

## Kongreßbericht

# AutoAnalyzer Innovationen

## Teil II

### 9e Symposium International Technicon

40 ans d'innovation au service de la biologie de la santé et de l'environnement

Paris, Maison de la Chimie, 14., 15., 16. novembre 1979

### A. Labororganisation

Unter dem Vorsitz von G. Siest (Vandoeuvre les Nancy) haben zahlreiche Laborleiter Fragen der Labororganisation vorgetragen und diskutiert. Dabei zeigte sich, daß die wesentlichen analytischen Fragen in den Hintergrund traten und stattdessen Probleme der prä- und postanalytischen Phase besprochen wurden.

Sehr klar hat der Vorsitzende selbst dies in seiner einleitenden Rede dargelegt: Er nannte die Stadien, die die klinische Chemie (hier „klinische Biologie“) in den letzten 30 Jahren durchlaufen hat: Stadium der manuellen Arbeit, der Industrialisierung und fortschreitenden Automatisierung. Erst jetzt tritt diese Disziplin in ein Stadium ein, in dem es darum geht, die im Laboratorium gewonnenen Werte besser auszuwerten. Hierzu muß das Augenmerk auf zwei Etappen gelegt werden:

1. Präanalytische Phase mit Patientenvorbereitung und Probenvorbereitung mit den entsprechenden Anleitungen;
2. Phase der Interpretation der Befunde mit den Problemen der Befunddarstellung und -Auslegung.

Siest forderte, daß der im Laboratorium tätige Biologe die durch die Automatisierung gewonnenen Zeiten dazu nutzt, um mehr Gespräche mit dem behandelnden Arzt zu führen. Er solle dazu beitragen, daß eine sinnvolle Anforderung von Laborwerten erfolgt und daß hierbei auch eine restriktive Auswahl getroffen wird. An die Stelle der Prüfung der analytischen Qualität tritt nach der Analyse das Streben nach einer Qualität der Informationsvermittlung an den Arzt, die heute noch erheblich verbesserungsbedürftig ist.

Das begonnene Thema wurde von M. Vernet-Nyssen vom biochemischen Laboratorium des Hopital de la Croix Rousse, Lyon, weitergeführt. Er wies darauf hin, daß trotz der Vervollkommenung der analytischen Qualitätskontrolle sich ein Teilschritt der Analyse immer noch

der Kontrolle entzieht, nämlich die Phase der Probenvorbereitung und -Entnahme. Einige Punkte, die besser unter Kontrolle gebracht werden müssen, sind: Medikation in der Vorphase, körperliche Aktivität, Art der Stauung, Entnahmematerial, Bedingungen des Proben-transportes und der Probenvorbehandlung im Laboratorium. Jeder dieser Faktoren kann eine Fehlerquelle sein, die das Endergebnis beeinflußt und jeder von ihnen soll in seiner Qualität der analytischen Phase gleichen.

Über die Situation der Überwachung der Qualitätskontrolle in Frankreich berichtete A. Leblanc vom Laboratoire National de la Santé in Paris. Der Artikel L 761-14 des „Code de la Santé publique“ macht in Frankreich die Qualitätskontrolle für alle analytischen Laboratorien der medizinischen Biologie zur Pflicht. Das Dekret no. 78-1148 vom 7. Dezember 1978 regelt die Modalitäten der Durchführung. Die hier eingeführte Kontrolle hat nur den Charakter von Stichproben und überläßt die regelmäßigen Kontrollen der Eigeninitiative der Laboratorien. Sie soll dem Laborleiter eine bessere Beurteilung der Qualität seiner Analysen und dem Kliniker eine bessere Standardisierung der Werte ermöglichen, aber auch eine Beurteilung der Kontrollmöglichkeiten von Methoden, Reagentien und Verbrauchsmaterialien garantieren. In Bearbeitung ist die Organisation technischer Kontrollen zur Prüfung und Verwertung der Ergebnisse dieser Kontrollen, die nur diejenigen Laboratorien fürchten müssen, die ihre Verpflichtungen nicht erfüllen.

Zahlreiche Referate befaßten sich mit den sich aus der fortschreitenden Automatisierung ergebenden neuen Aufgabenfeldern, z. B. neue Beurteilungen des Personalbedarfs, der Wirtschaftlichkeit, Formen der Dokumentation und Betriebsorganisation.

J. Y. Le Gall vom Laboratoire de Biochimie C.H.U. Pontchillou in Rennes vertrat die Ansicht, daß bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von automatisierten

Analysengeräten keine festen Regeln aufgestellt werden können, ebenso nicht für die Ausstattung eines Laboratoriums. Für die Auswahl ist das spezifische Aufgabenfeld eines Laboratoriums, sein Anforderungsspektrum, sein Personalvolumen, das vorhandene Raum- und Geräteangebot zu berücksichtigen. Erforderlich ist auch eine exakte Berechnung der Folgekosten.

J. Pastor (Laboratoire Central Hopital Sainte Marguerite, Marseille) diskutiert die Möglichkeiten, die die Datenverarbeitung für die Organisation eines automatisierten Laboratoriums bietet. Er nennt folgende Aspekte:

Führung einer Patientendatei, Anschluß folgender Analysengeräte: SMA 12/60, SMA 6/60, Microlyzer, Hemalog 8/90, AAll, Befundausgabe, Erstellung von Statistiken, Erstellung von Arbeitslisten, Geräte- und Qualitätskontrolle, monatliche Leistungsstatistiken und Berechnungen der Analysenqualität; für die Stationen tägliche Ausgabe von Tagesberichten mit 2 Vorwerten und entsprechenden Referenzbereichen, Ausgabe kumulativer Berichte mit 5 Vorwerten für jeden Patienten.

## B. Methoden und Methodenspektren

Im Vordergrund der Thematik stand die Immunochemie mit ihren technischen und methodischen Möglichkeiten.

J. Landon vom St. Bartholomew's Hospital London, Großbritannien, gab einen Überblick über den gegenwärtigen Stand und die Möglichkeit zukünftiger Entwicklungen. Er führte aus, daß radioimmunologische und ähnliche Techniken im medizinischen Laboratorium sich so stark ausgebreitet haben, daß eine Automatisierung mehr und mehr erforderlich wird. Es ist damit zu rechnen, daß Techniken, die keine Radioisotopen als Marker benötigen, mehr und mehr die RIA-Technik ersetzen werden und daß besonders immuno-logische Analysen, die keinen Marker benötigen, z.B. Techniken der Immunopräzipitation bevorzugt werden.

Auf einen weiteren Trend wies Fifield (Department Biochimie Medicale, The Royal Infirmary, Cardiff, Großbritannien) hin. Die Immunochemie strebt nicht nur nach einer Erweiterung des Analysenspektrums, sondern auch nach Verbesserung der Analysenqualität. Geltechniken, z. B. die radiale Immunodiffusion und die Laurell-Technik werden mehr und mehr durch Reaktionen in der flüssigen Phase ersetzt, z. B. Lasernephelometrie und Turbidimetrie.

Von besonderem Interesse waren Vorträge über neue methodische Möglichkeiten des Immunoassay. Von Landon wurden alle Möglichkeiten aufgezählt, wie

Antigene markiert werden können, damit sie im Immunoassay erkannt und quantifiziert werden können: Enzyme, Coenzyme, Viren, Proteine, Metalle, freie Radikale, Biolumineszenz, Fluoreszenz. Er berichtete über eigene Erfahrungen mit einem Fluoreszenzimmunoassay. Vorteile des Assay sind Schnelligkeit der Durchführung, hohe Präzision, einfache Bedienung moderner Fluorimeter, lange Lebensdauer der markierten Antigene und Entfallen von Trennvorgängen. Der Immuno-fluoreszenzassay kann heute schon zur Bestimmung einiger Hormone angewendet werden, z. B. Cortisol, Thyroxin, HPL, Östriol und zahlreicher Pharmaka.

Eine Modifikation des Fluoreszenzimmunoassay wurde von Forrest (Technia Diagnostics LTD, Großbritannien) beschrieben. In diesem Assay wird eine Trenntechnik eingesetzt. Der Antikörper wird an eine feste magnetische Phase fixiert. Die Technik ist dort von Bedeutung, wo die Eliminierung endogener Fluoreszenzen erforderlich ist. Die Methode ist anwendbar zur Bestimmung von zahlreichen Medikamenten im Blut: Gentamycin und Amikacin, Phenitoin, Phenobarbital, Digoxin und Procainamid, sowie zur Analyse folgender Hormone: Cortisol, Östriol und HPL.

Eine bisher noch wenig bekannte Technik wurde von P. L. Masson, Institut International de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Brüssel, vorgestellt. Sie beruht darauf, daß Polystyrolteilchen ( $0,8\mu$ ) mit großer Genauigkeit und Empfindlichkeit von einem Zellszählgerät, wie sie in der Hämatologie eingesetzt werden, gezählt werden können. Die Antigen-Antikörper-Reaktion findet an der Oberfläche beladener Polystyrolteilchen statt. Zum Nachweis von Antigenen werden die Teilchen mit Antikörpern beladen und umgekehrt. Die Methode (PACIA = Particle Counting Immuno Assay) ermöglicht die Messung von Proteinen (IgG, IgM, IgA), Immunkomplexen und Hormonen ( $T_4$ ,  $T_3$ , verschiedene Peptidhormone) und ist automatisierbar.

Am besten automatisierbar und verfügbar zeigte sich die radioimmunologische Technik. J. Barclay (Technicon International Division, Garges les Gonesse) zeigte die Möglichkeit der Automatisierung bei Trennung der Phasen mit Hilfe von magnetischen Teilchen. Die Flußanalyse erfolgt mit dem Technicon-System STAR, sie ist einfach durchzuführen und leicht adaptierbar.

Seit einigen Jahren ist bekannt, daß die Histaminbestimmung für die Beurteilung allergischer Krankheitsbilder von großer Bedeutung ist. Wegen der methodischen Schwierigkeiten bei der Bestimmung mit den klassischen Techniken war die Einführung des Tests im medizinischen Laboratorium bisher nicht möglich. Koenig (Abteilung für medizinische Mikrobiologie der Ruhruniversität Bochum) berichtete über eine automatisierte Histaminbestimmung mit dem Autoanalyzer Technicon. Er vertrat die Ansicht, daß diese Methode bessere Einblicke in den Mechanismus der allergischen

Reaktion gibt als die IgE-Bestimmung mit einem Radioimmunoassay.

## C. Untersuchungen im Rahmen der medizinischen Vorsorge und Früherkennung

### 1. Angeborene Stoffwechselkrankheiten

Die Diagnostik von Mucopolysaccharidosen, Oligosaccharidosen und Sphingolipoidosen wurde bisher mit manuellen fluorimetrischen und spektrophotometrischen Methoden durchgeführt. Salvayre und Douste-Blazy (Centre Hospitalier Regional – Purpan-Toulouse) haben eine halbautomatische Methode zur Bestimmung lysosomaler Enzyme ausgearbeitet. Das freigesetzte fluoreszierende Produkt der enzymatischen Reaktion wird mit Hilfe der Flow-Analyse fluorimetrisch gemessen. Die Methode erlaubt eine Orientierung über das Vorliegen einer der folgenden Krankheiten:

Sphingolipoidosen: Mangel an alpha-Galactosidase (Fabrysche Krankheit) oder beta-Galactosidase (Landingsche Krankheit), Hexosamidase A oder Gesamt-beta-Glucosidase (M. Gaucher), saure Phosphodiesterase (M. Niemann-Pick), Arylsulfatase (metachromatische Leucodystrophie);

Oligosaccharidosen: Mangel an alpha-Mannosidase (Mannosidose), alpha-Fucosidase (Fucosidose); Mucopolysaccharidosen: alpha-Glucoamidase (M. San Filippo, Typ B), Arylsulfatase B (M. Moroteaux-Lamy), beta-Glucuronidase (Mucopolysaccharidose Typ VII);

Glycogenosen: saure alpha-Glucosidase (M. Pompe).

Ein Suchprogramm zur Erkennung der heterozygoten Thalassämie läßt sich durch Auswertung der mit dem Hemalog 8 gemessenen Parameter nach bestimmten Formeln durchführen. L. Vovan (Laboratoire d'Hématologie et d'Hemochimie Pédiatriques, Hôpital d'Enfants de la Timone, Marseille) hat verschiedene dieser Formeln in einem Suchprogramm verwendet. Die Formel von Shine und Lal ( $MCV^2 \times HbE/100$ ) ermöglicht die Erfassung von 97% aller Thalassämien mit einer Quote 14% falsch positiver Fälle. Vergleichsweise wurden folgende Grenzwerte eingesetzt: Ery  $5 \times 10^6$ , MCV 80 fl, HbE 27 pg oder: Ery  $5,8 \times 10^6$ , MCV 70 fl und HbE 22 pg.

### 2. Klinische Indikationen zur Bestimmung von HDL-Cholesterin

Auf der Liste der Parameter, die im Rahmen von Früherkennungsprogrammen und Vorsorgeuntersuchungen gemessen werden sollen, steht das HDL-Cholesterin an wichtiger Stelle.

Unter dem Vorsitz von Professor M. Gueniot, Paris, Mitglied des „Haut Comité de la Sécurité Sociale“ und der „Faculté de Médecine Necker“ diskutierte und referierte I. L. de Gennes, Paris, über die klinische Bedeutung der Bestimmung des HDL-Cholesterin. Kritisiert wurde von ihm vor allem der Stand der Entwicklung von analytischen Methoden. Es gibt zwar eine große Zahl von Techniken; diese sind jedoch teilweise nicht genügend erprobt. Die Priorität sollten Methoden haben, deren Reproduzierbarkeit mit Hilfe von zwei Referenzmethoden, nämlich präparative Ultrazentrifuge und Lipidelektrophorese, gesichert ist.

Unter der Voraussetzung, daß reproduzierbare Methoden zur Verfügung stehen, sollte die Bestimmung des HDL-Cholesterin mit zwei wesentlichen Indikationsstellungen durchgeführt werden: Vorsorgeuntersuchungen, besonders Überwachung von Kindern und Jugendlichen und Therapiekontrolle.

Überblickt man den heutigen Stand der Kenntnisse, so erscheint es zu früh, das HDL-Cholesterin routinemäßig im Rahmen des Lipidstatus zu bestimmen. Vielmehr sollte diese Untersuchung noch besonderen Fragestellungen vorbehalten bleiben. Zu diesen gehören: ergänzende Untersuchung bei Hypercholesterinämie, bei Neugeborenen und Säuglingen, sowie bei Jugendlichen in besonderen Fällen. Bei Arteriosklerose dient die HDL-Bestimmung zur Beurteilung des Risikos oder Antirisikos. Bei kardiovaskulären Erkrankungen sollte sie zu den wichtigsten Frühinformationen gehören. Im Rahmen der Überwachung im Entwicklungsalter und während einer Therapieperiode können die Bewegungen des HDL-Cholesterinspiegels nach dem heutigen Wissensstand nicht als Zeichen einer Besserung oder Verschlechterung des Krankheitsbildes betrachtet werden. Eine allgemeine Beurteilung der Ergebnisse solcher Verlaufsprotokolle scheint nicht möglich, diese sollte vielmehr erfahrenen Experten vorbehalten sein.

Die zukünftige Entwicklung wurde von dem Referenten so gesehen, daß voraussichtlich die HDL-Bestimmung bald durch bessere Techniken, z. B. Bestimmung der HDL-Fractionen und der Apoproteine A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> ersetzt werden wird.

### 3. Studie über die Mortalität an Gefäßerkrankungen und malignen Erkrankungen sowie über die Morbidität an Koronarkrankheiten

Im „Centre Médical IPC (investigations pré-cliniques)“ wurde eine große epidemiologische Studie durchgeführt, über die L. Guize und C. Jacquillat (Paris) berichteten. Im Rahmen dieser Studie wurden 35500 Männer und 11500 Frauen im Alter von 40 bis 69 Jahren untersucht. 80% von ihnen waren Betriebsangehörige. Bei 2,8% von ihnen fand sich eine koronare Herzkrankheit. Die Häufigkeit nahm parallel dem Lebensalter zu. Unter 17 Laborparametern zeigten 5 eine

signifikante Relation zu der Praevalenz koronarer Herzkrankheiten: Cholesterin, Blutzucker 45 Minuten nach oraler Belastung mit 50 g Glukose, Harnsäure, Hämoglobin und mit Einschränkung die alkalische Phosphatase. Die Beziehungen dieser Laborwerte zur Koronarinsuffizienz wurden durch mehrere Modelle von Multivarianzanalysen statistisch gesichert und mit weiteren Faktoren wie Blutdruck, Körpergewicht, Lebensweise, Psyche, Familien- und Eigenanamnese verglichen.

Weiter zeigte die Studie, daß bei 12000 Personen, die im Verlauf von 5 Jahren starben, in 47% der Fälle ein Tumorleiden, in 32% der Fälle eine Herz-Kreislaufkrankung die Todesursache war.

Insgesamt weisen die Ergebnisse der Studie auf die Bedeutung biologischer Parameter für die Mortalität der Bevölkerung hin.

#### *4. Bedeutung von Hämoglobin A<sub>1c</sub> und C-Peptid für Stoffwechselkontrolle und Beurteilung der Insulinsekretion bei der diabetischen Neuropathie*

Menez, J. F., Darragon, T., Mabin, D., Caroff, J., Bardou, L. G., vom Biochemischen Laboratorium des Centre Hospitalier Régional, Brest, untersuchten Hämoglobin A<sub>1c</sub> und C-Peptid bei 60 Diabetikern, bei denen das Vorliegen einer Neuropathie durch neurologische Untersuchungen festgestellt worden war. Sie konnten zeigen, daß das Ausmaß der Änderung der elektrophysiologischen Parameter korreliert war zur Dauer des Diabetes und zu den Hämoglobin A<sub>1c</sub>-Werten, nicht aber zur Insulinsekretion.

#### *5. Korrelation von Alkoholkonsum und Gamma-GT, unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Blutdruck und Stoffwechselkrankheiten*

Pequignot, C., und Mitarbeiter zeigten die Bedeutung der gamma-GT im Vergleich zu sonstigen Laborparametern als Indikator von Leberkrankheiten und ihre Korrelation zu Stoffwechselkrankheiten. Nach den vorgelegten Ergebnissen zeigte das Enzym eine positive Korrelation zu Übergewicht, Hochdruck, Hypercholesterinämie, Hyperglyceridämie und Hyperurikämie, sowie zu Diabetes und Polyzytämie, dagegen eine negative Korrelation zum Blutnachweis im Harn. Dementsprechend fanden sich in einer Population mit sicher normaler gamma-GT (unter 28 U/l) häufiger im Normbereich liegende Werte der genannten Laborparameter, sowie zusätzlich auch für Bilirubin, Eiweiß, Leukozyten und Thrombozyten. Nach diesen Befunden ist es zweifelhaft, ob die gamma-GT ein spezifischer Parameter der Leberschädigung, insbesondere der alkoholischen Leberschädigung ist, da das Enzym offensichtlich auch zu verschiedenen Stoffwechselkrankheiten und Ernährungseinflüssen korreliert ist.

Eine Fülle weiterer Colloquien und Sitzungen mit interessanten Vorträgen rundeten das Bild dieser Großveranstaltung ab. Weitere Themen waren: Immunhämatologie, Hämatologie, Qualitätskontrolle in der pharmazeutischen Industrie, Trinkwasserkontrolle, neue Techniken industrieller Analysen u. a. Ein Teil der Vorträge war der Bedeutung von Vielkanalanalysatoren zur Lösung methodischer, biochemischer, sowie industrieller Problemstellungen gewidmet, besonders der Geräte der jetzigen Generation SMAC, SMA II und Quantachem, — Hemalog 8/90 und D/90, — Stat/Ion und Stat/Lyte. Jedoch standen neue Ergebnisse aus Teilgebieten und Aufgabenfeldern medizinischer und industrieller Laboratorien, die hier nicht in vollem Umfang referiert werden können, im Vordergrund. Mechanisierte Analysengeräte nach dem Flow-Prinzip bildeten gleichsam den methodischen Hintergrund. Sie ermöglichten viele breitbasig angelegte Studien an größeren Bevölkerungsgruppen, aber auch Parallelbestimmungen vieler Analysenverfahren, die interessante Korrelationen und biologische Beziehungen aufdeckten.

A. R. E. □