

NAD(P)H-abhängiges Luziferasesystem: Anwendung von Fertigreagenzien in der klinisch-chemischen Routineanalytik

E. Wieland, E. Wilder-Smith, C. Jost und H. Kather

Klinisches Institut für Herzinfarktforschung an der Medizinischen Universitätsklinik, Heidelberg

Zusammenfassung:

Lumineszenzmethoden besitzen wegen ihrer Sensitivität und Spezifität erhebliche Vorteile. Insbesondere das bakterielle NAD(P)H-abhängige Luziferasesystem scheint wie geschaffen spektrophotometrische Bestimmungsmethoden, die auf der Messung von NAD(P)H beruhen, zu ersetzen. Seit einiger Zeit befindet sich das System in Form von Fertigtestkombinationen auf dem Markt. Wir haben Produkte von drei Herstellern und ein selbst hergestelltes Reagenziengemisch auf ihre Anwendbarkeit in der Routineanalytik überprüft. Alle getesteten Reagenziengemische eignen sich zur empfindlichen NADH-Messung über einen großen Konzentrationsbereich (2×10^{-10} – 1×10^{-5} mol/l). Praktisch wichtige Unterschiede bestehen in der Kinetik der Lichtemission, sowie in der Stabilität der Produkte. Insgesamt sind aber alle käuflichen Testkombinationen zwar noch nicht optimal, jedoch hinreichend stabil, robust und bei Kenntnis der produktspezifischen Besonderheiten (Stabilität, Kinetik) genügend unproblematisch, um für Routinemessungen verwendet werden zu können.

Schlüsselwörter:

Lumineszenzanalytik – NAD(P)H-abhängiges Luziferasesystem – Fertigreagenzien – Routinelabor

Summary:

Luminescence assays are both sensitive and specific. Especially the bacterial NAD(P)H-linked luciferase system appears to be ideally suited to replace the commonly used spectrophotometric determination of NADH. During the last years, this system has become available in form of reagent-kits, ready for use. We have tested the applicability of three different industrial products and self prepared assay cocktail to the routine assay of NADH in the clinical laboratory. All cocktails tested were suitable for the sensitive measurement of NADH in the range between 2×10^{-10} and 1×10^{-5} mol/l NADH. The kinetics of light emission and the stability of different luciferase cocktails showed differences which are important for application. Altogether the reagents tested are satisfactorily stable, easy to handle and are suitable for the routine measurement of NADH. However, specific features such as stability and kinetics have to be considered before applying each of the commercially available reagents to a particular analytical problem.

Keywords:

Luminescence assay – NAD(P)H-linked luciferase system – reagent kits – routine assay

Einleitung

Lumineszenztechniken gehören zu den wenigen analytischen Methoden, die ähnlich empfindlich sind wie radiochemische Bestimmungen (1). Sie sind ungefährlich, einfach zu handhaben, kostengünstig und wenig arbeitsintensiv. Deshalb wird von Sachkundigen schon seit mehreren Jahren vorausgesagt, daß dieses Analyseprinzip sehr bald einen wichtigen Platz sowohl in der klinisch-chemischen Routineanalytik als auch in der medizinischen Forschung einnehmen wird (2–4): Insbesondere das bakterielle NAD(P)H-abhängige Luziferasesystem erscheint wie geschaffen, spektrophotometrische Bestimmungsmethoden, die auf der Messung von NAD(P)H beruhen, zu ersetzen (5). Erstaunlicherweise hat das System aber bis heute noch keine größere Verbreitung in der Routineanalytik gefunden, obwohl der Bedarf nach analytischen Methoden, die Metabolitbestimmungen in Mikrolitermengen von Plasma erlauben, erheblich

ist. Man denke nur an pädiatrische und sportmedizinische Untersuchungen, sowie an Körperflüssigkeiten, die nur in beschränkter Menge gewonnen werden können (Liquor cerebrospinalis, Amnionflüssigkeit). Haupthinderungsgrund für die Anwendung der Lumineszenzanalytik im Routinelabor war bisher die Tatsache, daß weder geeignete Apparate noch genügend reine Reagenzien angeboten wurden (5). Seit ca. 5 Jahren werden von der Industrie spezielle Luminometer verkauft, seit ca. 2 Jahren sind auch automatische Geräte auf dem Markt (z. B. Berthold, LKB). Seit demselben Zeitraum bemüht man sich besonders im Bereich der Mikrobiologie Fertigreagenzien zur ATP-Messung (z. B. Lumac, 3M Lumit-PM Kits) und im Bereich der Immunoassays Lumineszenz-Immunoassays als Alternative zum Radio-Immuno-Assay anzubieten (6). Auch für das bakterielle NAD(P)H-abhängige Luziferasesystem sind seit einiger Zeit Fertig-Test-Kombinationen käuflich, die für den klinisch-chemischen Routinebetrieb geeignet sein sollen. Wir haben drei der auf

Sie lesen weiter auf Seite 251



Neue Richtlinien für Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion

V. Kretschmer

Zusammenfassung

Die gültigen Richtlinien für Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion weisen eine Reihe beträchtlicher Mängel auf. Zum einen werden sie der Entwicklung des Faches Transfusionsmedizin nicht mehr gerecht. Zum anderen tragen sie der allgemein üblichen Praxis nicht genügend Rechnung, daß in vielen Krankenhauslabors nichtärztliches Personal selbständig und ohne ärztliche Kontrolle Blutgruppenbestimmungen, Antikörpersuchtests und Verträglichkeitsproben durchführen muß. Umfang und Abgrenzung der Verantwortlichkeit für das betreffende Hilfspersonal ist aus den Richtlinien nicht eindeutig zu entnehmen. Die vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer in Angriff genommene Überarbeitung ist daher unbedingt angebracht. Da jedoch zu befürchten ist, daß die Aspekte des nichtärztlichen Personals nur unzureichende Berücksichtigung finden, sollen an dieser Stelle die Mängel der gültigen Richtlinien vor allem in dieser Hinsicht dargestellt werden.

Einleitung

Seit Neufassung der gültigen Richtlinien für Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion durch den wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und des Bundesgesundheitsamtes 1979 (11) stehen diese im Kreuzfeuer der Kritik (1, 2, 5, 6, 10, 13). Insbesondere aber stießen die Richtlinien bei MTA auf Kritik, da deren Funktion und Verantwortlichkeit im Rahmen der serologischen Vorbereitung von Bluttransfusionen darin nicht angesprochen werden. Aufgrund fehlender Lobby schlug sich diese Kritik jedoch nicht öffentlich nieder. Vonseiten der Bundesärztekammer wurde nun unabhängig davon die Überarbeitung der Richtlinien in die Wege geleitet. Es besteht daher ein aktueller Grund, die Mängel der gültigen Richtlinien öffentlich zu diskutieren und dabei insbesondere die Aspekte des beteiligten nichtärztlichen Personals hervorzuheben. Die Berechtigung des Transfusionsmediziners, sich dabei öffentlich zu Wort zu melden, liegt in der angesprochenen Thematik seines Fachgebietes begründet, zumal sich die Transfusionsmedizin in den letzten 15 Jahren zu einem eigenständigen Fachgebiet entwickelte. Dies dokumentiert sich u.a. in der

Teilgebietsbezeichnung Transfusionsmedizin. Wenn dieser Transfusionsmediziner darüber hinaus, speziell den Forderungen der MTA mehr Nachdruck verleihen möchte, geschieht dies aufgrund einer 15jährigen Erfahrung in Fort- und Weiterbildung über Blutgruppenserologie von mehr als 8000 MTA aus den verschiedensten Krankenhäusern und Laborinstituten unseres Landes. Durch die Kenntnis um die praktische Wirklichkeit in den Labors der meisten Krankenhäuser lassen sich unter Berücksichtigung der transfusionsmedizinischen Erfordernisse realitätsnähere Forderungen ableiten, die letztlich das Ziel haben, für die Patientenversorgung das notwendige Maß an Sicherheit zu ermöglichen.

Ist-Analyse

Pro Jahr werden in der Bundesrepublik ca. 2 Millionen erythrozytenhaltige Blutkonserven hergestellt und schätzungsweise zu 90% transfundiert. Anhand eigener Prozentzahlen erhalten diese Blutkonserven ca. 1 Million Patienten. Nur höchstens die Hälfte der Blutkonserven werden durch regionale Transfusionsdienste bereitgestellt, in denen Transfusionsmediziner auch die Blutgruppenbestimmungen und Verträglichkeitstests überwachen. Die übrigen Blutkonserven werden überregional verteilt. Für die belieferten Blutdepots in den Krankenhäusern sind fast ausschließlich keine Transfusionsmediziner, sondern meist Anaesthesisten [246 Blutdepots bzw. Blutbanken (4)], Internisten, Laboratoriumsmediziner, Chirurgen und Mediziner anderer Fachrichtungen verantwortlich, die die nötigen serologischen und transfusionsmedizinischen Fachkenntnisse für die Vorbereitung von Bluttransfusionen im Rahmen ihrer regulären Aus- und Weiterbildung nicht erwerben. Für das Fach Laboratoriumsmedizin sind zwar entsprechende Weiterbildungszeiten in Blutgruppenserologie etc. vorgesehen, in der Realität erfolgt jedoch auch hier eine mangelhafte Weiterbildung, da diese im allgemeinen nicht in Blutbanken etc. erfolgt. In den letzten Jahren wurden sogar zunehmend Klinische Chemiker, Chemiker oder Biologen etc. statt Ärzten als Laborleiter eingesetzt. Daraus ergibt sich in der Praxis, daß in vielen Krankenhauslabors die MTA selbständig und ohne ärztliche Überwachung Blutgruppenbestimmungen, Antikörpersuchtests (falls

überhaupt!) und Verträglichkeitsproben durchführen. Mancherorts ist man sich vonseiten der leitenden Ärzte dieses Dilemmas bewußt. Die Verpflichtung der jüngsten Assistenzärzte zur Ablesung und Abzeichnung aller anfallenden Kreuzproben mutet jedoch geradezu makaber an, da die nötigen Kenntnisse im Studium nicht gelehrt werden. Die Assistenzärzte unterschreiben folglich nur pro forma und halten, juristisch gesehen, „ihren Kopf hin“, oder sie verzögern durch Zeitmangel bzw. Unsicherheit lebensnotwendige dringliche Transfusionen.

Die weitgehend eigenständig tätigen MTA sind nur schwer und unter erheblicher psychischer Belastung in der Lage, die klinischen Bereiche zu einer frühzeitigen und ausreichend sicher organisierten Vorbereitung von Bluttransfusionen zu bewegen. Da die meisten Fehltransfusionen nachweislich auf organisatorischen Fehlern bei der Abnahme und richtigen Identifikation von Patientenblut sowie von Blutkonserven bzw. Patienten in der Klinik beruhen, kommt aber der Organisation bei der Vorbereitung und Durchführung von Bluttransfusionen entscheidende Bedeutung zu. Die Zwischenlagerung von Blutkonserven in der Klinik ist völlig unzureichend geregelt. Nach eigener Erfahrung werden ca. 0,3% der in der Klinik nicht mehr benötigten Erythrocytenpräparate mehr oder weniger hämolytisch an das Depot zurückgegeben. Während die Klinikapotheker für die Lagerung von Arzneimitteln allgemein nach dem neuen Apothekergesetz zuständig sind (3), fühlt sich für die Zwischenlagerung der wesentlich lagerungs-instabileren Blutpräparate niemand zuständig bzw. wird das Verbot vonseiten des Transfusionsmediziners bzw. zuständigen Arztes der Zwischenlagerung auf Station oder im OP nicht eingehalten. Die umfassende Organisation von frühzeitiger und korrekter Blutanforderung, der sachgemäßen Vorbereitung und Durchführung der Bluttransfusion sowie des richtigen Umgangs mit Blutkonserven einschließlich Lagerung wird nur in den wenigsten Kliniken durch den nach den gültigen Richtlinien zuständigen leitenden Krankenhausarzt geregelt. Damit ist er bei der Komplexität dieser Aufgabe im allgemeinen auch überfordert. Die zahlreichen organisatorischen Fehler werden am ehesten in der Blutbank bzw. im Labor erkannt. Das in diesen Bereichen eingesetzte Personal ist jedoch, insbesondere wenn die sachkundige ärztliche Unterstützung fehlt, nicht mit der nötigen Kompetenz ausgestattet, um die erforderliche Organisation durchzusetzen.

Gültige Richtlinien

Anhand der Richtlinien sind die als Mindestforderungen notwendigen Testmethoden, die dabei erforderlichen Qualitätskontrollen sowie die richtige Dokumentation und Protokollierung nicht klar erkennbar. Daß der Antikörpersuchtest bei allen Empfängern durchzuführen ist, die nichtdringliche Bluttransfusionen erhalten, also eigentlich im Regelfall, ist aus den gültigen Richtlinien nur schwer herauslesbar (11/Abschnitt 3.4.4.3.1.). Die Richtlinien werden den möglichen Gefahren des zunehmenden EDV-Einsatzes nicht gerecht, wenn Codenummern ohne Einbeziehung des Geburtsdatums generell für die Beschriftung von Probenröhrchen zugelassen werden und die bei manueller Bearbeitung üblichen Prüfmöglichkeiten durch Gegenlesen von Protokollen und Befunden fallengelassen werden.

Insbesondere lassen die gültigen Richtlinien die Abgrenzung der Verantwortlichkeit für die MTA völlig offen. Wer trägt die Verantwortung, wenn MTA selbständig, unkon-

trolliert oder durch nachweislich unerfahrene Ärzte kontrolliert blutgruppen- und transfusionsserologische Untersuchungen durchführen? Wer ist haftbar zu machen, wenn der Krankenhausträger für diese Aufgaben, die nach dem MTA-Gesetz nur MTA vorzubehalten sind (Vorbehaltstätigkeiten) auch Arzthelferinnen einstellt, weil sie weniger Kosten verursachen? Sind die MTA verpflichtet, auf mangelnde personelle und sachliche Ausstattung, unzureichendes Methodenspektrum oder mangelhafte Methodik hinzuweisen? Oder machen sich MTA gar strafbar, wenn sie den Krankenhausträger trotz z.T. erheblicher Schwierigkeiten, die dann u.U. vonseiten „zuständiger Ärzte“ oder von Verwaltungsangestellten gemacht werden, nicht über Mißstände informieren? Wo liegt die Sicherheit für den Patienten, wenn zwar nach den Richtlinien feststeht, daß alle diese serologischen Untersuchungen ärztliche Maßnahmen sind, aber de facto bei der häufig fehlenden fachlich-kompetenten Kontrolle entscheidende Sicherheiten wie das gegenseitige Kontrollieren von Testergebnissen, Protokollen und Befunddokumentationen nach dem „Vieraugenprinzip“ unterbleibt, weil es in den Richtlinien ungenannt bleibt (6). Der leitende Krankenhausarzt ist mit der Organisation des Transfusionswesens überfordert. Die Rolle des Transfusionsmediziners bleibt in den Richtlinien ungenannt. Eine Arbeitsteilung nach dem sogenannten Vertrauensgrundsatz wäre wünschenswert (10). Nach dem derzeitigen Ausbildungsstand der Ärzte auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin kann jedoch nicht „jeder beteiligte Arzt davon ausgehen, daß der Partner die ihm obliegenden Aufgaben mit der dazu erforderlichen Qualifikation und gebotenen Sorgfalt erledigt [Opderbecke, Weissauer 1982 (10)]“.

Schlußfolgerungen

Alle Tätigkeiten im Rahmen der Blutgruppen- und Transfusionsserologie sind genauso wie die Bluttransfusion ärztliche Maßnahmen. Daran kann bei der Kompliziertheit der Materie und der Gefährlichkeit der Bluttransfusion nicht gezweifelt werden. Im Gegenteil, die Ausbildung der Ärzte ist in dieser Hinsicht zu intensivieren. Transfusionsmedizin muß im ärztlichen Staatsexamen Prüfungsfach werden. Blutgruppen- und transfusionsserologische Untersuchungen können an MTA delegiert und ihre korrekte Durchführung, Ablesung und Dokumentation auch von MTA im Normalfalle verantwortet werden, solange keine auffälligen Befunde vorliegen. Die Interpretation und Abklärung solcher Befunde, die methodische Anleitung, die Festlegung des Untersuchungsspektrums einschließlich Qualitätskontrolle, die Überwachung der korrekten Einarbeitung und ständigen Laborarbeit sowie die gesamte Organisation des Transfusionswesens in der Klinik sind ohne Frage Aufgaben, die von einem entsprechend transfusionsmedizinisch erfahrenen Arzt wahrzunehmen sind. Nicht die Zuständigkeit allein schafft diese Voraussetzung. Die neuen Organisationsrichtlinien der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion verlangen dafür mindestens eine 6wöchige Weiterbildung in einer Blutbank bzw. Transfusionszentrale (12). Dieser Weiterbildungszeitraum für einen Arzt kann allenfalls als Minimalforderung verstanden werden. Zumindest an allen Schwerpunktkrankenhäusern, an Kliniken mit hämatologischer Spezialabteilung sowie an Universitätskliniken sollte wegen der Vielfalt transfusionsmedizinischer Probleme und Aufgaben ein voll ausgebildeter Transfusionsmediziner bestellt werden. Der Krankenhausträger muß mehr als es bisher geschehen, auf seine Verpflichtung festgelegt wer-

den, die notwendigen personellen und sachlichen Voraussetzungen zu schaffen. Diese sind den Organisationsrichtlinien der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie zu entnehmen (12).

Wo MTA auf sich selbstgestellt blutgruppenserologische Untersuchungen durchführen müssen, sollten auch diese dazu berechtigt bzw. verpflichtet sein, auf die Probleme entlang des Dienstweges schriftlich aufmerksam zu machen, um sich im Falle einer Fehltransfusion auf diese Weise vom Vorwurf der Mittäterschaft befreien zu können. Im übrigen sollten diese serologischen Untersuchungsmethoden Vorbehaltstätigkeiten der MTA bleiben. Die neuen Richtlinien sollten die verschiedenen Bereiche der Verantwortlichkeit klarer abstecken, um vor allem gerade dem schwächsten Personenkreis in dieser Dienstleistungskette die vorhandene Unsicherheit zu nehmen.

Ganz unabhängig von der Frage der Verantwortlichkeit müssen die neuen Richtlinien für den Patienten mehr Sicherheit schaffen. Hierzu gehören folgende schriftlich festzulegende Forderungen:

Blutgruppenbestimmungen einschließlich Antikörpersuchtest sind als Eingangsuntersuchung von allen Patienten durchzuführen, bei denen Transfusionen erwartbar bzw. invasive Eingriffe geplant sind. Generell sollten für alle nichtdringlichen, planbaren operativen Eingriffe die Bluttransfusionen möglichst frühzeitig, mindestens aber einen Tag vorher serologisch vorbereitet sein (10). Nur im Notfall kann auf den Antikörpertest, und selten auch auf die Kreuzprobe vor der Transfusion verzichtet werden. Dagegen sind ausreichende Identifikation der Blutproben, Bestimmung von ABO und Rh-Faktor einschließlich Nachweis der ABO-Antikörper sowie eine entsprechende Dokumentation auch bzw. gerade im Notfall notwendig. Nur in seltensten Ausnahmen besteht auch für die Blutgruppenbestimmung keine Zeit. Dann können bis zu 4 Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0, am besten Rh-negativ ohne Untersuchung der Hämolyse transfundiert werden. Liegt in solchen Fällen ein früherer Blutgruppenbefund bzw. -ausweis vor, ist nach Durchführung des ABO/D-Bestätigungstests mit den Testseren Anti-A, -B und -D die blutgruppengleiche Notfalltransfusion vorzuziehen.

Der Antikörpersuchtest ist mindestens im indirekten Antiglobulintest (z. B. Albumintechnik) gegen mindestens 2 sich ergänzende Antigenmuster unter Einbeziehung einer Eigenkontrolle durchzuführen. Die Kreuzprobe sollte neben der Testempfindlichkeit unbedingt auch den Zeitfaktor d. h., die Dringlichkeit der Transfusion berücksichtigen. Die Kreuzprobe ist bei Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Majorstest mittels indirektem Antiglobulintest (z. B. Albumintechnik) unter Einbeziehung der Eigenkontrolle durchzuführen und bei Transfusion von Vollblut durch einen Minortest (z. B. Kochsalztechnik) oder den ABO/D-Bestätigungstest für Empfänger und Blutkonserve zu ergänzen. Darüber hinaus sind für alle serologischen Testmethoden interne und externe Qualitätskontrollen unerlässlich (siehe 8). Für Notfälle sind serologische Verfahren mit kürzerer Inkubationszeit vorzuschreiben (LISS-/Polybrentchnik, siehe 9).

Alle Testergebnisse, Protokolle und Befunde sind schrittweise nach dem „Vieraugenprinzip“ gegenzulesen bzw. zu kontrollieren (6).

Die Richtlinien können kein Ersatz für Lehrbücher bzw. Weiter- und Fortbildungsseminare sein. Sie sollen daher die verschiedenen Methoden nicht beschreiben. Im Hin-

blick auf die mögliche Weiterentwicklung der Serologie und sehr individuelle Techniken kann die Festlegung auf bestimmte Methoden sogar problematisch sein. Mit der Festschreibung von interner und externer Qualitätskontrolle sollte es jedoch gelingen, einen gleichmäßigen und guten serologischen Standard zu erzielen. Da aber die Schwachstelle vor allem im Organisatorischen einer Klinik liegt und bei weitem nicht überall ein Transfusionsmediziner oder wenigstens transfusionsmedizinisch weitergebildeter Arzt zur Verfügung steht, sollten die Richtlinien gerade in dieser Hinsicht klare Maßstäbe setzen. Insbesondere sind die Richtlinien nicht für Kliniken mit eigenen Blutbanken oder serologischen Speziallabors von entsprechender Kompetenz gedacht, sondern für die Mehrzahl der kleineren Kliniken bzw. Labors, die dadurch auf einen Normalstandard festzulegen sind.

Schrifttum:

1. Dtsch. Ges. Anaesthesiologie und Intensivmedizin: Entschließung zum ABO-Identitätstest. *Anaesth. Intensivmed.* 20, 49 (1979).
2. FIEDLER, H.: Betrifft: „Bedside-Test“ vor Bluttransfusion. *Prakt. Anaesth.* 14, 361 (1979).
3. Gesetz zur Änderung des Gesetzes über das Apothekenwesen. *Dtsch. Apotheker Zeitung* 120, 1174 (1980).
4. HAUENSCHILD, E.: Umfrage über die Situation der Anaesthetie-Abteilungen der Bundesrepublik. *Anaesth. Intensivmed.* 2, 65 (1984).
5. HEMPELMANN, H., GÖTZ, E., KRETSCHMER, V.: Anmerkung zur Stellungnahme der DGAI und der BDA zu den „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion“. *Anaesth. Intensivmed.* 20, 330 (1979).
6. KRETSCHMER, V., SCHMALHORST, M.: Neue Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung (Kommentar). *MTA-Journal* 1, 182/214 (1979).
7. KRETSCHMER, V., KOSSMAGK, D.: Bedeutung der Blutgruppen für die Bluttransfusion. *Lab.med.* 8, 13 (1984).
8. KRETSCHMER, V.: Qualitätskontrolle im blutgruppenserologischen Labor. DVTA (im Druck).
9. KRETSCHMER, V., GERDES, R.: Schnellkreuzprobe. DVTA (im Druck).
10. OPDERBECKE, H. W., WEISSAUER, W.: Medikolegale Probleme der Bluttransfusion. *Anaesth. Intensivmed.* 23, 159 (1982).
11. Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion. *Dtsch. Ärzteblatt* 5, 277 (1979).
12. Richtlinien zur Organisation des Transfusionswesens der Dtsch. Ges. Bluttransfusion und Immunhämatologie (im Druck).
13. RÜGHEIMER, E., HUTSCHENREUTER, K.: Schlußwort zur Stellungnahme der DGAI und des BDA zu den „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion“. *Anaesth. Intensivmed.* 4, 176 (1982).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. V. Kretschmer
Abteilung für Transfusionsmedizin und Gerinnungsphysiologie
am Klinikum der Philipps-Universität Marburg
Conradistraße
3550 Marburg

Eingegangene Bücher

Farbatlas der Infektionskrankheiten von H. P. Lambert und W. E. Farrar, Deutsche Übersetzung von W. Seidemann, VIII, 308 Seiten, 772 Abbildungen, 25,2×30,7 cm, gebunden, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1984, ISBN 3-13-650101-2, DM 168,-.

Abkürzungen in der Medizin – Abbreviations in Medicine – Abréviations en Médecine von A. Schertel, 3., erweiterte und verbesserte Auflage, II + 198 Seiten, broschiert, Verlag S. Karger AG Basel 1984, ISBN 3-8055-3669-0, DM 24,-.

Farbatlas mikroskopischer Harnanalytik – Harnsediment, Prostataexprimat, Zytologie. Von M. H. Haber, 128 Seiten, 175 meist farbige Abbildungen, gebunden, Verlag Urban & Schwarzenberg, München 1983, ISBN 3-541-10761-8, DM 78,-.

Sicherheitsvorschriften für medizinisch-technische Geräte – Kommentar und Textsammlung von M. Nöthlichs unter Mitarbeit von H. P. Weber, 260 Seiten, ergänzbare Loseblattsammlung im Kunststoffordner, Erich Schmidt Verlag Berlin, Bielefeld, München 1985, ISBN 3-503-02464-6, DM 68,-.

Bericht über das „3. Colloquium Atomspektrometrische Spurenanalytik“ vom 18. 3. – 21. 3. 1985 in Konstanz

Das 3. der in 2jährigem Rhythmus abgehaltenen Colloquien bot wie die früheren den über 350 Teilnehmern mit 68 Beiträgen Information und Diskussionsstoff in Hülle und Fülle:

- Verbesserungen bei den Atomisierungsverfahren (Flamme / Graphitrohrofen / Plasma / Hydrid- bzw. Kaltdampfverfahren).
- Verbesserungen der Atomisierungsbedingungen (pyrolytisch beschichtete Graphitrohre / L'vovsche Plattform / Rohr-in-Rohr-Technik).
- Fortschritte bei der Erkennung und Beseitigung von Störfaktoren (chemische, physikalische und spektrale Interferenzen / D2- bzw. Zeeman-Untergrundkompensation).
- Erfahrungen mit verschiedenen Registrierungsverfahren (Atomabsorption / Atomemission / Atomfluoreszenz).
- Vor- und Nachteile verschiedener Verfahren der Probenvorbereitung (Druckaufschluß / Aufschluß im offenen System / O₂-unterstützte Zersetzung im Graphitrohr / Festprobenanalyse).
- Ergebnisse aus Medizin, Biologie, Geologie, Materialprüfung und Umweltforschung.

Deutlich wurde, daß die Analytik von Spurenelementen auch mit den modernsten Geräten keineswegs Routine darstellt, die von Automaten oder angelerntem Personal ohne Mitwirkung des Fachmanns durchgeführt werden kann – die Firmenprospekte könnten u.U. zu diesem Irrtum verleiten. Nicht nur, daß allen Optimierungsbemühungen zum Trotz die jeweilige Probenmatrix sich immer wieder als unberechenbar und anderen Matrices nicht vergleichbar erweist, woraus sich direkt die Problematik der Standardisierung und der Qualitätskontrolle ableitet; schon die Auswahl der analytischen Methode, der vorbereitenden Verfahren und der einzusetzenden Geräte und technischen Hilfsmittel ist im Zusammenhang mit der Matrix und dem zu erwartenden Konzentrationsbereich zu treffen und erfordert kritischen Sachverstand. Nach wie vor muß für jedes Element und für jedes Untersuchungsgut die Analytik von Neuem theoretisch durchdacht und mit anderen Methoden abgesichert werden. Häufig sind aus Gründen der Wirtschaftlichkeit Kompromisse bei der Analytik notwendig, wobei stets der Untersuchungsqualität Vorrang zusteht. Unter diesem Gesichtspunkt ist besondere Aufmerksamkeit bei der Kontrolle von Meßergebnissen erforderlich (Spezifität des Signals / Interferenzen / Plausibilität der Ergebnisse usw.): Ein registriertes Signal stellt zwar einen Meßwert, aber noch lange kein „richtiges Resultat“ dar, geschweige denn dessen Interpretation. Auch ein Vergleich mit standardisierten Proben, d.h. Proben ähnlicher Matrix mit zertifiziertem Gehalt an Spurenelementen, kann nur bedingt zu „richtigen“ Ergebnissen führen (Beispiele: Nativurin verhält sich anders als lyophilisierter Urin; frisches Lebergewebe ist selbst nach Aufschluß nur näherungsweise mit der NBS-Probe „Rinderleber“ vergleichbar). Solange nicht einheitliche, standardisierte Verfahren verfügbar sind, die matrix-unabhängige Analytik ermöglichen, bleiben auch Überlegungen, welche Konsequenzen etwa aus erhöhten Meßwerten in Lebensmitteln, Wild- oder Schlachttieren, Materialien von Müll-Deponien usw. zu

ziehen sind, weitgehend theoretisch. Zur Kontrolle der Spezifität eines Signals genügt es keineswegs, Reinsubstanzen einzusetzen, da Beginn und Verlauf der Atomisierung in hohem Maße matrix-abhängig sind; vielmehr ist ständige Kontrolle des Atomisierungsverlaufs mit hochauflösender Aufzeichnung erforderlich, um gegebenenfalls korrigierend einzugreifen. Vor allem sei davor gewarnt, den auf digitalem Display angezeigten Wert als richtigen und zuverlässigen Meßwert anzusehen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit bei solchem Vorgehen läßt die Analyse überflüssig werden!

Großes Interesse fanden methodische Weiterentwicklungen wie pyrolytische Beschichtung des Graphitrohrs während der thermischen Zersetzung der Probe, d.h. während des Analysengangs, und die Verwendung einer Salz-Matrix zur Nutzung der thermodynamischen Effekte einer Mehrkomponenten-Schmelze im Graphitrohr: Steigerung der Spezifität des Signals sowie der Nachweisempfindlichkeit lassen sich aus der dadurch bedingten Verzögerung der Atomisierung ableiten. Ähnliche Verfahrens-Modifikationen sind bei der Untersuchung flüchtiger Metalle zu nennen: Übergang von der Hydridbildung mit Adsorption und Desorption von einem zwischengeschalteten Trägermaterial zu Carbid- oder Amalgambildung in der Meßzelle. Hiermit lassen sich mit relativ einfachen Mitteln auch sonst kritische, klinisch relevante Spurenelemente bestimmen (As, Mo, Sb, Se, Sn, Hg u.a.m.). Selbst Störeffekte können genutzt werden: So lassen sich Halogenide aufgrund der durch sie verursachten Störungen der Atomisierung bestimmen. Obgleich dieses Verfahren für biologische Proben noch nicht hinreichend ausgearbeitet ist, lassen doch die dargestellten Ergebnisse viel erwarten.

Der Einsatz der Multielementanalyse im Argonplasma (Direct current plasma [DCP] bzw. Inductively coupled plasma [ICP]) hat ein weites Anwendungsgebiet gefunden, da die simultane Bestimmung von 12 und mehr Elementen möglich wird. Doch auch hier müssen Kompromisse hingenommen werden: Unterschiedliche Anforderungen der einzelnen Elemente an ein für höchste Empfindlichkeit notwendiges Plasma (Gasfluß, Temperatur, Lage der Beobachtungszone), spektrale Interferenzen und die daraus resultierende Notwendigkeit, auf andere, weniger empfindliche Wellenlängen auszuweichen, haben den Einsatz der ICP-Multielementanalyse bisher erst im Bereich der Materialprüfung sinnvoll erscheinen lassen. Im medizinischen und biologischen Bereich sowie in der Umweltanalytik erreicht sie die notwendige Empfindlichkeit für wichtige Elemente wie Pb, Cd, Mn, Ni, Cr, Al, Ti u.a.m. bei weitem nicht. Die Faszination, Meßwerte in großer Zahl schnell zu produzieren, darf nicht dazu verleiten, unter Verkennerung der Grenzen des Verfahrens bewährte, herkömmliche Methoden höherer analytischer Qualität und Empfindlichkeit zu verlassen. Beispielhaft sei hier für den medizinischen Bereich angeführt, daß versuchsweise die ICP-Multielementanalyse für Na, K, Ca, Mg, Fe, Mn, Cu, Zn, Pb im Serum oder Urin zwar eingesetzt wird, aber einerseits wenig sinnvoll ist (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu können mit anderen Methoden schneller, präziser und auch wirtschaftlicher gemessen werden), andererseits der Methode nicht angemessen ist (spektrale Interferenzen durch Fe; Löschung des Pb-Signals durch

Mg in Anwesenheit von Cl^- ; unzureichende Empfindlichkeit für Pb und Mn usw.). Welche Konsequenz schließlich aus der Menge resultierender Meßdaten gezogen wird, steht dahin.

Interessante Einzelergebnisse, die für die Labormedizin von Bedeutung sind:

– Se kann relativ störungsfrei aus Serum bestimmt werden. Das Se-Signal kann durch Cu gestört werden. Dies ist besonders bei der Bestimmung von Se im Haar zu beachten, da unter der Gabe von Ovulationshemmern eine Anreicherung von Cu im Haar beobachtet wird.

– Die Pb-Belastung (gemessen an Pb im Knochen und im Serum aus Proben, die vor Jahren gewonnen, jetzt erneut vermessen und mit Proben aus jüngster Zeit verglichen wurden) scheint kontinuierlich abzunehmen. Ein Überdenken der Entscheidungsbereiche erscheint erforderlich.

– In der Arbeitsmedizin scheint die Bestimmung von Cr nicht so sehr im Urin als vielmehr im Serum von Interesse: Cr-Belastete weisen häufig hohe Serumwerte bei geringer Cr-Elimination durch den Urin auf, während eine erhöhte Ausscheidung selten mit hohen Serumwerten verbunden ist. Weitere Cr-Exposition sollte somit von den aktuellen Cr-Konzentrationen im Serum abhängig gemacht werden. Therapeutisch scheint Ascorbinsäure sinnvoll: Sie soll durch Reduktion von Cr^{6+} zu Cr^{3+} im Serum den Cr-Einbau in Erythrocyten verhindern.

– Tl läßt sich bei akuten Intoxikationen schnell (1 h) und mit hinreichender Genauigkeit im Serum und Urin bestimmen. Die zeitaufwendige Bestimmung im Haar dient nur noch einer Verlaufskontrolle (sofern noch Haare vorhanden sind!).

– Solange ungeklärt ist, wie sich die einzelnen Elemente auf die Kompartimente des Organismus verteilen, sollte nur aus zwingendem Grund (d. h. nicht nur in Gründen der Nachweisgrenzen einer Methode) von der Bestimmung aus Serum auf Vollblut ausgewichen werden. Gegebenenfalls sind dann selbstverständlich die hämatologischen Parameter (Hämatokrit, Erythrocytenzahl usw.) zu berücksichtigen. Eine Analyse aus Vollblut verbietet sich in allen Fällen, in denen klinisch relevante Veränderungen im Serum durch hohe Konzentrationen in den zellulären Bestandteilen überdeckt werden (Beispiel: Zn) oder in denen andere-Elemente, die im Vollblut in hoher Konzentration vorliegen (Beispiel: Fe) zu chemischen und/oder spektralen Interferenzen führen.

– Die normale, d. h. basale Schwermetallbelastung der Umwelt kann für viele Elemente noch nicht (oder nicht mehr?) zutreffend gemessen werden. Heutige „Normwerte“ müssen mit fortschreitender Verbesserung der Analytik überdacht werden.

– Der Gehalt von Nahrungsmitteln aus den Meeren an Schwermetallen scheint sich stark verändert zu haben: Früher vom Spurenanalytiker verpönte Fischkonserven scheinen wieder akzeptabel zu werden (Ausnahme: Muscheln sind nach wie vor stark belastet, was sicherlich standortbedingt an Flußmündungen erklärt werden kann).

Insgesamt herrschte unter den in Konstanz versammelten Fachleuten Einigkeit über die folgenden Punkte:

1. Für mehr als 2 Milliarden DM jährlich werden in der Bundesrepublik falsche Spurenelementanalysen erstellt. Verbesserung der Qualität ist dringend erforderlich!
2. Falsche Ergebnisse sind schädlicher als keine Ergebnisse!

HPLC-Wasser

Störungsfreie Trennungen,
lange Lebensdauer der Säulen,
frei von organischen Substanzen,
Schwebeteilchen kontrolliert.



Wasser 4218
für die Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie
Mol. Gew. 18,0

Baker Analyzed HPLC REAGENT

Garantiewerte:
UV-Absorption des größten eluierten Peaks bei 254 nm (au) max. 0,001
bei 220 nm (au) max. 0,01
max. 1 ppm
max. 2 ppm

Schwebeteilchen
Verdampfungsrückstand
• Erhalten auf einem HPLC-Chromatogramm mit reiner UV-VIS Detektor bei 254 nm, 0,05 µm, mit einem 10 µm I.C. 1) Säule, mobile Phase 25 cm x 4 mm 10 µm I.C. 1) Säule, mobile Phase: reiner Gradient von 100% Wasser bis 100% Acetonitril, Rate 1 ml/min, Druck 210-245 bar, 40 ml Probenvolumen bei 2,0 ml/min

Physikalische Daten:
Potenzial-Index 9,0
Löslichkeitgruppe 9

• Sieder. L. 8
• Chromatograph. 92.223.230.1974
• Haltbarkeit 12 Monate mindestens

Original Chromatogramm Lot 7318A

Baker Chemikalien · D-6080 Gross-Gerau
Tel. 06152-710371, Telex 04 191 113 nm, Postfach 1661

HPLC-Wasser von J.T. Baker ist garantiert frei von organischen Substanzen, der größte eluierte Peak bei 254 nm max. 0,001, Schwebestoffe sind auf max. 1 ppm, der Verdampfungsrückstand auf max. 2 ppm begrenzt. Flaschen und Verschlüsse sind besonders gereinigt. HPLC-Wasser ist unter Stickstoff abgefüllt. Sie können deshalb mit Baker Analyzed HPLC-Wasser ganz sicher sein, daß Ihr Analyseergebnis aus der Probe und nicht aus dem Wasser stammt.

Mehr Information über „Baker Analyzed“ HPLC-Reagenzien erhalten Sie kostenlos von Baker Chemikalien.

3. Richtig analysierte Kontrollproben beweisen lediglich, daß die betreffenden Kontrollproben richtig analysiert worden sind.
4. Der Analytiker muß Partner und nicht Knecht des Auftraggebers sein. Zum Analysenauftrag gehören präzise Fragestellung, umfassende Angaben über die Probe und die zur Interpretation erforderlichen zusätzlichen Daten.
5. Auch das modernste Analysengerät liefert nur „Meßwerte“. Für die Umsetzung in „Resultate“ und deren Richtigkeit ist der Analytiker persönlich verantwortlich.
6. Die automatisierte Erstellung, Erfassung und Verarbeitung von Meßsignalen zu Meßwerten rationalisiert zwar deren Produktion, verschleiert aber die bei der Analyse auftretenden Störeffekte.
7. Auch das neueste Analysengerät bedarf ständiger Kontrolle und Überwachung durch den Analytiker. Die Putzhilfe des Labors hat auch zu Reinigungszwecken am Gerät nichts zu suchen.
8. Den größten Aufwand erfordern Analysen, für die der Analytiker zwar instrumentell ausgerüstet ist, bei denen er aber bezüglich Element, Probenmaterial, Konzentration und Relevanz keine Erfahrung hat.

Alle Teilnehmer verließen das Colloquium mit der positiven Erkenntnis, etwas dazugelernt zu haben. Es wäre zu wünschen, diese Erkenntnis mehr als „nur“ 350 Fachleuten aus der erheblich höheren Zahl der Besitzer und Betreiber von Spurenelement-Analysengeräten zuteil werden zu lassen, zumal sich der Autor dieses Berichts als Laborarzt des ungenuten Gefühls nicht erwehren konnte, hier „ein Spuren-Element am Rande der Nachweisgrenze“ gewesen zu sein.

B. Ziegler

Postexpositionelle Immuntherapie und -prophylaxe der Hepatitis-B-Infektion bei Neugeborenen

Verschiedene Anfragen veranlassen uns, die Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer (veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt Heft 50 vom 14. 12. 84) im Wortlaut abzudrucken und eine Bekanntgabe der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt Heft 10 vom 8. 3. 1985) hinzuzufügen.

Vorbemerkungen

Alljährlich werden in der Bundesrepublik Deutschland etwa 3000 bis 6000 Neugeborene durch das Hepatitis-B-Virus gefährdet, wenn die Mutter zum Zeitpunkt der Geburt HBsAg-Trägerin ist (10, 11, 15). Die perinatale Infektion des Neugeborenen führt häufig zu chronischem Trägerstatus, möglicherweise mit nachfolgender frühkindlicher Zirrhose (2, 5, 11, 13, 15) oder – bei ca. 1 Prozent – zu einer letalen fulminanten Erkrankung in den ersten Lebensmonaten (6, 7, 8, 9). Die Zahl der jährlich durch das Hepatitis-B-Virus gefährdeten Neugeborenen liegt danach höher als beispielsweise die der jährlich neu entdeckten Phenylketonurien.

Durch passiv-aktive Immunisierung läßt sich, wenn auch nicht die Infektion, so doch mit großer Sicherheit die Erkrankung beziehungsweise ein chronischer Trägerstatus des Neugeborenen verhüten (4, 12, 14, 16). Damit wird eine systematische Fahndung nach HBsAg-positiven Schwangeren und die passiv-aktive Immunisierung der von ihnen entbundenen Neugeborenen zur ärztlichen Verpflichtung. Dieses Vorgehen wird auch bereits in anderen Ländern empfohlen (1).

1. Empfehlungen

Der Wissenschaftliche Beirat empfiehlt daher gemeinsam mit der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V. (DVV) die Untersuchung aller Schwangeren auf HBsAg in der 32. bis 36. Schwangerschaftswoche im Rahmen der Mutterschaftsvorsorgeuntersuchung – möglichst nahe dem Geburts termin – und bei Müttern mit positivem HBsAg-Nachweis die passiv-aktive Immunisierung der von ihnen entbundenen Neugeborenen.

2. Begründung

2.1 Die Untersuchung der Schwangeren auf HBsAg ist Voraussetzung für die Immunisierung exponierter Neugeborener, da HBsAg-positiv Schwangere unabhängig vom Vorliegen anderer Hepatitis-B-Virusmarker ihre Kinder in der Perinatalperiode infizieren können (11, 13, 15). Grundsätzlich sollten daher alle von HBsAg-positiven Müttern entbundenen Neugeborenen die Immunprophylaxe gegen Hepatitis B erhalten.

2.2 Zur postexpositionellen Prophylaxe der Hepatitis B ist die passiv-aktive Immunisierung des Neugeborenen das Verfahren der Wahl (12, 14, 16). Die Verabreichung von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) allein genügt nicht, da das Kind in ein Milieu geboren wurde, in dem es ständig dem Risiko einer Infektion mit Hepatitis-B-Virus ausgesetzt ist. Nur die simultane aktive Immunisierung induziert die Bildung eigener spezifischer Immunglobuline und sichert damit den Erfolg.

3. Vorgehen

3.1 Bei der HBsAg-Testung der Schwangeren:

Jeder vom Bundesamt für Sera und Impfstoffe (Paul-Ehrlich-Institut, Frankfurt) zugelassene Test mit einer ausreichenden Empfindlichkeit, d. h. mit dem etwa 5 ng/ml HBsAg nachzuweisen sind, kann verwendet werden. Die Schwangere mit positivem HBsAg-Befund sollte zur Abklärung ihres eigenen Gesundheitszustandes auf weitere Hepatitis-B-Virusmarker und Zeichen einer Lebererkrankung untersucht werden.

3.2 Bei der Immunisierung des Neugeborenen:

3.2.1 Alle in der Bundesrepublik Deutschland vom Bundesamt für Sera und Impfstoffe (Paul-Ehrlich-Institut, Frankfurt) zugelassenen Hepatitis-B-Immunglobuline und Impfstoffe können

verwendet werden. Da die Wirksamkeit der passiven Immunprophylaxe bei verspätetem Beginn sehr schnell abnimmt, sollte sie unmittelbar nach der Geburt erfolgen, am besten noch im Kreißsaal. Zur passiven Immunisierung werden 100 bis 200 Internationale Einheiten eines speziellen Immunglobulins (HBIG) verabreicht. Die derart passiv zugeführten HBs-Antikörper (Anti-HBs) beeinträchtigen den Erfolg der aktiven Immunisierung nicht, sie überbrücken das schutzlose Intervall bis zum Auftreten eigener HBs-Antikörper durch die aktive Immunisierung. Diese wird gleichzeitig mit der HBIG-Injektion an getrennter Injektionsstelle mit Hepatitis-B-Impfstoff (Dosierung nach Angaben des Herstellers) durchgeführt.

3.2.2 Während eine einmalige Verabreichung von Hepatitis-B-Immunglobulin beim Neugeborenen ausreichend ist, sofern simultan die aktive Immunisierung einsetzt, sollten die weiteren aktiven Immunisierungen entsprechend den Vorschriften des jeweiligen Impfstoff-Herstellers vorgenommen werden.

3.2.3 Nach Verabreichung der letzten Impfstoffdosis ist die Grundimmunisierung im Säuglingsalter beendet. Bei weiterbestehendem Hepatitis-B-Infektionsrisiko können spätere Auffrischimpfungen erforderlich sein.

3.2.4 Sofern ausnahmsweise eine passive Immunprophylaxe ohne die aktive Immunisierung erfolgt, ist ein gewisser Erfolg der Immunprophylaxe nur dann gewährleistet, wenn die Verabreichung von HBIG im dritten sowie im sechsten Lebensmonat wiederholt wird (anlässlich U4 und U5) (3, 4, 5, 13).

4. Umfang und Kosten der Maßnahmen

4.1 Jährlich kommen in der Bundesrepublik Deutschland etwa 500000 bis 600000 Kinder zur Welt. Demnach käme die Untersuchung auf HBsAg für maximal 600000 Schwangere in Frage. Die Kosten pro Test betragen für die RVO-Kassen derzeit ca. 25,- DM. Bei unveränderten Testkosten entstünde hieraus für die RVO-Kassen eine maximale Belastung von 600000 \times 25,- DM = 15 Millionen DM/Jahr. Die derzeit verfügbare Laborkapazität reicht zur Durchführung der Untersuchungen aus.

4.2 Etwa 3000 bis 6000 Frauen dürften voraussichtlich HBsAg-positiv sein (ca. 0,5 bis 1,0 Prozent) (11, 15). Die simultane passiv-aktive Immunprophylaxe müßte demzufolge bei einer gleichen Zahl von Neugeborenen durchgeführt werden; denn ohne die Prophylaxe ist damit zu rechnen, daß eine große Anzahl dieser Kinder an einer Hepatitis-B-Virus-Infektion erkrankt und nicht selten zu chronischen Virusträgern wird (10, 11, 13, 15). Die Kosten der Immunprophylaxe bei 3000 bis 6000 Neugeborenen pro Jahr fallen gegenüber denen des HBsAg-Screenings der Schwangeren kaum ins Gewicht.

5. Schlußbemerkung

Der Wissenschaftliche Beirat hat sich nach reiflicher Abwägung der Kosten und des gesundheitlichen Nutzens zur Empfehlung dieser Präventivmaßnahmen entschlossen, obwohl sie den Haushalt der RVO-Kassen zusätzlich belasten. Denn den jährlichen Aufwendungen für das Schwangeren-Screening auf HBsAg und für die Immunisierung der exponierten Neugeborenen steht ein erheblicher – wenn auch zahlenmäßig nicht exakt erfaßbarer – und präventivmedizinischer, humanitärer und ökonomischer Nutzen gegenüber; die Vermeidung von jährlich mehreren tausend perinatalen Hepatitis-B-Infektionen mit ihren potentiellen Folgen: fulminante, letale Hepatitis (6, 7, 8, 9), frühkindliche Leberzirrhose (2, 5, 11, 13, 15) mit chronischer Behandlungs- und Pflegebedürftigkeit bei verkürzter Lebenserwartung und – am häufigsten – die Entwicklung eines chronischen Trägerstatus als Infektionsquelle in Kindergarten, Schule, privatem und späterem beruflichen Leben (2).

Zur Einführung und Prüfung der Effizienz der empfohlenen Maßnahmen bieten sich die Durchführung eines regionalen oder auf die Angehörigen bestimmter beruflicher und ethnischer Risikogruppen mit erhöhter Hepatitis-B-Exposition und -Inzidenz (1) beschränkter Pilotprogramms an. Dies wäre zugleich ein Beitrag zur Verbesserung ihrer medizinischen Versorgung. Einer späteren bundesweiten Einführung würden Verhandlungen zwischen den RVO-Kassen und den Herstellern der HBsAg-Testmaterialien über eine dem zu erwartenden Mehrverbrauch angepaßte Preisreduktion voranzugehen haben.

Literatur

(1) Advisory Committee Immunization Practices: Postexposure Prophylaxis of Hepatitis B. MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) 33 (1984) 285-299 - (2) Alter, H. J.: The infectivity of the healthy hepatitis B surface antigen carrier. In: Bianchi, L., W. Gerok, K. Sicking, G. A. Stalder (Eds.): Virus and the liver. Falksymposium 28, MTP-Press Ltd., Lancaster (1980) 261-266 - (3) Beasley, R. P., C.-C. Lin, K. Y. Wang, F.-J. Hsieh, L.-Y. Hwang, C. E. Stevens, T.-S. Sun, W. Szmuness: Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet II (1981) 388-393 - (4) Beasley, R. P., G. C. Lee, C. H. Roan, L. Y. Hwang, C. C. Lan, F. Y. Huang, C. L. Chen: Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet II (1983) 1099-1102 - (5) Brossard, Y.: La transmission des virus de l'hépatite de la mère a son foetus ou a son nouveau-né. Possibilités actuelles de prévention. Ann. Pédiat. 29 (1982) 457-466 - (6) Bubenzer, J., R. Joosten: Fulminante Hepatitis B bei asymptomatischer HBsAg-positiver Mutter. Med. Welt 29 (1978) 399-403 - (7) Dupuy, J. M., D. Frommel, D. Alagille: Severe viral hepatitis type B in infancy. Lancet I (1975) 191-194 - (8) Fawaz, K. A., G. F. Grady, M. M. Kaplan, S. S. Gellis: Repetitive maternal-fetal transmission of fetal hepatitis B. New Engl. J. Med. 293 (1975) 1357-1359 - (9) Feist, D.: Umfrage unter den Kinderkliniken der Bundesrepublik Deutschland über das Vorkommen der fulminanten Hepatitis B im Säuglingsalter. Rundschreiben der Univ.-Kinderklinik Heidelberg v. 11. 4. 1984 - (10) Joosten, R., K. H. Stürner: Hepatitis B-Infektion des Neugeborenen durch seine scheinbar gesunde Mutter. Med. Klin. 75 (1980) 223-224 - (11) Müller, R., S. Sipos, H. Willers, K. W. Knocke, W. Höpken: Perinatale Hepatitis B-Virus-Infektion durch HBsAg-Träger-Mütter. Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 146-148 - (12) Rosendahl, C., F. Deinhardt, I. Tichmann, C. P. Bauer: Hepatitis B-Schutzimpfung (passiv/aktiv) von Neugeborenen. In: Deinhardt, F., und H. Spiess (Hrsg.): Impfung gegen Hepatitis B: Erfahrungen 10 Monate nach der Zulassung und Voraussage für die Zukunft. Med. Verlagsgesellschaft Marburg/Lahn 1984 55-61 - (13) Stevens, C. E., W. Szmuness: Vertical transmission of hepatitis B and neonatal hepatitis B. In: Bianchi, L., W. Gerok, K. Sicking, G. A. Stalder: Virus and the liver. Falksymposium 28, MTP-Press Ltd., Lancaster (1980) 285-291 - (14) Tada, H., M. Yanagida, J. Mishina, T. Fujii, K. Baba, S. Ishikawa, S. Aihara, F. Tsuda, Y. Miyakawa, M. Mayumi: Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Pediatrics 70 (1982) 613-619 - (15) Thomssen, R., J. Ronge, U. Böttcher, G. Bandlow, K. Legler, W. Gerlach: Diagnostik und Prävention prä- und perinatale Hepatitis B-Infektionen. In: Spiess, H. (Hrsg.): Der pränatale und perinatale Virusinfekt. Med. Verlagsgesellschaft Marburg/Lahn 1981, 145-154 - (16) Wong, V. C. W., H. W. Reesink, H. M. Ip, P. N. Lelie, E. E. Reerink-Brongers, C. Y. Yeung, H. K. Ma: Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of Hepatitis B-Vaccine and Hepatitis B-Immunglobulin. Lancet I (1981) 921-926

Mitglieder der Kommission:

Prof. Dr. F. Deinhardt, München; Prof. Dr. D. Feist, Heidelberg; Prof. Dr. Dr. h.c., Dipl.-Chem. R. Haas, Kempten; Prof. Dr. G. Maass, Münster; Prof. Dr. R. Müller, Hannover; Prof. Dr. H. A. Stickl, München; Prof. Dr. K.-H. Wulf, Würzburg; Prof. Dr. H. P. Wolff, München

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Hinweise zur Untersuchung auf Hepatitis B bei Schwangeren im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge und Schutzimpfung von Neugeborenen Hepatitis-B-positiver Mütter

Im DEUTSCHEN ÄRZTEBLATT, Heft 50/1984, wurde eine Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer zur „postexpositionellen Immuntherapie und -prophylaxe der Hepatitis-B-Infektion bei Neugeborenen“ veröffentlicht. Voraussetzung für die Durchführung der genannten Impfung ist die Identifikation der Schwangeren als potentielle Infektionsquelle für das Kind. Der Wissenschaftliche Beirat empfiehlt deshalb die Untersuchung der Schwangeren auf HBsAg in der 32. bis 36. Schwangerschaftswoche im Rahmen der Mutterschaftsvorsorgeuntersuchungen.

In der Empfehlung wird leider nicht berücksichtigt, daß für den Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung eine allgemeine Untersuchung aller Schwangeren auf HBsAg nach den Richt-

Störungsfreie HPLC



zuverlässige Trennungen
hohe Reproduzierbarkeit
lange Lebensdauer der Säulen

8143

Acetonitril

für die Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie
Mol. Gew. 41,1

CH₃CN

Baker Analyzed HPLC REAGENT

Original-Chargen-Analyse Nr. 002193	100,0%
Gehalt (CH ₃ CN) durch GC, um H ₂ O korrigiert	0,051
UV-Absorption (1,00 cm Küvette gegen Wasser)	0,010
bei 200 nm	< 0,002
bei 220 nm	< 0,002
bei 254 nm	189 nm
bei 280 nm	0,8 ppm
UV cut-off	
Verdampfungsdruckstand	0,2 ppb
Fluoreszenz-Spurenverunreinigungen (als Chinin-Base) gemessen bei 450 nm	0,7 ppb
gemessen am Emissionsmaximum für Lösemittelverunreinigung	1,343
Wasser (H ₂ O) durch Karl Fischer Titration	0,65
Brechungsindex 1) 20°	0,788
Physikalische Daten	6,2
Eukroper Wert (auf Al ₂ O ₃) ²⁾	6
Dichte (g/ml) bei 20° C	
"Polarität"	
Lösemittelgruppe ³⁾	

Baker Chemikalien · D-6080 Gross-Gerau
 Tel. 061 52-710371, Telex 04 191 113 nm, Postfach 1661

Die hohe, garantierte Reinheit und das zusätzliche Analysen-Zertifikat auf jedem Flaschenetikett sind ein doppelter Qualitätsbeweis.

Sie können deshalb mit „Baker Analyzed“ HPLC-Lösemitteln ganz sicher sein, daß Ihr Analyseergebnis aus der Probe und nicht aus dem Reagenz stammt.

Mehr Informationen von Baker Chemikalien Postfach 1661 · 6080 Groß-Gerau

linien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung – den sogenannten „Mutterschafts-Richtlinien“ – zur Zeit nicht vorgesehen ist.

Nach diesen Richtlinien ist es zwar durchaus angezeigt, eine serologische Untersuchung auf latente Infektionskrankheiten bei entsprechend begründetem Verdacht (siehe Allgemeines Nr. 7c) – also auch auf Hepatitis B – durchzuführen. Ein Screening auf Hepatitis B bei symptomlosen und scheinbar gesunden Schwangeren ist jedoch nicht vorgesehen. Ob und gegebenenfalls in welchem Umfang ein solches Screening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen durchgeführt werden kann, muß also zunächst im Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen beraten und entschieden werden.

Nachdem die Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates vorlag, hat der zuständige Arbeitsausschuß des Bundesausschusses die Beratungen zu diesem Thema aufgenommen. Er sah sich jedoch zunächst nicht in der Lage, die notwendigen Entscheidungen zu treffen, weil der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer selbst die Durchführung eines Pilotprogramms vor einer Einführung des HBsAg-Screenings in Erwägung gezogen hat. Die Mitglieder des Arbeitsausschusses des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen sahen sich gezwungen, vor der Fortsetzung der Beratungen die mit einem Pilotprogramm zusammenhängenden Fragen näher zu erörtern. Dabei wird auch eine Antwort erwartet, ob das Screening auf bestimmte, noch näher zu definierende Risikogruppen beschränkt werden kann und auf welche Weise Daten für eine Kosten-Nutzen-Analyse des Screenings gefunden werden können.

Bis zur endgültigen Klärung dieser Fragen ist somit die Untersuchung ohne das Vorliegen konkreter Verdachtsmomente zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen nicht zulässig. Der Arzt sollte allerdings verstärkt darauf achten, ob sich aus anamnestischen Daten oder dem klinischen Befund Hinweise auf eine durchgemachte oder bestehende Hepatitis B ergeben.

An Schwangeren, bei denen der begründete Verdacht auf latente Hepatitis B gegeben ist, kann die Untersuchung auf HBsAg als Leistung der Mutterschaftsvorsorge durchgeführt und über Mutterschaftsvorsorge abgerechnet werden. Ein begründeter Verdacht auf latente Hepatitis-B-Infektion kann z.B. bei Schwangeren gegeben sein, die dem Personenkreis angehören, welcher im Merkblatt Nr. 20 der Kassenzentralen Bundesvereinigung vom Juni 1983 über „Verhütung und Bekämpfung der Virushepatitis“ als Gruppe mit hohem Infektionsrisiko bezeichnet worden ist oder die Sexualpartner dieser Personen (siehe Tabelle).

Ist das Ergebnis positiv, so ist eine Schutzimpfung des Neugeborenen nach der Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer angezeigt. In diesen Fällen soll die Schutzimpfung als Maßnahme der Krankenbehandlung durchgeführt und über einen entsprechenden Behandlungsausweis (Krankenschein oder Überweisungsschein) abgerechnet werden.

Personen, bei denen ein besonderes Infektionsrisiko für Hepatitis B besteht:

1. Dialysepatienten
2. Patienten, denen häufig Blut oder Blutbestandteile übertragen werden
3. Patienten vor ausgedehnten chirurgischen Eingriffen (z.B. unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine)
4. Patienten in psychiatrischen Anstalten oder vergleichbaren Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte oder Verhaltensgestörte mit erhöhtem Auftreten von Hepatitis-B-Infektionen
5. Neugeborene Hepatitis-B-Virus-positiver Mütter
6. Personen, die regelmäßigen engen körperlichen Kontakt (wie er z.B. zwischen Familienmitgliedern üblich ist) mit Hepatitis-B-Virus-positiven (HBsAg oder HBsAg und HBeAg) Personen haben
7. Personen im medizinischen und zahnmedizinischen Tätigkeitsbereich einschließlich derer in psychiatrischen Anstalten, die besonders infektionsgefährdet sind. In besonderem Maße sind folgende Personenkreise der Gefahr einer Hepatitis B als Berufskrankheit ausgesetzt:
 - a) Beschäftigte, die bei ihrer Arbeit Kontakt mit Blut, Serum, Gewebsflüssigkeit usw. haben, z.B. beim Blutabnehmen, beim Verbandwechsel, bei medizinischen Laboratoriumsarbeiten.
 - b) Beschäftigte, die Reinigungstätigkeiten ausführen, können ebenfalls gefährdet sein, wenn sie kontaminierte Gegenstände reinigen oder entsorgen, die nicht wirksam desinfiziert sind.
 - c) Beschäftigte in Arbeitsbereichen, und zwar unabhängig vom Kontakt gemäß a) oder b), in denen ein besonders hohes Hepatitisrisiko besteht, z.B.
 - ▶ Dialysestation (alle Beschäftigten)
 - ▶ medizinische Laboratorien (alle Beschäftigten)
 - ▶ OP-Einrichtungen (Behandlungs- und Pflegepersonal)
 - ▶ Intensivstationen (Behandlungs- und Pflegepersonal)
 - ▶ Infektionsabteilungen (Behandlungs- und Pflegepersonal)
8. Besondere Risikogruppen wie z.B. Partner bei der Durchführung von Heimdialyse. Personen mit häufigem Wechsel der Sexualpartner, Drogenabhängige, länger einsitzende Strafgefangene in Strafvollzugsanstalten mit erhöhter Häufigkeit von Hepatitis-B-Erkrankungen und Reisende in Hepatitis-B-Endemiegebiete (z.B. Urlaubsgebiete in Afrika und Südostasien), bei denen ein enger Kontakt zur einheimischen Bevölkerung zu erwarten ist.

Besorgniserregende Zunahme von Schilddrüsenerkrankungen?

ARTZLICHE PRAXISGEMEINSCHAFT



REUTLINGEN

18. April 1985

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,

der SMAC ist bereits voll ausgelastet. Die Profile sind offenbar sehr beliebt. Die Anforderungen für Schilddrüsen-Teste liegen um mehr als 100 Prozent höher als vorkalkuliert. T4 und TSH laufen methodisch sehr zuverlässig. Mit T3 gibt es noch Datenprobleme hinsichtlich des oberen Normwertes.

Die EDV ist schließlich "überlaufen" wegen Datenflut und erhöhter Zahl der Proben (Laborstarkord am 16.4.1985: 1250 Einsendungen!). Deshalb erhitzen Sie an einzelnen Tagen verschiedene Ergebnissätze anstelle des gewohnten EDV-Ergebnis-Ausdruckes. Wahrscheinlich wird kommende Woche die Kapazität der EDV erhöht und damit das Problem vom Tische sein.

Würden Sie bitte Ihren Angestellten folgendes sagen:

1. Es sollen alle Anforderungen für Einzelparameter aus dem Greiner-/SMAC-Programm in Greiner-Röhrchen geschickt werden. Dafür genügen dann auch geringere Serumengen (wie bis Ende 3/85).
2. In Transportröhrchen mit bar-code sollen nur Anforderungen für SMAC-Profil geschickt werden. Wichtig dabei ist, daß der bar-code-Kleber genau 2 - 3 mm oberhalb Unterrand des Röhrchens aufgeklebt und seine Oberfläche nicht unnötig mit den Fingern berührt wird. Bitte so aufkleben, daß die Zahl rechts oder links seitlich steht, nicht oben quer.
Für SMAC-Profil benötigen wir 3 cc Serum.

Für Sie selbst zwei Informationen:

1. Fortbildungsveranstaltung für alle Mitglieder des ZL am Mittwoch, den 15. Mai 1985, 20.15 Uhr, im Ärztehaus Tübingen über die diagnostischen Möglichkeiten, die unser Schilddrüsenhormon-Programm bietet. Referent und Diskussionspartner ist Prof. Seif, Med. Poliklinik Tübingen, der die dortige Schilddrüsen-Ambulanz seit 10 Jahren leitet. Es ist vereinbart, daß nicht über die seltenen Schilddrüsen-Probleme der Spezial-Ambulanzen, sondern über unser typisches Krankengut an Struma-Patienten gesprochen wird.
2. Damit es kein böses Erwachen mit der Quartalsabrechnung 2/85 gibt, beachten Sie bitte, daß mit Sicherheit die Prüfausschüsse der KV aufmerksam werden, wenn Sie häufig mehr als 5 oder 6 Parameter aus dem SMAC-Profil abrechnen.

Mit kollegialen Grüßen,

P.S. Die Damen arbeiten zur Zeit bis zum Umfallen. Seien Sie nett mit ihnen.

(Dr. Kühn)

Mitteilungen

Neuer Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie

Die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie wählten auf einer Mitgliederversammlung am 10. Mai 1985 während ihres 12. Symposiums auf Schloß Reinsburg einen neuen Vorstand, der sich wie folgt zusammensetzt:

1. Vorsitzender: Prof. Dr. med. Werner Lang, München,
 2. Vorsitzender und Geschäftsführer: Dr. med. Ernst Holzer, München,
 - Schatzmeister: Prof. Dr. med. Helmut Stickl, München,
- weitere Vorstandsmitglieder:

Prof. Dr. med. Rudolf Ackermann, Köln,
Frau Prof. Dr. med. Meta Alexander, Berlin.

Referenzseren für Antikörperteste auf Parasiten beim Menschen

Auf Anregung des Bundesgesundheitsamtes bzw. der „Arbeitsgruppe Immundiagnostik“ hat das Fachgebiet Klinische Parasitologie des Bundesgesundheitsamtes

Referenzseren hergestellt, die dazu beitragen sollen, Antikörperteste auf Parasiten beim Menschen zu vereinheitlichen und vergleichbar zu machen. Lieferbar sind Referenzseren für:

Echinokokkose, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Entamoeba histolytica*, in Vorbereitung sind Referenzseren für Leishmaniose und Malaria.

Auskunft erteilt das Robert-Koch-Institut des Bundesgesundheitsamtes, Fachgebiet Klinische Parasitologie, D-1000 Berlin 65, Nordufer 20, Tel. 030/4503-1, Telex 0184016.

Referenzserum für Toxoplasmose, hergestellt nach den Empfehlungen der BGA-Kommission Toxoplasmose, kann bezogen werden vom Institut für Parasitologie der Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 5300 Bonn 1, Tel. 0228/19-1.

Hepatitis B-Booster-Impfung nach Grundimmunisierung

Grob et al. (Zürich) empfehlen den Termin zur Nachboosterung von der Höhe des Impftiters ca. einen Monat nach der letzten von drei initialen H-B-Vax-Injektionen abhängig zu machen. Bei einem Anti-HBs von 10–99 mIE/ml empfehlen sie eine Wiederimpfung nach 3–6 Monaten, bei 100–499 mIE/ml nach 2–3 Jahren, bei 500–1499 mIE/ml nach 3–4 Jahren und bei über 1500 mIE/ml nach 4–5 Jahren.

[Schweiz. med. Wschr. 115, 394 (1985)].

Preisverleihungen

Felix-Hoppe-Seyler-Preis 1984

Die Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin e.V. hat auf ihrem Kongreß am 28. April 1985 in Hamburg den ersten Felix-Hoppe-Seyler-Preis an Prof. Dr. med. habil. **Hartwig W. Bauer** in Anerkennung seiner hervorragenden wissenschaftlichen Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Laboratoriumsmedizin für die Arbeit „Die immunchemische Bestimmung der Prostata-spezifischen sauren Prostata-Phosphatase (EC 3.1.3.2.) und deren klinische Wertigkeit beim Prostatacarcinom“ verliehen.

Ludolph-Brauer-Preis 1985

Dr. med. **Peter Kern**, Mitarbeiter der Klinischen Abteilung des Bernhard-Nocht-Instituts für Schiffs- und Tropenkrankheiten (Tropeninstitut), Hamburg, hat im Februar d.J. den von der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin verliehenen Ludolph-Brauer-Preis 1985 für die Arbeit „Differenzierung myeloischer Vorläuferzellen in vitro bei Patienten mit Eosinophilie“ erhalten.

Hugo Schottmüller-Preis 1984

Zu Beginn des 12. Symposiums der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, das vom 8. bis 11. Mai 1985 auf Schloß Reisenburg stattfand, wurde der Hugo Schottmüller-Preis 1984 verliehen. Der Preis ging zu gleichen

Teilen an Dr. med. habil. **Gerhard Armin Dette** für seine Arbeit „Untersuchungen zur Bindung, Verteilung und Wirksamkeit von Antibiotika – dargestellt am Beispiel des Makrolides Erythromycin“ und an Priv.-Doz. Dr. med. **Eckhard Schulz** für die Arbeit „Wirkungsvergleich von Cephalosporinen in vitro und im Tierversuch: Übertragbarkeit und therapeutische Wertigkeit von Aktivitätsparametern“.

Personalien

Die Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin e.V. hat auf ihrer Mitgliederversammlung am 29. April 1985 in Hamburg die Ehrenmitgliedschaft an Dr. med. **Jürgen Führ** und Prof. Dr. med. **Richard Merten** verliehen.

Priv.-Doz. Dr. phil. **Peter Erb** (Basel) wurde zum Extraordinarius für Mikrobiologie und Immunologie ernannt.

Frau Priv.-Doz. Dr. **Roswita Müller** (Tübingen) hat die Leitung des Histokompatibilitätslabors in der Immunhämatologie und Transfusionsmedizin der Med. Hochschule Hannover übernommen.

Prof. Dr. **Diethard Gemsa** (Hannover) hat den Ruf auf die C3-Professur für Immunologie und die damit verbundene Abteilungsleitung an der Universität Marburg angenommen.

Prof. Dr. **Erhard Pfeiffer** (Mainz) hat den Ruf auf eine C4-Professur für Hygiene an der Universität Hamburg angenommen.

Privatdozentin Dr. **Christina Krasemann** wurde zum außerplanmäßigen Professor für medizinische Mikrobiologie an der Universität Bonn ernannt.

Aus Österreich

Ausschreibung des Förderungspreises der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Chemie

Der von Austro-Merck, Wien, gestiftete und mit öS 40000,- dotierte Förderungspreis der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Chemie wird für das Jahr 1985 ausgeschrieben. Es können eine oder mehrere Arbeiten aus allen Bereichen der Laboratoriumsmedizin, deren Schwerpunkt auf dem Gebiet der Klinischen Chemie, Klinischen Biochemie oder Klinischen Pathobiochemie liegt, eingereicht werden, die in der Zeit vom 1. Jänner 1983 und 31. Dezember 1984 publiziert oder zur Publikation angenommen wurden und noch nicht anderweitig ausgezeichnet wurden.

Die Einrichtung ist österreichischen Staatsbürgern oder Personen, die ihren ständigen Wohnsitz in Österreich haben und das 40. Lebensjahr noch nicht überschritten haben, vorbehalten.

Die Einreichung von Gemeinschaftsarbeiten ist möglich, nur muß in diesem Falle bekanntgegeben werden, welcher der Autoren den Preis empfangen soll.

Die Einreichung muß bis spätestens 1. Oktober 1985 in dreifacher Ausfertigung an den Präsidenten der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Chemie, Prof. Dr. H. Grunicke, Institut für med. Chemie und Biochemie, Fritz-Pregl-Straße 3/VI, A-6020 Innsbruck, erfolgen.

Atomabsorptionsspektrometrie (AAS)

Aufbau von Atomabsorptionsspektrometern

DIN 51 401, Teil 2
Entwurf April 1985

Diese Norm, die mit DIN 51 401, Teil 1/12. 83 als Ersatz für die im Januar 1984 zurückgezogene Norm DIN 51 401/05. 73 vorgesehen ist, beschreibt den Aufbau von Atomabsorptionsspektrometern, die zum Nachweis von Elementen und zur Bestimmung von Gehalt und Menge dieser Elemente durch Messen der atomaren Absorption optischer Strahlung eingesetzt werden. Unterteilt ist der Inhalt in Primärstrahlungsteil, Strahlungsführung, Spektralapparat, Einrichtungen zur Untergrundkompensation, Signalverarbeitung, Meßwertausgabe und -verarbeitung, Atomisierungssystem und Automation.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf werden erbeten an den Normenausschuß Materialprüfung (NMP) im DIN, Burggrafenstraße 4-10, 1000 Berlin 30. Einsprüche sind möglich bis zum 31. Juli 1985.

Leserzuschriften

Quo vadis Labormedizin

Stellungnahme zum Leserbrief 9: BDL 39 (1985)

Daß von Betreibern einer Laborgemeinschaft die Feststellungen Haucks bestritten werden, ist ihr legitimes Recht, wenn die Beanstandungen auch den Tatsachen entsprechen. Dazu seien noch einige Anmerkungen erlaubt.

Wenn Herr Böhler meint, das Wehklagen der Laborärzte über den Verlust von zwei oder drei Parametern (gemeint sind wohl Analysenbestandteile) sei übertrieben, so könnte dem zugestimmt werden, wenn der Sachverhalt stimmte. Er stimmt aber nicht, da nur weniger als 10% aller Laborleistungen von Laborärzten abgerechnet werden [Fenner; Arzt und Wirtschaft 4 S. 18/5 S. 18 (1979)]. Es kann wohl niemand bestreiten, daß dadurch ein ganzes Gebiet in seiner Existenz gefährdet ist. Herr Böhler ist auch die Begründung schuldig geblieben, welche Vorteile Laborgemeinschaften gegenüber einer Fachpraxis haben. Daß, wie im geschilderten Fall, die nächste Laborpraxis 70 km entfernt ist, ist doch wohl ein Zeichen dafür, daß sich eine Niederlassung wegen der Laborgemeinschaften nicht lohnt. Zumindest könnte dieses Argument nicht in den Städten gelten. Wenn das als eine gewisse „Selbsthilfe“ angesehen wird, so könnte ja auch ein HNO-Arzt die Augenheilkunde mit übernehmen, weil weit und breit kein Augenarzt zu finden ist. Wenn dieses als absurd bezeichnet wird, trifft es für die Laborgemeinschaften genauso zu. Die Behauptung, daß Laborpraxen grundsätzlich auf den Postweg angewiesen sind, Laborgemeinschaften dagegen nicht, kann wohl auch nur als fadenscheinig angesehen werden. Was gibt es noch für Vorteile, die eine Laborgemeinschaft rechtfertigen könnten? Wird dort qualifizierter gearbeitet? Besteht dort mehr Fachkunde? Geht es schneller? Oder ist es doch der Preis?

Nach der RVO [§ 368 n (8)] haben die KVen darauf hinzuwirken, daß medizinisch-technische Leistungen wirtschaftlich erbracht werden. Zu diesem Zweck können medizinisch-technische Großgeräte in Gemeinschaftseinrichtungen benutzt werden. Sehen wir einmal davon

ab, daß für Laboruntersuchungen keine Großgeräte benötigt werden, muß doch gefragt werden, für wen diese Wirtschaftlichkeit erbracht werden soll. Der Gesetzgeber hat sicher den Kostenträger gemeint. Uns liegen jedoch Beispiele vor, die etwas anderes vermuten lassen. So wird von einer Institution, die sich auch Laborgemeinschaft nennt, ein „Profil“ von 19 Bestimmungen für DM 15,80 (die Preise mögen nicht mehr aktuell sein) angeboten. Als Einzelberechnung nach der Preisliste würden diese Untersuchungen DM 71,65 kosten. Ein Rabatt von fast 80%! Obwohl Rabatte nach der Berufsordnung nicht zulässig sind, so regen sie doch an! Es kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, daß solche Selbstzuweisungen nicht uninteressant sind. Nochmal: wem nützt dieser Vorteil etwas? Dem Patienten, dem Kostenträger?

Herr Böhler rühmt sich auch, daß er Untersuchungen wie T3, T4 und TBK durchführen kann. Auch hier muß die Frage gestellt werden, welchen Vorteil ein Patient davon hat, wenn diese Untersuchungen in Laborgemeinschaften durchgeführt werden. Hormonbestimmungen gehören zu den schwierigsten Laboruntersuchungen, die selbst für ausgewachsene Laborärzte nicht immer unproblematisch sind. Liegt hier nicht eine gewisse Unbefangenheit vor, wenn Laborgemeinschaften meinen, es genauso gut zu können? Wenn nun auch noch enzymimmunologische Methoden verwendet werden, müssen doch ernste Bedenken angemeldet werden. Ein in der Endokrinologie erfahrener Laborarzt verantwortet die Durchführung dieser Verfahren z.Zt. nur dann, wenn er jederzeit in der Lage ist, diese mit bewährten Referenzmethoden zu vergleichen. Kann das eine Laborgemeinschaft? Wie erkennen diese Störungen durch unspezifische Bindungen, durch schlechte Reproduzierbarkeit der Standardkurven, durch die Matrixabhängigkeit der Kontrollproben? Es muß doch einen Grund haben, warum sich Laborgemeinschaften damit befassen, was selbst einem Fachmann Schwierigkeiten bereitet. Offenbar ist die Problematik dieser Methoden nicht bekannt, sonst könnte man sich nicht so unbefangen in Gefahr begeben. Wenn wirklich keine Konkurrenz zu den Laborärzten angestrebt ist, dann kann man auch keinen Wert darauf legen, diese auszuschalten, und zwar mit allen Mitteln.

Dr. med. Wolfgang Schütz
Zentrallaboratorium/Auguste Viktoria-Krankenhaus
Rubensstraße 125
D-1000 Berlin 41

Eingegangene Bücher

Infektionen bei Schwangeren und ihren Neugeborenen. Von W. Ehrengut. Bücherei des Pädiaters, Band 87. XII, 156 Seiten, 17 Abb., 22 Tab., kartoniert. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1984, ISBN 3-432-94181-1, DM 49,00.

Der Beruf des Arztes in der Bundesrepublik Deutschland. Von M. Arnold, H.-P. Brauer, J. F. V. Deneke und E. Fiedler. 2. Auflage, 240 Seiten brosch., 33 Abb., 15 Tab. Deutsche Ärzte-Verlag GmbH, Köln-Lövenich 1984. ISBN 3-7691-0851-9. DM 19,80.

Immunprophylaxe der Hepatitis B - 1984. Bericht von der Tagung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. in Verbindung mit dem Deutschen Grünen Kreuz München 1984. Herausgegeben von F. Deinhardt und H. Spiess, 67 Seiten, brosch., Medizinische Verlagsgemeinschaft mbH, Marburg/Lahn. ISBN 3-921320-07-0.

Der Mogelfaktor: Die Wissenschaftler und die Wahrheit von A. Fölsing. 1. Auflage, 183 Seiten, gebunden. Verlag Rasch und Röhring, Hamburg. ISBN 3-89136-007-X, DM 24,-.

Tagungen

Karlsruhe: 1. bis 4. Juli 1985 – 45. Grundkurs im Strahlenschutz für Ärzte

Auskunft: Kernforschungszentrum Karlsruhe, Schule für Kerntechnik, Postfach 3640, 7500 Karlsruhe 1

Edinburgh (Schottland): 1. bis 5. Juli 1985 – HPLC '85 – 9. Internationales Symposium über Säulen-Chromatographie

Auskunft: 9th ISCLC Secretariat, CEP Consultants Ltd., 26 Albany Street, Edinburgh EH1 3QH, Schottland

Reading/England: 8. bis 13. September 1985 – Summer Schools in Pathobiology: Clinical Chemistry '85 – An Advanced Course

Auskunft: Dr. D. A. L. Shepherd, Dept. of Physiology & Biochemistry, P.O. Box 226, Univ., Whiteknights, GB-Reading RG6 2AJ

Linz (Österreich): 25. bis 27. September 1985 – Chemietage 1985, 4. LAVAC 1985 – Fachausstellung für Laboratoriumstechnik, Analytik, Verfahrenstechnik und Automaten in der Chemie.

Auskunft: Media Consult Werbe- und Ausstellungsges. mbH., Andergasse 10, A-1170 Wien, Tel.: 0222/468601, 454902.

Istanbul (Türkei): 25. bis 28. September 1985 – 4th Danube-Symposium on Thrombosis and Haemostasis.

Themen: Hyperlipidämie / Atherosklerose und Gerinnung / Abnorme Thrombozytenfunktion / Niedermolekulares Heparin (Thrombosestudien).

Auskunft: Prof. Dr. H. Vinazzer, Untere Donaulände 12, A-4020 Linz, Tel.: 0043/732-272697 und VIP Tourism Pirncioglu Inc. Cumhuriyet Cad. 269/2, Harbiye-Istanbul-Turkey, Tel.: 141 65 14.

Mannheim: 25. bis 28. September 1985 – Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie.

Themen: Klinische Toxikologie / Klinische Chemie der Nebenschilddrüse / Hämostase und Schock / Zelloberflächenmarker in der Hämatologie / Klinische Chemie und Krankheitsfrüherkennung.

Auskunft: Prof. Dr. R. Kattermann, Klinisch-Chemisches Institut, Klinikum Mannheim der Univ. Heidelberg, Postfach 23, 6800 Mannheim 1, Tel.: 0621/3832521 o. 3832222.

Frankfurt: 26. bis 28. September 1985 – Veranstaltungen des Instituts für angewandte Chromatographie.

Themen: Contemporary HPLC: Advanced methods and applications.

Auskunft: Dr. I. Molnar, Inst. für angewandte Chromatographie, Blücherstr. 22, 1000 Berlin 61, Tel.: 030/6918505.

Marburg: 26. bis 28. September 1985 – Symposium der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie.

Themen: Thrombozytenpräparation, -lagerung und -transfusion; Granulozytenfunktion / „Aktuelle Stunde“ über AIDS, CMV, Hepatitis, Auto-transfusion.

Auskunft: Dr. Stangel, Med. Hochschule Hannover, Blutbank-Immunhämatologie – Transfusionsmedizin, Konstanty-Gutschow-Str. 8, 3000 Hannover 61, Tel.: 0511/532-2084 u. Prof. Dr. V. Kretschmer, Abt. f. Transfusionsmedizin u. Gerinnungsphysiologie, Biegenstr. 12, 3550 Marburg, Tel.: 06421/284490.

Cordoba (Spanien): 27. bis 28. September 1985 – International Symposium on Mycobacteria of Clinical Interest.

Themen: Immunopathology of Leprosy and Tuberculosis / Modern methods of rapid diagnosis of Tuberculosis / Human Mycobacteriosis / Actual therapies of Tuberculosis and Leprosy / Experimental chemotherapy of new antimicrobial agents / Modern automatized systems in Mycobacteriology / New knowledge about M. leprae.

Auskunft: Prof. M. Casal, Dept. of Microbiology, School of Medicine, E-Cordoba-4, Tel.: 957/298099.

Hohenheim: 27. bis 28. September 1985 – 8. Hohenheimer Magnesium Symposium.

Auskunft: Gesellschaft f. Magnesiumforschung e.V., Dr. J. Helbig, Traubinger Str. 47, Postfach 1256, 8132 Tutzing.

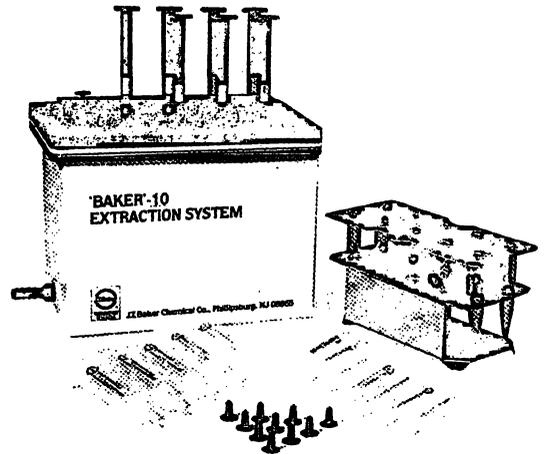
New Orleans, Louisiana (U.S.A.): 29. September bis 1. Oktober 1985 – 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

Auskunft: Meetings Department, ASM, 1913 I St., NW, Washington, DC 20006, U.S.A.

Basel (Schweiz): 30. September bis 2. Oktober 1985 – Herbsttagung der Ges. für Biologische Chemie, gemeinsam mit den Schweizerischen und Französischen Biochemischen Gesellschaften.

Auskunft: Prof. Dr. J. Seelig, Biozentrum der Univ., Klingelbergstr. 70, CH-4056 Basel, Tel.: 61-253880.

Können Sie sich vorstellen, daß Ihre Scheidetrichter jetzt ins Museum gehören?



Das BAKER-10 Extraktionssystem

mit den BAKER-Einmal-Trennsäulen trennt reproduzierbar, schnell und sparsam Proben für HPLC, DC, GC, RIA, LSC, UV-, IR-Spektroskopie und Elektrophorese. Unterschiedliche, kovalent an Silicagel gebundene, funktionelle Gruppen adsorbieren selektiv. Proben und Eluat durchlaufen mit Hilfe von Vakuum die fertig gepackten Säulen. Mit nur 10% der bisherigen Lösemittelmenge werden bis zu 10 Proben gleichzeitig in etwa 10 Minuten bereit.

Anwendungsbeispiele und 8seitiger Prospekt kostenlos auf Anforderung von Baker Chemikalien, Postfach 1661, 6080 Groß-Gerau, Telefon (06152) 710371

Minneapolis, MN (U.S.A.): 30. September bis 2. Oktober 1985 – American Society for Microbiology.

Auskunft: R. A. Bray, 1913 Eye St., NW, Washington, DC 20006, U.S.A.

Brighton (England): 30. September bis 4. Oktober 1985 – XIIIth World Congress of Anatomic and Clinical Pathology of the World Assoc. of Societies of Pathology.

Themen: Current practice i. histopathology, chemical pathology, haematology and microbiology.

Auskunft: World Assoc. of Societies of Pathology Congress, 130 Queens Road, GB-Brighton BN1 3EW.

Pont-à-Mousson (Frankreich): 30. September bis 4. Oktober 1985 – 6th Colloque International "Biologie prospective" de Pont-à-Mousson.

Themen: Technical developments / Laboratory Management / New indicators of health, of risks and of diseases / Drugs and clinical chemistry / Contribution of databanks to laboratory practice / Animal clinical chemistry / Reports of national societies, european and international committees.

Auskunft: Biologie Prospective / BP 3102, F-54013 Nancy Cedex, Tel.: 8/3350362.

Tübingen: 30. September bis 4. Oktober 1985 – Praktische UV/VIS-Spektroskopie II (Fortgeschrittenenkurs) mit anschließender Demonstration von Geräten nahezu aller Hersteller.

Auskunft: Arbeitsstelle Wiss. Fort- und Weiterbildung, Wilhelmstr. 5, 7400 Tübingen, Tel.: 07071/29-6439.

Walferdange/Luxemburg: 5. Oktober 1985 – VI. Journée Nationale de Biologie Clinique

Auskunft: Secrétariat de la Société Luxembourgeoise de Biologie Clinique, Boite Postale 2187, L-1021 Luxembourg

Terminkalender

Juli 1985

- Juli
 Prag (ČSSR): *Prevention and Treatment of Viral Infections* (BDL 1985, 28)
 1.- 4. 7. Karlsruhe: 45. Grundkurs im Strahlenschutz für Ärzte (BDL 1985, 63)
 1.- 5. 7. Edinburgh: HPLC '85 (BDL 1985, 63)
 1.- 5. 7. Tübingen: Humane monoklonale Antikörper: Herstellung und Anwendung (BDL 1985, 28)
 5.- 7. 7. Kiel: Klin. Genetik i. d. Pädiatrie (BDL 1985, 28)
 7.-11. 7. Hamburg: *Comparative Research on Leukemia and Related Diseases* (BDL 1985, 28)
 7.-12. 7. Helsinki: *Medical and Biological Engineering* (BDL 1985, 28)
 9.-12. 7. York: *Immunocytochemistry Meeting and Exhibition* (BDL 1985, 28)
 10.-12. 7. Tübingen: *Iron-Transport, Storage and Metabolism* (BDL 1985, 28)
 13.-20. 7. Manhattan: *Methods and Automation i. Microbiology* (BDL 1985, 28)
 14.-19. 7. Jerusalem: *Int. Soc. for Experim. Hematology* (BDL 1985, 28)
 15.-17. 7. Tübingen: *Grundkurs Mikroskopie* (BDL 1985, 51)
 21.-26. 7. Atlanta: *Amer. Ass. f. Clinical Chemistry* (BDL 1985, 28)
 21.-27. 7. Denver: *Symposium on Comparative Endocrinology* (BDL 1985, 28)
 22.-26. 7. Tübingen: *Kurs Mikrophotographie* (BDL 1985, 51)
 22.-26. 7. Uxbridge: *Spec. Light Microscopy Techniques Course* (BDL 1985, 28)
 22. 7.-2. 8. Montreux: *Medica Montreux 1985* (BDL 1985, 28)
 23.-27. 7. Blacksburg: *Int. Symposium on Magnesium* (BDL 1985, 28)
 26.-28. 7. München: *Symposium "New Trends in Allergy"* (BDL 1985, 28)
 31. 7.-2. 8. London: *Int. Soc. f. Sexually transm. diseases* (BDL 1985, 28)

August 1985

- 5.- 8. 8. Kopenhagen: *Microbial Communities in Soil - Danish Society for Microbiology* (BDL 1985, 28)
 5.-9. 8. Helsinki: *Acta Endocrinologica Congress* (BDL 1985, 28)
 5.- 9. 8. Rio de Janeiro: *World Assoc. for the Advancement of Parasitology* (BDL 1985, 28)
 6. 8. Guildford: *Drug Interference with Diagnostic Laboratory Tests* (BDL 1985, 28)
 6.- 9. 8. Guildford: *Nephrotoxicology Symposium* (BDL 1985, 29)
 7.-10. 8. Kopenhagen: *Int. Kongress, Ges. Forensische Blutgruppenkunde* (BDL 1985, 29)
 11.-16. 8. Helsinki: *Int. Conference on Medical Physics* (BDL 1985, 29)
 14.-16. 8. Sarospatak: *Nat. Congress of Hygiene* (BDL 1985, 29)
 25.-30. 8. Amsterdam: *Int. Congress of Biochemistry* (BDL 1985, 29)
 26.-29. 8. Haifa: *Int. Conf. of Clinical Lab. Organisation and Management* (BDL 1985, 29)
 26.-30. 8. Debrecen: *Int. Symp. on the Biology of Actinomycetes* (BDL 1985, 00)
 27.-29. 8. Kecskemét: *Hungarian Society of Microbiology* (BDL 1985, 29)
 31. 8.- 5. 9. Karlsruhe: *Deutsche Therapiewoche* (BDL 1985, 29)

September 1985

- 1.- 5. 9. Brighton: *European Congress of Clinical Microbiology* (BDL 1985, 29)
 1.- 6. 9. Athens: *European Congress of Pathology* (BDL 1985, 29)
 1.- 6. 9. Jerusalem: *European Congress of Clinical Chemistry* (BDL 1985, 29)
 1.- 6. 9. São Paulo: *Int. Thyroid Congress* (BDL 1985, 29)
 2.- 6. 9. Siofok: *Int. Conference on HIGH-Performance Chromatographic and Electrophoretic Techniques* (BDL 1985, 29)
 2.- 6. 9. Tel Aviv: *Int. Congress of Animal Clinical Biochemistry* (BDL 1985, 29)
 3.- 6. 9. Jerusalem: *Int. Congress of Clinical Enzymology* (BDL 1985, 29)
 3.- 7. 9. Paris: *Int. Symposium on Vaccines and Vaccinations* (BDL 1985, 30)
 4.- 6. 9. Prag: *Int. Symposium on Recent Approches to Chronic Lymphoproliferative Diseases* (BDL 1985, 30)

- 7.-11. 9. Hamburg: *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin* (BDL 1985, 30)
 8.-13. 9. Jerusalem: *European Federation of Immunological Societies* (BDL 1985, 30)
 8.-13. 9. Ashford: *Harden Conference of the Biochemical Society* (BDL 1985, 30)
 8.-13. 9. Reading: *Clinical Chemistry '85 - An Advanced Course* (BDL 1985, 63)
 8.-13. 9. Warsaw: *Int. Society of Haematology, European and African Division* (BDL 1985, 30)
 9.-12. 9. Vancouver: *Canad. Ass. med. Biochemistry* (BDL 1985, 30)
 9.-13. 9. Swansea: *Int. Mass Spectrometry Conference* (BDL 1985, 51)
 10.-12. 9. Bath: *FEMS Symposia* (BDL 1985, 30)
 10.-12. 9. London: *Shop Floor Microscopy - Microscopy Outside Research Laboratory* (BDL 1985, 30)
 10.-12. 9. Berlin: *Systemic Hormones, Neurotransmitters and Brain Development* (BDL 1985, 30)
 10.-13. 9. Athen: *Int. Conference - Heavy Metals in the Environment* (BDL 1985, 30)
 10.-13. 9. Guildford: *Int. Bioanalytical Forum* (BDL 1985, 51)
 12.-14. 9. Celle: *Deutsche Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität* (BDL 1985, 30)
 12.-14. 9. Salzburg: *Jahrestagung der Österr. Gesellschaften für Innere Medizin, Klinische Chemie, Laboratoriumsmedizin, Nuklearmedizin* (BDL 1985, 51)
 14.-15. 9. Leicester: *Symposium of Immunology* (BDL 1985, 30)
 14.-18. 9. Berlin: *Int. Symposium on Medicinal Chemistry* (BDL 1985, 30)
 15.-18. 9. Düsseldorf: *Deutsche Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik u. Statistik* (BDL 1985, 30)
 15.-20. 9. Bali: *Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry* (BDL 1985, 30)
 15.-20. 9. Ashford: *Harden Conference of the Biochemical Society* (BDL 1985, 30)
 15.-21. 9. Nantes: *Int. Symposium on the Problems of Listeriosis* (BDL 1985, 30)
 15.-21. 9. Garmisch-Partenkirchen: *Colloquium Spectroscopicum Internat.* (BDL 1985, 30)
 15.-21. 9. Nantes: *Int. Symposium on the Problems of Listeriosis* (BDL 1985, 30)
 16.-19. 9. Nottingham: *Meeting of the Society for General Microbiology, Symposium on Chemotherapy* (BDL 1985, 30)
 16.-20. 9. Düsseldorf: *Int. Meeting on Clinical Biostatistics* (BDL 1985, 30)
 17.-18. 9. Berlin: *Inst. f. angew. Chromatographie* (BDL 1985, 51)
 17.-19. 9. Wien: *Int. Symposium on Lyme Disease* (BDL 1985, 51)
 17.-20. 9. Veldhoven: *Tagung der Gesellschaft für Versuchstierkunde* (BDL 1985, 30)
 18.-20. 9. Stuttgart: *Biomedizinische Technik* (BDL 1985, 51)
 20.-22. 9. Stara Zagora: *Nat. Congress of Endocrinology* (BDL 1985, 51)
 22.-26. 9. Athen: *World Congress on Human Reproduction* (BDL 1985, 51)
 23.-25. 9. Berlin: *Veranst. d. Inst. f. angew. Chromatographie* (BDL 1985, 51)
 23.-25. 9. Düsseldorf: *Symp. über Spermatozoencervikalschleim-Interaktionen* (BDL 1985, 51)
 23.-24. 9. Ostfildern: *Lehrgang über Hygiene i. Krankenhaus* (BDL 1985, 51)
 23.-25. 9. Tübingen: *Praktische UV-/VIS-Spektroskopie I* (BDL 1985, 51)
 23.-27. 9. Tübingen: *Grundkurs im Strahlenschutz* (BDL 1985, 51)
 23.-27. 9. Innsbruck: *Hämatologie- u. Immunologiekurs II* (BDL 1985, 51)
 23.-27. 9. Strasbourg: *Int. Kupffer Cell Symposium* (BDL 1985, 51)
 23. 9.-18. 10. Berlin: *Strahlenschutz* (BDL 1985, 51)
 23. 9.-5. 10. Stuttgart: *Weiterbildungskurs f. Hygienefachkräfte* (BDL 1985, 51)
 25.-26. 9. Cordoba: *Meeting of European Soc. of Mycobacteriology* (BDL 1985, 51)
 25.-27. 9. Belfast: *Biochemical Soc. Meeting* (BDL 1985, 51)
 25.-27. 9. Linz: *Fachausstellung f. Laboratoriumstechnik, Analytik, Verfahrenstechnik u. Automaten i. d. Chemie* (BDL 1985, 51)
 25.-28. 9. Istanbul: *Symp. on Thrombosis and Haemostasis* (BDL 1985, 63)
 25.-28. 9. Mannheim: *Jahrestagung d. Dt. Ges. f. klin. Chemie* (BDL 1985, 63)
 26.-28. 9. Frankfurt: *Veranst. d. Inst. f. angew. Chromatographie* (BDL 1985, 63)
 26.-28. 9. Marburg: *Symp. d. Dt. Ges. f. Bluttransfusion u. Immunhämatologie* (BDL 1985, 63)

dem Markt befindlichen Testkombinationen (Boehringer Mannheim NAD(P)H-Biolumineszenz, LKB Wallac NADH Monitoring Kit, Lumac Lumase Kit) auf ihre praktische Anwendbarkeit zur empfindlichen NADH-Messung untersucht. Um potentiellen Anwendern eine Entscheidungshilfe bei der Auswahl von Meßgeräten und Reagenzien zu geben, haben wir uns auf praxisrelevante Parameter konzentriert.

Alle Testkombinationen sind einfach zu handhaben und sehr empfindlich. Stabilität und Kinetik der Lichtemission sind jedoch unterschiedlich. Hieraus ergeben sich praktische Konsequenzen, die bei der Anwendung berücksichtigt werden müssen.

Materialien und Methoden

Chemikalien

Luziferase, FMN, NAD(P)H:FMN-oxidoreductase und Rinderserumalbumin waren von Boehringer Mannheim GmbH. Tetradecanal und Raffinose waren von EGA Chemie, Steinheim und Merck AG, Darmstadt, die Pufferreagenzien und Dithiothreitol von Serva GmbH, Heidelberg. Alle Reagenzien haben analytischen Reinheitsgrad.

Geräte

Sämtliche Messungen wurden mit einem microcomputer-gesteuerten automatischen Luminometer (Berthold LB 950T) oder mit einem manuellen Gerät, das die automatische Zugabe des Reagenz in die Meßkammer ermöglicht (Berthold LB 9500), durchgeführt. Das automatische Luminometer erlaubt den Ausdruck der Reaktionskinetiken auf einem Drucker. Bei dem manuellen Gerät wurden die Reaktionskinetiken auf einem Einlinienkompensationschreiber aufgezeichnet. Als Maß für die eingesetzte NADH-Konzentration dienen die ausgedruckten, bzw. angezeigten counts pro Sekunde.

Testkombinationen

Wir verwendeten den Lumase Kit für NADH Messung Kat.-Nr. 9290 von Lumac, Medical Products Division/3M, St. Paul, MN 55144, USA, den NADH Monitoring Kit von LKB, Wallac, Kat.-Nr. 1243-103, Wallac Oy, P.O. Box 10, 20101 Turku, Finnland und NAD(P)H-Biolumineszenz Best.-Nr. 567728 von Boehringer Mannheim GmbH, Biochemica, Sandhoferstraße 116, Mannheim. Alle Testkombinationen wurden nach Vorschrift gelöst, der LKB-Kit wurde wie in der Gebrauchsanleitung empfohlen 1:4 mit einem Kaliumphosphatpuffer (0,1 mol/l, pH 7,0) verdünnt, damit die Konzentration des NADH Monitoring Reagenzes im Ansatz 20% (v/v) betrug. Zur Messung im automatischen Luminometergerät wurden jeweils 100 µl für den Lumase Kit, 240 µl für den LKB NADH Monitoring Kit und 200 µl für die Boehringer NAD(P)H-Biolumineszenz Testkombination eingesetzt. Die entsprechenden Probevolumina betragen, wenn nichts anderes angegeben ist, 100 µl für den Lumase Kit, 60 µl für den LKB-Kit und 50 µl für die Boehringer Testkombination. Bei Messungen im manuellen Gerät wählten wir für alle Testkombinationen ein fixes Reagentien- (100 µl) und Probenvolumen (30 µl).

Eigenes Reagenziengemisch

Luziferase (1,5 mU/ml) und NAD(P)H:FMN-oxidoreductase (1,7 U/ml) wurden in einem Kaliumphosphatpuffer (0,2 mol/l), pH 7,0, der 0,4 mmol/l Dithiothreitol und 67 mmol/l Raffinose enthielt, gelöst. Tetradecanal (4,7 mmol/l) wurde in einer wäßrigen Rinderserumalbuminlösung (50 g/l) pH 7,0 unter vorsichtigem Erwärmen auf 50°C gelöst. Die Tetradecanal- und Luziferaselösung wurde in kleine Portionen aufgeteilt und bei -20°C aufbewahrt. Flavinmononucleotid (FMN) (0,11 mmol/l) wurde täglich frisch in einem Kaliumphosphatpuffer (2 mmol/l, pH 7,0) gelöst und in einer dunklen Flasche auf Eis aufbewahrt. 100 ml des Reagenziengemisches enthielten: 0,5 mmol/l Tetradecanal, 1,1 µmol/l FMN, 15 mU/l Luziferase und 8,3 mU/ml NAD(P)H:FMN-oxidoreductase.

Sowohl das eigene Reagenziengemisch als auch die Testkombination wurden während des Messens bei +4°C in einem Kühlschrank aufbewahrt. Zur NADH-Messung setzten wir 250 µl des Reagenziengemisches und 10 µl bzw. 100 µl Probe ein.

NADH-Eichreihe

NADH-Konzentrationen zwischen 1×10^{-5} und 1×10^{-10} mol/l wurden in einem Kaliumphosphatpuffer (0,1 mol/l, pH 8,0) gelöst und auf Eis vor Licht geschützt bis zur Messung aufbewahrt.

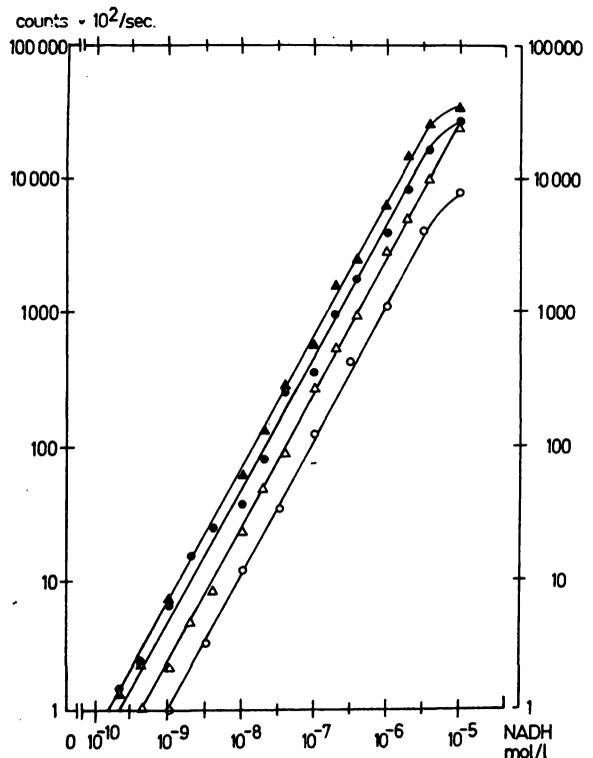


Abb. 1: Empfindlichkeit und Meßbereich der verschiedenen Testkombinationen. (▲) Boehringer Mannheim, (●) Lumac/3M, (△) LKB Wallac, (○) eigenes Gemisch. Experimentelles Vorgehen wie unter Materialien und Methoden beschrieben. Alle Bestimmungen in Doppelwerten

Ergebnisse

In Abb. 1 sind die Empfindlichkeit und der Meßbereich der verschiedenen Testkombinationen dargestellt. Bei vorschriftsmäßiger Anwendung liegt die minimal nachweisbare NADH-Konzentration zwischen 2×10^{-10} mol/l (Boehringer, Lumac) und 5×10^{-10} mol/l (LKB). Für das eigene Reagenziengemisch lag sie bei 10^{-9} mol/l. Es ist zu vermuten, daß es sich hierbei nicht um reale Unterschiede in der Empfindlichkeit handelt, sondern daß die geringen Unterschiede in der unteren Nachweisgrenze hauptsächlich durch die unterschiedlichen Verhältnisse von Reagenzien- zu Probenvolumen (LKB 240 µl/60 µl, Boehringer 200 µl/50 µl, Lumac/3 M 100 µl) bei den einzelnen Testkombinationen bedingt sind. Der lineare Meßbereich ist für alle Testkombinationen ähnlich und erstreckt sich über 4 Größenordnungen ($2-5 \times 10^{-10}$ mol/l bis etwa 1×10^{-6} mol/l).

Wir haben uns bei unseren Testmessungen in der Regel an die vom Hersteller empfohlenen Volumenrelationen gehalten, soweit diese angegeben waren. Da diese unterschiedlich sind, ist es relativ schwierig, quantitative Angaben zur Lichtausbeute zu machen. Bei vorschriftsmäßiger Anwendung ist die Ausbeute der Reagenziengemische von Lumac/3 M und Boehringer Mannheim ungefähr zwei- bis dreimal höher als für die Testkombination von LKB und ungefähr sechsmal höher als für das von uns selbst hergestellte Gemisch (Abb. 1).

Abb. 2 zeigt Intensitätszeitkurven für die getesteten käuflichen Testkombinationen zur luminometrischen NAD(P)H-Messung sowie die Kinetik der Lichtemission des von uns selbst hergestellten Reagenziengemisches. Die Lichtemission folgt sowohl für die Testkombination von Lumac und LKB, als auch für den eigenen Ansatz einer stabilen Kinetik über einen Zeitraum von ca. 2 min.

Im Gegensatz dazu erreicht die Lichtemission beim Boehringer Produkt während der ersten 20 sec ein Intensitätsmaximum; danach nimmt das Signal kontinuierlich ab. Bei Raumtemperatur werden mit dem eigenen Reagenziengemisch innerhalb von 15–30 sec stabile Kinetiken erreicht, mit der Lumac-Testkombination werden hierzu etwa 40–60 sec benötigt. Das Boehringer Fertigreagenz erreichte sein Intensitätsmaximum nach ca. 15–20 sec. Die Photonenemission (bei fixem Reagenzienvolumen) ist der Probenmenge nur beschränkt proportional. Für jedes der verwendeten Testsysteme muß deshalb je nach Analysezweck das Verhältnis von Proben- zu Reagenzienvolumen individuell festgelegt werden (Abb. 2).

Abb. 3 zeigt den Aktivitätsverlust der Testkombination und des eigenen Reagenziengemisches über einen Zeitraum von 5 Stunden bei Raumtemperatur (Lumac/3 M, LKB, eigenes Gemisch) (Abb. 3a) und bei 0°C und 25°C (Boehringer) (Abb. 3b). Die Lumac-Kombination ist unter diesen Bedingungen über den gesamten Zeitraum praktisch stabil. Die Testkombination von LKB und das eigene Luziferasegemisch verlieren in den 5 Stunden ungefähr 20–25% an Aktivität. Die Testkombination von Boehringer ist dagegen bei Raumtemperatur instabil. Die Lichtausbeute sinkt innerhalb von 60 min um 50%. Eine hinreichende Stabilisierung läßt sich durch Kühlung erreichen (Abb. 3b).

Unter kontrollierten Bedingungen (fixes Verhältnis von Reagenzien- und Probenvolumen, konstante Temperatur, schnelle Wechselzeit) ließ sich mit allen verwendeten Reagenziengemischen eine identische NADH-Konzentration (1×10^{-6} mol/l) sehr präzise messen (Tab. 1). Die Standardabweichung bei zehn Einzelmessungen betrug zwischen 0,06 counts/sec (eigenes Gemisch) und 0,62 (Boehringer). Der Variationskoeffizient lag zwischen 0,82% (LKB) und 2,92% (eigenes Gemisch).

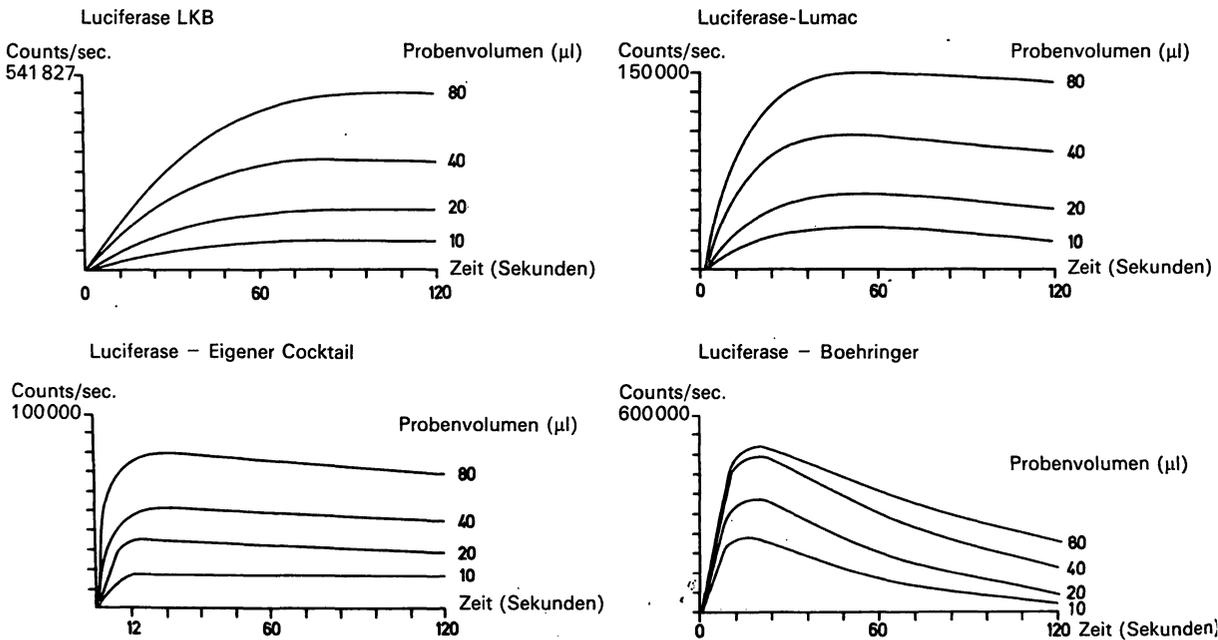


Abb. 2: Kinetik der Lichtemission der verschiedenen Testkombinationen bei fixem Reagenzienvolumen (240 µl LKB Wallac, 100 µl Lumac/3 M, 250 µl eigener Cocktail, 200 µl Boehringer Mannheim) und wechselnden Probenvolumina. NADH-Konzentration 10^{-6} mol/l. Reagenziengemische bei 4°C, Messung bei 25°C. Kinetiken über das „Kinetic-Programm“ des automatischen Lumineszenzmeßgerätes Berthold LB 950 T aufgezeichnet

Diskussion

Mit allen getesteten Fertigreagenzien läßt sich NADH außerordentlich empfindlich, sehr präzise und über einen weiten Konzentrationsbereich bestimmen. Unter den käuflichen Fertigreagenzien bestehen hierin keine wesentlichen Unterschiede. Ein wichtiger Punkt, der mit Ausnahme der Testkombination von Lumac/3 M, bisher nicht völlig befriedigend gelöst werden konnte, ist die Stabilität. Der Aktivitätsverlust über einen Zeitraum von Stunden fällt besonders bei Serienmessungen, wie sie in der Routineanalytik üblich sind, ins Gewicht. Der Aktivitätsverlust zwingt den Anwender, in bestimmten Zeitintervallen die Messungen extern oder intern zu standardisieren. Deshalb ist auch die Zeit, die bis zum Erreichen eines stabilen reproduzierbaren Lichtsignales (LBK, Lumac/3 M, eigenes Gemisch) bzw. zum Erreichen des Intensitätsmaximums (Boehringer) vergeht, von erheblicher Bedeutung. Je schneller das reproduzierbare Lichtsignal erreicht wird, desto schneller läßt sich die Einzelmessung durchführen. Das wiederum beschleunigt den Probendurchsatz, wodurch die Gesamtmeßdauer verkürzt wird. Dies wiederum verringert den Aufwand für eine externe oder interne Standardisierung, die durch den Aktivitätsverlust der Testkombination über die Zeit nötig wird.

Moderne Luminometer sind vorwiegend für kinetische Messungen ausgelegt und erlauben die automatische Integration der in counts pro Sekunde angezeigten Lichtemission über verschiedene Zeitintervalle. Für Messungen mit diesen Geräten ist es vorteilhaft, reproduzierbare stabile Kinetiken zu haben. Obwohl das Lichtsignal der LKB-Testkombination am stabilsten ist, ist sie wegen des relativ trägen Anstiegs ihrer Kinetik nicht unbedingt für einen hohen Probendurchsatz geeignet, insbesondere bei automatischem Vorgehen. Die Mindestwechselzeiten zwischen den Einzelmessungen betragen mehr als eine Minute. Dagegen sind mit dem eigenen Gemisch und der Testkombination von Boehringer Wechselzeiten von 15 sec realisierbar. Die Unterschiede der einzelnen Reagenziengemische hinsichtlich der Lichtausbeute spielen heute keine wesentliche Rolle mehr. Die modernen, speziell für die Luminometrie hergestellten Meßgeräte sind

Tab. 1: Präzision der NADH-Bestimmung (10^{-6} mol/l) mit den verschiedenen Testkombinationen. Die Bestimmungen wurden am manuellen Gerät (Berthold LB 9500) mit fixen Volumina (100 μ l Reagenz, 30 μ l Probe) bei 25°C durchgeführt. Die Luziferasegemische wurden bei 4°C während der Messungen aufbewahrt

Testkombination	\bar{x}	σ	SE	VK %	n
LKB Wallac Boehringer	29,83	0,25	0,08	0,82	10
Mannheim	22,69	0,62	0,19	2,71	10
Lumac/3 M	11,7	0,2	0,06	1,67	10
Eigenes Gemisch	2,65	0,06	0,02	2,29	10

alle mit sehr empfindlichen Photonendetektoren ausgerüstet. Die Nachweisgrenze für NADH wird damit weniger von der Lichtausbeute als vielmehr durch die Höhe der Blindwerte bestimmt, die von der Reinheit der verwendeten Reagenzien abhängen.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß sich das System der bakteriellen NAD(P)H-abhängigen Luziferase in durchaus brauchbaren Testkombinationen als Fertigreagenzien auf dem Markt befindet. Aber auch durch Verwendung von Einzelreagenzien lassen sich Gemische herstellen, die die Anforderungen für ein zuverlässiges Messen erfüllen. Unser eigenes Luziferasegemisch hat neben der Anpassung an individuelle apparative und analytische Bedürfnisse zusätzlich den Vorteil der Preisgünstigkeit. Da die Fertigreagenzien heute noch relativ teuer sind, kostet die Einzelmessung durchschnittlich zehnmal weniger. Es bleibt zu hoffen, daß bei breiterer Anwendung der Lumineszenzanalytik auch die käuflichen Präparate billiger werden.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die käuflichen Testkombinationen zwar noch nicht optimal, jedoch hinreichend stabil, robust und bei Kenntnis der produktspezifischen Besonderheiten (Stabilität, Kinetik) genügend unproblematisch sind, um für Routinemessungen verwendet werden zu können. In den letzten Jahren wurden auf der apparativen Seite große Fortschritte gemacht. Es stehen jetzt automatische Luminometer (z.B. Berthold

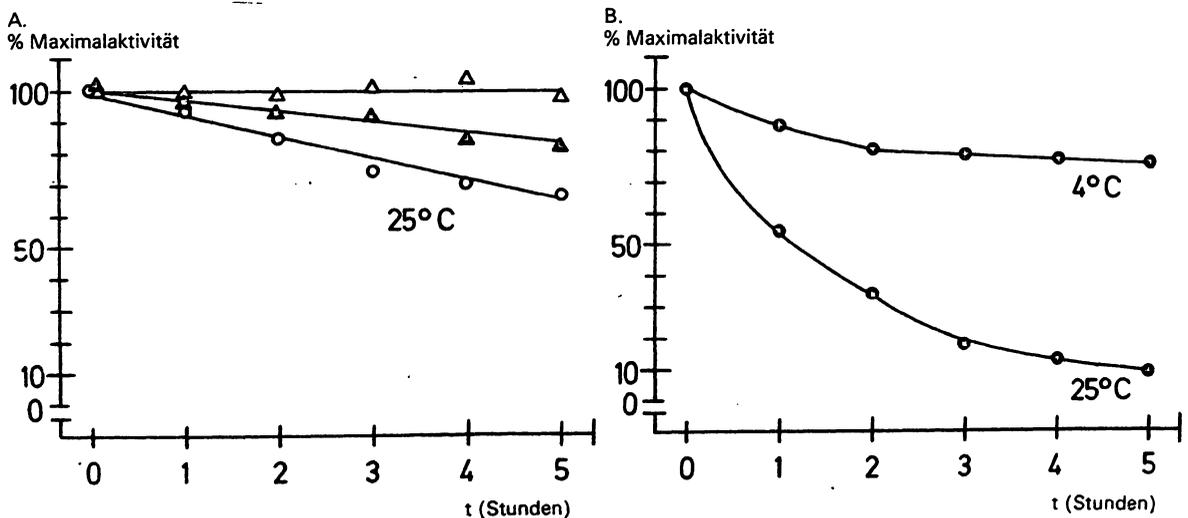


Abb. 3: Stabilität der verschiedenen Testkombinationen über 5 Stunden, A bei 25°C (Δ Lumac/3 M, \blacktriangle eigenes Gemisch, \circ LKB Wallac) und B bei 4°C und 25°C (\bullet Boehringer Mannheim). Messung am manuellen Meßgerät (Berthold LB 9500) bei fixem Reagenzien- und Probenvolumen (100 μ l/30 μ l). Alle Bestimmungen sind Doppelwerte einer NADH-Konzentration (10^{-6} mol/l)

LB 950 T, LKB 1251) zur Verfügung, die hinsichtlich ihres Probendurchsatzes Routineansprüchen genügen. Während das LKB-Gerät mit einem Probenkarussell mit 25 Proben arbeitet, ist das Gerät der Firma Berthold zur Messung von 300 Proben ausgelegt (Kettenwechsler). Einer breiten Anwendung des NADH-abhängigen Luziferasesystems zur empfindlichen und spezifischen Messung von Substraten und Dehydrogenasen als Ersatz für spektrophotometrische Methoden zur NADH-Bestimmung steht damit von der apparativen und von der analytischen Seite nichts mehr im Weg. Für Metabolit-Bestimmungen können sogar bestehende Test-Kits für die Photometrie an das Luziferasesystem gekoppelt werden. Wir konnten dies kürzlich für Testkombinationen zur Glucose- und Lactatmessung unterschiedlicher Hersteller (Boehringer, Sigma, Merck, Behring) zeigen. In Verbindung mit dem Computer-gesteuerten automatischen Luminometer (LB 950 T) von der Firma Berthold kann die Glucosebestimmung sogar vollautomatisch durchgeführt werden (unveröffentlichte Ergebnisse). Durch den Empfindlichkeitsgewinn läßt sich das benötigte Probenvolumen minimieren. Dies wird vor allem in der Pädiatrie und in der Sportmedizin, in denen mit Kapillarblutmengen gearbeitet wird, ein starkes Argument sein, Lumineszenzmethoden in die Routineanalytik einzuführen.

Schrifttum:

1. SEITZ, W. R.: Chemiluminescence and bioluminescence analysis: fundamentals and biomedical applications. Critical Reviews in anal. Chem., CRC Press, Cleveland, 1-58 (1981).
2. STREHLER, B. L.: Bioluminescence assay: principle and practice. Methods Biochem. Anal. 18, 99-181 (1968).
3. THORE, A.: Luminescence in clinical analysis. Ann. Clin. Biochem. 16, 359-369 (1979).
4. GORUS, F., SCHRAM, E.: Applications of bio- and chemiluminescence in the clinical laboratory. Clin. Chem. 25, 512-519 (1979).
5. WHITEHEAD, T. P., KRICKA, L. J., CARTER, T. J. N., THORPE, G. H. G.: Analytical Luminescence: its potential in the clinical laboratory. Clin. Chem. 25, 1531-1548 (1979).
6. GADOW, A., WOOD, W. G., SCRIBA, P. C.: Lumineszenz-Immunoassays für die Bestimmung von Schilddrüsenparametern. - Eine Alternative zum Radioassay. Akt. Endokrin. Stoffw. 5, 13-21 (1984).

Anschrift des Verfassers:

Dr. E. Wieland
Klinisches Institut für Herzinfarktforschung
an der Medizinischen Universitätsklinik
Bergheimerstraße 58
6900 Heidelberg



Buchbesprechungen

Methods of Enzymatic Analysis

Herausgeber: Bergmeyer, H. U., Bergmeyer, J., Graßl, M.
Vol. VI, p 701 (1984).
ISBN 3-527-26046-3, Verlag Chemie, Weinheim

Im Band VI der Buchserie „Methoden der enzymatischen Analyse“ werden in der erweiterten Neuauflage, Metabolite 1: Kohlenhydrate, dem Leser die verschiedenen Nachweisverfahren für Poly-, Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie für 3C-, 2C- und 1C- enthaltende Moleküle vorgestellt. Der inhaltliche Schwerpunkt des Bandes liegt in der exakten, geradezu peniblen Beschreibung der Ansätze von Reagentien und Lösungen, sowie des technischen/apparativen Rüstzeugs, so daß der Methoden-aufbau zum Nachweis verschiedener Analyte (z. B. Sialinsäure, Raffinose, Pyruvat) im Laboratorium erfolgen kann. Neben den auf enzymkatalysierten Reaktionen abhängigen photometrischen, kolorimetrischen, fluorimetrischen und luminometrischen Verfahren werden auch die auf Trennung von Substanzen (z. B. Hyaluronsäure, Chondroitinderivate, Glucosinolate) beruhenden Bestimmungsmethoden der Hochdruckflüssigkeitschromatographie und der Gaschromatographie dargestellt. Das Buch bietet einen erheblichen praktikablen Nutzen für Klinische Chemiker, Biochemiker und Ärzte für Laboratoriumsmedizin.

Peter C. Fink