft mit zunehmend wachsendem Alterspektrum im 21. Jahrhundert.

■ Angefangen vom pädiatrischen Labor und dem Neugeborenen-screening bis zur Immunologie des alternen Menschen und dem geriatrischen Labor unter besonderer Berücksichtigung von Demenzerkrankungen zeigt der Kongress die enorme Bedeutung und Bandbreite von Labormedizin und klinischer Chemie unter Berücksichtigung der Möglichkeiten neuer analytischer Technologien und sich erweiternder medizinischer Fragen.

Insbesondere werden medizinische Themen mit zukünftig weiter wachsender gesellschaftlicher Relevanz im Mittelpunkt der größten deutschen Fachtagung der Labormedizin und klinischen Chemie stehen. Beispielhaft seien Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Allergien sowie Trends der modernen Tumordiagnostik genannt, bei denen eine Companion-Diagnostik für die



Prof. Dr. Michael Neumaier

Stratifizierung von Patientinnen und Patienten eine rasch zunehmende zentrale Rolle spielen wird.

Im wissenschaftlichen Programm spiegelt sich zum einen der Umfang der klinischen Chemie/Laboratoriumsmedizin als großes medizinisches Querschnittsfach. Zum anderen erklärt die ausgesprochene Breite der diagnostischen Expertise, warum unser Fach für qualifizierte diagnostische und therapeutische Entscheidungsfindungen in den klinischen Fächern eine entscheidende Rolle spielt. Tatsächlich steht nahezu jeder Patient mit dem Labor in Kontakt. Laborergebnisse sind in allen Phasen der medizinischen Betreuung von Nutzen, handele es sich dabei um Fragen der Krankheitsprädisposition, der Frühdiagnose, der Therapiesteuerung, Verlaufsbeurteilung oder der Prognose. Die Komplexität der Ergebnisse steigt mit den sich rasch entwickelnden technischen Möglichkeiten und erfordert die medizinisch-kompetente Zusammenschau für ihre optimale Nutzung. Gerade hier ist die

Erfahrung der Laboratoriumsmedizin in der Interpretation und Befundung zunehmend gefragt. Labormedizin ist – um einmal ein Modewort zu bemühen – ein echter „hidden Champion“ in unserem Gesundheitssystem. Dies gilt es der Gesellschaft zu vermitteln. Die Sichtbarkeit des Labors muss verstärkt werden.

Aus diesem Grund haben wir seitens des Präsidiums der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Labormedizin (DGKL) den Entschluss gefasst, unsere 11. Jahrestagung gemeinsam mit der Fachtagung des Dachverbandes für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland (DVTa) unter der neu geschaffenen Marke „Deutscher Kongress der Laboratoriumsmedizin“ (DKLM) zu veranstalten. Neben den zahlreichen fachlich-inhaltlichen Synergieeffekten soll der DKLM die Komplementarität von Wissenschaft und Fortbildung verstärken und so eine größere Aufmerksamkeit auf alle im Labor Tätigen richten.

Das Programm, das sich vom 24.–27. September erstreckt, enthält neben zahlreichen wissenschaftlichen Vorträgen eine Vielzahl von Lunch-Symposien sowie umfangreiche Schulungs- und Fortbildungsveranstaltungen in Form von Kursen, Workshops und Seminaren. Einzelne Themen bzw. Referenten an dieser Stelle hervorzuheben, ist nahezu unmöglich: Zahlreiche nationale und internationale Top-Referenten bereichern mit ihren Analysen aktuellster Forschungsergebnisse aus dem breiten Spektrum der Laboratoriumsmedizin und der klinischen Chemie das Programm. Die genaue Übersicht über die vielen Veranstaltungen während des Deutschen Kongresses der Laboratoriumsmedizin ist online unter www.labormedizin2014.de einsehbar.

Die neue Dachmarke DKLM soll mit diesem vielschichtigen Programm einen noch intensiveren interdisziplinären und auch interprofessionellen Austausch ermöglichen und somit ein lebhaftes Forum zur Knüpfung und Intensivierung neuer bzw. bestehender Kontakte zwischen den Berufsgruppen im Labor werden.

Als Kongresspräsident freut es mich ganz besonders, dass sich die österreichische (ÖGLMKC) sowie auch die schweizerische (SGKC) Schwesterfachgesellschaft mit eigenen Symposien als Gäste des DKLM an dem wissenschaftlichen Programm beteiligt. Ebenso sind die Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik (BNLD) und der Berufsverband Deutscher Laborärzte (BDL), der zusätzlich seine reguläre Mitgliederversammlung in den Deutschen Kongress der Laboratoriumsmedizin verlegt hat, vertreten. Das rege Interesse der Kolleginnen und Kollegen zeigt, dass der interne Austausch und Schulterschluss eine große Relevanz besitzt und das „Experiment“ eines gemeinsamen Kongresses, der alle spezifischen Aspekte der „Labor-Berufsgruppen“ berücksichtigt, hierfür ein guter Weg und eine geeignete Plattform sein könnte.

Ich freue mich auf einen Kongress mit einem intensiven wissenschaftlichen Austausch, lebhaften Diskussionen, guten Gesprächen und dem Ziel, Verdienste und Mehrwehrt der labormedizinischen Diagnostik noch stärker in den Fokus der Öffentlichkeit generell wie auch der Patientinnen und Patienten zu bringen.

Ich freue mich auf ein Wiedersehen mit Ihnen in Mannheim.

Ihr
Prof. Dr. Michael Neumaier
Kongresspräsident DKLM
Präsident DGKL



INHALT

3 Editorial Die Sichtbarkeit des Labors stärken	9 Live dabei – präklinisches optisches Imaging	14 Neurodegenerative Erkrankungen	19 Durchblick im Datenwust
4 Qualitätssicherung – Jeden Tag eine neue Herausforderung	10 Patientennahe Labordiagnostik – eine Bestandsaufnahme	15 Pädiatrische Laboratoriumsmedizin	20 Akute Vergiftungen und klinisches Labor
6 Automation in Perfektion	11 Eine Frage der Qualität – Biobanken als Motor der Translationalen Forschung	16 Gesundheit 2.0 – Effizienz und Qualität im Internet	22 Funktionelle Bedeutung des Mikrobioms
6 Vom Phänotyp zum Genotyp?	12 Stärkster Wachstumsmotor	17 Das neue Gesicht in der PT/INR-Messung	12 Impressum
8 Kardiale Marker 2014 – Herzinfarkt-diagnostik 3.0	13 Die Revolution der Grippe-Schnelltests	18 Rationelle Diagnostik von Lipidstoffwechselstörungen	12 Index



QUALITÄTSSICHERUNG – JEDEN TAG EINE NEUE HERAUSFORDERUNG

Die labormedizinische Diagnostik spielt eine zentrale Rolle bei mehr als 70 % aller Entscheidungen sowohl im Bereich der stationären, aber auch der ambulanten Krankenversorgung.



Prof. Dr. Michael Schmidt,
Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB), Bonn

So ergab eine aktuelle Studie der Deutschen Krankenhausgesellschaft (2013), dass die labormedizinische Expertise gerne 24/7 vorgehalten werden sollte, damit die Krankenversorgung gerade bei medizinischen Notfällen wie bei akuten Sepsis-Erkrankungen oder hämostaseologischen Schwierigkeiten stets gegeben ist. Nach Angaben des Verbandes der Diagnostica Industrie (VDGH) betragen die Um-

sätze in der Diagnostik jedoch nur zwei Mrd. € von insgesamt ca. 300 Mrd. €, die jährlich im Gesundheitswesen zur Verfügung stehen. Die Betrachtung berücksichtigt jedoch nicht mögliche Folgekosten durch eine falsche oder nicht ausreichende Diagnostik. Der Labormediziner versteht sich vor allem als Teamplayer, der einen bedeutenden Beitrag für die moderne Hochleistungsmedizin beisteuert. In Anbetracht dieser Bedeutung spielt das Thema Qualitätskontrolle in der Laboratoriumsmedizin schon seit vielen Jahre eine wichtige Rolle. Basierend auf der In-Vitro-Direktive und der davon abhängigen Medizinprodukte-Betreiberverordnung sind für alle in Deutschland in der Diagnostik tätigen Fachexperten die Richtlinien der Bundesärztekammer für die Diagnostik in medizinischen Laboratorien verbindlich vorgeschrieben.

Die RiliBÄK (Abb. 1) gliedert sich inhaltlich in verschiedene Kapitel, die sowohl einen allgemeinen Teil zum Qualitätsmanagement enthalten und den Laborärzten damit konkrete Anweisung für die Etablierung der internen Qualitätskontrolle geben.

Sie beschreibt aber auch für ca. 150 Analyte die Vorgaben für die externe Qualitätskontrolle. Für alle in

der RiliBÄK aufgeführten Analyten muss der in der Diagnostik tätige Arzt einen qualifizierenden Nachweis durch Ringversuche nachweisen. Eine abrechnungsfähige Leistungserbringung durch die Krankenkassen wird sogar von dieser Qualitätskontrolle abhängig gemacht. Dazu sind in Deutschland von der Bundesärztekammer zwei unabhängige Ringversuchsorganisationen (Referenzinstitut für Bioanalytik und INSTAND) benannt worden. Diese bieten für alle vorgeschriebenen Analyte mehrfach

im Jahr entsprechende Ringversuche an, so dass der jeweilige Laborarzt seiner Verpflichtung nachkommen kann und auch zwischen zwei Anbietern wählen kann.

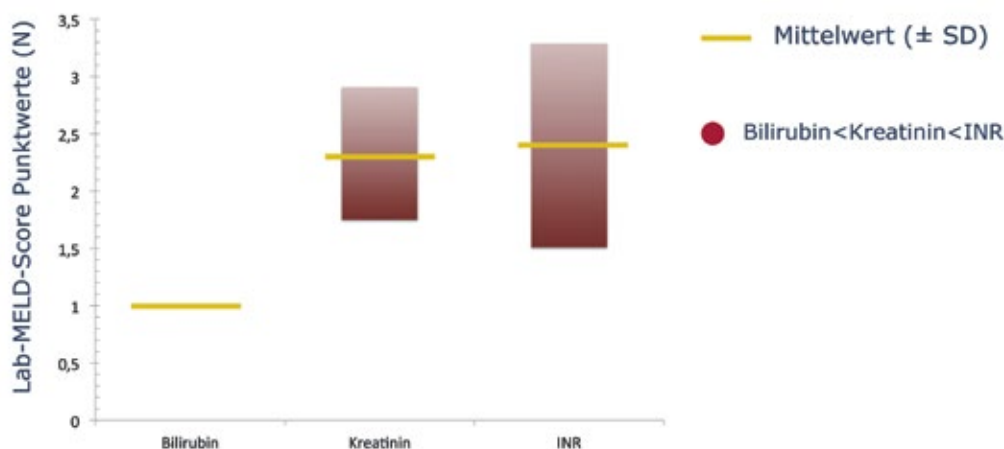
Der Teil der Analytik (Teil B der RiliBÄK) wird in fünf Teile untergliedert. Im ersten Teil werden klinisch-chemische Analyten beschrieben, die in der Regel quantitativ bestimmt werden. Für ca. 30 dieser Analyte wurden von den Ringversuchsorganisationen Referenzmethoden entwickelt, die zum einen



Richtlinien der Bundesärztekammer

die Kommutabilität der verwendeten Ringversuchsmaterialien zum Patientenmaterial belegt und zum anderen eine komplette Rückführung auf Standard-Einheiten ermöglicht, um die korrekte Konzentration und der dazugehörigen Messunsicherheiten zu beschreiben. Alternativ zu dem Referenzmethodenwertkonzept wird für Analyten ohne Referenzmethodenwerte das Sollwertkonzept verfolgt. In der zum Teil B1 dazugehörigen Fachgruppe D1 wurden in diesem Jahr die Ergebnisse der externen und internen Qualitätskontrolle diskutiert. Dabei wurde offensichtlich, dass in den vergangenen Jahren die Qualität der Analytik kontinuierlich verbessert werden konnte, so dass eine Anpassung der geltenden Grenzwerte zur Zeit innerhalb der Fachgruppe aber auch seitens der Bundesärztekammer als legislative Organisation diskutiert wird. Der Teil B2 beinhaltet Analyte, die im Wesentlichen qualitativ bestimmt werden wie z.B. Antikörper gegen infektionsserologische Parameter wie Borrelien-Antikörper oder Antikörper gegen *Treponema pallidum*. Neu beschrieben ist der Teil B3, der den direkten Nachweis von Bakterien, Viren, Parasiten und Pilzen beinhaltet. Dieser Teil befindet sich gegenwärtig in einer Übergangszeit. Ab April 2015 wird die Teilnahme an diesen Ringversuchen verbindlich vorgeschrieben. Der Teil B4 beinhaltet Ringversuche für eine Diagnostik im Ejakulat. Der abschließende Teil B5, der seit September 2013 verpflichtend vorgeschrieben ist, beinhaltet die humangenetische Diagnostik und zytogenetische Diagnostik. Neben den für medizinische Laboratorien verpflichtenden Maßnahmen der RiliBÄK besteht die Möglichkeit für medizinische Laboratorien eine Akkreditierung nach der DIN ISO 15189 durchzuführen. Die Teilnahme zur Akkreditierung ist freiwillig. Inhaltlich findet man jedoch eine große Übereinstimmung zwischen der RiliBÄK und der DIN 15189 in Bezug auf qualitätssichernde Maßnahmen. So wird auch in der DIN 15189 gefordert, dass neben Maßnahmen für die interne Qualitätskontrolle auch eine erfolgreiche Teilnahme für alle diagnostischen Parameter an einer externen Qualitätskontrolle – sofern eine solche verfügbar ist – zu erbringen ist. In diesem Punkt hat die DIN Norm weiterreichende Forderungen als die RiliBÄK. In Bezug auf die Grenzwerte und die Anforderungen an die Ringversuchshersteller stellt die DIN Norm jedoch weniger hohe Ansprüche, so dass gerade auch die doppelte Regulierung in Deutschland mit zu dem hohen Qualitätsstandard geführt

● Berechnung des Einflusses der einzelnen Analyten auf die Lab MELD-Score Punkte



Bedeutung der Analyten für den MELD-Score-Wert

hat. Auf einem Symposium der Internationalen Federation of Clinical Chemistry 2014 in Istanbul wurde eine Übersicht über den Stand der Akkreditierung medizinischer Laboratorien in Europa präsentiert. In Deutschland sind gegenwärtig nur ca. 500 Laboratorien von über 6.000 Laboratorien akkreditiert. Dagegen wurde die Akkreditierung bereits in einigen anderen europäischen Ländern bereits verpflichtend vorgeschrieben, wie z.B. in Frankreich. Da für die Akkreditierung in Deutschland als Organisation die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAKKS) verantwortlich, die aus den Gesellschafter der Länder, des Bundes und des Bundes der Industrie (BDI) besteht, ist letztendlich das Bundesministerium der Wirtschaft in der Verantwortung. Die RiliBÄK dagegen wird durch die Bundesärztekammer hoheitlich verantwortet. Es bleibt somit abzuwarten, ob eine doppelte Regulierung langfristig in Deutschland bestehen bleibt, oder eine europäische Harmonisierung erfolgen wird. In einem weiteren Symposium der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) wurden aktuelle Ergebnisse zur Qualitätskontrolle für klinisch-chemische Parameter und für die molekulare Diagnostik diskutiert. Gerade die Point-of-Care-Diagnostik z.B. für Glukose stellt ein aktuelles Thema in der Qualitätskontrolle dar. Während für Nasschemische Messverfahren eine Referenzmethode für die Bestimmung von Glukose existiert, weicht die Analytik mit den POCT Verfahren häufig deutlich vom Referenzmethodenwert ab, so dass dann bisher eine Assay spezifische Auswertung erfolgt. Prof. Dr. Gerhard Schumann untersuchte fünf verschiedene POCT Systeme und kommt zu dem Ergebnis, dass eine Linearität und eine Rückführung für Plasma

möglich ist. Basierend auf diesen neuen Erkenntnissen könnten die Hersteller der POCT Verfahren einen Faktor bestimmen, der es dann ermöglicht, Referenzmethodenwerte auch für diese POCT Verfahren anzuwenden. Dazu werden in den kommenden Monaten Gespräche zwischen der DGKL und der IVD Herstellern erfolgen. Prof. Dr. Parviz Ahmad-Nejad berichtete über 10 Jahre Erfahrungen mit der externen Qualitätskontrolle für molekulare Diagnostik, die sich auf die DNA-Extraktion und auf die Mutationsdiagnostik und Sequenzierung von klinischen Proben bezieht. Über die Erfahrung von einer Dekade hat sich die Fehlerrate kontinuierlich reduziert und liegt gegenwärtig bei der Mutationsdiagnostik bei ca. 1%. Diese positive Entwicklung ist sicherlich auch der externen Qualitätskontrolle zu verdanken, die als unabhängiges Instrumentarium den Laboratorien den aktuellen Stand der Diagnostik verdeutlicht. Prof. Dr. Michael Neumaier, Präsident der DGKL, gab abschließend einen Ausblick in die Chancen der molekularen Diagnostik von morgen. Der Nachweis von Tumorzellen durch freie zelluläre DNA, durch RNA oder durch microRNA wird zunehmend an Bedeutung für die personalisierte Medizin in der Onkologie gewinnen.

Doch lässt sich die Qualitätskontrolle nicht alleine auf die analytischen Prozesse im Labor reduzieren. Für eine exakte Diagnostik müssen auch alle Prozesse der Präanalytik und abschließend auch die korrekte Befundung in der Postanalytik mit berücksichtigt werden. Häufig ergibt gerade die Kombination aus mehreren einzelnen Laborwerten einen Sore-Wert wie zum Beispiel den MELD-Score Wert (model of endstage liver disease) anhand dessen dann die Allokation der Leberorgane an

Patienten mit einer Leberinsuffizienz verteilt werden. Die Manipulationen durch einzelne Transplantationsärzte haben zu einer großen Verunsicherung in der Bevölkerung geführt, so dass gerade hier durch Qualitätssicherungsmaßnahmen verlorengegangenes Vertrauen wieder zurückgewonnen werden kann. Durch eine Studie der DGKL konnte der Einfluss der einzelnen Analyte (Bilirubin, Kreatinin und INR) auf den MELD-Score Wert ermittelt werden. In der Abbildung 2 wird gezeigt, dass der Einfluss durch den INR-Wert aber auch durch den Kreatinin-Wert auf den Gesamtmeld-Score-Wert sehr groß ist.

Gerade für Kreatinin wäre eine Harmonisierung der Screeningmethode auf eine enzymatische Analytik ein möglicher Ansatz die Allokation der Leberorgane entsprechend der Krankheitsschwere besser zu organisieren.

Deutschland hat gegenwärtig in der medizinischen Diagnostik ein Qualitätsniveau erreicht, welches mit zu den führenden Systemen in Europa und auch der Welt gehört. Dennoch bedeutet Qualitätsmanagement jeden Tag neu die Herausforderung aller Mitarbeiter die Prozesse stets sorgsam zu kontrollieren und weiter zu entwickeln. Qualitätsmanagement ist somit kein Zustand, sondern eher ein kontinuierlicher Prozess, der durch sich stets im Wandel befindliche Technik kontinuierlich an die aktuellen Situation angepasst werden muss. Deutschland ist somit auf einem guten Weg, aber es gibt weiter viele Aufgaben zur Stabilisierung und Weiterentwicklung der Qualitätssysteme, damit die Patienten die bestmögliche Therapie erhalten können. ■■

| www.dgkl.de |

AUTOMATION IN PERFEKTION

Der unaufhaltsame Fortschritt in der Automatisierung im Laborsektor schreibt ein neues Kapitel im Bereich der Stuhldiagnostik. Mit der Einführung eines neuen Vollautomaten in der seit vielen Jahren bereits bewährten Elisa-Technologie in Kombination mit den dazu neu angepassten und patentierten Testkits (Easykits) erreicht die Effektivität in der Labor diagnostik eine neue Dimension. Zeitersparnis bei der Probenbearbeitung gepaart mit Fehlerminimierung bei Testansatz und verbesserter Präzision sind die neuen künftigen Erfolgsfaktoren der seit Jahren erfolgreichen und jüngst optimierten Allianz von Dynex Gerätetechnologie und der revolutionären Weiterentwicklung der seit vielen Jahren schon bewährten Elisa-Technologie von R-Biopharm. Mit dem Dynax Agility und den barcodierten Ridascreen Easykits wird eine bislang unerreichte Produktivität in der Bearbeitung von Stuhlproben zur Identifikation von Infektionserregern erzielt.

Der Einsatz von drei Robotorarmen zum Pipettieren der Proben, von Reagenzien und zum Platten transport sowie der Pipettenboxen erlaubt die präzise und effiziente Bearbeitung von 12 Platten in einem Walkaway-Prozess. Dabei können 16 Easykits auf einmal geladen werden.

Aber auch für die bisherige kleinere Geräteversion DSX mit vier Platten an Bord hat R-Biopharm mit



Abb. 3: Reagenziensatz eines RIDASCREEN®-Easykit

den Easykits und der Verfügbarkeit von eigens hierfür optimierten Reagenzienracks für eine deutliche Effizienzsteigerung in der Bearbeitung der Stuhlparameter gesorgt. Die Fläschchen können künftig direkt in diese neu zur Verfügung stehenden Racks im Automaten DSX platziert werden. Passend zu diesem Reagenzienrack wird eine spiegelsymmetri-

sche Deckelablage angeboten. Diese gewährleistet die sichere Aufbewahrung der entsprechenden Deckel des Reagenzien-Satzes während des Automatenlaufs. Somit lässt sich eine Verschleppung von Reagenzien durch die fehlerfreie Zuordnung der Deckel zu den Fläschchen nach Beendigung des Automatenlaufs vermeiden. Beide Racks verfügen über jeweils

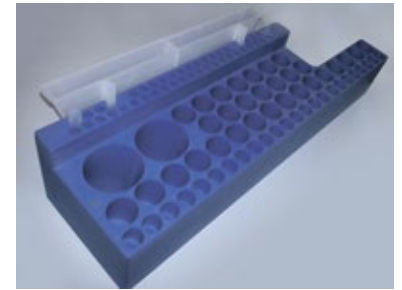


Abb. 1: Grafik des Reagenzienrack
30 Plätze für Reagenzienflaschen
24 Plätze für Kontrollflaschen
2 Plätze für Verdünnungspufferflaschen
42 Pipettenspitzen und Abfallbehälter

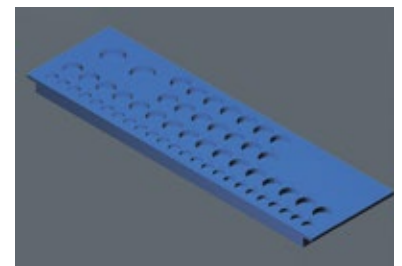


Abb. 2: Grafik der Deckelablage
Diese spiegelt das Reagenzrack wider. Deckel werden mit der Öffnung nach unten in die Ablage gelegt.

54 Stellplätze für Reagenzfläschchen und entsprechend zugehörigen Deckeln. ■■

Helmut Leidinger
Produktmanager
Infektionsdiagnostik/Antigennachweis
R-Biopharm AG, Darmstadt
www.r-biopharm.com
h.leidinger@r-biopharm.de

VOM PHÄNOTYP ZUM GENOTYP?

Die Spezialisierung in der hämatologischen Diagnostik setzt in den letzten 20 Jahren Maßstäbe. Nun sind neue WHO-Entitäten in der Hämatologie zu erwarten.

Prof. Dr. Dr. Torsten Haferlach, Münchner
Leukämie Labor, München

■ Von der Zytomorphologie, der Histologie und der Chromosomen-Bänderungsanalyse als Basis ausgehend ist eine Vielzahl von weiteren Methoden hinzugefügt worden. Dabei wurden zunächst die „phänotypischen“ Verfahren der Morphologie

und der klassischen Chromosomenanalyse ergänzt durch Methoden wie Zytochemie und Immunphänotypisierung (FACS, Flow). Die klassische Chromosomenanalyse wurde ergänzt durch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf Interphase-Zellkernen ebenso wie mit sogenannten Painting-Sonden bis hin zu 24-Farben-FISH. Parallel wurden auch in der Histologie immer mehr informative immunhistochemische Untersuchungen hinzugefügt zu den Standard-Färbeverfahren. Auch FISH an Lymphknoten, Knochenstanzen oder Zytopräparaten wurde möglich.

Die größten Schritte erfolgten dann mithilfe molekulargenetischer Methoden: Zur klassischen Sequenzierung und PCR kamen Methoden wie quantitative PCR, komperative genomische

Hybridisierung (CGH), Genexpressionsprofile (GEP) und in den letzten fünf Jahren Hochdurchsatz-Sequenzierungsverfahren, das sog. Next-Generation Sequencing (NGS).

Parallel zu dieser Erweiterung und jeweils innerhalb der Methoden ergaben sich Verfeinerungen der Analysen mithilfe von Innovation im Bereich der Analysegeräte und der jeweiligen Assays. Die heute in der hämatologischen Diagnostik bestehende Komplexität setzt neben Hämatologen und/oder Pathologen und Zytogenetikern deswegen auch eine speziell und mit klinischem Bezug ausgebildete Zahl molekularbiologischer Mitarbeiter/innen voraus. Weiterhin ist die entstehende Datenmenge, speziell aus dem Sequenzierungsverfahren, nicht ohne umfassende Software- und Hardware-

Unterstützung und ggf. mithilfe von Bioinformatikern möglich.

Die aktuelle Herausforderung besteht also darin, routinetaugliche Algorithmen für die hämatologische Diagnostik zu entwickeln, die Zytomorphologie und Histologie ebenso im Rahmen einer Stufendiagnostik berücksichtigen wie die klassische Chromosomenanalyse, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung und die oben genannten verschiedenen molekularbiologischen Analysemöglichkeiten. Diese Algorithmen sind dringend aus inhaltlichen Gründen zur bestmöglichen Diagnostik notwendig und müssen auch die, insbesondere bei akuten Leukämien, notwendige kurze Turn-around-Zeit berücksichtigen. Weiterhin müssen die Kosten beachtet werden.

Wo geht der Weg der hämatologischen Diagnostik hin?

Die Diagnostik von Leukämien und Lymphomen gehört in spezialisierte Hände. Sie muss ein umfassendes Spektrum von Methoden vorhalten, schnell sein und die jeweils erhobenen Einzelbefunde zwischen den beteiligten Laboren miteinander abgleichen. Die zurzeit aktuelle WHO-Klassifikation von 2008, die sich momentan in Überarbeitung befindet, basiert weitestgehend noch auf histopathologischen Befunden, von dort ausgehend werden über die Phänotypisierung hinausgehend auch immunphänotypische bzw. immunhistochemische Ergebnisse mit einbezogen. Weiterhin kommen klassische Chromosomenanalyse mit zytogenetischen Befunden, FISH und auch molekulargenetische Erkenntnisse zur Klassifikation und zur Diagnostik zum Tragen.

Seit 2008 haben sich aber speziell in der Molekulardiagnostik durch die deutlich verbesserten Möglichkeiten mittels neuer Instrumente und Assays eine immense Zahl von neuen Informationen, Erkenntnissen, Markern und klinischen Bezügen ergeben. Dabei sind vielfach direkte Korrelationen zwischen Phänotyp und Genotyp offenbar geworden bzw. neue biologischen Entitäten mithilfe der molekulargenetischen Erkenntnisse erstmalig beschrieben worden.

Einige Beispiele seien im Folgenden genannt:

1. Neue Erkenntnisse im Bereich der Lymphomdiagnostik durch z.B. Nachweis von Mutationen in Genen wie NOTCH2, EZH2 oder BRAF.

2. Neue Erkenntnisse im Bereich der akuten Leukämien wie z.B. Nachweis von Mutationen in DNMT3A, IDH1 und IDH2 sowie ASXL1.

3. Nachweis von Mutationen bei MDS z.B. in SF3B1, SRSF2, RUNX1 oder TET2.

4. Bei den myeloproliferativen Neoplasien die Entdeckung von Mutation im Calreticulin (CALR)-Gen bei primärer Myelofibrose und essenzieller Thrombozythämie.

Weitere Korrelationen zwischen dem Phänotyp am Mikroskop, dem durch die Immunphänotypisierung oder Immunhistologie beschreibbaren Immunphänotyp und molekularen Veränderungen (Beispiel LGL-Leukämie und STAT3-Mutationen) wurden entdeckt. So sind für die Klassifikation in der Hämatologie für eine verbesserte Diagnostik bis hin zur Therapie steuernde Erkenntnisse und prognostische Aussagen möglich geworden.

Wird die Zukunft der WHO-Klassifikation molekular sein?

Dieses und viele andere Beispiele der verbesserten Diagnostik in der Hämatologie der letzten sechs Jahre machen offensichtlich, dass die Molekulargenetik aus der Diagnostik in der Hämatologie nicht mehr wegzudenken ist. Sie sollte aber im Rahmen einer Stufendiagnostik nach den Befunden der Zytomorphologie/Histologie gegebenenfalls ergänzt durch Immunphänotypisierung/Immunhistologie eingesetzt werden.

Ein fester Bestandteil der Diagnostik in der Hämatologie bleibt sicher auch bis auf Weiteres die klassische Chromosomenanalyse, ergänzt z.B. durch Methoden der FISH, 24-Farben-FISH oder array-CGH. Der heutige Standard zur kompletten Diagnose in der Hämatologie inklusive der darauf aufbauenden Klassifikation, dem Erhalt von Prognosemarkern ebenso wie therapieentscheidenden oder therapiestratifizierenden Erkenntnissen ist aber ohne eine Molekulargenetik nicht mehr zu gewährleisten. Die dabei erforderlichen Analyseschritte sind komplex, nicht nur bei der Diagnose, sondern vielfach auch im Verlauf (minimale Resterkrankung, MRD), sie sind hilfreich und verlangen Spezialisten. Es ist anzunehmen, dass die molekulare Diagnostik in der Hämatologie mittelfristig auch über Next-Generation-Sequencing-Plattformen abgebildet werden muss. Die mithilfe dieser Techniken möglichen zeitgleichen Diagnostikschritte in akzeptabler Untersuchungszeit (1 bis 5 Tage) werden rasch ihren Platz in der hämatologischen Diagnostik finden. Die WHO-Klassifikation wird dem in ihrer neuen Ausgabe schrittweise und zunehmend mehr Rechnung tragen. Nur die optimale und umfassende Charakterisierung einer hämatologischen Erkrankung gestattet die bestmögliche Therapie. Die aktuelle hämatologische Diagnostik steht deswegen nicht nur am Anfang der richtigen Patientenbehandlung, sondern wird mehr denn je die weitere Therapie auch federführend beeinflussen. Die neuen Erkenntnisse, wie sie sich in der neuen WHO-Klassifikation spiegeln werden, sind also Bausteine auf dem direkten Weg vom Phänotyp zum Genotyp und weiter zur spezifischen Therapie des einzelnen Patienten. ❖

| www.mll.com |

Alere™ i

Molecular. In minutes.™



Molekulardiagnostische Ergebnisse in nur 15 Minuten

- Isotherme Nukleinsäureamplifikation (iNAT)
- Leistungsdaten vergleichbar zur PCR*
- Intuitive Handhabung
- Aktuell verfügbar: Influenza A & B Test
In Entwicklung: Strep A, RSV, Norovirus, Chlamydien/Gonokokken und weitere Tests

Informieren Sie sich unter 0221 27143-0 oder besuchen Sie uns auf www.alere-i.de

* Im Vergleich zu Viruskultur

Das Alere Logo, Alere und Molecular. In minutes. sind Marken der Alere Unternehmensgruppe.



Alere GmbH · Am Wassermann 28
D-50829 Köln · Tel: +49 221 27143-0
Fax: +49 221 27143-400
serviceDE@alere.com · www.alere.com

KARDIALE MARKER 2014 – HERZINFARKTDIAGNOSTIK 3.0

Unter dem Oberbegriff kardiaale Biomarker werden eine Reihe von diagnostischen Laborparametern zusammengefasst, die für die Diagnose des akuten Myokardinfarkts, der Herzinsuffizienz, die prognostische Stratifizierung von Patienten mit Herzerkrankungen sowie die Abschätzung des Risikos zukünftiger kardialer und insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden.



Prof. Dr. Karl J. Lackner, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Universitätsmedizin Mainz

■ Es ist unschwer erkennbar, dass damit ein äußerst umfangreiches diagnostisches Feld angesprochen ist, das im letzten Jahrzehnt einen immensen Aufschwung erlebt hat.

Aus diesem Grund konzentriert sich der vorliegende Artikel auf die mit Abstand am intensivsten diskutierte Neuerung auf diesem Gebiet: die Entwicklung sensitiverer Tests zur Bestimmung des kardialen Troponin T oder I (cTnT, cTnI). Das große Interesse an diesem Thema schlägt sich vor allem in einem Anstieg der Publikationen um ca. 2/3 zwischen 2008 und 2013 nieder. Im gleichen Zeitraum hat sich die Zahl der Publikationen zum Herzinsuffizienzmarker Brain Natriuretic Peptide (BNP, NTproBNP) praktisch nicht verändert.

Ende der 90er revolutionierten Tests für kardiales Troponin die Herzinfarktdiagnostik, die bis dahin weitgehend auf relativ unspezifischen Parametern wie der Kreatinkinase basierte. Dies reichte bis hin zur Definition des Herzinfarkts. Mit der Entwicklung sog. hochsensitiver Tests



für cTnT und cTnI macht diese Diagnostik noch einmal einen qualitativen Sprung. Es hat sich durchgesetzt, Tests als hochsensitiv zu bezeichnen, wenn die Nachweisgrenze des jeweiligen Tests so niedrig ist, dass wenigstens 50% gesunder Probanden eine messbare Konzentration im Plasma haben, und der Variationskoeffizient (Maß für die zufällige Messungenauigkeit) am diagnostischen Cutoff, der i.d.R. beim 99. Perzentil angesetzt wird, weniger als 10% beträgt. Inzwischen sind einige hochsensitive Tests für cTnT und cTnI kommerziell – also für die Routinediagnostik – verfügbar. Die höhere Sensitivität der Tests hat dazu geführt, dass die bisher gewohnten diagnostischen Grenzwerte in vielen Fällen gesenkt wurden. Da die kardialen Troponine Teil der Definition des akuten Myokardinfarkts sind, hat dies zu einer deutlichen Verunsicherung der anfordernden Ärzte wie der klinischen Laboratorien bzgl. des optimalen Vorgehens geführt. Im Folgenden sollen die wichtigsten Änderungen, die beim Einsatz von hochsensitiven Troponintesten zu beachten sind, diskutiert werden.

Ausschluss eines Myokardinfarkts

Die wohl wichtigste Verbesserung, die die hochsensitiven Troponinteste mit sich bringen, ist die Möglichkeit, innerhalb von 3 Std. nach Eintreffen in der Notaufnahme/Chest-Pain-Unit einen Myokardinfarkt auszuschließen. Während bei den alten Tests in der Regel 6 Std. für einen zuverlässigen Infarktausschluss angesetzt wurden, ist die Sensitivität der neuen Testgeneration so hoch, dass bei fehlendem Anstieg des cTnT oder cTnI über den diagnostischen Grenzwert bei Kontrolle nach 3 Std. ein Infarkt mit fast völliger Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Dies hat auch Eingang

in die Leitlinien der Fachgesellschaften, so auch der ESC, gefunden. In Anbetracht der Tatsache, dass ca. 80% der Patienten, die mit dem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom in eine Notaufnahme kommen, keinen Myokardinfarkt haben, bedeutet dies eine relevante Beschleunigung der Diagnostik und vor allem für viele Patienten die Möglichkeit einer früheren Entlassung aus der Notaufnahme.

Diagnose eines Myokardinfarkts

Während die Ausschlussdiagnostik sich unbestreitbar deutlich verbessert hat, gibt es über den Mehrwert der hochsensitiven Troponinteste für die zuverlässige Detektion von Patienten mit Infarkt eine umfangreiche Diskussion. Klar ist, dass sich bei vielen kommerziell verfügbaren Tests der Grenzwert für die Diagnose von der bisherigen Testgeneration zu einem hochsensitiven Test deutlich vermindert. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass per Konvention das 99. Perzentil der Verteilung in einer Referenzgruppe nur dann als Grenzwert angenommen wird, wenn bei diesem Wert der Variationskoeffizient der Methode $< 10\%$ ist. Dies hat bei vielen Tests dazu geführt, dass der diagnostisch relevante Grenzwert weit oberhalb des 99. Perzentils lag. Im Ergebnis besteht bei vielen Notfallmedizinern und Kardiologen deswegen eine Unsicherheit, wie die Werte der hochsensitiven Troponinteste im Hinblick auf die Infarktdiagnose und damit die Indikation zu invasiven therapeutischen Maßnahmen zu interpretieren sind. Bei genauer Betrachtung ist dieses Dilemma aber einfach zu lösen, wie nachfolgend dargelegt.

In den meisten Fällen haben die konventionellen und hochsensitiven Assays eines Herstellers zwar unter-

schiedliche diagnostische Grenzwerte und Nachweisgrenzen, aber doch prinzipiell die gleiche Wertelage. Dies bedeutet, dass es unterhalb des gewohnten diagnostischen Grenzwertes nun eine Grauzone bis zum neuen diagnostischen Grenzwert des hochsensitiven Tests gibt. Notwendigerweise ist die Spezifität für den Myokardinfarkt der neuen Tests in diesem Bereich niedriger als für Werte oberhalb des alten diagnostischen Grenzwerts. Andererseits ist aber auch klar, dass viele Patienten mit Troponinkonzentrationen in diesem Bereich einen Myokardinfarkt haben. Diese konnten mit den konventionellen Tests nicht korrekt diagnostiziert werden. Insofern ist die Kritik, dass die hochsensitiven Troponinteste zu einer massiven Zunahme von falschen Herzinfarktdiagnosen führen, nicht ganz richtig, weil sie unterschlägt, dass mit den konventionellen Tests zahlreiche Infarktpatienten erst verzögert diagnostiziert wurden. Zur besseren Bewertung von Troponinkonzentrationen in diesem Graubereich hat sich die Betrachtung der Kinetik des Troponins bewährt. Für einige hochsensitive Troponinteste gibt es inzwischen umfangreiche Daten, die den positiven prädiktiven Wert (PPV) in Abhängigkeit von der Troponinkonzentration bei Eintreffen in der Notaufnahme und der relativen oder absoluten Veränderung innerhalb von (meistens) 3 Std. angeben (z.B. Keller et al. JAMA 2011). Diese Tabellen ermöglichen es, Patienten in diesem Bereich in Abhängigkeit von einem selbst festgelegten PPV einer invasiven Therapie zuzuführen, solange die Leitlinien dies nicht klar definieren.

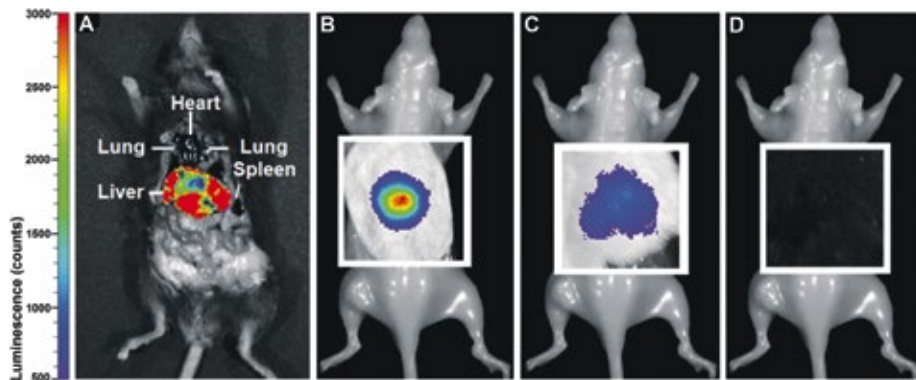
Zusammenfassend erlauben die hochsensitiven cTn-Tests einen deutlich schnelleren Infarktausschluss in der Notaufnahme als ihre konventionellen Vorgänger. Auch sind sie deutlich sensitiver in der Infarktdiagnose, allerdings um den Preis einer etwas anspruchsvolleren Bewertung der Ergebnisse. Diese Eigenschaften machen zumindest derzeit die Verwendung weiterer biochemischer Marker für den Herzinfarkt wie z.B. das Myoglobin weitgehend obsolet. Insbesondere bei der großen Zahl von Patienten, die zum Infarktausschluss in die Notaufnahme kommen, sollte sich der Einsatz der neuen Testgeneration positiv auf die Verweildauer in der Notaufnahme auswirken. ■■

| www.unimedizin-mainz.de |

LIVE DABEI – PRÄKLINISCHES OPTISCHES IMAGING

Das molekulare Imaging erlaubt tiefe Einblicke in (patho)physiologische Prozesse.

Prof. Dr. Sven Danckwardt, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Centrum für Thrombose und Hämostase CTH, Universitätsmedizin Mainz



Molekulares optisches Imaging von in der Leber produzierten Gerinnungsfaktoren (S. Tokalov & S. Danckwardt, unpubliziert)

➤ Durch die Verwendung und Weiterentwicklung von immer spezifischeren Substraten können mittlerweile selbst molekulare Prozesse sichtbar gemacht werden, von denen man bis vor Kurzem noch gar nichts wusste.

Das Sichtbarmachen von molekularen Prozessen war bislang die Domäne der Mikroskopie. Sie hat nachhaltig dazu beigetragen, Vorgänge auf der zellulären und molekularen Ebene in immer höherer Auflösung zu visualisieren und zu charakterisieren. Seit Kurzem hat eine neue Technologie, das molekulare optische Imaging, die Bühne betreten, welche es möglich macht, diverse Prozesse in lebenden Organismen zu visualisieren und diese nicht invasiv „live“ nachzuverfolgen. Damit wird die klassische strukturell-morphologische Bildgebung durch funktionelle Komponenten bereichert, welche sogar die räumliche und zeitliche Auflösung molekularer Prozesse im Kontext eines lebenden Organismus ermöglichen.

Wie optisches Imaging funktioniert

Präklinisches optisches Imaging basiert auf der bildgebenden Darstellung Licht-emittierender molekularer Tracer oder Substrate oder auf genetisch veränderten Zelllinien und Organismen. Neben MRI, PET, SPECT und NMR können damit nicht-invasiv zelluläre und molekulare Prozesse in vivo sichtbar gemacht werden. Die Vorteile optischer Verfahren sind der vergleichsweise geringere technologische Aufwand zur Detektion von Signalen und damit verbunden die relativ viel geringeren Kosten. Eine weitere Besonderheit besteht darin, dass das gesamte Spektrum des sichtbaren Lichts zur Verfügung steht und durch die Auswahl entsprechender Filter-

Systeme gleichzeitig mehrere mit verschiedenen „Farbstoffen“ markierte Prozesse in lebenden Organismen sichtbar gemacht werden können (sog. „Multimodales Imaging“ oder „Multiplex Bildgebung“). Damit lassen sich z.B. funktionelle Beziehungen und deren Dynamik im Verlauf visualisieren – wie etwa Hypoxie und deren Einfluss auf die Neoangiogenese oder die Charakterisierung inflammatorischer Prozesse (Zytokinexpression, Chemotaxis, Migration) in Antwort auf den Aktivitätsstatus immunmodulatorischer Effektorzellen etcetera.

Für das optische Imaging kommen am häufigsten die Fluoreszenz oder Biolumineszenz als Signalquelle zur Anwendung (sog. Fluorescence- resp. Bioluminescence-Imaging, FLI und BLI). Detektiert wird das emittierte Licht durch eine hocheffiziente, signalverstärkende cooled Charge-coupled-device (CCD)-Kamera. Eine rasant steigende Zahl an Fluoreszenz-markierten Sonden steht auf dem Markt zur Anwendung bereit, Moleküle, die den metabolischen Zustand von Zellen, Organen und ganzen Organismen zu visualisieren erlauben – aber auch katalytische Aktivitäten, markierte Zellen, Antikörper und vieles andere mehr.

Damit lassen sich diverse Prozesse z.B. im kardiozirkulatorischen und vaskulären System (Ischämie, Vaskularisierung), Immunsystem/Inflammation, endokrinen System, Knochenstoffwechsel, aber auch Tumorstoffwechsel und Tumor-Wirt-Interaktion visualisieren. Auch Zellen und Bakterien auf Wanderschaft können sichtbar gemacht werden.

Die Biolumineszenz hingegen basiert auf der Umsetzung eines Licht-emittierenden Substrates durch ein nicht körpereigenes Enzym. Sie erfordert damit im Regelfall die Generierung transgener Zelllinien oder Organismen, welche die genetische

Information für das Licht-generierende Enzym tragen. Gleichzeitig besticht die BLI durch eine extrem hohe Sensitivität bei praktisch nicht vorhandenen Hintergrundsignalen. Aber auch weiterentwickelte Hybridsysteme wie der Biolumineszenz-Resonanz-Energie-Transfer (BRET) kommen bereits zur Anwendung, etwa um Protein-Protein-Interaktionen nicht-invasiv in vivo zu visualisieren wie etwa Rezeptor-Liganden-Interaktionen.

Schließlich können auch Radioisotope sichtbar gemacht werden (sog. Cerenkov luminescence Imaging, CLI). Die Modalität ist von großem Interesse, da die Verwendung von optischen Lumineszenz-Imaging-Geräten auch die für die klinische Diagnostik (alle PET-Radioisotope) und viele therapeutische zur Anwendung kommende Radionuklide zu visualisieren erlaubt. Die Vorteile liegen auf der Hand; damit können bereits zugelassene Radiotracer und therapeutische Substanzen zur bildgebenden Darstellung genutzt werden. Hinzu kommt, dass im Gegensatz zur PET und dem SPECT mittels der CLI sowohl beta+ als auch beta-Isotope detektiert werden können.

Optisches Imaging in der klinischen Anwendung

Optisches Imaging in der klinischen Anwendung verfolgt die Vision, zukünftig früher und spezifischer Erkrankungen zu erkennen. Viele der neueren Imaging-Substanzen weisen hohe spezifische Affinitäten zu etablierten Biomarkern auf (wie etwa Her2) und könnten so mit anderen bildgebenden Verfahren, der Diagnostik von weiteren Biomarkern und der modernen molekularen Analytik (DNA-Sequenzierung, Transkriptom-, Proteom- und Metabolanalytik etc.) zum Screening, der Diagnosestellung,

Verlaufskontrolle und Bewertung des Therapieerfolgs genutzt werden.

Darüber hinaus findet das optische Imaging in der pharmazeutischen Wirkstoffforschung Anwendung, etwa um pharmakokinetische und pharmakodynamische Prozesse zu visualisieren. Damit begegnet es einem der großen Herausforderungen in der Wirkstoffforschung, dem häufigen Fehlen objektiver molekularer Marker für die Beurteilung der Wirkung, Erforschung und Weiterentwicklung von Wirkstoffen und Arzneimitteln. In der biomedizinischen Forschung hat sich das molekulare optische Imaging längst verbreitet. Zum Beispiel hat das In-vivo-Imaging maßgeblich dazu beigetragen komplexe systemische Prozesse in der Inflammation, Angiogenese, Apoptose, Leukozyten-trafficking und Tumorgenese zu verstehen.

Optisches Imaging als Zukunftsmodell?

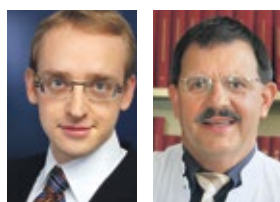
Die zukünftigen Herausforderungen werden darin bestehen, die noch bestehenden technischen Unzulänglichkeiten des In-vivo-Imaging zu meistern. Das Attraktive an den hier skizzierten Fortschritten des optischen Imagings besteht jedoch unzweifelhaft darin, dass eine Vielzahl der bereits entwickelten fluorophoren Substrate auch ex vivo angewendet und damit in der molekularen Diagnostik über bestehende Ansätze hinaus zukünftig Anwendung finden könnte. Die Chancen dieser interdisziplinären Technologie nutzbar zu machen, ist eines unserer großen Ziele in der Labormedizin. Erste Schritte, für die Blutgerinnung relevante Faktoren in Tiermodellen zu visualisieren, sind bereits gelungen (siehe Abb. 1). ➤

Literatur beim Autor.

| www.cth-mainz.de |

PATIENTENNAHE LABORDIAGNOSTIK (POCT) – EINE BESTANDSAUFNAHME

Labormedizinische Untersuchungsverfahren unterstützen in über 60% aller Erkrankungen entscheidend die Diagnosestellung durch den Arzt.

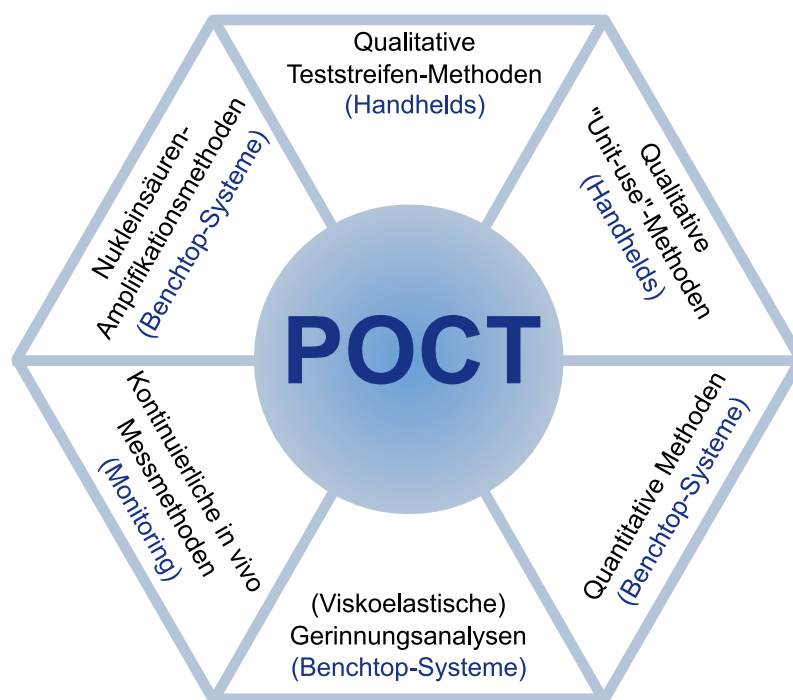


Dr. Andreas Bietenbeck und Prof. Dr. Peter B. Lippa, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München

Labormedizinische Analyseverfahren stellen daher eine unentbehrliche Säule im differentialdiagnostischen Prozess in der Klinik und bei niedergelassenen Ärzten dar.

Eine qualitativ hochwertige Labordiagnostik wird durch die Zentralisierung von Laborleistungen in überregionalen Laborarztpraxen bzw. in großen Krankenhauslaboratorien ermöglicht. Diametral zu dieser Effektivitätssteigerung der labormedizinischen Diagnostik ist in den letzten zwei Jahrzehnten ein Trend zu einer dezentralen Labordiagnostik (patientennahe Labordiagnostik, Point-of-care testing = POCT) direkt am Krankenbett, im Operationssaal, in der Ambulanz oder am Unfallort entstanden. Die DIN EN ISO 22870: 2006 Norm „Point of Care Testing (POCT) – Anforderungen an Qualität und Kompetenz“ definiert POCT als Untersuchung, die am Ort des Patienten oder in dessen Nähe durchgeführt wird, deren Ergebnis zu möglichen Veränderungen bei der Betreuung des Patienten führen kann.

Diese neue Facette der Labormedizin zeichnet sich durch eine Miniaturisierung der Geräte, eine Vereinfachung der Bedienung und durch die Nutzung moderner Informationstechnologien aus. Die derzeitige Verfügbarkeit von Analysengeräten, die für Vollblut als Probenmaterial ausgelegt sind, sowie deren einfache Handhabung ermöglichen eine Labordiagnostik durch dafür nicht speziell



Einsatzmöglichkeiten für POCT

ausgebildetes Pflegepersonal. Dabei ist unstrittig, dass POCT zu Verkürzung der Zeit zwischen Probennahme und Ausgabe des Analysenergebnisses („turn-around-time“) führen kann. Ob damit Vorteile für den Patienten generiert werden, ist derzeit noch Gegenstand von Studien. POCT ist jedoch nur sinnvoll, wenn aus den Ergebnissen unmittelbare therapeutische Entscheidungen abgeleitet werden.

Anwendungsfelder und Gerätekategorien

POCT wird in der Heilkunde in unterschiedlichen Anwendungsfeldern eingesetzt (siehe Tabelle). Darüber hi-

naus gibt es vielfältige Anwendungen außerhalb der klinischen Medizin, z. B. in der Veterinärmedizin, aber auch in der Apotheke oder beim Heilpraktiker, im Leistungssport, im Fitnessstudio oder auch in der Industrie.

Auf dem In-vitro-Diagnostikamarkt finden sich die unterschiedlichsten Geräte, von den kompakten „Handhelds“ bis zu den Tischgeräten, die komplizierte Analysensysteme für Küvettentests oder trägergebundene Verfahren darstellen. Das Methodenspektrum reicht von einfachen Teststreifen bis hin zu komplexen immunchemischen Analysen. Die folgenden Kategorien können für das POCT definiert werden (siehe auch Abb.):

- Qualitative Teststreifen-Methoden,
- Quantitative „Unit-use“-Methoden,
- Quantitative Methoden mittels Benchtop-Instrumenten,
- Viskoelastische Gerinnungsanalysen,
- Kontinuierliche Messmethoden,
- Nukleinsäuren-Amplifikationstests („NAAT“-Methoden).

Allgemeine analytische Prinzipien

Die POCT-Technologie hat – ausgehend von einfachen Handgeräten für die Blutglukosebestimmung und ersten Blutgasanalysatoren in den 1960er Jahren – die unterschiedlichsten Methodiken und Anwendungen hervorgebracht. Zuerst wurden sogenannte Schnelltests (z.B. Schwangerschaftstest) entwickelt, bei denen die Signalauslesung durch Ablesung mit dem bloßen Auge geschieht. Bei allen komplexeren Analysensystemen, die nach dem Biosensorprinzip arbeiten, wird das Signal durch einen Transducer ausgelesen und in ein elektrisches Signal umgewandelt.

Besonders bemerkenswert sind biospezifische Erkennungsschichten. Dabei handelt es sich häufig um immobilisierte Antikörper oder um Enzyme. Während die Antikörper durch Assoziation mit dem Analyten als biospezifische Erkennungsschicht fungieren (Beispiel Lateral-Flow Assay), wird bei den Enzymen meistens die katalytische Reaktion nach Zusatz von Substrat ausgenutzt. Als Beispiel sind hier die Glukosesensoren zu nennen. Bindungsproteine können als „recognition proteins“ bei vielen Applikationen eingesetzt werden. Besonderer Fokus wird zukünftig auf innovativen Biosensor-Transducertechnologien bei elektrochemischen und optischen Analysensystemen gelegt. Diese ermöglichen quantitative Bestimmungen von Einzelanalyten, aber auch zukünftig Multiplex-Testungen in menschlichen Untersuchungsmaterialien wie Blut, Urin, Punktaten oder Liquor cerebrospinalis. Viel Potential haben auch Tests, die durch die Detektion von Nukleinsäuren Erreger identifizieren. In diesen Systemen sind alle Schritte von der Probenaufbereitung, über die Amplifikation der Nukleinsäuren (PCR oder isothermale Amplifikationstechniken) bis zur Auswertung kompakt integriert. Diese Systeme liefern Ergebnisse in unge-

Im Krankenhaus	Außerhalb des Krankenhauses
Einsatzgebiet	Beim Notarzteinsatz (auch im Rahmen des Katastrophenschutzes oder im militärischen Bereich)
Intensivstation	Beim niedergelassenen Arzt (Praxis, Hausbesuche)
Operationssaal/Aufwachraum	Bei medizinischen Diensten
Kreißsaal/Neugeborenenstation	In der Sportmedizin
Lungenfunktionsuntersuchungen	In der ambulanten Pflege
Invasive Radiologie	Bei der Patientenselbstkontrolle (Plasma-Glukose, INR)
Notaufnahme	
Spezialambulanz	
Stationen mit Diabetikerbetreuung	
Einsatzkriterium	
Außerhalb der regulären Dienstzeit des Zentrallabors	
Krankenhäuser ohne eigenes Labor	

Anwendungsfelder für POCT

fähr einer Stunde und sind damit wesentlich schneller als konventionelle Blutkulturen.

Wirtschaftliche und organisatorische Aspekte der patientennahen Labordiagnostik

Wirtschaftlichkeit

Die POCT-Analytik ist – verglichen mit der Analytik im Zentrallabor – prinzipiell mit höheren Kosten verbunden. Dies ist jedoch im Einzelfall unter Berücksichtigung der Umsatzzahlen individuell zu überprüfen. Im Allgemeinen sind die höheren Kosten darauf zurückzuführen, dass die vorkonfektionierten Reagenzien kostenträchtig sind. Zudem sind die Vorhaltungskosten (Kapitalbindung durch Beschaffung und Wartung vieler Analysesysteme, Reagenzienbevorratung etc.) und die Kosten

für die IT-Einbindung in eine POCT-Koordination hoch. Dem gegenüber stehen Einsparungen durch höhere Geschwindigkeiten bei der Probenabarbeitung. POCT wird deshalb häufig mit „Lean Management“ in Verbindung gebracht. „Lean Management“ zielt darauf ab, möglichst verschwendungsfrei zu arbeiten. Insbesondere Wartezeiten und lange Transportwege tragen nichts zum Wohlergehen eines Patienten bei und können mit POCT reduziert werden. Ein weiteres Phänomen, das im Gesundheitswesen Ressourcen bindet, ist die sogenannte „Verborgene Fabrik“. Diese „Verborgene Fabrik“ entsteht, um Varianzen und Fehler aus vorausgegangenen Prozessschritten auszugleichen. Wenn eine Übermittlung eines Laborergebnis ungewöhnlich lange dauert, muss sich z.B. eine Pflegekraft telefonisch nach diesem Ergebnis im Labor er-

kundigen. Der Management-Ansatz „Six Sigma“ zielt darauf ab, diese verborgene Fabrik zu eliminieren. Dieses Vorgehen ergänzt sich mit „Lean Management“ und kann wie dieses durch den Einsatz von POCT, aber auch durch eine Optimierung der Prozesse im Zentrallabor erreicht werden.

Qualitätssicherung

Ein spezielles organisatorisches Problem stellt die Qualitätssicherung der Ergebnisse dar. Die Anwendung von POCT im Krankenhaus kann nur durch eine kompetente POCT-Koordinationsstelle zu qualitätsgesicherten Ergebnissen führen. Dabei ist der Anwender häufig auf die labormedizinische Beratung durch die POCT-Koordination angewiesen.

Zwar wird die technische Weiterentwicklung der Geräte wahrschein-

lich zu einer eingebauten, weitgehend automatischen Qualitätskontrolle führen, so dass die heute üblichen oder vorgeschriebenen Prozeduren für die interne Qualitätskontrolle vereinfacht werden. Vergrößern werden sich jedoch die Probleme bei der Anwendung durch unzureichend geschultes und überwacht Personal und insbesondere bei der Präanalytik (Vorbereitung des Patienten, korrekte Probenahme, Erkennung ungeeigneter Proben) und Postanalytik (Dokumentation, Datenschutz). Es ist eine wichtige Aufgabe der POCT-Koordination deutlich zu machen, dass eine POCT-Analytik, die den medizinischen Anforderungen entspricht, auch in der Zukunft mehr erfordert als nur zuverlässige Analysengeräte. ❖

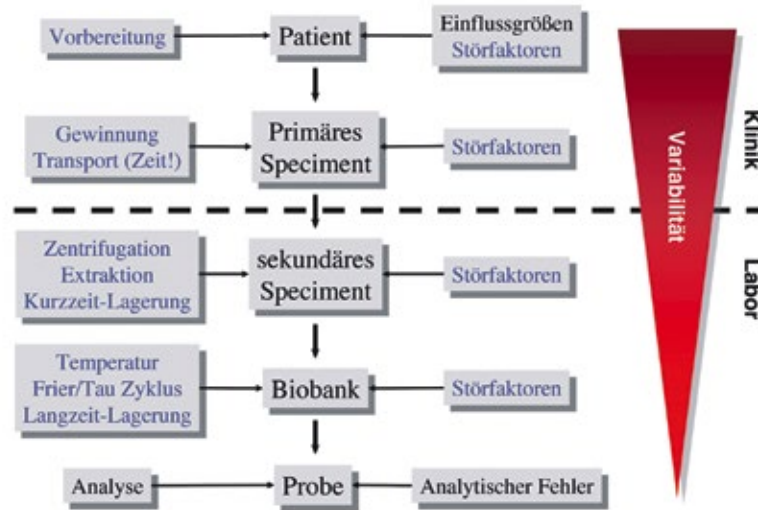
| www.mri.tum.de |

EINE FRAGE DER QUALITÄT – BIOBANKEN ALS MOTOR DER TRANSLATIONALEN FORSCHUNG

Biobanken gehören heute unumstritten zu den wichtigsten Ressourcen der medizinischen Forschung.



Prof. Dr. Peter Findeisen,
Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Mannheim



Prä-analytische Fehlerquellen. Ein Messergebnis wird von vielen Variablen beeinflusst. Insbesondere die präanalytischen Störfaktoren (blaue Schrift) können zu einer erheblichen Verfälschung von Ergebnissen führen.

❖ Dabei handelt es sich in erster Linie um Sammlungen von klinischem Probenmaterial wie etwa Blut, Liquor, Urin, Gewebe und Zellisolaten, die für wissenschaftliche Projekte angelegt wurden. Häufig sind Biomaterialbanken aus lokalen Materialsammlungen entstanden, die sich über eine sporadische Zusammenarbeit mit anderen Sammlungen und Wissenschaftlern mehr und mehr zu einer ausgewiesenen Biomaterialbank entwickelt haben. Zusammen mit dem klinischen Probenmaterial werden unter strikter Beachtung der Datenschutzaufgaben multimodale Patientendaten archiviert, die im Idealfall elektronisch verfügbar neben klinischen

Datenpunkten auch Dokumente der bildgebenden Verfahren sowie Studienergebnisse enthalten. Solche Biobanken ermöglichen es, Ursache und Verlauf von Krankheiten auf molekularer Ebene aufzuklären. Das bessere pathomechanistische Verständnis ist Grundlage für die Entwicklung neuer Diagnosestrategien sowie innovativer Therapieansätze. Folglich sind Biomaterialsammlungen insbesondere für die translationale Forschung von herausragender Bedeutung.

Im Rahmen der Entwicklung von Biomarkern lassen sich mehrere Phasen abgrenzen. In einer frühen „Entdeckungs-Phase“ erfolgt die Analyse an ausgewählten Proben zur Identifikation und Priorisierung von zahlreichen potentiellen Biomarker-Kandidaten. In der anschließenden „Bestätigungs-Phase“ wird die Konsistenz der Biomarkerkandidaten an kleineren Probensets mithilfe von Forschungsmethoden überprüft. In einer sich anschließenden „Validations-Phase“

wird die diagnostische Performance sowie der klinischer Nutzen der neuen Biomarker an einer Vielzahl von Proben in multizentrischen Studien untersucht. Hierfür ist auch eine entsprechende Methodenentwicklung erforderlich, um die Verfügbarkeit von routinetauglichen Messverfahren mit hoher Präzision und entsprechender Durchsatzfähigkeit zu gewährleisten. Die Entwicklung von Biomarkern ist heute allerdings nicht mehr ein linearer Prozess der kontinuierlich von der wissenschaftlichen Entdeckung bis zum fertigen Produkt fortschreitet. Vielmehr finden ständig zahlreiche Rückkopplungen sowie eine fortlaufende Überprüfung und Validation statt, was eine gut verfügbare Forschungsinfrastruktur voraussetzt. Folglich ist auch eine immer engeren Zusammenarbeit zwischen allen Stufen des Forschungsprozesses zu beobachten. Die Vernetzung von Grundlagenforschung mit anwendungsorientierter Forschung ist daher eine wichtige Voraussetzung für die translationale Medizin.

Der Zusammenschluss verschiedener Forschungsinstitutionen und Verbünde hat auf dem Gebiet der Biobanken zur Formation des Deutschen Biobanken-Registers geführt. Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) hat hierfür zusammen mit der TMF (Technologie- und Methodenplattform für die

vernetzte medizinische Forschung) ein Projektportal entwickelt, das für registrierte Nutzer unter www.biobanken.de verfügbar ist. Hier kann für zahlreiche Forschungsprojekte sowohl fall- als auch probenbezogen gesucht werden, um geeignetes Probenmaterial in der erforderlichen Menge und Qualität zusammenstellen zu können. Neben nationalen Zusammenschlüssen von Biobanken gibt es auch die Möglichkeit einer globalen Wissenschaftskooperation über internationale Verbundprojekte (z.B. <http://bbmri.eu/> oder <http://biospecimens.cancer.gov/>).

Das Qualitätsmanagement von Biobankproben ist dabei von herausragender Bedeutung, um die Validität der Untersuchungsergebnisse insbesondere in multizentrischen Verbundprojekten zu sichern. Tatsächlich ist die präanalytische Stabilität verschiedener analytischer Zielstrukturen aus klinischem Material sehr heterogen. Während die

Erbsubstanz DNA sehr stabil ist, sind Proteine und Metabolite oft ausgesprochen anfällig gegenüber präanalytischen Störfaktoren. Diese Störfaktoren führen zu einer Verfälschung von Analyseergebnissen. Sie entfalten ihre Wirkung in vitro und lassen sich durch die Verbesserung der Präanalytik eliminieren. Typische präanalytischen Variablen sind in der Abbildung dargestellt. Hierzu zählt insbesondere die Phase außerhalb des Labors, in der unterschiedliche Faktoren wie Transportbedingungen, Zeit und Temperatur auf den Qualitätszustand der Probe einwirken. In der Prozessierungsphase werden Proben etwa durch Zentrifugation systematisch aufbereitet und damit ebenfalls verändert. Schließlich beeinflussen in der Archivierungsphase der Einfriervorgang, die Lagertemperatur und die Anzahl der Frier-/Tau-Zyklen den Degradationszustand. Diese Einflüsse sind innerhalb derselben Biobank groß; zwischen Biobanken machen

sie die Vergleichbarkeit von Ergebnissen problematisch oder unmöglich. Zur Kontrolle und Qualitätssicherung werden bisher im Wesentlichen prozedurale und/oder technische Vorkehrungen getroffen, um die Degradation des Materials zu begrenzen. Hierzu zählen umfangreiche Harmonisierungen bei Protokollen und SOPs, Investitionen in Automation, Robotik, Cryo-Technologie und das Proben-tracking mittels intelligenter Röhrchensysteme. Trotzdem haben viele Biobanken überraschend niedrige oder unzureichend definierte Materialqualität, sodass trotz einer Vielzahl von existierenden Materialsammlungen tatsächlich ein Mangel an hochqualitativem Probenmaterial für Forschungszwecke besteht, wie eine vom National Cancer Institute (NCI) kürzlich durchgeführte Befragung von Wissenschaftlern belegt. Tatsächlich ist ein Bias der Probenqualität bei vergleichenden Untersuchungen zwischen verschiedenen Kollektiven eine der größten unerkannten Fehlerquellen in der Biomarker-Forschung. So ist etwa der Phosphorylierungsstatus von mTOR (mammalian target of rapamycin) in reseziertem Tumorgewebe ein wesentlicher Parameter einer individualisierten Therapieentscheidung. Allerdings führt eine unsachgemäße Lagerung der Gewebeproben zu einem veränderten Phosphorylierungsstatus, der die Therapieauswahl fehlerhaft beeinflusst. Auch in Serum- und Plasmaproben kommt es zu zeitabhängigen Degradationsprozessen von Proteinen und Peptiden. Für einzelne Molekülklassen der labordiagnostischen Analytik wie etwa Peptidhormone ist die präanalytische Instabilität schon lange bekannt und geeignete Stabilisierungsmaßnahmen sind in einem WHO-Dokument (Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations) im Einzelfall nachzuschlagen. Diese Empfehlungen aus dem Jahr 2002 basieren auf Beobachtungen mit konventionellen und schon lange etablierten Testver-

fahren wie etwa Immunoassays. Neuere Omics-Technologien wie etwa die Massenspektrometrie sind aufgrund ihrer Multiplex-Kapazität allerdings sehr viel besser in der Lage, den Decay-Prozess von Proben während der präanalytischen Phase zu erfassen. Insbesondere die Peptidprofile von Serumproben unterliegen aufgrund der inhärenten proteolytischen Aktivität einer exzessiven Dynamik. Die Missachtung dieser Tatsache hat in der Vergangenheit zur Identifikation von vielen falsch positiven Biomarkern geführt und den Ansatz des „Clinical Proteomic Profiling“ als diagnostisches Werkzeug nachhaltig diskreditiert.

Allerdings bietet der Decay von Peptiden auch einen interessanten Ansatz für das Monitoring der Probenqualität von Biobankproben. So kann der zeitabhängige Decay von Peptidfragmenten in künstlich gealterten Proben aufgezeichnet werden und als Klassifikationsgrundlage für Proben unbekannter präanalytischer Qualität dienen. Dabei ist zu beobachten, dass die Fragmentlänge der Peptide sich aufgrund der proteolytischen Aktivität der Proben bei verlängerter präanalytischer Phase zunehmend verkürzt. Neben Peptiden kommen noch weitere Qualitätsmarker wie beispielsweise translationale Modifikationen oder Metabolite in Betracht. Die systematische Identifikation von Decay-Markern wird eine analytischen Klassifikation von Proben ermöglichen und bei wissenschaftlichen Forschungsprojekten zur Vermeidung von Bias durch Ausschluss qualitativ minderwertiger Proben führen. So kann zukünftig einen wesentlichen Beitrag zur Qualitätssicherung von Biomaterialsammlungen geleistet werden, der neben analytischen Aspekten auch die Optimierung der Präanalytik für einzelne Biomarker gezielt ermöglicht. ■■

| <http://w3.umm.de>

STÄRKSTER WACHSTUMSMOTOR

Die Fachabteilung Life Science Research im VDGH stellte ihre Marktforschungsergebnisse für 2013 vor. Anhand der drei Leitpanels „Reagents and Consumables“, „Instruments“ und „Molecular Diagnostics“ wird die globale Wachstumsdynamik dieser Segmente seit dem 1. Quartal 2013 verglichen. Demnach hatte sich die Molecular Diagnostics mit Abstand

am positivsten entwickelt, Wachstum zwischen 12,8 und 24,9%, gefolgt von den Segmenten Instruments und Reagents/Consumables mit einem Wachstum zwischen 1,5 und 6,3%. Insgesamt war der Trend in allen Bereichen steigend.

| <http://sr.vdgh.de/marktdaten>

IMPRESSUM

Herausgeber:
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, GIT VERLAG

Publishing Director:
Steffen Ebert

Regional Commercial Director:
Dr. Katja Habermüller

Chefredakteurin: Ulrike Hoffrichter M. A.
Tel.: 06201/606-723, ulrike.hoffrichter@wiley.com

Verkaufsleiter: Dipl.-Kfm. Manfred Böhrler
Tel.: 06201/606-705, manfred.boehler@wiley.com

Redaktion:
Dr. Jutta Jessen

Tel.: 06201/606-726, jutta.jessen@wiley.com

Mediaberatung: Dipl.-Kfm. Manfred Böhrler
Tel.: 06201/606-705, manfred.boehler@wiley.com
Osman Bal, Tel.: 06201/606-374, osman.bal@wiley.com
Susanne Ney, Tel.: 06201/606-769, susanne.ney@wiley.com

Anzeigenvertretung: Dr. Michael Leising
Tel.: 03605/893-112, leising@leising-marketing.de

Redaktionsassistent: Christiane Rothermel
Tel.: 06201/606-746, christiane.rothermel@wiley.com

Herstellung: Christiane Potthast (Herstellung);
Kerstin Kunkel (Anzeigenverwaltung);
Ruth Herrmann (Satz, Layout);
Elli Palzer (Litho)

Sonderdrucke: Christiane Rothermel
Tel.: 06201/606-746, christiane.rothermel@wiley.com

Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, GIT VERLAG
Boschstraße 12, 69469 Weinheim,
Tel.: 06201/606-0, Fax: 06201/606-790,
mk@gitverlag.com, www.gitverlag.com

Bankkonten
Commerzbank AG, Mannheim
Konto-Nr.: 07 511 188 00, BLZ: 670 800 50
BIC: DRESDEFF670, IBAN: DE94 6708 0050 0751 1188 00
Druckauflage: 32.000 (2. Quartal 2014)

M&K kompakt ist ein Supplement von
Management & Krankenhaus



Originalarbeiten
Die namentlich gekennzeichneten Beiträge stehen in der Verantwortung des Autors. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung der Redaktion und mit Quellenangaben gestattet. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Abbildungen übernimmt der Verlag keine Haftung.

Dem Verlag ist das ausschließliche, räumlich, zeitlich und inhaltlich eingeschränkte Recht eingeräumt, das Werk/den redaktionellen Beitrag in unveränderter Form oder bearbeiteter Form für alle Zwecke beliebig oft selbst zu nutzen oder Unternehmen, zu denen gesellschaftsrechtliche Beteiligungen bestehen, sowie Dritten zur Nutzung zu übertragen. Dieses Nutzungsrecht bezieht sich sowohl auf Print- wie elektronische Medien unter Einschluss des Internets wie auch auf Datenbanken/Datenträger aller Art.

Alle etwaig in dieser Ausgabe genannten und/oder gezeigten Namen, Bezeichnungen oder Zeichen können Marken oder eingetragene Marken ihrer jeweiligen Eigentümer sein.

Druck: Druckzentrum Rhein Main GmbH & Co. KG,
Alexander-Fleming-Ring 2, 65428 Rüsselsheim
Printed in Germany

ISSN 0176-055 X

GIT VERLAG
A Wiley Brand

INDEX

Alere	7, 13
Berufsverband Deutscher Laborärzte	3
Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik	3
Bremer Zentrum für Laboratoriumsmedizin	16
Dachverband für Technologen/innen und Analytiker/innen in der Medizin Deutschland	3
Delab	17
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie + Laboratoriumsmedizin	3, 4, 15, 16
Fraunhofer Gesellschaft München	19
Keller Medical	13, 17
Klinikum Mannheim	11, 22
Klinikum Nürnberg	14
Klinikum rechts der Isar der Techn. Universität München	10
LADR Medizinisches Versorgungszentrum Bremen	16
MLL Münchner Leukämie Labor	6
R-Biopharm	6, 2, US
Referenzinstitut für Bioanalytik	4
Roche Diagnostics Deutschland	4, US
Städtische Kliniken Oldenburg	15
Städtisches Krankenhaus München-Bogenhausen	20
Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung	11
Universität Erlangen-Nürnberg	14
Universitätsklinikum Bonn	14
Universitätsklinikum des Saarlandes	14
Universitätsklinikum Magdeburg	18
Universitätsmedizin Mainz	8, 9
Verband der Diagnostica-Industrie	4, 12

DIE REVOLUTION DER GRIPPE-SCHNELLTESTS



Der Alere i Influenza A & B Test ermöglicht dem Arzt, mit einem schnellen und verlässlichen Testergebnis eine sichere Therapieentscheidung zu treffen, Antibiotika verantwortlich einzusetzen, um einer weiteren Ausbreitung der Grippe entgegenzuwirken.

Während der Grippewelle 2012/2013 gab es nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts in Deutschland 7,7 Mio. grippebedingte Arztbesuche mit 3,4 Mio. Krankschreibungen und damit den höchsten Wert innerhalb der letzten 10 Jahre. Die Krankheitsdauer liegt meist bei 5-7 Tagen; schwere Verläufe können durch Komplikationen und Risikofaktoren eine stationäre Behandlung im Krankenhaus zur Folge haben.

Schnelle und klare Diagnose für eine wirksame Therapie

Um eine Grippe schnell zu diagnostizieren, wurden bisher oft Antikörper-Schnelltests (z.B. BinaxNOW Influenza A&B) oder molekulare Nachweisverfahren wie Polymerase-Kettenreaktion (PCR) eingesetzt. Beide Verfahren haben ihre Stärken: Schnelltests ermöglichen mit hoher

Spezifität einen raschen und verlässlichen Nachweis der Grippeerreger. Die PCR hat durch die DNA-Amplifikationsreaktion eine höhere Sensitivität, benötigt jedoch eine laborbasierte Probenvorbereitung und teure Geräte wie Zentrifugen und Thermocycler. Die Ergebnisse der PCR sind für gewöhnlich erst nach mehreren Stunden verfügbar.

Da eine gezielte und wirksame Therapie früh nach Symptombeginn erfolgen sollte, ist eine schnelle und zuverlässige Diagnose von großem Vorteil für Patient und Arzt. Ein frühzeitiges Ergebnis reduziert darüber hinaus nicht nur teure Folgekosten für das Krankenhaus und letztlich auch für das Gesundheitssystem, sondern unterstützt auch den gewissenhaften Einsatz von Antibiotika, da sehr viel gezielter behandelt werden kann.

Alere i – das Beste aus beiden Welten

Der neue Grippe-Schnelltest Alere i Influenza A & B vereint die Stärken eines Antikörper-Schnelltests mit der hohen Sensitivität eines molekularen Labortests. Die neue Technologie der isothermen Nukleinsäureamplifikation des Alere i ermöglicht erstmalig, einen Grippe-Schnelltest direkt am Patienten durchzuführen – ohne zeitaufwendige Probenvorbereitung und teure Laborgeräte, mit der Qualität von PCR-Ergebnissen (verglichen mit Viruskultur).

Bei der isothermen Nukleinsäureamplifikation wird die DNA mithilfe molekularbiologischer Techniken und

von Enzymen bei konstanter Temperatur vervielfältigt, sodass die für die PCR charakteristischen Temperaturzyklen entfallen. Dadurch ist diese innovative Technologie schneller, benötigt weniger aufwendige Probenvorbereitung und führt in einem einfach anzuwendenden Verfahren zu vergleichbaren Ergebnissen. Diese Vorteile gegenüber der klassischen PCR machen die isotherme Nukleinsäureamplifikation zu einem idealen Verfahren für den schnellen und zuverlässigen Nachweis von Infektionserregern.

Weitere Alere i Tests wie Strep A, RSV, Norovirus und Chlamydien/Gonokokken sind derzeit in Entwicklung. Mit dem Launch des Alere i baut Alere seine starke Position als weltweit führender Anbieter von Lösungen für die schnelle Diagnostik von Infektionskrankheiten weiter aus.

Alere GmbH, Köln
Tel.: 0221/27143-0
www.alere.com



Das neue Gesicht der PT/INR-Messung

Ein innovatives Küvettendesign mit doppelten Messkanälen, Del-tacheck und integrierten Qualitätskontrollen ist die Grundlage für eine exzellente Genauigkeit und Präzision. Die bequeme Handhabung, wie z.B. der selbstfüllende Probenschacht, der integrierte Netzwerkanschluss und das ausgeklügelte Qualitätsmanagement machen das ProTime InRhythm zu einem idealen System für Klinik und Praxis, über all dort, wo der INR-Level der Patienten zuverlässig bestimmt und die individuelle Therapie optimiert werden muss – schnell und ohne lange Wartezeit.



PROTIME
InRhythm™

KM Keller Medical

Keller Medical GmbH - Wiesbadener Weg 2A - 65812 Bad Soden
Tel.: 06196.561630 - Fax: 06196.5616319 - info@keller-medical.de - www.keller-medical.de

NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN

Neurodegenerative Erkrankungen stellen aufgrund des demografischen Wandels eine Herausforderung für das Gesundheitssystem dar.



Dr. Michael Drey, M.Sc., Universität Erlangen-Nürnberg, Prof. Dr. Klaus Faßbender, Universitätsklinikum des Saarlandes, Prof. Dr. Dieter Lütjohann, Universitätsklinikum Bonn, und Prof. Dr. Thomas Bertsch, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg

■ Im Rahmen der Jahrestagung der DGKL 2014 findet ein Symposium zu dieser Thematik unter der Moderation von Prof. Thomas Bertsch statt in dem verschiedene Mechanismen der Neurodegeneration vorgestellt werden, deren Kenntnis die Voraussetzung für eine rationale Prävention, Diagnostik und Therapie darstellen.

Die Bedeutung der Neuroinflammation beim Morbus Alzheimer, einer wichtigen neurodegenerativen Erkrankung, steht im Mittelpunkt des Vortrags von Prof. Klaus Faßbender. Während der „Mainstream“ der Alzheimer-Forschung sich auf die Bedeutung der Neuronen fokussiert, werden Mikrogliazellen, die mononukleären Phagozyten des Gehirns, trotz der Beobachtung der Akkumulation dieser Zellen an den Plaques bereits vor mehr als 100 Jahren durch Alois Alzheimer erst in den letzten Jahren beachtet. So wurde gezeigt, dass Mikroglia nach Stimulation mit Amyloid Peptid – einer Ablagerung im Gehirn von Alzheimerkranken – äußerst toxische Mediatoren wie freie Sauerstoffradikale, Stickoxyd, proteolytische Enzyme oder proinflammatorische Zytokine freisetzen. Allerdings ist die Ursache der entzündlichen

Aktivierung von Mikroglia durch Amyloid Peptid unklar. Eigene Untersuchungen zeigten die Bedeutung von Rezeptoren der angeborenen Immunität, wie dem LPS-Rezeptor CD14, den Toll-like Rezeptoren 2 und 4, sowie verwandte Rezeptoren in der Aktivierung dieser Entzündungszellen des Gehirns. Als Signalweg spielt hierbei MyD88 eine Schlüsselrolle. Diese Rezeptoren dienen ursprünglich der Erkennung von mikrobiellen Bestandteilen, scheinen allerdings – im Sinne einer „strukturellen Mimikry“ – eine entzündliche Antwort der Mikroglia auslösen zu können, welche im Laufe von Monaten und Jahren zur chronischen Neurodegeneration und Symptomatik dieser Krankheit beitragen könnte.

Beteiligung des Cholesterins beim M. Alzheimer

Mit der Beteiligung des Cholesterins beim Morbus Alzheimer befasst sich Prof. Dieter Lütjohann. Cholesterin ist eine essenzielle Komponente sowohl des peripheren als auch des zentralen Nervensystems. Nahezu 25 % des gesamten Gehaltes an freiem Cholesterin beim Menschen ist im Gehirn lokalisiert, wo es fast ausschließlich in situ produziert wird. Im Gegensatz zu ihrem Vorläufermolekül, dem Cholesterin, sind zwei der Seitenketten-oxidierten Metabolite in der Lage, die für Cholesterin selbst undurchlässige Bluthirnschranke zu überwinden. Es gibt einen kon-

zentrationabhängigen Fluss von 24S-Hydroxycholesterin vom Gehirn in die Peripherie, welches für die Elimination überschüssigen Cholesterins zur Bewahrung des Gleichgewichtes von höchster Bedeutung ist. Der gegenläufige Fluss des 27-Hydroxycholesterins aus der Peripherie ins Gehirn reguliert dort wiederum eine Anzahl von Schlüsselenzymen. Neurodegenerative Prozesse sind generell mit Störungen im Cholesterinmetabolismus assoziiert. Das Vorliegen mindestens eines Epsilon-4-Allels des Cholesterintransporters Apolipoprotein E sowie die Hypercholesterinämie gelten als Risikofaktoren für die Entstehung von Alzheimer.

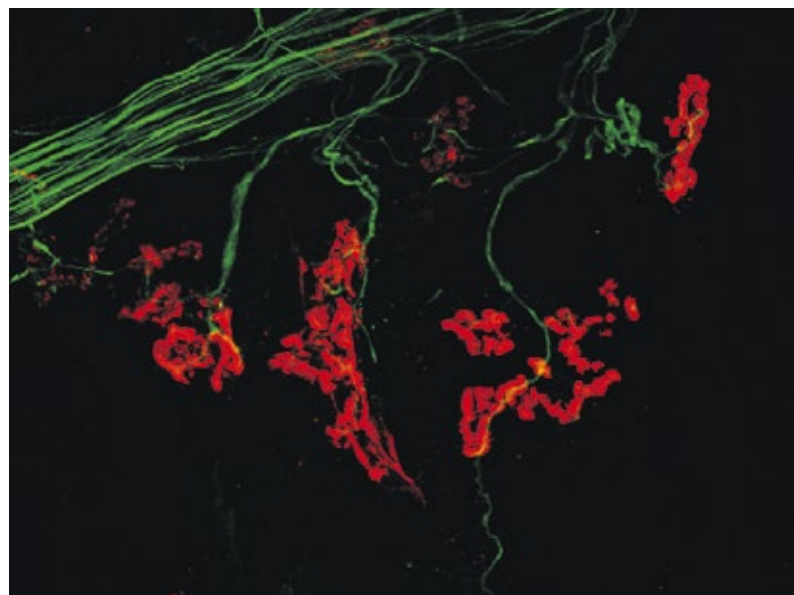
In-vitro-Experimente zeigten, dass eine erhöhte Konzentration von 27-Hydroxycholesterin die Beta-Amyloid-Produktion in neuronalen Zellen steigert. Dies mag die Verbindung zwischen Hypercholesterinämie und Alzheimer-Pathologie erklären. Hohe Cholesterinkonzentrationen im Blut korrelieren mit einem erhöhten Gehalt an 27-Hydroxycholesterin. Auf der anderen Seite kontrolliert die Prozessierung des Amyloid-Vorstufenproteins die Gehalte einiger Lipide. In Humanstudien konnte die Beziehung zwischen der zerebralen und extrazerebralen Cholesterinsynthese, des Cholesterinmetabolismus und der Alzheimer-Pathologie, reflektiert durch Blut- und Liquor-Marker wie Abeta 40/42 und phosphoryliertem Tau, deutlich herausgestellt werden. Weiterhin wird die Möglichkeit

diskutiert, dass Hemmer der Cholesterinbiosynthese die Prävalenz der Alzheimerkrankheit reduzieren können. Somit scheinen Störungen der Cholesterinbiosynthese und des Cholesterinmetabolismus im zentralen Nervensystem, die bei Vorliegen der Krankheit beschrieben werden, sowohl eine Konsequenz des neurodegenerativen Prozesses als auch ein Beitrag zur Pathogenese zu sein.

Altersassoziierter Muskelschwund

Das Krankheitsbild der Sarkopenie wird unter dem Aspekt der Neurodegeneration von Dr. Michael Drey dargestellt. Der altersassoziierte Muskelschwund, auch als Sarkopenie bezeichnet, stellt eine der größten Herausforderungen der modernen Altersmedizin dar. Aufgrund der hohen Prävalenz der Sarkopenie unter der älteren Bevölkerung und der bedeutsamen Folgen bzgl. der Einschränkungen in der Mobilität und Selbstständigkeit bis hin zu erhöhter Morbidität und Mortalität, besteht ein hohes Interesse an der Aufklärung der Pathophysiologie und Entwicklung von Therapiemöglichkeiten. Gegenwärtig wird eine multifaktorielle Genese diskutiert. Dabei spielen veränderte Hormonspiegel, eine chronische Entzündung, Mangelernährung und reduzierte körperliche Aktivität eine Rolle. Inwieweit die Neurodegeneration im Rahmen der neuromuskulären Übertragung zur Entstehung des Muskelschwundes beiträgt, ist bisher wenig erforscht. Eigene Arbeiten beschäftigen sich in diesem Zusammenhang mit dem Verlust von Motoneuronen einerseits und der Degeneration der neuromuskulären Endplatte andererseits. Mithilfe einer elektrophysiologischen Technik (MUNIX – Motor unit number index) konnte gezeigt werden, dass eine niedrige Anzahl von Motoneuronen mit dem Auftreten von Sarkopenie einhergeht. Des Weiteren konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass durch Inaktivierung von Agrin, ein Proteoglykan der Motoneuronen, eine Degeneration der neuromuskulären Endplatte erzeugt werden kann. Die durch Degeneration der neuromuskulären Endplatte entstehende Sarkopenie scheint im Tiermodell durch Substitution von Agrin reversibel zu sein. An der Übertragung dieser Tiermodellendaten auf den Menschen wird derzeit gearbeitet. ■

| www.klinikum-nuernberg.de |



Immunhistologische Färbung der neuromuskulären Endplatten (rot) und der zugehörigen Neurofilamente (grün) aus einem tierexperimentellen Sarkopeniemodell in der Maus. Bei einem Teil der Patienten mit altersbedingter Sarkopenie ist der Muskelschwund möglicherweise auf einen Verlust der neuromuskulären Endplatten zurückzuführen. Bild: Dr. Stefan Hettwer, Neurotune, Schlieren, CH

PÄDIATRISCHE LABORATORIUMSMEDIZIN

Warum Pädiatrische Laboratoriumsmedizin? Die Frage beantwortet sich mit der für Kinderärzte seit jeher geltenden Basiswahrheit: Kinder sind nicht einfach kleine Erwachsene, vor allem dann, wenn sie als Patienten zu uns kommen.



Prof. Dr. Dr. Klaus P. Kohse, Institut für Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie, Klinikum Oldenburg, Medizinischer Campus der Universität Oldenburg

■ Im Gegenteil, pädiatrische Patienten stellen eine große Gruppe mit sehr speziellen Problemen dar, nicht zuletzt bei der Präanalytik, Analytik und Postanalytik laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Die Lebensphasen in der Entwicklung eines Kindes vom Mutterleib über die Perinatalperiode, das Säuglings- und Kleinkindalter bis zur Pubertät und in das junge Erwachsenenalter hinein sind mit einer Vielzahl von signifikanten physiologischen Veränderungen des Organismus verbunden, die sich naturgemäß auch mehr oder weniger deutlich in der Zusammensetzung des Blutes und aller anderen Körpermaterialien widerspiegeln, die wir in unseren Laboratorien untersuchen. Als Beispiel sei ein Frühgeborenes mit einem heute durchaus nicht mehr ungewöhnlichen Geburtsgewicht von 1.000 g genannt, das auf einer Neonatal-Intensivstation behandelt wird. Das gesamte Blutvolumen dieses Kindes beträgt nur ca. 80 ml. Werden ihm in der Perinatalperiode täglich mehrfach Blutproben entnommen, so ist selbst bei der Verwendung jeweils kleinster Probenvolumina nach wenigen Tagen eine Erythrozytentransfusion erforderlich, wenn das Gesamtvolumen aller Probenahmen nur 8 ml beträgt. Folglich sind in unseren Laboratorien spezielle analytische Techniken zwingend erforderlich, die mit minimalen Probenvolumina eine zuverlässige Diagnostik ermög-



lichen. Einer neueren Entwicklung in den Strukturen der Laboratoriumsmedizin gilt es Rechnung zu tragen: Existierten in früheren Jahrzehnten oftmals in jeder klinischen Abteilung und somit auch in den Kinderkliniken eines großen Krankenhauses separate Laboratorien, so ist seit einigen Jahren im Zuge der Konsolidierung eine Integration auch von pädiatrischen Speziallaboratorien in die Zentrallaboratorien zu beobachten. Daher ist die gründliche Kenntnis der Besonderheiten der pädiatrischen Laboratoriumsmedizin für alle im Fach Tätigen eine unverzichtbare Selbstverständlichkeit und muss ihren Platz in der wissenschaftlichen und klinischen Weiterbildung einnehmen.

Das große Gebiet der Diagnostik der angeborenen Stoffwechselerkrankungen betrifft nahezu ausschließlich die pädiatrische Population. Gerade bei diesem Patientenkollektiv spielt die Laboratoriumsmedizin eine zentrale Rolle für die Diagnose und die Verlaufskontrolle. In spezialisierten Zentren werden intensive Untersuchungen des Genoms, Proteoms und Metaboloms mit den heute zur Verfügung stehenden hochempfindlichen molekularbiologischen und massenspektrometrischen Methoden durchgeführt, deren Standardisierung allerdings teilweise erst am Anfang steht. Hier liegt eine der großen Herausforderungen in der pädiatrischen Laboratoriumsmedizin.

Für die tägliche Praxis im „pädiatrischen Routinelaboratorium“ stellen korrekte alters-, entwicklungs- und geschlechtsbezogene Referenzintervalle klinisch-chemischer und anderer Kenngrößen für Kinder und Jugendliche eine zentrale Frage von höchster Relevanz dar. In noch viel größerem Umfang als bei der „Erwachsenen-Laboratoriumsmedizin“ herrscht hier jedoch weitgehend große Unsicherheit.

Zwar liegen zahlreiche Publikationen zu diesem Thema vor, sie beziehen sich jedoch oft auf lang nicht mehr in Gebrauch befindliche Methoden, oder die Kollektive waren nur ungenau charakterisiert worden. Klassische Beispiele wie Altersabhängigkeit der Bilirubin-Konzentration oder der Aktivität der alkalischen Phosphatase sind grundsätzlich bekannt, Genaueres ist aber oft nicht zu finden.

Seit einiger Zeit existieren regionale Gruppen innerhalb der IFCC, z.B. in der DGKL, aber auch in den Nord-europäischen Staaten Dänemark, Schweden, Norwegen, Island und Finnland (Projekt „NORCHILD“), die sich bei der Erstellung von pädiatrischen Referenzintervallen engagieren. In Deutschland wurden mit der vom Robert-Koch-Institut durchgeführten Kinder- und Jugend-Gesundheitsstudie (KIGSS-Projekt, www.kiggs.de) Ergebnisse von Laboratoriumsuntersuchungen bei 18.000 Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahren mit jeweils 1.000 Kindern pro Altersgruppe erhalten, deren Gesundheitszustand sorgfältig charakterisiert wurde. Diese Daten sind bereits ausgewertet und können somit in die Erstellung von validen Referenzbereichen einmünden. Die AACC hat in ihrer „Division on Pediatric and Maternal-Fetal Clinical Chemistry“ ein Projekt zur Erstellung von pädiatrischen Referenzbereichen ins Leben gerufen (www.aacc.org/AACC/members/divisions/pediatrics/). Darüber hinaus kann zukünftig ein großer Datenschatz zur Erstellung von Referenzintervallen aus der unlängst begonnenen longitudinalen Kinder- und Jugend-Gesundheitsstudie in den USA erwartet werden (www.nationalchildrensstudy.gov/). Nicht zuletzt ist die kanadische „CALIPER“-Studie zu erwähnen, aus der bereits etliche Publikationen zu pädiatrischen Referenzintervallen hervorgegangen

sind (www.caliperdatabase.com). Die vor einigen Jahren gegründete „Task Force Pediatric Laboratory Medicine“ der IFCC („Laboratoriumsdiagnostik-Management von Patienten von der Geburt bis zur Adoleszenz“) hat die Aufgabe, die Aktivitäten innerhalb der Scientific Division, die sich mit der Etablierung von Referenzintervallen beschäftigen, zu koordinieren, zu fördern und weiterzuentwickeln.

Im Jahr 1980 kamen in Jerusalem zum ersten Mal mit den Besonderheiten der laboratoriumsmedizinischen Versorgung von pädiatrischen Patienten vertraute Spezialisten aus aller Welt zusammen, um die besonderen Aspekte dieses Themas zu diskutieren. Damit wurde die bis heute anhaltende Serie der „Internationalen Kongresse für Pädiatrische Laboratoriumsmedizin“ (ICPLM) gestartet, die in dreijährigen Rhythmus veranstaltet werden und die in diesem Jahr mit dem dreizehnten Kongress in Istanbul einen weiteren Erfolg verzeichnen konnte. Die Kongresse sind bis heute u.a. auch wegen der im Gegensatz zu den großen internationalen Kongressen relativ kleinen Anzahl von Teilnehmern sehr erfolgreich, was einen sehr intensiven persönlichen Erfahrungsaustausch ermöglicht. Da die Task Force „Pediatric Laboratory Medicine“ eine Einrichtung der IFCC ist, wird die grundsätzliche Philosophie vertreten, diese Kongresse immer als Satellitensymposium zu den Internationalen Kongressen für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der IFCC zu veranstalten. Somit wird der nächste ICPLM vom 20.–22. Oktober 2017 stattfinden, unmittelbar vor der IFCC WorldLab in Durban (Südafrika). Publikationen der Aktivitäten der Task Force in den Publikationsorganen der IFCC oder der Mitgliedsgesellschaften werden dazu beitragen, das Wissen um die Institutionen, in denen pädiatrische Laboratoriumsmedizin einen Schwerpunkt darstellt, und um die Wissenschaftler, die sich besonders engagieren, weltweit zu verbreiten. Eine internationale Datenbasis der Pädiatrischen Laboratoriumsmedizin wird auf diese Weise entstehen, in der interessierte Mitglieder durch Kontaktaufnahme mit Spezialisten im Gebiet die Antworten auf Fragestellungen erhalten, die in der täglichen Arbeit für unsere kleinen Patienten auftreten. ■■

| www.klinikum-oldenburg.de |

GESUNDHEIT 2.0 – EFFIZIENZ UND QUALITÄT IM INTERNET

Das Internet ist eine wichtige Quelle für Gesundheitsinformationen sowohl für private als auch professionelle Nutzer und wird in der Ausbildung von Studierenden der Medizin und für die Fortbildung von Ärzten immer wichtiger.



Prof. Dr. Mariam Klouche, Bremer Zentrum für Laboratoriumsmedizin und LADR Medizinisches Versorgungszentrum Bremen

➤ Aufgrund der schnellen, kostengünstigen Publikation und der enormen Verbreitung im Internet werden zuverlässige und valide Instrumente, mit denen vertrauenswürdige Online-Gesundheitsinformationen lokalisiert werden können, immer wichtiger.

Großangelegte Pädagogik – massive open online courses (MOOCs)

Vor drei Jahren wurde erstmals ein kostenloser massive-open-online-Kurs für künstliche Intelligenz weltweit von 23.000 Studierenden besucht und erfolgreich abgeschlossen. Seither hat das Angebot von MOOCs auch im Gesundheitssektor massiv zugenommen. Massive open online courses sind Internet-basierte interaktive Lehrprogramme, mittels derer eine unbegrenzte Anzahl Nutzer unter Verwendung typischer Prinzipien der Kommunikation sozialer Netzwerke simultan unterrichtet werden können. Als offene Informationsquellen sind sie durch sich laufend fortentwickelnde Curricula unter Verwendung frei zugänglicher Software gekennzeichnet. Vor allem die Inkorporation pädagogischer Konzepte der Wissensvermittlung unterscheidet die massive open online courses von den klassischen Online-Lernformaten wie z.B. statischen Webinaren oder

hochgeladenen Vorlesungen. Diese pädagogische Form des e-learning hat das Potential, Millionen von Nutzern weltweit zu erreichen, und ist gerade für Ressourcen-schwache Länder sehr effizient, da sie einen parallelen Unterricht für heterogene Nutzer erlaubt und so höhere Bildung leichter zugänglich und verständlich macht.

Kontinuierliche hoch qualifizierte Fortbildung über Online-CME-Angebote

In Europa und teilweise auch in anderen Ländern ist eine kontinuierliche Fortbildung von Fachärzten für die Ausübung der ärztlichen Tätigkeit für gesetzlich Krankenversicherte vorgeschrieben. In Deutschland müssen Fachärzte alle fünf Jahre 250 Continuous-medical-education (CME)-Fortbildungspunkte nachweisen. Ein wichtiger Teil dieser Qualifikation wird über die Nutzung hoch qualifizierter von den jeweiligen Landesärztekammern anerkannter Online-CME-Fortbildungen erzielt. Auf europäischer Ebene bietet der European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) seit 2009 auch eine übergreifende Akkreditierung von e-learning-Materialien für die kontinuierliche ärztliche Fortbildung in Europa an. Das Deutsche Ärzteblatt, als Organ der Ärzteschaft Deutschlands, publiziert seit 10 Jahren wöchentlich Online-CME-Fortbildungen für Ärzte, an denen sie online über ihre lebenslange Arztnummer teilnehmen können. Jede Woche arbeiten zwischen 15.000 und 20.000 Ärzten – ein Viertel der Deutschen Ärzteschaft – mit diesem Online-CME-Fortbildungsangebot. Die Gruppe der 50- bis 60-jährigen macht mit ca. 42 % den höchsten Nutzeranteil aus. Die Analyse des Nutzerprofils zeigt außerdem, dass diese zertifizierte Online-Fortbildung zu einem großen Teil auch von jüngeren Ärzten in der Weiterbildung geschätzt und genutzt wird, für die noch keine Fortbildungsverpflichtung besteht. Auch die besonders hohe Nutzung nachts und an Feiertagen belegt die hohe Akzeptanz der Online-Fortbildungsangebote des Deutschen Ärzteblatts, die eine unverzichtbare wertvolle Säule der kontinuierlichen ärztlichen Qualifikation in Deutschland und im deutschsprachigen Raum bilden.

Zertifikat	Qualitätsprüfung
HON-Code 	Health on the Net Foundation http://www.hon.ch
Qualitätskriterien	Inhalt der Prüfung
Sachverständigkeit	Angabe der Qualifikation der Verfasser
Komplementarität	Information zur Unterstützung, nicht als Ersatz der Ärztin/Arzt-Patient-Beziehung
Datenschutz	Einhaltung des Datenschutzes und der Vertraulichkeit der Daten der Webseitenbesucher
Zuordnung	Angaben der Quellen der Informationen und des Datums medizinischer/ gesundheitsbezogener Seiten
Belegbarkeit	Angaben zu Nutzen und Effizienz müssen belegt werden
Transparenz	Zugängliche Darstellung, genauer E-Mail-Kontakt der verantwortlichen natürlichen Person
Offenlegung der Finanzierung	Angabe der Finanzierungsquellen
Werbepolitik	Werbeinhalt muss klar von redaktionellem Inhalt unterschieden werden

Kriterien der Qualitätssicherung von medizinischen Informationen im Internet über die Health on the Net Foundation mit HON-Code-Qualitätszertifikat

Qualitätszertifikate für e-health-Gesundheitswebseiten

Eine Vielzahl von Webseiten bietet Gesundheitsinformationen, deren Qualität und Inhalte außerordentlich heterogen sind. Mit dem e-health code of ethics sind Empfehlungen und Qualitätskriterien für gesundheitsbezogene Webseiten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Europäischen Kommission publiziert, deren Umsetzung aber nicht geprüft wird. Aus diesem Grund sind Initiativen entstanden, die die Qualität der angebotenen Gesundheitsseiten auf freiwilliger Basis prüfen und zum Schutz der Nutzer online Zertifikate vergeben. Eine der am längsten bestehenden und wichtigsten Einrichtungen ist dabei die Health on the Net (HON) Foundation mit Sitz in Genf, die einen ethischen Verhaltenscodex für medizinische Informationen im Internet auf der Basis von acht Kriterien prüft und das HON-Code-Zertifikat vergibt (Tabelle). Das HON-Code-Qualitätssiegel ist zeitlich befristet, die Qualitätskriterien werden regelmäßig überprüft, sodass für den Nutzer ein regelmäßig aktualisierter Qualitätsstandard der Gesundheitswebseite sichergestellt ist. Gegenwärtig sind mehr als 7.000 Webseiten in über 100 Ländern mit dem HON-Code

zertifiziert. Weitere Bewertungswerkzeuge für Gesundheitsinformationen im Internet umfassen Patienteninformationen, z.B. DISCERN-Qualitätskriterien, die Europäischen Kriterien für medizinische Informationen für Patienten (TNO EN15606 Report) sowie das Europäische Qualitätssiegel MedCERTAIN (Rating of Trustworthy and Assessed Health Information on the Net) mit der MedPICS Certification.

Online-Ratgeber für das Selbst-Management von Patienten

Die veränderten Gesundheitsstrukturen bedingen, dass Patienten in zunehmendem Maße in ihre Therapieüberwachung eingebunden werden und ein Selbst-Management auf der Basis informierter medizinischer Entscheidungen durchführen müssen. Dies betrifft insbesondere chronisch Kranke, wie z.B. Typ-II-Diabetiker, aber auch Patienten, die vorübergehend ihre Medikamenteneinnahme z.B. bei Gerinnungshemmender Therapie steuern müssen. Gerade für Patienten, aber auch für die Gesundheitsfachberufe bietet das Informationsportal für Laboruntersuchungen und deren Anwendung für die Diagnose von Erkrankungen, die Therapieüberwachung und die Prävention

www.labtestsonline.de der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin eine zuverlässige, von Health-EU und HON-Code zertifizierte Quelle (Abb.). Eine Analyse von mehr als 40 Gesundheits-Webseiten zu Diabetes zeigte, dass die Portale mit einem Hon-Code Zertifikat aufgrund der geprüften Nutzerfreundlichkeit und formalen Qualität die höchsten Zugriffe hatten. Die meisten Webseiten bieten allerdings lediglich grundlegende Informationen, aber keine Unterstützung bei medizinischer Entscheidungsfindung.

Für die Zukunft sind „next generation“-Instrumente mit intelligenten wissensbasierten Kapazitäten

erforderlich, die es erlauben werden, hochwertige und zuverlässige Gesundheitsinformationen im Internet aktiv und positiv über Metadaten zu identifizieren. Mithilfe von Metadaten lassen sich semantische Netzwerke entwickeln, die über intelligente Software ein schnelles Roaming über Webseiten und eine Lokalisation nach Qualitätskriterien erlauben. Dazu können individualisierte Werkzeuge wie Nutzer-seitige Ratgebersysteme und intelligente Agenten für die unterschiedlichen Informationsbedürfnisse von Laien und Fachleuten beitragen. ■■

| www.laborzentrum-bremen.de |



Labtestsonline – ein frei zugängliches Portal für Patienten, Tätige im Gesundheitswesen und Ärzte mit verständlichen und praxisorientierten Informationen zu Laboruntersuchungen von A bis Z und deren Anwendung zur Erkennung von Erkrankungen, zur Therapiekontrolle und Prävention



DAS NEUE GESICHT IN DER PT/INR-MESSUNG

ITC's ProTime InRhythm System, die neue Generation in der POC-PT/INR-Messung, kombiniert Präzision einer Laboranalyse mit der einfachen und bequemen Handhabung eines POCT-Systems. Es ist ideal für Praxis und Klinik, überall dort, wo der INR der Patienten zuverlässig bestimmt und die individuelle Therapie optimiert werden muss.

Das moderne Küvettendesign mit doppelten Messkanälen, Deltacheck und integrierten Qualitätskontrollen ist die Grundlage für eine exzellente Genauigkeit, auch im hohen INR-Bereich. Eine kleine Probenmenge (~ 13 µl) wird direkt vom Finger in

die Küvette eingezogen, das geschlossene System verringert Kontamination. Die Gerinnselerkennung erfolgt druckgesteuert.

Das ProTime InRhythm mit seinem einfachen, ergonomischen Design fördert den Bedienkomfort. Der farbige Touchscreen arbeitet mit großen Symbolen und ist für Rechts- und Linkshänder geeignet. Es gibt neben dem integrierten LAN-Port (POCT-1A-Protokoll) einen USB-Anschluss für Drucker oder PC. Rilibäk-konformes Qualitätsmanagement mit mehrstufigen Kontrollen ist selbstverständlich.

| www.keller-medical.de |

Termin:

Unter der wissenschaftlichen Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Lothar Thomas, Universitätsklinikum Ffm. veranstaltet DELAB die Fortbildungsreihe

DIAGNOSE+LABOR

Review – für Labor und Klinik

Zielgruppe:

FACHÄRZTE, WEITERBILDUNGSASSISTENTEN UND MEDIZINISCH-TECHNISCHE ASSISTENZBERUFE

Fortbildungsinhalte:

Namhafte Fachkollegen aus der Klinik und Labormedizin referieren praxisorientiert über Neuheiten, labordiagnostische Methoden und klinische Relevanz. Dazu gehören u. a. Informationen zu neuem Grundlagenwissen, Diagnosen/Differentialdiagnosen, Fallbeispiele, Untersuchungsmethoden, Referenzbereichen, Bewertung und Befundung.

Die Zusammenführung der wesentlichen und zutreffenden Aussagen in Reviews ist für den in der Breitenmedizin Tätigen von besonderer Bedeutung und Wert.

CME-Punkte:

Die „Akademie für Ärztliche Fortbildung Rheinland-Pfalz“ zertifiziert diese Fortbildungsreihe in der Regel mit 14 Fortbildungspunkten.

1. TERMIN: 07./08.11.2014

Ausführliches Programm und Anmeldung. www.DELAB.de/
Fragen bitte richten an info@delab-net.de

RATIONELLE DIAGNOSTIK VON LIPIDSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

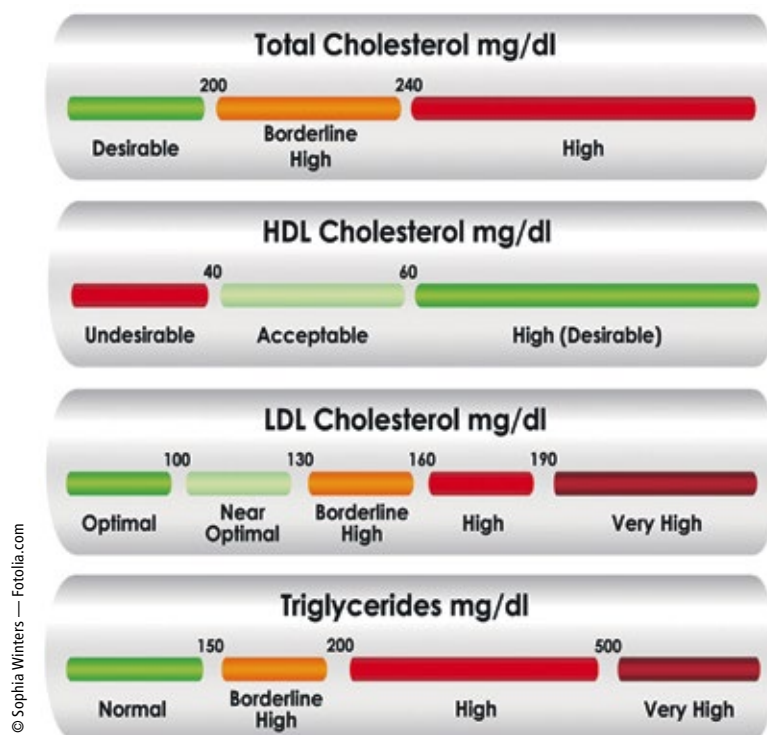
Dyslipoproteinämien und insbesondere ein erhöhtes LDL-Cholesterin zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren neben einem Diabetes mellitus, einer Hypertonie und einem Nikotinkonsum für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall.



Dr. Katrin Borucki, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

■ Diese Ereignisse stellen nach den aktuellen Daten von WHO und Statistischem Bundesamt die häufigste Todesursache in Deutschland wie in der gesamten westlichen Welt dar. Die Entscheidung, ein Screening auf Dyslipoproteinämien durchzuführen, basiert auf dem globalen kardiovaskulären Risiko eines Patienten und ist vorrangig bestimmt durch das Alter, das Geschlecht, das familiäre Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und den oben genannten Risikofaktoren. Eine alleinige Bestimmung des Gesamtcholesterins reicht zur vollständigen Beurteilung des Atheroskleroserisikos bzw. der vorliegenden Dyslipoproteinämie sowie den daraus resultierenden Therapieentscheidungen nicht aus. Es ist immer erforderlich, einen vollständigen Lipidstatus (Basisdiagnostik) zu erheben. Dazu gehört neben der Bestimmung der Gesamtcholesterinkonzentration die Messung der LDL-Cholesterin-, HDL-Cholesterinkonzentration als auch die Bestimmung der Triglyzeride. Die erzielten Ergebnisse sind, die aufgrund der hohen Standardisierung der Messmethoden (CLSI) valide.

Die weitere Strategie zur Diagnostik von Lipidstoffwechselstörungen richtet sich dann jeweils nach



© Sophia Winters — Fotolia.com

dem vorliegendem Lipoproteinmuster, den vorliegenden Begleiterkrankungen und den Risikofaktoren. Sekundäre Ursachen von Dyslipoproteinämien müssen vorab klinisch und labordiagnostisch ausgeschlossen bzw. bestätigt werden, um unnötige und kostenintensive Untersuchungen zu reduzieren. Neben den bekannten Ursachen wie Hypothyreose, Hypercortisolismus einschließlich Cortisontherapie, Diabetes mellitus, Proteinurien (insbesondere nephrotisches Syndrom) mit und ohne vorliegender Einschränkung der Nierenfunktion sind eine große Anzahl von Medikamenten Auslöser einer Dyslipidämie wie z.B. Immunsuppressiva aus der Gruppe der Calcineurininhibitoren und Rapamycin sowie antiretrovirale Medikamente (ART).

Grundlage jeder Lipidanalytik (inklusive Triglyzeride) ist die Einhal-

tung der Nüchternbedingungen zum Zeitpunkt der Blutentnahme (12 Std. seit der letzten Nahrungsaufnahme). Bei deutlich erhöhten Triglyzeridwerten sollte eine erneute Messung der Triglyzeridkonzentration nach mindestens einwöchiger Alkoholabstinenz erfolgen. Insbesondere schwere Hypertriglyzeridämien (>400 mg/dl) stellen eine Herausforderung bei der Basisdiagnostik dar. Die häufig verwendete Berechnung des LDL-Cholesterins nach Friedewald ist dann nicht mehr möglich, sodass homogene LDL-Cholesterin-Assays breite Anwendung finden. Diese sind jedoch je nach Hersteller bei Triglyzeridkonzentrationen >800 mg bzw. >1.200 mg/dl ebenfalls störanfällig. Die Referenzmethode zur genauen Messung der Blutlipide ist die sequenzielle Ultrazentrifugation, die allerdings aufgrund des enor-

men Zeitaufwandes (Separierung der VLDL-Partikel und der Chylomikronen über 18 h) für die tägliche Routinediagnostik ungeeignet ist und daher Lipidspeziallaboratorien vorbehalten bleibt. Ein Vorteil der Ultrazentrifugation ist neben der präzisen LDL-Cholesterinbestimmung die Verfügbarkeit des VLDL-Cholesterins bei hoher Gesamtcholesterinkonzentration, das insbesondere bei seltenen Dyslipoproteinämien wie bei der HLP Typ III nach Fredrickson (Remnant-Erkrankung, „broad beta disease“) erste Hinweise auf die Erkrankung gibt. Eine weitere Abklärung dieser speziellen Erkrankung kann mittels isoelektrischer Fokussierung zur Darstellung des Apo-E-Phänotyps erfolgen, bzw. ist ein molekulargenetischer Nachweis der Punktmutationen im Apolipoprotein E-Gen anzustreben.

Alternativ kann die Lipidelektrophorese eingesetzt werden, bei der Serum elektrophoretisch aufgetrennt wird und die Lipoproteine über einen enzymatischen Nachweis des Cholesterins (oder auch der Triglyzeride) dargestellt werden. Daneben liefert dieses Verfahren die klassische Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson, die in Abhängigkeit von der klinischen Situation des Patienten Anlass für eine weiterführende Diagnostik sein kann.

Screeningzeitpunkt

Ein häufig diskutierter Punkt ist der Zeitpunkt des ersten Screenings auf eine Fettstoffwechselstörung. Laut den aktuellen Empfehlungen der ACC/AHA (2013) sollte bei Erwachsenen ohne atherosklerotische Erkrankungen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren alle 4–6 Jahre das 10-Jahres-KHK-Risiko kalkuliert werden. Diese Empfehlung ist konform auch im Hinblick auf die frühzeitige

Indikationen für die Lipoprotein(a)-Bestimmung nach EAS
Patienten mit persönlicher Anamnese einer vorzeitigen Herzerkrankung oder einer PAVK, und zwar unabhängig davon, ob weitere Risikofaktoren vorliegen
Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie (FH)
Patienten mit einer Restenosierung nach PTCA, vaskulären Stentimplantationen oder bypasschirurgischen Eingriffen unter Statintherapie
Individuen mit einer sonst nicht erklärbaren, aber raschen angiografisch nachweisbaren Progression, einer komplexen Morphologie der Läsion und einer totalen oder persistierenden Okklusion einer oder mehrerer Koronararterien
Individuen mit einer Familienanamnese vaskulärer Erkrankungen (besonders vorzeitiger Tod) und/oder Lp(a)-Erhöhung
Personen mit „intermediärem“ kardiovaskulärem Risiko (PROCAM, SCORE)

Diagnose der familiären Hypercholesterinämie (FH). Die heterozygote Form der FH, deren Defekt in den Genabschnitten liegt, die den LDL-Rezeptor, das Apolipoprotein B oder in seltenen Fällen das Enzym PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) codieren, tritt in der Bevölkerung bei jedem 500. auf und ist mit einem hohen Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden. Bei nicht ausreichender Behandlung manifestiert sich bereits ab dem 30. Lebensjahr eine KHK. Häufig kann die FH nach Ausschluss sekundärer Ursachen bereits durch ein deutlich erhöhtes LDL-Cholesterin (>190 mg/dl) erkannt werden. In speziellen Fällen ist eine molekulargenetische Abklärung erforderlich, insbesondere wenn keine klinischen Zeichen einer FH (Arcus lipoides, Sehnenxanthome) vorliegen.

Zusätzlich soll laut den aktuellen Guidelines (ESC/EAS) bei ausgewählten Patienten (siehe Tabelle) die Bestimmung des Lipoprotein(a) erfolgen. Hierbei handelt es sich um einen LDL-ähnlichen Partikel, der nach aktueller Datenlage ein potenter und unabhängiger Risikofaktor für die KHK darstellt. Ob eine Beziehung zwischen Lp(a) und venösen Thrombosen besteht, ist bisher nicht geklärt. Lp(a) ist überwiegend genetisch determiniert, wird jedoch durch eine Vielzahl von exogenen Faktoren beeinflusst. Beispielhaft soll an dieser Stelle der Einfluss einer Niereninsuffizienz (↑) und einer Hormontherapie mit Östrogenen und Testosteron (↓) erwähnt sein. Eine generelle Empfehlung zur Lp(a)-Kontrolle gibt es bisher nicht, was nicht zuletzt daran liegt, dass es an standardisierten Messmethoden und Grenzwerten mangelt. Den aktuellen Empfehlungen zufolge soll die Konzentration der Partikel (nmol/l) statt des Gesamtgewichts (mg/dl) angegeben werden, um Ergebnisse zu erhalten, die unabhängig von der Apo(a)-Größe sind. Grundsätzlich sollen immunologische Testassays verwendet werden, die mit dem IFCC-Referenzmaterial SRM2B kalibriert werden. Als Cutoff für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko wird 75 nmol/l vorgeschlagen.

Die Bestimmung der Blutlipide stellt zusammengefasst ein einfaches, kosteneffektives und gut standardisiertes Diagnostikverfahren dar, das durch die nachfolgende adäquate Behandlung der Hyperlipoproteinämie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. ■■

| www.med.uni-magdeburg.de |

DURCHBLICK IM DATENWUST

Eine neuartige Software vereinfacht die Auswertung der Laborexperimente und vereinheitlicht die Speicherung der Daten.

Britta Widmann, Fraunhofer-Gesellschaft, München

■■ Auch Messfehler lassen sich sofort erkennen. Bei Laboruntersuchungen fallen zahlreiche Mess-Ergebnisse an. Diese umfangreichen Daten vollständig und systematisch zu archivieren, ist äußerst aufwendig. Ein Viertel ihrer Zeit verwenden beispielsweise Forscher in den Lebenswissenschaften für das Verwalten von Daten. Das belegt eine Online-Umfrage des Fraunhofer-Instituts für Angewandte Informationstechnik FIT in Sankt Augustin unter 70 Personen in biologischen Laboren. Viele der Befragten berichten, dass es bei ihnen keine zentrale und strukturierte Datenerfassung gebe. Der größte Datenkiller ist, wenn ein Doktorand oder Assistent mit jahrelanger Erfahrung das Institut verlässt. Wollen die Nachfolger ältere Messergebnisse nachvollziehen, beginnt nicht selten die Suche in kryptischen Excel-Tabellen und Papierlisten.

Das FIT hat daraus Konsequenzen gezogen: Der „MPlexAnalyzer“, eine Software mit Schritt-für-Schritt-Bedienung, erleichtert das Datenmanagement erheblich. Zunächst konzentrieren sich die Experten auf Geräte zur Zellvermessung, die eine simultane Bestimmung einer Vielzahl von Pro-

teinen in einem Versuchsansatz ermöglichen. Solche Ansätze, auch zytometrische Multiplex-Assays genannt, gehören zu den Standardmethoden in jedem Biolabor. Da solche Assays sehr komplex sind und große Datenmengen erzeugen, läuft die Datenerfassung ohne Software-Unterstützung für das Personal leicht aus dem Ruder. Die FIT-Software leitet den Nutzer mit einem Assistenten, dem Wizard, durch den Messprozess. Von der Auswahl der Messplatten über die Wahl der Proben und die Belegung der Platten mit Normproben bis zum Ausdruck eines übersichtlichen Berichts als PDF-Datei sind die Abläufe transparent und für Neulinge schnell zu verstehen.

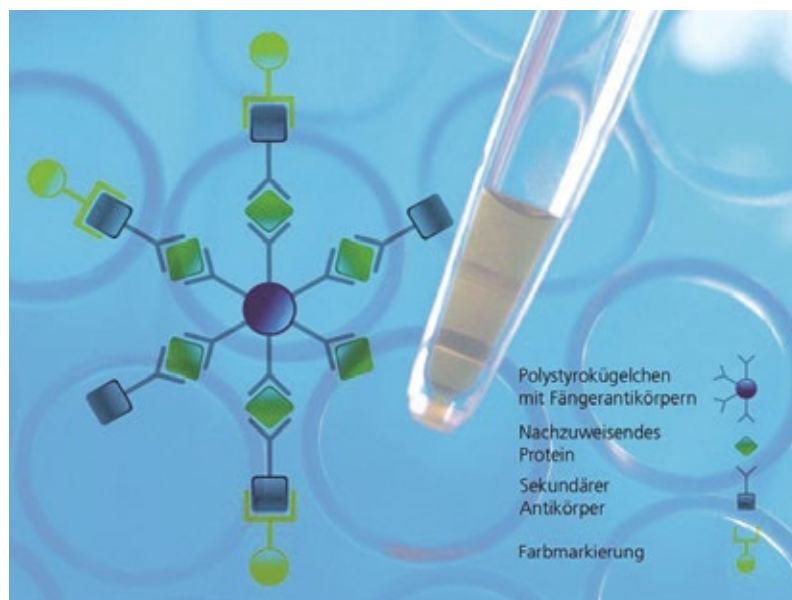
Kügelchen werden mit Antikörpern beschichtet

Ein zytometrisches Multiplex-Assay arbeitet mit Polystyrolkügelchen, die nur sechs Mikrometer messen. Sie sind mit einer Farbstoffmischung beladen, die zwei Laserstrahlen zum Leuchten anregen. Das Leuchtmuster ist wie ein Fingerabdruck: Bis zu hundert verschiedene Sorten von Kügelchen lassen sich so unterscheiden. Bei der Messung fließen die Kügelchen (beads) wie auf einer Perlenkette aufgereiht durch eine dünne Glaskanüle. Kameras messen die Farbmuster und zählen sortenrein. Interessant wird das für die Biologen, weil die Kügelchen noch eine zweite Fracht tragen: An ihren Oberflächen befindet sich ein farblich markierter Antikörper, den einer der beiden Laser anregt. Dieser Farbstoff emittiert Licht einer anderen Wellenlänge – allerdings nur wenn an den Antikörper bestimmte

Substanzen angedockt haben – das können z.B. Blutbestandteile, Ausscheidungen von Zellen oder Signalproteine von Krebszellen sein. Ein Multiplex-Assay untersucht bis zu 100 dieser Substanzen gleichzeitig.

Am Ende ergibt sich ein großer Datensatz. Darin steht die Zahl der registrierten Kügelchen zusammen mit der zu bestimmenden Substanz. Die Messung ist hochautomatisiert. Im Minutentakt werden bis zu 96 unterschiedliche Proben getestet, die sich in kleinen Töpfchen in einer Glasplatte befinden. Dabei ist ein Teil von ihnen mit Proben belegt, ein anderer Teil mit Vergleichssubstanzen, die zur Eichung der Messwerte dienen. Die Dokumentation darüber, welche Probe sich wo befindet und welche Messergebnisse jeweils anfallen, erforderte bisher aufwendige Handarbeit. „Unser Software-Wizard vereinfacht das: Mit wenigen Mausklicks lassen sich am Bildschirm Töpfchen markieren, die Vergleichsproben enthalten, oder solche, die leer sind. Leuchtet das entsprechende Feld rot, stimmen Vorgabe und Messung nicht überein – der Laborant sieht sofort, wenn er einen Fehler gemacht hat oder wenn die Qualität der Messung nicht ausreicht, um eine statistisch verlässliche Aussage zu treffen“, erläutert Dr. Andreas Pippow, wissenschaftlicher Mitarbeiter am FIT.

Für das FIT ist die Software der Einstieg in das Datenmanagement biologischer Labors. Die Idee soll nun auf andere Anwendungen übertragen werden, etwa auf Mikroskope. Im biologischen Labor in Sankt Augustin baut die Abteilung „Life Science Informatik“ des Fraunhofer FIT Spezialmikroskope für große Proben, die unter dem Objektiv automatisch hin und her gefahren und abgescannt werden. Geplant ist eine Datenbank für alle Messungen, die in Laboren anfallen. Das können Daten von Multiplex-Assays, Mikroskopen oder weiteren Messgeräten sein. Der Charme des gemeinsamen Datenmanagements liegt in der Verknüpfung. Wenn z.B. Körperzellen infolge einer Krankheit bestimmte Botenstoffe aussenden, hat das oft auch Folgen für die Struktur des Gewebes. Das lässt sich nur erkennen, wenn man die Bestimmung der Signalstoffe aus dem Multiplex-Assay und die Mikroskopbilder in der Software abgleicht. ■■



Viele Proben müssen zugeordnet werden. Typisches Design eines Multiplex-Immunoassays für die Zellvermessung. Foto: Fraunhofer FIT

| www.fraunhofer.de |

AKUTE VERGIFTUNGEN UND KLINISCHES LABOR

Akute Vergiftungen sind internistische Notfallsituationen, die oft als solche nicht leicht einzuordnen sind. Sie erfordern ein schnelles und zielgerichtetes Handeln.



Dr. Jürgen Hallbach, Department für Klinische Chemie, Städt. Klinikum München

Erstaunlich häufig lautet auch heute noch die Enddiagnose bei Vergiftungen „Tablettenintoxikation“. Dabei würde niemand in der modernen Medizin bei akuten Erkrankungen auf bildgebende Verfahren verzichten. Genau diese Bedeutung hat bei Vergiftungen die General Unknown Analytik (STA = Systematische Toxikologische Analytik) mit chromatografisch-massenspektrometrischen Verfahren.

Verlauf und Prognose hängen entscheidend von der richtigen notärztlichen Primärversorgung, von der (Fremd)Anamnese, vom Giftnachweis (STA) und den adäquaten Therapiemaßnahmen ab. Das Spektrum möglicher Gifte ist außerordentlich breit und beinhaltet Medikamente, legale und illegale Drogen, Haushaltsprodukte, Reinigungsmittel, Pflanzen, Pilze, Gifttiere, Chemikalien, Kosmetika, Pflanzenschutzmittel und Giftgase. Bei Erwachsenen handelt es sich meist um suizidale Vergiftungen (mit Schlafmitteln oder Psychopharmaka), Ethanol und Drogenintoxikationen. Mischintoxikationen und Polytoxikomanie imponieren, während im Kindesalter fast ausnahmslos akzidentelle Vergiftungen vorkommen, die oft aufgrund einer geringeren Giftaufnahme einen leichteren Verlauf zeigen.

Für wenige Substanzen ist bereits im ersten Schritt der toxikologischen Untersuchung eine gezielte Quantifizierung erforderlich, z.B. Paracetamol (siehe Abb. 1). Auch heute kann eine

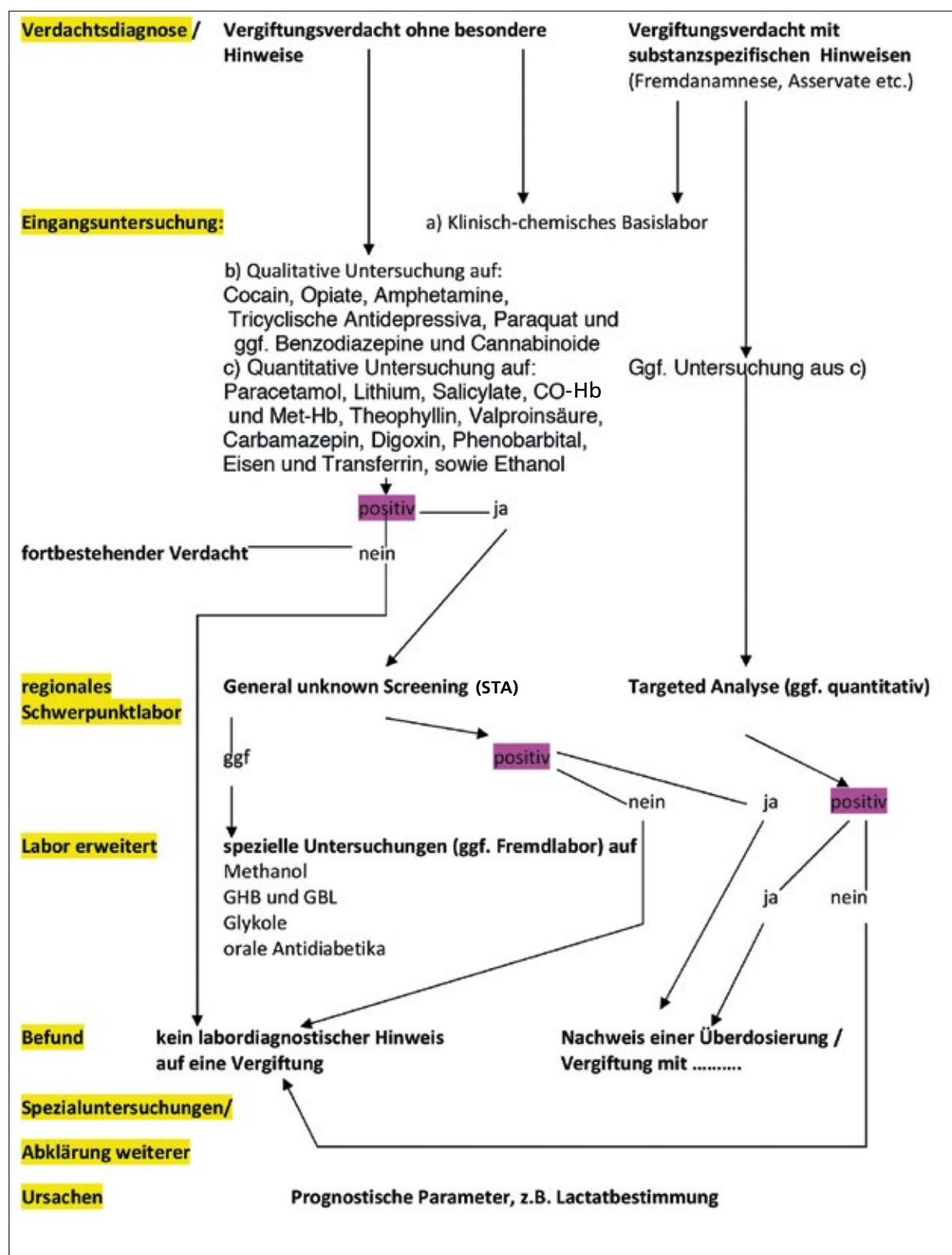


Abb. 1: Strategisches Vorgehen in der Laboranalytik bei akuten Vergiftungen

STA nicht auf alle potentielle Giftstoffe schnell und parallel untersuchen. Es lassen sich jedoch nach Erfahrung der Giftnotrufzentren die häufigsten Substanzen erfassen, und die qualitativen Ergebnisse erlauben im Dialog zwischen Labor und klinisch tätigen

Arzt eine Klärung von Exposition und die Einordnung der Schwere einer möglichen Intoxikation. Gezielte Quantifizierungen wie im therapeutischen Drug-Monitoring werden nur für sehr wenige Substanzen als Weiteruntersuchung benötigt.

Warum unterbleibt so oft die STA bei akuten Vergiftungen?

Antworten hierzu können lauten: 1. nicht im Labor vor Ort verfügbar, 2. gerade im Zeitalter des Kostendrucks zu teuer, 3. unnötig für eine

symptomatische Therapie. Dieser Artikel würde hier enden, wenn es wirklich so wäre.

In der Tat kann nicht jedes Labor die Technik und Expertise für eine STA vorhalten. Aber über Deutschland verteilt gibt es Schwerpunktlaboratorien, und das nächst gelegene lässt sich leicht beim Giftnotruf erfragen. Eine CCT-Untersuchung ist mit 2.000 GOÄ-Punkten bewertet, die oft bereits ausreichende qualitative Suchanalytik mittels z.B. Gaschromatografie-Massenspektrometrie (GCMS) aus einem Untersuchungsmaterial gerade einmal mit 900 Punkten. Intoxikationen zeigen oft im zeitlichen Verlauf Veränderungen der Symptomatik, und erst das Wissen um die zugrunde liegenden Noxen und ihre Interaktionsmöglichkeiten erlaubt eine evidenzbasierte symptomatische Therapie.

Kasuistiken

Fall 1: Kind, w., 14 Jahre. Das Kind soll therapeutisch Flupirtin, Ibuprofen und Amitriptylin sowie Midazolam vom Notarzt erhalten haben. Es wurde mit unklarer Bewusstlosigkeit (GCS 3) eingeliefert. Die toxikologischen Nachweise (Urin) waren deutlich diskrepant zu den anamnestischen Angaben, indem tatsächlich Midazolam, Flupirtin, Paracetamol, Morphin und Codein nachgewiesen wurden. Morphin und Codein wurden unerwartet in deutlicher Menge im Urin gefunden als Hinweis auf die Risiken einer Opiatintoxikation. Andererseits ergab sich kein Hinweis auf das angeblich als Dauermedikation gegebene Amitriptylin.

Fall 2: m., 58 Jahre. Paracetamolbestimmung für externe Klinik. Als Zielauftrag wurde Paracetamol bestimmt: 163 mg/l (toxischer Bereich). Die telefonische Befundmitteilung erforderte mehrmaliges Erfragen, wer für den Patienten zuständig sei. Dieser war zwischenzeitlich bereits aus der Intensivmedizin in eine psychiatrische Abteilung verlegt worden. Eindringlich wurden die sofortige Rückverlegung in die ICU und die Antidottherapie empfohlen.

Fall 3: Kind, w., 7 Jahre. Am Tag der Klinikaufnahme fiel den Eltern beim Abholen aus der Schule auf, dass ihr

Kind sehr aufgedreht war und die ganze Zeit redete. In der Nacht schlief es nicht und gab an, dass sich Gegenstände bewegen. Fröhlich erfolgte die Vorstellung in der Kindernotaufnahme. Aufnahmezustand: guter Allgemein- und Ernährungszustand, wach, orientiert, unruhig, sieht sich bewegende Gegenstände; internistischer und ausführlicher neurologischer Untersuchungsbefund unauffällig, Blutgase ausgeglichen, Labor unauffällig außer erhöhter CK = 678 U/l. Verlauf und Beurteilung: Die klinische Symptomatik mit Hyperaktivität und Schlaflosigkeit hielt bis zum Abend des Aufnahmetages an. Nachgewiesen wurde Amphetamin. Der Verlauf passte zur Halbwertszeit (7 bis 34 h). Die Entlassung aus der Klinik erfolgte auf eigene Verantwortung gegen ärztlichen Rat mit der dringenden Empfehlung zur klinischen Kontrolle. Poststationär am darauffolgenden Tag ergab sich eine „mögliche Erklärung“: Das Kind habe am Tag des Ereignisses eine Wasserflasche mit in die Schule genommen, und laut Mutter habe sich am Nachmittag eine eigenartig riechende Flüssigkeit darin befunden. Leider wurde das Asservat nicht aufgehoben.

Diese drei Fälle zeigen eindrucksvoll, wie wichtig die toxikologische Analytik für das richtige klinische Fallmanagement ist um

- anamnestische Falsch-/Fehlangaben zu erkennen,
- klinische Fehleinschätzungen der Schwere der Intoxikation zu vermeiden,
- die forensische Relevanz eines Falles zu erkennen/beweisen.

New Psychoactive Substances

Laut dem aktuellen Bericht des United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) nehmen Vertrieb

und Konsum von sog. New Psychoactive Substances (NPS) ständig zu. NPS werden häufig über das Internet als „legal highs“, „bath salts“ oder „plant food“ vertrieben. Aufschriften wie „nicht für den menschlichen Verzehr geeignet“ sind charakteristisch und dienen der vermeintlichen Legalisierung dieser Drogen. Typische NPS aus der Gruppe der Beta-Keton-Amphetamine, die als sog. Badesalzsubstanzen vertrieben werden, sind z.B. Methcathinon, Mephedron, Flephedron, Methylon und Butylon. Es handelt sich dabei um synthetische Derivate der Substanz Cathinon aus den Blättern des Khatstrauchs (*Catha Edulis*). Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Amphetamin haben diese NPS eine stimulierende, stimmungsaufhellende Wirkung und erhöhen die Aufmerksamkeit. Jedoch können auch erhebliche Nebenwirkungen wie Herz-Kreislauf und neurologische Komplikationen sowie akutes Nierenversagen auftreten. Aufgrund des stark schwankenden Substanzgehalts der häufig in Pulver- oder Tablettenform vertriebenen NPS treten nicht selten Überdosierungen auf, die zu Bewusstlosigkeit und zum Tod führen können. Eine weitere Substanzgruppe, die vom UNODC als NPS geführt wird, sind Benzylpiperazin und seine Derivate. Obwohl diese Substanzen keine strukturelle Ähnlichkeit mit den Beta-Keton-Amphetaminen aufweisen, haben sie eine vergleichbare Wirkung.

Gaschromatografie-Massenspektrometrie

Seit Langem ist die GCMS das Goldstandardverfahren in der Toxikologie, wird heute jedoch teilweise ergänzt bzw. abgelöst durch insbesondere hochauflösende LC-MS-Verfahren. Gaschromatografisch wird das Subs-

tanzgemisch aus biologischen Proben (Blut, Urin) in seine Einzelkomponenten zerlegt, die dann aufgrund ihres chemischen Fragmentierungsmusters in der Massenspektrometrie mithilfe umfangreicher Vergleichsdaten in Spektrenbibliotheken identifiziert werden. Durch chemische Derivatisierung können auch primär schlecht nachweisbare Substanzen gut erfasst werden. So lassen sich Amphetamine, Cathinone und Benzylpiperazin z.B. mit 4CB = 4-Carboethoxyhexafluorobutyrylchlorid in Derivate überführen, die im Massenspektrometer gut aufgelöste Peaks liefern (Abb. 2).

Empfehlung

Bei unklaren Vergiftungen sollte frühzeitig die Asservierung von Probenmaterial (Blut und Urin) erfolgen. Die Expertise der Giftnotrufzentren kann bei der Einschätzung von Exposition und Schwere des Falls und hinsichtlich der Therapieoptionen sehr hilfreich sein. Ebenso kann mit dem Giftnotrufzentrum die Notwendigkeit toxikologischer Untersuchungen besprochen werden, und den Giftnotrufzentren stehen auch alle Informationen zum Leistungsspektrum der regionalen toxikologischen Laboratorien zur Verfügung. Typischerweise sollte ein General Unknown Screening im Labor zeitnah durchgeführt werden, und eher nur in Sonderfällen kann die Analytik auf die Untersuchung auf ganz bestimmte Noxen beschränkt werden. Ein wesentlicher Aspekt der erfolgreichen Therapie unklarer Vergiftungen ist die interdisziplinäre Kommunikation zwischen behandelndem Arzt, Giftnotruf und Labor. ■■

AG Klinische Toxikologie, Bonn

| www.dgkl.de |

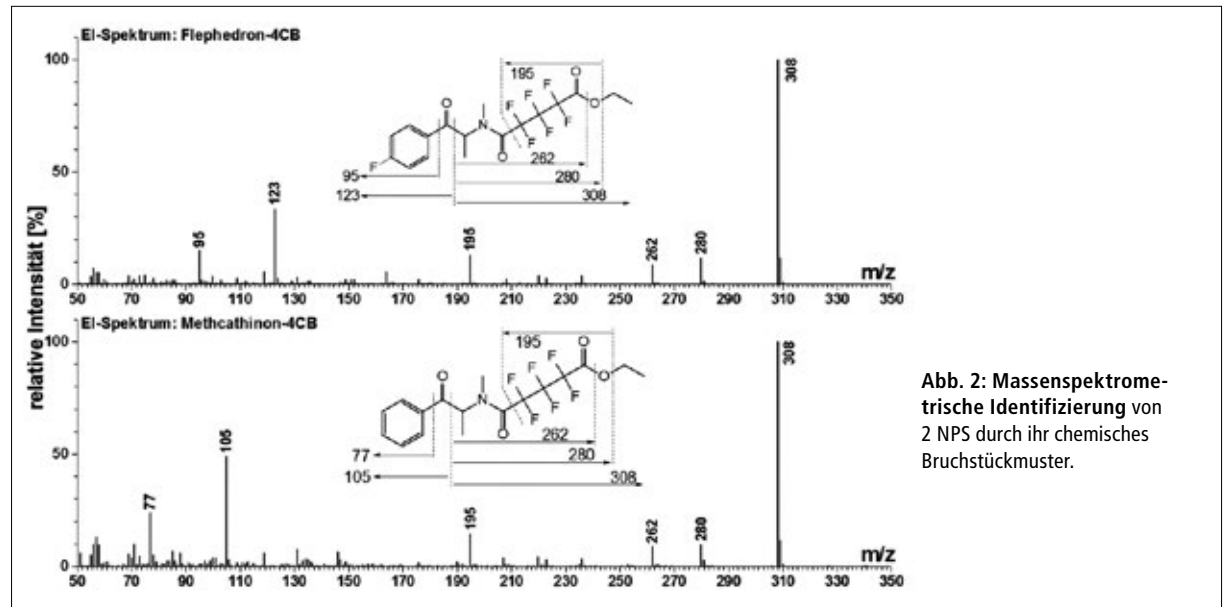


Abb. 2: Massenspektrometrische Identifizierung von 2 NPS durch ihr chemisches Bruchstückmuster.

FUNKTIONELLE BEDEUTUNG DES MIKROBIOMS

Die Verwendung des Kolon-
mikrobioms zur Therapie
von Clostridium-difficile-
Infektionen.



Prof. Dr. Thomas Miethke, Institut für
Medizinische Mikrobiologie und Hygiene,
Universität Mannheim

Das Mikrobiom des Darmes erfüllt vielfältige bedeutende Funktionen für den Menschen: Unter anderem schließt es die Nahrung auf, ist bei der Synthese von Vitaminen beteiligt und stimuliert das Immunsystem. Es setzt sich aus einer Vielzahl unterschiedlicher Erregern zusammen und bildet eine gewaltige Zellzahl. 1.013 Bakterien befinden sich in einem Gramm Stuhl, insgesamt beherbergt der Mensch mehr Bakterien als körpereigene Zellen, und auch der bakterielle Genpool der Darmflora ist größer als der des Menschen. Diese Bakterienmenge übt auf unser Wohlbefinden gewaltigen Einfluss aus, den wir erst jetzt beginnen zu verstehen. Bislang blieb die Zusammensetzung der Darmflora aufgrund ihrer Komplexität und der technologischen Problematik, dass ein beträchtlicher Teil der Flora nicht anzüchtbar ist, unklar. Erst mit der dramatischen Leistungssteigerung von Hochdurchsatz-Sequenziermethoden (Shotgun- und Pyrosequenzierung) gelingt es, die bakteriellen Bestandteile des Darmmikrobioms zu entschlüsseln. Dabei zeigte sich in einer Studie von 2010, dass man bei 124 Europäern zwischen 1.000 und 1.150 verschiedene prävalente Bakterienarten fand, von denen mindestens 160 bei jedem Individuum nachweisbar waren. Neuere Daten scheinen darauf hinzuweisen, dass die Zusammensetzung des Mikrobioms des Darms noch komplexer ist. Vermutlich beeinflusst das Mikrobiom auch entscheidend den menschlichen Stoffwechsel und damit auch unser Körpergewicht. In einer neueren Studie wurde die Darmflora von Menschen auf keimfreie Mäuse transferiert. Die humanen Spender waren vier weibliche Zwillingpaare,

wobei jeweils ein Zwilling eines Paares einen deutlich höheren Body Mass Index aufwies. Die Übertragung der Flora vom jeweils adipösen Zwilling führte bei den Empfängermäusen zu einem signifikant höheren Körpergewicht als die Übertragung der Flora des normalgewichtigen Zwilling. Dieser Befund weist darauf hin, welchen Einfluss die Darmflora auf den humanen Metabolismus haben kann.

Störung des Mikrobioms durch Antibiotika

Störung der Darmflora durch indizierte wie nicht indizierte Antibiotikatherapie führt zu einem bekannten klinischen Syndrom: der pseudomembranösen Kolitis (Abb. 1). Dabei wird die Zusammensetzung der Darmflora verändert im Verbund mit einer selektiven Vermehrung von Clostridium difficile (Abb. 2). Die Toxine des Erregers verursachen dann das bekannte Krankheitsbild. Im Prinzip kann jede Antibiotikatherapie diese Komplikation auslösen, besonders hervorzuheben sind aber Antibiotika wie Chinolone und Clindamycin. Die bisherige Therapie besteht in der Gabe von Metronidazol oder in schweren Fällen in der oralen Applikation von Vancomycin. Leider kommt es trotz initialer Besserung zu Rezidiven, die erneut der Therapie bedürfen. Schwerste Fälle führen zum toxischen Megakolon, welches letztlich nur durch totale Kolektomie chirurgisch therapiert werden kann. Das klinische Problem der pseudomembranösen Kolitis wird dadurch verschärft, dass in den letzten Jahren hypervirulente Clostridium-difficile-Stämme zunächst in Kanada und den USA, dann in Europa nachgewiesen wurden, die deutlich virulenter waren, höhere Toxinmengen produzierten und auch für nosokomiale Ausbrüche verantwortlich waren. Diese sind mit erheblichen Schwierigkeiten in der Krankenhaushygiene verbunden, da die Erreger Sporen ausbilden, die nur mit bestimmten Desinfektionsmitteln inaktiviert werden können (Abb. 3).

Therapeutischer Transfer des Mikrobioms

Vor diesem klinischen Hintergrund und mit dem zunehmenden Verständnis über den fundamentalen Einfluss des Darmmikrobioms auf den Wirt wurden „natürliche“ Stuhltransplantationen in Mäusen durchgeführt.

Mäuse zeigen das normale Verhalten der Koprophagie, das Fressen von Stuhl. Dabei zeigte sich, dass eine experimentelle Enteritis, die durch bestimmte Gendefekte ausgelöst wurde, durch Zusammensetzen der Tiere in denselben Käfig selbst auf Wildtyp-tiere, die den Gendefekt nicht aufwiesen, übertragbar war. Dies zeigt die Bedeutung des Darmmikrobioms bei der Entstehung von entzündlichen Darmerkrankungen. Andere Experimente zeigten, dass der Transfer von Darmflora die Entstehung einer bakteriellen Enteritis verhinderte.

Diese Beobachtungen führten dazu, auch Patienten mit einer pseudomembranösen Kolitis einer solchen Behandlung zuzuführen. In einer 2013 erschienenen Studie im New England Journal of Medicine wurden Patienten mit Clostridium-difficile-Infektion mit einer 4- bis 5-tägigen Vancomycin-Therapie gefolgt von einer Darmspülung und anschließender Transplantation der Darmflora von gesunden Spendern behandelt. Die Studie verglich diese Patientengruppe mit einer Gruppe, die nur mit der oralen Gabe von Vancomycin als bisherige Standardtherapie therapiert wurde, und einer weiteren Gruppe, die sowohl mit Vancomycin als auch einer Darmspülung behandelt wurde. Der Erfolg der Stuhltransplantation war so groß, dass die Studie aufgrund einer Zwischenanalyse abgebrochen werden musste. Die Diarrhoen sistierten bei 81% der transplantierten Patienten, während dies nur bei 31% der mit Vancomycin bzw. 23% der mit Vancomycin plus Darmlavage behandelten Patienten zu beobachten war. Der Behandlungserfolg ging einher mit einer Normalisierung der Zusammensetzung der Darmflora. Nebenwirkungen der Darmfloratransplantation bestanden in einer milden Diarrhoe und abdominalen Krämpfen am Transplantationstag. Zusätzlich bewirkte der Transfer der Darmflora bei 83% der Patienten ein Sistieren der Diarrhoen, die ein Rezidiv nach alleiniger Vancomycintherapie entwickelten.

Diese und weitere Studien belegen bislang den klinischen Erfolg dieser neuen ungewöhnlichen Therapie. Allerdings sollte dabei beachtet werden, dass eine Vielzahl von Parametern und Fragezeichen noch erarbeitet werden muss. Wir wissen im Augenblick nur, dass die Therapie klinisch wirkt, wir wissen aber nicht, warum. Ferner ist unklar, ob die Applikation der Darmflora im Duodenum oder

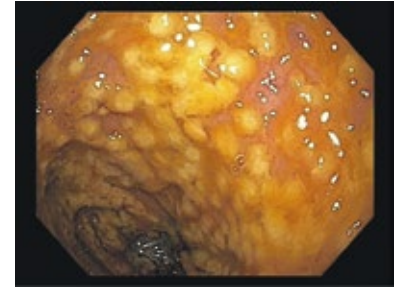


Abb. 1: Pseudomembranöse Kolitis, typisch sind die gelben Fibrinbeläge auf der Schleimhaut (Bild von OA Dr. Wolfgang Reindl zur Verfügung gestellt).

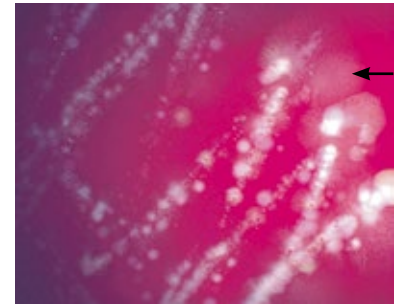


Abb. 2: Anzucht von Clostridium difficile aus einer Stuhlprobe. Typisch sind die großen auslaufenden Kolonien (Pfeil).

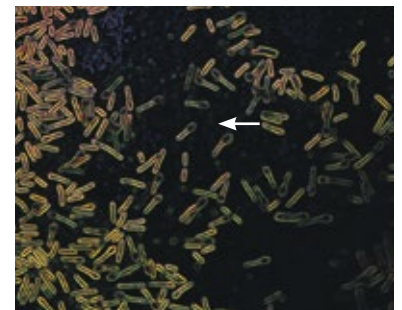


Abb. 3: Fluoreszenzmikroskopie von Clostridien. Gut sichtbar sind die Sporen, die die stäbchenförmigen Bakterien bei ungünstigen Wachstumsbedingungen ausbilden (Pfeil).

im Ileozökalbereich den besten Erfolg mit sich bringt. Auch muss geklärt werden, ob möglichst die gesamte Flora transplantiert werden muss oder ob Teile derselben genügen. Des Weiteren wäre es von großem praktischen Vorteil, wenn die Flora weggefroren werden könnte, ohne an Aktivität zu verlieren. Man könnte dann Flora von gesunden Spendern auf Vorrat herstellen. Eine erste Studie scheint diese Möglichkeit zu bejahen. Auch mögliche Nebenwirkungen und Langzeitfolgen sind unklar. Zwar zeigte die oben diskutierte Studie nur geringe Nebenwirkungen, aber es wurde auch ein Patient in der Literatur beschrieben, der ein Rezidiv seiner Colitis ulcerosa nach Darmfloratransfer erlitt, an der er bereits 20 Jahre vorher erkrankte, die aber zwischenzeitlich klinisch unauffällig war. Diese vielen offenen Fragen müssen durch weitere sorgfältige Studien beantwortet werden. ■■

| www.umm.uni-heidelberg.de |

Management & Krankenhaus
 Zeitung für Entscheider im Gesundheitswesen

Januar 1-3/2014 - 33. Jahrgang

M&K Krankenhaushaus AWARD 2014

PRINT WIRKT - AUCH AUF TABLET

SEITE 10/11

Management & Krankenhaus kompakt Supplement
 Ausgabe 11/2014

Thema der optimalen Beschreibungstiefe

Kostensenkung Optimierungspotential in Kliniken

Datenaustausch über Klinikgrenzen hinweg

Seien Sie dabei in der:

M&K kompakt Medica

M&K kompakt: 32.000 Exemplare als Supplement / Vollbeilage

in **M&K 11/2014** zur **Medica**
 12.-15.11. 2014

➔ Mehr Infos unter: www.medica.de

Ihre Mediaberatung
Susanne Ney 06201/606-769, susanne.ney@wiley.com
Manfred Böhler 06201/606-705, manfred.boehler@wiley.com
Osman Bal 06201/606-374, osman.bal@wiley.com
Dr. Michael Leising 03603/893112, leising@leising-marketing.de

Termine

- Erscheinungstag: **01.11.2014**
- Anzeigenschluss: **07.10.2014**
- Redaktionsschluss: **23.09.2014**

www.management-krankenhaus.de



cobas[®] 6800 / cobas[®] 8800 Systeme

Die Zukunft der Molekularen Diagnostik

- ✓ **Steigerung der Ergebnissicherheit**
Durch Vollautomation und vollständige Probenrückverfolgbarkeit
- ✓ **Erweiterte Test-Flexibilität**
Kombinierbare Testmöglichkeiten und Utility Channel für hauseigene Parameter
- ✓ **Freiräume für Personal schaffen**
Sehr einfache Systembedienung und Zeitersparnis durch minimale Hands-on-Time

