

Bi- und triklonale Gammopathien – Klinik und Diagnostik

R. Pudill, P. Tarkkanen

Aus dem Labor Dr. med. P. A. Tarkkanen, Mönchengladbach

Zusammenfassung:

Doppelparaproteinämien stellen einen seltenen Befund dar. Unter den Paraproteinämien werden sie in weniger als 0,5% der Fälle beschrieben. Noch weitaus seltener ist das Auftreten von mehr als zwei Paraproteinen bei einem Patienten. Berichtet wird über einen Patienten mit einer IgG- und IgM-Paraproteinämie, einen Fall mit einer IgA/IgA-Doppelparaproteinämie, einen Patienten mit einer IgA/IgG/IgG-Dreifachparaproteinämie und über eine monoklonale Gammopathie mit begleitender Bence-Jones-Proteinurie. Die Diagnostik maligner Lymphome ist durch methodische Verbesserungen vereinfacht worden. Es werden neuere diagnostische Möglichkeiten wie Immunfixation, Säulenchromatographie, SDS-Polyacrylamidgel-Elektrophorese und isoelektrische Fokussierung mit der klassischen Immunelektrophorese anhand der diagnostizierten Fälle verglichen und diskutiert.

Schlüsselwörter:

Bi-, tri-, monoklonale Gammopathie – Doppelparaproteinämie – Dreifachparaproteinämie – Bence-Jones-Proteinurie – multiples Myelom – Plasmozytom – Immunelektrophorese – Immunfixation – isoelektrische Fokussierung – SDS-Polyacrylamidgel-Elektrophorese

Summary:

Double paraproteinemia has been reported to occur in less than 0.5% of cases with paraproteinemia. Even more rare is the finding of three paraproteins in one patient. In this report we describe one case with a IgG and IgM paraproteinemia, one case with a IgA/IgA-double paraproteinemia one patient with a IgA/IgG/IgG triple paraproteinemia and a monoclonal gammopathy with Bence-Jones-proteinuria. With the improvement of the methods the diagnosis of multiple myelomas has been simplified. We are discussing and comparing the techniques of immunofixation, column-chromatography, SDS-polyacrylamide-discelectrophoresis and isoelectric focusing with the common immunoelectrophoresis and serum electrophoresis.

Keywords:

Bi-, tri-, monoclonal gammopathy – double paraproteinemia – triple paraproteinemia – Bence-Jones-proteinuria – multiple myeloma – plasmacytoma – immunoelectrophoresis – immunofixation – isoelectric focusing – SDS-polyacrylamide-gelelectrophoresis

Einleitung

Unter dem Begriff maligne Lymphome werden jene Krankheiten zusammengefaßt, die durch eine abnorme Proliferation bzw. Differenzierungsrichtung der Lymphozyten gekennzeichnet sind. Zu dieser heterogenen Gruppe gehören auch die malignen lymphozytären Lymphome, bei denen die „Hodgkin-Lymphome“ von den „Non-Hodgkin-Lymphomen“ abgegrenzt werden.

Neoplasien der B-Zellen machen den Hauptanteil der „Non-Hodgkin-Lymphome“ aus. Betrifft die maligne Entartung einen zur Synthese von Immunglobulinen befähigten B-Zellklon, so führt seine ungehemmte Proliferation zu einer vermehrten Produktion eines einheitlichen, monoklonalen Immunglobulins (8, 16, 23, 26, 33, 48, 50).

Die Makroglobulinämie (M. Waldenström) kann als Folge einer malignen Entartung betrachtet werden, die die B-Zelle während der Differenzierung zur Plasmazelle erfaßt. Die Krankheit ist durch das Auftreten von monoklonalem – manchmal auch biklonalem – IgM gekennzeichnet (7, 46–48).

Das multiple Myelom (Plasmozytom) beruht in der Regel auf der ungehemmten Proliferation eines einzelnen malignen entarteten Plasmazellklons (monoklonale Gammopathie).

Bei Doppel- und Dreifachparaproteinämien kommt es zur Proliferation mehrerer Plasmazellklone und/oder B-Lymphozyten.

Die klinischen Symptome des multiplen Myeloms sind osteolytische Skelettveränderungen, Plasmazelltumoren, beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit, häufig Thrombozytopenie und Hypercalzämie.

Als Folge der Vermehrung einer oder mehrerer Immunglobulinklassen beobachtet man oft eine Verminderung der korrespondierenden Klassen. Bei etwa 50% der Patienten findet man deshalb Begleit-Immunglobulinmangelzustände (2).

Mehr als die Hälfte der Myelompatienten im fortgeschrittenen Stadium scheiden im Urin Leichtketten des betroffenen Typs aus (Bence-Jones-Proteinurie).

Ein kleiner Prozentsatz der malignen Plasmazelltumoren synthetisiert ausschließlich Leichtketten (Leichtketten-

Paraprotein, bzw. als klinische Manifestation Leichtketten-Plasmozytom) (3, 10, 17, 49, 52). Maligne Myelome können in sehr seltenen Fällen auch isoliert als extramedulläres Plasmozytom auftreten (27, 29).

Die „klassische“ Diagnostik der monoklonalen Gammopathie beruht auf der Durchführung der Serumeiweiß-Elektrophorese als Screening-Methode, der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline und der Immunelektrophorese, eventuell noch der Urineiweiß-Elektrophorese.

Ein Erkennen und eine Unterscheidung bi- oder pluriklonaler Gammopathien bei ähnlicher Mobilität und gleicher Immunglobulinklasse mittels Immunelektrophorese ist schwierig. Es gibt oft Schwierigkeiten bei der Interpretation der Deformierung der IgM-Immünpräzipitation bei M. Waldström und auch bei der Diagnostik einer Bence-Jones-Proteinämie.

Am Beispiel einer IgG/IgM- und IgA/IgA-Doppelparaproteinämie, einer IgA/IgG/IgG-Dreifachparaproteinämie und eines IgA-Paraproteins mit begleitender Bence-Jones-Proteinurie werden von uns neuere diagnostische Möglichkeiten, wie Immunfixation, SDS-Polyacrylamidgel-Elektrophorese und isoelektrische Fokussierung besprochen und diskutiert.

Methodik

Die Serumeiweiß-Bestimmung erfolgt nach der Biuret-Methode, die Urineiweiß-Bestimmung nach Bradford (Total Protein Test, Firma Bio-Rad Lab. GmbH).

Die Immunglobulinbestimmung erfolgt nephelometrisch mittels eines Immuno-Chemistry-System (ICS)-Rate Nephelometer, Firma Beckman Instr. mit Antiseren der Firma Behring, Marburg (39).

Serumeiweiß-Elektrophorese

Die elektrophoretische Trennung erfolgte auf Celluloseazetatfolien der Firma Boskamp in einem Boskamp Elektrophoresesystem. Angefärbt wurde mit Amidoschwarz 10 B. Die Auswertung erfolgte mittels eines Scanners der Firma Hirschmann.

Die Urineiweiß-Elektrophorese auf Celluloseazetatfolie erfolgte analog der Serumelektrophorese. Der Urin wird auf einen Gesamteiweißgehalt von ca. 20 g/l konzentriert.

Immunelektrophorese

Die immunelektrophoretischen Analysen wurden auf Folien der Firma Corning mit monospezifischen Antiseren der Firmen Molter (Anti-IgA, Anti-IgM, Anti-IgG vom Hammel), Kallestad (Anti-L-Ketten- κ , Anti-L-Ketten- λ von der Ziege) und Behring (Urin = Anti-Bence-Jones-Protein vom Kaninchen) durchgeführt. Anfärbung mit Amidoschwarz 10 B (18).

Immunfixation

Die Immunfixation erfolgte auf Agarosefolien mittels des Paragon Systems der Firma Beckman Instr. GmbH. Zur Verwendung kamen monospezifische Antiseren der Firma Beckman. Anfärbung mit Coomassie-Brillantblau R-250 (20).

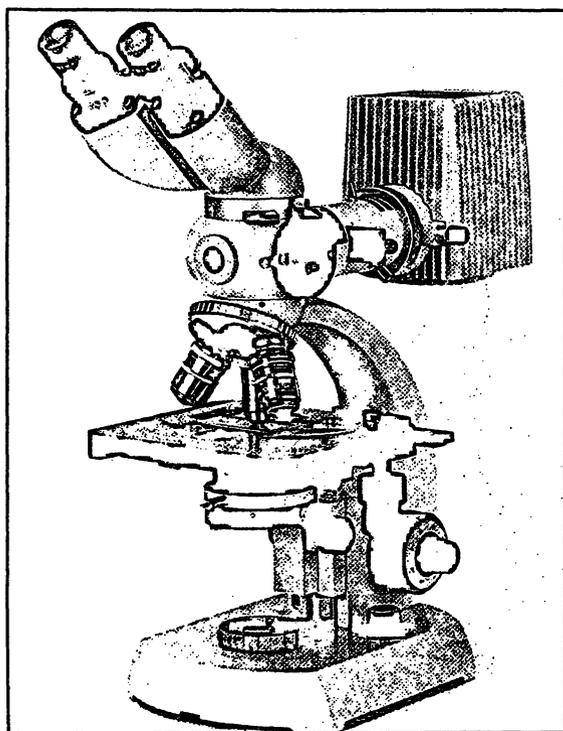
Tab. 1: Initiale Daten bei vier Patienten mit Doppel- und Dreifachparaprotein

Fall / Patient	Alter, Geschl.	BKS (mm)	Histol. Diagnose Plasmaz. i. Knochenmark (%)	Osteolyse	Eiweiß-Elektroph. (rel. %)	Immun-Elektroph.: Pathopräzip.	Immunfixation: monokl. Banden	Immunglob. (mg/dl)	Typ der Paraproteine
1 H. B.	82, m	70/110	30, komplexe lymphozyt. Infiltrate	+	46,7 2,3 6,6 34,5 9,9	IgM IgG L- κ	IgM IgG L- κ L- κ	132 1010 2710	IgM- κ IgG- κ
2 B. H.	75, m	149/150	70	+	37,5 1,9 4,0 5,3 51,3	IgA L- κ	—	7450 10,5 302	IgA- κ IgA- κ
3 S. B.	83, w	140/145	15	+	38,8 2,2 7,1 25,6 26,3	IgA (IgG) L- κ L- λ	IgA IgG L- κ L- λ L- λ	2490 808 3170	IgG- κ IgG- λ IgA- λ
4 E. T.	78, m	145/120	—	+	24,7 1,3 33,1 4,0 36,9	IgA L- λ	IgA L- λ	4490 21 152	IgA λ L- λ (B. J.- λ)
Normalwerte	m w	7/8 11/16	< 2	—	54 — 68 2,5 — 4,5 6,5 — 10 ^c 8 — 15 11 — 19	—	—	50 — 220 50 — 220 700 — 1800	

¹ In der Reihenfolge: Albumin, α_1 -, α_2 -, β -, γ -Globulin.

² In der Reihenfolge: IgA, IgM, IgG.

Schnelle, einfache und zuverlässige Diagnosen mit Fluoreszenzmikroskopen von Zeiss



Standard LAB 16 FL

Zeiss setzt Maßstäbe in Optik, Feinmechanik, Elektronik



Carl Zeiss
Geschäftsbereich
Mikroskopie
Postfach 1369/1380
D-7082 Oberkochen

Zeiss Fluoreszenzmikroskope mit Auflichtanregung zeichnen sich durch außerordentliche Leistungsfähigkeit und Leistungsvielfalt aus:

- helle, kontrastreiche Fluoreszenzbilder
- sorgfältig abgestimmte Filterkombinationen
- mühelos einstellbare Beleuchtung für die Auflichtanregung
- keine Einschränkungen bei anderen Untersuchungsverfahren.



Toxoplasmen

Zeiss Mikroskope aus dem System Standard: jederzeit an jede Aufgabe anpaßbar, auch nachträglich.

info-coupon

Ich bitte um ausführliches Informationsmaterial über Zeiss Fluoreszenzmikroskope.

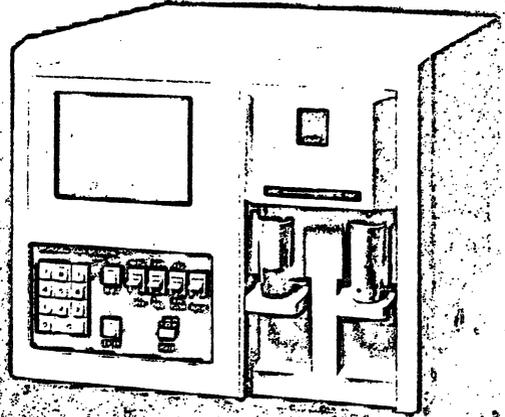
Absender:



8-Parameter-Hämatologie-Analysator Sysmex CC-180

Thrombozyten ohne zusätzlichen Aufwand an Zeit und Kosten

- Thrombozyten + 7 hämatologische Werte in einem Arbeitsgang
- Qualitätskontrollen
- Datenspeicher



Sysmex CC-180 – das Erfolgsmodell

Sysmex®

TOA MEDICAL ELECTRONICS CO., LTD.
Kobe, Japan

Alleinvertretung für die
Bundesrepublik Deutschland
und Berlin (West):

Colora Messtechnik GmbH
Postfach 12 40
7073 Lorch, Württ.
Telefon: (0 71 72) 1 83-0
Telex: 7 248 886

colora

Technische Büros
in Berlin, Düsseldorf, Frankfurt,
Hannover, Lorch, München

Formular- Service

Ärztliches Attest zur Vorlage bei:

Zu bestellen bei:
Verlag Kirchheim + Co GmbH
Kaiserstraße 41, 6500 Mainz

aus dem Verlag Kirchheim

	Best.-Nr	Preis DM
Anmeldung/Rezeptwiederholung	101	4,25
Medikamentenverordnung	102	4,25
Krankenschein-Anmahnung	103	6,37
Erklärung Krankenschein-Nachlieferung	104	4,25
Erklärung Privatbehandlung	105	4,25
Notizen-Besprechung	106	4,25
Bescheinigung über Sprechstundenbesuch	107	4,25
Ärztliches Attest	108	6,02
Ärztliches Attest durchschreibend	108 A	6,00
Ärztliches Zeugnis	109	5,13
Ärztliche Bescheinigung	110	4,25
Ärztliche Diät-Bescheinigung	111	5,13
Ärztliche Bescheinigung für Schüler	112	4,25
Kurzer Arztbericht	113	5,13

(1 Block = 100 Blatt, Preise zzgl. Versandkosten + MwSt.)

Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Trennung von Serum erfolgt auf Polyacrylamidharz. ACA 34, Firma LKB.

Säule (350×16 mm) und Fraktionssammler Firma LKB. Elutionsmittel 0,05 m Trispuffer (pH 7,0), Durchflußrate 110 ml/Std. Detektion bei 280 nm (11).

Isoelektrische Fokussierung

Die isoelektrische Fokussierung des Serums, behandelt mit Mercaptoäthanol, wurde an Ampholine-PAG als Trenngel, pH 3,5–9,5, Firma LKB, mit dem LKB System Multiphor 2117 und Power Supply 2197 durchgeführt. Angefärbt wurde mit Coomassie-Blau (36).

SDS-Elektrophorese

Die SDS-Gradientengel-Elektrophorese nach Boesken als Methode zur Proteinurie-Diagnostik erfolgte auf selbstgefertigten ultradünnen Polyacrylamidgradientengelen. Geräte und Färbung wie bei der isoelektrischen Fokussierung (5).

Quantitative Leichtketten-Bestimmung

Die Bestimmung der Leichtketten am ICS-Rate Nephelometer der Firma Beckman erfolgte mit Antisera der Firma Kallestad Lab. Inc., Quantimetric 2® (38).

Sternalpunktate und Röntgenbefunde

Durch Untersuchungen des Sternalpunktates und des Knochenmarks, gewonnen durch Beckenkambioptie erfolgte die histologische Bestätigung der Diagnosen. Alle Patienten wurden zudem röntgenologisch untersucht.

Alle Befunde wurden in Kontrolluntersuchung bestätigt.

Ergebnisse

Die histologischen, röntgenologischen, immunologischen sowie elektrophoretischen Befunde sind in Tab. 1 dargestellt. In jedem Fall bestand eine starke Erhöhung der BKS; Osteoporose wurde bei allen Patienten röntgenologisch festgestellt. Es handelte sich durchweg um Personen mit zytologisch gesichertem Plasmozytom.

Fall 1 (Patient H. B.)

82 Jahre alt, altersentsprechender Allgemein- und Ernährungszustand. Aufnahme stationär wegen starker Rückenschmerzen, insbesondere im BWS-Bereich.

Röntgenbefund: Kompressionsfraktur des 11. BWK.

Osteoporose der gesamten Wirbelsäule. Degenerative Veränderungen im Sinne einer Spondylosis deformans (L1–L3).

Sternalmarkbefund: Starke Vermehrung polymorpher Plasmazellen, daneben dichte Komplexe lymphozytärer Infiltrate.

Laborbefunde (in Klammern Normbereiche. Werte, die innerhalb der entsprechenden Normbereiche liegen, sind nicht erwähnt):

BKS:	70/110 mm n.W. (w = 11/16) (m = 7/8)
Kreatinin:	1,4 mg/dl (-1,2)
alk. Phosphatase:	660 IU/l (-170)
Gesamteiweiß:	82 g/l (64–80)
Elektrophorese:	(rel. %)
Albumin:	46,7 (54,0–68,0)
α ₁ -Globulin:	2,3 (2,5–4,5)
α ₂ -Globulin:	6,6 (6,50–10,0)
β-Globulin:	34,5 (8,0–15,0)
γ-Globulin:	9,9 (11,0–19,0)

Die Serumeiweiß-Elektrophorese zeigt zwei schmalbasige Gradienten unterschiedlicher Mobilität, einen im β-, einen kleineren im γ-Globulin-Bereich.

Immunglobuline:

IgA:	132 mg/dl (50–220)
IgM:	1010 mg/dl (50–220)
IgG:	2710 mg/dl (700–1800)
Leichtketten-κ:	2500 mg/dl (570–1300)
Leichtketten-λ:	150 mg/dl (300–735)
Verhältnis L-κ/L-λ=	16,7 (1,35–2,69)

Immunelektrophorese:

Die IgM-Linie kommt verstärkt zur Darstellung, zeigt eine auf IgM-Paraproteinämie verdächtige Doppelbiegung. Die IgG- und Leichtketten-κ-Bande zeigen auffällige Bogenkrümmungen.

Immunfixation:

Diskrete Banden für IgM, IgG; zwei unterschiedlicher Mobilität für Leichtketten-κ.

Urinbefund:

Keine pathologischen Veränderungen. Bence-Jones-Protein im konzentrierten Urin nicht nachweisbar.

Das Elektrophorese-Diagramm mit den zwei schmalbasigen Gradienten im β- und im γ-Globulinbereich, die stark erhöhten Werte für IgM und IgG, das pathologische Leichtkettenverhältnis, die Immunelektrophorese mit den auffälligen Immunpräzipitaten und die Immunfixation sichern den Befund einer IgG/IgM-Doppelparaproteinämie, wobei dem monoklonalen IgG wie auch dem IgM der Leichtkettentyp κ zuzuordnen ist.

Mit dem Serum wurde zusätzlich eine isoelektrische Fokussierung in Kombination mit immunchemischen Techniken durchgeführt (36).

Nach einer säulenchromatographischen Trennung auf Polyacrylamidharz (11) wurden von der IgM-Fraktion und der Fraktion, die IgG und IgA neben anderen Proteinen enthält, gesondert die Immunfixations-Elektrophorese durchgeführt. Bei der IgM-Fraktion traten nur noch Banden für IgM und Leichtketten-κ, bei der IgG-Fraktion allerdings neben IgG und Leichtketten-κ noch schwache Banden für IgM und zugehörige Leichtketten-κ auf. Diese Tatsache ist so zu erklären, daß IgM-Paraproteine zur Komplexbildung mit anderen Serumproteinen neigen (13, 48, 51) (Abb.1–3).

Fall 2 (Patient B. H.)

75 Jahre alt, reduzierter Allgemeinzustand, Gewichtsabnahme von 5 kg innerhalb von 3 Monaten. Dekompensierte Herzinsuffizienz III.–IV. Grades. Eine stationäre Aufnahme erfolgte wegen starker Schmerzen im Lendenbereich.

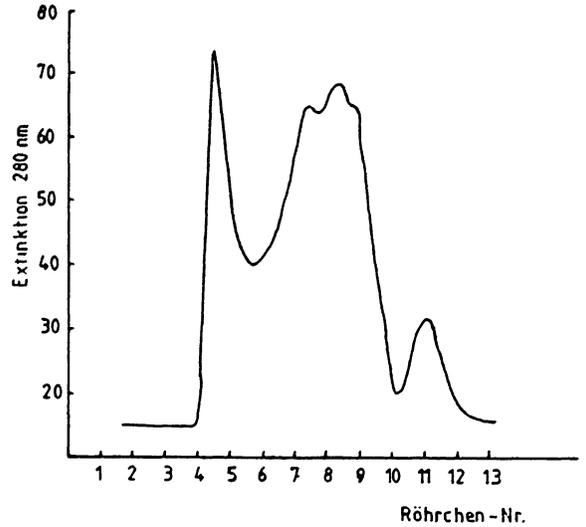
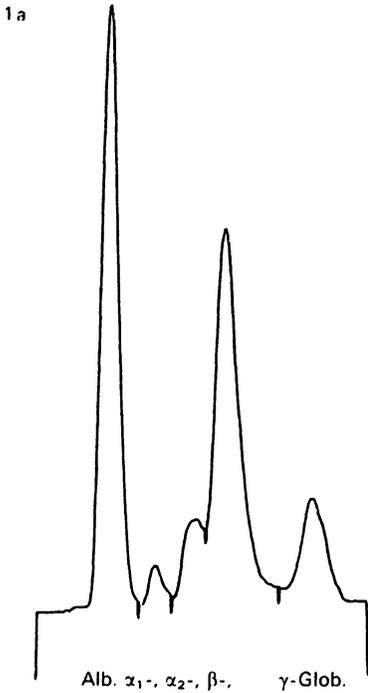


Abb. 2: Fall 1 (H. B.). IgG/IgM-Doppelparaprotein
Säulenchromatographische Trennung des Serums auf Polyacrylamidharz (ACA 34), Elutionsmittel, 0,05 m Trispuffer, pH 7,0, Detektion bei 280 nm. Röhrchen 4,5: IgM-Fraktion, Röhrchen 6-9: IgG/IgA-Fraktion

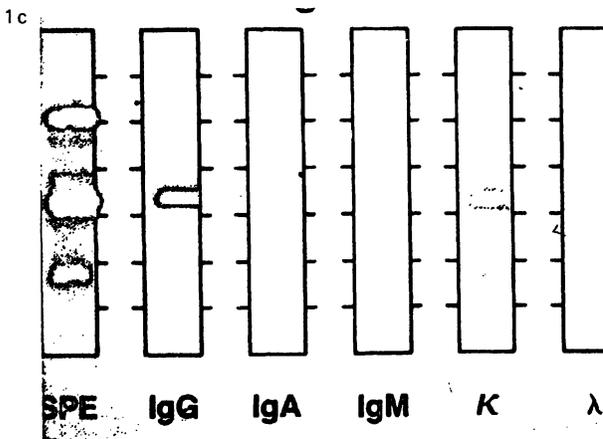
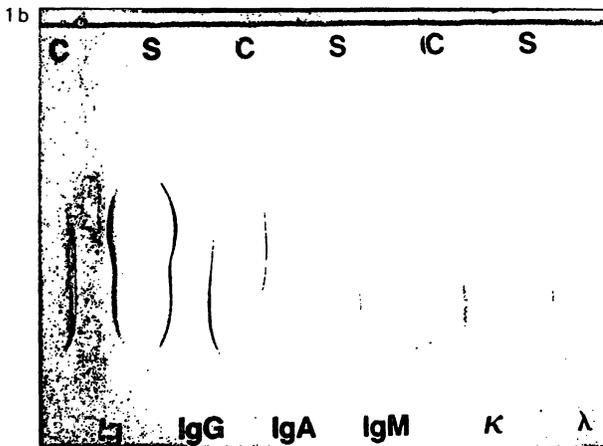


Abb. 1: Fall 1 (H. B.). IgG/IgM-Doppelparaprotein
a) Serumweiß-Elektrophorese: Albumin, α_1 -, α_2 -, β -, γ -Globulin
b) Immunelektrophorese: Anti-IgG, IgA, IgM, κ , λ
c) Immunfixation: Anti-human (SPE), IgG, IgA, IgM, κ , λ

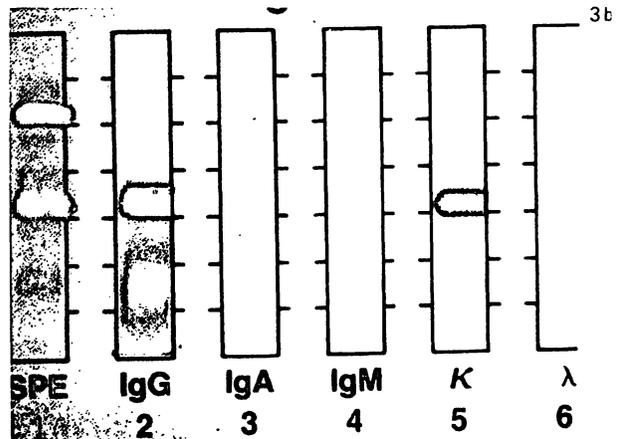
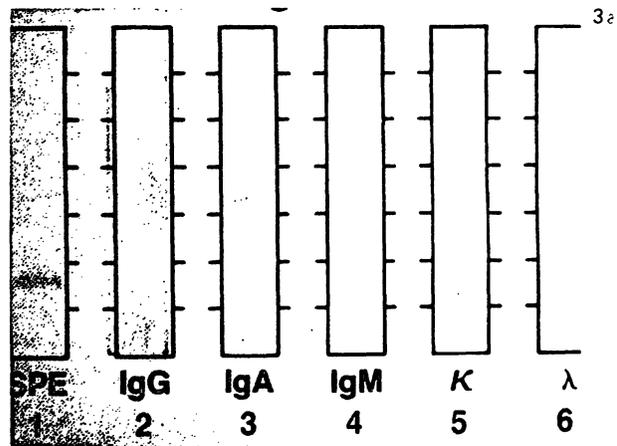


Abb. 3: Fall 1 (H. B.). IgG/IgM-Doppelparaprotein
a) Immunfixation IgM-Fraktion der säulenchromatographischen Trennung: Anti-human (SPE), IgG, IgA, IgM, κ , λ
b) Immunfixation IgG/IgA-Fraktion der säulenchromatographischen Trennung: Anti-human (SPE), IgG, IgA, IgM, κ , λ

Röntgenbefund: Osteoporose der gesamten Wirbelsäule, Frakturen des 1., 4., 5. LWK, ausgeprägte Spondylosis deformans. Fleckförmige Osteoporose der li. Hüfte, Coxarthrose.

Sternalmarkbefund: Starke Infiltration mit Plasmazellen, die etwa 70% der Gesamtzellzahl ausmachen. Die Plasmazellen weisen gelegentlich Russelkörperchen auf. Die Plasmazellen liegen komplex zusammen. Häufig finden sich Degenerationsformen. Die Erythro- und Granulopoese sind deutlich eingeschränkt. Ganzkörperknochenszintigraphie = herdförmig gesteigerter Knochenstoffwechsel in versch. Bereichen.

Laborbefunde:

BKS: 149/150 mm n. W.
 Harnsäure: 8,9 mg/dl (-7)
 Gesamteiweiß: 105 g/l (64-80)
 Elektrophorese: (rel. %)
 Albumin: 40,0 (54,0-68,0)
 α_1 -Globulin: 2,2 (2,5-4,5)
 α_2 -Globulin: 4,6 (6,5-10,0)
 β -Globulin: 44,4 (8,0-15,0)
 γ -Globulin: 8,8 (11,0-19,0)

Das Elektrophorese-Diagramm zeigt 2 Gradienten unterschiedlicher Mobilität im β - und γ -Globulinbereich.

Immunglobuline:

IgA: 7450 mg/dl (50-220)
 IgM: 10,5 mg/dl (50-220)
 IgG: 302 mg/dl (700-1800)

Immunelektrophorese:

Die immunelektrophoretische Serumauftrennung zeigt im Bereich der IgA-Bande Pathopräzipitation. Ähnliche Veränderungen zeigt die Leichtketten- κ -Bande: Die IgG, IgM und Leichtketten- λ -Linien zeigen einen normalen Verlauf.

Urinbefund:

Keine pathologischen Veränderungen, keine Bence-Jones-Proteinurie.

Eine Immunfixations-Elektrophorese konnte wegen des Todes des Patienten nicht durchgeführt werden. Die zwei schmalbasigen Gradienten unterschiedlicher Mobilität im

β - und γ -Globulin-Bereich der Serumeiweiß-Elektrophorese sichern jedoch mit den anderen Ergebnissen den Befund einer Doppelparaproteinämie hinreichend (15, 25) (Abb.4).

Fall 3 (Patientin S. B.)

84 Jahre alt, in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Stationäre Aufnahme erfolgte wegen Knochenschmerzen, Lumboischialgie, Gewichtsverlust.

Röntgenbefund: Osteoporose im Bereich des 8.-12. BWK. Reaktive Spondylosis deformans. Frakturen des 9. BWK und des 1. LWK.

Sternalmarkbefund: Granulopoese voll ausreifend, wobei lediglich die Eosinophilen mit 10% vermehrt sind. Erythropoese regelrecht. Die Plasmazellen machen ca. 15% aus. Einige atypische Zellen.

Laborbefunde:

BKS: 140/145 mm n. W.
 GOT: 29 IU/l (-15)
 LAP: 51 IU/l (-35)
 γ GT: 243 IU/l (-25)
 alk. Phosphatase: 683 IU/l (-170)
 Thrombozyten: 110 pro nl (150-400)
 Erythrozyten: 3,7 pro pl (4,1-5,4)
 Gesamteiweiß: 85 g/l (64-80)
 Elektrophorese: (rel. %)
 Albumin: 38,8 (54,0-68,0)
 α_1 -Globulin: 2,2 (2,5-4,5)
 α_2 -Globulin: 7,1 (6,5-10,0)
 β -Globulin: 25,6 (8,0-15,0)
 γ -Globulin: 26,3 (11,0-19,0)

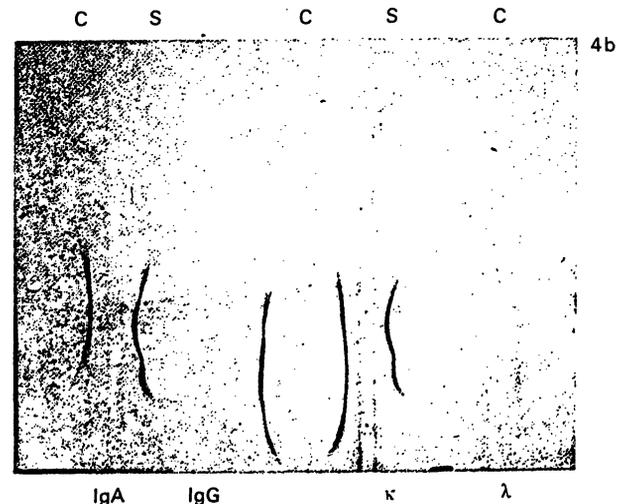
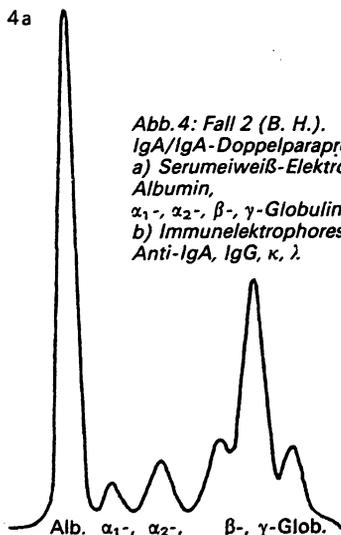
Das Diagramm zeigt zwei breitbasige Banden im β - und γ -Globulinbereich.

Immunglobuline:

IgA: 2490 mg/dl (50-220)
 IgM: 808 mg/dl (50-220)
 IgG: 3170 mg/dl (700-1800)

Immunelektrophorese:

Pathologische Präzipitationsveränderungen der IgA, IgG und Leichtketten- κ -Bande, eine Doppelbiegung bei Leichtketten- λ .



Immunfixation:

Diskrete Banden für IgA, IgG, Leichtketten- κ und zwei Banden unterschiedlicher Mobilität für Leichtketten- λ .

Urinbefund:

Erythrozyten und Urate, sonst keine pathologischen Veränderungen, kein Bence-Jones-Protein.

Die Erhöhung aller drei Immunglobulin-Klassen und die breiten Banden im β - und γ -Globulinbereich der Serumweiß-Elektrophorese geben keinen direkten Hinweis auf das Vorhandensein von Paraprotein. Die Immunelektrophorese und in diesem Fall vor allem die Immunfixation beweisen jedoch das Vorliegen einer triklonalen Gammopathie. Eine Zuordnung der Leichtkettentypen wird ebenfalls erst durch die Immunfixations-Elektrophorese ermöglicht. Es handelt sich um ein IgG- κ /IgG- λ /IgA- λ -Dreifachparaprotein (Abb. 5).

Eine IgG-Subklassen-Differenzierung wurde nicht durchgeführt.

Fall 4 (Patient E. T.)

78 Jahre alt, in reduziertem Allgemeinzustand. Stationäre Aufnahme erfolgte wegen starker Knochenschmerzen.

Röntgenbefund: Osteoporose in der gesamten Wirbelsäule.

Sternalmarkbefund: lag nicht vor.

Laborbefunde:

BKS:	145/120 mm n.W.
Harnsäure:	8,7 mg/dl (-7,0)
Kreatinin:	1,6 mg/dl (-1,2)
alk. Phosphatase:	330 IU/l (-170)
Gesamteiweiß:	64 g/l (64-80)
Elektrophorese:	(rel. %)
Albumin:	24,7 (54,0-68,0)
α_1 -Globulin:	1,3 (2,5-4,5)
α_2 -Globulin:	33,1 (6,5-10,0)
β -Globulin:	4,0 (8,0-15,0)
γ -Globulin:	36,9 (11,0-19,0)

Das Elektrophoresediagramm zeigt einen Gradienten im α_2 -Globulin-, einen weiteren im γ -Globulinbereich.

Immunglobuline:

IgA:	4490 mg/dl (50-220)
IgM:	21 mg/dl (50-220)
IgG:	152 mg/dl (700-1800)

Immunelektrophorese:

Napfbildungen bei den IgA- und Leichtketten- λ -Präzipitaten.

Immunfixation:

Zonenförmige Banden für IgA und Leichtketten- λ .

Urinbefund:

Eiweiß: 3,7 g/24 Std. (40-150 mg/24 Std.)

Immunelektrophorese im Urin: mit monospezifischen κ - und λ -Ketten-Antisera lässt sich der Nachweis eines Leichtkettenparaproteins vom Typ λ erbringen.

Immunfixation: abgegrenzte Bande für Leichtketten- λ .

Eiweißelektrophorese: kein M-Gradient darstellbar.

Das Bild der Serumweißelektrophorese, die stark erhöhte IgA-Konzentration im Zusammenhang mit den Be-

funden der Immunelektrophorese und Immunfixation sind beweisend für das Vorliegen eines IgA-Paraproteins des Leichtkettentyps λ .

Die Immunpräzipitation nach Thomas (Diffusion linearer Verdünnungsstufen des Urins gegen Anti-Bence-Jones-

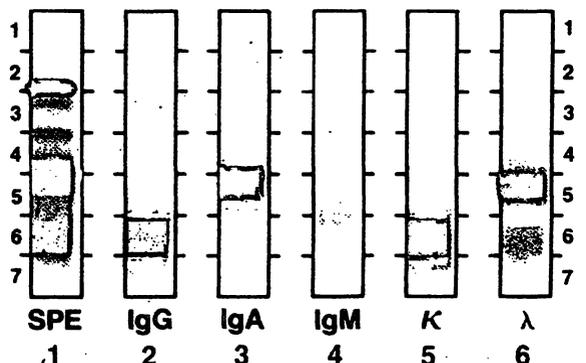
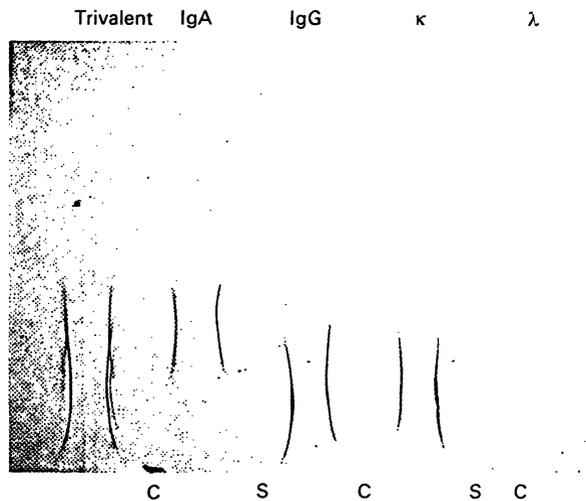
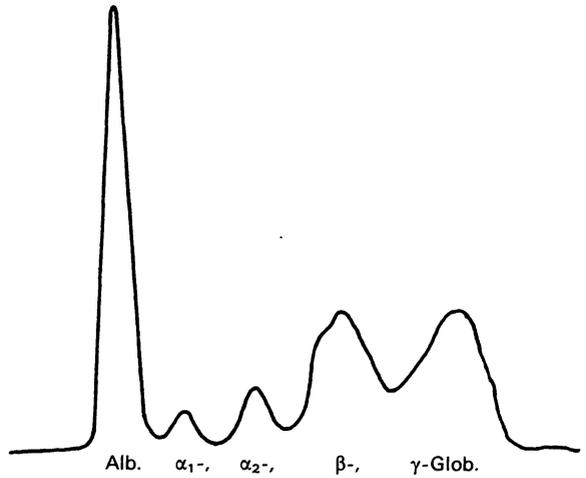


Abb. 5: Fall 3 (S. B). IgG/IgG/IgA-Dreifachparaprotein
 a) Serumweiß-Elektrophorese: Albumin, α_1 -, α_2 -, β -, γ -Globulin
 b) Immunelektrophorese: Anti IgA/IgM/IgG, IgA, IgG, κ , λ
 c) Immunfixation: Anti-human (SPE), IgG, IgA, κ , λ

Protein) zeigt Präzipitate *nur* für den Leichtkettentyp λ .

Bei einer tubulären Proteinurie tritt L- κ /L- λ im Verhältnis 1:1 bis 2,5:1 auf (38, 42).

Eine SDS-Polyacrylamid-Elektrophorese mit diskontinuierlichem Vernetzungsgradienten nach Boesken zeigt in diesem Fall das Bild einer glomerulo-tubulären Mischproteinurie, jedoch mit überwiegendem Anteil höhermolekularer Plasmaproteine (5). Bei der Immunfixation gibt es eine konkrete Bande beim 5:1 konzentrierten Urin für Leichtkette- λ (Abb. 6, 7).

Diskussion

Nur etwa 0,4% aller Paraproteinämien sind Doppelparaproteinämien (11, 12).

Fälle mit mehr als zwei Paraproteinen sind extrem selten und nur ganz vereinzelt wurde darauf hingewiesen (19, 22). Die unterschiedlichsten Kombinationen monoklonaler Immunglobuline können bei Doppelparaproteinämien vorkommen. Die Kombination IgG und IgA wird mit 50% am häufigsten beobachtet, gefolgt von IgM und IgG (37%) und IgM und IgA (13%).

Paraproteinämien sind gewöhnlich durch Hyperproduktion eines einheitlichen Immunglobulintyps durch einen Zellklon charakterisiert. In seltenen Fällen tritt jedoch unterschiedliches Myelomglobulin bei demselben Patienten auf.

Diese Doppel- oder Mehrfachparaproteine werfen die Frage auf, ob sie von unterschiedlichen oder von dem gleichen Zellklon produziert werden (45). Durch Bestimmung der intrazellulären Immunglobuline mittels Immunfluoreszenz (29, 40, 41) konnte nachgewiesen werden, daß zwar in den allermeisten Fällen die Paraproteine von unterschiedlichen Zellen (4, 12), in einigen Fällen jedoch von einem Zellklon synthetisiert werden (6, 9, 31, 35). Skvaril et al. untersuchten 659 Fälle von IgG-Gammopathien und fanden, daß in 9 Fällen (1,37%) Doppelparaproteinämien unterschiedlicher IgG-Subklassen-Kombinationen vorlagen (15, 25, 37). Auch ein Fall einer Makroglobulinämie, in dem im Verlauf der Erkrankung ein zweites Paraprotein auftrat, wobei beide Paraproteine, das IgG und IgM starke idiotypische Kreuzreaktivität zeigen und auf einen gemeinsamen Ursprungs-Zellklon hinweisen, ist beschrieben (30). In einem Fall wurden drei unterschiedliche Myelom-Zellklone identifiziert. Einer produzierte IgG, einer IgA und einer beide Typen gleichzeitig (31).

Zum Nachweis mono- oder oligoklonaler Immunglobuline und/oder Bence-Jones-Protein dient an erster Stelle die Immunelektrophorese (18). Monovalente Antisera führen zur Darstellung einer Immunglobulinklasse bzw. eines Leichtkettentyps durch Präzipitatbildung. Verformungen und Verstärkungen dieser Präzipitatlinien zeigen monoklonale Immunglobuline oder Leichtketten an (14, 24).

In allen beschriebenen Fällen treten diese Pathopräzipitate auf und geben im Zusammenhang mit auffälligen Serumweißelektrophoresen und einer entsprechenden Vermehrung der betroffenen Immunglobulinklassen Hinweise auf das Vorliegen von Doppel- und Dreifachparaproteinämien. Bestätigung findet man in der Immunfixations-Elektrophorese (1, 20, 32).

Sie stellt ein Verfahren dar, das die Prinzipien der Eiweißelektrophorese und der Immunpräzipitation vereinigt.

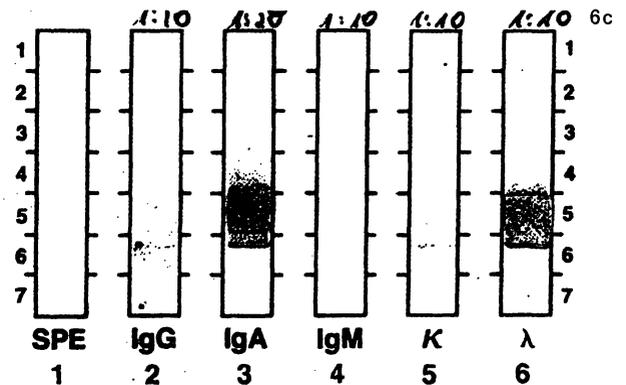
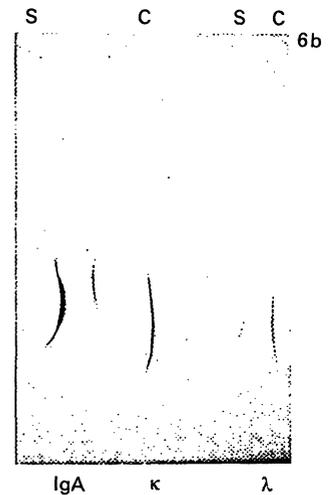
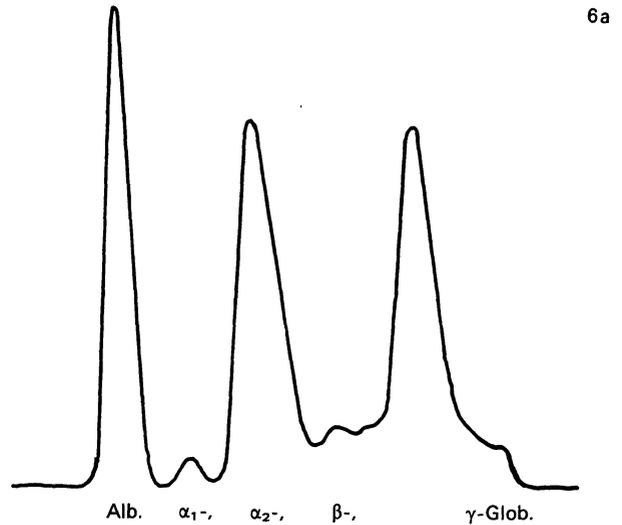


Abb. 6: Fall 4 (E. T.). IgA-Paraprotein und Bence-Jones-Proteinurie

a) Serumweiß-Elektrophorese: Albumin, α_1 -, α_2 -, β -, γ -Globulin

b) Immunelektrophorese (Serum): Anti-IgA, κ , λ

c) Immunfixation (Serum): Anti-IgG, IgA, IgM, κ , λ

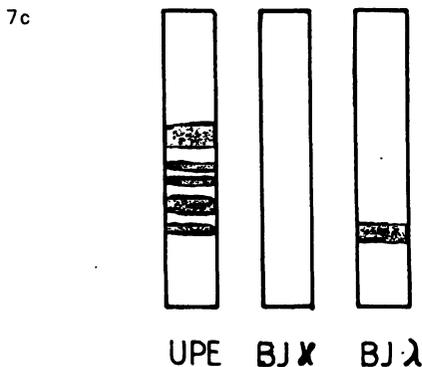
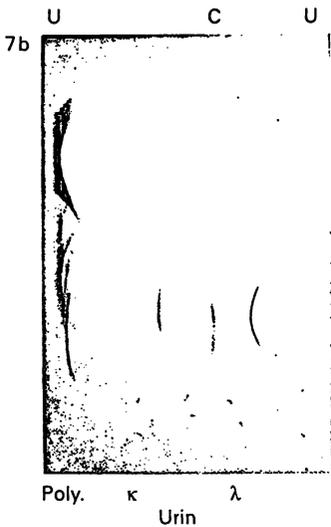
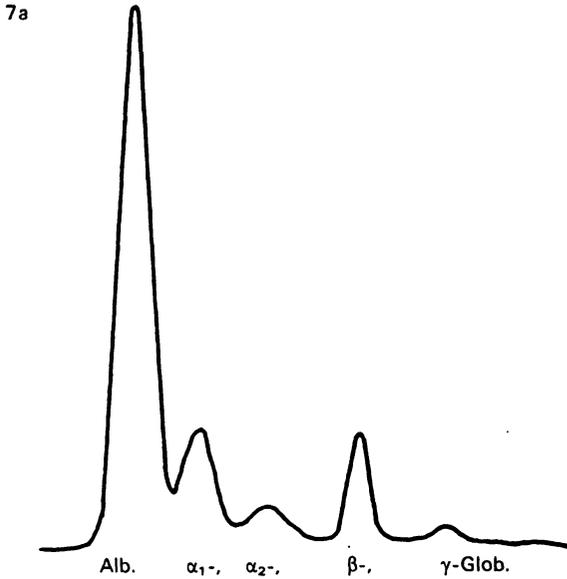


Abb. 7: Fall 4 (E. T.). IgA-Paraprotein und Bence-Jones-Proteinurie
 a) Urineiweiß-Elektrophorese: Albumin, α_1 -, α_2 -, β -, γ -Globulin
 b) Urin-Immunelektrophorese: Anti-human, Bence-Jones-Protein- κ , Bence-Jones-Protein- λ
 c) Urin-Immunifixation: Anti-human (UPE), Anti-Bence-Jones-Protein- κ , Anti-Bence-Jones-Protein- λ

Monoklonale Immunproteine bilden zonenförmige Banden, während polyklonale Immunglobuline homogene Immunpräzipitate ergeben. Die Immunfixation gestattet einen eindeutigen Nachweis mehrerer monoklonaler Proteine nebeneinander und zudem die Zuordnung des entsprechenden Leichtkettentyps zur Immunglobulinklasse, was bei Doppel- und Dreifachparaproteinämien mittels der Immunelektrophorese nicht möglich ist. Wegen der guten Nachweisempfindlichkeit für monoklonale Immunproteine (20 mg/l) können auch oligoklonale Proteine nachgewiesen und voneinander unterschieden werden. Aus diesem Grunde erlaubt die Immunfixation auch den Nachweis von Bence-Jones-Proteinen in unkonzentriertem Urin. Ein weiterer Vorteil ist die geringe Zeitdauer von nur vier Stunden.

Unseres Wissens handelt es sich im Fall 3 (S. B.) um das erste in der Literatur beschriebene Beispiel eines Dreifachparaproteins mit eindeutigem Nachweis und Zuordnung der Leichtkettentypen mittels Immunfixationsreaktion.

Die Serumeiweiß-Elektrophorese erlaubt zwar keinen direkten Nachweis monoklonaler Gammopathien, gibt jedoch bei Auftreten sog. M-Gradienten Anlaß zur Durchführung einer Immunelektrophorese und Immunfixation (21, 28, 33, 34, 43). Bei Doppel- oder bei Dreifachparaproteinämien (Fall 3) kann es auch zu breitbasigen γ - und/oder β -Globulinvermehrungen kommen, wie sie bei polyklonalen Gammopathien zu beobachten sind (11).

Die elektrophoretische Beweglichkeit der Paraproteine hält sich innerhalb der Grenzen, in denen physiologische γ -Globuline vorkommen. Man findet deshalb Paraproteine in Stellung γ (54%), β (23%), β - γ -Zwischenbereich (18%) und in relativ seltenen Fällen in der Stellung α_2 (5%).

Obwohl mehr als 50% aller Patienten mit multiplem Myelom im fortgeschrittenen Stadium eine Bence-Jones-Proteinurie aufweisen, hielten wir es für angezeigt, im Rahmen dieser Arbeit auch einen solchen Fall zu beschreiben (3, 17, 52) (Fall 4, E. T.).

Im allgemeinen treten bei Bence-Jones-Proteinurien in der Urineiweißelektrophorese M-Gradienten im α_2 - bis γ -Globulinbereich auf. Offensichtlich wurde in diesem Fall die tubuläre Rückresorptionskapazität nur knapp überschritten, so daß trotz immunologischen Nachweises von Leichtketten-Paraprotein kein M-Gradient auftrat. Der Gradient im α_2 -Globulinbereich in der Serumeiweißelektrophorese (Fall 4) ist als Hinweis auf ein nephrotisches Syndrom zu deuten.

Die isoelektrische Fokussierung ist eine Methode mit der u. a. Peptide und Proteine schnell und mit hoher Auflösung nach ihren unterschiedlichen isoelektrischen Punkten getrennt werden können.

Durch die Verwendung von Trägerampholyten, die im elektrischen Feld einen linearen und stabilen pH-Gradienten aufbauen, können die gewünschten pH-Bereiche leicht gewählt werden.

Die Kombination der Elektrofokussierung mit der Immunelektrophorese zu einer zweidimensionalen Technik stellt eine sehr empfindliche Methode zum Nachweis monoklonaler Immunproteine dar. Diese immuno-isoelektrische Fokussierung ist 10- bis 40mal empfindlicher als die Immunelektrophorese, bleibt jedoch wegen der recht diffizilen Handhabung Speziallaboratorien vorbehalten (36).

Das Trennprinzip bei der diskontinuierlichen Polyacrylamid-Elektrophorese beruht auf der Kombination von

elektrophoretischer Beweglichkeit mit Konzentrierungs- und Molekularsiebeffekt. Die Methode zeichnet sich insbesondere durch ein hohes Auflösungsvermögen der Proteine aus. Um die verschiedenen Proteine mit unterschiedlichen Formen, Untereinheiten und Ladungsdichten nach ihrem Molekulargewicht vergleichen zu können, werden sie durch Spaltung der S-S-Brückenbindungen mit Natriumdodecylsulfat (SDS) in ihre einzelnen Polypeptidketten aufgetrennt. Die SDS-Polyacrylamid-Elektrophorese ist ein wertvolles Verfahren nicht nur zur Differenzierung von Proteinurien, sondern auch zur Darstellung von Leichtketten und deren Oligomeren im Urin (5).

Die Knochenmarkzytologie ist eine sehr wichtige Untersuchungsmethode zur Sicherung der Diagnose eines Plasmozytoms bzw. M-Waldenström. Die Grunderscheinung des Plasmozytoms sind die Plasmazellwucherungen und die Atypien der Plasmazellen, welche jedoch morphologisch nicht erkennbar sein müssen.

Bei M. Waldenström findet man im Knochenmark, wie auch in den lymphatischen Organen meist eine diffuse, gelegentlich herdwise Durchsetzung mit meist nacktkernigen lymphoiden Zellen und oft eine Vermehrung der Gewebemastzellen (21, 28).

Bei Verdacht auf Paraproteinurie oder/und Bence-Jones-Proteinurie, zur Abklärung einer stark beschleunigten BKS und/oder Osteolysen empfiehlt sich folgende Laboratoriumsdiagnostik: die Bestimmung der quantitativen Immunglobuline, eine Serumweiß-Elektrophorese, eine Immun- und Immunfixations-Elektrophorese, die Bestimmung von Gesamtprotein im Serum und Urin, eine Urineiweißelektrophorese, ggf. die Klärung einer Proteinurie mittels SDS-Polyacrylamid-Elektrophorese (14, 21, 33, 44).

Abschließend kann gesagt werden, daß Doppel- und Mehrfachparaproteine im wissenschaftlichen Sinne hochinteressante Fälle darstellen. Ein bestimmter histologischer Befund, der sich von den Plasmozytomen mit monoklonaler Gammopathie unterscheidet, konnte nicht festgestellt werden. Dasselbe gilt für Krankheitsverlauf und Symptomatik.

Schrifttum:

1. ALPER, C. A., JOHNSON, A. M.: Immunofixation Elektrophoresis: A Technique for the study of Protein Polymorphism. *Vox Sang* 17, 445-452 (1969).
2. BARANDUN, S.: Klinik und Therapie des Antikörpermangelsyndroms. *Med. Klin.* 65, 1859 (1970).
3. BIERBACH, H., ZEILE, G., FISCHER, J.: Das L-Ketten-Myelom. *Inn. Med.* 8, 307-314 (1979).
4. BJERRUM, O. J., WEEKE, B.: Two M-Components, γ GK, γ ML in different cells in the same patients. *Scand. J. Haemat.* 5, 215 (1968).
5. BOESKEN, W. H., MAMIER, A.: Molekulargewichtsbezogene Urinprotein-Elektrophorese in der Diagnostik von Nierenkrankheiten. *Lab. med.* 9, 285-291 (1985).
6. BOUVET, J., FEINGOLD, J., ORIOL, H., LIACOPOULOS, P.: Statistical Study on Double Paraproteinemias. Evidence for a common cellular origin of Both Myeloma Globulins. *Biomedicine* 22, 517-523 (1975).
7. BRAUN, K. J., BRUCHHAUS, K. F., ALY, F. W.: Verschiedene Verlaufsformen der Makroglobulinämie Waldenström. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 79, 345 (1973).
8. CONKLIN, R.: Clinical classification of plasma cell myeloma. *Arch. Int. Med.* 135, 139 (1975).
9. COSTEA, N., YAKULIS, V., LIBNOCH, J. A., PILZ, C. G., HELLER, P.: Two myeloma globulins (IgG and IgA) in one subject and one cell line. *Amer. J. Med.* 42, 630 (1967).
10. ERDMANN, H., FAULHABER, J. D., PFEIFFER, E. F.: Leichtkettenplasmazytome unter dem Bild chronischer Nierenkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* 98, 1289 (1973).
11. FATEH-MOGHADAM, A., WÜRZ, H., KNEDEL, M., OESER, R. M.: Doppelparaproteinämien. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 74, 466-469 (1968).
12. FATEH-MOGHADAM, A., BLIL, E., BORCHERS, H., ASAMER, H., RAAB, Ch.: Paget bei einem Patienten mit IgA- κ + IgM- κ Doppelparaproteinämie und Bence-Jones-Protein (Typ κ). *Blut Bd. XXI*, 146-154 (1970).
13. FATEH-MOGHADAM, A.: Paraproteinämische Hämoblastosen. In: Schwiegk, H. (Hrsg.): *Handbuch der inneren Medizin, II/5*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York (1974).
14. FATEH-MOGHADAM, A.: Zur Diagnostik paraproteinämischer Hämoblastosen. *Fortschr. Med.* 94, Nr. 14, 821-828 (1976).
15. HAMMARSTROEM, L., MELLSTEDT, H., PERSSON, M. A., SMITH, C. I., AHRE, A.: IgA subclass distribution in paraproteinemias: suggestion of an IgG-IgA switch pattern. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* (c), 92, 207-211 (1984).
16. HOBBS, J. R.: Immunochemical classes of myelomatosis. *Br. J. Haematol.* 16, 599 (1969).
17. HOBBS, J. R.: Bence-Jones Proteins. *Essays Med. Biochem.* 1, 105 (1975).

18. IUIS WHO Working Group: Use and abuse of Laboratory Tests in Clinical Immunology. *Critical Considerations of Eight Widely Used Diagnostic Procedures.* *Clin. Exp. Immunol.* 46, 662-674 (1981).
19. JENSEN, K., JENSEN, K. B., OLESEN, H.: Three M-Components in serum from an apparently healthy person. *Scand. J. Haemat.* 4, 485-488 (1967).
20. JOHNSON, A. M.: Immunofixation Electrophoresis and Electrofocusing. *Clin. Chem.*, Vol. 28, 1797-1800 (1982).
21. KAHLER, O. H.: Klinische Erfahrungen in Diagnostik und Therapie des Plasmozytoms. *Wiener. Med. Wochenschr.* 129, 101-108 (1979).
22. KAROTH, U., KATTERMANN, R., ARNOLD, R., HAUSWALDT, Ch.: Immunelektrophoretische Untersuchungen an einer pluriklonalen Gammopathie. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 74, 469-472 (1968).
23. LACHMANN, P. J., PETERS, M. B.: *Clinical Aspects of Immunology*, 4th. ed. Blackwell, Oxford (1981).
24. LAMERZ, R., FATEH-MOGHADAM, A., KNEDEL, M., BAUER, B.: Verhalten der Serumproteine bei Paraproteinemien. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 770 (1971).
25. MAGNUSSON, C. G., DELACROIX, D. L., VAERMAN, J. P., MASSON, P. L.: Typing of subclasses and light chains of human monoclonal immunoglobulins by particle counting immunoassay. *J. Immunol. Methods* 69, 229-241 (1984).
26. MARTHE, G., SELIGMANN, M., TUBIANA, M.: *Lymphoid Neoplasias, I: Classification, categorization, Natural History. Recent Results in Cancer Res.*, Vol. 64. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1978).
27. MEDINI, E., RAO, Y., LEVITT, S. H.: Solitary extramedullary plasmacytoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 45, 2893 (1980).
28. MEY, U.: Betrachtungen zur Immunologie und Onkologie der Paraproteine. *Z. Gesamte Inn. Med.* 34, 182-185 (1979).
29. PUDILL, R., BETTGES, G., METZ, K.: Verlaufsbeobachtung bei einem extramedullären Plasmozytom mit gesteigerter Anaplasie und Verlust immunoelektrophoretisch nachweisbarer Lambdakettenbildung. Immunität und Infektion 10, 115-117 (1982).
30. RICHTER, R. F., AMBROSIOUS, H.: Detection of a monoclonal human myeloma protein of IgM and IgG class by carp antidiotypic sera. *Acta biol. germ.* Bd. 40, 861-865 (1981).
31. RUDDERS, R. A., YAKULIS, V., HELLER, P.: Double myeloma production of both IgG type lambda and IgA type lambda myeloma proteins by a single plasma cell line. *Amer. J. Med.* 55, 215 (1973).
32. RITCHIE, R. F., SMITH, R.: Immunofixation III. Application of the Study of Monoclonal Proteins. *Clin. Chem.* Vol. 22, 1982-1985 (1976).
33. RITZMANN, S. E., LOUKAS, D., SAKAI, H., DANIELS, J. C., LEVIN, W. C.: Idiopathic monoclonal Gammopathies. *Arch. Int. Med.* 135, 95 (1975).
34. RIVA, G.: *Das Serumweißbild.* Huber, Bern/Stuttgart, 1960.
35. SANDERS, J. H., FAHEY, J. L., FINEGOLD, J., EIN, D., REISFELD, R., BERNARD, C.: Multiple anomalous immunoglobulins, clinical structural and cellular studies in three patients. *Amer. Med.* 47, 43 (1969).
36. SINCLAIR, D., KUMARARATNE, D. S., STOTT, D. J.: Detection and identification of serum monoclonal immunoglobulin by immunoelectrostatic focusing. Limits of sensitivity and use during relapse of multiple myeloma. *J. Clin. Pathol.* 37, 255-264 (1984).
37. SKVARIL, F., MORELL, A., BARANDUN, S.: The IgG subclass distribution in 659 myeloma sera. *Vox Sang.* 23, 546 (1972).
38. SKVARIL, F., MORELL, A., BARANDUN, S.: Imbalance of κ/λ ratios of immunoglobulins, in Ritzmann SE (ed). *Pathology of Immunoglobulins: Diagnostic and clinical Aspects*, Vol. 21-35. Alan R. Liss, Inc., New York (1982).
39. STERNBERG, J. C.: A Rate Nephelometer for measuring specific Proteins by Immunoprecipitin Reactions. *Clin. Chem.* Vol. 23, 1456 (1977).
40. TAYLOR, C. R., MASON, D.: The intracellular immunoglobulin in formalin-paraffin sections from multiple myeloma and related conditions using the immunoperoxidase technique. *Clin. Exp. Immunol.* 18, 417 (1974).
41. TAYLOR, C. R.: An immunohistological study of follicular lymphoma, reticulum cell sarcoma and Hodgkin's disease. *Eur. J. Cancer* 12, 61 (1976).
42. THOMAS, L.: Urinelektrophorese und Bence-Jones-Protein-Nachweis. In: *Eiweißelektrophorese*, München (1981).
43. THOMAS, L., OPFERKUCH, W.: *Labor und Diagnose*, 2. Aufl., Die Med. Verlagsges. Marburg (1984).
44. THOMAS, L.: *Labor und Diagnose*, 2. Aufl., Die Med. Verlagsges. Marburg (1984).
45. VAN CAMP, B. G. K., SHUIT, H. R., HIJMANS, W., RADL, J.: The cellular basis of double paraproteinemia in man. *Clin. Immunol. Immunopath.* 9, 11-19 (1978).
46. WALDENSTRÖM, J. G.: Die Makroglobulinämie. *Ergb. inn. Med. Kinderheilkd.* N. F. 9, 586 (1958).
47. WALDENSTRÖM, J. G.: *Monoclonal and Polyclonal Hypergammaglobulinemia: Clinical and Biological Significance.* Cambridge University Press, London (1968).
48. WALDENSTRÖM, J. G.: *Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma.* Grune & Stratton, New York (1970).
49. WEINAND, H. A., HABERLAND, K., PUDILL, R., WIRSING, C. H.: Niereninsuffizienz bei Leichtketten-Paraproteinämie. *Med. Welt*, Bd. 29, 346-349 (1978).
50. WETTER, O.: Paraproteine als Produkt der klonalen Immunproliferation. *Klin. Wschr.* 51, 889 (1973).
51. THANG, H. S., GALLANGO, M. L., TUNG, E., WANG, A. C.: Existence of disulfide-bonded IgM-IgA, IgM-IgG and IgM-IgG fragment complexes in one patient. *Eur. J. Immunol.* 13, 1004-1007 (1983).
52. ZLOTNIK, A., ROSENMAN, E.: Renal pathologic findings associated with monoclonal gammopathies.

Für die Bereitstellung der klinischen Daten der Patienten und für die Diskussionsbeiträge gilt unser besonderer Dank folgenden Kollegen:

Prof. Dr. D. Larbig und Prof. Dr. H. E. Reis, Krankenhaus Maria Hilf GmbH, Franziskushaus, 4050 Mönchengladbach
 Dr. med. R. W. van Uelft, Krankenhaus Neuwerk, 4050 Mönchengladbach
 Innere Abtlg. Prof. Dr. Zilkes, Rheinisch Orthopädische Landesklinik, 4060 Viersen 12

Anschrift für die Verfasser:
 Dr. Rainer Pudill, Labor Dr. med. P. Tarkkanen
 Bismarckplatz 4, 4050 Mönchengladbach 1

Bisherige Entwicklung und Zukunft der AIDS-Diagnostik*

A. Werner, R. Kurth
Paul-Ehrlich-Institut, Frankfurt

Zusammenfassung:

Nachdem 1983/84 das LAV/HTLV III als Ursache für AIDS und Lymphadenopathiesyndrom (LAS, ARC) isoliert wurde, war es möglich, Antikörper gegen LAV/HTLV III nachzuweisen. Als zuverlässiger und schnell durchzuführender Screening-Test setzte sich der ELISA durch. Die in diesem Test vorkommenden positiven Ergebnisse bedürfen einer Bestätigung in der Immunfluoreszenz oder besser im Western Blot. Da die Bestätigungsteste einen hohen personellen und zeitlichen Aufwand erfordern, erscheint die Entwicklung von Tests mit gentechnologisch hergestelltem Virusantigen wünschenswert. Ein IgM-Test sollte zur Erfassung der Patienten entwickelt werden, die sich in der Inkubationszeit befinden.

Die Virusisolierung zum Nachweis einer stattgefundenen Infektion scheidet als Routinemethode wegen des zu großen Arbeitsaufwandes aus, ist allerdings für eine stattgefundene Infektion die aussagekräftigste Methode.

Letztlich muß betont werden, daß die Labordiagnostik der LAV/HTLV III-Infektion, auch in der Zukunft, die enge Zusammenarbeit von Laborarzt und Kliniker erfordert.

Einleitung

1981 wurde in den USA erstmals eine Pneumonieform beschrieben, an der bislang nur Patienten mit Immunschwäche oder schlecht ernährte Frühgeborene erkrankt waren. Auffallend war, daß diese Pneumonie zunächst nur bei männlichen homosexuellen Personen auftrat. Bald erkrankten jedoch auch Personen aus anderen Gruppen, so z. B. Hämophile, die häufig Faktor-VIII-Präparate erhalten hatten (7), i.v. Drogenabhängige (9), Haitaner (10) und Kinder erkrankter Mütter (12). Auch wurden Fälle nach Bluttransfusionen (6) beschrieben. Es zeigte sich bald, daß nahezu alle erkrankten Personen einen Immundefekt mit Verminderung T-Helferzellen und oftmals einer Erhöhung der T-Suppressorzellen aufwiesen (2). Diese bis dahin unbekannte Erkrankung wurde als Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS) bezeichnet. AIDS breitete sich relativ rasch sowohl in den USA als auch, seit 1982, in Europa aus (3-5).

Auf Grund epidemiologischer Studien wurde als Ursache ein Virus vermutet, daß offensichtlich die T-Helferzellen zerstört (1, 11).

Mitte 1983 konnten die Arbeitsgruppen um L. Montagnier in Paris und R. C. Gallo in Bethesda (USA) tatsächlich ein solches Virus isolieren (1, 8, 11, 13). Das Virus wurde von L. Montagnier Lymphadenopathie-Assoziiertes Virus (LAV), von R. C. Gallo Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III (HTLV III) genannt. Dieses Virus gehört zu der, vor allem im Tierreich, weitverbreiteten Gruppe der Retroviren. Die Namensgebung dieser Virusgruppe beruht auf der Fähigkeit dieser Viren mit Hilfe eines bisher nur bei dieser Virusgruppe nachgewiesenen Enzyms, der Reversen Transkriptase, ihr genetisches Material, welches aus RNA besteht, in DNA „rückwärts“ zu schreiben. Aufgrund dieser Fähigkeit ist eine Integration des DNA-Virusgenoms in das Erbmateriale der infizierten

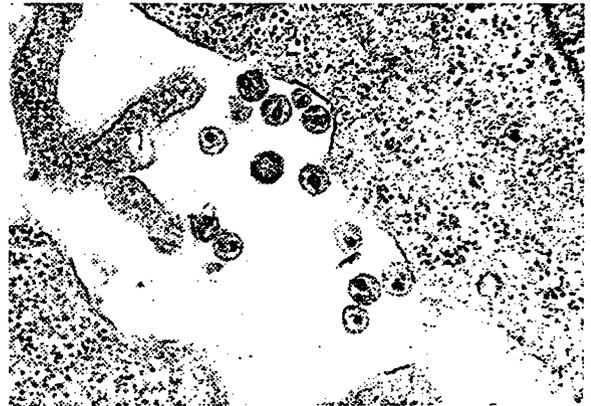
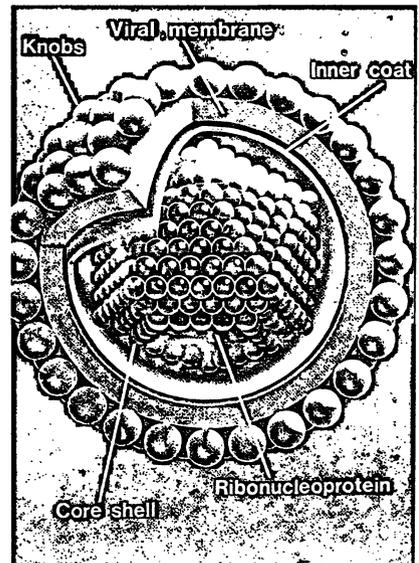
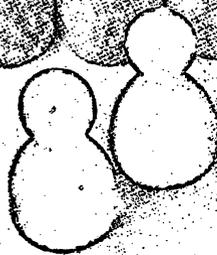
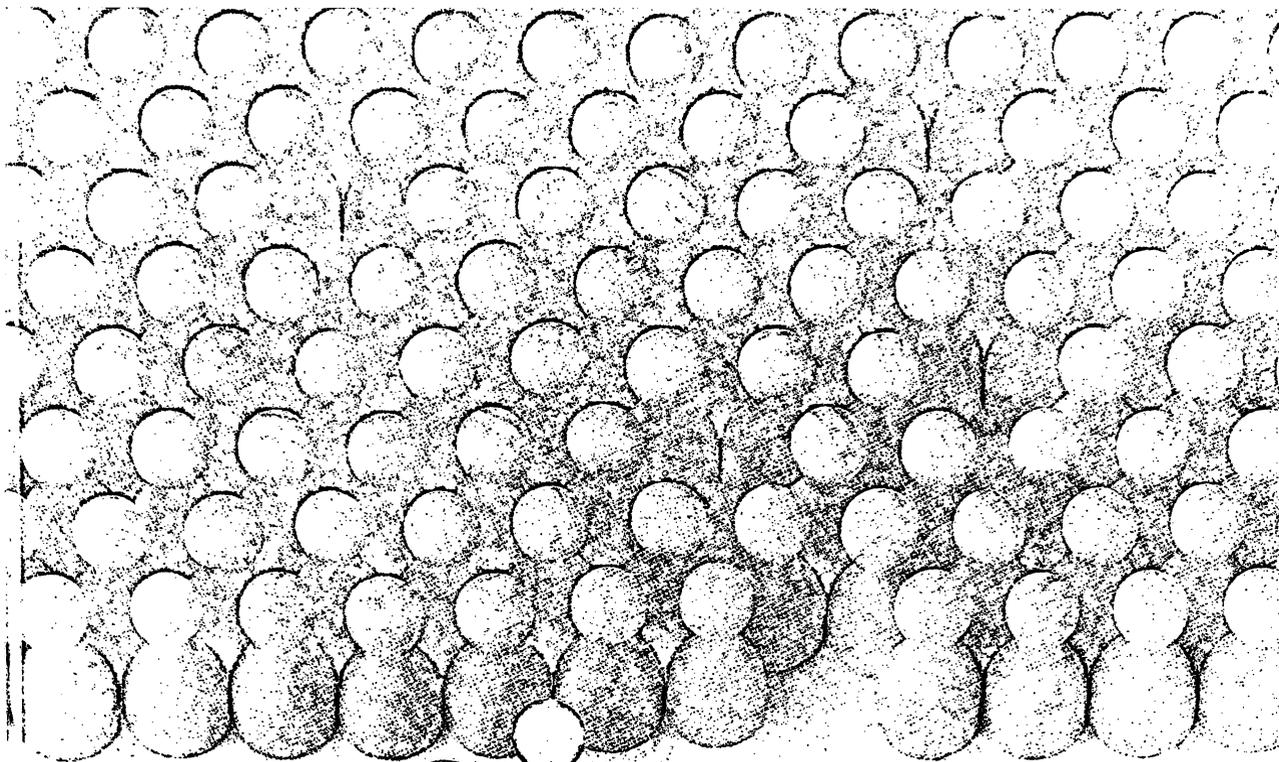


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme von HTLV III

Abb. 2: Virusmodell



* Vortrag, gehalten auf dem VDGH-Symposium am 16. 4. 1986 in Frankfurt.



jetzt neu



Hyperthyreosen spielend erkennen

Die durch eine Hybridation von Myeloblasten und Lymphozyten entstehenden Hybridomas sind mit den Eigenschaften beider Zellarten ausgestattet – dem schnellen Wachstum von Krebszellen und der spezifischen Antikörperproduktion von Lymphozyten. Nach der Zellselktion der gewünschten Hybridoma (Mono-Clone) wird eine Zellkultur angelegt und für die Antikörperproduktion eingesetzt.

MAGIC MAB
TSH
monoclonal

Der TSH-Test mit monoclonalem Antikörper bietet viele Vorteile:

- supersensitiv und hochspezifisch
- differentialdiagnostisch treffsicher bei Eu-, Hyper- und Hypothyreose
- kostengünstiger durch Verminderung von TRH-Tests
- gebrauchsfertige Reagenzien
- kurze Inkubationszeit
- ohne Zentrifugation

Sie ist MTA, sportlich und selbstbewußt.
Sie arbeitet gern zügig und präzise – mit

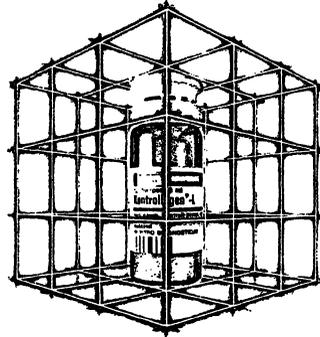
MIT DER MATRIX VON KONTROLLOGEN®



Kontrollrologen® von Behring.



Eine wertvolle Hilfe der MTA ist bei der Qualitätssicherung im Labor Kontrollrologen®, das Universalkontrollserum von Behring. Präzision und Richtigkeit klinisch-chemischer Bestimmungen müssen kontrolliert werden. Dies geht zügig und zuverlässig mit Kontrollrologen:



*Kontrollrologen® - L ,
- LP, - LU ,
matrixgerechte
Kontrollproben für
Präzision und
Richtigkeit*

- weil die Matrix stimmt, d.h. die Kontrollprobe humanen Ursprungs der zu untersuchenden Probe so ähnlich wie möglich ist, damit matrixbedingte Verfahrensmängel aufgedeckt werden können,
- weil zugesetzte Enzyme weitgehend humanen Ursprungs sind,
- keine Konservierungsmittel zugesetzt werden,
- alle wichtigen Bestandteile aus den Bereichen Enzyme, Substrate, Lipide, Elektrolyte, Spurenelemente und Proteine enthalten sind.

Auf die Matrix kommt es an – deshalb Kontrollrologen®-Universalkontrollserum von Behring.

Behringwerke AG
Medizinische Information
und Vertrieb
6230 Frankfurt am Main 80



NEU

ROCHE
Diagnostica

Scharlach bei Kindern?

Direct Strep A EIA «Roche»

Der Streptokokken A-Test zum direkten Nachweis von Streptokokken der Gruppe A

Der neuentwickelte Direct Strep A EIA Test «Roche» ermöglicht die sichere Identifizierung von Streptokokken der serologischen Gruppe A in kürzester Zeit. Gegenüber der kulturellen Methode mit einer Inkubationszeit von 18 – 24 Stunden erhalten Sie mit dem neuen Test innerhalb weniger Minuten ein therapierrelevantes Ergebnis.

Als direkter Enzymimmunoassay bringt der Direct Strep A EIA «Roche» eine hohe Sensitivität und weist sowohl lebensfähige als auch nicht lebensfähige A-Streptokokken nach.

Beim Direct Strep A EIA «Roche» als einem „Solidphase“-Enzymimmunoassay werden zwei polyklonale Antikörper verwendet, wobei der eine an die Festphase (coated tube) und der andere an Meerrettich-Peroxidase gebunden ist.

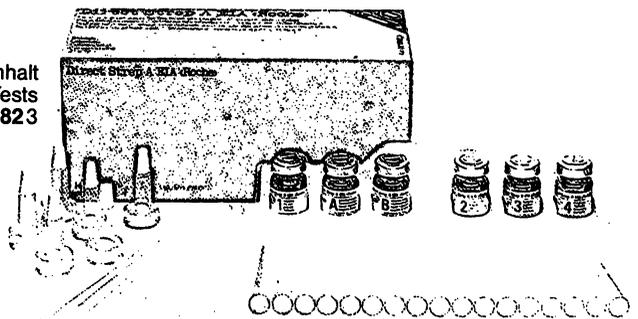
Und so funktioniert der Direct Strep A EIA Test «Roche»:

Als Probe wird Untersuchungsgut direkt aus einem Rachenabstrich oder von einer Kolonie auf einer Blutplatte verwendet. Zur Freilegung des Streptokokken-A-Antigens genügt eine Wartezeit von 3 Minuten bei Raumtemperatur. Nach dem Waschen werden die Substratlösung und das Chromogen zugegeben und 2 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen. Fertig!

Färbt sich die Lösung blau, enthält die Probe Streptokokken-A-Antigene. Die einfache Handhabung und die eindeutig positive Blaufärbung machen diesen Test zu einem echten Schnelltest.

Damit ist Direct Strep A EIA «Roche» das richtige System für den schnellen und sicheren Routineeinsatz.

Packungsinhalt
20 Tests
Art. 07 18823



Weitere Informationen durch:

Hoffmann-La Roche AG · Diagnostica · 7889 Grenzach-Wyhlen · Telefon (076 24) 14-1



Voraussetzungen für das Arbeiten mit Mikroorganismen – Anzeigepflicht, Erlaubnispflicht, Voraussetzungen

Beispiel eines Besichtigungsbogens (Checkliste)

Ursula Lutz-Dettinger, Clara Sacré, W. Steuer

Med. Landesuntersuchungsamt (Ltd. Reg.Med. Direktor: Prof. Dr. med. W. Steuer) Stuttgart

Zusammenfassung:

Es werden die gesetzlichen Bestimmungen für das Arbeiten mit Mikroorganismen, insbesondere die Notwendigkeit der Anzeigepflicht und der Erlaubnispflicht dargestellt. Im Detail werden die Voraussetzungen, die Sachkenntnisse und räumliche bzw. technische Voraussetzungen aufgeführt. Im Anhang wird ein Beispiel für einen Besichtigungsbogen und einen Besichtigungsbericht der Laboratorien, die mit Mikroorganismen arbeiten, vorgestellt.

Summary:

The authors present the legal formalities to be fulfilled when working with microorganisms, explaining the need for notifying the Government authorities and for applying for permission to perform such work. The requisite demands, the necessary technical knowledge and the spatial or technical equipment conditions are listed in detail. The appendix comprises an inspection sheet and an inspection report covering the laboratories working with microorganisms.

Keywords:

Working with microorganisms – Legal requirements and regulations – Laboratory equipment – Technical knowledge – Inspection sheet

Häufig beobachtete Unkenntnis über Vorschriften für das Arbeiten mit Mikroorganismen und die räumlichen, technischen und personellen Vorbedingungen für entsprechende Laboratorien lassen es uns notwendig erscheinen, auf bestehende Rechtsvorschriften, hygienische Regeln, Unfallverhütungsvorschriften und Normen hinzuweisen.

I. Anzeigepflicht

BSeuchG vom 18. 12. 1979 BGBl. I S.2262

Nach § 20 Abs.2 ist grundsätzlich jedes Arbeiten mit Mikroorganismen bis spätestens 2 Wochen vor Aufnahme der Arbeiten unter Angabe der Art und des Umfangs anzuzeigen. Hierunter fallen demnach auch Sterilitätsprüfungen, Bestimmen der Koloniezahl etc. Die Anzeigepflicht gilt auch für den nichtmedizinischen Bereich.

In Baden-Württemberg ist das jeweilige Regierungspräsidium die zuständige Behörde.

Beim Arbeiten mit Krankheitserregern ist neben der Anzeigepflicht die Erlaubniserteilung Voraussetzung.

II. Erlaubnispflicht

Die §§ 19-22 regeln die Erlaubnispflicht.

§ 19

1) Wer

1. a) die vermehrungsfähigen Erreger von Chagaskrankheit, Cholera, Coccidioidomykose, Lepra, Milzbrand, Ornitose, Paratyphus, Pest, Toxoplasmose, Tuberkulose, Tularämie und Typhus,

b) die vermehrungsfähigen Erreger von auf den Menschen übertragbaren Viruskrankheiten, ausgenommen Maul- und Klauenseuche,

c) vermehrungsfähige Brucellen, Coxiellen, Leptospiren, Plasmodien oder Rickettsien

2. die vermehrungsfähigen Erreger anderer auf den Menschen übertragbaren Krankheiten einschließlich der Geschlechtskrankheiten, ausgenommen Rotz,

einbringen, ausführen, sonst in den Geltungsbereich oder aus dem Geltungsbereich dieses Gesetzes verbringen, aufbewahren, abgeben oder mit ihnen arbeiten will, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde.

2) Als Arbeiten mit Krankheitserregern sind insbesondere anzusehen:

1. Versuche mit vermehrungsfähigen Krankheitserregern,
2. mikrobiologische und serologische Untersuchungen zur Feststellung übertragbarer Krankheiten und
3. Fortzucht von Krankheitserregern.

§ 20

1) Der Erlaubnis zum Arbeiten mit den in § 19 Abs. 1 Nr. 2 bezeichneten Krankheitserregern sowie zu ihrer Aufbewahrung bedürfen nicht

1. Ärzte, Zahnärzte und Tierärzte, soweit sie sich auf diagnostische Untersuchungen oder therapeutische Maßnahmen für die eigene Praxis beschränken,

2. Ärzte in Justizvollzugsanstalten, soweit sie sich auf diagnostische Untersuchungen oder therapeutische Maßnahmen bei den Gefangenen beschränken,

3. Krankenhäuser, Polikliniken oder Tierkliniken, soweit sie sich unter ärztlicher oder tierärztlicher Leitung auf diagnostische Untersuchungen oder therapeutische Maßnahmen in ihrem Arbeitsbereich beschränken und

4. ärztlich oder tierärztlich geleitete staatliche oder kommunale Hygieneinstitute, Medizinaluntersuchungsämter und Veterinäruntersuchungsämter sowie Gesundheitsämter, Veterinärämter, Tiergesundheitsämter und solche öffentlichen Forschungsinstitute, deren Aufgaben das Arbeiten mit Krankheitserregern erfordern.

Eine Erlaubnis nach § 19 ist nicht erforderlich für Sterilitätsprüfungen nach den Vorschriften des Arzneibuches und Bestimmungen der Koloniezähl im Zusammenhang mit der Herstellung von Arzneimitteln sowie für Sterilitätsprüfungen und Bestimmungen der Koloniezähl bei der Herstellung und bei der Überwachung des Verkehrs mit Lebensmitteln, einschließlich Trinkwasser, Tabakerzeugnissen, kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen.

2) Wer Arbeiten im Sinne von Abs. 1 aufnehmen will, hat dies der zuständigen Behörde unter Angabe der Art und des Umfangs der beabsichtigten Arbeiten spätestens 2 Wochen vor Aufnahme der Arbeiten anzuzeigen. Ändern sich Art oder Umfang der Arbeiten, so ist dies der zuständigen Behörde innerhalb von 2 Wochen anzuzeigen.

3) Die zuständige Behörde kann Arbeiten im Sinne von Abs. 1 untersagen, wenn

1. eine Person, die die Arbeiten ausführt, sich bezüglich der nach Abs. 1 erlaubnisfreien Tätigkeiten als unzuverlässig erwiesen hat,

2. wenn geeignete Räume oder Einrichtungen nicht vorhanden sind.

§ 21

Der Erlaubnis nach § 19 Abs. 1 bedarf nicht, wer unter Aufsicht desjenigen, der eine Erlaubnis besitzt oder nach § 20 keiner Erlaubnis bedarf, tätig ist.

§ 22

1) Die Erlaubnis ist zu versagen,

1. wenn der Antragsteller

a) die erforderliche Sachkenntnis nicht besitzt,

b) sich als unzuverlässig in bezug auf die Tätigkeiten erwiesen hat, für deren Ausbildung die Erlaubnis begehrt wird oder

2. wenn geeignete Räume oder Einrichtungen nicht vorhanden sind.

2) Wenn der Antragsteller nicht selbst die Leitung der Tätigkeiten übernimmt, so darf bei ihm der Versagungsgrund nach Abs. 1 Nr. 1 Buchstabe b und dürfen bei der von ihm mit der Leitung beauftragten Person die Versagungsgründe nach Abs. 1 Nr. 1 nicht vorliegen. Bei juristischen Personen darf der Versagungsgrund nach Abs. 1 Nr. 1 Buchstabe b bei den nach Gesetz oder Satzung zur Vertretung berufenen Personen nicht vorliegen.

3) Die erforderliche Sachkenntnis wird durch

1. die Approbation oder Bestallung als Arzt, Zahnarzt, Tierarzt oder Apotheker oder den Abschluß eines naturwissenschaftlichen Hochschulstudiums und

2. eine mindestens dreijährige Tätigkeit auf dem Gebiete der Mikrobiologie und Serologie

nachgewiesen.

4) Bei Antragstellern, die nicht die Approbation oder Bestallung als Arzt, Zahnarzt oder Tierarzt besitzen, ist die Erlaubnis auf die in § 19 Abs. 2 Nr. 1 und 3 bezeichneten Arbeiten zu beschränken. Im übrigen kann die Erlaubnis auf bestimmte Tätigkeiten und auf bestimmte Krankheitserreger beschränkt und mit Auflagen verbunden werden, soweit dies zur Verhütung übertragbarer Krankheiten erforderlich ist.

Im Gesetzestext wird also unterschieden zwischen

der Erlaubnispflicht nach § 19 (1) 1
und § 19 (1) 2.

Während in § 19 (1) 1 die gemeingefährlichen und die leicht übertragbaren Krankheitserreger genannt sind und damit höhere Anforderungen an die Sachkenntnis gestellt werden müssen (§ 22 (3)) ist in § 19 (1) 2 auf die allgemeinen vermehrungsfähigen Erreger übertragbarer Krankheiten abgestellt. Daher bedürfen bestimmte Berufsgruppen hierfür keiner besonderen Erlaubnis (unbeschadet bleibt davon die Anzeigepflicht s.o.) – siehe § 19 (1) 2 und § 20 (1) und (2).

III. Voraussetzungen

1) Sachkenntnis

Nach § 22 (3) wird die erforderliche Sachkenntnis durch

1. die Approbation oder Bestallung als Arzt, Zahnarzt, Tierarzt oder Apotheker oder den Abschluß eines naturwissenschaftlichen Hochschulstudiums und

2. eine mindestens dreijährige Tätigkeit auf dem Gebiete der Mikrobiologie und Serologie

nachgewiesen.

2) Räumliche Voraussetzungen

Nach § 22 (1) 2 müssen entsprechende Räumlichkeiten vorhanden sein. Nähere Ausführungen finden sich in der DIN 58956 T 1 und den Unfallverhütungsvorschriften (s. u.).

Besonderer Wert wird auf die räumliche Trennung von Laboratorium, Nährbodenherstellung, Entsorgung, Wiederaufbereitung von Laborgerätschaften und Aufenthaltsräume gelegt.

Weitere Punkte sind die hygienische Ausstattung der einzelnen Räume, die Be- und Entlüftung und die Anordnung der Geräte. Entscheidend ist, daß die gesamte Anordnung und Gestaltung der Räume ein Verschleppen von Mikroorganismen weitgehend unmöglich macht.

Zu den räumlichen Voraussetzungen gehören auch Unfallschutzmaßnahmen und die Beachtung der Arbeitsstättenrichtlinie. Die Einzelheiten wie z. B. Installationen von Desinfektionsmittelspendern müssen den Normen und Unfallverhütungsvorschriften entnommen werden.

IV. Vorschläge für die Handhabung der Erteilung der Erlaubnis

Aufgrund der Besichtigungen vieler Laboratorien im Rahmen der Anzeige- und Erlaubnispflicht nach dem BSeuchG hat sich bei uns ein bestimmtes Vorgehen als verhältnismäßig und praktikabel erwiesen. Hierzu verweisen wir auf den Besichtigungsbogen (Anlage 1) als Beispiel.

Hierbei sind jeweils die Art des Untersuchungsmaterials und damit die Art der Anforderungen, die an das Laboratorium gestellt werden, zu berücksichtigen (z. B. Krankenhausbereich, Praxis, Lebensmittelbereich, Trinkwasserbereich oder kombiniertes Labor).

Streng zu trennen ist auch die jeweilige Erlaubnis (§ 19, 1.1) je nach Abschluß eines akademischen Studiums. So kann ein Biologe mit drei Jahren Ausbildung in Mikrobiologie und Serologie nicht in eigener Verantwortung mit Mikroorganismen, die in § 19, 1.1 aufgeführt sind, arbeiten (§ 22 Abs. 4).

Für eine Novellierung des Gesetzes schlagen wir in bestimmten Bereichen gewisse Erleichterungen vor:

Eingeschränkte Erlaubnis, wobei ein abgeschlossenes Hochschulstudium vorausgesetzt wird:

- Nachweis von *Escherichia coli*, coliforme Bakterien, *Bacillus cereus* und Fäkalstreptokokken:
– 1 Jahr mikrobiologische Tätigkeit
- Nachweis zusätzlich von *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* und *Candida albicans*:
– Mindestens 1 Jahr mikrobiologische Tätigkeit, jedoch nicht unbedingt 3 Jahre mikrobiologische Tätigkeit.

Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß, auch bei der Arbeit mit den unter a) genannten Indikatorbakterien, stets ein Risiko bestehen bleibt durch eine mögliche Mitanzüchtung pathogener Mikroorganismen.

Dem häufig geäußerten Wunsch, auch für andere Krankheitserreger, wie z. B. Salmonellen, Shigellen, Yersinien, *Campylobacter*, eine eingeschränkte Erlaubnis zu ermöglichen, können wir aus unserer Erfahrung nicht zustimmen.

Schrifttum:

- März 1977, DIN 55515 – Teil 2: Versandpackungen für medizinisches Untersuchungsgut – Gefäße, Maße
Mai 1984, DIN 58941 – Teil 2: Qualitätssicherung in der humanmedizinischen Bakteriologie und Mykologie – Bakterienstämme
Mai 1984, Beiblatt 1 zu DIN 58941 – Teil 3: Qualitätssicherung in der humanmedizinischen Bakteriologie und Mykologie – Bakterienstämme
Mai 1984, DIN 58941 – Teil 3: Qualitätssicherung in der humanmedizinischen Bakteriologie und Mykologie – Pilzstämme
Mai 1984, Beiblatt 1 zu DIN 58941 – Teil 3: Qualitätssicherung in der humanmedizinischen Bakteriologie und Mykologie – Pilzstämme: Methoden zur Aufbewahrung von Stamm- und Gebrauchskulturen
Juli 1985, DIN 58941 – Teil 6: Qualitätssicherung in der humanmedizinischen Bakteriologie und Mykologie – Anforderungen an mikroskopische Untersuchungen
März 1984, DIN 58956 – Teil 1: Medizinisch-mikrobiologische Laboratorien – Begriffe, Risikobereiche, Räumlichkeiten, Sicherheitstechnische Anforderungen und Prüfung
August 1984, DIN 58956 – Teil 2/E: Medizinisch-mikrobiologische Laboratorien – Anforderungen an die Ausstattung
Dezember 1984, DIN 58956 – Teil 3/E: Medizinisch-mikrobiologische Laboratorien – Organisationsanweisungen, Sicherheitstechnische Anforderungen und Prüfung
Dezember 1984, DIN 58956 – Teil 4/E: Medizinisch-mikrobiologische Laboratorien – Entsorgung, Sicherheitstechnische Anforderungen und Prüfung
August 1984, DIN 58956 – Teil 10: Medizinisch-mikrobiologische Laboratorien – Sicherheitskennzeichnung
August 1984, DIN 58956 – Teil 1/E: Schutz- und Sicherheitsmaßnahmen bei mykobakteriologischen Untersuchungen
- Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (VBG)
– Unfallverhütungsvorschrift VBG 122, VBG 123
Sicherheitsingenieure und andere Fachkräfte für Arbeitssicherheit Stand 1. 10. 1976
– Unfallverhütungsvorschrift VBG 1
Allgemeine Vorschriften mit Durchführungsanweisungen Stand 1. 3. 1981
– Unfallverhütungsvorschrift VBG 103
Gesundheitsdienst mit Durchführungsanweisungen Stand Februar 1983
– Unfallverhütungsvorschrift VBG 100
Arbeitsmedizinische Vorsorge mit Durchführungsanweisungen Stand Oktober 1984
– Sicher arbeiten Merkblatt M 651
Richtiges Pipettieren Stand August 1980
- Württ. Gemeindeunfallversicherungsverband, Stuttgart, gültig ab 1. 3. 1981
– Unfallverhütungsvorschrift GUV 3.16
Zentrifugen mit Durchführungsanweisungen vom Februar 1980
vom April 1981
- Verordnung über Arbeitsstätten (Arbeitsstättenverordnung) – Loseblattsammlung vom März 1985 (Verlagsgesellschaft W. E. Weinmann mbH, Raiffeisenstraße, 7024 Filderstadt 4, Bonlanden).
- Vorläufige Empfehlung für den Umgang mit pathogenen Mikroorganismen und für die Klassifikation von Mikroorganismen und Krankheitssergen nach den im Umgang mit ihnen auftretenden Gefahren
– erarbeitet vom Bundesgesundheitsamt Berlin, und der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Tübingen 7. August 1981
– Beilage zum Bundesanzeiger Nr. 169 vom 11. 9. 1981, S. 12–20.

Prof. Dr. med. Ursula Lutz-Dettinger
Med. Landesuntersuchungsamt
Wiederholdstr. 15, 7000 Stuttgart

Die Arbeit wurde mit freundlicher Genehmigung der Verfasser und des Georg Thieme Verlags Stuttgart, New York aus der Zeitschrift „Öff. Gesundh.-Wes.“ 48, 236–240 (1986) übernommen.

Anlage 1: Medizinisches Landesuntersuchungsamt Stuttgart

Besichtigungsbogen zur Überprüfung von Laboratorien (mikrobiologische Untersuchungen nach der Trinkwasserverordnung vom 31. 1. 1975)

	ja	nein			
1. Versorgung					
1.1 Lagerung der Ausgangsmaterialien für Nährböden					
eigener Raum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
trocken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
luftig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
kühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
1.2 Glaswaren, sterilisiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
mehrfach benützt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
1.3 Einmalgut, steril	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
1.4 Transportbehälter					
Kühlvorrichtung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Flaschen mit Natriumthiosulfat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Expresß (Postversand)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
1.5 Herstellung der Nährböden					
Abfüllraum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Waagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Alter der Nährböden über 14 Tage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
bei nicht eigener Herstellung:					
Einhaltung des Verfalldatums	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
1.6 Geräte zur Desinfektion und Sterilisation					
Dampfsterilisationsgerät (Autoklav)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Größe:					
Überprüfung mit Sporen 2x im Jahr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Schreiber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Heißluftsterilisator	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Größe:					
Überprüfung mit Sporen 2x im Jahr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Schreiber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Dampftopf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Größe:					
Überprüfung mit Sporen 2x im Jahr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Schreiber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
1.7 Spülvorrichtungen,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Art:					
1.8 Kühlraum für Nährböden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Größe:					
2. Entsorgung					
2.1 Chemische Desinfektion der Nährböden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Art:					
Physikalische Desinfektion der Nährböden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Art:					
2.2 Lagerung und Abtransport der Abfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Art:					
2.3 Waschen der Schutzkleidung im eigenen Betrieb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Waschverfahren:					
2.4 Desinfektion					
Spülen } von Glaswaren und Geräten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Sterilisation }	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
2.5 Händedesinfektion					
Spender	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Einmalhandtücher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
eigenes Becken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
2.6 Flächendesinfektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3. Raum					
3.1 Zahl der Räume für Mikrobiologie					
3.2 Flächengröße					
insgesamt					
Einzelräume					
3.3 Stockwerk untererdig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3.4 Tageslicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3.5 Wände abwaschbar in erforderlicher Höhe (2,50 m)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3.6 Boden, fugenlos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3.7 Glatte, geschlossene Decke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3.8 Lüftungstechnische Anlage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3.9 Lagerraum, falls Gasflaschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Fluchttüre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Fenster	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4. Geräte					
4.1 Brutschrank 20° ± 2° C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4.2 Brutschrank 36° ± 1° C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4.4 Wasserbad bzw. Brutschrank 44° ± 1° C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4.5 Wasserbad zum Aufkochen oder Topf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4.6 Gasbrenner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4.7 Sterile Petrischalen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4.8 Sterile Pipetten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Glas		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Einmal		
4.9 Sterile Trichter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4.10 Wasserstrahlpumpe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4.11 Sterile Nährböden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Endoagar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nähragar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Laktose-Pepton	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Bunte Reihe“, bestehend aus:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			Cytochromoxydasereaktion, Laktosevergä-		
			ring, Indolbildung aus tryptophanhaltiger		
			Bouillon, Spaltung von Dextrose, Laktose		
			oder Mannit, Ausnutzung von Citrat als einzi-		
			ger Kohlenstoffquelle		
4.12 Sterilisator	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Heißluft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Autoklav	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.13 Lupe 6-8fach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4.14 Minimax-Thermometer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
5. Personen					
5.1 Ausbildung der Laborleitung:					
5.2 Andere Tätigkeiten:					
5.3 Aufenthaltsraum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
5.4 Schutzkleidung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
5.5 Garderobe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
6. Verwaltung					
6.1 Laborbuch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
6.2 Befunde, Dauer der Aufbewahrung 10 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
6.3 Erste Hilfe bei Laborunfällen					
Hinweis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Erste Hilfe-Apotheke (Schrank)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
7. Untersuchungen					
7.1 Auf welche Krankheitserreger wird untersucht:					
7.2 Welche serologischen Methoden werden angewandt:					
7.3 Welches Einsendematerial wird untersucht:					
7.4 Welche Nährböden werden verwendet:					
7.5 Tierversuch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Zweck:					
Tierarten:					
7.6 Ausbildung der Laborleitung (Erlaubnis § 19 BSeuchG)					
3 Jahre Serologie/Mikrobiologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Ort: von bis					

20. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft

Vom 22. bis 24. Mai 1986 fand in Freiburg/Br. die 20. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft statt. Diese Fachgesellschaft vereint Ärzte und Mikrobiologen aus der Bundesrepublik, der Schweiz, Österreich und Luxemburg, die sich mit pilzbedingten Infektionskrankheiten, den Mykosen beschäftigen. Die Mykologentagung wurde von Prof. Dr. J. Müller vom Institut für Parasitologie und Mykologie des Zentrums für Hygiene der Universität Freiburg organisiert und geleitet. Dieses Institut hat in den vergangenen 25 Jahren viel zur Entwicklung labordiagnostischer Erkennungsmethoden für Mykosen beigetragen.

Die Hauptthemen der Tagung waren die Immunbiologie der Mykosen, die Labordiagnostik der Mykosen und die Antimykotische Chemotherapie. In 9 wissenschaftlichen Sitzungen und einer Poster-Ausstellung wurden 85 Präsentationen von 172 Referenten aus 12 Ländern Europas, aus Israel, Japan und aus USA diskutiert. Eröffnet wurde die wissenschaftliche Tagung mit dem Festvortrag „African Mycetoma“ von G. Segretain.

1. Sitzung:

Der Themenkreis Epidemiologie, Pathogenese und Wirt-Erreger-Beziehungen führte gleich zu Beginn das ganze Spektrum der medizinischen Mykologie vor Augen: Von der Hefebesiedlung Schwangerer bis zur Mutterkorn-Vergiftung beim Schwein.

2. Sitzung:

Auf dem Gebiet der Immunbiologie wurden in den letzten Jahren die größten Fortschritte in der medizinischen Mykologie erreicht. Bei der Entwicklung neuer immunologischer Labor-Testverfahren zur sicheren und frühzeitigen Erkennung tieflokalisierter Mykosen befinden sich eine Reihe bundesdeutscher Forscher an vorderster Front der Wissenschaft. Bei der Diagnostik von Candida- und Aspergillus-Infektionen besteht eine Tendenz zu Antigen-Nachweisverfahren, wobei die bevorzugten Verfahren Latex-Agglutination und Enzymimmunoassay darstellen.

3. Sitzung:

Fortsetzung des Themenkreises Immunbiologie und Wirt-Erreger-Beziehungen mit Schwerpunkt bei den Dermatophyten.

4. Sitzung und 5. Sitzung:

Diese beiden Sitzungen waren der antimykotischen Chemotherapie gewidmet. Eine zusammenfassende Darstellung der Antimykotika-Gruppe der Allylamine und Berichte über Itraconazol, einen neuen Imidazolabkömmling, zur Therapie von Aspergillus-Infektionen zeigten die wesentlichen Fortschritte auf diesem Gebiet.

6. Sitzung und 7. Sitzung:

Die Labordiagnostik von Mykosen bildete den Themenkreis dieser Sitzungen. Hier wurde auch über seltenere

Erreger und seltenere Lokalisationen von Pilz-Infektionen berichtet – für viele Mykologen das Salz in der Suppe.

8. Sitzung und 9. Sitzung:

Mit den abschließenden wissenschaftlichen Sitzungen hob sich diese Tagung von den bisherigen dadurch ab, daß ein halber Tag ausschließlich Falldarstellungen tieflokalisierter Mykosen gewidmet wurde. Diese wurden ganz überwiegend von Klinikern aus dem Bereich Freiburg i. Br. in Zusammenarbeit mit dem Institut für Parasitologie und Mykologie des Zentrums für Hygiene der Universität diagnostiziert und behandelt. Durch die Konzentration der Kasuistiken, jeweils mit dem Verlauf labordiagnostischer Befunde aus aktuellen Testmethoden dargestellt, kam diesem Teil der Tagung besonderes didaktisches Gewicht zu. Es wurde von verschiedenen Seiten angeregt, die hiermit initiierten Kasuistik-Sitzungen zu einer ständigen Einrichtung bei Tagungen dieser Gesellschaft werden zu lassen.

Poster-Ausstellung:

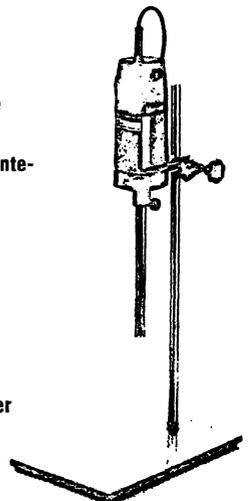
Es wurden 17 Poster präsentiert, die auf reges Interesse der Kongreß-Teilnehmer stießen. Einen Schwerpunkt bil-

ORIGINAL IKA® Top Quality from the Black Forest

Example: New Dispersing Technology:

IKA® – ULTRA-TURRAX® T 25 und T 50

- High-performance dispersing instruments with interchangeable dispersing tools.
- For the processing of 1 millilitre up to 20 litres.
- Suitable for disaggregation, disintegration, homogenization, etc.
- Fully electronic speed control up to 10.000 or 24.000 r.p.m., respectively.
- Of very low noise level due to new drives.
- Interface for remote control.
- The programme also offers larger instruments for up to 3000 litres per hour.
- IKA® thinks for their customers.



Advice and supply through specialist dealers or directly from:

JANKE & KUNKEL & CO. KG

IKALaboratory Technology

D-7813 Staufen • Tel.: 07633/831-0 • Telex: (17) 763317 • ikast

deten die immunelektronenmikroskopischen Arbeiten der Gruppe um J. Müller, Freiburg.

Seminar: „Die Labordiagnostik einheimischer, tieflokalisierter Mykosen“

Am 20. und 21. Mai 1986 fand vor der Wissenschaftlichen Tagung ein Seminar statt, in dem 100 Teilnehmern aus dem In- und Ausland die heute verfügbare Labormethodik zur Diagnostik einheimischer, tieflokalisierter Mykosen weitervermittelt wurde. Praktische Übungen zur Erregediagnostik einerseits und zur Serodiagnostik andererseits wurden durch Vorträge von J. Müller und R. Kappe zur klinischen Relevanz der Befunde ergänzt.

R. Kappe

Mitteilungen

Medica '86

Vom 26. bis 29. November findet in Düsseldorf die Medica '86 statt.

Die Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin e.V. führt am Donnerstag, den 27. November, von 9.00–12.30 Uhr eine Veranstaltung unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. L. Thomas, Frankfurt, unter dem Titel „Diagnose-bezogene Profile“ durch.

Weitere interessante Veranstaltungen:

Mittwoch, 26. November, 9.00–12.30 Uhr „Mineralstoffe und Spurenelemente“ (Prof. Dr. J. D. Kruse-Jarres, Stuttgart)

Samstag, 29. November, 9.00+18.00 Uhr „Hämatologie-Kurs für Fortgeschrittene mit Mikroskopier-Übungen und Fernsehemonstration: Myelo- und lymphoproliferative Erkrankungen“ (Prof. Dr. P. Lorbacher, Wiesbaden)

Samstag, 29. November, 14.30–18.00 Uhr „Fortschritte in der Diagnostik von Gerinnungsstörungen“ (Prof. Dr. M. Barthels, Hannover)

Curt-Adam-Preis 1987

Der von der Kongreßgesellschaft für ärztliche Fortbildung e.V., Berlin, gestiftete Curt-Adam-Preis ist für das Jahr 1987 für die beste Arbeit zu dem Thema „Stoffwechselerkrankungen“ ausgeschrieben worden.

Arbeiten, die der Fortbildung der Ärzte dienen und die bis zum Abgabetermin fertiggestellt oder veröffentlicht werden, können bis zum 31. Januar 1987 zur Bewerbung um den Preis in dreifacher Ausfertigung als Sonderdruck oder Manuskript eingereicht werden an: Kongreßgesellschaft für ärztliche Fortbildung e.V., Klingsorstraße 21, 1000 Berlin 41.

Der Preis besteht in der Verleihung einer Urkunde sowie einer Goldmünze, und es ist ein Barpreis von DM 10000,- ausgesetzt. Er kann an Ärzte jeder Staatsangehörigkeit verliehen werden. Voraussetzung ist nur, daß die Arbeit in deutscher Sprache eingereicht wird.

Der Preis wird anlässlich der Eröffnungsfeier des 36. Deutschen Kongresses für ärztliche Fortbildung, der vom 9. bis 13. Juni 1987 stattfindet, verliehen.

Personalien

Prof. Dr. **Wolfgang Vogt** (Klinische Chemie) wurde an das Deutsche Herzzentrum München versetzt.

Dr. **Dieter Neumeier**, München, Priv.-Doz. für Klinische Chemie, wurde zum außerplanmäßigen Professor ernannt.

Dr. **Werner Müller-Esterl**, München, erhielt die Lehrbefugnis für Klinische Chemie und Klinische Biochemie.

Dr. **Markus Gasser**, Basel, Priv.-Doz. für Mikrobiologie, wurde zum außerordentlichen Professor ernannt.

Dr. **Rolf Flügel**, Heidelberg, Priv.-Doz. für Virologie, wurde zum außerplanmäßigen Professor ernannt.

Dr. **Dieter André Stürchler**, Basel, hat sich für das Gebiet „Epidemiologie der Infektionskrankheiten“ habilitiert.

Prof. Dr. **Hermann Eyer**, München, wurde das Bundesverdienstkreuz 1. Klasse verliehen.

Dr. **M. Klenk**, Erlangen-Nürnberg, Akademischer Direktor des Zentrallaboratoriums des Universitätskrankenhauses, tritt mit Wirkung vom 1. September 1986 in den Ruhestand.

Aus Österreich

Standes- und gesundheitspolitische Schwerpunkte der nächsten Jahre

Der neu gewählte Präsident der Österreichischen Ärztekammer Dr. Michael Neumann berichtete auf einer Pressekonzferenz am 25. Juni 1986 in Wien über die standes- und gesundheitspolitischen Schwerpunkte der ärztlichen Standesvertretung in den nächsten Jahren.

Als eines der Hauptprobleme bezeichnete Neumann die *Nachwuchsfrage*, da den gegenwärtig rund 21 000 Medizinstudenten bereits mehr als 22 000 Ärzte gegenüberstehen. Neumann appellierte in diesem Zusammenhang an das Wissenschaftsministerium, die Flut der Mediziner dort einzudämmen, wo es am leichtesten ist, nämlich am Studienanfang.

Man müsse zur Kenntnis nehmen, so Neumann, daß aus ideologischen Gründen am offenen Zugang zu den Universitäten festgehalten wird, daher schlage er ein *Selektionsmodell nach französischem Vorbild* vor. Demnach sollte das erste Studienjahr ein Propädeutikjahr sein, in dem angehende Mediziner eine Art „Schnupperlehre“ im Spital absolvieren, das Gespräch „Patient–Arzt“ lernen, Kenntnisse in medizinisch-wissenschaftlichem Englisch erwerben und eine Vertiefung des naturwissenschaftlichen Wissens erfahren. Dieses erste Studienjahr sollte mit einer Prüfung abgeschlossen werden, bei der die besten – die genaue Zahl habe sich an der Anzahl der zur Verfügung stehenden postpromotionellen jährlichen 900–1000 Ausbildungsplätze zu orientieren – in das zweite Studienjahr zugelassen werden.

Als ein weiteres Problem, das auf die Österreichische Ärztekammer in den nächsten Jahren zukomme, bezeichnete Neumann die *Neuregelung der Niederlassung*. 1988 laufe der zwischen der Österreichischen Ärztekammer und dem Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger abgeschlossene sogenannte 10-Jahres-Vertrag,

der jährlich eine Steigerung um zusätzlich 123 neue Kassenplanstellen vorsieht, aus. Danach gelte es, *neue Modelle der kassenärztlichen Versorgung* zu finden. Die immer wieder zitierten langen Wartezeiten in den Ordinationen seien u. a. auch dadurch bedingt, daß mehr als 99% der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert sind und kassenärztlich betreut werden wollen. Die Zahl der Kassenärzte sei aber beschränkt, ihre Ordinationen daher überlaufen. Ein neues Modell, etwa ein Wahlarztssystem mit Rückverrechnungsmöglichkeit mit den Krankenkassen, könnte hier ebenso in neue Organisationsformen der Praxen wesentliche Erleichterung nicht nur für die Ärzteschaft, sondern auch für die Patienten schaffen.

Als wesentliches Anliegen bezeichnete der neugewählte Präsident auch *die Erweiterung der Aufgaben der Medizin sowie die Öffnung der Ärzteschaft gegenüber dem Gebiet der psychologischen Medizin und der Medizintechnik*. Neue Aufgabenbereiche für Ärzte seien u. a. die Umweltmedizin, die Baumedizin, die Strahlenmedizin und die Biophysik.

Weitere Schwerpunkte der Standespolitik der Österreichischen Ärztekammer sind:

Die Schaffung neuer Organisationsformen für die ärztliche Tätigkeit

wie

Anstellung von Ärzten bei Ärzten (Vorteile insbesondere für Patienten: Urlaubsvertretung, geringere Wartezeit)

Gemeinschaftspraxen

Praxisgemeinschaften

Praxisklinik (mehrere Ärzte sind in einem Praxisverband tätig; für die prä- oder postoperative Überwachung stehen auch Betten zur Verfügung, nicht als Krankenanstalt, sondern im Rahmen einer Organisation).

Abschließend erklärte Neumann, daß es ihm auch ein Anliegen sei, den *ethischen Werten in der Medizin* einen höheren Stellenwert zu verschaffen, wobei er insbesondere den Eingang von mehr Menschlichkeit in die unzweifelhaft notwendige naturwissenschaftlich-technische Medizin nannte.

Aus dem DIN Deutsches Institut für Normung e.V.

Medizinische Mikrobiologie

Tuberkulosedagnostik

Modifiziertes Löwenstein-Jensen-Kulturmedium zur Anzucht von Tuberkulosebakterien

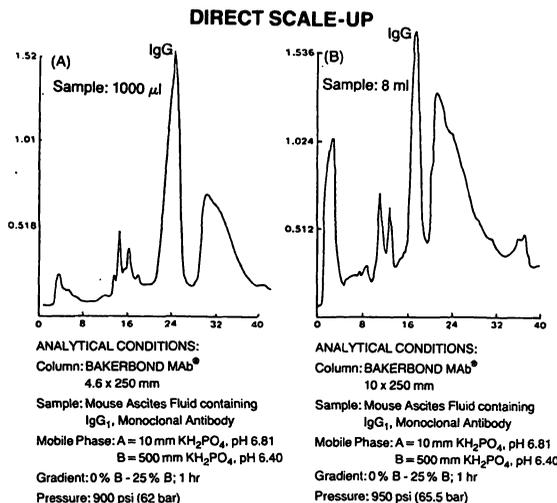
DIN 58943 Teil 7

Dieser Normentwurf vom August 1986 gilt für eine Modifikation des Kulturmediums nach Löwenstein-Jensen, das zur Anzucht von Tuberkulosebakterien aus klinischem Untersuchungsgut dient. Zweck dieser Norm ist es, die biologischen Mindestanforderungen an das Kulturmedium durch Definition seiner Zusammensetzung, Herstellung und Qualitätsprüfung festzulegen. Das Kulturmedium nach dieser Norm gilt als Standardkulturmedium, mit dem alle anderen für die Tuberkulosedagnostik erforderlichen Kulturmedien verglichen werden können. Nachstehend geben wir eine Inhaltsübersicht:

- 1 Anwendungsbereich und Zweck
- 2 Begriffe
 - 2.1 Kulturmedium
 - 2.2 Modifiziertes Löwenstein-Jensen-Kulturmedium
- 3 Bezeichnung

Monoklonale Antikörper J.T.Baker einstufig, chromatographisch reinigen auf BAKERBOND MAB® HPLC-Säulen

Abtrennung des IgG₁ aus Ascites-Flüssigkeit der Maus auf der analytischen (A) und der präparativen (B) BAKERBOND MAB® HPLC-Säule



Mehr Information über BAKERBOND MAB® Säulen von:
Baker Chemikalien, D-6080 Groß-Gerau, Postfach 1661

- 4 Anforderungen
 - 4.1 Zusammensetzung und Herstellung der Lösungen, Emulsion und Eimasse
 - 4.2 Herstellung des Kulturmediums
 - 4.3 Biologische Eigenschaften des Kulturmediums
- 5 Qualitätsprüfung
 - 5.1 Keimeinsaat
 - 5.2 Beurteilung der biologischen Eigenschaften
- 6 Kennzeichnung
 - 6.1 Kennzeichnung direkt auf dem Kulturröhrchen
 - 6.2 Kennzeichnung auf der Außenverpackung

Zitierte Normen und andere Unterlagen

Erläuterungen

Einsprüche und Stellungnahmen werden bis zum 30. September 1986 an den Normenausschuß Medizin (Na. Med.) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V., Burggrafenstr. 6, 1000 Berlin 30 erbeten.

Kurzzitate

Aufwendungen für Betriebsveranstaltungen (Betriebsausflug, Weihnachtsfeier) sind zukünftig ohne Berücksichtigung einer Höchstgrenze nicht lohnsteuerpflichtig, wenn bei den Veranstaltungen der übliche Rahmen nicht überschritten wird. Als über den Rahmen hinausgehend gelten z. B.: ein mehrtägiger Betriebsausflug oder eine Bewirtung in einem besonders kostspieligen Lokal. (Arztrecht 4/1986, S. 103)

Zukünftig sind **Geld- oder Sachgeschenke** stets lohnsteuerpflichtig, außer wenn solche Zuwendungen vom Gesetzgeber steuerfrei gestellt sind, wie insbesondere Jubiläumszuwendungen sowie Heirats- oder Geburtsbeihilfen innerhalb der gesetzlichen Voraussetzungen. (Arztrecht 4/1986, S. 104)

Leserzuschriften

Subventionen ...

Längst ist es eine selbstverständliche kollegiale Ehrenpflicht der Laborärzte, den Laborgemeinschaften bei ihren Rentabilitätsproblemen helfend zur Seite zu stehen. Durch die Übernahme von Notfalluntersuchungen zu ungünstigen Arbeitszeiten, von methodisch aufwendigen Untersuchungen oder von solchen, die sich wegen ihres geringen Durchsatzes nicht in großem Umfang rationalisieren lassen durch Laborärzte, konnte es erreicht werden, daß der Kostensatz einer gut geführten Laborgemeinschaft im Schnitt deutlich unter 30% liegt, während die Fachlaboratorien sich mittlerweile anschicken, die 70%-Marke zu durchstoßen.

Daß dieses so erfolgreiche Prinzip sich zwanglos auch auf andere berufsbedingte Risiken anwenden läßt, zeigt die untenstehende Überweisung von Material eines HTLV-III positiven Patienten einer Strafanstalt, dessen Verarbeitung von einer Laborgemeinschaft abgelehnt wurde.

026947 16. Juli 1988

Juvenilekliniksgesellschaft 15.07.88

Labor
Dr. [redacted]

bitte Blut untersuchen auf
GOT
GPT
γGT

Für [redacted], JL # 29.11.1958
z. Zt. In Juste Juvenilekliniksgesellschaft

An m.: Pat ist HTLV III pos
Laborgemeinschaft [redacted] ist nicht
bereit, das Blut zu untersuchen
Ergebnisse zuzurufen an:
Dr. [redacted] (Verhagand)
[redacted] 3
[redacted]
Rechnung an JVA [redacted]

Dr. med. J. Stephan
Im Kreise 6
3100 Celle

108 BDL Lab.med. 10: BDL 108 (1986)

Klarheit in der Laboratoriumsmedizin

In den letzten Wochen hat die Firma Deutsche Pharmacia eine Werbekampagne für ihren Test „Phadiatop“ durchgeführt. Diese Werbekampagne richtet sich unter anderem auch an Ärzte, die mit Enzym-Immuno-Assays und RIAs mit Sicherheit noch nie umgegangen sind.

Bemerkenswert ist dabei, daß die Firma sich weigert, mitzuteilen, welche Allergene denn auf den Phadiatop-Scheiben vorhanden sind. Die Deutsche Pharmacia hat mir per Telex folgendes mitgeteilt:

„... Die Zusammensetzung der Phadiatop-Scheibe hinsichtlich Species und deren Konzentrationen ist Firmengeheimnis. Die Phadiatop-Scheiben decken mit jeweils repräsentativen Allergenen folgende Gruppen ab: Pollen, Milben, Schimmelpilze und Tierepithelien.“

Die Blackbox-Mentalität greift bei den Diagnostika-Herstellern ständig weiter um sich. Sie ist als flankierende Maßnahme dafür gedacht, aus der Laboratoriumsmedizin einen Selbstbedienungsladen zu machen. Klarheit in der Laboratoriumsmedizin muß unser Ziel sein und bleiben.

Dr. med. R. Seuffer
Ferdinand-Lasalle-Str. 40, 7410 Reutlingen 11

Kurzzitate

Mit einem virologischen Schnellnachweis (EIA) wurden 1541 Nasopharyngealabstriche von Kindern mit Infektionen der oberen und unteren Atemwege auf Adenoviren, Influenza A und B, Parainfluenza 1, 2 und 3 sowie Respiratory syncytial Virus (RSV) untersucht. In 431 Fällen (28%) konnte Virusantigen nachgewiesen werden, am häufigsten RSV (53,6%) gefolgt von Parainfluenza Typ 3 (18,8%), Influenza A-Virus (12,3%) und Adenovirus (10,2%). (Schweiz. Med. Wschr. 116, 502 (1986).]

Große Schwierigkeiten bereitet die Diagnose der abdominalen Aktinomykose. Die Bakterien können mittels fluoreszierender Antikörper im Biopsiematerial zuverlässig nachgewiesen werden; in der Kultur werden sie von normaler Kolonflora überwuchert. Trotz der großen Seltenheit verdient die Erkrankung Beachtung, da sie zu den wenigen kurativ behandelbaren Kolitiden gehört. [Schweiz. Med. Wschr. 116, 514 (1986)].

Zur Abklärung der Infektiosität einer Hepatitis B kann die Anwesenheit des Virusgenoms (Desoxyribonukleinsäure) allein oder zusammen mit dem HBc-Antigen verwendet werden. Beim Nachweis viraler DNS < 100 pg/0,1 ml heilte die akute B-Hepatitis spontan aus, bei Patienten mit chronischen Hepatitiden oder in Frühsenen vor dem Wechsel zum HBs-Ag-Trägertum wurden Werte \geq 100 pg/0,1 ml gefunden. [Schweiz. Med. Wschr. 116, 510 (1986).]

Bei der akuten Zytomegalie des Erwachsenen ohne Anhaltspunkte für Abwehrschwäche dominieren die Symptome des protrahierten grippalen Infektes, wobei der Status febrilis deutlich länger als bei Epstein-Barr-Virus-Infektionen andauert. Die Diagnose basiert auf dem Nachweis von IgM-Antikörpern im ELISA-Test. Unklares Fieber, negativer Mononukleose-Schnelltest und Virozyten im peripheren Blutbild müssen an eine Zytomegalievirus-Infektion denken lassen. [Schweiz. Med. Wschr. 116, 498 (1986).]

Für die medikamentöse Malaria-Prophylaxe bleibt Chloroquin aufgrund seiner Sicherheit und der Wirkung gegen Plasmodium vivax, ovale, malariae und Chloroquin-empfindliches Plasmodium falciparum das Basismedikament. Amodiaquin wird wegen erheblicher Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen. Individuelle Entscheidungen sind bei Reisen in Chloroquin-resistente Gebiete notwendig. Cooperativen Patienten sollte neben der Resochinprophylaxe (300 ml der Base wöchentlich) nur eine therapeutische Dosis Fansidar mitgegeben werden, die bei einer fieberhaften Erkrankung eingenommen werden sollte, wenn medizinische Hilfe nicht sofort verfügbar ist.

[DMW 111, 1101 (1986)]

Buchbesprechungen

Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines

Volume 4: Cancer – Immunology – Metabolic Diseases. Fourth Winter Workshop on Pteridines, February 23–March 2, 1985, St. Christoph, Arlberg, Austria. Hrsg. von H. Wachter, H. Ch. Curtius, W. Pfeleiderer. XXI, 686 Seiten, zahlreiche Abb. u. Tab., gebunden, Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1985. ISBN 3-11-010182-3. DM 350,-.

Der vorliegende Berichtsband schließt sich nahtlos an die in den Vorjahren erschienenen Bände vom 1.–3. Winter-Workshop über die Biochemie und klinische Wertigkeit der Pteridine an. Dabei scheinen sich neue entscheidende Ergebnisse nicht ergeben zu haben, die zu einer breiteren Anwendung im Bereich der klinischen Laboratoriumsdiagnostik berechtigen können. Weder konnten zusätzliche Störungen der Tetrahydrobiopterin-Metabolismus im ZNS über den bereits bekannten Defekt der Dihydropteridinreduktase festgestellt werden, noch ergaben sich neue Erkenntnisse aus dem Bereich der Immunologie, die über die Aussage hinausgehen, daß erhöhte Neopterin-Spiegel im Serum bzw. -Ausscheidung im Urin korreliert seien mit der Aktivität des unspezifischen Immunsystems, speziell der Makrophagen. Wieweit diese Makrophagenaktivität i.S. der restitutio ad integrum „sinnvoll“ oder erfolgreich ist, kann aus den Neopterinwerten nicht geschlossen werden. Und so resultieren differierende Deutungen erhöhter Neopterin-Ausscheidung im Verlauf einer klinischen Studie: Aktivierung der Immune Response durch Biological Response Modifiers als positives Omen einerseits und ineffektive, wirre Aktivität des Immunsystems als negatives Omen andererseits. Es bleibt, da stets beide Deutungen möglich sind, dem Leser bzw. Anwender überlassen, ob er sich der Ansicht des jeweiligen Autors anschließen will oder nicht. Mehr Klarheit im Meinungsstreit über Wert und Unwert von Neopterin in der klinischen Diagnostik läßt sich aus dem Berichtsband nicht ableiten. Bedauerlich ist, daß in den Band nicht nur Beiträge, die auf dem Workshop gehalten wurden, aufgenommen sind, sondern

darunter auch einer, der sich „durch unglückliche Umstände verhindert“, einer Diskussion entzogen hat. Ein solcher Beitrag aus einer sehr zweifelhaften Ecke der Immuntherapie (Therapie mit einer nicht weiter definierten Mixtur aus „biotechnologisch isolierten Polypeptiden, Glycopeptiden, Glycolipiden und Nucleotiden“, der eine antitumorale Wirkung zugeschrieben und aus der Neopterin-Bestimmung „bewiesen“ wird), schmälert den Wert des Bandes: Sofern die Veranstalter des Workshops keine geeignete Auswahl der Beiträge hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen Seriosität zu treffen in der Lage sind, dürfen sie sich nicht wundern, wenn die Gesamthematik und auch die seriösen Ergebnisse in zweifelhaftem, ungünstigem Licht erscheinen.

Nicht übergangen werden soll die Aufmachung des Bandes, die durch großen raumfordernden Druck sich deutlich abhebt von ähnlichen Berichtsbanden. Das Stichwortverzeichnis ist dagegen eher dürftig ausgefallen, so daß sich dem Leser unbewußt die Vermutung aufdrängt: Mehr gab es nicht, um die Seiten zu füllen?

B. Ziegler

Immunoassay Technology

Hrsg. S. B. Pal, Volume 1, V/192 Seiten, kartoniert, Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York 1985. ISBN 3-11-010062-2. DM 118,-.

Die Autoren haben sich viel vorgenommen, mehr als der vorgegebene Rahmen einer Broschüre bieten kann. Es resultiert eine etwas willkürlich zusammengestellte Sammlung von Einzelbeiträgen, deren kleinster gemeinsamer Nenner die Anwendung immunologischer Methoden ist. (Notfalls wird dieser kleinste gemeinsame Nenner durch eine Erweiterung des Titels um „and Applications of Value in Immunology and Related Disciplines“ erreicht.)

Die Beiträge sind als solche ohne Einschränkung wertvoll und von Interesse: Bestimmung von Urin-Bestandteilen (Proteinen, Drogen); Glucagon-EIA; Neue Techniken der Isoelektrischen Fokussierung; Fluoroimmunoassay von Pteridinen; Lumineszenz-Immunoassay – The State of the Art; Immunoassay für den

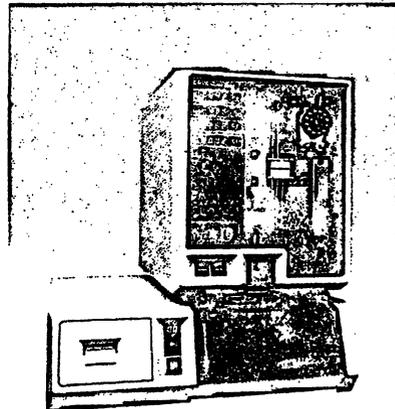
Elektrolyt-Profi(U)

NOVA Biomedical ist der Welt größter Hersteller von Elektrolytgeräten. Das umfangreiche Programm mit seinen 10 Gerätetypen bietet Lösungen für die unterschiedlichsten Applikationsfragen.

Die patentierten, wartungsfreien Elektroden und eine moderne Gerätekonzeption gewährleisten jederzeit einen problemlosen und störungsfreien Einsatz. Für Routine und Notfall gleichermaßen geeignet, haben NOVA Analysatoren ihren festen Platz in der klinischen Diagnostik.

Ihre besonderen Merkmale:

- Analyse aus Vollblut, Serum, Plasma, Urin, Dialysat
- Einfache Bedienung
- Ständige Betriebsbereitschaft
- Volle Automation
- Hoher Probendurchsatz
- Zuverlässige Ergebnisse
- Wartungsfreie Elektroden



NOVA
biomedical GmbH

Dolivostr. 9, 6100 Darmstadt
Tel.: 061 51/86221, Tx.: 419676 nvbio d

Steroidnachweis. Zwar kann man entsprechende Beiträge auch an anderer Stelle finden, zumal hier keine Erstpublikationen vorgelegt werden, doch ist aus dem ersten Band einer geplanten Serie noch nicht zu entnehmen, wie sie sich fortsetzen wird. Es wäre wünschenswert, wenn die Auswahl und Zusammenstellung der Beiträge so wie ihre Aktualität strengeren Kriterien unterworfen würden.

B. Ziegler

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,-.*

Dem Verfasser ist es gelungen, eine Lücke im deutschsprachigen Schrifttum zu schließen. Bisher gab es keine zusammenfassende Darstellung der Infektionen bei Schwangeren, die sich auf die kindliche Frucht auswirken und die Schwangerschaft gefährden können. Ein Buch, das sich sowohl an den Gynäkologen als auch an den Kinderarzt wendet, aber auch für den Laborarzt, dem oft die Frage gestellt wird, welche klinische Bedeutung ein Untersuchungsergebnis hat, das heißt welcher Stellenwert ihm damit für die Gefährdung einer Schwangerschaft zukommt, hilfreich ist. Erinnerung sei hier nur an die Frage der Interruptio bei Rötelninfektionen oder anderen Infektionen.

In übersichtlicher und knapper Form wird dazu Stellung genommen, wie auch zu anderen Fragen, z. B.: kann eine HBS-Antigenpositive Mutter stillen, welche Therapie oder welche Prophylaxe ist notwendig? Gegliedert ist der Inhalt in Viruserkrankungen, wobei ausführlicher auf die Herpesvirus- und Rötelninfektionen eingegangen wird. Es schließen sich die bakteriellen Infektionen, in die auch die Chlamydia trachomatis-Infektion eingereicht ist, und die Pilzinfektionen an, von denen bei uns nur die Candida albicans-Infektion Bedeutung besitzt. Schließlich werden Proto-

zoen- und parasitäre Infektionen behandelt. Hier wiederum kommt der Toxoplasmose eine besondere Bedeutung zu. Ein Kapitel über Schutzimpfungen bei Schwangeren schließt das Büchlein ab. Jedem Kapitel ist ein gerafftes Literaturverzeichnis, das durch das Dickicht eines sehr umfangreichen, internationalen, weit verstreuten Schrifttums leiten soll, beigegeben. Welch schnellen Fortschritt die Forschung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten macht, zeigt die Tatsache, daß AIDS noch als Erkrankung mit unbekanntem Erreger aufgeführt ist. Dies mindert jedoch den Wert des übersichtlichen und zum schnellen Nachschlagen bereitliegenden Werkes in keiner Weise.

W. H.

Grundriß der Parasitenkunde

Parasiten des Menschen und der Nutztiere. Von H. Mehlhorn und G. Piekarski. 2., stark erweiterte Aufl., XIII, 359 Seiten, 118 Taf., 19 Tab., kartoniert. UTB 1075: Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1985. ISBN 3-437-20336-3. DM 29,80.

Durch die Zunahme des Tourismus in Länder tropischer Zonen nehmen Erkrankungen durch Parasiten einen immer breiteren Raum ein. Das zunehmende Interesse der durch Protozoen, Helminthen und Arthropoden verursachten Erkrankungen ließ eine Neuauflage des 1981 erstmals erschienenen Grundrisses der Parasitenkunde notwendig werden. Dazu haben die Verfasser das Werk, das an Umfang 90 Seiten zugenommen hat und um 37 Abbildungen vermehrt wurde, vollständig überarbeitet. Berücksichtigt wurde auch die neueste Literatur.

In das Buch, das für den Biologen gedacht war, aber auch bei den Medizinern viele Freunde gefunden hat, wurden, wenn auch nur sehr kurze, Hinweise auf die Behandlung aufgenommen. Im Kapitel über die Protozoen wurde auf die Immunsuppression durch Trypanosomen hingewiesen und u. a. Pneumozystis carinii und Kryptosporidium neu aufgenommen. Bei den Helminthen findet sich jetzt auch die Enterobiasis (Oxyuriasis) als Krankheitserreger. Bei der multilokulären Zyste von Echinococcus multilocularis wurde der wichtige Hinweis aufgenommen, daß Probeex-

Herbsttagung 1986

20. Fortbildungsveranstaltung des Berufsverbandes Deutscher Laborärzte

gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und der

Akademie für ärztliche Fortbildung und Weiterbildung der Landesärztekammer Hessen, Sektion Laboratoriumsmedizin, vom 31. Oktober bis 2. November 1986 im Fortbildungszentrum der Landesärztekammer Hessen, Bad Nauheim.

PROGRAMM

Freitag, 31. Oktober 1986

13.15–17.45 Uhr Mikroskopier-Kurs:
Hämatologie
Prof. Dr. S. Witte, Karlsruhe

Samstag, 1. November 1986

vormittags

9.15–10.15 Uhr Moderne zytologische und zytochemische Einteilung der Leukämien
Prof. Dr. F. Löffler, Kiel

10.15–10.45 Uhr Pause

10.45–11.45 Uhr Differenzierung von Leukämien mit monoklonalen Antikörpern
P. D. Dr. K. Bross, Freiburg

11.45–12.45 Uhr Maschinelle zytochemische Differenzierung des weißen Blutbildes
Prof. Dr. P. Lorbacher, Wiesbaden

nachmittags

14.30–15.30 Uhr Differentialdiagnostik der Anämien
Prof. Dr. P. Mitrou, Frankfurt

15.30–15.45 Uhr Pause

15.45–16.45 Uhr Hämolytische Anämien
Prof. Dr. H. Arnold, Freiburg

16.45–17.45 Uhr Hämoglobinopathien
P. D. Dr. Behnken, Ingelheim

Sonntag, 2. November 1986

10.00 Uhr Arbeitskreis angestellter und beamteter Laborärzte

Auskunft und Anmeldung:

Berufsverband Deutscher Laborärzte e.V., Geschäftsstelle, Witzelstraße 63, 4000 Düsseldorf 1, Tel. 0211/340456

zisionen unbedingt zu unterbleiben haben, da nach neuesten Untersuchungen undifferenzierte Zellen der Keimschicht metastasenartig neue Zystenschläuche in anderen Organen bilden, wenn sie bei Operationen freigesetzt werden. Neu ist auch die Anisakiasis durch Spulwürmer von marinen Säugetieren (die Infektion erfolgt durch ungenügend gekochte Fischmuskulatur) sowie ein Kapitel über Anneliden (= Ringelwürmer), deren wichtigster Vertreter der Medizinische Blutegel (*Hirudo medicinalis*) ist. Der Abschnitt der Arthropoden wurde um ein Kapitel über Krustacea (Krebse) vermehrt. Für den Mediziner nützlich ist, daß in den zahlreichen Tabellen der Mensch als Zwischen- oder Endwirt durch Fettdruck hervorgehoben wird.

W. H.

Kompodium der veterinärmedizinischen Bakteriologie

Von J. Nicolet. *Pareys Studentexte Nr. 45, 282 Seiten, 26 Abbildungen, 71 Tabellen, broschiert, Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg 1985. ISBN 3-489-69416-3. DM 38,-.*

Das vorliegende Kompodium richtet sich an Studenten der Veterinärmedizin als Grundlage für die Vorlesung. Auf Grund der zahlreichen gemeinsamen Probleme ist es aber auch für den Humanmediziner von Interesse, besonders für den mikrobiologisch tätigen, wenn er mit Tierärzten zusammenarbeitet. Es werden nur die Bakterien einschließlich der obligat intrazellulären Chlamydien und Rickettsien, nicht aber Viren und Parasiten behandelt. Während naturgemäß bei den klinischen Erscheinungen die Beschreibung des Tieres im Vordergrund stehen, wird auch meist kurz auf die humanmedizinische Bedeutung der beschriebenen Keime eingegangen. So erfährt man, daß *Bordetella bronchiseptica* bei Haus- und Wildtieren sowie Labortieren ein weit verbreiteter, beim Menschen aber ein seltener Erreger von Atemwegserkrankungen ist. Der Kontakt mit infizierten Tieren kann zu vorübergehendem Trägertum führen. Der Verdreher in „Broditella“ unter humanmedizinischer Bedeutung (S.100) sollte bei einer Neuauflage berichtigt und der Begriff „Atemungskrankheit“ durch „Erkrankung der Atemwege“ ersetzt werden.

W. H.

Ärztliches Berufsrecht

Ausbildung – Weiterbildung – Berufsausbildung

Von H. Narr. 2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. 6. Ergänzungslieferung, Stand: April 1985, Deutscher Ärzteverlag GmbH, Köln. DM 85,-. Komplettes Loseblattwerk in 2 Plastikordnern, 1476 Seiten. ISBN 3-7691-3028-6. DM 89,-.

Mit der vorliegenden sechsten Ergänzungslieferung ist das grundlegende Werk von Narr auf den Stand der Rechtsentwicklung und Rechtssprechung vom April 1985 gebracht. Dies bedeutet den Austausch großer Teile des Werkes (740 Seiten), das an Umfang um 172 Seiten zugenommen hat.

Da die Rechtssprechung auch die Sterilität als Krankheit anerkennt und dem Versicherten daraus ein Anspruch auf Kostenübernahme auch der extrakorporalen Befruchtung erwächst, werden die damit zusammenhängenden Probleme dargestellt. Die neueste Rechtssprechung zum zunehmend aggressiver werdenden Werbeverhalten, auch nichtärztlicher Heilberufe (Heilpraktiker), zur direkten Inanspruchnahme eines „Funktionsarztes“ vom Kassenpatienten, zum Liquidationsrecht der Chefärzte, zum Einsichtsrecht des Patienten in Krankenunterlagen, zur Beachtung von Beihilfemaßstäben bei der Privatliquidation, zur Information unter Ärzten über ihr Leistungsangebot – hier besonders zur Begrenzung der Information über Laborleistungen auf ein „angemessenes Einzugsgebiet“ (unzulässig ist es, landes- oder bundesweit Informationen über Leistungsangebote zu streuen), bis hin zur Zuständigkeit der Ärztekammer bei der Einschätzung des goodwill einer Praxis und zur Zulässigkeit von Blutdruckmessungen in Warenhäusern, ist berücksichtigt. Gesetzesänderungen und neue Verordnungen, die Einführung des „Arzt im Praktikum“ oder die Schaffung eines Arztes für Hygiene und die Zusatzbezeichnung Arzt für Sozialmedizin wurden ebenso wie die fachgebietliche Zuordnung von Laborleistungen in das Werk aufgenommen. Der Umfang des Stichwortverzeichnisses wurde von 56 auf 84 Seiten erweitert und völlig neu überarbeitet. Es erleichtert damit das Auffinden bestimmter Fragestellungen. Das Werk ist

Hohe Zählbeute,
weniger radioaktiver Abfall,
niedrigere Kosten,
reinere Luft im Labor durch



Hochleistungs- Flüssigkeits-Szintillatoren



für hydrophile Proben
RIALUMA*
AQUALUMA*
AQUALUMA*-PLUS
LUMAGEL*

für lipophile Proben
LIPOLUMA*
LUMAGEL*
LUMASOLVE*
(Lösungsvermittler)

für Oxidizer
OXILUMA*
CARBOLUMA*
LUMASORB*

* eingetragene Warenzeichen
der LUMAC SYSTEMS AG

dazu:

Zählfläschchen,
Interne Standards,
Zubehör.

Geringer Verbrauch pro Probe, Miniaturisierung mit kostengünstigen 6 ml und 3 ml Zählfläschchen, verminderter radioaktiver Abfall mit drastischer Kostensenkung, günstigere Zählergebnisse, Xylol und Cumol statt giftigem Toluol und krebserregendem Dioxan, höherer Flammpunkt mit 28° bis 48° C, verminderte Diffusion bei Plastikfläschchen, verkürzte Zählzeit und bessere Auslastung des Gerätes sind die wesentlichen Vorteile. Es lohnt sich, diese zu nutzen. Eine umfangreiche Broschüre beschreibt die Vorteile und Anwendung. Broschüre und Muster werden kostenlos zugeschickt.

Baker Chemikalien, Postfach 1661, 6080 Groß-Gerau, Tel. 06152-71 03 71, Telex 04 191 113 rm

für jeden, der sich mit dem ärztlichen Berufsrecht zu befassen hat, unentbehrlich geworden.

Eine kleine Bitte des Rezensenten zum Schluß: den Arzt für Laboratoriumsdiagnostik durch Arzt für Laboratoriumsmedizin (Seite 296.21) zu ersetzen.

W. H.

Das Recht der Heilhilfsberufe, Hebammen und Heilpraktiker

Textsammlung mit Erläuterungen, Verweisungen und ergänzenden Vorschriften. Von A. Theobald und H. Erdle. 13./3. Ergänzungslieferung, Rechtsstand 1. 5. 1986. 176 Seiten. Verlag für Verwaltungspraxis Franz Rehm, München. Preis dieser Lieferung DM 39,80, Preis für das Gesamtwerk DM 68,00.

Neu in dieser Ergänzungslieferung ist die Arzthelfer-Ausbildungsverordnung (ArztHAusbV) vom 10. 12. 1985 mit dem Ausbildungsrahmenplan und dem Rahmenlehrplan vom 24. 1. 1986. Die Ausbildung beträgt nunmehr drei Jahre, mit einer Zwischen- und Abschlußprüfung. Lerngebiete, Lernziele und Zeiträume sind genau definiert. Die Unterrichtsstunden betragen in den einzelnen Jahren 320/280/280. Ferner ist ein Auszug des Verwaltungsverfahrensgesetzes vom 2. 7. 1976 enthalten, da einige Änderungen der Gesetzestexte darauf Bezug nehmen.

Einige Gesetzesänderungen und Anpassungen an die neuen EG-Richtlinien finden sich bei der Gesetzgebung der Beschäftigungstherapeuten, Diätassistenten, PTA, MTA und Heilpraktiker. Die Tarifabkommen sind aktuell und das Stichwortverzeichnis ist neu überarbeitet.

W. Schütz, Berlin

Eingegangene Bücher

Dingfelders neues Handbuch. Gebührenordnung für Ärzte. 39. Auflage. Stand 1. 6. 1986. 460 Seiten, broschiert. O. & R. Dingfelder Verlag, Andechs, 1986, DM 77,70.

Immunoassay Technology. Volume 2, Hrsg. S. B. Pal. VI/247 Seiten, broschiert. Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1986. ISBN 3-11-0109484. DM 148,-.

History of Clinical Chemistry. Hrsg. J. Büttner, 91 Seiten, gebunden. Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1983. ISBN 3-11-008912-2. DM 98,-.

Richtlinie für die Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen. Hrsg. vom Bundesgesundheitsamt, Berlin. Lieferung 7, IV, 54 Seiten. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. ISBN 3-437-11040-3. DM 29,-. Vorzugspreis für Bezieher der Fortsetzung DM 22,-. Gesamtpreis für neu hinzukommende Fortsetzungsbezieher (1976/1986) + Ringordner DM 79,10.

Qualitätssicherung ärztlicher Berufsausübung. Referate und Diskussionen einer Informationsveranstaltung zur Qualitätssicherung 1984 sowie Ergebnisse einer Umfrage zur Qualitätssicherung. Hrsg. von der Bundesärztekammer. Köln, 1985. 161 Seiten, broschiert.

Protein C. Klinische Bedeutung und Bestimmungsmethoden. Hrsg. von I. Witt und E. Zimmer. VIII, 136 Seiten, broschiert. Walter de Gruyter Verlag Berlin, 1986. ISBN 3-11-010849-6. DM 110,-.

Tagungen

Budapest (Ungarn): 23. bis 25. Oktober 1986 – **The 36th National Congress of the Hungarian Society for Clinical Pathology.**

Themen: Lipid metabolism / Connective tissue metabolism / Electronic data processing and teaching of the subject.

Auskunft: Prof. M. Németh-Csóka, M. D./President of the Congress, Dept. Clin. Chem. Tétényi City Hospital, H-1115 Budapest, Tétényi út 14–16.

Essen: 23. bis 25. Oktober 1986 – **Strahlenschutz-Spezialkurs für Nuklearmediziner und Labormediziner** zum Erwerb der Fachkunde im Strahlenschutz bei der Anwendung von offenen radioaktiven Stoffen im medizinischen Bereich, entsprechend der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“, Anlage A3, Ziffer 1.2, Gemeinsames Ministerialblatt Nr. 31, S.638, vom 10. November 1979. Voraussetzung für die Teilnahme an diesem Kurs ist der Besuch eines 24stündigen Grundkurses nach Anlage A3, Ziffer 1.1 der o.a. Richtlinie.

Auskunft: Haus der Technik E.V. Postfach 101543, Hollestr. 1, 4300 Essen 1, Telefon (0201) 1803-1.

Wien (Österreich): 7. und 8. November 1986 – **Workshop/Jahrestagung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.**

Themen: FSME-Diagnostik / HIV (LAV/HTLV III)-Diagnostik.

Auskunft: Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V., Pettenkoflerstr. 9a, 8000 München 2, Tel.: 089/533401 oder 539321.

Strasbourg (France): 20. bis 22. November 1986 – **Joint Meeting of the Gesellschaft für Immunologie and the Societe Francaise d'Immunologie**

Themen: Modern tools for immunomanipulation / Immunobiology and genetics of Complement / Use of transgenic mice in Immunology / Structural basis of T cell antigen recognition and activation.

Auskunft: Prof. G. Hauptmann, Institut d'Hematologie/Immunologie, C.H.U. 1 Place de l'Hôpital, F-67085 Strasbourg Cedex, France, Tel.: 88352615

Karachi (Pakistan): 5. bis 8. Dezember 1986 – **2nd, International Conference Pakistan Association of Pathologists.**

Themen: Health for all by the year 2000 AD – Implications for laboratory services/Role of associations in the practice of pathology.

Auskunft: Conference Secretariat, c/o Karachi Laboratory Diagnostic Centre, Shaheed-e-Millat Road, Karachi-Pakistan.

Terminkalender

September 1986

- 22.–24. 9. Tübingen: Praktische UV-/VIS-Spektroskopie (Grundkurs) (BDL 1986, 46)
22.–26. 9. Tübingen: Grundkurs im Strahlenschutz (BDL 1986, 46)
22.–26. 9. Heidelberg: "CHEMRAWN '86" Current and Future Contributions of Chemistry to Health – The New Frontiers (BDL 1986, 99)
22. 9.–17. 10. Berlin: Strahlenschutzkurs für Ärzte (BDL 1986, 46)
23.–25. 9. Amsterdam: Int. Conference Environmental Contamination (BDL 1986, 11)
23.–29. 9. Hannover: Kongreß d. Deutschen Ges. f. Bluttransfusior u. Immunhämatologie e.V. (BDL 1986, 46)
28. 9.– 2. 10. Sevilla: African, Mediterranean and Near East Congress of Clinical Chemistry (BDL 1986, 11)
29. 9.– 1. 10. New Orleans: Interc. Conference on Antimicrobia Agents and Chemotherapy (BDL 1986, 11)
29. 9.– 2. 10. Ste-Odile: European Symp. on Hormones and Cell Regulation (BDL 1986, 47)
29. 9.– 3. 10. Tübingen: Praktische UV VIS-Spektroskopie II (Fortgeschrittenenkurs) (BDL 1986, 47)

Oktober 1986

- 1.– 7. 10. Verona: SICIIOC '86 – National Congress of the Italian Society of Clinical Biochemistry (BDL 1986, 99)
5.– 8. 10. Tübingen: Jahrestagung d. Dt. Ges. f. Hämatologie u. Onkologie (BDL 1986, 99)
6.– 9. 10. Ulm: Ionenselektive Elektroden-Entwicklung, Anwendung u. Probleme, GDCh-Fortbildungskurs (BDL 1986, 100)
6.–11. 10. Long Beach: Cal. Assoc. for Medical Lab. Technology (BDL 1986, 100)
9.–11. 10. Innsbruck: Jahrestagung d. Österr. Ges. f. Tropenmed. u. Parasitologie (BDL 1986, 100)
13.–17. 10. Dortmund: Atomabsorptionsspektrometrie (BDL 1986, 100)
19.–24. 10. Hobart: Australian Assoc. of Clinical Biochemists Annual Scientific Meeting (BDL 1986, 100)
20.–22. 10. Baden-Baden: Int. Symp. on HPLC of Proteins, Peptides and Polynucleotides (BDL 1986, 47)
20.–25. 10. Wien: Österr. Ärztekongreß – Van Swieten-Tagung (BDL 1986, 100)
22.–25. 10. Florenz: Int. Symp. on Drugs Affecting Lipid Metabolism (BDL 1986, 47)
23./24. 10. Tübingen: Gaschromatographisch-massenspektrometrische (GC-MS) Methoden (BDL 1986, 84)
23.–25. 10. Basel: Gemeinsame Jahresvers. der Deutschen, Österr. u. Schweizerischen Gesellschaft f. Klin. Chemie sowie der Société Française des Biologie Clinique (SFBC) (BDL 1986, 47)
23.–25. 10. Budapest: National Congress of the Hungarian Society for Clinical Pathology (BDL 1986, 112)
23.–25. 10. Essen: Strahlenschutz-Spezialkurs für Nuklearmediziner und Labormediziner (BDL 1986, 112)
23.–25. 10. Budapest: Conference of the Society for Laboratory Diagnostics (BDL 1986, 99)
26.–31. 10. Singapore: World Congress on Fertility and Sterility of the Intern. Federation of Fertility Societies (IFFS) (BDL 1986, 100)
26. 10.–1. 11. Cairo: Mediterranean Congress of Chemotherapy (BDL 1986, 11)
27.–29. 10. München: Elektrophorese Forum '86 (BDL 1986, 100)

November 1986

- 3.– 7. 11. Jerusalem: Int. Accreditation Laboratory Conference (BDL 1986, 100)
7.– 8. 11. Wien: Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (BDL 1986, 112)
15.–18. 11. Fort Lauderdale: Am. Assoc. f. Clinical Immunology & Allergy (BDL 1986, 100)
20.–22. 11. Strasbourg: Joint Meeting of the Ges. f. Immunologie and the Societe Francaise d'Immunologie (BDL 1986, 112)
26.–29. 11. Düsseldorf: MEDICA '86 (BDL 1986, 11)
28.–30. 11. Nice: Meeting of European Society for Medical Oncology (ESMO) (BDL 1986, 47)
30. 11.– 5. 12. Singapore: Congress of the Federation of Asian and Oceanian Biochemists (BDL 1986, 47)

Dezember 1986

- 5.– 8. 12. Karachi: 2nd, Intern. Conference Pakistan Ass. of Pathologists (BDL 1986, 112)
6.– 9. 12. San Francisco: American Society of Hematology (BDL 1986, 100)

Zelle möglich. Damit ist der infizierte Mensch lebenslang Virussträger und potentieller Überträger.

Tatsächlich gelang im Verlauf der letzten Jahre der Virusnachweis bei Antikörper-positiven Personen im Serum, Lymphozyten, Samenflüssigkeit, Speichel, Tränenflüssigkeit, Urin und Muttermilch.

Da ein routinemäßiger Virusnachweis bisher zu aufwendig ist, beruhen die zur Zeit existierenden Methoden zum Nachweis einer Infektion mit LAV/HTLV III auf dem Nachweis von virusspezifischen Antikörpern.

Der große Bedarf vor allem der Blutbanken, die seit Oktober 1985 ein routinemäßiges Screening aller Blutspender auf LAV/HTLV-III-Antikörper durchführen müssen, verlangte eine einfache, schnell durchzuführende Methode des Antikörpernachweises. Diese Bedingungen erfüllt der ELISA.

ANTIKÖRPERNACHWEIS

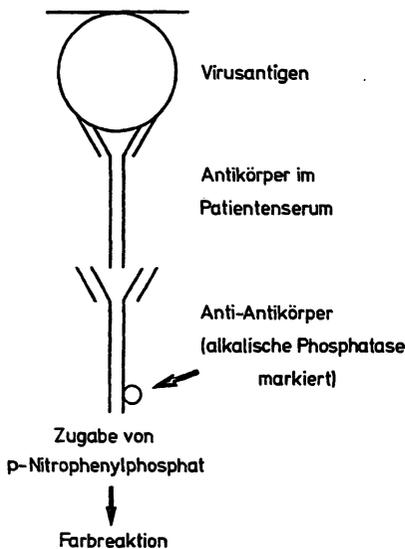


Abb. 3: Prinzip des ELISA zum HTLV-III-Nachweis

Allerdings ist bekannt, daß – wie bei allen serologischen Nachweismethoden – auch die LAV/HTLV-III-Teste gelegentlich falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse erbringen. Falsch-positive Ergebnisse sind relativ häufig, bedingt durch Verunreinigungen des Virusantigens. Falsch-negative Befunde sind immer dann zu erwarten, wenn der Antikörpertiter im Serum sehr niedrig ist oder keine freien Antikörper vorliegen. Ursache kann eine frische Infektion mit erst beginnender IgG-Produktion sein oder in der Fähigkeit des LAV/HTLV III liegen direkt über die Infektion der T-Helferzellen in die Regulation der Immunabwehr einzugreifen. So ist seit längerem bekannt, daß bei Patienten im Endstadium einer AIDS-Erkrankung der Antikörpernachweis oft nicht mehr gelingt, wogegen es oft noch gelingt, LAV/HTLV III zu isolieren. Wegen der Gefahr falsch-positiver Ergebnisse sind weitere, allerdings aufwendigere Methoden des Antikörpernachweises notwendig.

Die indirekte Immunfluoreszenz

Die Immunfluoreszenz hat sich als brauchbare Methode zur Ergänzung, in unkomplizierten Fällen auch zur Bestätigung positiver ELISA-Ergebnisse, bewährt. Der Nachteil der Immunfluoreszenz ist der nicht unerhebliche Aufwand, beginnend mit der Zellkultur und die Notwendigkeit der Auswertung durch geschultes und erfahrenes Labpersonal.

Weitere Nachteile sind die etwas geringere Sensitivität gegenüber dem ELISA (14), sowie das Auftreten unspezifischer Reaktionen.

Durchführung der Immunfluoreszenz

HTLV-III-infizierte und uninfizierte T-Lymphozyten werden $2\times$ in PBS gewaschen.

Einstellen der Zellzahl auf 5×10^6 /ml.

Je $2\ \mu\text{l}$ (= 10 Zellen) uninfizierte und infizierte Zellen werden getrennt auf maskierte, entfettete Objektträger aufgebracht.

Trocknen über Nacht bei Raumtemperatur.

Fixierung in absolutem Alkohol ($-80^\circ\text{C}/10'$), danach in Aceton ($-80^\circ\text{C}/10'$).

Trocknen bei Raumtemperatur.

$20\ \mu\text{l}$ Test- und Kontrollsera 1:20 und 1:40 verdünnt in PBS auftragen ($30'/37^\circ\text{C}$ in feuchter Kammer inkubieren).

$2\times 10'$ in PBS waschen, danach unter Luftstrom trocknen.

$20\ \mu\text{l}$ FITC-markiertes anti-human IgG auftragen ($30'/37^\circ\text{C}$) in feuchter Kammer inkubieren.

Waschen und trocknen wie zuvor, in 50% Glycerin einkleben.

Mikroskopieren im Leitz HBO 200 (300fache Vergrößerung).

Der Western Blot

Der Western Blot hat sich als definitiver Bestätigungstest durchgesetzt. Der große Vorteil dieser Methode liegt darin, daß bei positiven Seren in der Regel genau gesehen



Abb. 4: Immunfluoreszenz bei einem HTLV-III-positiven Befund

werden kann, welches der bekannten LAV/HTLV-III-Antigene erkannt wird.

Allerdings sind die technischen Voraussetzungen zur Durchführung des Western Blot in nur wenigen Laboratorien gegeben. Auch sollte nicht verkannt werden, daß der Western Blot letztendlich der Interpretation eines erfahrenen Untersuchers bedarf, weil gelegentlich auch nicht-virale Proteinbanden vom Probandenserum erkannt werden können.

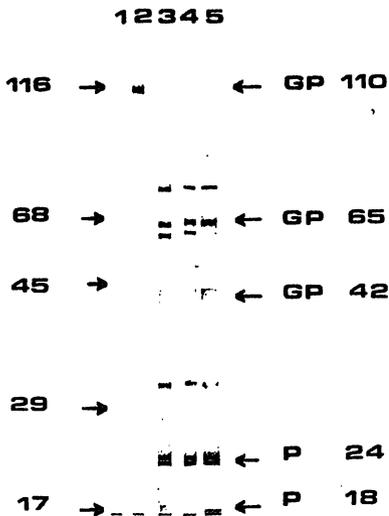


Abb. 5: Western Blot-Streifen

Inwieweit die in nächster Zukunft zu erwartenden Tests der nächsten Generation, die rekombinante Virusantigene verwenden, die aufwendigen Bestätigungstests überflüssig machen werden, bleibt abzuwarten. Immerhin erscheint es möglich, daß in seltenen Fällen auch gegen diese Proteine Kreuzreaktionen menschlicher Antikörper stattfinden und somit falsch-positive Ergebnisse vorkommen. Wünschenswert für die Zukunft wären IgM-Nachweismethoden, um Personen zu erfassen, die sich in der Inkubationszeit der Infektion befinden.

Virusnachweis

Der direkte Virusnachweis bei Patienten hat die größte Aussagekraft bezüglich einer stattgefundenen Infektion mit LAV/HTLV III. Zwei prinzipielle Methoden sind möglich. Zum einen kann in infizierten Körperzellen virale RNA über in-situ Hybridisierungen nachgewiesen werden. Im Falle von LAV/HTLV III war der Versuch, diese Technik anzuwenden, nicht erfolgreich, da nur sehr wenige, etwa eine von 10000 bis 100000 Zellen, in Lymphknoten und peripherem Blut infiziert ist. Zum anderen ist eine Virusanzucht über periphere Lymphozyten möglich. Leider ist der personelle, materielle und zeitliche Aufwand sehr groß. Zudem läßt in der Virologie nur ein positives Anzuchtergebnis eine definitive Aussage zu, da ein negatives Ergebnis auf unzulänglichen experimentellen Bedingungen beruhen kann.

Schema der Virusanzucht

10 ml Heparinblut werden 1:1 mit PBS verdünnt.

Abtrennung der mononuklearen Blutzellen über einen Ficoll-Gradienten.

Waschen der mononuklearen Zellen mit PS. Zentrifugation 10'/1000 rpm.

Inkubation der Zellen in 0,87% Ammoniumchlorid zur Elimination der restlichen Erythrozyten.

Waschen der Zellen in RPMI 1640/2× Glutamin.

Zentrifugation 10'/1000 rpm.

Aufnehmen der Zellen in RPMI 1640/2× Glutamin.

Zugabe von 2 µg Phythämagglutinin.

Am nächsten Tag Zugabe von 15% Interleukin 2.

Am dritten Tag Zentrifugation (10'/1000 rpm) und Wiederaufnahme der Zellen in RPMI 1640/2× Glutamin.

Wiederholung des Mediumwechsels alle 3 Tage bis Auftreten eines zytopathischen Effekts.

Ab 7. Tag Sammeln der Zellkulturüberstände und Reverse Transkriptase Test.

Gleichzeitige Kokultivierung der PBL mit isolierten Nabelschnurlymphozyten und gleiches Vorgehen wie oben.

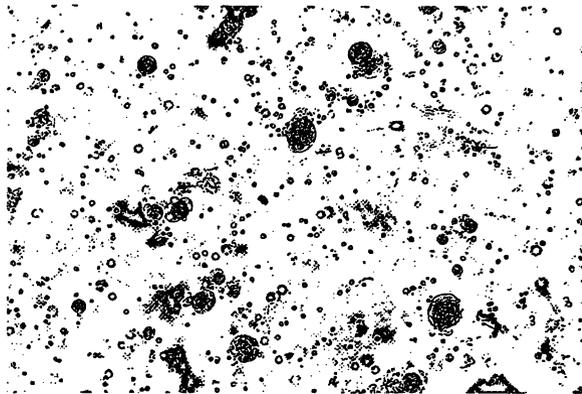


Abb. 6: Typische Synzytienbildung bei HTLV-III-infizierten Lymphozyten

Anschrift der Verfasser:

Dr. A. Werner
Prof. Dr. R. Kurth
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 42-44
6000 Frankfurt

Schrifttum:

1. BARRE-SINOUSI, F. et al.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Science* **220**, 868-871 (1983).
2. BERGMANN, L. et al.: T-Zellsubpopulationen bei männlichen Homosexuellen und Patienten mit Hämophilie und v. Willebrand-Syndrom. *Münch. med. Wschr.* **125**, 1124 (1983).
3. BIGGAR, R. J. et al.: Epidemiology of AIDS in Europe. WHO Konferenz, 20. 10. 1983 in Aarhus.
4. CDC Task Force on Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections: Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males. *Morbid. Mortal. wkly Rep.* **31**, 249 (1982).
5. CDC: Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) - United States. *Morbid. Mortal. wkly Rep.* **32**, 465 (1983).
6. CURRAN, J. W. et al.: Acquired Immunodeficiency Syndrome associated with transfusions. *N. Engl. J. Med.* **310**, 69-75 (1984).
7. DAVIS, K. C. et al.: Acquired Immunodeficiency in a patient with hemophilia. *Ann. Intern. Med.* **98**, 249 (1983).
8. GALLO, R. C. et al.: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* **224**, 500-503 (1984).
9. GINZBURG, H. M.: Intravenous drug users and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Public Health Rep.* **99**, 206-212 (1984).
10. JONCAS, J. et al.: Acquired (or congenital) Immunodeficiency Syndrome in infants born of Haitian mothers. *N. Engl. J. Med.* **308**, 842 (1983).
11. KLATZMANN, D. et al.: Selective tropism of the helper/inducer T-lymphocyte subset of a new human retrovirus (LAV) associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Science* **225**, 59-63 (1984).
12. PITCHENIK, A. et al.: Opportunistic infections and Kaposi's Sarcoma among Haitians: Evidence of a new acquired immunodeficiency state. *Ann. Intern. Med.* **89**, 277-284 (1983).
13. POPOVIC, M. et al.: Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* **224**, 497-500 (1984).
14. WERNER, A. et al.: Klinischer Verlauf und serologische Parameter bei einer akuten HTLV-III Infektion. *AIDS-Forschung* **1**, 26-30 (1986).

Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis

Analyse, Befund, Interpretation

Von Herbert Keller
Institut für klinische Chemie und
Hämatologie, St. Gallen

1985. 466 Seiten, 229 Abbildungen,
80 Tabellen, kartoniert DM 68,-

Das Lehrbuch beinhaltet die wissenschaftlichen Grundlagen, die Bedeutung für die ärztliche Diagnostik, die Therapie-Kontrolle und die intendierten Ziele des Faches Klinische Chemie: Es wird bewußt darauf verzichtet Laboratoriums-Methoden zu beschreiben.

Inhalt:

Klinische Chemie, Entwicklung, Status,
Trends · Klinisch-chemische Analysen ·
Analyt in der Matrix · Der Weg zum klinisch-
chemischen Befund · Kenngrößen

Georg Thieme Verlag



Stuttgart · New York

Diskussion auf dem VDPH-Symposium am 16. 4. 1986 in Frankfurt

Zusammengefaßt von Dr. J. Feldner, Prof. Dr. H. Haid, D. Meyer-Luerßen

Erste Diskussion nach den Referaten Dr. Gallien, Dr. Aldag, Dr. Schlicht, Dr. Schaefer

von Boehm: Diskussionseröffnung und Leitung.

Sachsenberg: In den USA arbeiten in zunehmendem Maße überregionale private Servicelabors mit einem riesigen Einsende- und Untersuchungsdurchsatz sowie computergesteuerter Datenübermittlung, teilweise über den ganzen Kontinent hinweg. Ist in Europa mit einem ähnlichen Trend zu rechnen? Welche Auswirkungen hat das unter dem Kosten- und Nutzenaspekt für unsere Gesellschaft und insbesondere für den einzelnen Patienten?

Aldag: Ein Übergreifen ist möglich, zumal ein Trend zur Übernahme von US-Entwicklungen in Europa stark ausgebildet ist. Die in industriellem Umfang betriebenen Großlabors machen eine erhebliche Rationalisierung möglich. Dadurch kommt es zur Kostensenkung pro Test. Wenn die Vergütung der Laborleistungen immer niedriger wird, werden immer größere Labors gebaut werden, in denen dann immer größere Serien rationell abgearbeitet werden können. Der Trend zu Großlabors ist in Europa, speziell in Deutschland, bereits vorhanden. Das zeigt die Bildung immer größerer Gemeinschaftslabors der niedergelassenen Ärzte, an denen vor 10 Jahren nur 5, heute oft weit über 200 Ärzte beteiligt sind. Die Größe solcher Labors ist theoretisch unbegrenzt. In Japan gibt es bereits Geräte, die 10000 Untersuchungen in der Stunde abarbeiten. Entscheidend für die Entwicklung in der Zukunft ist die Gebührenstruktur, über die im Augenblick heftig mit dem Ziel einer deutlichen Absenkung der Laborgebühren diskutiert wird: Je niedriger die Gebühren, desto stärker die Tendenz zum Großlabor. Bei den derzeit schon existierenden, in industriellem Umfang betriebenen Großlabors, bei denen ein Laborarzt im Verbund mit einem großen Gemeinschaftslabor arbeitet, ist zu bedenken, falls man die von diesen in Rechnung gestellten Kosten bei der Gebührenstruktur zugrunde legen will, daß die von diesen eingesetzten Kosten für die Routinemethoden auf einer Mischkalkulation beruhen und daher zu niedrig sein dürften. Auch werden gleichzeitig mit den Proben für die Routineuntersuchungen auch Proben für Spezialuntersuchungen vom Betreiber mit eingesammelt. Die letzteren erbringt er dann als Laborarzt für die Laborgemeinschaftsmitglieder zu vollen GOÄ-Gebühren, während er aufgrund einer Mischkalkulation dem Gemeinschaftslabor extrem niedrige Kosten für die Routineuntersuchungen anbieten kann. Würde man diese Kosten bei der Neufassung der Gebührenordnung zugrundelegen, so würde sich herausstellen, daß sie viel zu niedrig wären, z. B. auch für größere Gemeinschaftslabors. Dessen ungeachtet gilt aber generell: Mit steigender Serienlänge steigt die Wirtschaftlichkeit – englisch: werden „economies of scale“ wirksam.

Sachsenberg: Man darf diese Entwicklung nicht nur unter dem Nutzen/Kosten-Aspekt sehen. Mindestens ebenso wichtig ist der humanitäre Aspekt. Weitere Frage: Zeigt sich diese Entwicklung nur für die Klinische Chemie oder auch für die Immunologie und in absehbarer Zukunft für Bakteriologie und Virologie?

Aldag: Der Trend gilt auch für die Immunologie.

Schaefer: Diese Art von Großlabors ist bereits auf Europa übergeschwappt. Das birgt die Gefahr in sich, daß die Entscheidungen nicht mehr von sachkundigen Ärzten getroffen werden. In Deutschland existieren bereits Großlabors, die in industriellem Umfang betrieben werden und sogar einen Lufttransport der Proben durchführen. Dies ist eine der Ursachen für die Absenkung der Laborgebühren. Zu unterstreichen ist, daß die von diesen Labors angebotenen „Preise“ auf einer Mischkalkulation beruhen und daß zum Teil die Kosten für den Transport nicht in die Analysenkosten, die bekannt werden, kostensteigernd einfließen, sondern den Kostenträgern extra berechnet werden. Anders als in Gemeinschaftslaboratorien werden diese Mittel zur Subventionierung der Einzel-Analysen herangezogen. Gemeinschaftslabors können keine Transportkosten geltend machen. Wichtig ist aber eine vernünftige Arzt/Patienten-Nähe. Bei einer vernünftig strukturierten Laborgemeinschaft, die in vertretbarer Nähe zu den beteiligten Ärzten angesiedelt ist, ist ein entscheidender Vorteil darin zu sehen, daß durch die Teilnahme des Arztes im Rahmen seiner Beaufsichtigung der Laborgemeinschaft auch eine Fortbildung des Arztes auf dem Laborsektor stattfindet, was einen Nutzen für die Patienten beinhaltet und im übrigen wichtig ist für die ärztliche Beurteilung der Laborergebnisse.

Eggstein: In den USA existiert ein anderes Sozialversicherungssystem als in Deutschland. Das ist zu berücksichtigen. Der Ort, an dem die Laboruntersuchung durchgeführt wird, ist an und für sich unerheblich. Entscheidend ist, daß die Laboruntersuchung eine ärztliche Leistung bleibt. Der Arzt ist wichtig für die ärztliche Beurteilung auch der Validität der Methode.

Schwing: Warum wird so wenig vom „Drug Monitoring“ Gebrauch gemacht?

Eggstein: Das „Drug Monitoring“ ist wichtig. Wenn wir schon teure Medikamente verabreichen, sollten wir auch prüfen, ob der Arzneimittel-Spiegel im Blut überhöht oder zu niedrig ist. Aufgrund staatlicher Bevormundung ist man jedoch gehindert, darauf von heute auf morgen zu reagieren. Gemacht wird „Drug Monitoring“ dort, wo man weiß, daß, wie bei der Epilepsiebehandlung, ein bestimmter Spiegel nötig ist, um die Anfallsbereitschaft zu verhindern, gleichzeitig aber ein oberer Spiegel nicht überschritten werden darf, um die Nebenwirkungen zu minimieren. In anderen Bereichen werden Medikamente mehr oder weniger empirisch verabreicht, weil der analytische Aufwand in keinem Verhältnis zum Aufwand für das Medikament steht.

Gallien: Im niedergelassenen Bereich könnte durch „Drug Monitoring“ erhebliches Geld eingespart werden. Hier wäre vor allem das „Compliance Monitoring“ wichtig, das heißt: nimmt der Patient das ihm verordnete Medikament in ausreichender Dosis?

Aldag: Es ist bisher der Eindruck entstanden, daß in der Bundesrepublik kein „Drug Monitoring“ gemacht wird.

Starke Signale

Amerlite

Signalverstärkte Lumineszenz

Höchsten Qualitätsansprüchen wird Amersham mit seinen Radioimmunoassays gerecht. Die Erfahrung auf diesem Gebiet und die Nutzung neuer vielversprechender Technologien haben zum nichtradioaktiven Amerlite Immunoassay-System geführt.

Die Verstärkung des Lumineszenz-Signals und seine Stabilisierung über 20 Minuten bedeuten:

- Keine Naßchemie im Gerät
- Keine zeitkritische Messung
- Zuverlässigkeit der Ergebnisse

Folgende Assays stehen zur Verfügung: T3, T4, T3-Uptake, supersensitiver TSH, AFP, CEA, LH, hCG

Amerlite - Starke Signale

Amersham Buchler GmbH & Co KG
D-3300 Braunschweig, Gieselweg 1
Telefon (053 07) 8 08-0

Amersham

MIKROBIOLOGISCHE STUHLUNTERSUCHUNG

Unser umfassendes Programm

Erregeranzucht

gebrauchsfertige Medien

Mac Conkey-Agar
Eosin-Methylenblau-Agar Enterobacteriaceae
Bromkresolpurpur-Laktose-Agar

Selenit-F-Bouillon
Hektoen-Agar Salmonellen und Shigellen
SS-Agar

Sabouraud-Gentamycin-Agar
mit Chloramphenicol Hefen, Pilze

Campylosel-Medium Campylobacter

Färbungen

Methylenblau-Färbung
Gramfärbung Color Gram 2

Identifizierungen

Viren

Slidex-Rota-Kit Antigennachweis durch
Latex-Agglutination

Bakterien

api Z Ausschußdiagnostik von
Salmonellen, Shigellen
und Yersinien

api 10 S
api 20 E Enterobacteriaceae
RapiD 20 E

api 20 A Anaerobe

E. coli Antiseren zur Agglutination

Hefen

api 20 C
api 20 C Auxanogramm

Resistenzbestimmungen

ATB G- gramnegative Keime
bio-Discs Antibiotika-Blättchen zur
Empfindlichkeitsprüfung

Der Fortschritt für die Diagnostik

api **bioMérieux**

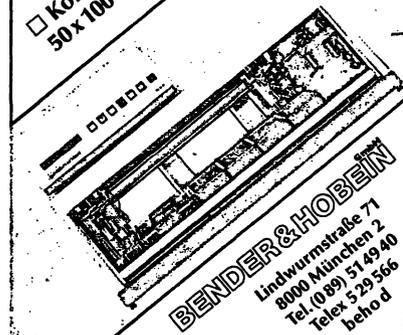
api bioMérieux GmbH
Diagnostica und Reagenzien
Postfach 1204 · Weberstraße 8
D-7440 Nürtingen
Tel.(07022) 33035 / FS 7267414 biom

NEU

**Elphor
Frakto
mat**

**Das automatische
Elektrophorese-Trenngerät**
Vollautomatische Proteinelektrophorese für
alle klinisch-chemischen Labors.

- Hoher Durchsatz an Elektrophoresen,
(in ca. 3 Stunden sind 210 Trennungen
durchführbar).
- Rationeller Laborbetrieb (Arbeitszeit
Gerät ca. 8 Minuten, dann automatisch
ablaufende Arbeitszeit).
- Stets gleichbleibende hohe Qualität der
Erzeugnisse, beste Reproduzierbarkeit
durch computergesteuerte Präzisions-
mechanik.
- Kontrolle aller Arbeitsabläufe sowie Bedie-
nerführung über Display.
- Kompakte Bauweise, kleine Stellfläche:
50 x 100 cm.



BENDER & HOBEIN
Lindwurmstraße 71
8000 München 2
Tel. (0 89) 51 49 40
Telex 5 29 566
beho d

Das Gegenteil trifft zu. Ich glaube, daß die Firmen, die Produkte hierfür herstellen, an den damit verbundenen Umsätzen ganz gut verdienen.

von Boehm: Das „Drug Monitoring“ erfolgt wohl im Krankenhaus?

Reiner: Es wird zu 80% im Krankenhaus und zu 20% im niedergelassenen Bereich durch Laborgemeinschaften durchgeführt. Meine Firma bietet ca. 28 Tests für „Drug Monitoring“ an.

Schwing: Ich habe von einem Industrievertreter gehört, daß für diesen Sektor kein Markt in Deutschland existiert.

Schaefer: Wir machen schon seit Jahren „Drug Monitoring“ im Gemeinschaftslabor. Hierbei handelt es sich um einen klassischen Bereich für das Arzt/Patienten-Verhältnis. Im übrigen ist es auch wichtig für die ärztliche Fortbildung. Diese Untersuchungen werden weiter zunehmen. Entgegen steht diesem Trend natürlich die Kostendämpfung.

Haid: Ich möchte dem Eindruck widersprechen, daß kein Geld in das „Drug Monitoring“ investiert wird. Das ist letztlich die freie Entscheidung der einzelnen Firmen. Man muß sich einfach einmal klar machen, daß es nicht so einfach ist, Tests mit einem relativ hohen Kostenaufwand in ein Präsenzdiagnostikum umzuwandeln, das das Ergebnis innerhalb von 5 Minuten liefert. Nicht daß wir das nicht machen wollen. Es ist aber zunächst ein Forschungsaufwand zu erbringen, um ein aktuelles „Drug Monitoring“ zu ermöglichen, das heißt, um das Ergebnis dem Patienten „am Tisch“ zu übermitteln und ihm zu sagen, daß seine Compliance nicht in Ordnung ist.

Loh: Bei dieser Frage handelt es sich ganz entscheidend um ein Zeitproblem.

Bechtler: In vielen Bereichen ist es auch eine Frage der Kostengünstigkeit und einfachen Machbarkeit, also der Kosten/Nutzen-Relation. Bei Lithium setzen z. B. zwei Drittel der Anwender diese Untersuchungsmethode als „Drug Monitoring“ ein.

von Boehm: Ich möchte mit dem Thema „Drug Monitoring“ jetzt abschließen. Es ist sicherlich ein Verfahren, das zunehmende Bedeutung erlangen wird. Wir wollen jetzt von einem Oberarzt hören, wie sich das Thema aus Sicht eines im Krankenhaus tätigen Arztes darstellt.

Diskussion nach Vortrag Dr. Wittermann

Schaefer: Das eben angesprochene restriktive Vorgehen der niedergelassenen Ärzte liegt an der Disziplinierung durch Regresse bei Überschreitung des Arztgruppendurchschnitts. Das dadurch induzierte Verhalten widerspricht dem Gedanken der Kostendämpfung. Denn der Arzt wird, um Regresse zu vermeiden, Patienten, für die eine aufwendige Diagnostik betrieben werden muß, ins Krankenhaus schicken. Für die an einem Tag berechneten Pflegesatzkosten in einem Krankenhaus der Maximalversorgung könnte der niedergelassene Arzt durchschnittlich 5 Jahre lang ambulante Labordiagnostik für einen Patienten betreiben.

Wittermann: Leider ist das so. Es wird vielfach eingewiesen, weil beim niedergelassenen Arzt erforderliche Untersuchungen aus Kostengründen und Furcht vor Regressen vermieden werden.

Jung: Bei den jetzt im Rahmen der Neuordnung der Laborgebühren vorgeschlagenen 40 Punkten pro Analyse

stellt sich die Frage, was auf dem Land mit den kleineren Laborgemeinschaften passiert, die für diese Gebühren die Laboruntersuchungen nicht mehr kostendeckend erbringen können.

Schaefer: Da werden sicherlich Probleme auftauchen, aber die Diskussion um die Gebührensätze ist noch nicht beendet. Es ist zu hoffen, daß gerade auch für die Versorgung auf dem Lande noch etwas zu verbessern sein wird.

Rath: Ist der niedergelassene Arzt in der Lage, die Laboruntersuchungen durchzuführen, oder ist es nicht besser, wenn er an den Fachmann überweist? Sind Kosteneinsparungen zu erwarten durch einfache Methoden, die zur Zeit eingeführt werden sollen?

Schaefer: Der Arzt ist dazu durchaus in der Lage, es setzt allerdings eine ständige Fortbildung voraus. Gegenwärtig lohnt es sich noch für den niedergelassenen Arzt, Laboruntersuchungen durchzuführen. In Zukunft könnte sich dies ändern, so daß dann unter Umständen die Patienten mehrheitlich überwiesen werden müßten, was nicht wünschenswert ist. Auch ist ein wichtiger Aspekt das Lernen des Arztes bei der selbständigen Durchführung von Laboruntersuchungen, was durchaus rechtfertigt, daß auch einmal Untersuchungen zuviel angeordnet werden. Denn auch hierdurch lernt der Arzt hinsichtlich der Indikation und wird beim nächsten Mal eine unnötige Untersuchung vermeiden.

Weimershaus: Ich stimme den Ausführungen von Schaefer voll zu. Es gibt mittlerweile genug niedergelassene Laborärzte, so daß auch auf dem Land ausreichend Spezialuntersuchungen in kurzer Zeit durchgeführt werden können. Hierfür existieren überall auch Abholdienste und ähnliche Einrichtungen. Wichtig ist insbesondere die vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen dem Krankenhaus und dem niedergelassenen Bereich im Labor.

Sachsenberg: In der Schwangerschaftsvorsorge gibt es unterschiedliche Handhabungen. Hier wären erweiterte und generelle Regelungen wichtig, z. B. neben der Röntgen-Diagnostik auch Toxoplasmose-Untersuchungen.

Schaefer: Entscheidend ist die Inzidenz in Relation zum Aufwand. Es ist also letztlich eine Frage der Bezahlbarkeit.

Schlicht: Diese Frage wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es werden in der Bundesrepublik jährlich 150 toxoplasmosegeschädigte Kinder geboren. Um alle ca. 600 000 Schwangere pro Jahr zu untersuchen, müßten 43 Mio. DM Laborkosten aufgebracht werden. Die Pflegekosten für die geschädigten Kinder betragen aber nur 23 Mio. DM. Eine rein nüchterne Zahlenbetrachtung würde daher ein Defizit von 20 Mio. DM ergeben, die Aufwägung würde also negativ ausfallen. Trotzdem wird zu Recht zunehmend gefordert, daß ein solches Toxoplasmose-Screening aus humanitären Gründen durchgeführt werden muß.

von Boehm: Andere Beispiele, z. B. Herzinfarkt?

Schlicht: Beim Cholesterinspiegel stellt sich die Frage des therapeutischen Nutzens. Diese Frage wird zur Zeit untersucht, es liegen jedoch noch keine Daten hierüber vor.

Eggstein: Die Ausweitung der kurativen in die präventive Medizin ist eine Gabe der letzten 10 Jahre. Wichtig ist aber auch die Frage der Patientenstruktur. Zum Beispiel ist es sinnlos, bei einem Patienten, der raucht, nach dem Cholesterinspiegel zu fragen. Das Rauchen stellt eine viel stärkere Gefahr als das Fett für den Patienten dar, deshalb kann die Untersuchung in einem solchen Fall entfallen.

von Boehm: Ich möchte die Gelegenheit nutzen, Herrn Prof. Eggstein zu bitten, aus der Sicht des Leiters eines großen Universitätslabors uns das Thema Nutzen und Kosten der Labordiagnostik zu erläutern.

Eggstein: Bei der Frage nach Nutzen und Kosten des Laborbefundes sind verschiedene Ebenen zu beachten.

Die technische: ist er richtig?

Die semantische: ist er relevant, ärztliche Beurteilung?

Die pragmatische: welche Bedeutung hat er, Behandlung?

Betrachtet man den zurückliegenden Zeitraum, so dürfte der Quantensprung in den Laborkosten im Bereich der Personalkosten liegen. In den 50er Jahren betrug dieser Anteil 48%. Jetzt ist er auf 70% gestiegen.

Die gezielte Diagnostik bringt keine Einsparungen bei den investiven Kosten. Auch bei den Reagenzkosten sind die Einsparungsmöglichkeiten minimal, da sie nur einen Kostenanteil an den Gesamtkosten von ca. 5% haben. Dies ist bei unserer Wohlstandsgesellschaft zu vernachlässigen.

Wichtig ist die gezielte Diagnostik für die Reduktion der Datenfriedhöfe, die hinführen sollte zu einer Zuwendung zum Patienten.

Ebenso wie bei der Anamnese sind auch bei den Laborleistungen in der Regel nur 10% der erhobenen Ergebnisse relevant, 90% fallen bei der späteren Therapie unter den Tisch. Dennoch sind alle wichtig, da nur aus der Gesamtschau die richtige Diagnose gefolgert werden kann. Die Wichtigkeit der Labordiagnostik zeigt sich daran, daß durch sie die Liegezeiten von 3 Wochen auf gegenwärtig 13 Tage reduziert werden konnten. Dies geschah innerhalb von nur 3 Jahren. Dabei ist der Personalstand gleich geblieben und auch die Heilung der Wunden geht nicht schneller voran als vorher. Dies zeigt, daß der Nutzen der Labordiagnostik nicht hoch genug eingeschätzt werden kann.

Loh: Reicht der Aus- und Fortbildungsstandard der Ärzte für eine sachgerechte Labordiagnostik aus?

Eggstein: Die Fort- und Weiterbildung wird von den niedergelassenen Ärzten erstaunlich stark angenommen, wie in kaum einer anderen Berufsgruppe.

Weimershaus: Hinzuweisen ist ergänzend auf die Qualitätssicherung im Labor, die im nächsten Jahr stark ausgeweitet werden soll. Auch gegenwärtig wird schon in großem Umfange Qualitätssicherung im Labor betrieben.

Schaefer: Zu unterstreichen ist die Aussage von Eggstein, daß die 90% Redundanz wichtig für die 10% bedeutsamer Befunde ist.

Eggstein: 10% der Ergebnisse erreichen die pragmatische Ebene. Hierzu trägt selbstverständlich auch ein normaler und damit nicht erheblicher Befund bei.

Seidel: Wie hoch ist die Fehlerquote in der Labordiagnostik?

Eggstein: Dies ist vor 16 Jahren ermittelt worden. Damals führten Übermittlungsfehler im Arzneimittelbereich zu einem Verlust von 10%. Hinzu kamen 2% zeitliche Fehler und 1% falsche Ergebnisse. Heutzutage ist nach dem Wegfall der Übermittlungsfehler von einer Fehlerquote von ca. 1% auszugehen. Davon ist aber die überwiegende Zahl nicht im Bereich falscher Analytik zu suchen, sondern liegt bei Fehlern auf der Station.

Lange: Zum Thema Präsenzdiagnostik ist darauf hinzuweisen, daß diese, selbst wenn sie höhere Kosten verursacht, Kosteneinsparungen dadurch bringt, weil der zweite Arztbesuch entfällt, der sonst ca. 50 DM kosten würde.

Schlicht: Das ist die volkswirtschaftliche Betrachtungsweise. Bei reiner betriebswirtschaftlicher Betrachtungsweise, wie sie in der GOÄ angestellt wird, wird dieses Argument nicht berücksichtigt. Genauere Zahlen zur volkswirtschaftlichen Betrachtung liegen noch nicht vor, mit ihnen ist aber in nächster Zeit zu rechnen. Vom Gefühl stimme ich Lange zu.

Bechtler: Bei der gegenwärtig diskutierten Gebührenneuordnung besteht die Gefahr, daß zukünftig zwei Klassen von Patienten existieren:

1. solche mit Plafondierung und restriktiver Laboruntersuchung,
2. Privatpatienten, bei denen nach wie vor alle notwendigen Untersuchungen im Labor durchgeführt werden können.

Schaefer: Das trifft so nicht zu. Denn auch die GOÄ soll novelliert werden. In ihr sollen erneut Vorschläge für eine Höchstbegrenzung der Gebühren, übernommen aus dem RVO-Bereich, eingeführt werden. Das BMA würde damit auch im Rahmen der GOÄ eine Festlegung der maximalen Untersuchungen pro Tag und Patient vorschreiben. Ein weiteres Korrektiv stellt die fachgebietliche Zuordnung dar. Die diesbezügliche Vereinheitlichung dürfte darin begründet sein, daß auch die GOÄ jetzt beim BMA resortiert.

von Boehm: Wer löst eigentlich derartige Quantensprünge in der Entwicklung von Diagnostica aus?

Gallien: Das eigentliche Reservoir für die Ideen ist der Patient selbst. Hieraus kommen die vielfältigen Anregungen für die Industrie. Die Kostensituation ist derzeit denkbar ungünstig, deshalb ist eine Konzentration aller Bemühungen und Mittel innerhalb der Industrie nötig. Daraus resultiert einerseits die Notwendigkeit einer permanenten engen Zusammenarbeit mit Forschungsinstituten an den Universitäten, aber auch die Kooperation zwischen verschiedenen forschenden Unternehmen. Schließlich gehen auch Anreize von der Politik aus durch Gelder, die für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt werden.

Diskussion nach Vortrag Prof. Dr. Wolf

Schmitt: Die DNA-Probes stehen in Konkurrenz zu den monoklonalen Antikörpern. Diese sind für den Erregernachweis einfacher als die Hybridisierung.

Wolf: Ich sehe nicht so sehr eine Konkurrenzsituation, sondern eine Ergänzung. Sinnvollerweise verwendet man beides. Es gibt jedoch Probleme, die mit monoklonalen Antikörpern nicht zu lösen sind, aber mit der Hybridisierung. Beispiele sind Probleme der Tumovirologie, der Viroiderkrankungen von Pflanzen, von Erbkrankheiten und des Nachweises latenter Gene (z. B. Resistenzfaktoren bei Mikroorganismen). Monoklonale Antikörper sind auch nicht unbedingt einfacher, auf beiden Gebieten sind Weiterentwicklungen notwendig. Richtig ist allerdings, daß die Spezifität von monoklonalen Antikörpern enorm hoch, manchmal auch zu hoch ist.

von Boehm: Ist denn eine Kombination von monoklonalen Antikörpern und DNA-Probes sinnvoll?

Wolf: Ja, und dies wird auch zum Teil gemacht.

Hämmerling: Ich stimme mit Wolf überein. Bei der Bestimmung von vielen Antigenen sind monoklonale Antikörper besser und einfacher; wo die Antigene jedoch nicht bekannt sind, bieten DNA-Proben Vorteile. Nützlich zur Absicherung der Diagnose kann auch eine Kombination von Antikörpern und DNA-Proben sein, was jedoch den Test relativ aufwendig macht.

Wolf: Zur Frage der Kosten der Hybridisierungstechnik ist anzumerken, daß diese über diejenigen hinausgehen, die gegenwärtig im klinischen Labor anfallen.

Das Problem liegt sicherlich nicht in den Herstellungskosten der DNA-Suchproben. Wir können aus einer 400 ml Bakterienkultur so viel Plasmide reinigen, daß ein mittelgroßes Labor für viele Monate mit Suchproben eingedeckt ist. Das Problem beginnt evtl. aber dann, wenn mit potentiell pathogenen Genen gearbeitet und bestimmte Sicherheitsauflagen eingehalten werden müssen. Wir schränken dieses Problem dadurch ein, daß wir nur solche Gene nehmen, die nicht pathogen, aber dennoch von diagnostischem Wert sind.

Eggstein: Wie sieht es aus mit der Anwendbarkeit der DNA-Probes ganz allgemein? Was nützt mir denn der Virusnachweis bei fehlender therapeutischer Möglichkeit?

Wolf: Wir müssen die therapeutischen Ansatzpunkte von einer ganz neuen Warte betrachten. Viren zum Beispiel kodieren spezifische Proteine. Diese Proteine werden in absehbarer Zeit in solchen Mengen zur Verfügung stehen, daß wir dagegen spezifische Hemmstoffe bilden können. Die jetzige Diagnostik müssen wir unter dem Aspekt einer später möglichen Therapie aber auch zur Abgrenzung von z. B. bakteriellen Erkrankungen bewerten. Auch wenn therapeutische Aspekte viraler Erkrankungen für den Patienten jetzt noch nicht so nützlich sind, so wird doch in vielen großen Firmen daran gearbeitet und in absehbarer Zeit dürften solche Substanzen zur Therapie vorhanden sein. Das konkrete Anwendungsgebiet im medizinischen Bereich liegt gegenwärtig vor allem im Bereich der Bakteriologie (Resistenzerkennung, Typisierung aus Primärkulturen). Dies wird vor allem in den USA, leider aber kaum bei uns angewandt. Ein wichtiges Anwendungsgebiet wird die Pflanzenzucht sein. Mit dieser Technik kann rechtzeitig erkannt werden, ob ein bestimmtes Saatgut mit pathogenen Viren bzw. Bakterien kontaminiert ist oder nicht. Das gilt z. B. für Kartoffeln, Zuckerrüben, Hopfen und Zitrusfrüchte. In Südafrika wachsen z. B. die ökonomisch wichtigen Zitrusfrüchte nicht mehr ohne gleichzeitige Tetracyclin-Behandlung.

Zur Frage der Möglichkeiten: Diese liegen in der Bakteriologie zur Zeit z. B. in der Abgrenzung enterotoxintragender E. coli-Bakterien von nicht pathogenen E. coli-Bakterien. Bei uns in Deutschland wird immer noch differenziert und das dauert viel zu lange. Der DNA-Nachweis kann dagegen bereits in Primärkulturen geführt werden. Aber nicht nur Toxine, sondern auch Resistenzfaktoren lassen sich mit dieser Technik schnell nachweisen.

Schmitt: Ist ein wichtiges Gebiet nicht auch die Transplantationsmedizin?

Wolf: Ja, unsere Kenntnis des menschlichen Genomes nimmt rapide zu. Hinzu kommt, daß nächstes Jahr automatisierte DNA-Sequenziergeräte auf den Markt kommen werden. Mit diesen wird auch die Kenntnis über unsere Gene zunehmen.

Thomas: Gibt es schon niedergelassene Labors, die DNA-Probes durchführen?

Wolf: Ja. Die Fehlerquoten bei Test und Interpretation hängen von der Erfahrung des Durchführenden ab.

Loebnau: Wie spezifisch kann aus der Erkenntnis eines DNS-Nachweises auf die Krankheitsauslösung geschlossen werden?

Wolf: Hier bestehen sicherlich noch Probleme, benötigt werden erhebliche Erfahrungen, die bisher noch nicht in allen Fällen vorhanden sind.

Diskussion nach Vortrag Prof. Dr. Hämmerling

Hämmerling: (Nachtrag zum Referat): Trotz intensiver Suche hat man bisher mit Antikörpern absolut tumorspezifische Marker nicht gefunden. Aber es gibt auch keinen Grund, warum es diese Marker geben sollte. Die Tumoren entstehen ja aus normalen Zellen. Das Teilungsverhalten dieser Zellen entspricht nicht der Norm, sie teilen sich immer weiter. Aber im Prinzip enthalten sie die gleiche Maschinerie wie normale Zellen und es ist a priori nicht einzusehen, warum sie ihre Zelloberfläche drastisch verändern sollten. Sie kann sich zufällig mal ändern, das ist durchaus möglich.

Wo es tumorspezifische Marker geben könnte, ist bei Tumoren viralen Ursprungs. Hier findet man vielleicht virusspezifische Marker auf der Oberfläche.

Kurth: Ich möchte das gerne kommentieren, ohne daß wir in den Gelehrtenstreit eintreten sollten. Wie Sie richtig sagten, haben wir dasselbe genetische Make-up in der Tumorzelle wie in der normalen Zelle. Die genetische Zusammensetzung auf DNA-Ebene ist gleich, die Genexpression ist aber deutlich unterschiedlich. Wir haben Onkogen-Expression, wir haben Plasmamembran-Veränderungen, die offenbar alle nicht sonderlich immunogen sind.

Hämmerling: Viele Tumoren sind übrigens immunogen. Sie können aber gleichzeitig immunsuppressiv sein und so eine Abwehrreaktion gegen sich abschalten. Aber auch auf diesen immunogenen Tumoren bei Menschen hat man mit Antikörpern keinen tumorspezifischen Marker gefunden. Dagegen lassen sich mit sogenannten Killerzellen, d. h. Lymphozyten, die potentiell einen Tumor eliminieren können, durchaus tumorspezifische Marker finden. Die molekulare Natur dieser Marker ist jedoch noch unbekannt; und es ist ein großes Rätsel der Immunologie, warum offensichtlich Antikörper und Killerzellen verschiedener Strukturen vorkommen.

Haid: Unser Thema ist zwar monoklonale Antikörper in der Tumordiagnostik. Ich möchte aber gerne ergänzen, daß monoklonale Antikörper in anderen Gebieten sehr erfolgreich eingesetzt werden, z. B. in der Schilddrüsen-Diagnostik.

Hämmerling: Ja, und auch in der Virologie, Bakteriologie, bei Hormonbestimmungen etc. Alles, was man mit Antikörpern heute machen kann, versucht man auf monoklonale Antikörper umzustellen, weil man dann Reagenzien wohldefinierter Spezifität und Reinheit hat; sie sind auch immer wieder reproduzierbar. Jedes Pferd z. B. macht dagegen ein anderes Serum, das ist der Nachteil bei polyklonalen Antikörpern.

von Boehm: Mich würde noch interessieren, welchen Stellenwert Sie den monoklonalen Antikörpern im Gesamtspektrum der Tumordiagnostik für den Patienten zuordnen.

Diskussion nach Vortrag Prof. Dr. Thomas

Hämmerling: Nicht allzu hoch. Denn bei vielen Patienten wissen wir schon, was für ein Tumor es ist. Bei sehr vielen Tumoren kann ein erfahrener Arzt, Pathologe oder Hämatologe, schon sagen, um was für eine Tumorgruppe es sich handelt (70–80% der Fälle). Bei 20% der Fälle hilft vielleicht der Antikörper. Ich möchte aber nicht pessimistisch klingen, ich rede nur vom augenblicklichen Stand. Wenn mehr dieser Antikörper da sind, wenn die Technologien sich verfeinert haben und man die Chirurgen dazu bringen kann, ein entnommenes Stück Tumor nicht gleich in Formalin zu werfen, was nämlich Proteine zerstört, sondern gleich in flüssigen Stickstoff zu geben, dann kann man auch eine bessere Diagnose durchführen.

Thomas: Wie groß ist die Gefahr der Antikörperbildung gegen monoklonale Antikörper, daß sich z. B. im Organismus Anti-Maus-Antikörper bilden und diese Antikörper die Diagnostik mit Immunoassays stören? Es wird ja immer gewarnt vor falsch-positiven Ergebnissen bei Patienten, die mit monoklonalen Antikörpern behandelt worden sind.

Hämmerling: Da noch nicht so viele Patienten therapiert worden sind, gibt es noch keine großen Studien. Man weiß aber, daß bei Patienten mit Blutkrebs dieses Problem nicht so extrem auftaucht, weil bei diesen Patienten das Immunsystem – die Tumoren entstehen ja aus den Lymphozyten – sowieso gestört ist und sie deshalb kaum Antikörper gegen den zur Therapie eingesetzten monoklonalen Maus-Antikörper produzieren.

Anders ist das z. B. bei Kolon-Karzinom-Patienten. Hier wird eine Antikörperbildung gegen die Maus-Antikörper beobachtet. Diese könnten dann bei der Immundiagnostik von Gewebeproben zu falsch-positiven Resultaten führen. Ein großes Problem ist es auch, daß die gebildeten Anti-Maus-Antikörper weitere therapeutische Gaben der Maus-Antikörper abfangen und auch u. U. einen anaphylaktischen Schock bewirken. Erstaunlicherweise hat man bisher noch nicht einen anaphylaktischen Schock beobachtet. Um diese Komplikationen zu umgehen, versucht man zur Zeit sehr intensiv, menschliche monoklonale Antikörper herstellen zu können, was aus technischen Gründen sehr schwierig ist.

von Boehm: Glauben Sie, daß mit dem Fortschreiten dieser Technologie der monoklonalen Antikörper vielleicht die Überdiagnostik in der internistischen Onkologie, die ja oft beklagt wird, gemildert werden kann, weil die Methoden spezifischer werden?

Herr Gallmeier zum Beispiel hat geschrieben:

„Indiziert ist eine diagnostische Maßnahme nur dann, wenn die weitere Therapie vom Ergebnis der Untersuchung abhängt. Nur dann nützt die Untersuchung dem Patienten, alles andere belästigt den Patienten nur.“

Hämmerling: Wir haben heute schon den Satz gehört: „Lieber zwei Untersuchungen zuviel, als eine zu wenig.“ Dies gilt auch hier. Ein großer Teil der medizinischen Erfolge ist auf reine Empirie zurückzuführen. Man lernt am Patienten. Das hilft dem gegenwärtigen Patienten nicht immer, mag aber den Folgegenerationen von Patienten nützen. Es ist richtig, daß die Diagnostik den Patienten nicht unnötig beeinträchtigen soll. Diagnostische Untersuchungen, die den Patienten nicht über Gebühr belästigen und die neue, medizinisch wichtige Erkenntnisse versprechen, sind jedoch nach meiner Ansicht vertretbar und notwendig, da sie wie gesagt zukünftigen Patienten helfen können.

von Boehm: Die Präsenzdiagnostik hat doch sicherlich ihren Platz beim niedergelassenen Arzt?

Thomas: Ja, primär im niedergelassenen Bereich und auf Station. Sie führt die Diagnostik wieder mehr zurück zum praktischen Arzt. Die laborärztliche Seite sieht diesem Trend aber gelassen zu, da immer neue Spezialuntersuchungen hinzukommen.

Beim Vergleich mit der Naßchemie halten sich die neuen Methoden gut. Problematisch ist jedoch, daß Ringversuchsproben mit Ihnen nur bedingt meßbar sind.

Specht: Sehen Sie eine Gefahr darin, daß der Patient zukünftig solche Laboruntersuchungen selbst machen könnte?

Thomas: Dagegen ist bei bestimmten Blutbestandteilen, z. B. der Glucose, nichts einzuwenden. Auch Schwangerschaftstests werden schon von den Frauen selbst durchgeführt. Hinterher kommen sie dann doch zum Arzt.

Hämmerling: Was wird mit dieser neuen Technologie gemessen werden?

Thomas: Stoffwechselfparameter, Leberenzyme und Elektrolyte.

Aldag: Ist diese Diagnostik für die gesamte Routine gedacht?

Wie wirtschaftlich ist sie?

Thomas: Die Präsenzdiagnostik ist vor allem als Schnell-Diagnostik gedacht, und für einen Patienten, bei dem nur ein oder zwei Parameter bestimmt werden sollen.

Aldag: Entscheidend für die breitere Durchsetzung dieser Systeme dürfte sein, wie die Vergütung aussieht. Ich glaube nicht, daß der volkswirtschaftliche Nutzen (keine Wiedereinbestellung der Patienten nach Vorliegen des Laborergebnisses nach einigen Tagen) den Krankenkassen verkaufbar ist. Die Naßchemie ist in größeren Serien einfach billiger und deshalb wird sie m. E. nicht entscheidend von der Präsenzdiagnostik verdrängt werden.

Thomas: Ja, das ist richtig, aber wo Schnelligkeit notwendig ist, sind diese Systeme wichtig und ausreichend.

Diskussion nach Vortrag Prof. Dr. Kurth

von Boehm: Wann gilt ein HTLV-III-Test als positiv?

Kurth: Ein positiver ELISA-Test muß nochmals im ELISA im gleichen Labor wiederholt werden. Ist der Test wieder positiv, muß ein Bestätigungstest durchgeführt werden. Bei positivem Bestätigungstest sollte der verantwortliche Arzt (z. B. auch Hausarzt) den Befund dem Patienten mitteilen.

Wellensiek: Gibt das Bandenmuster im Western Blot einen Hinweis auf die Prognose des Patienten?

Kurth: Nein; aus dem Erkennungsmuster der einzelnen Virusproteine kann keine Prognose gestellt werden.

Wellensiek: Wie sieht es mit der Entwicklung eines Impfstoffes aus?

Kurth: Die HTLV-III-Isolate von verschiedenen Personen unterscheiden sich in der Virushülle. Zum Glück ist diese Variabilität der Hüllproteine bei weitem nicht so stark wie ursprünglich angenommen, wie bei den Influenzaviren.

Es scheint, daß die verschiedenen Virusisolate konservierte Abschnitte in der Virushülle besitzen. Daher halte ich die Entwicklung eines Impfstoffes, der immer nur ein Totimpfstoff sein kann, für möglich. Wir und viele andere Gruppen arbeiten daran.

Loh: Welchen diagnostischen Wert hat ein HTLV-III-Antigentest?

Kurth: Da die Virämie nicht stark ausgeprägt ist, kann nur in Glücksfällen Antigen im Blut nachgewiesen werden.

Ein Antigen-Test wäre aber bei den Personen sinnvoll, die nach einer HTLV-III-Infektion keine freien Antikörper bilden (ca. 15% der Infizierten). Bei diesen Personen wäre auch der Nachweis von Immunkomplexen angezeigt.

Loh: Können durch Erhitzen der Seren die Viren inaktiviert werden?

Kurth: Ja. Bei 56°C sind die Viren nach 60 min inaktiviert. Eine Hitzeinaktivierung darf aber nicht bei Austesten von Patientenserum erfolgen, da sonst die Hintergrund-Extinktion in den kommerziell erhältlichen ELISA-Testen zu hoch wird. Dies trifft besonders für die Bestimmung von IgM gegen HTLV-III zu.

Schmidt-Gayk: Wir haben bei LAS- bzw. AIDS-Patienten beobachtet, daß neben Anti-HTLV-III oft auch β 2-Mikroglobulin erhöht ist.

Kurth: Ich halte die Bestimmung von β 2-Mikroglobulin bei diesen Patienten für Luxus, da hier bereits eine Klinik vorhanden ist. Bei symptomfreien Infizierten ist β 2-Mikroglobulin oft negativ.

Die Frage nach dem Immunfluoreszenztest (IFT) als Bestätigungstest sehe ich durchaus positiv.

Wolf: Der IFT ist kein Ersatz für den Western Blot, da hier kein Bezug zum Molekulargewicht hergestellt werden kann und somit eine unspezifische Fluoreszenz nicht ausgeschlossen werden kann.

Wellensiek: Können DNA-Probes zum Erkennen einer HTLV-III-Infektion eingesetzt werden?

Kurth: Diese Methode scheint ungeeignet zu sein, da aus noch ungeklärten Gründen nur jede zehntausendste T-Helferzelle positiv reagiert.

Thomas: Wäre es nicht sinnvoll, die Antikörper auf den B-Lymphozyten nachzuweisen?

Hämmerling: Nein, das dürfte schwierig sein. Antikörper sezernierende B-Lymphozyten tragen keine oder kaum Antikörper auf der Oberfläche. Oberflächen-Antikörper gibt es vornehmlich auf den Vorstufen der Plasmazellen.

Hämmerling: Gibt es neutralisierende Antikörper?

Kurth: Ja, gegen gp 120.

Wolf: Antikörper gegen gp 120 sind eventuell auch gegen nicht infizierte Lymphozyten reaktiv. Diese gebundenen Antikörper gegen gp 120 könnten ihrerseits wieder HTLV-III-Viren binden und so eine Infektion der Lymphozyten begünstigen.

Kurth: Wir dürfen natürlich zur Herstellung eines Impfstoffes nur gp-120-Abschnitte verwenden, die keine Homologien mit menschlichen Lymphozyten zeigen.

von Boehm: An dieser Stelle wollen wir die Diskussion beenden und auch das Symposium. Für mich bleibt als ganz kurzes Fazit folgendes festzustellen:

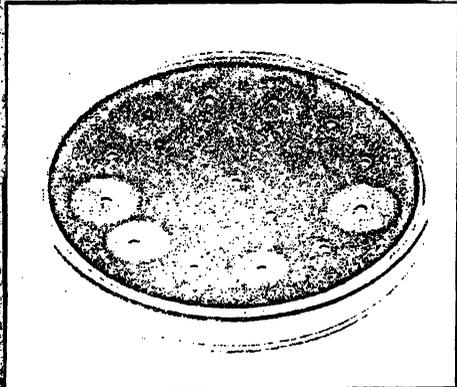
Der Fortschritt geht weiter. Der nächste Quantensprung ist uns bereits gezeigt worden in Form der DNA-Probes.

Ich habe gelernt, daß nicht alles im Gesundheitswesen in Kosten auszudrücken ist.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß der Arzt kritisch mit dem Labor umgehen sollte.

Hämolyse-Gel-Test für Röteln
Bestimmung von Röteln-Serumantikörpern nach dem Prinzip der Radial-Hämolyse in Gel (HIG)

Quantitative Bestimmung
ohne Titration
Keine Serum-Vorbehandlung
Minimaler Arbeitsaufwand



LABOR
DR. KOCH — DR. MERK
GMBH

7955 Ochsenhausen
Telefon (07352) 3400