

## Kongreßbericht

# XI. International Congress of Clinical Chemistry IV. European Congress of Clinical Chemistry

Wien, 30. August bis 5. September 1981

*Der Kongress bot eine ungewöhnliche Fülle von Vorträgen, Seminaren, Diskussionen und Posterdarstellungen. In einer hervorragenden Teamarbeit haben die Mitglieder des Wissenschaftlichen Kongress-Komitees Redner aus aller Welt nach Wien geladen. Es gelang damit eine Synopse der Klinischen Chemie von ungewöhnlicher Breite und hervorragender Qualität. Aus der Fülle der Vorträge sollen hier nur Teilgebiete ausgewählt werden, da die Darstellung aller Ergebnisse den Rahmen des Berichts weit überschreiten würde.*

### Klinische Biochemie des Bindegewebes

**Kühn, Müller und Krieg** (Martinsried bei München) gaben einen Überblick über den Stand der biochemischen Kenntnisse über Stoffwechsel und Struktur des Kollagens.

Bindegewebe enthält mehrere Arten von Kollagen, die hinsichtlich ihrer makromolekularen Struktur unterschiedlich sind. Die Ablagerung der extrazellulären Matrix kann als Ursache angeborener oder erworbener Krankheiten gestört sein. So führt zum Beispiel die Änderung des Verhältnisses des Kollagen Typ I und Typ II, die bei Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos Syndrom Ne. IV, sowie in einigen Fällen von Osteogenesis imperfecta vorkommt, zu Unterschieden in der Stabilität und Elastizität des Bindegewebes. Enzymdefekte, wie z. B. der aminoterminalen Prokollagenpeptidase oder der Lysylhydroxylase stören die geordnete Aggregation der Kollagenmoleküle und die Stabilität der Querverbindungen, so daß auch auf diese Weise ein in seiner Funktion schwer gestörtes Bindegewebe resultiert. Die Aktivität der Bindegewebszellen steht ebenfalls mit der Intaktheit der extrazellulären Matrix in Zusammenhang. Störungen des Zusammenspiels zwischen Zellen und Extrazellulärsubstanz spielen eine große Rolle bei der Entstehung von degenerativen Krankheiten des Bindegewebes.

**Greiling** (Aachen) referierte über die Bedeutung der Proteoglycane bei Gelenkerkrankungen: Menschli-

cher Gelenkknorpel enthält Proteoglycanaggregate, in denen Chondroitin 4/6 Sulfate zusammen mit Keratansulfaten zu einem gemeinsamen Kernprotein verknüpft sind, das wiederum mit Hyaluronsäure und einem Brückenprotein verbunden ist.

Im Alter nimmt Keratansulfat, Hyaluronsäure und Chondroitin-6-sulfat im Knorpel zu. Dagegen sinkt der Gehalt an Glycosaminglycan, Chondroitin und Chondroitin-4-sulfat ab. Die Abnahme des Chondroitinsulfats ist durch eine herabgesetzte Aktivität des Enzyms Xylosyltransferase verursacht. Bei der Osteoarthritis ist der Knorpel eiweißarm und hat die Möglichkeit der Aggregation mit Hyaluronsäure verloren. Bei der rheumatischen Arthritis dagegen finden sich andere Stoffwechselstörungen im Gelenkknorpel. Hier wird das Core-Protein von neutralen Proteinasen, die hauptsächlich aus polymorphkernigen Leukozyten stammen, angegriffen. Daher ist es ein therapeutisches Wirkungsprinzip, die Aktivität der neutralen Proteasen und der lysosomalen Enzyme überhaupt zu hemmen. Solche Effekte werden von einigen bei degenerativen Erkrankungen wirksamen Medikamenten hervorgerufen.

**Gressner** (Aachen) berichtete über Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes bei Lebererkrankungen. Ein gemeinsames Prinzip des Lebergewebes bei verschiedenen Leberkrankheiten ist die fibrose Umwandlung des Parenchyms. Unabhängig von der Art der Noxe ist die Leberfibrose durch eine starke Anhäufung von Kollagen Typ I, III und IV,

sowie von Proteoglycanen charakterisiert. Auch einige Strukturglycoproteine, z. B. Laminin) sind vermehrt.

Der biochemische Mechanismus dieser Veränderungen ist noch nicht völlig geklärt. Neuere Untersuchungen zeigten, daß die Leberzellen selbst eine Anzahl genetisch veränderter Formen von Kollagenen und unterschiedliche Proteoglycane bilden können. Auch die nicht dem Parenchym angehörenden Leberzellen haben bestimmte Funktionen bei der Bildung des Bindegewebes. Z. B. synthetisieren die Perisinoidalzellen Typ III-Kollagen. Zur Kontrolle der hepatischen Bindegewebsproliferation stehen nur wenige einfach zu bestimmende Parameter zur Verfügung.

Wertvoll, aber technisch aufwendig ist die Bestimmung des Enzyms Collagen-Prolylhydroxylase (EC 1.14.11.2) im Biopsiezylinder. Im Serum findet sich ein Anstieg der Aktivitäten der Monoaminoxidase, einiger Isoenzyme der beta-N-Acetylhexosaminidase (EC 3.2.1.30) und der Konzentration des N-terminalen Procollagenpeptid Typ III. Diagnostisch wertvoll ist gegebenenfalls auch die Bestimmung der Glycosaminoglycane im Harn.

Die diagnostische Bedeutung der Messung der Abbauprodukte der Polysaccharidseitenketten wurde besonders von *SCOTT* (Manchester) erwähnt. Er betont aber, daß das Verhalten dieser Stoffwechselprodukte bei Nierenkrankheiten noch nicht geklärt ist und zirkadiane Rhythmen und Bindungen an Blutbestandteile das Bild komplizieren.

## Fortschritte in der Klinischen Biochemie Maligner Tumoren

*Goldberg* (Ontario, Kanada) gab einen Überblick über den derzeitigen Stand der klinisch-biochemischen Forschung. Diese befaßt sich überwiegend mit der Suche nach Parametern zur diagnostischen Früherkennung und Verlaufskontrolle.

Auf dem Gebiet der klinischen Enzymologie konnte das bekannte Spektrum nur wenig ergänzt werden. Eine wichtige Neuerung ist, daß die Bestimmung der sauren Phosphatase im kinetischen Test durch einen spezifischen Immunoassay der Prostataphosphatase ersetzt werden kann.

Besonderes Interesse widmen die Forschungsgruppen zur Zeit folgenden Enzymen:

- Galactosyl-Transferase bei Kolon-Karzinomen
- 5'-Nucleotid-phosphodiesterase bei Leberkarzinomen
- terminale Desoxyribonucleotidyltransferase bei Leukämien
- Pepsinogen bei Magenkarzinomen

Über den neuesten Stand der Bedeutung immunologischer Tumormarker wurde von *Schwartz* (New York) berichtet. Der Autor stellte fest, daß CEA zur Zeit der zuverlässigste Parameter für die postoperative Überwachung von Kolorektalen Tumoren und anderen Krebsarten ist. alpha-1-Fetoprotein und beta-hCG können sowohl zur Klassifikation als auch zur Kontrolle von Keimzelltumoren eingesetzt werden.

*Neville* (Sutton U. K.) wies daraufhin, daß die Entdeckung der monoklonalen Antikörper neue Möglichkeiten der Bestimmung von Gewebsantigenen bei malignen Tumoren eröffnet.

## Lipoproteine

*Havel* (San Francisco, Kalifornien) gab einen Überblick über den Stand der Forschung über Stoffwechsel und klinische Bedeutung der Lipoproteine.

Es darf als gesichert gelten, daß die triglyzeridreichen Lipoproteine VLDL und Chylomikronen zu Teilstücken metabolisiert werden, die in Cholesterinestern und Apoprotein E angereichert werden. Dadurch steigt ihre Affinität zu Zellrezeptoren, die für ihren intrazellulären Katabolismus verantwortlich sind. Aus den VLDL stammt auch das Apoprotein B (genannt B-100). Die Affinität der LDL zu den spezifischen Rezeptoren wird durch ihren Apo-B-Gehalt bestimmt. Diese wiederum steuern den Spiegel der LDL, tragen aber vorwiegend zu ihrer intrazellulären Anhäufung bei, besonders in den Zellen der Blutgefäße. Dagegen fördern die HDL die Entfernung von intrazellulärem Cholesterin aus den Zellen, auch aus den Gefäßwänden. Eine Komponente des HDL, der Cholesterinester-Transfer-Komplex, bewirkt eine Veresterung des intrazellulären und des LDL-Cholesterin, sowie Transfer dieser Ester zu anderen Lipoproteinen, die diese dann wieder in Orgazellen einschleusen, z. B. in die Leber.

Über das Verhalten der Lipoproteine bei primären Fettstoffwechselstörungen wurde besonders von *Assmann* (Münster) berichtet.

Bei der familiären Hypercholesterinämie sind die Rezeptoren der peripheren Zellen gesättigt, auch die der Gefäßwände, so daß sich LDL durch unspezifische Endozytose intrazellulär anhäuft. Außerdem findet sich bei diesen Patienten ein Anstieg der Apoprotein E enthaltenden Subfraktion der HDL.

Ungeklärt ist bisher noch der Mechanismus der Schutzwirkung der HDL. Es wird aber angenommen, daß diese auf der Entfernung des Cholesterin aus den Zellen beruht. Bei der Tangier-Krankheit, bei der Apolipoprotein A fehlt, läßt sich der Stoff-

wechseldefekt lokalisieren. Er beruht darauf, daß Lipide jetzt in den Makrophagen, nicht aber in den Gefäßwänden angehäuft werden. Dies kann entweder bedeuten, daß nicht HDL selbst, sondern die Relation HDL/LDL für die Effekte in der Gefäßwand verantwortlich sind oder daß Makrophagen an der Entfernung des Cholesterins aus der Zelle beteiligt sind.

Interessante Einblicke in den Aufbau und die Zusammensetzung der HDL gab *Kostner* (Graz). Mit verschiedenen Methoden wie Ultrazentrifugation, Präzipitation und Säulenchromatographie konnten 10 Klassen oder Familien aufgetrennt werden. Die häufigsten Familien sind LpA, es folgen LpC, LpE, Lp(a) und andere.

Lp(a) ist größer, Cholesterinreicher und wahrscheinlich atherogener als LDL. LpA sind, wahrscheinlich durch ihren hohen Gehalt an Phospholipiden, antiatherogen. Die Ultrazentrifugation ergibt andere Fraktionen, die als HDL-2b, HDL-2a und HDL-3 bezeichnet werden.

Für die Beurteilung des Risikos für Herz-Kreislaufkrankheiten ist die Bestimmung der HDL von zweifelhaftem Wert. HDL-Cholesterin wird am besten nach Fällung der Apoproteine durch Lektine, Polyanionen oder Antikörper gemessen. Es ist aber schon heute zu erwarten, daß die besten Methoden zur Messung des atherogenen Risikos die Apolipoproteine AI, AII, B und Lp(a), sowie HDL-Phospholipide sind.

### Zytoplasmatische Hormonrezeptoren

Zum Thema der Sexualhormonrezeptoren in normalen und malignen Geweben referierten die Autoren *Jänne, Kauppi* und *Vihko* (New York u. Oulo Finnland). Normales Gewebe des Endometriums enthält Kern- und Plasma-Rezeptoren für Östrogen und Progesteron. Die Konzentration ist während des Zyklus Schwankungen unterworfen. Bei Adenokarzinomen ist der Rezeptorgehalt niedriger als in normalen Geweben. Er fällt parallel der abnehmenden Differenzierung des Tumors. Die Konzentrationen beider Rezeptoren können durch langfristige Therapie mit Progestin gesteigert werden. Der Rezeptorgehalt des Tumorgewebes ist ein Maß für die Progressivität eines Tumors. Rezeptorreiche Tumoren haben einen weniger aggressiven Charakter als solche mit niedrigem Rezeptorgehalt.

*Gustafson* und *Mitarbeiter* berichteten über die Reindarstellung eines Glukokortikoid-Rezeptors aus Lebergewebe von Ratten, der Kreuzreaktionen mit Glukokortikoid-Rezeptoren aus Lymphzyten, Zellen bei chronischer lymphatischer Leukämie und menschlichen Hippocampuszellen zeigte.

### Pränatale Diagnostik genetischer Krankheiten

*Milunsky* (Boston, USA) berichtete über die Organisation eines Zentrums für pränatale Diagnostik. Die komplexe Organisation erfordert die Mitwirkung von Genetikern, Biochemikern, Gynäkologen und Röntgenologen. In den Laboratorien müssen vielfältige Arten von Untersuchungen möglich sein, z. B. Amniozentese, Ultraschalldiagnostik, Laboratoriumsdiagnostik und Verlaufskontrollen.

Über die Ergebnisse eines Screenings in Israel berichteten *Goldmann* und Mitarbeiter (Chaim Sheba Medical Center, Israel). Dort wurden in den letzten 10 Jahren 2905 Schwangere hinsichtlich eines Risikos auf Vorliegen einer Chromosomenstörung untersucht. Bei 138 Schwangeren, die als Träger der Tay-Sachs-Krankheit bekannt waren, wurde ebenfalls eine Amniozentese durchgeführt. Bei 59 Foeten wurden Chromosomenschäden nachgewiesen, so daß ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden mußte. Die Diagnose konnte später am Foetus bestätigt werden. Bei Verdacht auf Tay-Sachs-Krankheit wurde die Hexosamidase-Aktivität in Zellkulturen aus Amnionflüssigkeit, aber auch aus der Amnionflüssigkeit selbst durchgeführt. Bei 34 Foeten konnte die Stoffwechselkrankheit diagnostiziert werden, bei 30 von ihnen wurde ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt.

Neuralrohrdefekte, vorwiegend Spina bifida und Anencephalie, sind die häufigsten Anomalien bei Neugeborenen. Falls Verdacht auf diese Störung besteht, kann die Diagnose durch Bestimmung des alpha-1-Foetoprotein in der Amnionflüssigkeit gestellt werden. Die Empfindlichkeit und Genauigkeit der Methode wird von den Autoren als ausgezeichnet bezeichnet. Zur Ergänzung könnte die Bestimmung des Isoenzymmusters der Acetylcholinesterase in der Amnionflüssigkeit herangezogen werden.

Da leider nur bei wenigen Müttern in der Vorgeschichte ein Hinweis auf einen solchen Defekt gefunden wird, wurde eine Screening-Methode eingeführt, nämlich die Bestimmung des alpha-1-Foetoprotein im Blut der Mutter. Solche Methoden sind im U. K. weit verbreitet und verhindern mit Erfolg die Geburt von mißgebildeten Kindern. (*Brock*, Edinburgh, Schottland)

Lysosomale Speicherkrankheiten können durch Nachweis des lysosomalen Enzymdefekts diagnostiziert werden. Im 24 Stunden-Harn können die spezifischen Speicherprodukte nachgewiesen werden. Zur Sicherung der Diagnose empfiehlt der Autor *Wiesmann* (Bern, Schweiz) die elektronenmikroskopische Untersuchung von Haut- und Knochenmarkspunktaten sowie die Prüfung der Leukozyten in Knochenmarksausstrichen auf Va-

kuolisierung. Als spezifische Methode bietet sich schließlich die Messung lysosomaler Enzyme in isolierten Leukozyten und Fibroblastenkulturen an.

Neue Aspekte zur Beurteilung der Phenylketonurie wurden von *Bartholome* (Bochum) vorgetragen. Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämie werden durch Enzymmutationen hervorgerufen, die das Phenylalaninhydroxylierende Enzymsystem betreffen. Die häufigsten Mutationen betreffen die Phenylalaninhydroxylase. Sie führen zu einer Herabsetzung der Enzymaktivität.

Unter Anwendung monospezifischer Antikörper gegen menschliche Phenylalaninhydroxylase ließ sich in der Leber aller erkrankten Patienten das Enzym nachweisen. Es wird daher angenommen, daß nicht ein Enzymdefekt, sondern eine defekte Synthese des Cofaktors vorliegt.

Über den Einsatz der Gaschromatographie zur Aufdeckung angeborener organischer Acidurien, von denen bisher etwa 20 bekannt sind, wurde von *Wadmann* et al. (Utrecht) berichtet. Die Autoren sind der Auffassung, daß wegen des Fehlens der gaschromatographischen Technik zahlreiche erkrankte Kinder nicht diagnostiziert werden. Kinder mit einer akuten Variante der Krankheit können sterben, bevor die Diagnose durchgeführt werden kann. Da in den meisten Krankenhäusern eine komplette Gasanalyse, ergänzt durch Massenspektrometrie nicht möglich ist, empfehlen die Autoren ein GC-Screening mit Analyse organischer Säuren im Harn. Charakteristische RF-Werte sind ein Hinweis für die Stoffwechselstörung.

Anstiege des Ammoniakspiegels bei Kindern sind vorwiegend durch angeborene Stoffwechselkrankheiten verursacht (*Bachmann*, Bern). Zur Differentialdiagnose sind verschiedene Verfahren erforderlich. Die Aminosäureanalyse zeigt die Diagnose bestimmter Aminosäuredefekte wie Citrullinämie, Argininämie, Ornithinämie u. a. Wenn die Diagnose wegen Auftretens eines unspezifischen Aminosäurespektrums nicht gestellt werden kann, so kann ein Ornithin-Transcarbamylase-Defekt durch Bestimmung der Orotsäure im Harn lokalisiert werden. Die noch undiagnostizierten Störungen wie Carbamylphosphat-Synthese-Mangel, N-Acetylglutamat-Synthetase-Mangel oder die Hyperammonämie des Neugeborenen können durch Enzymbestimmungen aus dem Leberbiopsiegewebe diagnostiziert werden.

Angeborene Störungen des Purinstoffwechsels sind verantwortlich für verschiedene Krankheiten wie Gicht, Hyperurikämie, angeborene hämolytische Anämie und Muskelkrankheiten.

Bei etwa 5% der Patienten mit Hyperurikämie und Gicht liegen eindeutig definierte Enzymdefekte vor. Intakte Stoffwechselabläufe im Zyklus der Purinnukleotide können zum Auftreten von Immundefekten führen, die durch einen Defekt der Adenosin-Desaminase, der Purinnucleosid-Phosphorylase (T-Zell-dysfunktion) und der Purin-5-Nucleotidase (B-Zell-Dysfunktion) hervorgerufen sind.

R. E. □

## Kurzreferate

Kongreß für Laboratoriumsmedizin in Berlin vom 3. 5. bis 7. 5. 1981

### EDV in der klinischen Pathologie

#### EDV in der klinischen Pathologie. Untersuchungsanforderungen und Befundpräsentation

A. Rösler-Engelhardt  
Zentrallaboratorium des Rudolf-Virchow-Krankenhauses,  
Berlin

Die Einrichtung einer zentralen elektronischen Datenverarbeitung in einem Krankenhauslaboratorium betrifft nicht nur das Laborpersonal, sondern hat auch Auswirkungen für das Pflegepersonal. Bei der Planung muß so vorgegangen werden, daß ein Rationalisierungseffekt nicht nur im Labor, sondern auch auf den Stationen zu erwarten ist. Die durch die EDV auf Stationen betroffenen Arbeitsschritte sind das Ausfüllen der Anforderungsbelege, das

Beschriften der Röhrchen und das Übertragen der Ergebnisse aus dem Befundbericht auf die Fieberkurve.

Der Anforderungsbeleg, – vorher ein handschriftlich ausgefüllter Schein mit schwer lesbaren Patientenstammdaten und ankreuzbaren Anforderungsfeldern –, muß zum maschinenlesbaren Beleg umgestaltet werden. Bei der Erstellung einer einwandfrei lesbaren Patientenidentifikation kann unter Umständen Mehrarbeit auf den Stationen entstehen, z. B. durch Markieren von Aufnahmenummern oder Kleben von Etiketten mit Aufnahme- oder Auftragsnummer.

Welche Form gewählt wird, hängt nicht nur von der geplanten Organisationsform, sondern auch von der Ausstattung des Systems ab, z. B. Anschluß eines Patientenaufnahmesystems, Wahl des Markierungslesers. In einem computerunterstützten Patientenaufnahmesystem kann der Rechner OCR-lesbare Etiketten er-