

## Inhalt

	Seite
<b>➤ Schwerpunkt: Immundiagnostik</b>	
Nachweis und Isotypisierung monoklonaler Proteine im Urin .....	2
Quantitative hCG-Immunoassays als Tumormarkertest .....	2
Diagnose einer akuten interstitiellen Nephritis .....	3
Bestimmung der freien Leichtketten im Serum .....	3
<b>➤ Infektiologie</b>	
Long-COVID nach SARS-CoV-2 .....	4
Tageszeitliche Wirksamkeit der COVID-19-Impfung .....	4
In-vivo-Schutz gegen SARS-CoV-2 .....	4
Ungeklärte Fälle akuter Hepatitis bei Kindern .....	4
COVID-19 und Diabetes bei Kindern und Jugendlichen .....	6
<b>➤ Omics</b>	
Plasmaproteomanalyse Erwachsener mittleren Alters .....	6
Zahnschmelz von südafrikanischem <i>Paranthropus</i> .....	6
Darmumgebung unter physiologischen Bedingungen .....	8
<b>➤ Molekularbiologie und Sequenzierungen</b>	
Menschliche DNA aus dem Paläolithikum .....	7
Organisation des menschlichen Darms .....	8
Phänotypische und genetische Erkenntnisse aus Magnetresonanzbildern .....	20
Gepoolte Einzelzell-CRISPR-Screenings .....	20
<b>➤ Biomarker</b>	
Bestimmung des Vitamin-D-Status .....	8
Biomarker bei akuten Brustschmerzen .....	8
<b>➤ Sonstiges</b>	
Große Sprachmodelle in der Medizin .....	6
Abbildung von Geweben im Nanometerbereich .....	7
<b>➤ DGKL-Kongressausgabe</b> .....	9
<b>➤ Forschung, Hochschule und Verbände</b> .....	20
<b>➤ Industrie</b> .....	22

## Tiefer und breiter Sehr verehrte Kolleginnen und Kollegen,

„Tief ist der Brunnen der Vergangenheit.“ – Mit dieser lakonischen Feststellung eröffnet ein weltbekannter Autor sein immer noch wenig bekanntes Hauptwerk. Und in seiner typischen Art ironisiert er dieses Statement sogleich mit einem endlos flächigen Folgesatz (der – komplett WhatsApp untauglich – erst nach sage und schreibe 349 Worten mit einem Punkt endet): Thomas Mann im Herbst des Schicksalsjahres 1933.

Tief in die Vergangenheit reicht auch der Zeitstrahl unserer Gewebediagnostik. Denn bemerkenswertes tut sich derzeit in der Paläo-Biodiagnostik. Noch vor 10 Jahren war die Entschlüsselung der Genomsequenz eines Ur-Pferdes, die auf ein Alter von 600.000 Jahre datiert wurde, eine Sensation. In den beiden vergangenen Jahren konnten dann bereits DNA-Sequenzen von 1 Mio. Jahre alten Meerbodensediment-Eukaryoten und aus dem Stoßzahn eines aus dem sibirischen Permafrost geborgenen 1,45 Mio. alten Mammuts entschlüsselt werden. Es geht aber noch weiter in die Tiefe.

Allerdings nicht mehr durch den Nachweis von DNA, die offenbar außerhalb von Permafrost oder O<sub>2</sub>-freien Tiefseeböden kaum >500 Jahrtausende überdauert. Sondern mit Tandem-Massenspektrometer und fossilen Zähnen. Zahnschmelz ist dabei die Matrix der Wahl, denn dieser ist das härteste und beständigste Biomaterial in der Vertebraten-Welt und wird regelmäßig zutage gefördert. Bisher ließen sich darin 1,7 Mio. Jahre alte Peptid-Fragmente in einem Rhinozeros-Vorläufer aus dem heutigen Georgien nachweisen.

Jetzt konnte im Zahnschmelz von 2 Mio. Jahre alten afrikanischen Hominiden der bisher älteste Peptid-nachweis überhaupt erbracht werden (S. 6). Mithilfe einer Y-chromosomalen Zahnproteinvariante gelangen dabei sogar die Geschlechtszuordnungen für die Einzelfunde – also mithin eine genetische Diagnose.

Dies zeigt 2 Dinge: Vertebraten-Proteine sind dauerhaft stabiler als DNA. Und es ist nicht die Bioanalytik, die derzeit den Tiefenblick in unsere biologische Vergangenheit begrenzt, sondern die Altersdatierung von konservierten Proben. Es steht zu erwarten, dass in Zukunft immer ältere Bioproben molekular charakterisiert



Herausgeber Prof. Dr. med. Wolfgang Kaminski

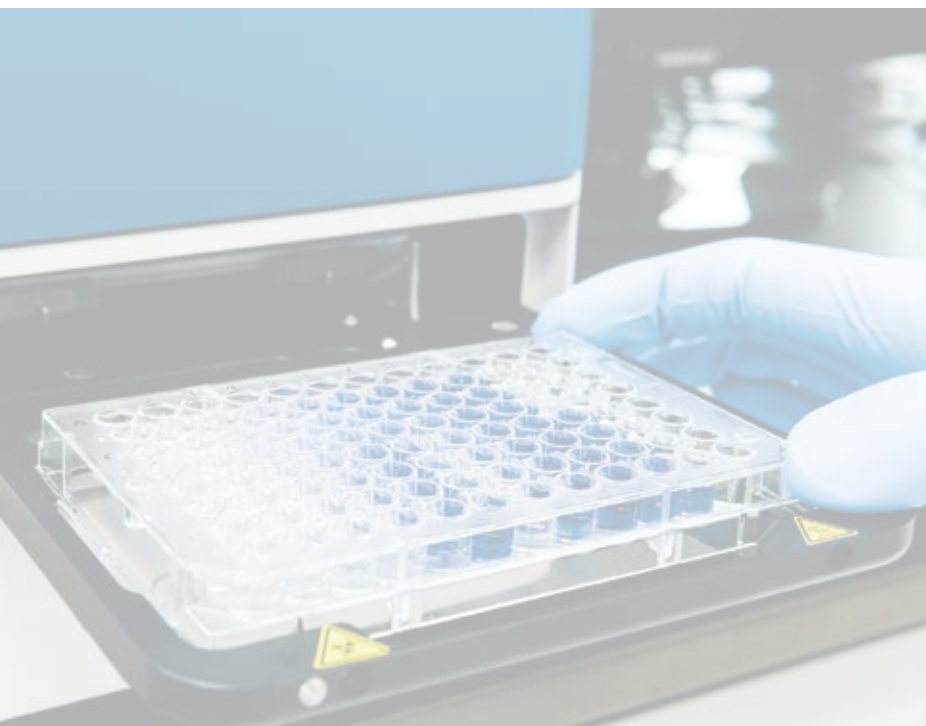
werden. Ein Ende scheint nicht in Sicht, zumal auch die paläo-massenspektrometrischen Verfahren erst am Anfang ihrer Optimierung stehen.

Der Fortschritt geht aber nicht nur weiter in die Tiefe, sondern auch in die Fläche. Einer Forschergruppe aus Seattle (USA) gelang nun mit der Entwicklung eines Fluoreszenz-Mikroskops für großflächige Sichtfelder ein Meilenstein in der hochauflösenden Gewebediagnostik. War dieser Auflösungsbereich bisher auf dünne Gewebeschnitte beschränkt, ermöglicht das neue, gewebeexpansions-gestützte Verfahren („ExAS-SPIM“) nanometergenaue Bildgebung innerhalb zentimetergroßer Gewebestücke (S. 7). Damit gelang erstmals die 3-dimensionale Visualisierung von Axonverläufen in einem kompletten Mäusegehirn ohne die Notwendigkeit von Gewebeschnitten. Das System eröffnet vielversprechende Anwendungen für die zukünftige „unterbrechungsfreie“ Erfassung von intakten und erkrankten neuropathologischen Mikrostrukturen.

Die voranschreitende Auslotung von zeitlicher Tiefe und räumlicher Breite in der Gewebediagnostik ist kein Selbstzweck. Es geht dabei nicht nur um den immer tieferen Blick in die Evolutionsgeschichte oder physikalisch intakte Gewebe, sondern um den Fortschritt der Bioanalytik, der schlussendlich auch dem medizinischen Labor zugute kommen kann und wird.

Ich wünsche Ihnen einen angenehmen Herbst.

Wolfgang Kaminski



## Nachweis und Isotypisierung monoklonaler Proteine im Urin Massenspektrometrie-basierte Methode bietet Vorteile

ROCHESTER (Biermann) – Die Matrix-unterstützte Laser-Desorptions-Ionisations-Flugzeit-MS, die in Verbindung mit einer Immunanreicherung (MASS-FIX) durchgeführt wird, stellt eine Alternative zur Serum-Immundefixationselektrophorese (IFE) dar. Sie verfügt außerdem über eine erhöhte Empfindlichkeit beim Nachweis von monoklonalen Proteinen (MP) und trägt zu einem verbesserten Laborarbeitsablauf bei.

In ihrer Studie haben Wissenschaftler der Mayo Clinic (Rochester, USA) die Urin-IFE (u-IFE) mit der Urin-MASS-FIX (u-MASS-FIX) verglichen. Es stellte sich heraus, dass u-MASS-FIX eine zuverlässige Alternative zur u-IFE darstellt und zusätzliche Vorteile bietet: Glykosylierungserkennung bei freien

Leichtketten (LC) und MP-Mass-Tracking zwischen Serum und Urin. Zudem kann die u-MASS-FIX mit reinem Urin durchgeführt werden, sodass die Notwendigkeit entfällt, den Urin für die u-IFE zu konzentrieren. Dies hat das Potenzial, die Produktivität zu steigern, indem sich die Arbeitsminuten pro Testdurchführung reduzieren.

Für die Studie zogen die Forschenden Restharn (n=1008) von an einer Plasmazellerkrankung leidenden Patienten der Mayo Clinic heran, den sie mittels u-MASS-FIX-Analyse untersuchten. Jede Probe wurde dann mit der u-IFE, dem Gesamtprotein im Urin, der Urin-Proteinelektrophorese, dem Serum- $\kappa/\lambda$ -Verhältnis der LCs (rFLC) und der Serum-MASS-FIX (s-MASS-FIX) gepaart bewert-

et. Zudem bestimmte das Team die analytischen Empfindlichkeiten in mit Daratumumab versetzten gepoolten Urinproben.

Die u-IFE und u-MASS-FIX hatten bei der Bestimmung der Anwesenheit/Abwesenheit von MPs eine Übereinstimmung von 91% (Cohens  $\kappa$  0,82). In diskrepanten Fällen stimmte das Serum-rFLC statistisch gesehen eher mit per u-MASS-FIX statt mit u-IFE als positiv getesteten Fällen überein. Patienten, die sowohl per s-MASS-FIX als auch u-MASS-FIX positiv getestet wurden, hatten in 94% der Fälle übereinstimmende MP-Massen ( $\pm 20$  Dalton). Die u-MASS-FIX-Spektren identifizierten laut den Autoren außerdem  $\kappa/\lambda$ -LC-Fragmente und glykosylierte LCs, die mittels der u-IFE

nicht bestimmt wurden. Die Nachweisgrenze betrug für die u-MASS-FIX mit unkonzentriertem Urin 0,156 mg/ml, was laut den Forschenden äquivalent zur u-IFE mit 100-fach konzentriertem Urin gesehen werden kann. (sh) ▲

Autoren: Moonen DH et al.

Korrespondenz: David Murray;  
murray.david@mayo.edu

Studie: Utilizing Mass Spectrometry to Detect and Isotype Monoclonal Proteins in Urine: Comparison to Electrophoretic Methods

Quelle: Clin Chem 2023;69(7):746–753.

Web: www.doi.org/10.1093/clinchem/hvad053

Clinical Chemistry

## Quantitative hCG-Immunoassays als Tumormarkertest Nutzen bei einigen Erkrankungen gezeigt

ST. LOUIS (Biermann) – Die Verwendung von quantitativem humanen Choriongonadotropin (hCG) als Tumormarker wird trotz fehlender Zulassung der U.S. Food and Drug Administration weitgehend für die Onkologie akzeptiert. Allerdings gibt es zwischen den hCG-Immunoassays Unterschiede bei der Erkennung von Iso- und Glykoformen des hCG, die gut bekannt sind und eine große Variabilität zwischen den Methoden aufweisen.

Erstautorin Caroline Franks von der Washington University in St. Louis (USA) und ihr Team bewerteten daher den Nutzen von 5 quantitativen hCG-Immunoassays zur Verwendung als Tumormarker bei trophoblastischen und nichttrophoblastischen Erkrankungen. Während wahrscheinlich kein Immunoassay in allen klinischen Situationen perfekt ist, deuten die Studienergebnisse der Wissenschaftler darauf hin, dass die 5 ausgewerteten hCG-Immunoassays alle für die Verwendung von hCG als Tumormarker bei trophoblastischen Gestationserkrankungen und ausgewählten Keimzelltumoren geeignet sind. Eine weitere Harmonisierung der hCG-Methoden sei allerdings noch erforderlich, da serielle Tests zur biochemischen Tumorüberwachung weiterhin mit einer einzigen Methode durchgeführt werden müssen. Zudem denken die Autoren, dass auch weitere Studien benötigt werden, die den Nutzen von quantitativem hCG als Tumormarker bei anderen bösartigen Erkrankungen beurteilen sollten.

Die Forschenden verwendeten für ihre Studie Restproben, die 150 Patientinnen mit trophoblasti-

schen Gestationskrankheiten (GTD), Keimzelltumoren (GCT) oder anderen bösartigen Erkrankungen entnommen worden waren. Die Identifikation der Proben erfolgte durch die Überprüfung der Ergebnisse ärztlich angeordneter hCG- und Tumormarkertests. Für die geteilte Probenanalyse von hCG kamen 5 Analyseplattformen zum Einsatz: Abbott Architect Total, Roche cobas STAT, Roche cobas Total, Siemens Dimension Vista Total und Beckman Access Total.

Es zeigte sich, dass die Häufigkeit erhöhter, d.h. sich über den Referenzgrenzwerten befindlichen hCG-Konzentrationen bei GTD am höchsten war (100%). Bei den GCT betrug diese Häufigkeit hingegen 55–57% und bei anderen bösartigen Erkrankungen nur 8–23%. Insgesamt bewertet detektierte die cobas-Total-Plattform bei der größten Anzahl an Proben (63 von 150) erhöhte hCG-Werte. Der Nachweis von erhöhtem hCG war bei trophoblastischer Erkrankung allerdings bei allen Immunoassays nahezu gleich (Spannweite 41–42 von 60). (sh) ▲

Autoren: Franks CE et al.

Korrespondenz: Ann Gronowski;  
gronowski@wustl.edu

Studie: Utility of Commercially Available Quantitative hCG Immunoassays as Tumor Markers in Trophoblastic and Non-Trophoblastic Disease

Quelle: Clin Chem 2023;69(6):606–614.

Web: www.doi.org/10.1093/clinchem/hvad045

Clinical Chemistry

## Glossar

AUC	Fläche unter der Kurve	MS/MS Tandem-
AUROC	Fläche unter der Receiver Operating-Characteristic-Kurve	Massenspektrometrie
GC	Gaschromatographie	NGS
KI	Konfidenzintervall	Next-Generation-Sequencing
LC	Flüssigchromatographie	PCR
MS	Massenspektrometrie	Polymerase-Kettenreaktion
		ROC
		Receiver Operating Characteristic

## Impressum

Kompakt Labormedizin

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Wolfgang Kaminski

Biermann Verlag GmbH

Otto-Hahn-Str. 7, 50997 Köln

Tel.: 02236-376-0, Fax: -999

Redaktionsleiter:

Dieter Kaulard (dk)

CvD: Michaela Schmid (schmid)

Mitarbeit: Anke Struebig (ast)

Redaktion: Dr. Sonja Hensel (sh)

Zur besseren Lesbarkeit verwenden wir in den Texten das generische Maskulinum. Gemeint sind jeweils alle Geschlechter.

Trotz gründlicher Recherche übernehmen Verlag und Redaktion keine Haftung für die Richtigkeit der Beiträge und vor allem angegebenen Dosierungen.

Die Dosierungen, insbesondere von Neuzulassungen, sollten in jedem Fall mit dem Beipackzettel des verwendeten Medikamentes verglichen werden.

Grafik und Layout:

Heike Dargel

Marketing/Produktmanagement:

Carmen Krumbiegel

Tel.: 02236-376-488

E-Mail: krumbiegel@biermann.net

Es gilt die Anzeigenpreisliste

Nr. 6 vom 1. 1. 2023

Vertrieb:

Bilquis Stimberg

Tel.: 02236-376-210,

Fax: -211

Druck:

Print Media Group,  
Hamm

Kompakt Labormedizin erscheint 6 x jährlich. Der Jahresbezugspreis beträgt 48,00 EUR im Inland und 60,00 EUR im Ausland inkl. MwSt. und Versand.

ISSN 2626-2754



## Diagnose einer akuten interstitiellen Nephritis Protein im Urin als Biomarker identifiziert und validiert

BALTIMORE (Biermann) – Bei der Akuten tubulointerstitiellen Nephritis (AIN) gibt es diagnosespezifische Behandlungsmöglichkeiten. Aufgrund der Notwendigkeit einer Nierenbiopsie zur histologischen Bestätigung kann sich die AIN-Diagnose jedoch verzögern, übersehen bzw. fälschlich angenommen werden.

Dennis Moledina von der Yale School of Medicine (USA) und seine Kollegen identifizierten und validierten daher CXCL9, ein an der Chemotaxis von Lymphozyten beteiligtes Interferon- $\gamma$ -induzierte Chemokin, im Urin als diagnostischen AIN-Biomarker. Sie verwendeten dazu Aptamer-basierte Urinproteomik und bestätigten den Zusammenhang mithilfe

von Sandwich-Immunoassays in Entdeckungskohorten und externen Validierungskohorten. Das Team fand zudem eine höhere CXCL9-Expression in Nierenbiopsien von AIN-Patienten.

In einer prospektiv aufgenommenen Kohorte mit pathologisch bestätigten histologischen Diagnosen, der Entdeckungskohorte, testeten die Wissenschaftler die Assoziation von 180 Immunproteinen mit AIN. Die Messung erfolgte mit einem Aptamer-basierten Assay und das so identifizierte Protein CXCL9 validierten die Forschenden mithilfe eines Sandwich-Immunoassays. Des Weiteren führte das Team eine zusätzliche Validation der Ergebnisse an 2 externen Kohorten, den Validierungs-

kohorten, mit biopsiebestätigten Diagnosen durch und untersuchte die mRNA-Expression im Nierengewebe von AIN-Patienten und Kontrollen.

Der Aptamer-basierte Assay offenbarte im Urin von AIN-Patienten einen 7,6-fach höheren CXCL9-Wert als bei Kontrollen ( $p=1,23 \times 10^{-5}$ ). CXCL9, der mittels Sandwich-Immunoassay im Urin gemessen wurde, war in der Entdeckungskohorte ( $n=204$ ; 15% AIN) unabhängig von derzeit verfügbaren klinischen AIN-Tests mit AIN assoziiert (angepasste Odds Ratio für das höchste vs. niedrigste Quartil 6,0 [Spannbreite 1,8–20]). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich in den Kohorten der externen Validierung, in denen CXCL9 für die

AIN-Diagnose eine AUC von 0,94 (Spannbreite 0,86–1,00) aufwies. Die CXCL9-mRNA-Expression war im Nierengewebe von AIN-Patienten ( $n=19$ ) 3,9-fach höher als bei Kontrollen ( $n=52$ ;  $p=5,8 \times 10^{-6}$ ). (sh) ▲

Autoren: Moledina DG et al.

Korrespondenz:

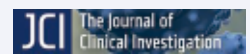
dennis.moledina@yale.edu

Studie: Identification and validation of urinary CXCL9 as a biomarker for diagnosis of acute interstitial nephritis

Quelle: J Clin Invest

2023;133(13):e168950.

Web: www.doi.org/10.1172/JCI168950



## Bestimmung der freien Leichtketten im Serum Analytische Leistung zweier Analyseplattformen vergleichbar

ST. LOUIS (Biermann) – Der Freelite-Assay von The Binding Site quantifiziert freie Immunglobulin-Leichtketten (sFLC) im Serum. Dies ist für die Diagnose und Überwachung von Plasmazelldyskrasien entscheidend.

Catherine Omosule von der Washington University in St. Louis (USA) und ihre Kollegen verglichen im Rahmen ihrer Studie Methoden mit dem Freelite-Test und bewerteten Workflow-Unterschiede zwischen 2 Analyseplattformen (Optilite von The Binding Site und cobas 8000 von Roche). Die analytische Leistung der Freelite-Tests war mit beiden Analysegeräten vergleichbar. Optilite benötigte aber weniger Reagenzien, hatte

eine leicht reduzierte Durchlaufzeit (TAT) und machte manuelle Verdünnungen für Proben mit sFLC-Konzentrationen  $>20$  mg/dl überflüssig.

Die Forschenden bestimmten die sFLC-Konzentrationen in 306 frischen (Kohorte A) und 48 gefrorenen Serumproben mit dokumentiertem sFLC  $>20$  mg/dl (Kohorte B). Die Analyse der Proben erfolgte mit den Freelite  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Assays auf cobas-8000 und Optilite. Das Team verglich die analytische Leistung mithilfe der Deming-Regression und den Arbeitsablauf anhand der TAT und des Verbrauches von Reagenzien.

Für die Proben der Kohorte A ergab die Deming-Regression für die sFLC-

Bestimmung mittels  $\kappa$ -Assay eine Steigung von 1,04 (95%-KI 0,88–1,02) und einen Achsenabschnitt von  $-0,77$  (95%-KI  $-0,57$  bis 1,85). Mit dem  $\lambda$ -Assay waren es 0,90 (95%-KI  $-0,04$  bis 1,83) bzw. 1,59 (95%-KI  $-3,12$  bis 6,25). Die Regression des  $\kappa/\lambda$ -Verhältnisses ergab eine Steigung von 2,44 (95%-KI 1,47–3,41) und einen Achsenabschnitt von  $-8,13$  (95%-KI  $-16,82$  bis 0,58) mit einem  $\kappa$ -Konkordanz-Kappa von 0,80 (95%-KI 0,69–0,92). Der Anteil der Proben mit TAT  $>60$  min betrug bei Optilite 0,33% bzw. bei cobas 8000 8% ( $p<0,001$ ). Die Optilite-erforderte im Vergleich zur cobas-8000-Plattform weniger Tests. Bei sFLC-Assays

waren es 49 ( $p<0,001$ ) und bei sFLC $\lambda$ -Assays 12 Tests ( $p=0,016$ ). Die Proben der Kohorte B zeigten ähnliche, aber deutlichere Ergebnisse. (sh) ▲

Autoren: Omosule CL et al.

Korrespondenz: Christopher Farnsworth; cwfarnsworth@wustl.edu

Studie: Method Comparison and Workflow Differences Using the Same Free Light Chain Assay on 2 Analyzer Platforms

Quelle: J Appl Lab Med 2023;8(4):689–699.

Web: www.doi.org/10.1093/jalm/jfad020



## BESCHLEUNIGEN SIE IHREN WORKFLOW MIT AESKUBLOTS®



**HELIA®**

innovatives Immunoassay-Analysegerät für automatisierte Blotverarbeitung aller AESKUBLOTS® – einfachster Workflow auf kleinstem Raum



Allergien  
Infektionsserologie  
Lebensmittelintoleranzen  
Autoimmunität

**AESKU.GROUP**  
WE TAKE CARE OF YOUR HEALTH

AESKU.DIAGNOSTICS GMBH & CO. KG • MIKROFORUM RING 2 • 55234 WENDELSHEIM • DEUTSCHLAND  
TEL: +49 6734 9622 0 • FAX: +49 6734 9622 2222 • INFO@AESKU.COM • WWW.AESKU.COM

## Long-COVID nach SARS-CoV-2 Immunologie zusammengefasst

LONDON (Biermann) – Long-COVID umfasst anhaltende Symptome, die nach einer asymptomatischen, leichten oder schweren Infektion mit SARS-CoV-2 auftreten. Daniel Altmann vom Imperial College London (Großbritannien) und seine Kollegen in ihrer Übersichtsarbeit die Immunologie von Long-COVID dar.

Die geschätzten Long-COVID-Zahlen schwanken laut den Studienautoren. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass von allen weltweit an COVID-19-Erkrankten  $\geq 10\%$  nachfolgend an Long-COVID leiden. Die Krankheitslast reicht von leichten Symptomen bis hin zu schweren Behinderungen und stellt aufgrund ihres Ausmaßes eine große und neue Herausforderung für die Gesundheitsversorgung dar.

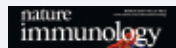
Die Forschenden gehen laut der aktuellen Studienlage davon aus, dass Long-COVID wahrscheinlich in verschiedene mehr oder weniger eigenständige Einheiten mit potenziell unterschiedlichen Krankheitswegen unterteilbar ist. Die Anzahl der Symptome ist umfangreich, multiorganisch, multisystemisch und schubförmig-remittierend und schließt Müdigkeit, Atemnot, neurokognitive Effekte und Dysautonomie ein.

Bei Long-COVID-Patienten fanden Ärzte bereits eine Reihe radiologischer Anomalien in Riechkolben, Gehirn, Herz, Lunge und anderen

Orten. Einige Körperstellen weisen dabei auf das Vorhandensein von Mikrogerinnseln hin, die, wie auch andere Blutmarker der Hyperkoagulation, auf eine wahrscheinliche Rolle der Endothelaktivierung und Gerinnungsstörungen schließen lassen.

Des Weiteren fanden sich in Studien verschiedene Autoantikörper-Spezifitäten, die bisher ohne einen klaren Konsens oder eine Korrelation mit Symptomclustern sind. Es gibt Belege für eine Rolle persistierender SARS-CoV-2-Reservoirs und/oder einen Effekt der Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus sowie Hinweise aus Veränderungen der Immununtergruppen auf umfassende Immunstörungen. Somit ist das aktuelle Bild von einer Konvergenz hin zu einer Karte der immunpathogenen Ätiologie von Long-COVID geprägt, obwohl noch nicht genügend Daten für eine mechanistische Synthese oder eine vollständige Information über therapeutische Wege vorliegen. (sh) ▲

Autoren: Altmann DM et al.  
Korrespondenz: d.altmann@ic.ac.uk  
Studie: The immunology of long COVID  
Quelle: Nat Rev Immunol 2023. Online ahead of print.  
Web: www.doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7



## In-vivo-Schutz gegen SARS-CoV-2 Sarbecoviren besser neutralisierbar

TORONTO (Biermann) – Monoklonale Antikörper (mAbs) wurden als antivirale Therapeutika bei COVID-19 eingesetzt, ihre Wirksamkeit durch die Variabilität der Virussequenzen bei neu auftretenden besorgniserregenden Varianten (VOCs) und hoher Dosen ist allerdings begrenzt. Clare Aschner vom Hospital for Sick Children Research Institute (Toronto, Kanada) und ihre Kollegen nutzten in ihrer Studie eine Plattform für multispezifische, multiaffine Antikörper (MB), die vom menschlichen Apoferritin-Protomer abgeleitet ist, um die Multimerisierung von Antikörperfragmenten zu ermöglichen. Es zeigte sich, wie Avidität und Multispezifität kombiniert genutzt Schutz und Widerstandsfähigkeit gegen virale Diversität verleihen, die über die herkömmlichen Therapien mit monoklonalen Antikörpern hinausgehen.

MBs erwiesen sich als hochwirksam und neutralisierten SARS-CoV-2 in geringeren Konzentrationen als ihre entsprechenden mAb-Gegenstücke. Bei mit SARS-CoV-2 infizierten Mäusen war ein trispezifischer MB, der auf 3 Regionen innerhalb der SARS-

CoV-2-Rezeptorbindungsdomäne abzielte, sogar bei einer 30-fach niedrigeren Dosis schützend als ein Cocktail der entsprechenden mAbs.

Darüber gelang es den Forschenden, in vitro zu belegen, dass monospezifische MBs SARS-CoV-2-VOCs wirksam neutralisieren, indem sie eine erhöhte Avidität nutzen, selbst wenn entsprechende mAbs ihre Fähigkeit zur wirksamen Neutralisierung verlieren, und dass trispezifische MBs die Neutralisierungsbreite über SARS-CoV-2 hinaus zu anderen Sarbecoviren erweiterten. (sh) ▲

Autoren: Aschner CB et al.  
Korrespondenz: Jean-Philippe Julien;  
jean-philippe.julien@sickkids.ca  
Studie: A multi-specific, multi-affinity antibody platform neutralizes sarbecoviruses and confers protection against SARS-CoV-2 in vivo  
Quelle: Sci Transl Med 2023;15(697):eadf4549.  
Web: www.doi.org/10.1126/scitranslmed.adf4549



## Tageszeitliche Wirksamkeit der COVID-19-Impfung Biologischer Rhythmus hat Einfluss

ST. LOUIS (Biermann) – Im Rahmen einer Studie, die von Jeffrey Haspel von der Washington University School of Medicine (St. Louis, USA) geleitet wurde, untersuchte ein Forschungsteam die Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt der COVID-19-Impfung und ihrer Wirksamkeit. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang, der Auswirkungen auf Massenimpfprogramme hat.

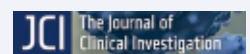
Die Forscher analysierten retrospektiv eine israelische Kohorte mit zeitgestempelten COVID-19-Impfungen ( $n=1.515.754$ ; Alter  $>12$  Jahre; 99,2% mit BNT162b2 von BioNTech). Zu den Studienendpunkten gehörten eine COVID-19-Durchbruchsinfektion sowie mit COVID-19 verbundene Besuche in der Notaufnahme und Krankenhausaufenthalte. Der Hauptvergleich erfolgte nach Impfzeitpunkt (morgens [8:00–11:59 Uhr], nachmittags [12:00–15:59 Uhr] oder abends [16:00–19:59 Uhr]). Die Cox-Regression diente dem Ausgleich von Unterschieden bei Alter, Geschlecht und Komorbiditäten.

Die Durchbruchinfektionen unterschieden sich je nach Impfzeitpunkt, wobei die niedrigsten Raten mit dem späten Vormittag bis frühen Nachmittag und die höchsten Raten mit der abendlichen Impfung assoziiert

waren. Der Impfzeitpunkt blieb nach Anpassung an Alter, Geschlecht und Komorbiditäten des Patienten signifikant. Die Ergebnisse waren bei Patienten konsistent, die die 2 Dosen des ursprünglichen Impfstoffes sowie Auffrischungsdosen erhalten hatten.

Der Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der COVID-19-Impfung und Durchbruchinfektionen war sinusförmig und stand den Forschenden zufolge im Einklang mit einem biologischen Rhythmus und veränderte die Wirksamkeit des Impfstoffes um 8,6–25%. Der Nutzen der Tagesimpfung konzentrierte sich auf Jüngere ( $<20$  Jahre) und Ältere ( $>50$  Jahre). COVID-19-bedingte Krankenhausaufenthalte variierten erheblich mit dem Zeitpunkt der 2. Auffrischungsdosis (HR morgens vs. abends 0,64; 95%-KI 0,43–0,97;  $p=0,038$ ). (sh) ▲

Autoren: Hazan G et al.  
Korrespondenz: jhaspel@wustl.edu  
Studie: Biological rhythms in COVID-19 vaccine effectiveness in an observational cohort study of 1.5 million patients  
Quelle: J Clin Invest 2023;133(11):e167339.  
Web: www.doi.org/10.1172/JCI167339



## Ungeklärte Fälle akuter Hepatitis bei Kindern Virale Replikationsprodukte verantwortlich

LONDON (Biermann) – Erstautorin Sofia Morfopoulou vom University College London (Großbritannien) und ihr Team untersuchten in ihrer Studie 38 Fälle ungeklärter Hepatitis bei Kindern, 66 altersentsprechenden immunkompetenten Kontrollpersonen und 21 immungeschwächten Vergleichsteilnehmern. Sie gehen davon aus, dass hohe Konzentrationen abnormaler Replikationsprodukte vom Adeno-assoziierten Virus 2 (AAV2), die durch geringe Mengen an Adenovirus (HAdV) und in schweren Fällen durch das humane Herpesvirus 6B (HHV-6B) unterstützt werden, bei genetisch und immunologisch prädisponierten Kindern eine immunvermittelte Lebererkrankung ausgelöst haben könnten.

Die Forschenden verwendeten für ihre Studie eine Kombination aus genomischen, transkriptomischen, proteomischen und immunhistochemischen Methoden. Sie fanden heraus, dass sich in 27 von 28 Fällen hohe Mengen von AAV2-DNA in Leber, Blut, Plasma oder Stuhl befanden. Zudem stellte das Team in 23 von 31 bzw. 16 von 23 der getesteten Fälle HAdV und HHV-6B fest. Im Gegensatz dazu wurde AAV2 bei Kindern der Kontrollgruppe mit HAdV,

selbst bei starker Immunsuppression, nur selten und mit niedrigem Titer in Blut oder Leber nachgewiesen.

Die Phylogenie von AAV2, HAdV und HHV-6 schloss in einigen Fällen neue Stämme aus. Histologische Analysen explantierter Lebern zeigten eine Anreicherung von T-Zellen und Zellen der B-Linie. Der proteomische Vergleich des Lebergewebes von Krankheitsfällen und gesunden Kontrollen ergab eine erhöhte Expression von humanem Leukozytenantigen der Klasse 2, variablen Immunglobulinregionen und Komplementproteinen. HAdV- und AAV2-Proteine fanden sich nicht in der Leber. Stattdessen identifizierten die Wissenschaftler AAV2-DNA-Komplexe, die die HAdV- und HHV-6B-vermittelte Replikation widerspiegeln. (sh) ▲

Autoren: Morfopoulou S et al.  
Korrespondenz: Judith Breuer;  
j.breuer@ucl.ac.uk  
Studie: Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children  
Quelle: Nature 2023;617(7961):564–573.  
Web: www.doi.org/10.1038/s41586-023-06003-w



## Digitalisierung – Standardisierung – Automatisierung Das Labor der Zukunft muss effizienter werden

Die Leistungsfähigkeit der Labore und ihre immense Bedeutung für Patienten und Gesundheitswesen sind durch die Corona-Pandemie erst ins Licht der Öffentlichkeit gerückt. Dabei wurde und wird in einigen Bereichen auch dringender Handlungsbedarf offensichtlich. Denn demografischer Wandel, schwankende Probenmengen, Fachkräftemangel und nicht zuletzt ein massiver Kostendruck stellen Labore vor enorme Herausforderungen. Wie sie gemeistert werden können, wurde beim Roche Live Talk „Das Labor der Zukunft“ von Expert:innen diskutiert (Abb.). Das Zauberwort lautete „Automation“, wie sie mittels der Molecular Work Area von Roche bereits kundenindividuell realisiert werden kann.

Labore müssen schnell, zuverlässig, effizient und präzise arbeiten. Entsprechend hoch ist der Qualitätsanspruch an Produkte, an Lösungen für Labor- und In-vitro-Diagnostik



sowie an qualifizierte Fachkräfte. Gleichzeitig ist der Kostendruck immens und stets spürbar. „Der Kostendruck ist die höchste Herausforderung für Labore. Die Labordiagnostik muss in den nächsten Jahren immer günstiger werden, bei gleichbleibendem Qualitätsanspruch“, erläuterte Nikolaus Wintrich. Allein im Januar 2022 führten Labore in Deutschland fast 3 Mio. PCR-Testungen pro Woche durch. Dabei trägt die Altersstruktur der Gesellschaft wesentlich zu einer steigenden Nachfrage bei. Eine weitere Herausforderung im Laborbetrieb sind schwankende Probenmengen, ein Problem, das sich seit Einführung des Co-Testings beim Gebärmutterhalskrebs-Screening deutlich verschärft hat. So fielen durch die zusätzliche HPV-Testung alle 3 Jahren in diesen Co-Testing-Phasen 17.000 Proben pro Woche an, gegenüber 6000 Proben wöchentlich in den eher schwachen Sommermonaten der übrigen Jahre. Auch in der Infektionsdiagnostik sind unregelmäßige Probenaufkommen Alltag, deren Bewältigung manchmal pragmatisch gelöst wird. „Wir re-



Ingo Hänbel, Nikolaus Wintrich, Gudrun Aretzweiler, Alexandra Farfsing, Marco Kachler, Konrad Bode, Markus Lütge (v. l.).

agieren darauf, indem wir etwa die Urlaubsplanung nach Influenzawellen ausrichten“, so Dr. Markus Lütge.

### Chance verpasst: Es fehlt an Nachwuchs

Besonders weitreichende Konsequenzen aber hat der vielfach beklagte Fachkräftemangel, der im Gesundheitswesen dramatische Ausmaße annimmt. Die Unternehmensberatung PWC prognostizierte für 2035 1,8 Mio. offene Stellen. Die Wechselbereitschaft der Mitarbeitenden ist sehr hoch. Gleichzeitig spitzt sich die Lage in den Laboren durch die bevorstehende Ruhestandswelle und ausbleibenden Nachwuchs zu. „Labore müssen mit innovativen Ansätzen und effektiven Konzepten junge Menschen für sich gewinnen“, forderte Kachler. „Wir sind in einem veritablen ‚War for Talents‘. Aber wir haben die Chance verpasst, den Beruf als attraktiv und zukunftssträftig darzustellen.“

### Automation als essenzieller Lösungsansatz

Wie aber lassen sich die Probleme im Laborbetrieb lösen? Hier hatten die Expert:innen sehr konkrete Vorschläge: „Wir müssen standardisieren, automatisieren und Fehlerquellen reduzieren“, brachte es Gudrun Aretzweiler auf den Punkt. Die Digitalisierung habe bereits Einzug gehalten. Es könnte mehr sein, „aber wir sind auf dem richtigen Weg“. Nachbesserungsbedarf aber bestehe durchaus noch an der Schnittstelle Industrie-Labor und Labor-Informationssystem. Eine gemeinsame, vom Gerätehersteller unabhängige Benutzeroberfläche, die intuitiv zu bedienen ist und einheitliche Schnittstellen hat – das würde Zeitersparnis bringen und damit auch wichtige Ressourcen bei Fachkräften freisetzen. Grundsätz-

lich gilt ein hoher Grad an Automation als essenzieller Lösungsansatz, um mit schwankendem Probenaufkommen und hoher Arbeitsbelastung umzugehen, weiß Hänbel. „In der Pandemie hat sich der Blick auf die Laborprozesse verändert. Repetitive manuelle Tätigkeiten können automatisiert und frei werdende Zeit für anspruchsvollere Aufgaben genutzt werden, etwa die molekulargenetische Spezialdiagnostik oder die mikrobiologische Typisierung von Krankheitserregern. Dazu brauchen wir modulare Lösungen für kleine und große Labore mit unterschiedlichen Durchsätzen“, betonte Prof. Marco Kachler.

### Kunden-individuelle Lösungen

Laboratorien im gegenwärtigen Umfeld sind herausgefordert, sichere und hochwertige Diagnostik zu liefern und gleichzeitig, bei steigendem Kostendruck, die Abläufe der Analytik effizient zu gestalten. Unterstützung auf dem Weg in eine sichere und qualitativ hochwertige Zukunft von Laboren bietet die Molecular Work Area (MWA) von Roche, eine überzeugende Lösung für aktuelle und zukünftige Herausforderungen im Labor. Und davon gibt es viele wie etwa die Vereinfachung von Routinearbeiten, hohe Arbeitsbelastung, ungeplantes hohes Probenaufkommen, Fachkräftemangel und kurzfristige Ausfälle von Personal und vieles mehr. Fachkräfte können so entlastet werden. Roche adressiert diese Herausforderungen und bietet mit der MWA Kunden-individuelle Lösungen für Laborautomation an – ganz egal, ob kleines Labor oder integriertes Hochdurchsatzlabor.

### Molekulardiagnostik ganzheitlich betrachtet

Seit 2021 steht Laboren mit dem cobas 5800 System von Roche eine kompakte Ergänzung des Roche Molecular Area Portfolios zur Verfügung. Die MWA bietet neue Wege, die Molekulardiagnostik

ganzheitlich zu betrachten – sie vereint Disziplinen, Tests und Probenarten am selben Ort, auf denselben Geräten in einem einheitlichen, vollautomatischen, universellen Workflow. Das cobas® 5800 System als Teil der MWA kann zukunftsorientierten Laboren dabei helfen, sich an die sich ständig ändernde Gesundheitslandschaft anzupassen. Als jüngstes Mitglied der Roche MWA baut das cobas® 5800 System auf den Innovationen der Systeme cobas® 6800 und cobas® 8800 auf.

### Am Roche Live Talk nahmen teil:

- Ingo Hänbel, Prozessberater am MVZ Labor Dr. Stein & Kollegen in Mönchengladbach
- Nikolaus Wintrich, Wissenschaftler am Fraunhofer-Institut für Produktionsanlagen und Konstruktionstechnik sowie Chief Operating Officer Labor Berlin
- Gudrun Aretzweiler, Abteilungsleiterin Molekulare Diagnostik am MVZ Dr. Stein & Kollegen in Mönchengladbach
- Prof. Dr. Marco Kachler, Professor an der FH Kärnten in Klagenfurt, Präsident des DIW-MTA Berlin, Leiter der Lehrplankommission MT-Berufe und Sprecher der Expertengruppe für das BMG „MTAPrv“
- Dr. med. Konrad Bode, Bereichsleiter Molekulare Diagnostik/Serologie/Immunologie/Genetik und Abteilungsleiter Molekulare Diagnostik am MVZ Labor Dr. Limbach in Heidelberg
- Dr. med. Markus Lütge, ärztlicher Direktor und Geschäftsinhaber der MVZ Dr. Lütge GmbH, Salzgitter-Bad.

Die Experten im Interview finden sie hier: [roche.de/mwa-kl](https://roche.de/mwa-kl)  
Dr. Beate Fessler

Mit freundlicher Unterstützung der  
Roche Diagnostics Deutschland GmbH

## Plasmaproteomanalyse Erwachsener mittleren Alters Marker für Demenzrisiko identifiziert

BALTIMORE (Biermann) – Keenan Walker vom National Institute on Aging (Baltimore, USA) und sein Team nutzten eine Proteomikplattform, um neue Erkenntnisse über die peripheren biologischen Mechanismen frühester Phasen der Alzheimer-Krankheit (AD) zu gewinnen. Sie identifizierten potenzielle Biomarker für die Vorhersage des AD- und Demenzrisikos im mittleren Alter.

Die Wissenschaftler untersuchten bei 10.981 Erwachsenen mittleren Alters die Assoziation von 4877 Plasmaproteinen mit dem 25-Jahres-Demenzrisiko. Dadurch fanden sich 32 demenzassoziierte Plasmaproteine, die an Proteostase, Immunität, synaptischer Funktion und der Organisation der extrazellulären Matrix beteiligt sind. Der Zusammenhang zwischen 15 dieser Proteine und klinisch relevanten neurokognitiven Ergebnissen replizierte das Team danach in 2 unabhängigen Kohorten.

Es zeigte sich, dass 12 der 32 mit Demenz verbundenen Proteine mit Biomarkern der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) für AD, Neurodegeneration oder Neuroinflammation assoziiert sind. Das Team stellte außerdem fest, dass 8 der möglichen Proteinmarker in menschlichem postmortalen Hirngewebe von AD-Patienten in abnor-

maler Weise exprimiert vorlagen. Einige der am stärksten mit dem Demenzrisiko assoziierten Proteine, wie der Wachstums- und Differenzierungsfaktor 15, waren in den Hirngewebeproben nicht nachweisbar.

Netzwerkanalysen ergaben eine Proteinsignatur für das Demenzrisiko. Sie ist durch eine Fehlregulation spezifischer Immun- und Proteostase-/Autophagie-Signalwege bei Erwachsenen mittleren Alters ca. 20 Jahre vor Beginn der Demenz sowie ca. 10 Jahre zuvor durch Abweichungen bei Gerinnung und Komplementsignaling gekennzeichnet. Die bidirektionale Mendel'sche Randomisierung mit 2 Stichproben validierte 9 Proteine genetisch als AD-Marker und zeigte die Kausalität von *SERPINA3* bei der AD-Pathogenese. (sh) ▲

Autoren: Walker KA et al.  
Korrespondenz: keenan.walker@nih.gov  
Studie: Proteomics analysis of plasma from middle-aged adults identifies markers of dementia risk in later life  
Quelle: Sci Transl Med 2023;15(705):eadf5681.  
Web: www.doi.org/10.1126/scitranslmed.adf5681

Science Translational Medicine

## COVID-19 und Diabetes bei Kindern und Jugendlichen Inzidenzraten während Pandemie gestiegen

ONTARIO (Biermann) – Eine kanadische Studie widmete sich der Untersuchung der Inzidenzraten von Diabetes bei Kindern und Jugendlichen während und vor der COVID-19-Pandemie. Die Ergebnisse der Übersichtsarbeit und Metaanalyse offenbaren, dass die Inzidenzraten von Typ-1-Diabetes und Diabetischer Ketoazidose (DKA) zu Krankheitsbeginn während der Pandemie höher waren als zuvor, aber nicht den Grund.

Die Wissenschaftler durchsuchten für den Zeitraum 01.01.2020–28.03.2023 elektronische Datenbanken sowie graue Literatur. Die Suchwörter umfassten u. a. COVID-19, Diabetes und DKA. Die Ergebnisse bewerteten unabhängig voneinander 2 Gutachter, die die Studien einschlossen, wenn sie Unterschiede in der Häufigkeit von Diabetes-Fällen während und vor der Pandemie bei Jugendlichen (<19 Jahre) berichteten (Mindestbeobachtungszeitraum 12 Monate während und vor der Pandemie). Es kamen Common- und Random-Effects-Analysen zum Einsatz.

Das Team schloss 42 Studien mit 102.984 Diabetesfällen in seine systematische Überprüfung ein. Die Metaanalyse der Typ-1-Diabetes-Inzidenzraten umfasste 17 Studien mit 38.149

Jugendlichen und zeigte im Vergleich zur präpandemischen Periode eine höhere Inzidenzrate im 1. Jahr der Pandemie (Inzidenzratenverhältnis [IRR] 1,14; 95%-KI 1,08–1,21). In den Monaten 13–24 der Pandemie kam es im Vergleich zur präpandemischen Periode zu einer erhöhten Diabetesinzidenz (IRR 1,27; 95%-KI 1,18–1,37). Insgesamt 10 Studien (23,8%) berichten über Fälle von Typ-2-Diabetes in beiden Zeiträumen. In diesen Studien wurden keine Inzidenzraten angegeben, daher wurden die Ergebnisse nicht zusammengefasst. Fünfzehn Studien (35,7%) berichten über die DKA-Inzidenz und höhere Raten während als vor der Pandemie (IRR 1,26; 95%-KI 1,17–1,36). (sh) ▲

Autoren: D'Souza D et al.  
Korrespondenz: Rayzel Shulman; rayzel.shulman@sickkids.ca  
Studie: Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic  
Quelle: JAMA Netw Open 2023;6(6):e2321281  
Web: www.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.21281

JAMA Network Open

## Große Sprachmodelle in der Medizin Klinisches Wissen kodierbar

MOUNTAIN VIEW (Biermann) – Um Einschränkungen bei großen Sprachmodellen (LLMs) zu eliminieren, präsentieren Karan Singhal und weitere Mitarbeiter von Google Research (USA) in ihrer Publikation den Benchmark MultiMedQA. Dieser kombiniert 6 vorhandene Datensätze zur Beantwortung medizinischer Fragen aus Medizin, Forschung und Verbraucheranfragen sowie einen neuen Datensatz online gesuchter medizinischer Fragen (HealthSearchQA). Die Autoren schlagen einen menschlichen Bewertungsrahmen für Modellantworten entlang mehrerer Achsen vor, der Faktizität, Verständnis, Argumentation, möglichen Schaden und Voreingenommenheit umfasst.

Das Team evaluierte das Modell PaLM (ein LLM mit 540 Mrd. Parametern) und seine anweisungsoptimierte Variante Flan-PaLM2 mit MultiMedQA. Mithilfe einer Kombination von Aufforderungsstrategien erreichte Flan-PaLM eine State-of-the-Art-Genauigkeit bei jedem verwendeten MultiMedQA-Multiple-Choice-Datensatz (inkl. einer Genauigkeit von 67,6% beim MedQA-Fragebogen im Stil des US Medical Licensing Exams), die den State of the Art um >17% übertraf. Die menschliche Beurteilung deckte auch wesentliche Lücken auf.

Die Forscher führten eine Optimierung der Befehlsaufforderung ein, einen Parameter-effizienten Ansatz zur Ausrichtung von LLMs auf neue Domänen, und verwendeten Musterbeispiele. Das resultierende Modell, Med-PaLM, zeigt laut Singhal eine ermutigende Leistung, ist Ärzten jedoch nach wie vor unterlegen. Es zeigte sich, dass sich das Verständnis, die Erinnerung von Wissen und das logische Denken mit der Optimierung des Modellmaßstabes und der Anleitungsaufforderung verbessern, was auf den potenziellen Nutzen von LLMs in der Medizin hinweist. Die menschlichen Bewertungen scheinen aber die Grenzen heutiger Modelle aufzuzeigen und unterstreichen die Bedeutung der Bewertungsrahmen und Methodenentwicklung für die Erstellung sicherer, hilfreicher LLMs für klinische Anwendungen. (sh) ▲

Autoren: Singhal K et al.  
Korrespondenz: karansinghal@google.com  
Studie: Large language models encode clinical knowledge  
Quelle: Nature 2023;620(7972):172–180.  
Web: www.doi.org/10.1038/s41586-023-06291-2

nature

## Zahnschmelz von südafrikanischem *Paranthropus* Proteine geben Aufschluss

KOPENHAGEN (Biermann) – Die evolutionären Beziehungen zwischen ausgestorbenen afrikanischen Hominini-Taxa werden noch diskutiert und sind größtenteils unbekannt, was teilweise auf einen Mangel an molekularen Daten zurückzuführen ist. Für *Paranthropus robustus*, ein pleistozänes Hominini, das nur in Südafrika vorkam, waren bisher sowohl die phylogenetischen Beziehungen zu anderen Taxa als auch die Art der intra-spezifischen Variation umstritten.

Die Forscher einer international durchgeführten Studie haben Ergebnisse der MS-Sequenzierung von Zahnschmelzproteomen aus 4 ca. 2 Mio. Jahre alten Zahnproben (aus Swartkrans, Südafrika), die morphologisch *P. robustus* zugeschrieben werden, veröffentlicht. Demnach ist die Gewinnung informativer Hominini-Zahnschmelzproteine aus dem frühen Pleistozän machbar.

Durch die Identifizierung AMELY-spezifischer Peptide und die semi-quantitative MS-Datenanalyse konnten die Studienautoren in allen Proben das biologische Geschlecht der zugehörigen Individuen bestimmen. Die kombinierten molekularen und morphometrischen Daten lieferten zudem

Beweise für einen signifikanten Grad an Variation innerhalb des südafrikanischen *Paranthropus*, wie zuvor allein aufgrund der Morphologie vermutet wurden. Schließlich bestätigen die molekularen Daten auch die taxonomische Einordnung von *Paranthropus* innerhalb der Hominini.

Neben dem Beleg der Machbarkeit der Gewinnung informativer Proteine aus dem frühen Pleistozän kann ihre Analyse zum Verständnis beitragen, ob morphologische Hominini-Variation auf sexuellem Dimorphismus oder taxonomischen Unterschieden basiert. Der Ansatz könnte auch auf geologisch vergleichbare Standorte in Südafrika und den gesamten Kontinent angewendet werden. (sh) ▲

Autoren: Madupe PP et al.  
Korrespondenz: Enrico Cappellini; ecappellini@sund.ku.dk  
Studie: Enamel proteins reveal biological sex and genetic variability within southern African *Paranthropus*  
Quelle: bioRxiv 2023.07.03.547326.  
Web: www.doi.org/10.1101/2023.07.03.547326

bioRxiv

## Abbildung von Geweben im Nanometerbereich Neues Mikroskop entwickelt

SEATTLE (Biermann) – Adam Glaser vom Allen Institute for Neural Dynamics (Seattle, USA) und sein Team berichten vorveröffentlicht über ein von ihnen entwickeltes Mikroskop für den Nanometerbereich. Sie demonstrieren die Funktion anhand der Rekonstruktion einzelner Neuronen im Gehirn der Maus, Abbildung kortiko-spinaler Neuronen im motorischen Kortex von Makaken und Nachverfolgung von Axonen in der weißen Substanz des Menschen.

Biologisches Gewebe ist auf Skalen von Nanometern bis hin zu Zentimetern organisiert. Jüngste Fortschritte in der Gewebeerarbeitung, -markierung und der Fluoreszenzmikroskopie ermöglichen bei Auflösungen unterhalb der Beugungsebene und einer Empfindlichkeit nah an einzelnen Molekülen neue Einblicke in die Struktur von Zellen und Geweben. Dies treibt die Entdeckungen in verschiedenen Bereichen der Biologie, einschließlich der Neurowissenschaften, voran. Die Nutzung der molekularen Bildgebung über 3-dimensionale Proben dieser Größenordnung erfordert neue Mikroskope mit größe-

ren Sichtfeldern und Arbeitsabständen und höherem Bilddurchsatz.

Das neue Mikroskop (ExA-SPIM) beruht auf Expansion-assisted Selective Plane Illumination und soll eine beugungsbegrenzte und aberrationsfreie Leistung über ein großes Sichtfeld (85 mm<sup>2</sup>) und einen Arbeitsabstand von 35 mm bieten. Mit neuen Methoden zur Gewebereinigung und -expansion soll ExA-SPIM die nanoskalige Abbildung zentimetergroßer Proben, einschließlich ganzer Mausgehirne, mit beugungsbegrenzter Auflösung und hohem Kontrast ohne Aufteilung ermöglichen. (sh) ▲

Autoren: Glaser A et al.

Korrespondenz:

adam.glaser@alleninstitute.org

Studie: Expansion-assisted selective plane illumination microscopy for nanoscale imaging of centimeter-scale tissues

Quelle: bioRxiv 2023;2023.06.08.544277.

Web: www.doi.org/10.1101/

2023.06.08.544277

bioRxiv

## Menschliche DNA aus dem Paläolithikum Isolierung von Schmuckanhänger gelungen

LEIPZIG (Biermann) – Elena Essel vom Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig und ihren Kollegen ist es gelungen mit einer neuen Methode den paläolithischen Hersteller/Träger eines Anhängers zu identifizieren. Sie definieren damit, wie kulturelle und genetische Aufzeichnungen in der prähistorischen Archäologie verknüpfbar sind.

Artefakte aus Steinen, Knochen und Zähnen sind von Bedeutung für das Verständnis menschlicher Kultur, Lebensstrategien und Verhaltensweisen im Pleistozän. Obwohl diese Ressourcen reichlich vorhanden sind, ist es oft unmöglich, Artefakte bestimmten Menschen zuzuordnen, die morphologisch oder genetisch charakterisiert werden können. Möglich ist dies z. B. durch den gemeinsamen Fund in Grabstätten, die von dieser Zeit allerdings selten sind. Daher war es bisher nur begrenzt möglich, die gesellschaftlichen Rollen pleistozäner Individuen anhand ihres biologischen Geschlechts oder ihrer genetischen Abstammung zu erkennen.

Die Forschenden berichten von ihrer zerstörungsfreien Methode zur

schrittweisen DNA-Freisetzung, die in alten Knochen- und Zahnartefakten eingeschlossen ist. Sie wandten die Methode bei einem Hirschzahnanhänger aus dem Jungpaläolithikum aus der Denisova-Höhle in Russland an. Die Methodik ermöglichte die Wiederherstellung alter mitochondrialer Genome von Menschen und Hirschen und die Altersbestimmung des Anhängers auf etwa 19.000–25.000 Jahre. Die Analyse nuklearer DNA identifizierte den Hersteller/Träger des Anhängers als Frau mit starker genetischer Verwandtschaft zu einer Gruppe altnord-eurasischer Individuen, die zur gleichen Zeit lebten, aber bisher nur östlicher in Sibirien gefunden worden waren. (sh) ▲

Autoren: Essel E et al.

Korrespondenz: elena\_essel@eva.mpg.de

Studie: Ancient human DNA recovered from a Palaeolithic pendant

Quelle: Nature 2023;618(7964):328–332.

Web: www.doi.org/10.1038/s41586-

023-06035-2.

nature

EUROIMMUN

Medizinische  
Labordiagnostika  
AG



EASY. EFFICIENT. EXCEPTIONAL.  
Von der Primärprobe bis zum Befund



UNIQQO 160

- All-in-one-Automatisierungslösung für indirekte Immunfluoreszenztests (IIFT) für bis zu 160 Proben pro Lauf
- Brillante Fluoreszenzbilder durch eine integrierte Mikroskopeinheit
- Schnelles Beladen sowie vollständige Rückverfolgbarkeit von Proben, Reagenzien und Objektträgern dank Barcode-Identifikation
- Exzellenter Service von EUROIMMUN, Ihrem Ansprechpartner für Testsysteme, Geräte und Software



Erfahren Sie jetzt mehr unter [www.euroimmun.de](http://www.euroimmun.de)  
oder kontaktieren Sie uns direkt!



Ihr Ansprechpartner: Lars Warnecke · [automation-pm@euroimmun.de](mailto:automation-pm@euroimmun.de) · Tel 0151/114 02008

## Bestimmung des Vitamin-D-Status Metabolitenverhältnis ist Biomarker

SAN DIEGO (Biermann) – Das 25-Hydroxyvitamin-D (25[OH]D) kann aufgrund der Variabilität der Spiegel des Vitamin-D-bindenden Proteins (VDBP) ein schlechter Marker des Vitamin-D-Status sein. Das Vitamin-D-Metaboliten-Verhältnis (VMR) ist das Verhältnis von 24,25-Dihydroxyvitamin D (24,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) zu 25(OH)D und soll die Vitamin-D-Versorgung unabhängig von der Variabilität des VDBP widerspiegeln. Therapeutischer Plasmaaustausch (TPE) ist ein Verfahren, das Plasma einschließlich des VDBP entfernt und die Konzentration gebundener Vitamin-D-Metaboliten senkt.

Da die Auswirkungen von TPE auf das VMR noch unbekannt waren, untersuchten Anushree Dugar von der University of California San Diego (USA) und ihr Team jetzt diesen Sachverhalt. Veränderungen in der VDBP-Konzentration zeigten sich über den TPE hinweg parallel zu Veränderungen in 25(OH)D, 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25[OH]<sub>2</sub>D) und 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Dies deutet darauf hin, dass die Konzentrationen der Metaboliten die zugrundeliegenden VDBP-Konzentrationen widerspiegeln. Der VMR war aber über eine TPE-Sitzung hinweg trotz einer Reduzierung des VDBP bei 65% stabil. Die Studienergebnisse legen trotzdem nahe, dass VMR unabhängig vom VDBP-Spiegel ein Marker des Vitamin-D-Status ist.

Die Forschenden bestimmten im Zuge ihrer Studie 25(OH)D, freies

25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und VDBP bei Patienten vor und nach einer Behandlung mit TPE. Sie verwendeten gepaarte T-Tests, um Veränderungen der Biomarker während einer TPE zu bewerten.

Die Studienteilnehmer (n=45) hatten ein Durchschnittsalter von 55±16 Jahren (67% weiblich; 76% europäischstämmig). Im Vergleich zu den Konzentrationen vor der Behandlung verursachte TPE eine signifikante Verringerung des Gesamt-VDBP um 65% (95%-KI 60–70) sowie aller Vitamin-D-Metaboliten (25[OH]D um 66% [95%-KI 60–74], freies 25[OH]D um 31% [95%-KI 24–39], 24,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> um 66% [95%-KI 55–78] und 1,25[OH]<sub>2</sub>D um 68% [95%-KI 60–76]). Im Gegensatz dazu gab es keine signifikante Änderung des VMR vor und nach einer einzelnen TPE-Behandlung (durchschnittliche VMR-Änderung von 7% [95%-KI –3 bis 17]). (sh) ▲

Autoren: Dugar A et al.

Korrespondenz: Charles Ginsberg;  
cginsberg@health.ucsd.edu

Studie: The Vitamin D Metabolite Ratio

(VMR) is a Biomarker of Vitamin D

Status That is Not Affected by Acute

Changes in Vitamin D Binding Protein

Quelle: Clin Chem 2023;69(7):718–723.

Web: www.doi.org/10.1093/clinchem/hvad050

hvad050

Clinical Chemistry

## Organisation des menschlichen Darms Referenzkarte mit Einzelzellen erhalten

STANFORD (Biermann) – Der Darm ist ein komplexes Organ und hat eine Länge von >9 Metern, entlang derer es Unterschiede in Struktur und Funktion gibt. Die Lokalisierung einzelner Zelltypen, die Entwicklungsverläufe der Zelltypen und detaillierte Zelltranskriptionsprogramme sind wahrscheinlich die Ursache für diese Funktionsunterschiede.

Um diese Unterschiede besser zu verstehen, haben Forschende der Stanford School of Medicine (USA) die Organisation einzelner Darmzellen aus 8 verschiedenen Regionen von 9 Spendern mithilfe von Multiplex-Bildgebung sowie Einzelkern-RNA- und offenen Chromatin-Assays untersucht. Die Ergebnisse beschreiben die Komplexität der Zellzusammensetzung, -regulation und -organisation des Darms und können laut Team als Referenzkarte für das Verständnis der menschlichen Biologie und von Krankheiten dienen.

Die Wissenschaftler fanden Zellzusammensetzungen, die sich in den

verschiedenen Darmregionen unterscheiden und die Komplexität der Epithelsubtypen veranschaulichen. Außerdem stellte sich heraus, dass dieselben Zelltypen in unterschiedlichen Nachbar- und Gemeinschaften organisiert sind, was unterschiedliche immunologische Nischen offenbart, die im Darm vorhanden sind. Die Studienautoren kartierten zudem Genregulationsunterschiede der Zellen, die auf eine regulatorische Differenzierungskaskade hinweisen und die Erblichkeit von Darmerkrankungen mit bestimmten Zelltypen in Verbindung bringen. (sh) ▲

Autoren: Hickey JW et al.

Korrespondenz: Michael Snyder;  
mpsnyder@stanford.edu

Studie: Organization of the human

intestine at single-cell resolution

Quelle: Nature 2023;619(7970):572–584.

Web: www.doi.org/10.1038/s41586-023-05915-x

023-05915-x

nature

## Biomarker bei akuten Brustschmerzen Prognostischer Faktor gefunden

BERGEN (Biermann) – Akuter Brustschmerz ist mit einem erhöhten Risiko für Tod und kardiovaskuläre (CV) Ereignisse verbunden, selbst wenn kein akuter Myokardinfarkt (AMI) vorliegt. Der Wachstums- und Differenzierungsfaktor 15 (GDF-15) ist ein starker prognostischer Marker bei akutem Brustschmerzen und AMI, sein prognostischer Wert bei Patienten ohne AMI war aber bisher unklar.

Ziel einer in Norwegen durchgeführten Studie war es deswegen zu prüfen, ob GDF-15 die Langzeitprognose bei Patienten mit akuten Brustschmerzen ohne AMI vorhersagen kann. Es stellte sich heraus, dass höhere GDF-15-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko künftiger CV Ereignisse und Tod aufgrund jeglicher Ursache assoziiert sind.

Die Wissenschaftler schlossen in ihre Studie 1320 Patienten ein, die mit akuten Brustschmerzen ohne AMI im Krankenhaus aufgenommen wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 1523 Tage (Spannbreite 4–2208 Tage). Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität. Zu den sekundären Endpunkten gehörten CV-Tod, zukünftiger Herzinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz (HF) und neu auftretendes Vorhofflimmern (VHF).

Höhere GDF-15-Konzentrationen waren mit einem erhöhten Sterbe-

risiko aufgrund jeglicher Ursache (mediane Konzentration bei Nichtüberlebenden vs. Überlebenden: 2124 pg/ml vs. 852 pg/ml; p<0,001) und allen sekundären Endpunkten assoziiert. Laut multivariabler Cox-Regression blieb die GDF-15-Konzentration im 4. vs. <4. Quartil ein unabhängiger Prädiktor für den Tod aufgrund jeglicher Ursache (angepasste Hazard Ratio [aHR] 2,75; 95%-KI 1,69–4,45; p<0,001), CV Tod (aHR 3,74; 95%-KI 1,31–10,63; p=0,013) und Krankenhauseinweisung wegen HF (aHR 2,60; 95%-KI 1,11–6,06; p=0,027). Die Hinzufügung von GDF-15 zu einem Modell, das aus etablierten Risikofaktoren und hochempfindlichem kardialen Troponin T besteht, führte zu einem signifikanten Anstieg der C-Statistiken zur Vorhersage der Gesamtmortalität. (sh) ▲

Autoren: Myrnel GMS et al.

Korrespondenz: Kristin Aakre;

Kristin.moberg.aakre@helse-bergen.no

Studie: Growth Differentiation Factor

15: A Prognostic Marker in Patients

with Acute Chest Pain without Acute

Myocardial Infarction

Quelle: Clin Chem 2023;69(6):649–660.

Web: www.doi.org/10.1093/clinchem/hvad015

hvad015

Clinical Chemistry

## Darmumgebung unter physiologischen Bedingungen Profil beim Menschen erstellt

STANFORD (Biermann) – Die zeitlich-räumliche Struktur des menschlichen Mikrobioms, Proteoms und Metaboloms spiegelt und bestimmt die regionale Darmphysiologie und kann Auswirkungen auf Krankheiten haben. Über die Verteilung von Mikroorganismen, ihre Umgebung und ihre biochemische Aktivität im Darm ist jedoch noch wenig bekannt, da man auf Stuhlproben angewiesen ist und nur begrenzten Zugang zu bestimmten Regionen des Darms hat.

Eine US-amerikanische Forschungskooperation hat ein verschluckbares Gerät entwickelt, das während der Verdauung Proben aus mehreren Regionen des menschlichen Darmtrakts sammeln kann. Die nichtinvasive, longitudinale Profilerstellung von Mikroorganismen, Proteinen und Gallensäuren entlang des Darmtrakts unter physiologischen Bedingungen kann dazu beitragen, die Rolle des Darmmikrobioms und -metaboloms bei Physiologie und Krankheiten aufzuklären.

Die Autoren sammelten 240 Proben von 15 Gesunden. Multi-Omics-Analysen ergaben signifikante Unterschiede bei Bakterien, Phagen, Wirts-

proteinen und Metaboliten zwischen Darm und Stuhl. Bestimmte mikrobielle Taxa waren verschieden angereichert und die Prophageninduktion im Darm häufiger als im Stuhl.

Die Proteom- und Gallensäureprofile variierten entlang des Darms und unterschieden sich von denen des Stuhls. Korrelationen zwischen Gradienten der Gallensäurekonzentrationen und der mikrobiellen Häufigkeit ließen es zu, Spezies vorherzusagen, die den Gallensäurepool durch Dekonjugation veränderten. Darüber hinaus zeigten mikrobiell konjugierte Gallensäurekonzentrationen Aminosäureabhängige Trends, die im Stuhl nicht erkennbar waren. (sh) ▲

Autoren: Shalon D et al.

Korrespondenz: Rebecca Culver;

rculver@stanford.edu

Studie: Profiling the human intestinal

environment under physiological

conditions

Quelle: Nature 2023;617(7961):581–591.

Web: www.doi.org/10.1038/s41586-023-05989-7

023-05989-7

nature



Deutscher Kongress für Laboratoriumsmedizin 2023

18. Jahrestagung der DGKL e.V. und 5. Fachtagung für Biomedizinische Analytik des DVTA e.V.

12.-13.10.2023 – Congress Center Rosengarten, Mannheim

## Interview mit dem Tagungspräsidenten Prof. Harald Renz „Das Interesse an Labordiagnostik steigt“

MARBURG [sh] – In einem Interview mit Kompakt Labormedizin, spricht der diesjährige Tagungspräsident des Deutschen Kongresses für Laboratoriumsmedizin (DKLM) 2023 und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) Prof. Harald Renz passend zum Motto des DKLM 2023 – „Laboratoriumsmedizin in Zeiten der Transformation“ – über die zahlreichen Transformationen in seinem Fachbereich.



Harald Renz

Das Motto des diesjährigen Deutschen Kongresses für Laboratoriumsmedizin lautet „Laboratoriumsmedizin in Zeiten der Transformation“. Wie schon in Ihrem Grußwort zum Kongress erwähnt, bietet das Wort Transformation vielschichtige Interpretationsmöglichkeiten. Was verbinden Sie im Hinblick auf die Laboratoriumsmedizin persönlich am meisten mit diesem Begriff?

Renz: Wenn wir die Pandemie als Beispiel nehmen, ist ziemlich deutlich geworden, welchen Transformationsprozess die Laboratoriumsmedizin in der öffentlichen Wahrnehmung durchlaufen hat. Vor der Pandemie konnte sich fast niemand so richtig vorstellen, wie wichtig die Labordiagnostik ist. In der Pandemie hat plötzlich jeder die PCR-Diagnostik kennengelernt und selber Schnelltests verwendet. Jeder scheint nun etwas von Labordiagnostik zu verstehen, was eine wahnsinnige Transformation bedeutet. Es ist zudem deutlich geworden, dass die diagnostische Medizin eine

unabdingbare Säule in unserem Gesundheitssystem darstellt.

Es gibt zudem auch eine technologische Transformation. In der Laboratoriumsmedizin werden immer mehr komplexe und hochanspruchsvolle Techniken verwendet, die aus der biomedizinischen Grundlagenforschung Einzug in die Laboratoriumsmedizin halten. Dazu zählen bspw. die Molekularbiologie und Genetik sowie die Methodik der Massenspektrometrie. Diese Technologien werden in der Routine der Krankenversorgung täglich eingesetzt, was eine gewaltige technologische Transformation darstellt. Des Weiteren findet auch eine Wissenstransformation statt – das Wissen zum Verständnis von Krankheiten explodiert förmlich. Es geht darum, wie Krankheiten entstehen, wie sie behandelt, aber auch wie sie diagnostiziert werden können. Außerdem findet eine Transformation labormedizinischer Anwendungen hin zum Point-of-Care-Testing (POCT) – einer Diagnostik, die nicht mehr in Laboren, sondern bspw. von Patienten zu Hause durchgeführt wird – statt. Das kennen wir zwar schon seit längerer Zeit in Form von Schwangerschaftstests, nimmt jetzt aber zu und stellt eine gewaltige Transformation dar.

Auch die Künstliche Intelligenz (KI) und die gesamte medizinische Bioinformatik sind im Bezug auf die Transformation zu nennen. Sie ermöglichen uns, riesige Datenmengen, die im Labor vorhanden sind und auf denen wir als Labormediziner quasi sitzen, von all unseren Patienten über lange Zeiträume hinweg mittels moderner informatischer Methoden auszuwerten – und das im Sinne und zum Nutzen der Patienten. Welche Schlüsse wir aus den Daten ziehen können, wird jetzt tatsächlich erst mit dem Einsatz KI-basierter Methoden und Techniken deutlich.

Schaut man sich die aktuelle Studienlage im Bereich der Laboratoriumsmedizin an, so nehmen Stu-

dien, die KI verwenden, immer mehr zu. Welches Potenzial und/oder welche Vorteile sehen Sie?

Renz: Die KI gibt uns die Gelegenheit, die Gesamtheit der Daten bspw. zu einem einzelnen Patienten oder Fall in der Klinik greifbar und verständlich zu machen. Wenn ein Patient in die Notaufnahme eingeliefert wird, werden vielleicht 20 oder 30 verschiedene Laborparameter bestimmt. Wenn er dann auf die Intensivstation kommt und operiert werden muss, wird präoperativ erneut Blut abgenommen, um verschiedene Organfunktionen, das Immunsystem und das Gerinnungssystem zu überprüfen. Als einzelner Arzt ist man heute gar nicht mehr dazu in der Lage, diese Vielzahl an Labordaten eines solchen Patienten in der Kürze der Zeit, die man zur Verfügung hat, verstehen und einordnen zu können.

Genau dabei werden zukünftig solche KI-Ansätze helfen – Daten quasi von vornherein zu sortieren, zu filtern und zusammenzuführen –, um rechtzeitig entsprechende Hinweise und Warnsignale zu geben und nichts zu übersehen. Das 2. Anwendungsbeispiel betrifft das Verständnis von chronischen Erkrankungen, denn dort haben wir es mit einer Komplexität aus Risiko und Einflussfaktoren zu tun, die wir als Ärzte in der Kürze der Zeit für jeden einzelnen Patienten gar nicht so richtig klassifizieren, sortieren und gewichten können.

Dabei helfen könnten aber auch hier mittels KI entwickelte Algorithmen, die die Möglichkeit bieten, die Daten einer großen Vielzahl von Patienten zusammenzuführen und miteinander zu vergleichen. Das ist auch etwas, dass wir in der Medizin-informatik-Initiative der Bundesregierung umsetzen, an der im Prinzip mittlerweile alle Universitätskliniken beteiligt sind. Wenn wir davon ausgehen, dass eine Uniklinik vielleicht 50.000 stationäre Fälle im Jahr hat, dann kommen 10 Unikliniken schon auf 500.000 Fälle und wenn wir das über 10 Jahre betrachten sind es schon 5 Mio. stationäre

Inhalt	
► Fachbeiträge	Seite
Autoimmundiagnostik: Harmonisierung und Standardisierung.....	10
P4-Medizin: Wie viele Laboruntersuchungen brauchen wir?.....	11
Gerinnung: Präanalytische Herausforderungen .....	12
Molekulare Diagnostik hämatologischer Neoplasien .....	12
Intoxikations-Verdachtsfälle .....	13
Geschlechtsentwicklungsstörungen: Was ist wichtig in der Praxis? .....	14
Die Rolle der Labormedizin bei der elektronischen Patientenakte .....	15
HbA1c, CRP, Troponin und Co.: Wie viel Point-of-Care macht Sinn?.....	15
Liquid-Biobanking-Ringversuche ....	16
Dezentralisiertes Biobanking und hohe Qualitätsstandards .....	17
Molekulare Allergiediagnostik: Heuschnupfen und Asthma .....	17
Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms: Einflussfaktoren und Störgrößen.....	18
Klinische Proteomik in der Pathologie .....	19

näre Krankenhausfälle. Das ist ein gewaltiger Datenschatz, mit dem wir zukünftig Krankheiten viel besser verstehen und auch individuelle Risikoadjustierung für einzelne Patienten durchführen können, die Risikoprognosen ermöglichen. Das ist eine der Visionen, die man im Alltag mit KI verbindet.

Gerade im Bereich der KI bedarf es einer interdisziplinären Zusammenarbeit. Der Kongress soll dazu auch eine Plattform der Vernetzung und des Austausches bieten. Wie schätzen Sie die Chancen und Möglichkeiten in Deutschland ein?

Renz: Das ist eine ganz wichtige Frage und schließt an die Medizin-informatik-Initiative der Bundesregierung an, die ich bereits erwähnte und über welche sich schon mehrere Netzwerke in Deutschland gebildet haben. Insbesondere in den Unikliniken haben sich dafür Integrationszentren gegründet, wo eine Aus-



leitung der Daten von den Krankenhaussystemen in die Forschungslandschaft möglich ist. Dies funktioniert allerdings nur im Dreiklang von Labormedizinern, Bioinformatikern und Klinikern. Diese Zusammenarbeit ist es auch, die uns wirklich weiterbringt und setzt natürlich erst einmal voraus, dass diese Kolleginnen und Kollegen, die aus ganz unterschiedlichen Fächerkulturen stammen, miteinander ins Gespräch kommen und sich auch fachlich verstehen.

Was meint der Kliniker bspw. wenn er von einer Exazerbation oder Risikoabschätzung spricht und was meint der Bioinformatiker mit Federated Learning? Man muss daher in erster Linie die Sprache des anderen verstehen, sich in die Welt des anderen hineinversetzen – dann kann daraus wirklich etwas Großartiges werden. Die Medizininformatik-Initiative ist dafür ein Paradebeispiel an dem sich zeigt, dass es klappt. Es braucht natürlich auch Zeit und Ressourcen, aber es funktioniert und wenn wir das in Deutschland schaffen dann gelingt uns dies auch länderübergreifend in Europa.

*Auch der Kongress soll transformiert, jünger und moderner werden. Ein Plan ist das „Grünerwerden“. Was ist dazu konkret geplant?*

**Renz:** Überall in Deutschland – nicht nur in der Medizin – steht der Nachwuchs- und Fachkräftemangel im Raum. Das heißt: Wir müssen uns auch dieser Herausforderung stellen. Was erwartet eigentlich die nächste Generation von uns als Arbeitgebern, Kooperationspartnern, Kolleginnen und Kollegen? Wie soll die Arbeitswelt aussehen, damit sie attraktiv für die nächste Generation ist? Wir sind sehr froh, dass wir in der DGKL eine sehr vitale Sektion „Junges Labor“ haben. Unser Nachwuchs organisiert sich darin, nimmt u. a. auch regelmäßig an unseren Präsidiumssitzungen teil und bringt sich dort mit seinen Themen und Fragestellungen ein.

Danach richtet sich auch der Kongress, der dieser nachfolgenden Generation einen breiten Raum einräumt – sowohl wissenschaftlich als auch außerhalb, was die Kommunikation und Kultur anbelangt. Ich glaube das ist ein ganz wichtiger Aspekt, der natürlich auch mit den Zukunftsfragen unserer Gesellschaft zusammenhängt. Denken wir mal an den Klimawandel und Klimaschutz. Da müssen wir natürlich auch etwas tun. Ein Beispiel dafür ist es, mehr auf digitale Medien statt auf Print zu setzen, weswegen wir auch nicht mehr von Presse- sondern Medien-

konferenzen sprechen, um nicht nur Vertreter der Printmedien anzusprechen. Auch beim Catering wird versucht – wenn auch sicherlich noch nicht alles optimal ist –, auf ökologische Produkte umzusteigen. Das sind Ansätze, die unsere Gesellschaft auch glaube ich erwartet, dass eben auch eine solche medizinische Fachtagung proaktiv konstruktiv diese gesellschaftlichen Themen in ihre Veranstaltung aufnimmt. In diesem Zusammenhang haben wir in unserem Eröffnungsplenum zudem „Klimawandel und Gesundheit“ als Hauptthema gesetzt.

*Und noch eine wichtige Frage zum Schluss: Welche Veranstaltung ist Ihr Highlight des Kongresses?*

**Renz:** Ich hoffe, dass die Tagung von Highlight zu Highlight marschieren wird. Es gibt mehrere Themen, die uns aktuell – neben dem Thema Nachwuchs – beschäftigen. Inhaltlich und wissenschaftlich ist es auf jeden Fall das POCT, bei dem es auch um Fragen der Patientensicherheit, Befundinterpretation und Qualitätssicherung geht. Einen weiteren Themenbereich stellen die bereits genannten neuen Methoden dar, die aus der biomedizinischen Grundlagenforschung stammen und immer mehr

in die Routinediagnostik transformiert werden. Dazu zählen die Massenspektrometrie, Genetik, Molekularbiologie und zelluläre Diagnostik. Dann das Thema der großen Datensätze, was ebenfalls den Begriff Omics einschließt. Die Liquid Biopsy gehört auch mit dazu, bei der im Rahmen der Tumordiagnostik mittels zirkulierender DNA mit großen komplexen Datensätzen umgegangen werden muss.

Als letztes möchte ich noch das Thema Klimawandel und Gesundheit nennen, das Hauptthema des Eröffnungsplenums sein wird. Ich gehe davon aus, dass sich die Auswirkungen des Klimawandels – sowohl auf die Bevölkerungsgesundheit als auch auf die individuelle Gesundheit eines jeden Einzelnen – sicherlich in den nächsten Jahren innerhalb der gesamten Medizin zu einem großen Thema entwickeln werden.

Es wird meiner Meinung nach also eine ganze Menge spannender Themen und Veranstaltungen im Rahmen des diesjährigen Kongresses geben. ▲

*Vielen Dank für das Interview Herr Prof. Renz!*

Das Interview wurde von Dr. Sonja Hensel geführt.

## Autoimmundiagnostik Harmonisierung und Standardisierung

**LEIPZIG** Der Autoantikörpernachweis ist fester Bestandteil der Diagnostik und Klassifikation von Autoimmunerkrankungen. Standardisierung und Harmonisierung sind auf diesem Gebiet noch nicht so gut erreicht worden wie auf anderen Gebieten der Labordiagnostik. Das beruht insbesondere darauf, dass Autoantikörper fast immer polyklonal sind, Zielantigene verschiedene Epitope aufweisen und Techniken zum Autoantikörpernachweis variieren.



Ulrich Sack

Es gibt eine ständig wachsende Zahl verschiedener Autoantikörper. Zum Teil werden die Nachweise in diagnostischen Labors fast täglich durchgeführt, andere werden nur selten und in wenigen spezialisierten Labors durchgeführt. Es ist zudem gute Praxis, nach orientierenden Eingangstests zusätzliche Untersuchungen durchzuführen, die in den Testalgorithmen

enthalten sind oder vom klinischen Spezialisten nachträglich angeordnet werden.

Um eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Ergebnissen in verschiedenen Labors zu erreichen, gibt es grundsätzlich 2 verschiedene Vorgehensweisen. Bei der Standardisierung wird, ausgehend von einem Referenzverfahren oder einem international anerkannten Konsensprotokoll, eine Rückführung auf einen gemeinsamen Standard erreicht. Bei der Harmonisierung sind die Protokolle unterschiedlicher und die Ergebnisse schwanken stärker, es wird aber eine möglichst einheitliche diagnostische Aussage daraus abgeleitet.

Es gibt einige internationale Leitlinien, welche Autoimmuntests einschließen. Die meisten von ihnen enthalten eher klinische Empfehlungen. Bei der Autoantikörperdiagnostik handelt es sich also meistens um eine Harmonisierung. Die Beschreibung der diagnostischen Charakteristika anhand von Sensitivität und Spezifität ist oft nicht zielführend. Parameter mit sehr niedriger Sensitivität können eine hohe Spezifität haben und damit in der Diagnostik wichtig sein.

Verfahren im Labor müssen wissenschaftlich valide sein, eine klinisch relevante Aussage zulassen,

verifizierbar oder validierbar sein und durch eine interne und externe Qualitätssicherung kontrolliert werden.

Für systemische Autoantikörper bleibt als Eingangsscreening die indirekte Immunfluoreszenz der Goldstandard, solange nicht eine sehr hohe Vor-Test-Wahrscheinlichkeit vorliegt. Obwohl hier zu den Proben und Reagenzien auch noch mathematische Algorithmen bei Bilderkennung oder aber subjektive Faktoren bei visueller Auswertung hinzukommen, sind Schwankungen zwischen Laboren meist nicht höher als 1 Titerstufe.

Sollen neue Autoantikörpernachweise eingeführt werden, müssen fehlende positive Proben oft durch Positivkontrollen und/oder Ringversuchsproben ergänzt werden. Dies stellt ein Problem dar, da einige Antikörper auch in Ringversuchsproben selten positiv sind (z. B. Jo-1 oder ribosomales P oder Antikörper bei paraneoplastischen Syndromen).

Die Erstellung von Referenzintervallen ist sehr zeitaufwendig, insbesondere wenn altersabhängige Werte benötigt werden. Die Verwendung von publizierten Referenzintervallen muss für die eigene Patientenpopulation auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Für neue Parameter können Referenzinter-

valle vorläufig festgelegt und nach einem angemessenen Zeitraum verifiziert werden. Aus den Ergebnissen muss hervorgehen, ob es sich um Referenzwerte oder klinische Entscheidungsgrenzen handelt.

Für die externe Qualitätssicherung können verschiedene Strategien gewählt werden. Internationale Anbieter, die nach ISO 17043 akkreditiert sind, sind mittlerweile für viele Parameter verfügbar ([www.eptis.bam.de/eptis/WebSearch/main](http://www.eptis.bam.de/eptis/WebSearch/main)).

Fazit: Bei Berücksichtigung aller Rahmenbedingungen kann die Autoantikörperdiagnostik heute sehr gut harmonisiert werden und für die betroffenen Patienten einen wichtigen diagnostischen Beitrag liefern. ▲

**Autor:** Prof. Ulrich Sack  
Universitätsklinikum Leipzig,  
Medizinische Fakultät  
Institut für Klinische Immunologie  
Johannisallee 30, 04103 Leipzig  
E-Mail:  
[ulrich.sack@medizin.uni-leipzig.de](mailto:ulrich.sack@medizin.uni-leipzig.de)

Immunologische Diagnostik –  
Autoimmunität und  
zelluläre Tests  
13.10.2023 08:15–09:45 Uhr  
Raum: Dorint – Beethoven 1

## P4-Medizin: Prädiktiv, präventiv, personalisiert und partizipativ Wie viele Laboruntersuchungen brauchen wir?

STUTT GART Durch die Stärkung der Selbstbestimmung der Patienten („P4-Medizin“) und der Verfügbarkeit disruptiver Technologien besteht keine Notwendigkeit mehr, Patientenproben an ein medizinisches Labor zu schicken. Argumente für eine verstärkte Direct-to-consumer(DTC)-Nutzung kommen von der „quantitativen Selbstbewegung“, die argumentiert, dass eine verstärkte Datenerfassung und Analyse die Fähigkeit eines einzelnen Patienten, seinen Gesundheitszustand zu verstehen und vorherzusagen, grundlegend verbessern kann, ggf. unter Verwendung von Schwarmintelligenz oder Big-Data-Analysen.

Das DTC-Testing (DTCT) stellt allerdings eine Herausforderung für die Definition der Gesundheitsfürsorge und die gesetzlichen Vorschriften dar, die zum Schutz des Wohls der Patienten erforderlich sind. Diese Definitionen sind – obwohl universell –

Ausnahmefällen statt, und der Patient muss sich auf die inhärenten Hürden wie Selbstdeklaration, gesetzliche Vorschriften und behördliche Überwachung und häufig auch auf den Marketing-Buzz verlassen. Die gesetzlichen Regelungen der In-vitro-Diagnostik in der Heilkunde sind hoch (FDA und CLIA in den USA, IVDR in der EU). Für Labortests außerhalb des Gesundheitswesens müssen jedoch keine Qualitätsanforderungen oder formale Zulassungen erfüllt werden. Für Laien wird es fast unmöglich sein, Betrug wie gefälschte FDA- oder CE-Kennzeichnungen, zu erkennen.

Die neuartigen Testformate zielen insbesondere auf Gesunde ab, offensichtlich um neue Märkte zu erschließen und Gewinne zu erzielen. Meistens bleibt unklar, ob der Zweck dieser Labortests nur ein Lebensstil-Coaching mit automatischen Kommentaren (=Lifestyle) ist oder ob diese Tests als reguläre Gesundheits-

muss ein „intended use“ angegeben werden. Im Umgang mit Verbrauchern gibt es diese Einschränkungen nicht, und die Marktregeln erlauben es, Tests ohne nachgewiesenen Nutzen und sogar mit potenziellem Schaden anzubieten.

Eine Herausforderung besteht darin, den Zweck von Labortests bei Gesunden zu definieren. In praktisch allen DTCT-Situationen möchte der Kunde eine Antwort auf mögliche persönliche Konsequenzen, d. h. die medizinische Interpretation der Testergebnisse. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die DTC-Anbieter verwirrende und widersprüchliche Beschreibungen der angebotenen Dienstleistungen verwenden. In ihrer Werbung bieten sie individuell zugeschnittene Kommentare und persönliche Empfehlungen zu den Testergebnissen an, aber im Kleingedruckten betonen sie, dass die angebotenen Dienstleistungen nur für Wellness-

Werden medizinische Tests mit geringer medizinischer Bedeutung oder/und sogar unzureichender Durchführung eingesetzt, wird ein bemerkenswerter hoher Prozentsatz aller Ergebnisse abnormal sein und den Kunden verwirren. Auffällig ist die deutlich höhere Rate abnormer DTCT-Resultate, was auch ein Hinweis auf das Geschäftsmodell sein kann.



Matthias Orth

Problematisch wird es auch, wenn die DTCT-Ergebnisse in die elektronische Krankenakte aufgenommen werden und so medizinische Entscheidungen aufgrund unsicherer oder sogar völlig falscher Daten getroffen werden. Dazu kommt der Druck aus den sozialen Medien und von den „peers“, das DTCT mit hoher Frequenz im Rahmen der Selbstoptimierung verwenden zu müssen. In der Regel werden die „Erfahrungen“ von Verbrauchern (d. h. von Bloggern, die vom Anbieter der Tests bezahlt und unterstützt werden) vorgestellt, die behaupten, ihre Vitalität habe sich nach der Einnahme der einzelnen DTC-Empfehlungen verbessert. Diese falschen Behauptungen wären im Gesundheitsbereich illegal. Wenn jedoch ein möglicher Kunde eines bestimmten DTC-Tests eine Suche im Internet durchführt, werden im Wesentlichen von allen Kommentaren nur die voreingenommenen Empfehlungen wiedergeben und wissenschaftlich belegte negative Kommentare erscheinen erst am Ende der Suchliste. Dies zeigt, dass soziale Medien und Online-Kommentare eine einfache Möglichkeit bieten, voreingenommene, falsche oder irreführende Informationen zu verbreiten. Es ist eine ständige Herausforderung für die medizinische und wissenschaftliche Gemeinschaft, auf diese Online-Kommentare zu reagieren und ein Gegengewicht zu schaffen. ▲

Literatur auf Anfrage.

Autor: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Orth  
Institut für Laboratoriumsmedizin  
Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH  
Postfach 103163, 70027 Stuttgart  
E-Mail: matthias.orth@vinzenz.de

Labormanagement  
12.10.2023 09:15–10:45 Uhr  
Raum: Dorint – Beethoven 1

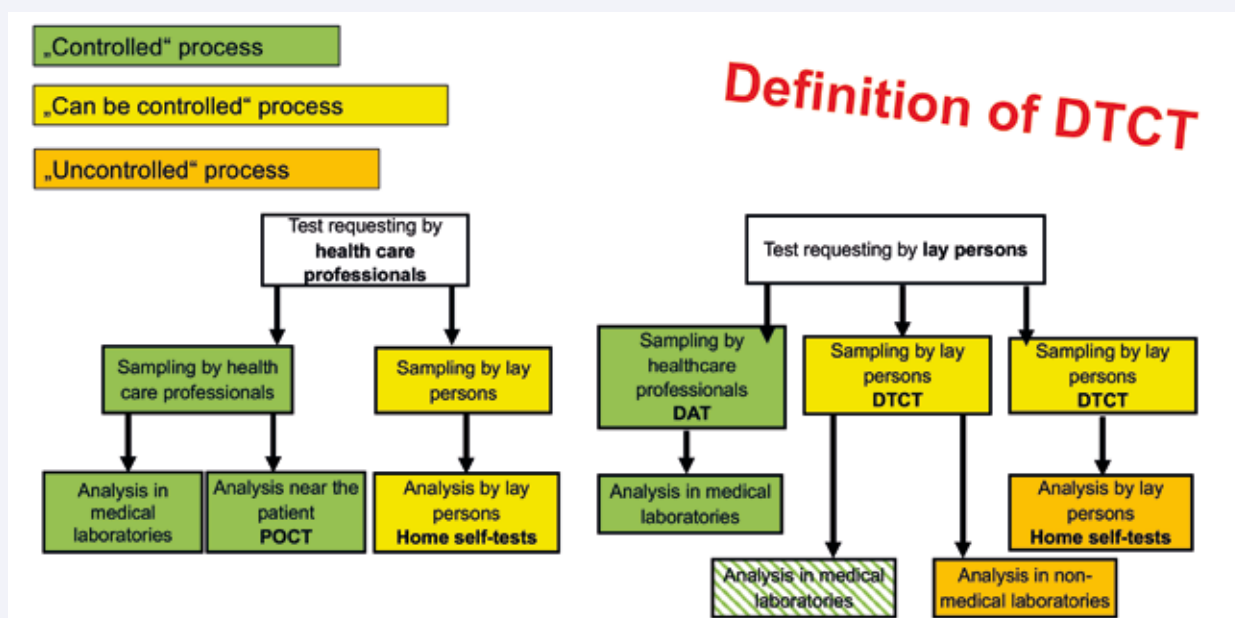


Abb. 1: Klassifizierung von Laboruntersuchungen. In grün sind die Untersuchungen aufgeführt, die für medizinische Entscheidungen verwendet werden können. Wenn bestimmte Stufen der Diagnostik unkontrolliert ablaufen, dürfen die Ergebnisse dieser Untersuchungen nicht für medizinische Entscheidungen verwendet werden. (mod. nach Clin Chem Lab Med 2023;61(4):696–702)

komplex und unterscheiden sich von Land zu Land. Im Zusammenhang mit dem „weltweiten Marktplatz für Labortests“ wird versucht, den Unterschied zwischen Labortests für die Gesundheitsversorgung und für Lifestyle-Zwecke zu verwischen. Erstere sind stark eingeschränkt und reguliert, letztere sind kaum reguliert, um freien Handel und die Regeln des Marktes zu ermöglichen. Insbesondere bei Gentests gibt es in Ländern wie Österreich, der Schweiz und Deutschland sehr strenge Gesetze zum Schutz der Patienten und der Angehörigen, während die USA den Zugang zu Gentests für bestimmte Indikationen geöffnet haben.

Eine Herausforderung bei Labortests besteht darin, dass Patienten die Qualität der erbrachten Dienstleistung nicht beurteilen können. Ein direkter Kontakt findet zudem nur in

versorgung mit individuellen Diagnosen und Empfehlungen angesehen werden sollten. Bei Gentests wird die Situation noch komplizierter, nicht nur, weil es einfach ist, aus den Ergebnissen von Gentests bei Verwandten auf den Genotyp einer Person zu schließen.

Labortests können in verschiedenen Umgebungen durchgeführt werden (Abb. 1). Eine Variante ist das DTCT. Der Verbraucher (der Begriff Patient wird absichtlich vermieden) kauft entweder das Testgerät oder sendet seine Probe an ein (nichtmedizinisches) Labor und erhält das Testergebnis direkt. Neue Techniken stellen die klare Trennung v. a. durch eine weitere Differenzierungsebene infrage: Im Gesundheitswesen dürfen nur Tests mit nachgewiesenem medizinischem Nutzen eingesetzt werden, für alle Untersuchungen

Zwecke gedacht sind und keine medizinische Behandlung ersetzen.

Wenn die Auswahl von Labortests vom Verbraucher selbst getroffen werden muss, ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass die Tests nicht zu ihrem Vorteil eingesetzt werden. Es ist sogar sehr wahrscheinlich, dass die Tests nur medizinischen, psychologischen und wirtschaftlichen Schaden für die Nutzer und die Gesellschaft verursachen. Die Ressourcen des Gesundheitswesens sind begrenzt, und daher liegt es in der Verantwortung der Angehörigen der Gesundheitsberufe, die Bedürfnisse der Gesellschaft als Ganzes zu respektieren und die Ressourcen des Gesundheitswesens mit Bedacht einzusetzen. Wenn unnötige Labortests angeordnet werden, ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass zahlreiche abnormale Testergebnisse rein zufällig auftreten.

## Laboratoriumsanalytik

### Präanalytische Herausforderungen in der Gerinnung

HANNOVER Präanalytische Fehler spielen für die Gerinnungsdiagnostik eine große Rolle, da es viele Einflussfaktoren im Verlauf der Ergebniserstellung gibt. Durch eine entsprechende Kommunikation und Kooperation der beteiligten Fachkräfte können viele dieser Abweichungen schon im Vorfeld berücksichtigt werden.

Für die Präanalytik in der Gerinnung gilt daher: Keine Gerinnungsdiagnostik ohne Anamnese! Die häufigste Ursache falscher hämostaseologischer Messergebnisse sind präanalytische Fehler.

Zunächst sind die nichtbeeinflussbaren und beeinflussbaren Größen vor der Blutentnahme zu beachten, wie z. B. das Alter und Geschlecht des Patienten oder die Einnahme von Medikamenten und die Ernährung. Diese können die Ergebnisse verändern. Vor der Blutentnahme sind das Abnahmesystem und die dazu passenden Röhrchen auszuwählen. Ein häufig auftretender Fehler ist die falsche oder nicht beschriftete Probe. Hier kommt es wiederholt zu Verwechslungen, die mit einfachen Maßnahmen vermieden werden können.

Die Blutentnahme erfolgt nur bei Gesundheit der Patienten, da viele Gerinnungsfaktoren Akute-Phase-Proteine sind und entsprechend verändert sein können. Eine Kontamination, bspw. mit Infusionslösungen, ergibt ebenso verfälschte Werte wie eine zu lange Stauung der Vene bei der Abnahme, bei der die Gerinnung aktiviert werden kann. Die richtige Reihenfolge

der Entnahmeröhrchen ist für die Gerinnung von großer Wichtigkeit. Zum einen gelangt bei der Blutentnahme etwas Luft aus dem Entnahmesystem in das Röhrchen, wodurch es passieren kann, dass das Citratröhrchen nicht komplett gefüllt wird. Ein zu wenig gefülltes oder auch überfülltes Röhrchen führt zu verfälschten Werten, da das Mischungsverhältnis von Citrat im Röhrchen und dem Patientenplasma nicht korrekt ist. Hier müssen die Probe verworfen und eine neue angefordert werden. Zum anderen kann bei der Punk-



Abb. 1: Citratröhrchen.

tion der Haut ein Stück Gewebe in das Röhrchen gelangen, wodurch es zu einer Aktivierung der Gerinnung kommt. Dies führt unweigerlich zu veränderten Werten.

Die Gerinnungsparameter sind innerhalb von 4 Stunden zu messen, da sich hier mit der Verlängerung der Transportzeit die Ergebnisse mancher Parameter verändern. Der Transport sollte bei Raumtemperatur erfolgen. Temperaturen  $<10\text{ }^{\circ}\text{C}$  oder  $>37\text{ }^{\circ}\text{C}$  sind problematisch und sollten daher vermieden werden.

Im Labor erfolgt dann die Zentrifugation der Proben. Diese ist nach den Herstellervorgaben durchzuführen. Eine zu geringe Zentrifugationsdauer trennt das Plasma nicht entsprechend von den festen Bestandteilen und kann so zu Interferenzen bei der Messung führen. Nach der Zentrifugation erfolgt die Beurteilung der Plasmabeschaffenheit. Viele automatisierte Gerinnungsanalyser können dies durchführen. Eine starke Hämolyse, Ikterie oder Lipämie beeinflusst je nach Messsystem die Ergebnisse (Abb. 1). Trotz der kontinuierlichen Verbesse-

rung der Messsysteme gibt es noch vereinzelt Proben, bei denen die Werte mit manuellen Methoden erstellt werden müssen. Wenn die Probe geronnen ist, sind die Gerinnungsfaktoren, zumindest teilweise, verbraucht und ergeben keine plausiblen Ergebnisse. Leider werden kleinere Gerinnsel erst nach der Messung (z. B. durch unplausible Ergebnisse) oder gar nicht erfasst. Größere Gerinnsel können dagegen schon vor der Messung entdeckt werden.

Ein Hämatokritwert von  $>55\%$  oder  $<25\%$  kann die Gerinnungs-

werte beeinflussen. Hier kann dann eine Korrektur des Mischungsverhältnisses erfolgen, indem dementsprechend Citrat aus dem Röhrchen entfernt wird.



Charlotte Bonecke

Abschließend lässt sich sagen, dass die Kommunikation zwischen dem Labor und der Blutentnahmestelle ausgeweitet und aufrechterhalten werden sollte, um Missverständnissen vorzubeugen. Hierzu können gegebenenfalls Weiterbildungen auf allen Ebenen angeboten werden. Eine Kooperation der verschiedenen Beteiligten ist unabdingbar. ▲

Literatur auf Anfrage.

Autorin: Charlotte Bonecke  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
E-Mail:  
Bonecke.Charlotte@mh-hannover.de

Laboratoriumsanalytik:  
QM-Methoden sowie Fachexpertise der  
Hämostaseologie  
12.10.2023 15:00–16:30 Uhr  
Raum: Franz Xaver Richter

## Molekulare Diagnostik hämatologischer Neoplasien

### Von der klonalen Hämatopoese zur onkologischen Präzisionsmedizin

MÜNCHEN Mehr als 90% aller Leukämien und Lymphome liegt eine genetische Veränderung zugrunde. Zumeist handelt es sich dabei um somatische Genveränderungen, die nur in den neoplastischen Zellen der Hämatopoese und nicht in der Keimbahn der betroffenen Personen zu finden sind. In vielen Fällen führen die genetischen Veränderungen zu einem Differenzierungsblock und/oder zu einer autonomen Proliferation der hämatopoietischen Zellen und sind so ursächlich für den Phänotyp der hämatologischen Neoplasie und die damit assoziierten Blutbildveränderungen verantwortlich.

Die kürzlich von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlichte 5. Edition der Klassifikation hämatologischer Neoplasien von 2022 unterstreicht diesen Zusammenhang und misst dem Nach-

weis spezifischer genetischer Veränderungen eine besonders hohe Bedeutung in der Diagnosestellung, Klassifikation und Prognosestratifizierung von myeloischen und lymphatischen Neoplasien bei<sup>1,2</sup>. So ist die Chronisch myeloische Leukämie (CML) zentral über die Detektion des *BCR::ABL1*-Fusionsgens defi-

niert. Auch bei *BCR::ABL1*-negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) führen Mutationen in den Genen *JAK2*, *MPL* und *CALR* in etwa 90% der Fälle zur Diagnose und sind wesentlich für die Abgrenzung zu reaktiven Blutbildveränderungen. Bei der Akuten myeloischen Leukämie (AML) ermöglicht

der Nachweise von definierenden genetischen Veränderungen eine Diagnosestellung unabhängig vom Blastenanteil. Darüber hinaus bilden genetische Befunde die Grundlage der Risikoklassifikation der AML und sind die wesentliche Rationale für den Einsatz von neuen zielgerichteten Medikamenten und das Monitoring der messbaren Rest-erkrankung (MRD)<sup>3</sup>.

Besonders spannend sind die Entwicklungen der Molekulargenetik im Hinblick auf die Frühphasen einer Myelodysplastischen Neoplasie (MDS). Patienten mit MDS zeichnen sich durch eine Zytopenie in Kombination mit einer morphologischen Dysplasie aus, zumeist bestehen auch zyto- und/oder molekular-genetische Veränderungen. Die molekulargenetische Detektion von klonaler Hämatopoese mittels Sequenzierung erlaubt es, die Früh-

	CHIP	CCUS	Niedrigrisiko-MDS	Hochrisiko-MDS
Klonalität	+	+	+	+
Dysplasie	-	-	+	+
Zytopenie	-	+	+	+
Blasten-Knochenmark	<5%	<5%	<5%	5–20%
Zytogenetische Aberrationen	+/-	+/-	+	++
Molekulare Aberrationen	+	+	++	+++
Progressionsrisiko	+	++	++	+++

Tab. 1: Abgrenzung von CHIP und CCUS zu MDS. CHIP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential; CCUS clonal cytopenia of undetermined significance; MDS, Myelodysplastische Neoplasie. (Mod. nach Hoermann G. J Lab Med 2022;46(4):301-310)

phase der Entstehung hämatologischer Neoplasien besser zu verstehen und so Fälle zu identifizieren, bei denen die MDS-Diagnosekriterien noch nicht vollumfänglich erfüllt sind. Die WHO-Klassifikation von 2022 unterscheidet hier klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP) und klonale Zytopenie

liegender Mutationen sowie der Klongröße ab. Darüber hinaus ist v. a. das Vorhandensein von unerklärten Blutbildveränderungen der wesentliche Risikofaktor für den hämatologischen Progress klonaler Hämatopoese. Ein entsprechender Risikoscore wurde kürzlich publiziert<sup>5</sup>. Neben dem hämatologischen Progressionsrisiko wurde das Vorhandensein von klonaler Hämato-

Zusammenfassend ist das Zusammenspiel von Diagnostik und Therapie die wesentliche Stütze der hämatologischen Präzisionsmedizin. Molekulargenetische Methoden ermöglichen eine exakte Diagnosestellung, eine bessere Prognosestratifizierung und eine Prädiktion des Ansprechens auf zielgerichtete Therapien. Der Trend geht dabei zu immer größer-

neuen diagnostischen Werkzeugen der hämatologischen Präzisionsmedizin bedingen ein zunehmend interdisziplinäres Setting, um den fallbezogenen Austausch zwischen



Gregor Hörmann

diagnostisch und klinisch tätigen ÄrztInnen (z. B. im Rahmen von Tumorboards) zu gewährleisten und so das Management von PatientInnen mit hämatologischen Neoplasien zu optimieren. ▲

Literatur auf Anfrage.

**Autor:**

Priv.-Doz. Dr. Gregor Hörmann, PhD  
 MLL Münchner Leukämie Labor  
 Max-Lebsche Platz 32, 81373 München  
 E-Mail: gregor.hoermann@mll.com

Aktuelle Aspekte der molekularen Diagnostik

13.10.2023 08:15-09:45 Uhr  
 Raum: Arnold Schönberg

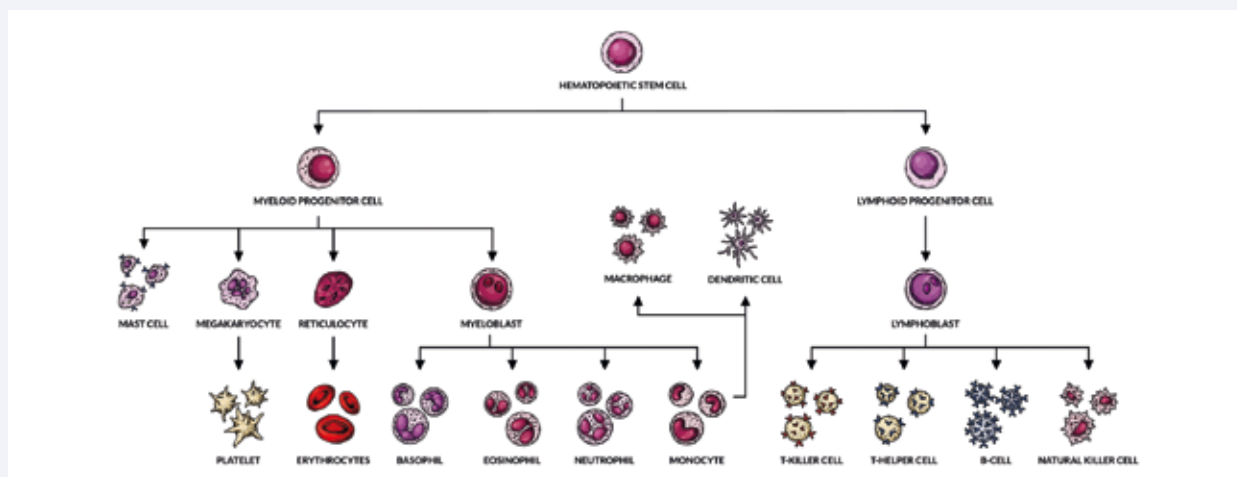


Abb. 1: Hämatopoese beim Menschen.

unbestimmter Signifikanz (CCUS) als myeloische Vorläuferläsionen (Tab. 1)<sup>4</sup>. Das Progressionsrisiko von klonaler Hämatopoese zum Vollbild einer MDS oder einer anderen myeloischen Neoplasie hängt von der Anzahl und Art der zugrunde-

liegende Mutationen sowie der Klongröße ab. Darüber hinaus ist v. a. das Vorhandensein von unerklärten Blutbildveränderungen der wesentliche Risikofaktor für den hämatologischen Progress klonaler Hämatopoese. Ein entsprechender Risikoscore wurde kürzlich publiziert<sup>5</sup>. Neben dem hämatologischen Progressionsrisiko wurde das Vorhandensein von klonaler Hämato-

poese mit zahlreichen nichthämatologischen Erkrankungen assoziiert. Insbesondere in der Kardiologie wurde mittlerweile ein klinisch relevanter Zusammenhang von klonaler Hämatopoese und kardiovaskulärem Risiko etabliert<sup>6</sup>.

**Intoxikations-Verdachtsfälle im klinischen Labor**

**Massenspektrometrie nimmt bei der Aufklärung eine Schlüsselrolle ein**

COTTBUS „Junger Patient, koma-tös, Atmung insuffizient, multip-ler Substanzgebrauch in der Vor-geschichte“. Dies ist eine nicht seltene Situation in der Notauf-nahme eines Krankenhauses – die Frage, neben der Stabilisierung der Vitalparameter, lautet, was die Ur-sache für die Symptomatik des Patien-ten ist. In dieser initialen Phase kön-nen die Symptome des Patienten, die einem bestimmten Syndrom zuge-ordnet werden können (Toxidrom), die Auffinde-situation sowie Informati-onen zur Hausmedikation/ bekanntem Substanzmiss-brauch wichtige Hinweise auf potenziell relevante Substanzen und somit die Auswahl geeigneter Ana-lysentekniken geben. In vielen Fällen ist die Frage-stellung allerdings unge-richtet. Hier wird schnell klar, dass eine Analytik im Hinblick auf potenzi-ell toxisch wirksame Sub-stanzen benötigt wird, die möglichst zügig mit dem Ziel, relevante Wirkstoffe zu identifizieren und eine Konzentrationsabschät-

zung zu treffen, umfänglich ver-schiedenste Substanzklassen erfasst. Bei einer gezielten Fragestellung ist im Optimalfall neben dem Nachweis auch ein Ausschluss möglich, was wiederum eine rasche diagnosti-sche und/oder therapeutische Weiter-behandlung ermöglicht.

Abgesehen von einer sympto-matischen Behandlung von intoxi-kierten Patienten sind v. a. Sub-stanznachweise von Wirkstoffen

wichtig, deren toxische Wirkung durch ein Antidot abgeschwächt werden kann oder die eine engma-schige Überwachung aufgrund zu erwartender Komplikationen erfordern. In dieser Situation zeigt sich der emanente Unterschied der toxi-kologischen Notfall-Analytik vom Bereich des Therapeutic Drug Moni-toring (TDM), da im ersten Schritt i. d. R. die Identifizierung erfolgt. Dazu müssen je nach Fall die erfol-gversprechendsten Analy-setechniken ausgewählt werden, um möglichst rasch ein Ergebnis liefern zu können.

Hierbei zeigen sich massenspektrometrische Verfahren als besonders geeignet, da strukturelle Informationen des Mole-küls erfasst werden kön-nen, wobei i. d. R. Scan-Messmodi für „untargeted“ oder „multi-target-Analy-sen“ genutzt werden. Die generierten Frag-mentspektren von Substanzen aus der Probe (SCR A) werden letztendlich mit Fragmentspektren einer Bibliothek abgeglichen und



Stefan Neubeck

in der Folge eine Hitliste erstellt, die mit einer gewissen Erfahrung bewertet werden muss, um letzten Endes eine Substanz sicher zu identifizieren bzw. in einer näheren Auswahl weiter zu berücksichtigen (SCR B). Die an struk-turellen Information reichhaltigsten Analysetechniken stellen neben der derivativen Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) auch hochauflösende Massenspektro-meter dar, wobei die Flüssig-chromatographie(LC)-MS bei der überwiegenden Zahl an Substanzen deutlich kürzere Analysezeiten bei deutlich besserer Nachweisempfind-lichkeit aufweist, was eine Anreicherung im Sinne einer Extraktion in der Vielzahl der Fälle obsolet macht und letztendlich eine deutliche Zeiter-sparnis darstellt. GC-MS-Mess-

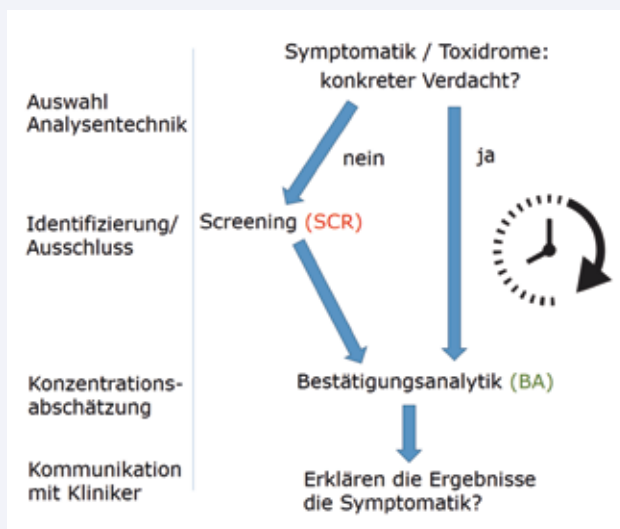
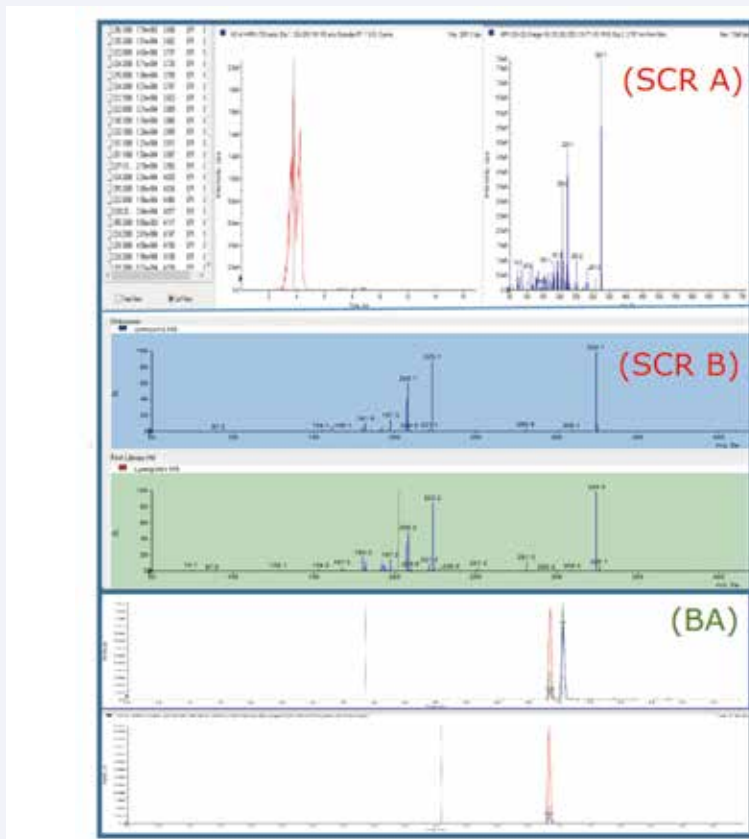


Abb. 1: Vorgehen bei Verdacht auf Intoxikation unter besonderer Berücksichtigung einer möglichst raschen Ergebniserstellung.

zueine möglichst rasche Ergebniserstellung.



verfahren bieten allerdings den Vorteil, auch flüchtige Substanzen (wie etwa Methanol, Ethanol oder Propanol) bei Headspace-Injektion identifizieren zu können, die im Rahmen von Intoxikationen auch auftreten können. Zur Substanzidentifizierung mittels LC-MS stehen Geräte mit verschiedensten Arten von Ionenfallen sowie unterschiedlicher Massenaufösungen zur Verfügung.

Im 2. Schritt erfolgt dann eine Konzentrationsabschätzung mit dem finalen Ziel, den Kliniker in der Entscheidungsfindung zu unterstützen, ob die nachgewiesenen

Substanzen in den Konzentrationsbereichen ursächlich für den Zustand des Patienten sind, sodass keine weitere Diagnostik im Hinblick auf Differenzialdiagnosen nötig ist und somit diese Kapazitäten für andere Notfallpatienten zur Verfügung stehen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für die toxikologische Analytik aufgrund des breiten Spektrums an möglichen Substanzen optimaler Weise verschiedenste Analysetechniken genutzt werden sollten. Die massenspektrometrischen Verfahren wie GC-MS und LC-MS nehmen allerdings eine Schlüsselrolle ein. ▲

*Abb. 2: Ablauf einer toxikologischen Analyse am Beispiel einer authentischen Probe mit LSD mittels eines Triple-Quadrupol-basierten LC-MS-Systems mit Ionenfalle, bei dem nach Proteinfällung Produktionenspektren aufgenommen werden (SCR A), diese dann mit einer Bibliothek abgeglichen (SCR B) und geprüft werden, nach Identifizierung erfolgt dann eine Konzentrationsabschätzung (BA).*

Autor: Dr. rer. nat. Stefan Neubeck  
Institut für Laboratoriumsmedizin  
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus gGmbH  
Thiemstraße 111, 03048 Cottbus  
E-Mail: S.Neubeck@ctk.de

Moderne Methoden in der Routinediagnostik  
13.10.2023 16:30–17:45 Uhr  
Raum: Gustav Mahler I

## Störungen der Geschlechtsentwicklung Was ist wichtig in der Praxis?

MAGDEBURG Im Jahr 2015 publizierte Claire Ainsworth (Hampshire, Großbritannien) in „Nature“ einen Artikel mit dem Titel „Sex redefined“ (<https://doi.org/10.1038/518288a>), in welchem sie erklärt, warum das verbreitete Bild von nur 2 biologischen Geschlechtern („two sexes“) zu einfach ist und die Komplexität der menschlichen Sexualentwicklung nicht adäquat abbildet. In der gesellschaftlichen Diskussion wird meistens davon ausgegangen, dass das körperliche Geschlecht in allen Differenzierungsebenen (chromosomales/gonadales Geschlecht, interne/externe Genitalien, sekundäre Geschlechtsmerkmale) jeweils eindeutig einem Geschlecht zugeordnet werden kann. Doch in der Realität ist diese Zuordnung je nach Studie bei 0,2–2,0% aller Menschen nicht eindeutig. Die Vielfältigkeit der klinischen Symptomatik und der zugrundeliegenden Ursachen stellt eine große diagnostische Herausforderung dar.

Eine erste Untersuchung auf das Vorliegen eines klassischen Adrenogenitalen Syndroms (AGS) erfolgt bereits im Neugeborenen-Screening mittels der Messung des 17-OH-Progesterons (17-OHP). Klinische Hinweise auf das Vorliegen einer DSD (Differences of Sexual Development) sind bei primär weiblich eingeordneten Neugeborenen eine Klitorishypertrophie, eine Fusion der posterioren Labien und/oder eine inguinale Hernie. Bei primär männlich eingeordneten Neugeborenen sollte ein bilateraler Kryptorchismus und/oder ein Mikropenis

mit oder ohne assoziierte Hypopadie zu weiteren Untersuchungen führen. Um die Ursache genauer eingrenzen zu können, muss eine ausführliche Familienanamnese erfolgen. Auch die körperliche Untersuchung sollte möglichst umfassend sein, da bis zu 25% der Fälle von atypischen Genitalien mit einem genetischen Syndrom assoziiert sind. Vervollständigt wird die Untersuchung mittels einer geeigneten Bildgebung der Gonaden und internen Genitalien.



*Abb. 1: Neben der Messung der klassischen Sexualhormone ist der ACTH-Stimulationstest besonders wichtig.*

Auf Basis dieser Befunde kann eine zielgerichtete Labordiagnostik durchgeführt werden. Hierbei spielt neben der Messung der klassischen Sexualhormone (luteinisierendes Hormon, Follikel-stimulierendes Hormon, 17 $\beta$ -Östradiol, Testosteron und Anti-Müller-Hormon) der Adrenocorticotropen-Hormon(ACTH)-Stimulationstest eine herausragende Rolle. Dies begründet sich in der Pathophysiologie der häufigsten Ursache einer DSD, dem AGS auf Basis

eines 21 $\alpha$ -Hydroxylasemangels. Hierbei ist die Bildung von Aldosteron und/oder Cortisol eingeschränkt oder nicht mehr vorhanden. Vorstufen dieser Steroidhormone werden dann über alternative Enzyme zu Androgen-Vorstufen verstoffwechselt, sodass die Gabe von ACTH und die nachfolgende Stimulation der Nebennierenrinde zu einer überschießenden Produktion von 17-OHP führt. Die Höhe der 17-OHP-Antwort gibt einen Hinweis auf das Vorliegen eines klassischen oder eines nicht-klassischen AGS („late onset“ AGS). Hierbei ist zu beachten, dass es zu so hohen Konzentrationen des 17-OHP kommen kann, dass in der Messung mittels eines Immunoassays ein High-Dose-Hook-Effekt zu initial falsch niedrigen bzw. unauffälligen Messwerten führen kann. In diesem Fall müssen die Proben verdünnt werden, um die tatsächlich stark erhöhten Konzentrationen quantifizieren zu können.

Auch wenn der ACTH-Stimulationstest einen starken Hinweis auf ein AGS geben kann, sollte nachfolgend eine genetische Diagnostik erfolgen. Um Chromosomen-Aberrationen auszuschließen, sollte eine Chromosomenanalyse erfolgen. Zeigen sich im Chromosomensatz keine Auffälligkeiten, folgt die Abklärung eines AGS z.B. mittels einer Kombination aus Sangersequenzierung und Multiplex

Ligation-dependent Probe Amplification, wobei bei der Sequenzierung von *CYP21A2* die Existenz des sehr homologen Pseudogens *CYP21A1P* beachtet werden muss. Hierbei zeigen



*Adler* Jakob Adler

sich die häufigsten pathogenen Varianten in *CYP21A2* (ca. 95%) und *CYP11B1* (1–8%). Seltenerer Varianten betreffen z.B. *HSD3B2* oder *POR* (jeweils <1%). Abschließend müssen die genetischen Befunde, seien sie diagnostisch oder prädiktiv, immer im Kontext der erhobenen Laborwerte interpretiert werden. Zudem ist die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit unerlässlich, um eine umfassende DSD-Diagnose und adäquate Behandlung zu gewährleisten. ▲

Autor: Dr. med. Jakob Adler, MVZ  
Medizinisches Labor Prof. Schenk/  
Dr. Ansgore und Kollegen  
Schwiesaustraße 11, 39124 Magdeburg  
E-Mail: jakob\_adler@gmx.de

Störungen der Geschlechtsentwicklung – was ist wichtig in der Praxis?  
13.10.2023 08:15–09:45 Uhr  
Raum: Gustav Mahler I

## Labormanagement

# Die Rolle der Laboratoriumsmedizin bei der elektronischen Patientenakte

**WELS(A)** Die elektronische Gesundheitsakte (ELGA) ist ein System zur Standardisierung der elektronischen Kommunikation zwischen Gesundheitsdiensteanbietern auf der Basis von HL7 (Health Level 7) sowie zur Vernetzung von Gesundheitsdaten und -informationen auf der Basis der Clinical Document Architecture für ganz Österreich. Die Laboratoriumsmedizin namentlich die Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) war von Anfang an am Projekt ELGA Laborbefund maßgeblich beteiligt. Ziel war die

Die ELGA-Laborbefunde folgen dem internationalen Standard IHE XD Lab und verwenden die Datenbank Logical Observation Identifiers Names and Codes (LOINC; [www.regenstrief.org/centers/loinc/](http://www.regenstrief.org/centers/loinc/)) zur Identifikation von Laborparametern. Eine zentrale Auswahlliste auf dem Terminologieserver ermöglicht das Mapping lokaler Laborparameter-Codes auf LOINC. Von der ÖGLMKC wird jährlich von Herrn Dr. Gerhard Weigel (freier Mitarbeiter der ELGA Portalredaktion) eine Goldliste (Update an LOINC Codes) veröffentlicht und an die Laboratorien zur Ein-

gabe-Befunden (Snomed CT). Werden neue Parameter, für die es noch keinen LOINC-Code gibt, etabliert, dann werden diese zentral gesammelt und vom Regenstrief Institute mit einer neuen Kodierung versehen.

ELGA und die darin enthaltenen ELGA-Gesundheitsdaten stehen damit der Patientin/dem Patienten selbst sowie jenen sogenannten ELGA-Gesundheitsdiensteanbietern (ELGA-GDA), die einen Behandlungskontakt mit dem Patienten nachweisen können („Kontaktbestätigung“) orts- und zeitunabhängig zur Verfügung. Alle Bürger des Landes sind primär für ELGA erfasst, wobei es aber eine Widerspruchslösung („Opt-Out“, die Opt-Out-Rate liegt stabil bei ca. 3% [ $\pm 0,3\%$ ]) gibt. Auch ein situatives Opt-Out (im Bedarfsfall, z. B. beim Laborbesuch und der Spiegelbestimmung von Psychopharmaka) ist möglich. Derzeit liefern aber niedergelassene Laboratorien noch keine Daten in ELGA ein, da die Kostensituation bzw. deren Übernahme bisher ungeklärt ist bzw. durch den Gesetzgeber geregelt werden muss.

ELGA wird in die gewohnte Softwareumgebung integriert, wie Krankenhausinformations-, Arzt-Software-, Pflege- und Apothekensystem. Medizinische Daten müssen strukturiert sein und werden ausschließlich per HL7 Clinical Document Architecture Release 2 verarbeitet. In ELGA finden sich neben den Labor- und Mikrobiologie- (diese sind besonders semantisch interoperabel [doi: 10.1515/labmed-2018-0105]), Ambulanz- und Telemonitoringbefunde (doi: 10.3233/SHTI220350),

elektronische(e)-Medikation, e-Impfpass, impfrelevante Erkrankungen, Antikörper-Tests, Impfpfehlungen (geplant) und zukünftig Bilddaten (in Pilotierung). In ELGA befinden sich



Alexander Haushofer

seit dem Start 2015 bis 2022 (Daten ELGA GmbH und Sabutsch 2023) 78 Mio. e-Befunde (Tab. 1). Der Login erfolgt für Patienten über das ELGA-Zugangsportale (Gesundheitsportal) mittels Bürgerkarte/Handysignatur oder bei einem Standort der ELGA-Ombudsstelle. Die GDAs haben ihren Zutritt über ihre gewohnten Softwaresysteme. Die Finanzierung von ELGA erfolgt gemeinsam durch Bund, Länder und Sozialversicherung. ▲

<b>e-Befunde gesamt</b> (seit Go-Live 2015/12)	<b>78 Mio.</b>
• Entlassungsbriefe ärztlich	12 Mio. (16%)
• Entlassungsbriefe Pflege	2 Mio. (2%)
• Laborbefunde	43 Mio. (55%)
• Radiologiebefunde	20 Mio. (26%)
Zuwachsrate	1,2 Mio. pro Monat
<b>e-Medikation</b>	<b>ca. 150 Mio.</b> Abgaben gesamt aus 18 Monaten
<b>e-Impfpass</b>	<b>ca. 20 Mio.</b> davon 18 Mio. COVID-Impfungen

Tab. 1: Die elektronische Gesundheitsakte (ELGA) umfasst elektronische Befunde, Medikation und Impfpass (Daten ELGA GmbH, Sabutsch 2023).

orts- und zeitunabhängige Versorgung sowohl anderer Fachrichtungen als auch Patienten mit Laboraten und Befunden. ELGA strebt zudem den Aufbau einer nationalen Gesundheitstelematik-Infrastruktur an, die Vernetzung, Zusammenarbeit und Kommunikation ermöglicht und kontinuierlich erweitert wird (Digital Austria Act, 2023).

pflege ins Laborinformationssystem übersendet. Diese Liste sorgt für eine einheitliche Benennung, Gruppierung und Sortierung der Parameter. Die Verwendung „methodenneutraler“ LOINC-Codes erleichtert die Zusammenführung von Laborergebnissen. Seit 2022 erlaubt eine erweiterte Spezifikation auch die maschinenlesbare Darstellung von Mikrobiolo-

**Autoren:** Prim. Univ.-Doz. Dr. Alexander Haushofer und OA Dr. Josef Seier, Klinikum Wels-Grieskirchen GmbH, Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Grieskirchner Straße 42, 4600 Wels, Österreich  
E-Mail: [Alexander.Haushofer@klinikum-wegr.at](mailto:Alexander.Haushofer@klinikum-wegr.at)

Labormanagement  
12.10.2023 09:15–10:45 Uhr  
Raum: Dorint - Beethoven 1

## HbA<sub>1c</sub>, CRP, Troponin und Co.

# Wie viel Point-of-Care-Testing macht Sinn?

**HILDESHEIM** Patientennahe Sofortdiagnostik, im internationalen Sprachgebrauch als Point-of-Care-Testing (POCT) bezeichnet, wird allgemein als sinnvoll in Betracht gezogen, wenn sie in unmittelbarer Nähe zum Patienten erfolgt, die Messergebnisse schnell verfügbar sind und die Messergebnisse eine unmittelbare Diagnose oder Therapie erlauben. Unter diesen Aspekten unstrittig ist die Durchführung einer Blutgasanalyse (BGA) am Point-of-Care (POC), oder die Bestimmung der Blutglukose, die wie die BGA schon lange etabliert ist und breite Anwendung findet. Mittlerweile bietet der Markt viele weitere POCT-Analysen aus allen Bereichen der Labordiagnostik an. Diese kleine Übersicht soll sich nur mit der Anwendung im medizinischen Bereich beschäftigen, mit einem Fokus auf dem Alltag im Krankenhaus.

Immer öfter kommt es mittlerweile vor, dass sich insbesondere kleinere Krankenhäuser aus wirtschaftlichen Gründen oder wegen des Personalmangels keinen eigen-

Frage „Wie viel POCT macht Sinn?“ und was wird an ein (externes) Kooperationslabor versendet.

Es muss bedacht werden, dass die POC-Analytik vom Personal vor

POC-Anwendungen auf dem Unit-Use-Prinzip beruhen. Oft kann also nur eine Messgröße aus einer Probe je Messgang bestimmt werden. Wo im Labor parallel gearbeitet werden kann, entstehen im POC-Bereich „Staus“. Schnell stehen viele Geräte, mit z. T. unterschiedlichen Funktionsprinzipien in so einem POC-Bereich (Abb. 1). Für das Personal kann es dann unübersichtlich werden.

Abhängig von der Antwortzeit und -frequenz des kooperierenden Labors sollte also nur das absolute Minimum vorgehalten werden. Das kann und sollte ein System für ein kleines Blutbild sein. Ein modernes BGA-Gerät sollte ebenfalls zur Grundausrüstung gehören. Blutgase und Säure-/Basenstatus sowie Elektrolyte und Laktat gehören schon fast durchgängig zur Grundausrüstung. Oft ist auch die Ergänzung um Bilirubin und Kreatinin möglich und erlaubt einen ersten



Abb. 1: POCT-Bereich in einem Krankenhaus mit <150 Betten und ohne Labor vor Ort.

ständigen Laborbetrieb mehr leisten können. Oft sind dann POC-Technologien die 1. Wahl, um bestimmte Resultate weiterhin schnell verfügbar zu haben. Es stellt sich also die

neben den regulären Aufgaben mit bewältigt werden muss. Das heißt, die Komplexität des Gesamtablaufes muss möglichst gering sein. Dies wird schon dadurch erschwert, dass viele

Eindruck von Leber- und Nierenfunktion. Prothrombinzeit (Quick/INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit dienen dazu, den Gerinnungsstatus beurteilen zu können. Ein initial schnell verfügbares Troponin unterstützt bei Erkennung und Management von Herzinfarktpatienten. Schnelle Resultate für Fibrinolyseprodukte (z.B. D-Dimer) sind wichtig zur Einschätzung bei Verdacht auf thrombotische Ereignisse. Kreatinkinase, C-reaktives Protein und Thyreoidea-stimulierendes Hormon sollten schon differenzierter betrachtet werden, können aber auch sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere bei langen Antwortzeit des (externen) Labors. Weitere Parameter der klinischen Chemie, wie Lipase, Transaminasen oder das Gesamtprotein sollten in ihrer Sinnhaftigkeit immer wieder überprüft werden. Die Anzahl verfügbarer Ana-

lysen sollte gut überlegt sein. Außerdem sollten Anforderungshäufigkeit und Vorkommen von Doppelbestim-



Martin Christmann (2)

mungen am POC und im Labor im Auge behalten werden.

Aber auch an Standorten mit gut funktionierendem Zentrallabor wird immer mal wieder der Ruf nach POC-Analysen laut. Oft aus der Notaufnahme, wegen der vermeintlich schnelleren Verfügbarkeit der Resultate. Dies ist v.a. deren steigender

Belastung zu schulden. Hieraus entsteht der Wunsch, möglichst wenig Zeit von Erstkontakt bis Diagnose und damit einhergehender Entlassung oder Weiterverlegung zu verlieren. Häufig hält das Prinzip POC, aus den oben genannten Gründen, den gestellten Erwartungen aber nicht stand. Sinnvoller ist es, in diesen Fällen zuerst eine Prozessoptimierung zwischen Klinik und Labor in Angriff zu nehmen. Eine Interimsituation entsteht, wenn das Labor nicht gänzlich entfällt, aber auch nicht mehr 24/7 verfügbar ist.

Messgrößen, wie Interleukin-6 oder Procalcitonin, sind in der breiten Nutzung nicht sinnvoll am POC. Messgrößen der Langzeitüberwachung, wie HbA<sub>1c</sub>, können in Fachpraxen/-ambulanzen sinnvoll sein, sollten aber ebenfalls nicht als regelhafte POC-Leistung angesehen werden.

Eine allgemein gültige Antwort auf die Titelfrage gibt es meiner Meinung nach noch nicht. Es ist v.a. eine Frage der Perspektive. Man sollte immer die konkrete Situation betrachten. Dann ist es v.a. der konstruktive Dialog zwischen Labormedizin und klinischer Medizin, der offenbart, was und wieviel POCT Sinn macht. ▲

Autor: Dr. Martin Christmann  
Zentrum für Labordiagnostik  
St. Bernward Krankenhaus GmbH  
Treibestraße 9, 31134 Hildesheim  
E-Mail: m.christmann@bernward-khs.de

Gemeinsames Symposium der  
Sektionen POCT und Hämostaseologie:  
POCT - preiswert und gut?  
12.10.2023 09:15–10:45 Uhr  
Raum: Johann Wenzel Stamitz

## Ringversuche im Liquid-Biobanking Qualitätssicherung weiter gedacht

JENA Der qualitätsgesicherte Zugang zu humanen Bioproben und den zugehörigen Phänotypdaten sind wichtige Faktoren für reproduzierbare und anwendbare biomedizinische Forschung. Insbesondere für Omics-Technologien<sup>1,2</sup> sind standardisierte, qualitativ hochwertige Bioproben von entscheidender Bedeutung. In der Analyse der Messdaten liegt das große Potenzial, die Anwendbarkeit für klinische Kontexte, z.B. für die Prognose, Früherkennung und Schweregradklassifizierung von Krankheiten, herauszuarbeiten. Die Qualität einer großen Anzahl von analytischen Parametern wird durch präanalytische Faktoren beeinträchtigt. Dies erschwert die Interpretation der Analysen und verringert die Akzeptanz der Forschungsergebnisse und deren Reproduzierbarkeit<sup>3</sup>. Aus diesem Grund sind die Überprüfung und Standardisierung der Prozesse zur Handhabung von Bioproben für Biobanken und die translationale Forschung eine der wichtigsten Aufgaben von Biobanken.

Qualitätsmanagementkonzepte spielen eine entscheidende Rolle bei der Überwachung von Qualitätsstandards. Insbesondere Eignungsprüfungen, z.B. im Rahmen der Labordiagnostik im Gesundheitswesen, sind etablierte Instrumente zur Bewertung analytischer Prozesse. Auf diese Weise können einzelne Prozess-Schritte, die Einfluss auf die Qualität haben, identifiziert und gegebenenfalls optimiert werden.

Bedauerlicherweise sind vor allem Eignungsprüfungsprogramme für Biobanken und deren Kernprozesse nur teilweise etabliert. Derzeitige Eignungsprüfungsprogramme zielen v.a. auf die Bewertung von

DNA/RNA-Extraktionen oder die Isolierungen von mononukleären Zellen des peripheren Blutes ab. Dabei werden in der Regel wesentliche Biobankprozesse wie die Kontrolle des Probeneingangs, die Aliquotierung von Blutproben und der Probenversand außer Acht gelassen. Die Identifizierung von Fehlern und Unstimmigkeiten in diesen Verfahren hängt weitgehend vom persönlichen Fachwissen des Biobankpersonals, z.B. von Labortechnikern ab.

Der Zweck unseres Eignungsprüfungsprogramms besteht darin, typischerweise unterschätzte Bio-

bankprozesse zu untersuchen und mögliche Prozessabweichungen an den teilnehmenden Standorten zu ermitteln. Aus diesem Grund haben wir Eignungsprüfungen entwickelt, die die Eingangskontrolle, die Homogenität von Aliquoten aus einem Probenentnahmeröhrchen, die Volumengenauigkeit der Aliquote und die Verarbeitungszeit von Blutproben überprüfen. Ebenso wurde die Aufrechterhaltung angemessener Versandtemperaturen auf Trockeneis und die Einhaltung internationaler Normen für den Versand, sowie die sachgerechte Verpackung potenziell infektiöser (UN3373) und infek-

tiöser (UN2814/UN2900) Bioproben bewertet. Nach Identifizierung von Variationen soll eine Standardisierung der untersuchten Arbeitsabläufe durch Prozessharmonisierung etabliert werden. Übergeordnetes Ziel ist es, die Prozessvariabilität zwischen den Biobanken zu minimieren und dadurch die Vergleichbarkeit der



Sven Heiling (2)

Beobachtungen in multizentrischen Projekten zu verbessern.

Wir stellen in unserem Vortrag die Ergebnisse der 1. nationalen Eignungsprüfung zur Bewertung der Verarbeitung und des Versandes von Blutproben in 19 teilnehmenden Biobanken vor und zeigen die Stärken der Biobanken, aber auch einige Prozesse, bei denen die Standardisierung und Harmonisierung noch nicht vollständig erreicht ist. ▲

Literatur auf Anfrage.

Autoren: Sven Heiling und PD Dr. Dr. Michael Kiehnopf, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik und Integrierte Biobank Jena (IBBJ) Universitätsklinikum Jena  
Am Klinikum 1, 07747 Jena  
E-Mail: Sven.Heiling@med.uni-jena.de

Quality Matters – QM- und QS-Strategien im Netzwerk deutscher Biobanken  
13.10.2023 15:00–16:15 Uhr  
Raum: Johann Wenzel Stamitz

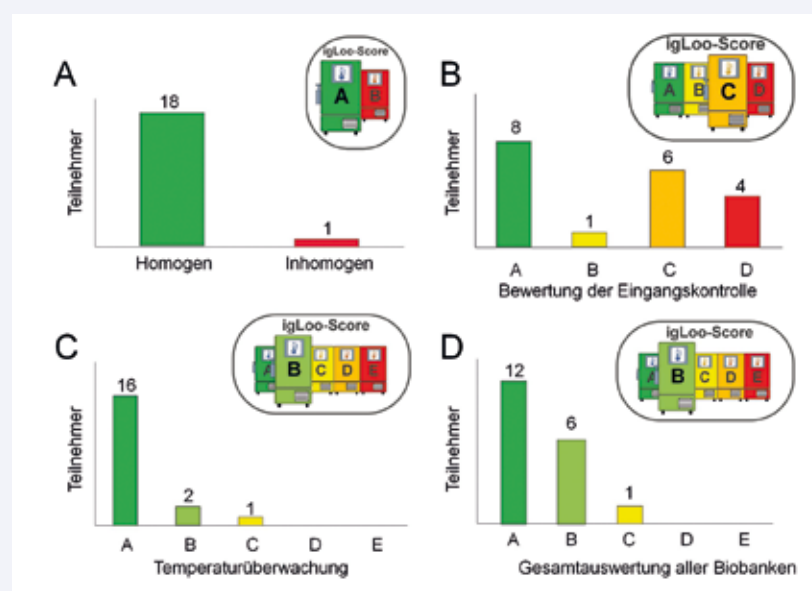


Abb. 1: Auswertung der einzelnen Eignungsprüfungen zur Leistungsbewertung von Biobanken. Gezeigt werden die akkumulierten Ergebnisse für die 19 teilnehmenden Biobanken in den einzelnen Eignungsprüfungsmodulen: A) Bewertung der Homogenität von Plasma-Aliquoten anhand der Thrombozytenanzahl, B) Bewertung der Eingangskontrolle, C) die Temperaturüberwachung der Plasmaproben auf Trockeneis während des Versandes zum Prüfort und D) die Gesamtauswertung über alle Module. Dabei wurden die einzelnen Module mittels des IgLoo-Scores dargestellt. Beim IgLoo-Score zeigt eine 3- bis 5-stufige, farbige Skala von A bis E, welches Ergebnis eine Biobank bei den entsprechenden Prozessen erreicht hat. Hierbei entspricht eine dunkelgrüne Farbe der höchsten Einstufung, gelb einer mittleren und rot einer ungenügenden Bewertung.



## Dezentralisiertes Biobanking

# Können hohe Qualitätsstandards der Bioproben einheitlich aufrechterhalten werden?

HANNOVER Dezentralisiertes Biobanking in multizentrischen Studien bietet die Vorteile einer schnellen lokalen Verarbeitung und Lagerung von Bioproben mit kurzen Wegen und Arbeitsteilung über die Standorte. Es birgt aber auch Herausforderungen und Risiken in der Harmonisierung der Probengewinnung zwischen etablierten Standorten und bei standortübergreifenden Probenauslagerungen. Innerhalb des Nationalen Pandemie Kohorten Netzes (NAPKON) werden deutschlandweit an 36 Standorten Patienten zur Erforschung von COVID-19 rekrutiert und die erhobenen Bioproben lokal gelagert. NAPKON stellt die erhobenen Daten und Bioproben für Forschungsvorhaben über ein zentrales Use & Access-Verfahren zur Verfügung. Die verschiedenen Infrastrukturkerne der NUM Klinischen Epidemiologie- und Studienplattform (NUKLEUS) bearbeiten im Anschluss bewilligte Projektanträge und stellen die benötigten Daten und Bioproben bereit.

Die Etablierung und Einhaltung von einheitlichen Studienstandards in multizentrischen Studien ist essenziell, um die Vergleichbarkeit und die Reproduzierbarkeit der Forschungsergebnisse gewährleisten zu können, die aus den generierten Bioproben gewonnen werden. Der NUKLEUS-Bioprobenkern erstellte in Zusammenarbeit mit dem Team des NUKLEUS-Labor-Informations- und Management-Systems für NAPKON harmonisierte Standardarbeitsanweisungen (SOPs) für die Bioprobengewinnung, -verarbeitung und -lagerung, aber auch für den Probenversand und die Probenherausgaben. Die Schulung der 36 beteiligten Universitätsklinik

der NAPKON-Studie erfolgte in Online-Seminaren. Zur Überprüfung der Umsetzung des NAPKON-Standards werden jährliche interne „friendly Audits“ durchgeführt. In der 1. Auditrunde (2021–2022) konnten insgesamt 35 Remote-Audits erfolgreich durchgeführt werden. Die 2. Runde der NAPKON-Friendly-Audits startete Mitte 2022. Hierzu wurde das Remote-Audit-Konzept um die Durchführung von Onsite-Audits erweitert, sodass die



Abb. 1: Fehlende Harmonisierung bei den Kryo-Gefäßen führt zu über 20 verschiedenen Gefäßarten an 36 Standorten. Das Foto von Dr. Michael Müller (Charité) zeigt Plasma-Aliquote aus der systematischen Probenanalyse in NAPKON.

2. Auditierung der NAPKON-Standorte bis Ende 2023 an allen Standorten erfolgt sein wird. Aus den bis Mitte 2023 festgestellten Abweichungen und Empfehlungen konnten bereits 390 Maßnahmen entwickelt und umgesetzt werden.

Die beiden Logistikstandorte des NUKLEUS-Bioprobenkerns, Hannover und München, fordern bei standortübergreifenden Probenauslagerungen die beantragten Bioproben von den jeweiligen Standorten an, sammeln diese zentral und

leiten die Bioproben an die entsprechenden Antragssteller weiter. Seit dem Projektstart in 2020 wurden bereits 57.043 Bioproben an Antragsteller gesendet. Über 300 Bioprobentransporte wurden mit Temperaturloggern überwacht und anschließend zentral von den beiden Logistikstandorten ausgewertet. Bei 15% der ausgelesenen Temperaturlogger zeigten sich Auffälligkeiten wie bspw. Bedienungsfehler oder verpackungsbedingte leichte

deutlich. Die systematischen Analysen wurden für 2520 PatientInnen mit 4200 Patientenvisiten durchgeführt, um auch den longitudinalen Verlauf abzubilden. Da auch genetische/epigenetische Untersuchungen



Stefanie Mücke

geplant sind, wird von allen eingeschlossenen PatientInnen genomische DNA benötigt. Die DNA wurde zentral in der Hannover-Unified-Biobank für das Projekt isoliert, wobei Buffy-Coats von 34 Standorten angefordert wurden. Standortspezifische Unterschiede in der DNA-Ausbeute und der 260/280-Ratio wurden beobachtet. Obwohl bei COVID-19-PatientInnen die kernhaltigen Leukozyten oft in erheblichem Maße reduziert sind, konnte die benötigte Mindestmenge von 3 µg DNA dennoch bei 93% der Proben erreicht werden. ▲

**Autorin:** Dr. Stefanie Mücke  
Hannover Unified Biobank  
Feodor-Lynen-Str. 15, 30625 Hannover  
E-Mail:  
muecke.stefanie@mh-hannover.de

**Quality Matters – QM- und QS-Strategien im Netzwerk deutscher Biobanken**  
13.10.2023 15:00–16:15 Uhr  
Raum: Johann Wenzel Stamitz

## Molekulare Allergiediagnostik

# Heuschnupfen und Asthma

BERLIN Die umfangreiche Verwendung von Allergenmolekülen in Geburtskohortenstudien ergab, dass die atopische Sensibilisierung eine sequenzielle Immunglobulin-E(IgE)-Reaktion auf verschiedene nicht kreuzreagierende Moleküle aus derselben Allergenquelle ist (d.h. molekulare Ausbreitung) und mit einem Initiator-molekül beginnt. Dieses Phänomen verläuft je nach individueller atopischer Neigung und Allergenexposition unterschiedlich stark (monomolekular, oligomolekular und polymolekular), was zu einer extremen Heterogenität der IgE-Sensibilisierungsprofile in Patientenspopulationen führt.

Bei Patienten mit allergischer Rhinitis gilt: Je breiter das mole-



Paolo Matricardi

kulare IgE-Sensibilisierungsprofil, desto größer ist das Risiko für Asthma und andere allergische Begleiterkrankungen, wie z.B. das orale Allergiesyndrom. Daher wurde vorgeschlagen, eine immunologische Intervention bereits bei Krankheitsbeginn (frühe Allergen-

Immuntherapie) oder noch früher während der präklinischen Sensibilisierungsphase (Allergen-Immuno- prophylaxe) zu antizipieren.

Diagnosealgorithmen, die auf molekularen Singleplex- oder Multiplex-IgE-Tests basieren, ermöglichen die Unterscheidung zwischen echter und kreuzreagierender Sensibilisierung und die Auswahl der richtigen Extrakte für die Zusammensetzung der Allergenimmuntherapie. Patienten mit extremer molekularer Polysensibilisierung und einem höheren Risiko für Asthma oder andere IgE-vermittelte Komorbiditäten können mithilfe von Allergen-Microarray- oder Macroarray-Verfahren leicht identifiziert werden und könnten von einer Anti-IgE-

Behandlung profitieren. Die IgE-Molekulartests haben das Zeitalter der Präzisionsallergologie eingeläutet, und ihr routinemäßiger Einsatz sollte nach den Grundsätzen der Choosing-Wisely-Initiative auf Kosteneffizienz abzielen. ▲

**Autor:** Dr. med. Paolo Matricardi  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
E-Mail:  
paolo.matricardi@charite.de

**Aktuelles aus der Allergologischen Diagnostik – Zelluläre und molekulare Tests**  
12.10.2023 15:00–16:30 Uhr  
Raum: Johann Wenzel Stamitz

## Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms Einflussfaktoren und Störgrößen

BONN Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist eine Autoimmunerkrankung, die mit verschiedenen klinischen Manifestationen wie Thrombosen und Schwangerschaftskomplikationen assoziiert ist. Es gilt als der wichtigste erworbene Risikofaktor für vaskuläre Thrombosen und betrifft etwa 10% der Patienten mit Vorgeschichte einer Venösen Thromboembolie (VTE)<sup>1</sup>.

lipid-Antikörpern (aPL). Hierbei stellen die Lupus-Antikoagulantien (LA) ein heterogenes Subcluster von Antikörpern dar, die die phospholipidabhängige Gerinnungszeit in vitro verlängern. Die Konsensempfehlungen umfassen 3 verschiedene Arten von Assays, die sich beim Nachweis von aPL ergänzen: gerinnungsbasierte funktionelle LA-Tests und Fest-

Der Nachweis von aPL mittels Festphasen-Enzymimmunoassays (ELISA) verlangt die Etablierung entsprechend spezifischer Testsysteme. So finden sich etwa direkt an CL bindende Antikörper auch bei Patienten mit Infektionskrankheiten, darunter bspw. Syphilis, Malaria, Tuberkulose oder Hepatitis A. Im Kontext eines APS bilden  $\beta$ 2GPI-abhängige aCL-Antikörper jedoch die Mehrzahl der

lipidkonzentration (Confirm > Ratio: Screen/Confirm), aber auch durch Mischversuche mit LA-freiem Normalplasma erfolgen, wodurch etwa das Vorliegen von Gerinnungsfaktormängeln als Grund für die initiale



Johann F. Saba/UKB

Jens Müller

Verlängerung der Gerinnungszeit erkannt bzw. ausgeschlossen werden kann. Ein Schema zur funktionellen LA-Stufendiagnostik entsprechend der aktuellen Empfehlungen des Scientific and Standardization Committee (SSC) der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) findet sich in Abb. 1<sup>4</sup>.

Aufgrund des funktionellen Charakters der vorstehend beschriebenen Gerinnungstests stellen die Präanalytik, aber auch Inhibitoren von Gerinnungsfaktoren (Hemmkörper) oder therapeutische Antikoagulanzen weitere Einfluss- bzw. Störgrößen der LA-Diagnostik dar. Um Fehlinterpretationen vorzubeugen, wird etwa empfohlen, LA-Tests nach Absetzen der Therapie bzw. dem Abklingen der Wirkung der Antikoagulation durchzuführen. Nichtsdestotrotz wird, neben dem Nachweis von  $\alpha$ 2GPI- und aCL-Antikörpern, die LA-Diagnostik häufig auch unter (verbleibender) Antikoagulation durchgeführt. Somit ist es von Bedeutung, den Einfluss verschiedener Antikoagulanzen auf angewandte funktionelle Testsysteme einschätzen bzw. hinsichtlich der Validität erhobene Parameter im Rahmen der LA-Bestimmung bewerten zu können. Die hierbei zu beobachtenden Substanz- und Konzentrations-abhängigen Effekte werden anhand einiger Beispiele in Abb. 2 dargestellt. Wichtig erscheint somit, das Vorhandensein bzw. die Konzentration von Antikoagulanzen im Rahmen der APS-Diagnostik auszuschließen bzw. zu bestimmen<sup>4,5</sup>.

Literatur auf Anfrage.

Autor: Prof. Dr. Jens Müller  
Uniklinikum Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin  
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn  
E-Mail: Jens.Mueller@ukbonn.de

Das APS – es bleibt ein Chamäleon  
13.10.2023 16:30–17:45 Uhr  
Raum: Dorint - Beethoven 1

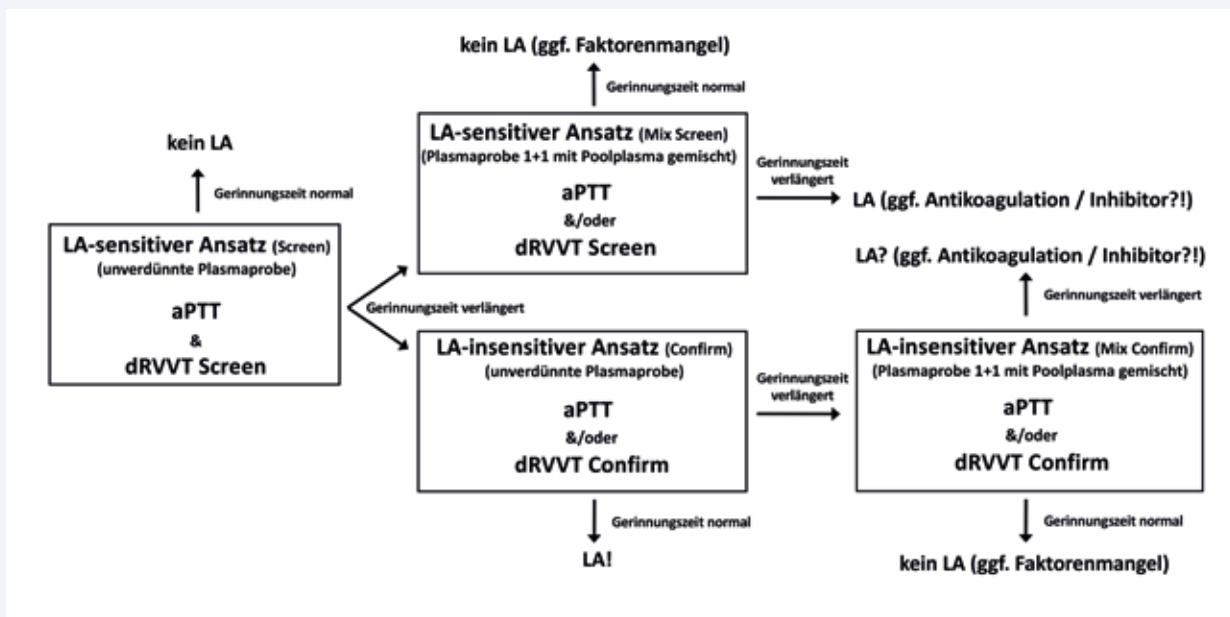


Abb. 1: Schema zur funktionellen LA-Stufendiagnostik entsprechend der ISTH-SSC-Guideline (Devreese KMJ et al. *J Thromb Haemost* 2020;18:2828-2839).

Dementsprechend gehört die Testung auf das APS zu dem Spektrum der Untersuchungen bei Vorliegen von entsprechenden hyperkoagulatorischen Zuständen. Gemäß internationalen Konsenskriterien basiert die Diagnose eines APS auf dem Vorhandensein von definierten klinischen Manifestationen sowie dem persistierenden Nachweis von Antiphospho-

phasen-Assays zum Nachweis von Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein I ( $\alpha$ 2GPI) oder von Anti-Kardiolipin(aCL)-Antikörpern der Immunglobulin-klassen G (IgG) oder M (IgM). Das Vorliegen eines APS gilt als gesichert, wenn die klinischen Kriterien erfüllt und  $\geq 1$  dieser Labortestungen zumindest 2-mal im Abstand von  $\geq 12$  Wochen einen positiven Befund zeigt<sup>2</sup>.

vorliegenden Antikörper, sodass sich bei den anzuwendenden ELISA-Verfahren eben  $\beta$ 2GPI-CL-Komplexe zur Präsentation der entsprechenden Epitope immobilisiert finden. Im Gegensatz hierzu erkennen APS-relevante  $\alpha$ 2GPI-Antikörper spezifische Epitope erst nach Bindung von  $\beta$ 2GPI an Phospholipide oder Festphasen, wie etwa in den Vertiefungen einer Mikrotiterplatte<sup>3</sup>.

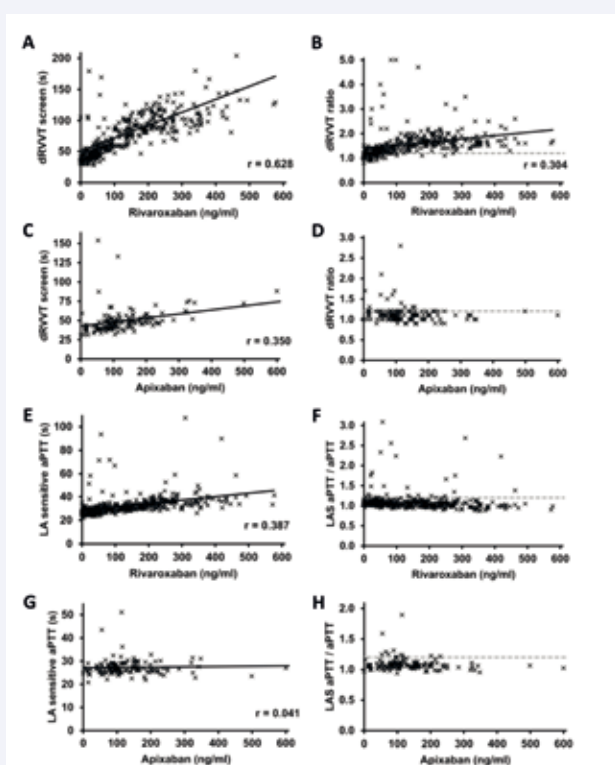


Abb. 2: Konzentrationsabhängiger Einfluss der direkten FXa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban auf die Gerinnungszeiten der LA-sensitiven Screening-Teste dRVVT (A, C) und aPTT (E, G). Während auch die dRVVT-Ratio (Screen/Confirm) als mögliches Maß für das Vorliegen von LA (cut-off-Wert = 1,2; gestrichelte horizontale Linie) durch Rivaroxaban beeinflusst wird (B), ist dies bei Apixaban nicht der Fall (D). Hinsichtlich der aPTT findet sich hingegen kein signifikanter Einfluss von Rivaroxaban als auch Apixaban auf die Ratio aus LA-sensitiver und LA-insensitiver Analyse mit den entsprechenden aPTT-Reagenzien (F, H). (mod. nach *Sci Rep* 2020;10:12221)

Der funktionelle LA-Nachweis erfolgt über die Bestimmung der Gerinnungszeit in phospholipidabhängigen Assays. Hierbei wird die Anwendung von 2 Testverfahren, die auf unterschiedlichen Prinzipien beruhen, empfohlen, wobei in der Regel die „dilute Russell Viper Venom time“ (dRVVT) und eine LA-empfindliche aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) zum Einsatz kommen. Eine LA-vermittelte Verlängerung der Gerinnungszeit unter niedriger Phospholipidkonzentration (Screen) kann hierbei durch eine Bestätigungsanalyse eben unter hoher Phospho-

## Aktuelle Aspekte der molekularen Diagnostik Klinische Proteomik in der Pathologie

FREIBURG Die meisten Krankheiten werden, in Bezug auf Omics-Analysen, hauptsächlich auf genetischer und transkriptionaler Ebene analysiert und nur mit unzureichender Abdeckung der Proteininformation. Aufgrund der begrenzten Korrelation zwischen der mRNA-Kopienanzahl und der Proteinmenge sind Methoden wie die RNA-Sequenzierung nur von limitierter Aussagekraft für Proteininformationen<sup>1-4</sup>. Die moderne Proteomik liefert Informationen über die Proteinmenge und die Aktivität von Signalwegen durch den Nachweis von aktivitätsassoziierten Phosphorylierungsereignissen<sup>5-9</sup>. Darüber hinaus ermöglicht die Proteomik eine detaillierte Analyse weiterer posttranslatieller Modifikationen (PTMs) wie Glykosylierungen, Acetylierungen und Ubiquitinierungen<sup>10-14</sup>. Tiefgreifende und unvoreingenommene Proteomanalysen werden in der Regel mit Flüssigchromatographie-gekoppelter Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) durchgeführt.

Technische und methodische Weiterentwicklungen in der MS-basierten Proteomik ermöglichen die Identifizierung und Quantifizierung von weit >5000 Proteinen bei der Analyse minimalistischer Probenmengen<sup>15-18</sup>. Die (semi-) automatisierte Probenvorbereitung mittels Flüssigkeits-Pipettier-Plattformen ermöglicht eine reproduzierbare und robuste klinische Proteomik mit hohem Durchsatz und minimaler Variabilität<sup>19-22</sup>. Ange-



Matthias  
Fahrner

passte Protokolle ermöglichen die Proteomanalyse in Formalinfixiertem Paraffin-eingebetteten (FFPE) Gewebe, was die häufigste Aufbewahrungsart für reseziertes Gewebe ist und dem Standard für die Routinediagnostik (z. B. Immunfärbungen und Genomik) entspricht<sup>23-26</sup>. Des Weiteren sind Proteine sowie zahlreiche PTMs stabiler als RNA-Moleküle, sodass selbst nach jahrzehntelanger Lagerung der FFPE-Proben eine tiefgehende Analyse möglich ist<sup>27-30</sup>. Daher lassen sich proteomische Arbeitsabläufe in die aktuelle Routine der molekularpathologischen Analysen auf einfache Art integrieren. In diversen Studien konnten mittels klinischer Proteomik einzelne Biomarker und Gruppen von Biomarkern und potenzielle therapeutische Ziele bei verschiedenen Krankheiten identifiziert werden<sup>6,31-38</sup>. Darüber hinaus birgt die klinische Proteomik das Potenzial für die Vorhersage des Therapieansprechens und die Charakterisierung der Langzeitbehandlung, bspw. im Zusammenhang mit der Tumorentwicklung<sup>9,39-41</sup>. Die proteomi-



Tobias  
Feilen

schen Analysen komplementieren die aktuelle molekulare Diagnostik und tragen zu individualisierten Therapieempfehlungen und der Entwicklung im Bereich personalisierte Medizin bei<sup>5</sup>.

Die Anwendung der MS-basierten Proteomik in der Diagnostik zeigt sich beispielhaft an der Amyloidose, bei der abnormal gefaltete Proteine in verschiedenen Geweben abgelagert werden. Die Therapie hängt dabei maßgeblich von dem zugrundeliegenden Protein ab, was die klinische Relevanz einer spezifischen Klassifizierung des Amyloidose-Subtypes aufzeigt<sup>42</sup>. Die Gewinnung des reinen Amyloid-Plaques mittels Lasermikrodissektion (LMD) oder manueller Mikrodissektion verstärkt die spezifischen Signale der Amyloidproteine, während Kontaminationen durch angrenzendes Gewebe reduziert werden<sup>43,44</sup>. Die MS-basierte Proteomik stellt somit eine eigenständige, von Immunoassays unabhängige Methode zur Klassifizierung der Amyloidose dar<sup>42</sup>.

Ein weiteres klinisches Anwendungsbeispiel ist die Integration



Oliver  
Schilling

der Proteomik in die tiefgehende molekulare Diagnostik im Rahmen des molekularen Tumorboards (MTB). Im MTB werden Patienten mit besonders aggressiven und/oder therapieresistenten sowie seltenen Tumorerkrankungen analysiert und bestmögliche (individualisierte) Therapieoptionen in einem interdisziplinären Gremium diskutiert. Die Proteomik trägt zur molekularen Charakterisierung bei und unterstützt die Priorisierung der Therapieempfehlungen. ▲

Literatur auf Anfrage.

Autoren: Dr. Matthias Fahrner, Tobias Feilen und Prof. Dr. Oliver Schilling  
Institut für Klinische Proteomik, Universitätsklinikum Freiburg – Universität Freiburg, Fakultät für Medizin  
Breisacher Str. 153, 79110 Freiburg  
E-Mail:  
oliver.schilling@uniklinik-freiburg.de

Aktuelle Aspekte der molekularen Diagnostik  
13.10.2023 08:15–09:45 Uhr  
Raum: Arnold Schönberg

## Schnellere Diagnose von Blutkrankheiten

### Computergestützte Zellanalyse mittels Künstlicher Intelligenz entwickelt

Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Cambridge Stem Cell Institute (Großbritannien) haben ein System Künstlicher Intelligenz entwickelt, das weiße und rote Blutzellen in mikroskopischen Aufnahmen von Blutproben erkennt und charakterisiert. Der Algorithmus könnte Mediziner bei der Diagnose von Bluterkrankungen unterstützen und steht als Open-Source-Methode für Forschungszwecke zur Verfügung.

Um Bluterkrankungen zu diagnostizieren, untersuchen Ärzte auf einem Objektträger ausgestrichenes Blut unter dem Mikroskop. Diese Art der Diagnostik ist unkompliziert, die Bewertung allerdings schwierig, da die Veränderungen tlw. sehr unscheinbar sind und nur wenige der sichtbaren Zellen betreffen.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten ist die Abgrenzung von Erkrankungen nicht immer einfach. So ähneln

die sichtbaren Veränderungen im Blut von Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) bspw. oftmals denen von wesentlich harmloseren Formen der Anämie. Die endgültige Diagnose von MDS erfordert daher zusätzlich invasivere Verfahren.

„Um die Fachärzte bei diesen schwierigen Diagnosen zu unterstützen, haben wir ein computergestütztes System entwickelt, das weiße und rote Blutzellen aus dem peripheren Blut automatisch erkennt und charakterisiert“, erklärt Prof. Moritz Gerstung vom DKFZ. Gerstung und Kollegen trainierten zunächst den Haemorasis genannten Algorithmus, die Zellmorphologie von >0,5 Mio. weißen sowie vielen Millionen roten Blutzellen von >300 Personen mit unterschiedlichen Bluterkrankungen (verschiedene Anämien und Formen von MDS) zu erkennen.

„Der Algorithmus ist in der Lage, Form und Anzahl von Zehntau-

senden Blutzellen in einer mikroskopischen Aufnahme des Bluts zu erfassen. Das ergänzt die menschlichen Fähigkeiten, die typischerweise eher auf Detailgenauigkeit ausgelegt sind“, sagt Gerstung. Mithilfe des antrainierten Wissens kann Haemorasis nun Diagnosen von Bluterkrankungen vorschlagen und sogar genetische Subtypen der Krankheiten unterscheiden. Darüber hinaus zeigt der Algorithmus auch konkrete Zusammenhänge zwischen bestimmten Zellmorphologien und Erkrankungen auf, die wegen der Vielzahl von Zellen oft schwer zu finden sind.

Haemorasis wurde an 3 unabhängigen Gruppen von Patienten getestet, um zu demonstrieren, dass das System auch in anderen Untersuchungszentren und Blutbildscannern funktioniert. „Wir haben jetzt erstmals den Nachweis erbracht, dass eine computergestützte Analyse von Blutproben möglich ist und einen

Beitrag zur Erstdiagnostik leisten kann“, erklärt Gerstung. Haemorasis ist als Arbeitserleichterung für die Hämatologie konzipiert und könnte helfen, eine genauere Erstdiagnose von Blutkrankheiten zu stellen. Dadurch könnten Patienten identifiziert werden, die invasivere Untersuchungen wie Knochenmarkpunktionen oder genetische Analysen benötigen.

„Die automatisierte Zellanalyse mit Haemorasis könnte in Zukunft die Routinediagnose von Bluterkrankungen ergänzen. Bis jetzt ist der Algorithmus erst auf bestimmte Erkrankungen trainiert – wir sehen jedoch noch großes Potenzial in diesem Ansatz“, so Gerstung. Er betont aber, dass noch weitere Studien erforderlich sind, um u. a. mögliche Einschränkungen zu identifizieren. ▲

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum, 10.08.2023

## Phänotypische und genetische Erkenntnisse aus Magnetresonanzbildern Verbindung zwischen Herz und Gehirn gefunden

CHAPEL HILL (Biermann) – Wissenschaftler der University of North Carolina at Chapel Hill (USA) stellten in ihrer Studie fest, dass Magnetresonanztomographie(MRT)-Ergebnisse von Herz und Gehirn unabhängig von einer Vielzahl von Körpermaßen, gemeinsamen Risikofaktoren und bildgebenden Störfaktoren miteinander assoziiert waren. Zudem zeigten sich genetische Kollokationen und Korrelationen zwischen Herzstruktur und -funktion und klinischen Endpunkten des Gehirns.

Mithilfe von Multiorgan-MRTs und genetischen Daten ( $n > 40.000$ ) quantifizierten die Forscher die interorganischen Verbindungen zwischen Herz und Gehirn und identifizierten zugrunde liegende genetische Varianten. Zur Analyse von Struktur und

Funktion dienten 82 von Herz und Aorten sowie 458 vom Gehirn abgeleitete MRT-Merkmale.

Nach der Kontrolle verschiedener Kovariaten stellte sich heraus, dass die MRT-Merkmale des Herzens bei allen untersuchten Bildgebungsmodalitäten eindeutig mit dem Gehirn assoziiert waren. Das Team fand mehrere Assoziationsmuster für die Morphometrie der grauen Substanz des Gehirns, die Mikrostruktur der weißen Substanz und funktionelle Netzwerke. Es zeigte sich, dass bspw. der linke Ventrikel des Herzens die stärksten Korrelationen mit den Mikrostrukturmetriken der weißen Substanz des Gehirns aufwies, was darauf hindeutet, dass ungünstige Herzmerkmale mit einer schlechteren Mikrostruktur der weißen Substanz assoziiert sind.

Die genomweite Assoziationsanalyse von Herz-MRT-Merkmalen führte zur Identifizierung von 80 assoziierten genomischen Loci ( $p < 6,09 \times 10^{-10}$ ). Die geschlechtsspezifische Analyse ergab, dass die genetischen Auswirkungen auf die Herzstruktur und -funktion bei beiden Geschlechtern sehr konsistent waren. Eine systematische Suche nach zuvor gemeldeten genetischen Ergebnissen in den Loci führte zu der Erkenntnis, dass Herz-MRT-Merkmale genetische Einflüsse hatten und mit Herz- und Gehirnerkrankungen und komplexen Merkmalen koloalisiert waren.

Es gab genetische Korrelationen zwischen MRT-Herz- und -Gehirnmerkmalen und -krankheiten (z. B. Schlaganfall, Ess-Störungen, Schizophrenie, kognitiven Funktionen und

Merkmale psychischer Gesundheit). Eine negative Veränderung der Myokardwanddicke korreliert positiv genetisch mit einem Schlaganfall. Ungünstige Herzmerkmale scheinen zudem genetisch kausale Auswirkungen auf psychiatrische Störungen und Depressionen zu haben. (sh) ▲

Autoren: Zhao B et al.

Korrespondenz: Hongtu Zhu; htzhu@email.unc.edu

Studie: Heart-brain connections: Phenotypic and genetic insights from magnetic resonance images

Quelle: Science 2023;380(6648):abn6598.

Web: www.doi.org/10.1126/science.abn6598



## Gepoolte Einzelzell-CRISPR-Screenings Zielgene und Signalwege gefunden

NEW YORK (Biermann) – John Morris vom New York Genome Center (USA) und sein Team kombinierten Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) im Biobank-Maßstab, CRISPR-Screenings und Einzelzellsequenzierung. Ziel war es, Loci von Blutmerkmalen zu entdecken. Es gelang die Identifizierung von Genen in Einzelzellen.

Die Forscher visierten Hunderte per GWAS identifizierte Loci in einem Assay an und deckten Zielgene in cis und in trans auf. Für ausgewählte cis-regulatorische Elemente (CREs), die Zielgene regulieren, führte das Team zudem eine direkte Varianteninsertion durch. In ausgewählten Fällen, in

denen das Zielgen ein Transkriptionsfaktor oder eine microRNA war, wurden auch Genregulationsnetzwerke, die sich durch CRE-Störungen veränderten, und ihre Unterschiede zwischen Blutzelltypen untersucht. Dazu erfolgte in menschlichen erythroiden Vorläufern die Inhibierung von Kandidaten-CREs, die aus fein kartierten via GWAS identifizierten Varianten von Blutmerkmalen ( $\sim n = 750.000$ ) stammten. Insgesamt wurden gezielt 543 Varianten (254 Loci) von Kandidaten-CREs betrachtet, was multimodale Einzelzelldaten generierte, die das Transkriptom, direkte genomische RNA-Erfassung via CRISPR

und Zelloberflächenproteine betraf. Die Forscher fanden für 134 CREs Zielgene in cis.

Meistens stellte sich heraus, dass das Zielgen das nächstgelegene Gen war und dass spezifische Enhancer-assoziierte biochemische Merkmale für die CRE-Funktion wesentlich sind. Der Einbau mehrerer Störungen am gleichen Locus offenbarte Unterschiede zwischen kausalen und nichtkausalen Varianten im Koppplungsungleichgewicht. Es zeigte sich, dass Trans-Zielgene für GWAS-Loci angereichert waren, und es gelang, in primären menschlichen Blutzellen Gencluster innerhalb von Trans-Gen-

netzwerken unterschiedlicher biologischer Funktionen und Expressionsmuster zu identifizieren. (sh) ▲

Autoren: Morris JA et al.

Korrespondenz: Neville Sanjana; neville@sanjanalab.org

Studie: Discovery of target genes and pathways at GWAS loci by pooled single-cell CRISPR screens

Quelle: Science

2023;380(6646):eadh7699.

Web: www.doi.org/10.1126/science.adh7699



### Forschung, Hochschule & Verbände

## Entzündungswerte aus dem Kernresonanz-Spektrometer Mehrere diagnostische Parameter mit einer Messung bestimmbar

Die Analyse des Metaboloms bietet großes Potenzial für die medizinische Diagnostik. Ein deutsches Forschungsteam nutzt dafür die Kernresonanz-Spektroskopie (NMR). In ihrer neuen Studie (doi: 10.1002/ange.202306154) quantifizierten sie Akute-Phase-Proteine aus Serumproben und erhielten zudem mehrere diagnostische Parameter mit einer einzigen kurzen NMR-Messung.

Das Forschungsteam verwendete im Rahmen seiner Studie fortgeschrittene NMR-Techniken, um das Metabolom von Zellen mit Krankheiten in Verbindung zu bringen. NMR-Untersuchungen von Blutserum hatten in anderen Studien Signale von speziellen Kohlenhydrat-Bausteinen ergeben

(Acetyl-Resonanzen von N-acetylierten Kohlenhydraten), die mit Akute-Phase-Glykoproteinen in Zusammenhang stehen. Diese kohlenhydrathaltigen Proteine treten im Rahmen starker Immunreaktionen bei akuten Entzündungen auf. Neben ihrer Konzentration im Blut ändert sich auch ihr Glykosylierungsmuster.

Die Wissenschaftler setzten eine Reihe von NMR-Verfahren ein, mit denen ihnen eine umfassende Zuordnung der NMR-Signale von menschlichem Serum gelang. Dabei kommen sie u. a. zu der Schlussfolgerung, dass die beiden stärksten Signale, als Glykoprotein A und B bezeichnet, von N-Acetylneuraminsäure- bzw. N-Acetylglucosamin-Bausteinen stammen – und widersprechen damit

einer in einer anderen Studie aufgestellten Theorie. Mittels diffusions-edierter NMR-Experimente wiesen sie nach, dass die Komponenten dieser Signale mit spezifischen Akute-Phase-Proteinen in Verbindung gebracht werden können.

„Die NMR kann simultan mehrere Akute-Phase-Entzündungsproteine in Blutserum quantifizieren. In nur 10–20 min wird eine NMR-Signatur der Metabolomik mit signifikantem diagnostischen Potenzial erhalten“, so der Letztautor Prof. Ulrich Günther von der Universität zu Lübeck. Das Team von den Universitäten Lübeck und Oldenburg, den Universitätskliniken Greifswald und Lübeck, dem Herzzentrum Lübeck sowie dem Deutschen Zentrum für

Herz-Kreislauf-Forschung (Greifswald und Lübeck) konnte dies am Beispiel von Serumproben von Patienten mit COVID-19 oder kardiogenem Schock zeigen.

Im Vergleich zu Gesunden fanden sich signifikante Änderungen bei verschiedenen spezifischen Akute-Phase-Proteinen in den Blutproben. „Im Fall der Parkinson'schen Krankheit liefert unsere Methode geradezu eine Ja-Nein-Diagnose, da an Parkinson Erkrankte eine ganz bestimmte Glykosylierung im Blut aufweisen, die bei Gesunden nicht vorkommt“, ergänzt Günther. ▲

Quelle: Gesellschaft Deutscher Chemiker e.V., 25.07.2023

# Informationen immer und überall verfügbar!



© Art Gallery - stock.adobe.com

Aktuelle Neuigkeiten und relevante Studien.  
Jetzt für den Newsletter **KOMPAKT**  **LABORMEDIZIN** registrieren



Biermann Verlag GmbH  
Otto-Hahn-Str. 7, 50997 Köln, Tel.: 02236-376-0, [biermann-medizin.de](http://biermann-medizin.de)

## Einblicke in die therapeutische Arzneimittelüberwachung

### Kontrolle von Antipsychotika-Therapien

**H**eather Read-Harper, Senior European Product Manager für Klinische Chemie und Immunoassay bei Beckman Coulter Diagnostics, hat ein Interview zum Thema therapeutische Medikamentenüberwachung (TDM) in der Neuropsychopharmakologie gegeben. Die Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology (Konsensusleitlinien für die TDM in der Neuropsychopharmakologie) wurden laut Read-Harper zu dem Zweck veröffentlicht, um ein Hilfsmittel zur Optimierung der Pharmakotherapie anzubieten. Die Richtlinien empfehlen eine regelmäßige Überwachung (mindestens alle 3–6 Monate) der Konzentration von Antipsychotika im Blut, um Rückfälle und erneute Krankenhausaufenthalte zu vermeiden.

Wenn der Verdacht besteht, dass sich der Patient nicht an die Vor-

gaben hält oder ihm Begleitmedikamente verschrieben werden, die die Pharmakokinetik des verschriebenen Medikaments beeinflussen könnten, kann die Häufigkeit der TDM-Anforderungen erhöht werden. Read-Harper zufolge erweist sich die TDM ebenfalls als wertvolles Hilfsmittel bei der Umstellung von oralen Medikamenten auf eine Formulierung langwirksamer Injektionslösungen oder umgekehrt.

Read-Harper geht zudem davon aus, dass die gemessenen Konzentrationen für adhärente stabile Patienten im Messbereich der Assays liegen. Aber: „In Situationen, in denen das Medikament oder die Dosis der Medikation nicht bekannt sind (z. B. in einer Notaufnahme), sind Antipsychotika-Assays dennoch in der Lage, das verschriebene Antipsychotikum zu identifizieren und zu messen“, so die Managerin von Beckman Coulter.

Der Nutzen des TDM hängt auch von der klinischen Situation und dem jeweiligen Medikament ab. „Die heute aufgrund ihrer Empfindlichkeit und Spezifität bei der Identifizierung von Analyten am meisten verwendete Methode für das TDM von Antipsychotika ist die LC mit MS/MS-Kopplung. Diese Technik erfordert hochqualifiziertes Personal und ist zeitaufwendig, was zu längeren Bearbeitungszeiten führen kann. In den Leitlinien wird darauf hingewiesen, dass für einen effektiven TDM-Service die Verfügbarkeit genauer Analysemethoden, die Ergebnisse innerhalb eines angemessenen Zeitraums liefern, von wesentlicher Bedeutung ist. Bei Verdacht auf Intoxikation sollten die TDM-Methoden eine Medikamentenanalyse innerhalb von 1–2 h ermöglichen“, sagt Read-Harper.

Als Reaktion auf diese Anforderung hat Beckman Coulter laut

eigenen Angaben in Zusammenarbeit mit der Saladax Biomedical Inc. eine laborbasierte Technologie zur homogenen Agglutination von Nanopartikeln eingeführt, die schnelle und qualitativ hochwertige Assays zur Messung einiger Antipsychotika ermöglicht. Die Assays liefern demnach Ergebnisse, die mit etablierten Methoden korrelieren und problemlos in die routinemäßigen Analysen auf den skalierbaren klinisch-chemischen Analysesystemen von Beckman Coulter integriert werden können. Da keine Vorbehandlung der Proben erforderlich ist und gebrauchsfertige Reagenzien sowie Random-Access-Tests zur Verfügung stehen, soll sich die Bearbeitungszeit für Patientenergebnisse auf Minuten anstelle von Tagen verkürzen.

Quelle: Beckman Coulter, 19.07.2023

## Kompaktes System für Labore vorgestellt

### Immunoassays und klinisch-chemische Analysen

**S**iemens Healthineers hat ihre neue Ergänzung des Atellica-In-vitro-Diagnostik-Portfolios vorgestellt. Es handelt sich um den Atellica CI Analyzer, der Immunoassays und klinisch-chemische Analysen durchführt und laut Unternehmen die Zulassung durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) erhalten hat. Labore mit niedrigem bis mittlerem Probenaufkommen sollen mit dem neuen Analysesystem eine bessere Vorhersagbarkeit der Durchlaufzeiten erzielen und von erweiterten Reportingfunktionen und gezielteren Maßnahmen zum Datenschutz und zur Sicherheit des Laborspersonals profitieren können.

Der Atellica CI Analyzer soll es auf 1,9 m<sup>2</sup> sowohl eigenständigen Laboren als auch Satellitenlaboren größerer Gesundheitsnetzwerke

ermöglichen, mit den gleichen Reagenzien, Verbrauchsmaterialien und intelligenter Software wie beim Atellica-Solution-System zu arbeiten. „Die Standardisierung von Arbeitsabläufen und die klinische Äquivalenz sind entscheidende Komponenten eines erfolgreichen Laborbetriebs innerhalb eines Gesundheitsnetzwerks. Der Atellica CI Analyzer macht den Laborbetrieb noch agiler“, sagt Sharon Bracken, Leiterin des Geschäftsbereichs Diagnostics bei Siemens Healthineers, und ergänzt: „Labore benötigen heute Instrumente und IT-Systeme, die mit den sich schnell ändernden Anforderungen an die klinische Labordiagnostik problemlos Schritt halten können. Dieses Laborsystem der nächsten Generation antizipiert Engpässe im Arbeitsablauf, entschärft sie proaktiv und liefert

Erkenntnisse auf der Grundlage von Daten, die dem Laborpersonal helfen, seine Arbeit effektiver und effizienter zu erledigen.“

Geschäftsführer der Acibadem Labmed Clinic Laboratories und Kunde von Siemens Healthineers, Dr. Mustafa Serteser, sagt: „Für Labore mit niedrigem bis mittlerem Probenvolumen ist der Atellica CI Analyzer die passende Lösung. Die Platzersparnis im Labor, die Personalbindung pro Analysesystem, die Durchlaufzeit und der kostengünstige Einsatz von Reagenzien sind wichtig und werden mit diesem Analyzer berücksichtigt.“

Der Atellica CI Analyzer ist mit der Atellica Laboratory Evaluation Suite ausgestattet, um auditsichere Berichte zu liefern. Dies soll Laboren dabei helfen die Akkreditierungsrichtlinien zu erfüllen, ohne

dass zusätzliche Software erforderlich ist und es den Fachkräften im Labor ermöglichen, sich auf andere wichtige Tätigkeiten zu konzentrieren. Benutzerauthentifizierung, rollenbasierte Berechtigungen und Prüfprotokolle sorgen demnach für zusätzliche Sicherheit.

Mit einem für das neue System geplanten Testmenü von >200 Assays in >20 Indikationsgebieten soll es laut Siemens jedem Labor in einem Gesundheitsnetzwerk möglich sein, die besten Tests für seine Patientengruppen auszuwählen. Bei >50 der in diesem Segment dem Unternehmen zufolge relevantesten Assays sollen Ergebnisse in <14 min ermittelt werden können.

Quelle: Siemens Healthineers, 20.07.2023

## Förderung von neuen Sensortechnologien in der Medizin

### Erkennung und Analyse von Atemwegsviren

**D**as deutsche Gesundheitswesen steht in den kommenden Jahren laut der Carl-Zeiss-Stiftung (CZS) vor enormen Herausforderungen. Der demografische Wandel sowie Veränderungen des Krankheitsspektrums mit einem Anstieg von nichtübertragbaren, oft chronischen Erkrankungen gefährden demnach die Finanzierung des Gesundheitssystems. Hinzu kommt der sich verschärfende Fachkräftemangel. Benötigt werden laut der CZS technische Lösungen, die die Effizienz bei Prävention, Diagnostik und Therapie von Patienten steigern können. Sensitivere, schnellere und einfachere zu bedienende Sensoren könnten dazu beitragen, Krankheitsbilder besser zu erkennen und neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

An den Universitäten Ilmenau, Jena, Freiburg und Ulm erforschen

in den kommenden 6 Jahren bereits 4 interdisziplinäre Projektteams neue Verfahren zur Optimierung von Hörgeräten, zu unterstützender Chirurgie bei der Tumorentfernung, zur Proteinsequenzierung sowie der Erkennung und Analyse von Atemwegsviren. Je 5 Mio. Euro erhalten die Teams dazu im Rahmen des Programms „CZS Durchbrüche“.

„Die Erforschung neuartiger Sensortechnologien ist Grundvorausset-

zung für eine bessere medizinische Versorgung in der Zukunft“, sagt Dr. Felix Streiter, Geschäftsführer der CZS, und ergänzt: „Wir fördern daher sowohl an Hochschulen für angewandte Wissenschaften als auch an Universitäten interdisziplinäre Projektteams zu verschiedenen Aspekten der Sensorik-Forschung.“

Quelle: Carl-Zeiss-Stiftung, 09.05.2023

## Einweihung neuer Firmengebäude in Mannheim

### Erweiterung der Diagnostika-Produktion in Deutschland

Roche hat an seinem Campus in Mannheim 3 neue Gebäude eingeweiht. In einer internen Feier wurden dem Unternehmen zufolge das Launch Center für Massenspektrometrie, das neue Büro- und Trainingsgebäude für den globalen Kundenservice sowie eine Erweiterung der Diagnostika-Produktion offiziell in Betrieb genommen. In die 3 Projekte hat Roche laut eigenen Angaben >160 Mio. Euro investiert.

Die Einweihungsfeier stand unter dem Motto „Innovation, Zusammenarbeit und Wachstum“. „Auf diesem Fundament ist die Erfolgsgeschichte unseres Standorts Mannheim schon seit über 150 Jahren gestützt“, erklärt Werkleiter Martin Haag. „Dass das so ist, ist nicht selbstverständlich – aber auch kein Zufall“, sagt Claudia Fleischer, Geschäftsführerin der Roche Diagnostics GmbH und fährt fort: „Der Standort punktet mit sei-

ner Vielfalt an Funktionen, der hochqualifizierten Belegschaft mit langjähriger Erfahrung und sehr guten Rahmenbedingungen für interdisziplinäre Zusammenarbeit.“

Eines der Projekte bildet das „Launch Center“, also der Aufbau der Produktion für ein völlig neues Produktsegment für die Diagnostika-Division. Es soll auf der Technologie der Massenspektrometrie basieren und voraussichtlich ab 2025 im deutschen Markt verfügbar sein. Insgesamt sollen rund 65 Mio. Euro in die Ansatz-, Abfüll- und Verpackungsanlagen sowie ein neues Gebäude geflossen sein.

Spätestens die Corona-Pandemie hat laut dem Unternehmen den Wert der Diagnostik deutlich gemacht. Roche möchte daher nach eigenen Angaben noch mehr Menschen weltweit Zugang zu hochwertigen diagnostischen Lösungen bieten. In diesem Kontext steht die Kapazitäts-

erweiterung für Systemlösungen. Um zukünftiges Marktwachstum möglich zu machen, hat Roche deshalb die Produktion am Standort Mannheim um eine wie es heißt „moderne, hochautomatisierte Linie“ erweitert.

„Durch den Einsatz der neuen Technologie der Massenspektrometrie und der Erweiterung unserer Produktion für Systemlösungen haben wir unsere Infrastruktur auf das nächste Level gebracht und sind auch weiterhin gut aufgestellt, um die Gesundheit und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten weltweit zu verbessern“, sagt Anne Rudolphi, Head of Diagnostics Operations bei Roche in Mannheim.

Der Roche-Standort Mannheim beherbergt neben der Produktion auch andere globale Funktionen wie den globalen Kundenservice der Diagnostics-Sparte. Nach Unternehmensangaben besuchen jeden Monat >200 Mitarbeiter aus der ganzen Welt

Mannheim, um dort Produktschulungen zu erhalten. Nun bezogen rund 180 Mitarbeiter das neue Büro- und Trainingsgebäude, das die Zusammenarbeit mit Schnittstellenfunktionen an einem Ort erleichtern soll.

Neben den nun eingeweihten Gebäuden seien aktuell u. a. weitere Produktionsanlagen sowie ein neues Distributionszentrum im Bau. Geschäftsführerin Fleischer mahnt jedoch: „Es ist wichtig zu verstehen, dass Investitionen im internationalen Standortwettbewerb kein Selbstläufer sind. Um auch in Zukunft ein zentraler Standort für Investitionen und Wertschöpfung zu bleiben, ist es als global agierendes Unternehmen unser Wunsch, dass Deutschland weiterhin offen für Innovationen bleibt – mit den entsprechenden Rahmenbedingungen.“

Quelle: Roche 15.06.2023

## Netzwerkexpansion durch Partnerschaft

### Test zur Früherkennung von Darmkrebs

Das Netzwerk von Laborpartnern wächst. Bioclinica (Rumänien) ist nun auch Laborpartner von Mainz Biomed. Bioclinica soll die Kommerzialisierungsaktivitäten zu ColoAlert, einem Früherkennungstest von Darmkrebs der Firma, unterstützen. Die strategische Zusammenarbeit, so betont Mainz Biomed, sei ein weiterer wichtiger Meilenstein, um die Diagnose und Prävention von lebensbedrohlichen Krankheiten, insbesondere Darmkrebs, „zu revolutionieren“.

„Wir freuen uns, Bioclinica als Partner für ColoAlert begrüßen zu dürfen“, sagte Darin Leigh, Chief Commercial Officer von

Mainz Biomed, und ergänzt: „Bei der Umsetzung unserer Vertriebsstrategie streben wir auch weiterhin die Zusammenarbeit mit Laboren an, die unser unermüdliches Engagement dafür teilen, mithilfe modernster diagnostischer Tests die Chancen auf erfolgreiche Behandlung schwerer Krankheiten wie Darmkrebs zu erhöhen oder zur Prävention beizutragen. Die Früherkennung ist entscheidend für die Überlebensrate von Patienten. Unsere Partnerschaft mit Bioclinica in Rumänien ist ein weiterer wichtiger Schritt, um das zu erreichen.“

Das ColoAlert-Geschäftsmodell soll sich laut Unternehmen von den bisherigen Angeboten der Branche

unterscheiden. Statt die Tests über ein zentrales Einzellabor abzuwickeln, arbeitet Mainz Biomed mit externen Laborketten zusammen, die die ColoAlert-Testkits analysieren und prozessieren. Dieser Ansatz ermöglicht es Angaben des Unternehmens zufolge, die Expertise und die Ressourcen etablierter Anbieter wie Bioclinica zu nutzen, um den Test in Europa und ausgewählten internationalen Märkten einer breiten Patientenpopulation zur Verfügung zu stellen. Laut Bevölkerungsstatistik der Vereinten Nationen (genauer gesagt der Abteilung für wirtschaftliche und soziale Angelegenheiten) könnten in Rumänien, einem Land mit den

europaweit höchsten Darmkrebsinzidenzen, >6 Mio. Menschen im Alter von 50–74 Jahren von dem Test profitieren.

Mainz Biomed bietet Bioclinica seinen Test laut eigenen Angaben im Rahmen von den geschlossenen Partnerschaftsverträgen zu Standardbedingungen an. Bioclinica ist nach Unternehmensangaben ein führender Anbieter von Gesundheitsprodukten in Rumänien und hat >25 Jahre Erfahrung in der medizinischen Diagnostik. Es gibt 15 angeschlossenen Labore und 146 Abholstationen.

Quelle: Mainz Biomed N.V., 20.06.2023

## Neues Mundschleimhautabstrich-Kit auf dem Markt

### Schnelle und effiziente DNA-Extraktion für das genetische Screening

Genomische DNA aus Mundschleimhautabstrichen wird als nichtinvasive Methode zur Extraktion von DNA für das genetische Screening im Hochdurchsatzverfahren verwendet. Diese molekulare Analyse erfordert eine effektive Nukleinsäureisolierung, um genomische DNA für zahlreiche Proben zu erhalten. BioEcho Life Sciences hat in diesem Kontext vor Kurzem die Markteinführung seines EchoLution Buccal Swab DNA Kits bekanntgegeben, welches eine einfache DNA-Extraktion ermöglichen soll.

Das neue Kit basiert dem Unternehmen zufolge auf einer „ultraschnellen“ Extraktionsmethode, die gebrauchsfertige DNA für nachgeschaltete Anwendungen, wie PCR-Tests, genetische Sequenzierung und Analysen wie Short-Tandem-Repeat- und Vaterschaftstests, liefert. Weitere Einsatzmöglichkeiten sollen die Genotypisierung und Krankheitsbewertung bei Nutztieren, Geflügel und Haustieren sein.

„Mit unserem Buccal Swab Kit und seiner einzigartigen neuen Lyse-Technologie bieten wir Anwendern die Möglichkeit, quali-

tativ hochwertige genomische DNA aus Wangenabstrichen auf konkurrenzlos schnelle und einfache Weise zu extrahieren. Darüber hinaus verwenden wir im Einklang mit der Mission von BioEcho ungiftige und umweltfreundliche Reagenzien in unserem Kit. Aus meiner Sicht bietet das Kit die Möglichkeit, die Probenverarbeitung zu vereinfachen und dabei Spaß zu haben und nachhaltig zu sein“, erklärt Nicole Seip, Laborleiterin Produktentwicklung bei BioEcho.

Mit dem Mundschleimhautabstrich-Kit sollen weniger Schritte

für die DNA-Extraktion erforderlich sein, was einen einfachen und schnellen Arbeitsablauf ermöglichen kann. Die maßgeschneiderte Lyse dauert demnach 2-5 min, was zu einem Protokoll führen kann, das bis zu 85% schneller ist als andere auf dem Markt befindliche Kits. Das Ergebnis des Kits ist laut BioEcho eine qualitativ hochwertige DNA aus trockenen Abstrichen, die sich für zahlreiche Anwendungen eignet.

Quelle: BioEcho Life Sciences GmbH, 05.06.2023



Deutsche Gesellschaft für Klinische  
Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.



Dachverband für Technologen/-innen  
und Analytiker/-innen  
in der Medizin Deutschland e.V.

# LABORATORIUMSMEDIZIN IN ZEITEN DER TRANSFORMATION

DEUTSCHER KONGRESS  
FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN 2023

18. JAHRESTAGUNG DER DGKL E. V. UND  
5. FACHTAGUNG FÜR BIOMEDIZINISCHE ANALYTIK  
DES DVTA E.V.

12 – 13/10/2023  
CC ROSENGARTEN MANNHEIM

