

Die Grundlagen der Röteln-Prophylaxe nach den Mutterschafts-Richtlinien*

K. E. Schneeweis

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn

Zusammenfassung:

Die empfohlenen Röteln-serologischen Untersuchungen betreffen nicht den Schutz vor einer Röteln-Infektion, denn dieser wird vor allem von der sekretorischen Immunität auf der Rachenschleimhaut kontrolliert. Für den Schutz vor der Röteln-Embryopathie sind aber die Serum-Antikörper, soweit sie das Röteln-Virus neutralisieren und Virämie verhindern, maßgeblich. Wie gegen alle Viren, so gibt es auch gegen das Röteln-Virus nicht nur Antikörper verschiedener Klassen (IgG, IgM, IgA), sondern auch verschiedener Spezifitäten und Funktionen. Unter den verfügbaren Testsystemen kann man solche mit definierter und undefinierter Spezifität unterscheiden. Die Mutterschafts-Richtlinien empfehlen den Hämagglutinationshemmungstest (HAH-Test), weil er Antikörper mit definierter Spezifität erfaßt, die sich wie die neutralisierenden Antikörper an das Oberflächenglykoprotein EI des Röteln-Virus binden. Der HAH-Test hat außerdem den Vorteil, daß er im Verlauf der Infektion früh positiv wird und den Nachweis von IgG- und IgM-Antikörper erlaubt. Der Nachteil, bei unvollständiger Elimination der Serum- β -Lipoproteine unspezifisch zu reagieren, kann leicht durch die Kombination des HAH-Tests mit anderen Testsystemen ausgeglichen werden. Die Ergebnisse anderer Tests korrelieren zwar weitgehend mit denen des HAH-Tests, gelegentliche Diskrepanzen zeigen aber, daß Antikörper mit unterschiedlicher Spezifität erfaßt werden. Bei Untersuchungen außerhalb der Schwangerschaft führen nur die schwach positiven Seren zu Problemen. Dagegen sind bei der erstmaligen Untersuchung während der Schwangerschaft weder negative noch positive Ergebnisse, gleich welcher Titerhöhe, unverdächtig. Größtmögliche Sicherheit kann hier nicht durch einen allgemeinen Röteln-IgM-Test, sondern nur durch ein System von Folgeuntersuchungen erreicht werden, das der klinischen Information, dem Schwangerschaftsstadium und dem Ausgangstiter angepaßt werden muß. In besonderen Grenzfällen kann die Untersuchung des Fetalblutes zur Diagnose mit herangezogen werden.

Schlüsselwörter:

Prophylaxe der Röteln-Embryopathie – Röteln-Serologie – Mutterschafts-Richtlinien

Summary:

The serological rubella tests recommended for maternity health care by the respective committee are not a means of monitoring immunological protection from the virus infection, since this is primarily controlled by pharyngeal secretory antibodies. But rubella serum antibodies – i.e. those of neutralizing and therefore antiviral capacity – are crucial for the protection against rubella embryopathy.

As with other viruses, antibodies of different immunoglobulin classes (IgG, IgM, IgA), and of various specificities and functional properties are produced. The antibody specificity of the rubella test systems commonly employed is either defined or undefined. The issued standards recommend the hemagglutination inhibition (HI) test, because of the well-defined specificity of the reacting antibodies, i.e. their specific binding capacity to the rubella virus surface glycoprotein EI, alike the neutralizing antibodies. Another advantage of the HI-test is its indication of antibody titres at a very early stage of the acute rubella infection, as well as the detection of both IgG and IgM antibodies. The disadvantage of false positive reactions due to incomplete elimination of serum- β -lipoproteins can be overcome by a combined performance of the HI-test with other test systems. Generally, there is a wide correlation between the HI-test results and those of other parallel tests, but the occasional discrepancies observed indicate that different types of antibodies are involved. Outside pregnancy, only the low rubella antibody titres present problems for standardization and interpretation. However, if the first rubella antibody assay is available no earlier than within pregnancy, any negative or positive result must give rise to a careful consideration. In these cases, a reliable prophylactic care cannot be limited to a rubella IgM screening, but a scheduled set of follow-up investigations is obligatory, which should be appropriately adapted to the clinical data, to the stage in pregnancy, and to the initially registered serological status.

Under critical circumstances, it may become necessary to determine the rubella IgM titre of the fetal blood.

Keywords:

prophylaxis of rubella embryopathy – rubella antibody testing – maternity care

* Nach einem Vortrag auf dem Kongreß für Laboratoriumsmedizin in Frankfurt/Main vom 30. 4.–2. 5. 1987.

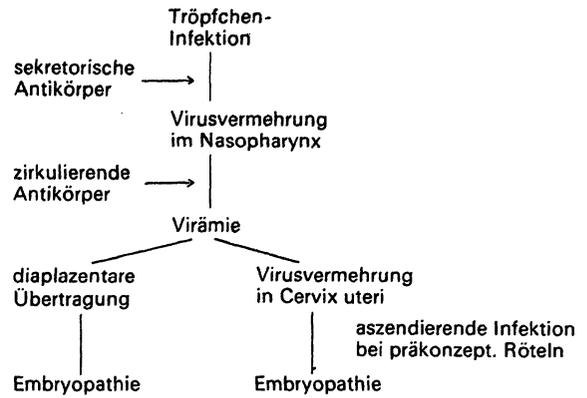
Zur Bestimmung von Rötelnvirus-Antikörpern stehen inzwischen mehrere Methoden zur Verfügung, und viele verschiedene Test-Kits werden angeboten. Das macht es erforderlich, sich immer wieder an den theoretischen Grundlagen zu orientieren.

**1. Ziel der Röteln-Prophylaxe:
Verhütung der Infektion oder der Embryopathie?**

Angesichts schwerer Röteln-Embryopathien erscheint es widersinnig zu behaupten, das Röteln-Virus sei nicht sehr pathogen. Tatsächlich ruft aber die Vermehrung von Röteln-Virus in den meisten Zellkulturen keinen cytopathischen Effekt hervor. Die postnatalen Röteln verlaufen fast immer harmlos, ein großer Teil der Infektion bleibt klinisch völlig inapparent. Selbst die Röteln-Embryopathie kommt letztlich nur zustande, weil die Infektion den Embryo meist nicht so sehr schädigt, daß es zum Spontanabort kommt. Es ist vielmehr eine funktionelle Beeinträchtigung der in der Organogenese befindlichen Zellen, die zur Embryopathie führt.

Bei dieser Sachlage zielt die Rötelnprophylaxe nicht primär auf die Verhütung der Rötelnvirus-Infektion ab, sondern auf die Verhütung der Röteln-Embryopathie. Das kommt den gegebenen Möglichkeiten sehr entgegen. Die Röteln-Infektion zu verhüten setzt nämlich voraus, daß über die allgemeine Immunität hinaus eine lokale, sekretorische Immunität besteht. Nur die auf die Schleimhaut des Nasopharynx sezernierten Antikörper können das Virus rechtzeitig neutralisieren und ein Haften der Tröpfchen-Infektion verhindern (Tab. 1). Die Antikörper, die im Serum bestimmt werden, korrelieren zwar oft mit den sekretorischen Antikörpern im Nasopharynx, im Einzelfall erlaubt die serologische Untersuchung aber keine Aussage darüber, ob ein Schutz vor Infektion besteht. Bei nachlassender sekretorischer Immunität ist eine Reinfektion möglich. Sie bleibt, wenn zirkulierende neutralisierende Antikörper die Virämie unterbinden, auf die Schleimhaut des Nasopharynx beschränkt und verläuft dann stets inapparent. Solche Infektionen sind im Hinblick auf die Röteln-Embryopathie unbedenklich und nützen insofern, als sie nicht nur die lokale sekretorische, sondern auch die allgemeine Immunität aufbessern. Im

Tab. 1: Pathogenese der Röteln-Embryopathie



Serum wird das Ereignis durch einen Titeranstieg registriert, der von einem vorhandenen Basistiter ausgeht und in der Regel nicht von einer IgM-Antwort begleitet wird (Abb. 1).

**2. Immunität gegenüber der Röteln-Embryopathie:
Welche Antikörper sollen bestimmt werden?**

Um die Embryopathie zu verhüten, muß — wie das Pathogenese-Schema zeigt (Tab. 1) — die Virämie verhindert werden. Das geschieht im wesentlichen durch zirkulierende neutralisierende Antikörper der IgG-Klasse. Diese greifen an der Oberfläche der Viruspartikel an und blockieren an den dort erkennbaren Spikes (Abb. 2) den Rezeptor, der dem Virus die Infektiosität verleiht. Optimal wäre es daher, wenn der Schutz vor Röteln-Embryopathie mit Hilfe des Neutralisationstests bestimmt würde. Das scheitert aber einmal an der Aufwendigkeit dieses Tests, zum anderen aber auch an seiner geringen Sensitivität. Es ist kein Anachronismus, sondern wissenschaftlich gut begründet, daß die Mutterschafts-Richtlinien als nächstbeste Alternative weiterhin den Hämagglutinationshemmungstest (HHT oder HAH) vorsehen (2). Dieser Test ist dem Neutralisationstest nämlich eng verwandt. Auch das

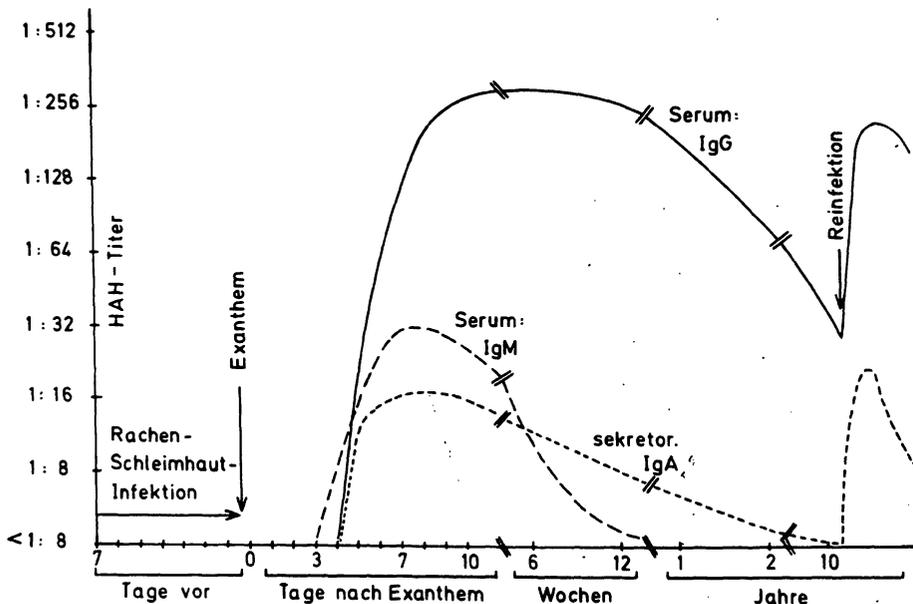


Abb. 1: Antikörperverlauf bei und nach Rötelnvirus-Primärinfektion sowie bei einer Reinfektion

3. Trotz der Gefahr der unspezifischen Inhibition weiterhin HHT?

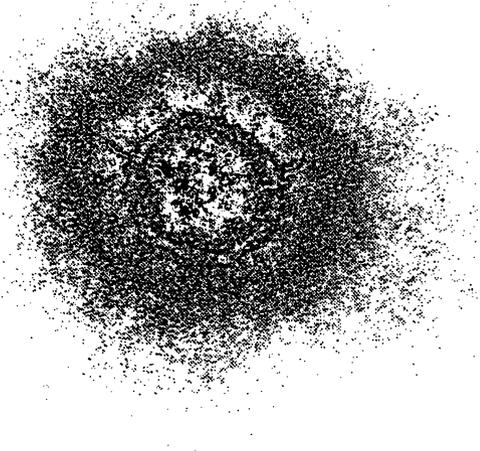


Abb. 2: Rötelnvirus. Elektronenmikroskopische Vergrößerung 80000fach, Endvergrößerung 240000fach (1)

Hämagglutinin des Rötelnvirus ist in den Spikes lokalisiert, und zwar in so enger Nachbarschaft zu dem Virus-Rezeptor, daß $\frac{1}{4}$ der monoklonalen Antikörper gegen das Oberflächen-Glykoprotein E 1 sowohl hämagglutinationshemmende als auch neutralisierende Aktivität besaß (Tab. 2).

Noch ein zweiter Gesichtspunkt spricht für den HHT: Ebenso wie der Neutralisationstest ist der HHT ein funktioneller Test, d. h. nur die Antikörper werden erfaßt, die dem Virus durch die Bindung an ganz bestimmte Epitope die Fähigkeit zur Hämagglutination nehmen. Dadurch ist das im Test wirksame Antigen eindeutig definiert. Unabhängig vom Hersteller und der Charge werden immer Antikörper gegen dieses Antigen nachgewiesen. Alle anderen gebräuchlichen Röteln-Tests bieten ein Gemisch aus verschiedenen Röteln-Antigenen an, und es bleibt unklar, welche Spezifität die jeweils nachgewiesenen Antikörper besitzen.

Bei diesem Sachverhalt ist zu erwarten, daß mit dem HHT – im Gegensatz zu anderen Testsystemen – protektive Antikörper nachgewiesen werden. Das wurde dadurch bestätigt, daß Virämien beobachtet wurden, wenn bei nachlassender Immunität andere Testsysteme zwar noch positive Ergebnisse lieferten, im HHT aber keine Röteln-Antikörper mehr erfaßt werden konnten (8).

Tab. 2: Hämagglutinationshemmende (HI) und neutralisierende (NT) Aktivität von 41 monoklonalen Antikörpern gegen das Rötelnvirus-Glykoprotein E 1

Referenz	HI	HI+NT	NT	Ø
Ho-Terry et al. (1984) (3)	1	1	–	–
Umino et al. (1985) (4)	4	–	–	–
Waxham u. Wolinsky (1985) (5)	10	2	1	1
Green u. Dorsett (1986) (6)	4	5	–	1
Ho-Terry et al. (1986) (7)	6	2	3	–
	25	10	4	2

Der Nachteil des HHT ist die Empfindlichkeit gegenüber unspezifischen Inhibitoren. Alle anderen Röteln-Tests haben dieses Problem nicht. Die Entfernung der β -Lipoproteine aus dem Serum erfordert sehr große Sorgfalt, und es gibt Problemseren, bei denen hierzu spezielle Verfahren angewandt werden müssen. Wir haben daher viele Jahre lang die vollständige Entfernung der unspezifischen Inhibitoren mit Sindbis-Virus, einem nahen Verwandten des Röteln-Virus kontrolliert und dadurch falsch positive Ergebnisse vermieden (9). Statt sich diesem Vorgehen anzuschließen, hat man die Titergrenze, von der an man glaubte, der Spezifität des Ergebnisses sicher zu sein, immer weiter heraufgeschraubt. Dadurch entstand der Eindruck, man habe die untere Grenze, von der an auf Immunität geschlossen werden konnte, verschoben. Tatsächlich ging es immer nur um das technische Problem, daß Fehler bei der Vorbehandlung bei Antikörper-freien Seren nicht selten niedrige Antikörper-Titer vortäuschten.

Diese Phase der Röteln-Serologie kann heute als überwunden gelten. Die Reagenzien sind besser geworden und gewährleisten ein zuverlässigeres Arbeiten. In kürzlich von Knocke und Willers, Hannover, durchgeführten Ringversuchen wurde unter ca. 120 Testansätzen mit Röteln-negativen Seren nicht ein einziges falsch positives Ergebnis ermittelt.

Jeder Test hat seine Fehlerquellen. Der Wert des HHT wird daher nicht gemindert, wenn die wichtige Entscheidung über die Röteln-Immunität mit einer zweiten, prinzipiell anderen Methode bestätigt wird. Hierzu eignet sich jeder andere vom Paul-Ehrlich-Institut zugelassene Test. In der Praxis wird meist auf den Hämolyse in Gel-Test (HIG) zurückgegriffen. Die Richtlinien (2) gehen davon aus, daß falsch positive Ergebnisse im HHT bei höheren Titern nur selten vorkommen (Abb. 3) und verpflichten daher zur Überprüfung der Spezifität des positiven Ergebnisses – letztlich aus Kostengründen – nur bei den Titern von 1:8 und 1:16.

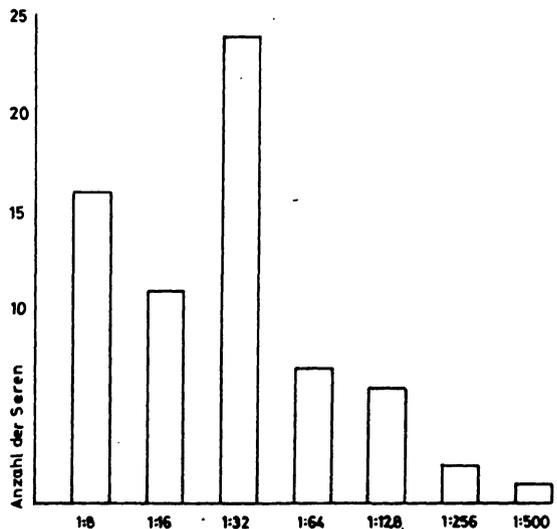


Abb. 3: Titerhöhe bei unspezifisch-positiven Reaktionen im Röteln-Hämagglutinationshemmungstest

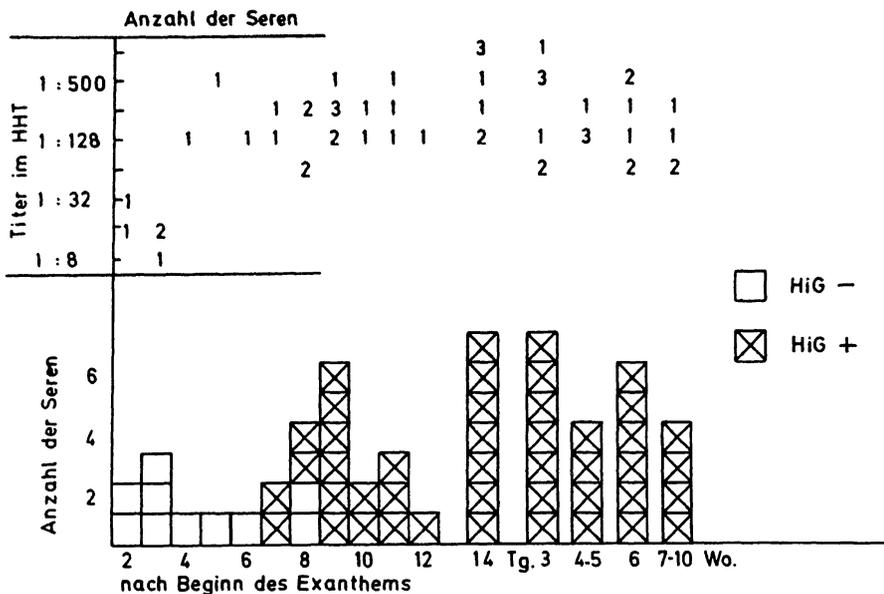


Abb. 4:
Vergleich von Hämolyse-in-Gel-Test und Hämagglutinationshemmungstest im Verlauf der Rötelnvirus-Erstinfection

4. Die Beziehung zwischen HHT und HiG

Ein negativer HiG bei positivem HHT muß aber nicht in jedem Fall unspezifische Reaktivität im HHT anzeigen. Bei einer ganz frischen Röteln-Infektion erscheinen nämlich die HHT-Antikörper früher als die HiG-Antikörper (Abb. 4) (10), so daß diese Befundkonstellation immer Anlaß geben sollte, klinisch und serologisch nach einer frischen Röteln-Infektion zu fahnden.

Die Dissoziation zwischen HHT und HiG bei der frischen Röteln-Infektion zeigt ganz deutlich, daß mit den beiden Tests unterschiedliche Antikörper nachgewiesen werden.

Vielfach wird angenommen, daß der HiG, der nur IgG-Antikörper anzeigt, deshalb noch negativ sei, weil zu diesem Zeitpunkt im HHT nur IgM-Antikörper erfaßt würden. Wie die Tab. 3 zeigt, war aber unter 12 HiG-negativen Seren nicht ein einziges, das im HHT nicht auch IgG aufgewiesen hätte (10). HHT- und HiG-Antikörper sind daher nicht Antikörper verschiedener Klassen, sondern Antikörper mit verschiedener Spezifität. Es ist deshalb

auch nicht zulässig, die Durchmesser des HiG in Titerwerte des HHT umzuwandeln.

5. Reproduzierbarkeit der HHT-Titer

Mit den Reagenzien ist auch die Reproduzierbarkeit der HHT-Titer besser geworden. Während diese 1975 in Ringversuchen über 5 bis 6 Titerstufen breit streuten (Abb. 5), ergeben sich jetzt — abgesehen von einigen „Ausreißern“ — annehmbare Häufigkeitsverteilungen (Abb. 6).

Zu Problemen geben immer wieder die ganz schwach positiven Seren Anlaß. Hier ist es verständlich, daß ein Teil der Untersucher zu einem negativen Ergebnis kommt. In beiden Fällen — negativ oder schwach positiv — ist die Konsequenz aber gleich. Außerhalb der Schwangerschaft ist eine (evtl. erneute) Schutzimpfung zu empfehlen, um damit zu versuchen, den Antikörper-Titer aufzubessern. Oft bleibt die Impfung allerdings erfolglos, weil die Antikörper noch ausreichen, um das per injectionem appli-

Tab. 3: Nachweis von Röteln-IgG (7S) nach Abtrennung der Röteln-IgM (19S) mit Hilfe der Dichtegradienten-Zentrifugation im Hämagglutinationshemmungstest (HHT) in 12 Seren, die aus der frühen Phase der Röteln-Erkrankung stammen und im Hämolyse in Gel-Test (HiG) noch negativ sind, im HHT mit dem Vollserum aber bereits positiv reagieren. Beim HiG sind die Durchmesser der Hämolyse-Höfe auf der Kontroll- und auf der Antigen-Platte in mm angegeben, beim HHT die Titer gegenüber Röteln- und Sindbis-virus-Antigen als Quotienten von 1

Nr.	Tag nach Ex.-Beginn	HiG		HHT			7S	
		Kontr.	Rö.-Ag.	Voll-S.	19S		Rö.	Si.
					Rö.	Si.		
1	2	4,0	4,0	32	4	<1	4	<1
2	2	4,5	4,5	32	16	<1	64	16
3	3	5,0	5,0	16	32	<1	64	2
4	3	4,0	4,0	16	64	<1	2	1
5	3	4,5	4,5	16	4	<1	4	<1
6	3	4,5	5,0	64	32	<1	64	1
7	4	4,0	4,0	128	32	<1	16	1
8	4	3,5	4,0	16	32	<1	8	2
9	5	6,5	7,0	500	128	<1	128	1
10	6	6,0	5,0	128	32	<1	128	2
11	8	4,0	3,5	64	128	<1	128	1
12	8	4,0	4,0	64	16	<1	128	1

zierte, attenuierte Impfvirus zu neutralisieren. In der Frühschwangerschaft müssen diese Patientinnen im Hinblick auf eine eventuelle Reinfektion wie Antikörper-negative Patientinnen beraten werden.

6. Die erstmalige Untersuchung in der Schwangerschaft

Das Hauptproblem der serologischen Röteln-Prophylaxe ist die erstmalige Untersuchung bei schon bestehender Schwangerschaft. Hier ist im Grunde kein Befund völlig unverdächtig. Ein negatives Ergebnis schließt eine gerade erfolgte, klinisch inapparent bleibende Rötelninfektion nicht aus; niedrige und mittlere Titer können Ausdruck einer gerade im Anstieg begriffenen Antikörper-Reaktion sein, hohe Titer können einen gerade erreichten Endtiter anzeigen. Vielfach besteht die Meinung, daß man diesem Problem durch eine allgemeine Röteln-IgM-Bestimmung begegnen soll (12). Diese Untersuchung kann aber nur als ein Beitrag zur Klärung der Situation angesehen werden, und sie muß adäquat in die klinischen Daten eingebunden sein; denn

– je nach der Methode und – falls der IgM-ELISA durchgeführt wird – je nach dem verwendeten Test-Kit werden die IgM-Antikörper in der frühen Phase einer Röteln-Infektion schon oder noch nicht, in der späten Phase noch oder nicht mehr angezeigt,

– keinesfalls kann man erwarten, daß eine Röteln-Infektion in der Frühschwangerschaft bis in die Mitte der Schwangerschaft hinein durch die Röteln-IgM-Bestimmung ausgeschlossen wird,

– u.U. leiten sich röteln-spezifische IgM, die in der Frühschwangerschaft nachgewiesen werden, noch von einer Infektion vor der Schwangerschaft her (13),

– die verschiedenen Möglichkeiten zu unspezifisch positiven Ergebnissen (Rheuma-Faktoren, infektiöse Mononukleose (14), inaktiviertes Serum (15), aggregierte IgG) und die zum Ausschluß notwendigen Kontrollen heben die Röteln-IgM-Bestimmung über den Rahmen einer mehr oder weniger blind durchgeführten Routine-Untersuchung hinaus. Die Richtlinien (2) sehen daher zunächst eine erschöpfende Weitergabe von anamnestischen und klinischen Daten an den Laborarzt vor. Je nach

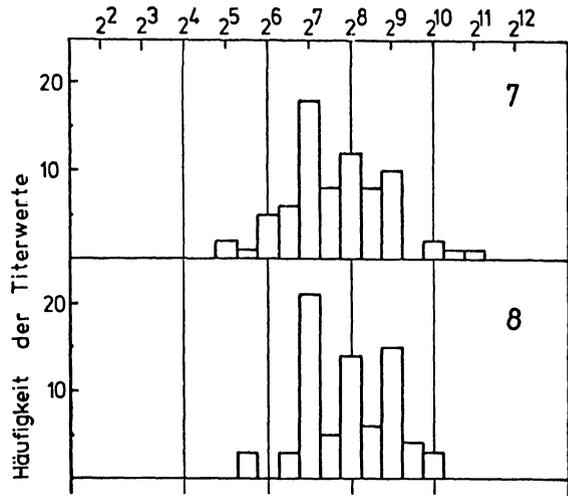


Abb. 5: Ergebnisse (auszugsweise) von einem Ringversuch zum Röteln-Hämagglutinationshemmungstest, der 1975 von Maass, Münster, durchgeführt wurde

Sachlage des Falles sind dann die erforderlichen Folge-Untersuchungen zu veranlassen. Wenn bei einer Erstuntersuchung in der Schwangerschaft keine einschlägige Anamnese erhoben werden kann, empfiehlt sich das in Tab. 4 skizzierte Vorgehen.

7. Ist der Embryo bzw. Fet infiziert?

In besonderen Grenzfällen kann die Untersuchung des Fetalblutes zur Diagnose mit herangezogen werden. Bei einer symptomatischen Röteln-Erstinfektion in den ersten 12 Schwangerschaftswochen ist der Embryo zwar fast immer infiziert, spätere oder asymptomatische Erstinfektionen oder Reinfektionen bei nachlassender Immunität sind aber anders zu beurteilen. In diesen Fällen kann der Nachweis von Röteln-IgM im Fetalblut die Infektion der Frucht beweisen (16). Nicht ganz so sicher ist das Fehlen von Röteln-IgM im Fetalblut zu bewerten; denn die Fähigkeit, Antikörper zu bilden, wird nicht für alle Antigene

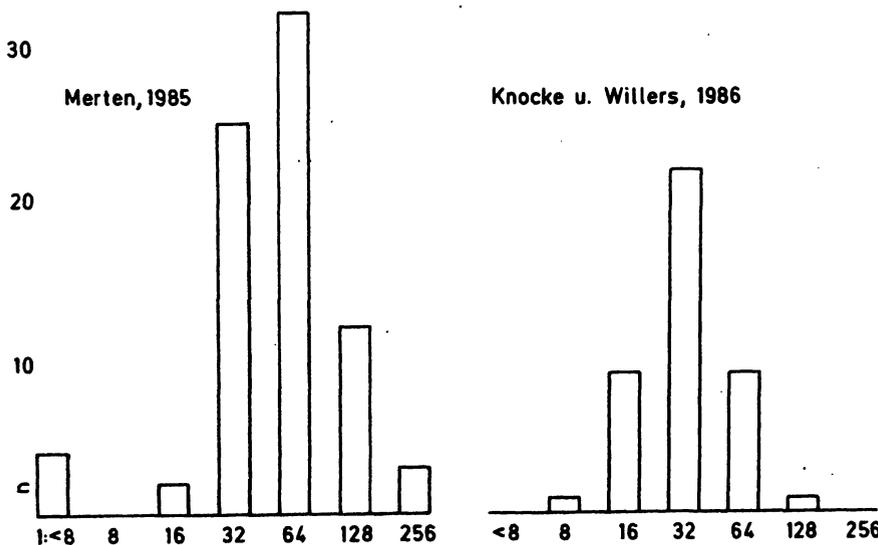


Abb. 6: Ergebnisse (auszugsweise) von Ringversuchen zum Röteln-Hämagglutinationshemmungstest, die 1985 bzw. 1986 von Merten, Köln (11), bzw. von Knocke und Willers, Hannover, durchgeführt wurden

Tab. 4: Empfehlungen bei erstmaliger Röteln-serologischer Untersuchung während der Schwangerschaft

Befund	bis 16. SSW	nach 16. SSW
HHT 1: < 8, HIG neg.	Unverzügl- Kontr. bei Kontakt oder verdächt. Symptomen, spätestens in 17. – 18. SSW. Evtl. Wochenbett-Impfung	Wochenbett-Impfung
HHT 1: 8 bis 1:128 HIG pos. oder neg.	Zweitserum anfordern evtl. Röteln-IgM	
HHT 1: ≥ 250, HIG pos.	Röteln-IgM	

gleichzeitig erworben (17), und Röteln-Antikörper werden erst relativ spät gebildet, so daß selbst in der 20. Woche eine fetale Rötelnvirus-Infektion noch nicht absolut sicher ausgeschlossen werden kann (16, 18). Es ist selbstverständlich, daß fetale Röteln-IgM nur die Infektion des Feten anzeigen, daß sie dagegen nichts über die Schädigung des Kindes aussagen können.

Die Mutterschafts-Richtlinien sind nicht dazu angetan, für jede mögliche Situation, die sich im Rahmen der Röteln-Prophylaxe ergibt, detaillierte Anweisungen zu geben. Sie setzen aber einen Maßstab, der bei ärztlicher Kooperation und Umsicht Röteln-Embryopathien verhüten hilft.

Schrifttum:

1. KALTHOFF, F.: Versuche zur Reinigung von Rötelnviren und Trennung der viralen Strukturproteine. Diplomarbeit Math.-Nat. Fakultät der Univ. Bonn, 1984.
2. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien). Neufassung vom 10. Dez. 1985.

3. HO-TERRY, L., COHEN, A., TEDDER, R. S.: Immunological characterisation of rubella virion polypeptides. *J. Med. Microbiol.* 17, 105–109 (1984).
4. UMINO, Y., SATO, T. A., KATOW, S., MATSUNO, T., SUGIURA, A.: Monoclonal antibodies directed to E 1 glycoprotein of rubella virus. *Arch. Virol.* 83, 33–42 (1985).
5. WAXHAM, M. N., WOLINSKY, J. S.: Detailed immunologic analysis of the structural polypeptides of rubella virus using monoclonal antibodies. *Virology* 143, 153–165 (1985).
6. GREEN, K. Y., DORSETT, P. H.: Rubella virus antigens: Localization of epitopes involved in hemagglutination and neutralization by using monoclonal antibodies. *J. Virol.* 67, 893–898 (1986).
7. HO-TERRY, L., TERRY, G. M., COHEN, A., LONDEBOROUGH, P.: Immunological characterisation of the rubella E 1 glycoprotein. *Arch. Virol.* 90, 145–152 (1985).
8. PREBLUD, St. R.: Some current issues relating to rubella vaccine. *JAMA* 254, 253–256 (1985).
9. SCHNEWEIS, K. E.: Spezifitäts- und Bezugs-Kontrollen beim Röteln-Hämagglutinations-Hemmungstest. *Arztl. Lab.* 20, 307–315 (1974).
10. SCHNEWEIS, K. E.: Die Röteln-Passive-Hämagglutination in Verbindung mit dem Hämagglutinationshemmungstest. *Arztl. Lab.* 25, 247–251 (1979).
11. MERTEN, U. P.: Antikörperbestimmungen gegen Rötelnantigen. Externe Qualitätssicherung: Ergebnisse der INSTAND-Ringversuche 1979–1985. *Lab. med.* 11, 31–39 (1987).
12. ZIEGLER, B.: Behindern die Mutterschafts-Richtlinien die Erkennung einer Röteln-Infektion während der Schwangerschaft? *Lab. med.* 9, 300–303 (1985).
13. AL-NAKIB, W., BEST, J. F., BANATVALA, J. E.: Rubella-specific serum and nasopharyngeal immunoglobulin responses following naturally acquired and vaccine-induced infection. Prolonged persistence of virus-specific IgM. *Lancet* i (1975) 182–185.
14. MORGAN-CAPNER, P., TEDDER, R. S.; MACE, J. E.: Reactivity for rubella-specific IgM in sera from patients with infectious mononucleosis. *Lancet* i (1983), 589.
15. RONALDS, C. J., HARDIMAN, A. E., GRINT, P. C. A., KANGRO, H. O.: Rubella-specific IgM determination on heat-treated sera. *Lancet* ii (1985) 1071–1072.
16. DAFFOS, F., FORESTIER, F., GRANGEOT-KEROS, L., PAVLOVSKY, M. C., LEBON, P., CHARTIER, M., PILLOT, J.: Prenatal diagnosis of congenital rubella. *Lancet* ii (1984) 1–3.
17. SOLOMON, J. B.: Foetal and neonatal immunology. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, London, 1971.
18. MORGAN-CAPNER, P., RODECK, C. H., NICOLAIDES, K., CRADOCK-WATSON, J. E.: Prenatal diagnosis of rubella. *Lancet* ii (1984) 343.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. K. E. Schneweis
 Institut für Medizinische Mikrobiologie
 und Immunologie der Universität Bonn
 Venusberg
 Sigmund-Freud-Straße 25
 5300 Bonn 1





Mitteilungen des BERUFSVERBAND DEUTSCHER LABORÄRZTE e.V.

Delegierten-Konferenz der AWMF

Am 14. November 1987 fand in Frankfurt/Main die Delegierten-Konferenz der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) statt.

Dabei wurde die Deutsche Gesellschaft für Osteologie, vertreten durch ihren Präsidenten Prof. Heuck, als 72. Mitgliedsgesellschaft in die AWMF aufgenommen. In der Deutschen Gesellschaft für Osteologie sind Vertreter aus insgesamt 15 Fachbereichen zusammengeschlossen, um die interdisziplinäre Zusammenarbeit im Bereich der Osteologie zu fördern.

Prof. Vosteen berichtete, daß die AWMF in zunehmendem Maß an der gesundheitspolitischen Diskussion beteiligt wird. Als wichtigstes Ergebnis der AWMF-Arbeit des vergangenen Halbjahres wurde die Erstellung des Memorandums „Vordringliche Aufgaben...“, das aus Beiträgen der Fachgesellschaften zusammengestellt wurde, und über das wir in dieser Zeitschrift bereits berichtet haben [Lab.med. 11, Nr. 11: BDL 106 (1987)], herausgestellt. Das Memorandum wurde breit gestreut an politische Institutionen (Bundes- und Länderministerien, Ausschüsse des Bundestages), Ärztekammern, Verbände und an die Öffentlichkeit verteilt. Die 1200 gedruckten Exemplare sind bereits vergriffen. Es hat sich herausgestellt, daß die AWMF mit diesem Memorandum sehr wirkungsvoll in die aktuelle politische Diskussion eingegriffen hat.

Dr. Odenbach, geschäftsführender Arzt der Bundesärztekammer, der an der Konferenz selbst nicht teilnehmen konnte, hatte seine Gedanken zur **aktuellen Situation in der Gesundheitspolitik** in einem Statement zusammengefaßt. Er ging dabei auf die „Strukturreform des Gesundheitswesens“ und die dazu auf dem Deutschen Ärztetag im Mai 1987 vorgelegten Vorstellungen zur Reform der gesetzlichen Krankenversicherung ein. Ebenso erwähnte er die Vorschläge für die Verbesserung bzw. Erweiterung präventiver Maßnahmen vom Präsidenten der Bundesärztekammer vom 14. September 1987. Weitere Punkte waren die Diskussion zur Abtreibung, das Modellprogramm Psychiatrie, die sogenannte Nerven-

arztstudie sowie in vitro-Fertilisation, Embryo-Transfer, Genomanalyse und Gentechnologie.

Prof. Vosteen meinte, daß man den Eindruck gewinnen könne, in der politischen Diskussion über die Reform des Gesundheitswesens werde das Wort **Prävention** als „Zauberwort“ benutzt, das suggerieren solle, alle Krankheiten ließen sich verhüten. Diese Einstellung könne dazu führen, daß durch Mittelverschiebungen die kurative Medizin geschwächt würde. Es müsse bei Präventivmaßnahmen unbedingt geprüft werden, ob die zu erwartenden tatsächlichen Folgen den Vorstellungen entsprechen. Epidemiologische Fakten müssten die vorgeschlagenen Maßnahmen hinreichend stützen.

Prof. Kuhlendahl setzte sich kritisch mit der Prävention auseinander. Er hielt dabei eine Klarstellung für unerlässlich: Bei Krankheiten, deren Ätiologie bekannt ist, ist die „Primärprävention“ möglich und unumstritten. Bei Krankheiten mit unbekannter Ätiologie existiert bisher kein Ansatz zur Prävention im engeren Sinne, stattdessen werden Risikofaktoren diskutiert, aber auch hier werden in letzter Zeit viele Zweifel angemeldet. Die AWMF solle damit beginnen, sich mit der Frage zu beschäftigen, in welchen Bereichen eine begründete Prävention möglich und wo weitere epidemiologische Forschung notwendig ist.

Bei der Diskussion wurde festgestellt, daß eine wirksame Primärprävention nur bei Gesunden möglich sei und in zunehmendem Maße genetische Ursachen für das Entstehen von Krankheiten zu berücksichtigen seien.

Die Delegierten-Konferenz bestimmte eine Kommission aus den Professoren Ungeheuer, Gillmann, Hübner, Kuhlendahl und einem noch zu benennenden Vertreter der GMDS, die unter Hinzuziehung von Vertretern von Fachgesellschaften prüfen soll, wo epidemiologisch abgestützte Prävention sinnvoll möglich ist.

Eine Kommission der AWMF soll bei der weiteren Gestaltung des Regierungsprogramms „**Forschung und Entwicklung im Dienste der Gesundheit**“ des Bundes-

Neue Anschrift der Schriftleitung:

Dr. med. Wolfgang Hauck

Sträßlerweg 117, D-7500 Karlsruhe 41, Telefon: 07 21 / 49 25 50

gesundheitsministeriums und des Bundesministeriums für Forschung und Technologie beratend mitwirken. In konkreten Fragen wird diese Kommission mit der jeweils betroffenen Fachgesellschaft Kontakt aufnehmen.

Prof. Dohm trug der Delegierten-Konferenz die Situation der bevölkerungsbezogenen **Krebsregister** in der Bundesrepublik vor. Diese sind ein Instrument der epidemiologischen Krebsforschung, die zum Ziel hat, Ursachen und Risikofaktoren menschlicher Krebserkrankungen aufzuspüren. Die deskriptive Epidemiologie beschreibt die Häufigkeiten in definierten Populationen bzw. geographischen Regionen nach Alter, Geschlecht und Beruf. Sie erfaßt also die Krebsmorbidity. Diese Aufgabe wird weltweit von z.Zt. 180 existierenden bevölkerungsbezogenen Krebsregistern geleistet, die unter der Federführung der WHO in der International Association of Cancer Registries (IACR) zusammengeschlossen sind. Die International Agency of Research on Cancer in Lyon koordiniert diese Registerarbeit und veröffentlicht die Ergebnisse in den Sammelbänden: „Cancer Incidence in Five Continents“. Der V. Band wird Ende 1987 erscheinen. Dadurch ist es möglich, die Krebsgefährdungen aller hier erfaßten Populationen zu vergleichen und Trends sowohl lokal wie international zu erkennen. Voraussetzung für eine erfolgreiche und sorgfältige Beobachtung der Krebserkrankungen in einer Bevölkerung ist deren möglichst vollständige Erfassung durch eine enge Zusammenarbeit mit den Ärzten, Krankenhäusern und Pathologischen Instituten der Region. Die Bundesrepublik war bisher nur mit zwei Registern in dem Sammelband „Cancer Incidence in Five Continents“ vertreten, dem Hamburgischen Krebsregister und dem Register des Saarlandes. Nur diese beiden Register konnten bisher den geforderten internationalen Standard gewährleisten. Im internationalen Vergleich schneidet die Bundesrepublik auf dem Gebiet der epidemiologischen Krebsforschung und bei der Mitwirkung am „Cancer Incidence in Five Continents“ schlecht ab. Tatsächliche oder auch nur behauptete Gefährdungen unserer Bevölkerung können nicht aufgedeckt, Trends nicht exakt beobachtet werden. Besonders notleidend ist die epidemiologische Krebsforschung auf dem Gebiet beruflicher Gefährdung. Die Bundesrepublik steht hier weit hinter anderen Industrienationen zurück, insbesondere hinter Großbritannien und den skandinavischen Ländern.

Die seit Jahren bekannten Probleme beschäftigen die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie die Große Krebskonferenz der Bundesregierung. Es ist einer der reichsten Industrienationen der Welt unwürdig, Erkenntnisse der epidemiologischen Krebsforschung im wesentlichen nur aus dem Ausland beziehen zu müssen, die Risiken der eigenen Bevölkerung aber weiterhin unerforscht zu lassen. Die Zukunft wird zeigen müssen, sagte Prof. Dohm, ob die Einsichten über die Notwendigkeit einer präventiven Medizin auch zu einer Verbesserung und Vermehrung der dazu notwendigen Instrumente führen. Die bevölkerungsbezogenen Krebsregister sind ein solches wichtiges Instrument der Prävention.

In der folgenden Diskussion, in der Überlegungen angestellt wurden, wie die epidemiologische Krebsforschung in der Bundesrepublik verbessert und auf den Stand vergleichbarer Staaten gebracht werden könne, wurde der Vorschlag gemacht, einen Vorstoß zu unternehmen, um die Datenschutzgesetze so zu ändern, daß epidemiologische Untersuchungen für viele Krankheiten möglich würden. Es wurde als wichtig angesehen, die öffentliche Meinung zu beeinflussen. Bei einer Umfrage, die das

BMJFFG durchgeführt hat, wurde festgestellt, daß weite Kreise der Bevölkerung einer Weitergabe ihrer Daten an ein Register zustimmen würden.

Prof. Reinauer berichtete über die bisherige Arbeit der Kommission „**Neue Berufsfelder**“. Auf eine Umfrage bei den einzelnen Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften gingen 72 Antworten ein. Bei insgesamt 44 Fachgesellschaften wurden Nachwuchsprobleme gemeldet, 16 Fachgesellschaften sind der Meinung, daß zu wenig Bewerber für die jeweiligen Fachgebiete vorliegen, 29 beklagen den Mangel an Weiterbildungsstellen. Es wurden etwa 25 neue Fachgebiete vorgeschlagen, die zum Teil aus den bestehenden Fachgebieten durch Spezialisierung abgezweigt werden sollen oder aber neu einzurichten sind. Als Zwischenbilanz zeichnet sich ab, daß weiterversorgte ärztliche Fachgebiete aufgefüllt werden sollten; daß es durch Wandlung im Leistungsspektrum der vorhandenen ärztlichen Fachgebiete zu einer Stellenvermehrung kommen kann (z. B. Umweltmedizin, betriebsärztliche Dienste, Krankheitsprävention) und daß neue Berufsfelder entsprechend den Anforderungen aufgrund der demographischen Entwicklung und den daraus abgeleiteten ärztlichen Sachzwängen entstehen müssen (z. B. Geriatrie, Gerontopsychiatrie, Klinische Ernährungswissenschaft, Umweltmedizin). Rückläufige Entwicklungen in einzelnen ärztlichen Fachgebieten sollten beobachtet und analysiert werden, verlorene ärztliche Fachgebiete wieder von Ärzten besetzt (z. B. Humangenetik, soziale Dienste, Pharmareferent) und ärztliche Fachgebiete, die abzurufen drohen, gesichert und im ärztlichen Bereich verankert werden (z. B. Laboratoriumsmedizin). Beim Vergleich der Arztlageentwicklungen in den nächsten Jahren und der Unterbringungsmöglichkeiten von Ärzten in neuen und ausbaufähigen Fachgebieten geht hervor, daß ein Überangebot an Ärzten weiterhin bestehen wird. Die Konsequenz dieser Entwicklung wird sein, daß ein Großteil der neu approbierten Ärzte in den vorhandenen ärztlichen Fachgebieten untergebracht werden muß. Hier ist in erster Linie der niedergelassene Bereich und die Allgemeinmedizin betroffen.

Das weitere Vorgehen sieht vor, neben der Anforderung noch fehlender Stellennahmen beim Deutschen Krankenhausinstitut, weitere Informationen hinsichtlich der Zahl der Stellen in den Krankenhäusern, der Entwicklung der Stellenpläne und möglicherweise hinsichtlich der Zahl der Weiterbildungsstellen einzuholen. Der Marburger Bund (Dr. Hoppe) und die Akademie für öffentliches Gesundheitswesen (Prof. Dr. Kröger) sollen um Stellennahmen zu den anstehenden Problemen gebeten werden. Zwischenzeitlich hat der Vorstand der Bundesärztekammer einen speziellen Arbeitskreis „Neue Berufsfelder für Ärzte“ eingesetzt. Aus dem Vorstand der BÄK gehören dem Arbeitskreis an: Dr. F.-U. Montgomery, Hamburg, als Vorsitzender, Dr. J. D. Hoppe, Düren, und Dr. Ingeborg Retzlaff, Lübeck. Die BÄK ist durch die Geschäftsführenden Ärzte Prof. Dr. E. Doppelfeld, Dr. P. Knuth und Dr. K. Goder vertreten. Eine Zusammenarbeit der Kommission „Neue Berufsfelder“ der AWMF mit dem gleichlautenden Arbeitskreis der BÄK ist vorgesehen.

Frau Schleicher vom BMJFFG berichtete, daß die Tätigkeit als „**Arzt im Praktikum**“ erstmals in der zweiten Jahreshälfte 1988 eingeführt wird. Studenten, die in der zweiten Prüfungsperiode 1988 den dritten Prüfungsabschnitt bestehen, müssen als erste die AiP-Zeit ableisten, die zunächst 18 Monate und ab 1992 24 Monate beträgt. Das Hauptproblem sei z.Zt. die Stellenbeschaffung, die

meisten rechtlichen Fragen seien zufriedenstellend geklärt. Die Absolventen sollen 12 Monate im nichtoperativen und 6 Monate im operativen Bereich beschäftigt werden. Die spezifische Ausbildung für die Allgemeinmedizin nach der EG-Richtlinie könne in der AiP-Zeit absolviert werden. Die AiP-Zeit kann auch im Ausland abgeleistet werden.

Dr. Härter trug die Kritik der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin zum Arzt im Praktikum vor und stellte fest, daß Stellen für den AiP in den Weiterbildungspraxen der Ärzte für Allgemeinmedizin sicher nicht angeboten werden können, da diese Praxen nur den in der Allgemeinmedizin weiterbildungswilligen Ärzten am Ende ihrer klinischen Weiterbildung zur Verfügung stehen sollen.

Die Tarifverträge für die zukünftigen AiPs wurden am 10. 4. 1986 abgeschlossen. Sie sehen ein Bruttoeinkommen von DM 1500,— im ersten und DM 1750,— im zweiten Jahr vor. Dazu kommen Zuschüsse für Verheiratete und für Dienstüberhänge. 1988 werden 6000, 1989 weitere 12000 und 1994 nochmals 6000 zusätzliche Stellen benötigt.

Der AiP werde einen höheren Status haben als der frühere Medizinalassistent, er kann so eingesetzt werden wie der heute frisch approbierte Arzt. Der aufsichtsführende Arzt muß jeweils den Ausbildungsstand des AiP prüfen, ehe diesem eine Aufgabe übertragen werde.

Das BMJFFG hat noch keine Listen über die AiP-Stellen in Krankenhäusern der Länder und Gemeinden, und es sei noch offen, ob auch niedergelassene Ärzte Stellen für den AiP anbieten würden. Der ärztliche Dienst der Bundeswehr wird eine Reihe von AiP-Stellen zur Verfügung stellen.

Prof. Thews berichtete, daß der **Medizinische Fakultätentag** erneut darauf hingewiesen habe, daß die Ausbildungskapazitäten von den politisch Verantwortlichen dringend verändert werden müßten. Nach dem jüngsten Infratest-Gutachten müßten die Studentenzahlen in der Vorklinik um mindestens 49% gesenkt werden.

Heavy Metals in the Environment

6. Internationale Konferenz vom 15.—18. September 1987 in New Orleans (USA)

Nach Toronto 1975, London 1979, Amsterdam 1981, Heidelberg 1983 und Athen 1985 war dies die 6. Auflage dieses internationalen Kongresses, auf dem regelmäßig die umfassendste Darstellung des aktuellen Kenntnisstandes für den Bereich der Schwermetalle als Umweltproblem gegeben wird.

Im biologisch-medizinischem Bereich dominierten Beiträge zu gesundheitsrelevanten Wirkungen von Blei, insbesondere zur Neurotoxizität. 27 von 40 Vorträgen beschäftigten sich mit Blei und 20 allein mit dessen neurotoxischen Wirkungen. 21 von 44 Posterbeiträgen im medizinischem Bereich waren ebenfalls dem Thema Blei gewidmet. Weitere Metalle, die unter gesundheitlichen Gesichtspunkten behandelt wurden, waren (nach Beitragshäufigkeit geordnet): Cadmium, Quecksilber, Arsen, Aluminium, Zink, Selen, Kupfer und Thallium.

Prof. Ungeheuer berichtete in Vertretung des erkrankten Prof. Bachmann über die Arbeit des **Wissenschaftlichen Beirats der BÄK**, der das Bundesgesundheitsministerium aufgefordert hat, die Verwendung von Frischzellenpräparaten zu verbieten, und der sich mit den Richtlinien über Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion beschäftigt hat. Ein weiteres Thema des Wissenschaftlichen Beirats waren Ausweichdrogen, wobei sich ein Arbeitskreis in mehreren Sitzungen mit dem Vorhaben des Landes NRW, in einem Therapiemodell Ersatzdrogen an Drogenabhängige zu verabreichen, beschäftigte. Weitere Themen waren Empfehlungen zur Diagnostik bei AIDS und ein Papier über HIV-infizierte Neugeborene und Kinder.

Der Arbeitskreis „**Ärzte und Juristen**“ der AWMF beschäftigt sich auf seiner nächsten Tagung (27./28. 11. 1987) mit rechtlichen Grenzen der ärztlichen Therapiefreiheit, Arbeitsteilung und Vertrauen in der Medizin, einfachen und schweren Behandlungsfehlern sowie dem § 216 StGB. Prof. Carstensen wird in Zukunft die organisatorische Betreuung dieses Arbeitskreises übernehmen.

Die Professoren Bochnik, Georgi und Spranger, die auf Anregung der AWMF eine Umfrage über die **Ausbildungsbedingungen** bei allen Lehrstuhlvertretern der Psychiatrie und Pädiatrie durchgeführt haben, berichteten über die Ergebnisse dieser Umfrage. Ihr Bericht ist unter dem Titel „Ausbildungsnotstand Medizin: z.B. Psychiatrie und Pädiatrie“ in „*Fundamenta psychiatrica*“ 1987, 1: 205—216 veröffentlicht.

In einer von Prof. Bochnik vorgelegten Resolution, der die Delegierten-Konferenz mit großer Mehrheit zustimmte, werden die Verantwortlichen dringend aufgefordert, die Mängel der wissenschaftlichen und besonders der praktischen Medizinausbildung zur Kenntnis zu nehmen und wirksam zu bekämpfen. Vor allem wünschenswerten Studienreformen müsse die Zahl der Studenten den tatsächlichen Ausbildungskapazitäten angepaßt, d.h. drastisch reduziert werden.

Termine für die Delegierten-Konferenz im Jahre 1988 sind der 14. Mai und der 12. November.

W.H.

Einen Schwerpunkt der Beiträge zur Neurotoxizität von Blei bildete die Frage nach möglichen neuropsychologischen Defiziten von Kindern mit erhöhten Bleikonzentrationen im Blut bzw. in Zähnen oder auch Haaren, wobei vorgeburtliche Einflüsse und Fragen der Rückbildungsmöglichkeit von Defiziten im Vordergrund standen. Das Hauptinteresse galt naturgemäß den vielfach diskutierten belastungskorrelierten Intelligenzdefiziten, objektiviert über den psychometrischen IQ bzw. den MDI-Wert der *Bayley*-Skalen zur frühkindlichen Intelligenzmessung. Ergebnisse von 4 prospektiven Kohortenstudien wurden vorgetragen, in denen von Geburt an (Nabelschnurblut) über fortlaufende Messungen in 6 Monatsintervallen sowohl die individuelle Expositionsgeschichte, und unter Verwendung der *Bayley*-Skalen: (Mental Development Index = MDI) parallel dazu die frühe Intelligenzentwicklung protokolliert wurden. Zwischen zwei Gruppen

(Boston = *Bellinger et al.* und Cincinnati = *Dietrich, Bornschein et al.*) bestand Übereinstimmung dahingehend, daß mindestens bis zum 6. Lebensmonat der Bleigehalt im Nabelschnurblut mit einem MDI-Defizit verbunden ist, bei mittleren PbB-Werten unter 10 µg/dl. In der Boston-Gruppe wurden diese Zusammenhänge bis 24 Monate, nicht mehr jedoch im Alter von 50 Monaten gefunden. Die Cincinnati-Gruppe konnte stärkere Pb-korrelierte Defizite bei sozial benachteiligten Kindern nachweisen, und außerdem klar bestätigen, daß der post-natale Blutbleigehalt über verschmutzte Hände vorwiegend aus dem Bleigehalt im Staub stammt.

In zwei weiteren Kohortenstudien (*MacBride et al.*; *Ernhart et al.*) konnten dagegen keine Zusammenhänge zwischen perinatalem PbB und MDI-Defiziten festgestellt werden, allerdings enthält die Kohorte von *Ernhart et al.* einen hohen Anteil von Alkoholikerinnen, durch den mögliche Bleiwirkungen kaschiert worden sein können. Neben diesen vier Kohortenstudien wurden mindestens noch vier Querschnittstudien zu diesem Thema vorgestellt (*Hatsakis et al.*; *Hansen et al.*; *Raab et al.*; *Winneke et al.*), in denen mehr oder weniger deutliche Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Defiziten (nicht immer Intelligenz, aber meist Aufmerksamkeitsleistungen) und Bleibelastung gefunden wurden.

Eine überzeugende Bestätigung früherer Hinweise auf bleibedingte Hörschwellenerhöhung erbrachten *Schwartz und Otto* (USA) durch Reanalyse der audiometrischen Daten von 5700 Personen der *Nhanes II*-Studie. Bei vier Frequenzen (0,5, 1, 2 und 4 kHz) ergaben sich links- und rechtsseitig deutliche lineare Zusammenhänge zwischen Pb-Belastung und Hörschwellenerhöhung, beginnend bei etwa 10 µg/dl.

Diesen Teil zusammenfassend ist aus meiner Sicht die Wahrscheinlichkeit subtiler neurotoxischer Bleiwirkungen bei Kindern in New Orleans eher vergrößert als verkleinert worden, wobei besonders die Einflüsse präperinataler Exposition und die Betonung anderer Effekte als Intelligenzdefizite stärkeres Gewicht erhalten haben.

Darüber hinaus wurden noch besonders Cadmium und Quecksilber hinsichtlich medizinisch-biologischer Wirkungen behandelt.

Bernard et al. (Belgien) konnten an Cd-exponierten Ratten und Arbeitern zeigen, daß die glomeruläre Permeabilität für makromolekulare Anionen, wie z. B. Albumin, durch Cadmium irreversibel erhöht wird, noch bevor β₂-Mikroglobulin als Indikator einer tubulären Dysfunktion ausgeschieden wird. Wahrscheinlicher Grund: Reduktion fester negativer Ladungen an den glomerulären Kapillarwänden.

Oldiges et al. (BRD) konnten in Inhalationsuntersuchungen an Ratten für alle untersuchten Cadmiumverbindungen (CdCl₂, CdSO₄, CdS, CdO-Stäube, CdO-Dämpfe) Karzinogenität (Lungentumoren) nachweisen. *Foster* (USA) untersuchte epidemiologische Zusammenhänge zwischen Spurenelementen in verschiedenen Umweltmedien (Boden, Wasser, Pflanzen) und Krebsmortalität in verschiedenen Regionen in den USA. Aus einer Vielzahl korrelativer Zusammenhänge ermittelte er eine relativ deutliche, protektive Wirkung von Selen, aber eine ebenfalls deutlich induzierende Wirkung von Quecksilber (jeweils Bodengehalte). Wegen der großen Zahl geprüfter Korrelationen kommt diesen interessanten Ergebnissen aber allenfalls Hinweisqualität zu.

Perrino & Chou (USA) präsentierten einen Beitrag, der zur Klärung subzellulärer Angriffsorte von Cd und Me-

thyl-Hg beitragen könnte. Sie zeigten *in vitro*, daß Cd, nicht aber MeHg, Kalzium bei der Aktivierung von Calmodulin wirksam ersetzen kann und so die Bildung von Mikrotubulin-Strukturen im Zytoplasma schädigt. Die zellulären Schädigungsmechanismen beider Metalle sind demnach verschieden.

Khalil-Manesh et al. (USA) berichteten erstmals über ein niedermolekulares Al-bindendes Protein, das sie aus der Cytoplasma-Fraktion des Gehirns von Patienten isolierten, die mit Dialyse-Demenz verstorben waren. In der Cytoplasma-Fraktion Hirngesunder findet sich Al ausschließlich in der niedermolekularen Proteinfraction (5000–15000 Dalton), während in Al-vergifteten Gehirnen auch die hochmolekulare Fraktion (Neurotransmitter!) Al enthält. Die Autoren vermuten deshalb, daß der sequestrierende Effekt des Al-bindenden Proteins ein Übertreten von Al in die Neurotransmitter-Fraktion normalerweise verhindert. Ähnlich wird auch für andere toxische Metalle (Pb, Cd) argumentiert, für die spezifische Bindungsproteine bereits nachgewiesen wurden.

Bei den insgesamt 370 Beiträgen wurden noch folgende umweltrelevanten Bereiche behandelt: Ausbreitung, Expositionspfade, Behandlungstechnologien, Analytik, Referenzmaterialien, Abfallprobleme, Anreicherung in Sedimenten und bio-aquatischen Systemen. Alle Beiträge sind als erweiterte Abstracts in 2 umfangreichen Kongreßberichten abgedruckt.

Anschrift des Verfassers:

Priv.-Doz. Dr. G. Winneke
Med. Institut für Umwelthygiene
der Universität Düsseldorf
Gurlittstraße 53
4000 Düsseldorf

Personalien

Prof. Dr. **Hans J. Eggers**, Direktor des Instituts für Virologie der Universität Köln, wurde zum Präsidenten der European Society Against Virus Diseases gewählt.

Prof. Dr. **K. Munk**, Ordinarius für Virologie, Heidelberg, vollendete am 25. November 1987 sein 65. Lebensjahr.

Dr. **H. Mittermayer**, Vorstand des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene am Krankenhaus der Elisabethinen in Linz, erhielt die Lehrbefugnis als Universitätsdozent in Wien.

Dr. **K. Wielckens**, Hamburg, erhielt die Lehrbefugnis für klinische Chemie unter Ernennung zum Privatdozenten.

An Dr. **W. Koller**, Wien, Universitätsdozent für Hygiene und Mikrobiologie, wurde der Titel eines außerordentlichen Universitätsprofessors verliehen.

Dem Privatdozenten für medizinische Chemie, besonders gerichtliche Chemie, Dr. phil. **W. Vycudilik**, Wien, wurde der Titel eines außerordentlichen Universitätsprofessors verliehen.

Mitteilungen

HIV-Test – Kostenübernahme durch Berufsgenossenschaft im medizinischen Labor nach fraglicher Exposition

Auf Anfrage teilte die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Bezirksverwaltung Köln, mit:

„Es muß der *Verdacht* auf eine mögliche AIDS-Kontamination bestehen, dann übernimmt die Berufsgenossenschaft die erforderlichen Kosten. Ein solcher Verdacht ist nicht schon gegeben, weil ein bestimmter Prozentsatz HIV-infizierter Proben unter dem Einsendegut zu vermuten ist. Es muß ein sogenannter Zwischenfall hinzukommen. Das heißt, es muß Kontakt mit Blut über Hautflächen oder Schleimhaut stattgefunden haben.

Da es rechtlich nicht gestattet ist, das in Frage kommende Blut ohne Einwilligung des zu Untersuchenden auf HIV zu testen, ist zum Schutz des Angestellten die Testung seines Blutes auf HIV, wenn er es wünscht und wenn die o.g. Voraussetzungen vorliegen, auf Kosten der BG vorzunehmen.

Im übrigen sollten die Einsender von Blutproben gemäß unserem Merkblatt M 612 darauf hingewiesen werden, daß Untersuchungsmaterial, das von Infizierten oder wahrscheinlich Infizierten stammt, entsprechend zu kennzeichnen ist und daß Untersuchungsmaterial nur in doppelwandigen, unzerbrechlichen Behältern versandt werden soll.“

Domagk-Preis 1987

Von der „Stiftung Krebsforschung Prof. Dr. Gerhard Domagk“ wurde der mit 10000 DM. ausgestattete Preis an Dr. med. H. W. L. Ziegler-Heitbrock, Institut für Immunologie der Universität München, für die Arbeit mit dem Titel „Tumor-Nekrose-Faktor“ verliehen.

Preis der Gesellschaft der Freunde Paul Ehrlichs e. V.

Die Gesellschaft der Freunde Paul Ehrlichs e.V. in Frankfurt/Main hat ihren Preis für die beste Dissertation am Fachbereich Humanmedizin im Jahr 1987 an Dr. med. Stefan Grünwald vergeben. Mit dem mit 3000 DM dotiertem Preis wurde die Arbeit „Isolierung und Charakterisierung der DNA-Cytosin-5-Methyltransferase aus P815-Mastocytomzellen“ ausgezeichnet.

Studienreise nach Indonesien vom 24. Juli – 16. August 1988

Nach dem großen Erfolg in den vergangenen sechs Jahren wird die Studienreise nach Indonesien, unter Leitung des ortserfahrenen Dr. H. R. Sinia, auch 1988 wiederholt. Auch diesmal werden im indonesischen Archipel die zaubernden Inseln Java, Bali und Sulawesi (Celebes) besucht. Mit reizvollen Gegensätzen und vielen Sehenswürdigkeiten sind sie für jeden Reisenden ein außergewöhnliches Urlaubsziel. Kaum ein anderes Land kann Indonesien an Vielfalt überbieten.

Außergewöhnliche Erlebnisse versprechen die Fahrten in bequemen Touring Cars durch diese drei wirklich faszinierenden Inseln. Eine Reise, die Ihnen Einblicke in die Lebensgewohnheiten eines fremden Volkes geben wird, Sie aber auch mit der abwechslungsreichen Landschaft Indonesiens bekannt macht.

Zusendung des Reiseprogramms durch: Dr. H. R. Sinia, De Meibrink 21, 7091 ZH Dinxperlo, Niederlande, Tel. 0031 / 83553050.

INSTAND-Förderpreis. Wir verweisen auf die Preisausschreibung in diesem Heft auf Seite 34.

Sarstedt-Forschungspreis 1988

Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie verleiht 1988 anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Österreichischen, Deutschen und Schweizerischen Gesellschaften für Klinische Chemie den Sarstedt-Forschungspreis.

Dieser Preis ist mit 50000,- DM dotiert und wird von Sarstedt, Nümbrecht, für bedeutende Arbeiten auf dem Gebiet der Klinischen Chemie, Hämatologie, Hämostasiologie und instrumentellen Analytik vergeben, die der Entwicklung diagnostischer Methoden auf dem Gebiet der Krankheitsfrüherkennung dienen. Für die Bewerbung um den Preis 1988 können Arbeiten über eine Thematik, die vom 1. 5. 1985 – 1. 5. 1988 publiziert oder zur Publikation angenommen sein müssen (bei mehreren Autoren bitte Bewerber angeben), bis spätestens 31. 5. 1988 eingereicht werden an: Prof. Dr. Dr. H. Greiling, Sekretär für den „Sarstedt-Forschungspreis“, Lehrstuhl und Abteilung für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, Pauwelstraße, 5100 Aachen.

Als Mitglieder im Berufsverband Deutscher Laborärzte e.V. begrüßen wir:

(seit Oktober 1986):

PD Dr. med. J. Abb, Ludwigsburg
Dr. med. J. Bayerl, Deggendorf
Dr. med. A. Buchäckerl, Heilbronn
Dr. med. R. Dennebaum, Neuwied
Dr. med. W. Dirr, Augsburg
Dr. med. U. Ecker, Ludwigsburg
Dr. med. R. G. Firtzlaff, Bremen
PD Dr. med. H.-P. Geisen, Schwäbisch Hall
Dr. med. U. Groth, Wiesbaden
Dr. med. E. Haubold, Bielefeld
Dr. med. B. Kostuch, Ratingen
Dr. med. R. Latza, St. Ingbert
Dr. med. D. Nies, Gelsenkirchen
Dr. med. Th. Porsche, Wiesbaden
Dr. med. H. H. Portheine, Koblenz
Dr. med. G. v. Recklinghausen, Essen
Dr. med. H. Sauer, Herford
Dr. med. K.-F. Schmitt, Bad Kreuznach
Dr. med. J. Sperling, Dortmund
Dr. med. M. Szabados, München
Dr. med. H. Wagner, Göttingen
Dr. med. A. Waldherr, Erlangen
Dr. med. F.-A. Wallenstein, Herford
Dr. med. B. Wiegand, Deggendorf
Dr. med. J. Zickler, Essen

Buchbesprechungen

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

Die 7 Nachtragslieferung enthält Anlagen zur „Richtlinie für die Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen“, insbesondere zur Hausreinigung und Flächendesinfektion, zu Handwaschen und Handedesinfektion, Anforderungen der Krankenhaushygiene an Schutzkleidung, Anforderungen der Krankenhaushygiene bei Injektionen und Punktionen sowie bei Infusionstherapie und Katheterisierung von Gefäßen, bei der Katheterisierung der Harnblase, bei der Intubation, Tracheotomie, Beatmung und Inhalation, Anforderungen der Krankenhaushygiene an Wundverband und Verbandwechsel, Anforderungen der operativen Medizin und bei der Dialyse. Außerdem werden die Unfallverhütungsvorschriften Wäscherei (VBG 7y) und Gesundheitsdienst (VBG 103) vom 1. Oktober 1982 mit den Durchführungsbestimmungen abgedruckt.

W. H.

Enzyme

Biochemie, Pathobiochemie, Klinik, Therapie

Von R. Zech u. G. Domagk. VIII, 184 Seiten, 130 Abb., 63 Tabellen, broschiert. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1986. ISBN 3-527-15239-3. DM 59,-.

Die Autoren bezeichnen dieses Werk als eine Einführung, die dem Mediziner Hilfe und Orientierung bei der Auseinandersetzung mit medizinisch-enzymologischen Fragen sein kann. Im Verlagstext

wird vorgetragen, daß erstmalig eine für andere Fachgebiete, wie Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie, Klinische Chemie, Mikrobiologie, Biotechnologie geeignete Einführung in die Enzymologie vorgelegt wird. — In 16 Kapiteln werden (Überschriften) abgehandelt: Geschichte, Nomenklatur und Systematik, Enzymaktivität und -Einheiten, Präparation und Stabilität, Coenzyme und Cofaktoren, Spezifität und Mechanismus der Enzymwirkung, Enzymkinetik, Enzyme in der Diagnostik, Regulation von Enzymaktivitäten, Begrenzte Proteolyse als Regulationsprinzip, Enzymsynthese und -abbau, Enzymhemmung, Proteasen und Proteasehemmer, Pathophysiologische Bedeutung von Enzymen und -Inhibitoren, Therapie mit Enzymen, Aktivatoren und Hemmstoffen. Ein Glossar, eine kurze Übersicht über weiterführende Literatur und ein zweiseitiges Register beschließen den Band.

Das Werk beeindruckt durch seine Unausgewogenheit. Es besticht durch hervorragend dargestellte Kapitel, z. B. über homologe Enzyme (S. 97–100) oder Graphiken zu Enzymkinetiken (Darstellungen nach Eisenthal und Cornish-Bowden, Lineweaver und Burk, Hanes bzw. Wolf, Eadie bzw. Hofstee bzw. Augustinsson Scatchard bzw. Klotz) (S. 67–72) oder auch die Darstellung der Kooperativität einschließlich der Symmetriemodelle nach Monod, Wyman, Changeux und des sequentiellen Modells nach Koshland, Nemethy und Filmer (S. 73–86). Recht ansprechend und eindrucksvoll sind die Ausführungen über Coenzyme und Cofaktoren am Beispiel der Methotrexatwirkung (S. 500), die Enzymmechanismen (S. 53–55) und der begrenzten Proteolyse (S. 111–120). Streiflichter zur Geschichte (Berzelius, Spallanzani, Warburg), wunderschön klare Grafiken und humorvolle Zeichnungen lassen die Lektüre zum Genuß und Vergnügen werden. Dieses wiederum wird einem mitunter gründlich verdorben, wenn man veraltete Angaben findet (Blutzuckerbestimmung nach Crecelius-Seifert, S. 89), nicht stimmende (Verdrängung der RIA durch EIA, S. 91) oder schlichtweg falsche (Normwerte für Amylase 100 U/l, S. 93). „Plasmatische Aktivität“ ist salopp formuliert; angegebene Normwerte von analytischer Methode und/oder Reaktionstemperatur werden nicht beachtet (S. 93). — Die Unausgewogenheit zeigt sich durch den 50%igen Anteil von Klinik und Therapie im Titel, dem Aus-

Gewinnen Sie Durchblick...

...damit Sie Hämatologie-Systeme noch
besser vergleichen und beurteilen können.

fürungen im Text auf 12 Seiten, davon 3 Seiten zur Therapie, insgesamt ca. 7% des Gesamttextes, gegenüberstehen.

Trotzdem überwiegt der positive Eindruck vor allem für den im Berufsleben stehenden Leser. Zwischendurch, abends oder wochenends auf dem Gebiet der Enzymologie sich fortbilden wollend, wird er — im Gegensatz zu den meisten Übersichten, Monographien u.a. — gerade dieses Werk aufgrund seiner hervorragenden Didaktik, klaren Sprache und eindrucksvollen Illustrierung nicht beiseitelegen. Der artige Wunsch der Autoren um praktischen und theoretischen Nutzen für den Leser wird in Erfüllung gehen.

W. Appel, Karlsruhe

Kurzzitate

Gegen die Übermittlung von Patientenbefunden über einen Praxis-Anrufbeantworter oder über ein für die Praxis eingerichtetes Telefaxgerät bei Abwesenheit des anfragenden Arztes bestehen keine schweigerechtlichen oder datenschutzrechtlichen Bedenken. In den Fällen, in denen eine solche Einrichtung für die Arztpraxis vorgehalten wird, ist davon auszugehen, daß auch nur berechtigte Personen entsprechende Mitteilungen in Empfang nehmen. (Stellungnahme der Bezirksärztekammer Südwürttemberg v. 17. 11. 1987.)

Überschüssiges zinkoxydhaltiges Wurzelfüllmaterial, das aus Oberkieferzähnen in die Kieferhöhle gelangt, bietet Schimmelpilzsporen durch Nekrosebildung ideale Bedingungen und fördert außerdem das Pilzwachstum. Bei 45 Patienten mit Kieferhöhlen-Aspergillose war nur bei einem einzigen keine Wurzelbehandlung durchgeführt worden. (J. Beck-Mannagetta, Salzburg, auf der Van Swieten-Tagung, Wien 1987.)

Katzenallergien (besonders Siamkatzen) stammt vor allem aus dem Speichel und wird vom Haarkleid — Katzen pflegen sich durch Schlecken — in die Luft oder auf die Hand des streichelnden Katzenfreundes übertragen. (K. Albegger, Salzburg, Van Swieten-Tagung, Wien, 1987.)

Tagungen

Bad Nauheim: 6. Februar 1988 — Sektion Laboratoriumsmedizin — Akademie für ärztliche Fortbildung der Landesärztekammer Hessen.

Themen: Borreliose: Diagnose und Therapie/Qualitätskontrolle in der Mikrobiologie.

Auskunft: Akad. f. ärztl. Fort- u. Weiterbildung d. LÄK Hessen, Carl-Oelemann-Weg 7, 6350 Bad Nauheim, Tel.: 06032/6095.

Freiburg: 13. bis 18. Februar 1988 — Seminarwoche für praktische Gastroenterologie und Hepatologie.

Themen: Praktische Aspekte der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen der Leber, des Magen-Darmtraktes, der Bauchspeicheldrüse und der Gallenwege / Neue Entwicklungen im Bereich der Gastroenterologie und Hepatologie.

Auskunft: Sekr. Prof. Dr. K. P. Maier, Städt. Krankenanstalten, Hirschlandstraße 97, 7300 Esslingen, Tel.: 0711/3103510.

Hamburg: 17. bis 20. Februar 1988 — 32. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.

Themen: Membranständige Rezeptoren / Hormone und Wachstumsfaktoren bei Differenzierung und Entdifferenzierung / Paraneoplastische Hormonsekretion maligner Tumoren / Kombinierte Anwendung morphologischer, biochemischer und molekularbiologischer Methoden.

Auskunft: Prof. Dr. F. Neumann, Postfach 650311, 1000 Berlin 65, Tel.: 030/4682548.

München: 19. Februar 1988 — III. Internationaler Workshop über Infektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe.

Auskunft: Prof. Dr. E. R. Weissenbacher, Frauenklinik im Klinikum Großhadern, Marchinistraße 15, 8000 München 70.

Frankfurt/Main: 24. bis 27. Februar 1988 — 5. Kongreß der Gesellschaft für Thrombose und Hämostase.

Themen: Hämostasefaktoren als Risikofaktoren und Prediktoren von Gefäßverschlüssen / Thromboseprophylaxe bei arteriellen Gefäßkrankungen / von Willebrand-Faktor / Thrombophilie / Hämostasestörungen in der chirurgischen Intensivmedizin und posttraumatische Thrombose.

Auskunft: Univ.-Klinikum, Prof. Dr. K. Breddin, Zentrum der Inneren Medizin, Abt. für Angiologie, Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt/Main 70, Tel.: 069/6301-5096.

Die DIGITANA AG bietet Ihnen 2 Entscheidungshilfen:

1. Verlangen Sie Gesamt-Leistung

Hämatologie-Systeme werben oft mit Ihren maximalen Einzel-Leistungen. Dabei bleibt unerwähnt, daß nur die Gesamtleistung eines Systems die entscheidende Zeit- und Kostenersparnis schafft.

Die DIGITANA AG mit Sysmex® empfiehlt Ihnen nur Systeme, die in der konkreten Anwendung auch vernünftig, d.h. sehr rationell arbeiten.

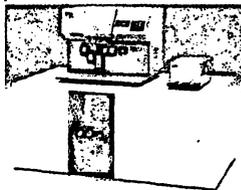
2. Verlangen Sie Genauigkeit und Zuverlässigkeit

Die medizinische Routine der Hämatologie verlangt absolute Verlässlichkeit.

☉ Einerseits bei den Geräten: hier müssen Sie genaueste Meßergebnisse, und modernsten Bedienungs-Komfort erwarten können.

☉ Andererseits beim Service: da haben Sie das Recht auf schnelle Reaktion und fachgerechte Hilfe bei der Geräteanleitung und -wartung.

Die DIGITANA AG kennt bei der Genauigkeit und Zuverlässigkeit keine Kompromisse.



Beispiel für Genauigkeit:
Sysmex® M-2000.
Vollautomatisches Hämatologie-System für 18 Parameter.

DIGITANA AG mit Sysmex®:

Ganz genau und zuverlässig.

DIGITANA AG

Weidestraße 118b, 2000 Hamburg 76, Telefon: 040/27 07 05-0

Essen: 3. März 1988 – Das Labor im Krankenhaus.

Themen: Labororganisation als betriebswirtschaftliches Steuerungselement / Kostenstatistik / Schwachstellen im Arbeitsablauf / Personalplanung / Möglichkeiten zur Kostensenkung.

Auskunft: Haus der Technik e.V., Hollestr. 1, 4300 Essen.

Kassel: 12. März 1988 – 6. Kasseler Colloquium für Endokrinologie und Stoffwechsel – Wandel der Diagnostik und der Endokrinologie. Teil II: Was ist notwendig – was ist überflüssig?

Themen: Krankheiten der Hypophyse, der Nebenschilddrüsen, der Nebennieren und endokrine Hochdruckformen.

Auskunft: Sekr. d. Med. Klinik, 3500 Kassel. Tel.: 0561/3086329.

Zürich (Schweiz): 17. bis 18. März 1988 – Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie.

Themen: T-Cell Receptors / Antigen processing presentation / Mediators and regulation of immune reactions.

Auskunft: Prof. Dr. W. H. Hitzig, Univ.-Kinderklinik, Steinwiesestr. 75, CH-8032 Zürich.

Marburg: 17. bis 20. März 1988 – Internationaler Krankenhaus-Hygiene-Kongreß.

Themen: Angewandte KH-Hygiene/Sanierungs- u. Modernisierungsmaßnahmen unter hygienischen Aspekten / Verbesserung d. KH-Hygiene im laufenden KH-Betrieb / Realisierung von Hygiene-Plänen.

Auskunft: Krankenhaus-Kongreß-Sekretariat, Bahnhofstr. 13A, 3550 Marburg.

Essen: 23. März 1988 – Aktuelle Entwicklungen in der Automation klinisch-chemischer Analytik.

Leitung: Priv.-Doz. Dr. W. Klietmann.

Auskunft: Haus der Technik e.V., Hollestr. 1, 4300 Essen.

Neuchâtel (Schweiz): 23. bis 25. März 1988 – 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Parasitologie.

Themen: Ökologie u. Physiologie hämatophager Arthropod. / Biotechnologie i. d. Parasitologie / Freie Themen.

Auskunft: Deutsche Gesellschaft für Parasitologie e.V., Dr. D. Düwel, Hoechst AG, Postfach 800320, 6230 Frankfurt 80, Tel.: 069/3057289.

Terminkalender

Februar 1988

- 5. 2. Tübingen: Kurs zur Vermittlung von Kenntnissen im Strahlenschutz beim Umgang mit radioaktiven Stoffen (BDL 1987, 119)
- 6. 2. Bad Nauheim: Sektion Laboratoriumsmedizin (BDL 1988, 7)
- 8.–12. 2. Universal City: Tutorial on Neoplastic Hematopathology (BDL 1987, 95)
- 8. 2.– 4. 3. Berlin: Strahlenschutzkurs für Ärzte (BDL 1987, 95)
- 10. 2. Mannheim: Biosynthese und Metabolismus der Androgene (BDL 1987, 106)
- 11.–12. 2. Hannover: Veterinär-Humanmedizinische Gemeinschaftstagung und 21. Jahrestagung der Physiologie der Fortpflanzung (BDL 1987, 95)
- 13.–18. 2. Freiburg: Praktische Gastroenterologie und Hepatologie (BDL 1988, 7)
- 15.–19. 2. Tübingen: Grundkurs im Strahlenschutz (BDL 1987, 119)
- 17.–20. 2. Hamburg: Symposium d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie (BDL 1988, 7)
- 19. 2. München: Infektionen in der Gynäkologie u. Geburtshilfe (BDL 1988, 7)
- 24.–27. 2. Frankfurt/Main: Kongreß d. Ges. f. Thrombose u. Hämostase (BDL 1988, 7)

27. 2.– 5. 3.

St. Christoph: Winter Workshop on the Chemistry and Biology of Pteridines (BDL 1987, 95)

29. 2.– 4. 3.

Tübingen: Humane monoklonale Antikörper: Herstellung und Anwendung (BDL 1987, 119)

März 1988

3. 3.

Essen: Das Labor im Krankenhaus (BDL 1988, 8)

3.– 5. 3.

München: Int. Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis – Mechanisms and Therapeutic Approaches (BDL 1987, 119)

4.– 6. 3.

Saarbrücken: Saarländisch-Pfälzischer-Internistenkongreß (BDL 1987, 119)

12. 3.

Kassel: 6. Kasseler Colloquium für Endokrinologie und Stoffwechsel (BDL 1988, 8)

15.–18. 3.

Avoriaz: Symp. „Trace Elements in Medicine and Biology: Selenium“ (BDL 1987, 119)

16. 3.

Mannheim: Wirkungsmechanismus der Androgene am Beispiel von Targetzellen der Prostata (BDL 1987, 106)

17.–18. 3.

Zürich: Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (BDL 1988, 8)

17.–20. 3.

Marburg: Internationaler Krankenhaus-Hygiene-Kongreß (BDL 1988, 8)

18. 3.

Bonn: Urolithiasis: Bedeutung der Konkrement- u. Harnanalyse (BDL 1987, 95)

23. 3.

Essen: Aktuelle Entwicklungen in der Automation klinisch-chemischer Analytik (BDL 1988, 8)

23.–25. 3.

Neuchâtel (Schweiz): Jahrestag. d. Dtsch. Ges. f. Parasitologie (BDL 1988, 8)

24.–26. 3.

Tübingen: Zelltechnologie und Gentechnologie der Herstellung monoklonaler Antikörper (BDL 1987, 119)

April 1988

5.– 8. 4.

Zürich: Conference on International Travel Medicine (BDL 1987, 83)

10.–14. 4.

Wiesbaden: Internistenkongreß '88 – Tagung der Dt. Ges. f. Innere Medizin (BDL 1987, 119)

15.–18. 4.

Neuerberg: Intern. Workshop „Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology“ (BDL 1987, 119)

16.–17. 4.

Rio de Janeiro: Brazilian National Congress on Infectious Diseases (BDL 1987, 83)

17.–21. 4.

Rio de Janeiro: Intern. Congress for Infectious Diseases (BDL 1987, 84)

19.–22. 4.

München: Analytica '88 (BDL 1987, 95)

20.–22. 4.

Berlin: FEMS-Symposium PERTUSSIS (BDL 1988, 8)

24.–29. 4.

Rancho Mirage: Seventh Workshop on Vitamin D (BDL 1987, 106)

Mai 1988

2.– 6. 5.

Tübingen: Einführung in den Radioimmunoassay (BDL 1987, 119)

8.–13. 5.

Miami Beach: 88th ASM Annual Meeting (BDL 1987, 106)

22.–27. 5.

Taormina-Giardini Naxos: 6th Mediterranean Congress of Chemotherapie (BDL 1987, 106)

22.–28. 5.

Islands Brioni: Intern. Symp. on Drugs in Competitives Athletics (BDL 1987, 119)

23.–25. 5.

Florence: „Endocrinology under 35“ (BDL 1987, 107)

26.–28. 5.

Birgenstock: Jahrsvers. d. Schweiz. Ges. f. Klinische Chemie (BDL 1987, 107)

26.–28. 5.

Brugge: Intern. Symposium of the Belgian Society of Clinical Chemistry (BDL 1987, 107)



Fortbildungsveranstaltungen im HAUS DER TECHNIK in Essen

Das Labor im Krankenhaus

Leitung: Petra Reinhard, Termin: 3. März 1988

Aktuelle Entwicklungen in der Automation klinisch-chemischer Analytik

Leitung: Priv.-Doz. Dr. W. Klietmann, Termin: 23. März 1988

BITTE FORDERN SIE UNSERE AUSFÜHRLICHEN PROGRAMME AN!

HAUS DER TECHNIK E. V. · Hollestraße 1 · Postfach 10 15 43 · 4300 Essen 1 · Tel. (02 01) 18 03-1

Was Sie alles nicht sehen, wenn Sie die neue Cryofuge M 7000 sehen

Laborzentrifugen werden nach Preis und Leistungsdaten bewertet, zuweilen auch nach Aussehen und Herkunft, selten aber nach ihren inneren Werten.

So gilt die Cryofuge 8000 als die leistungsfähigste Sechsliter-Kühlzentrifuge der Welt.

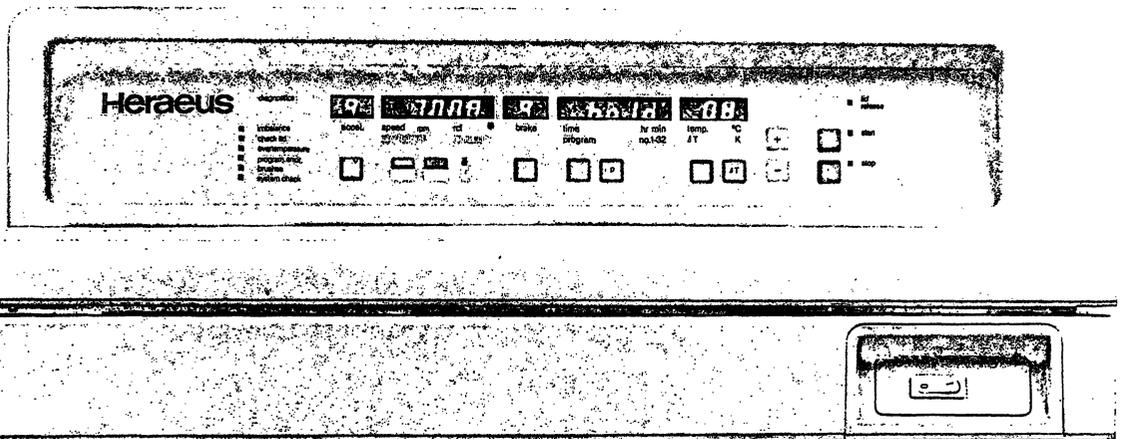
Und die hier abgebildete Cryofuge M 7000 steht ihr in ihrem Leistungsspektrum kaum nach.

Doch aus den Daten allein auf den Wert einer Zentrifuge zu schließen, wird einer Heraeus-Laborzentrifuge kaum gerecht.

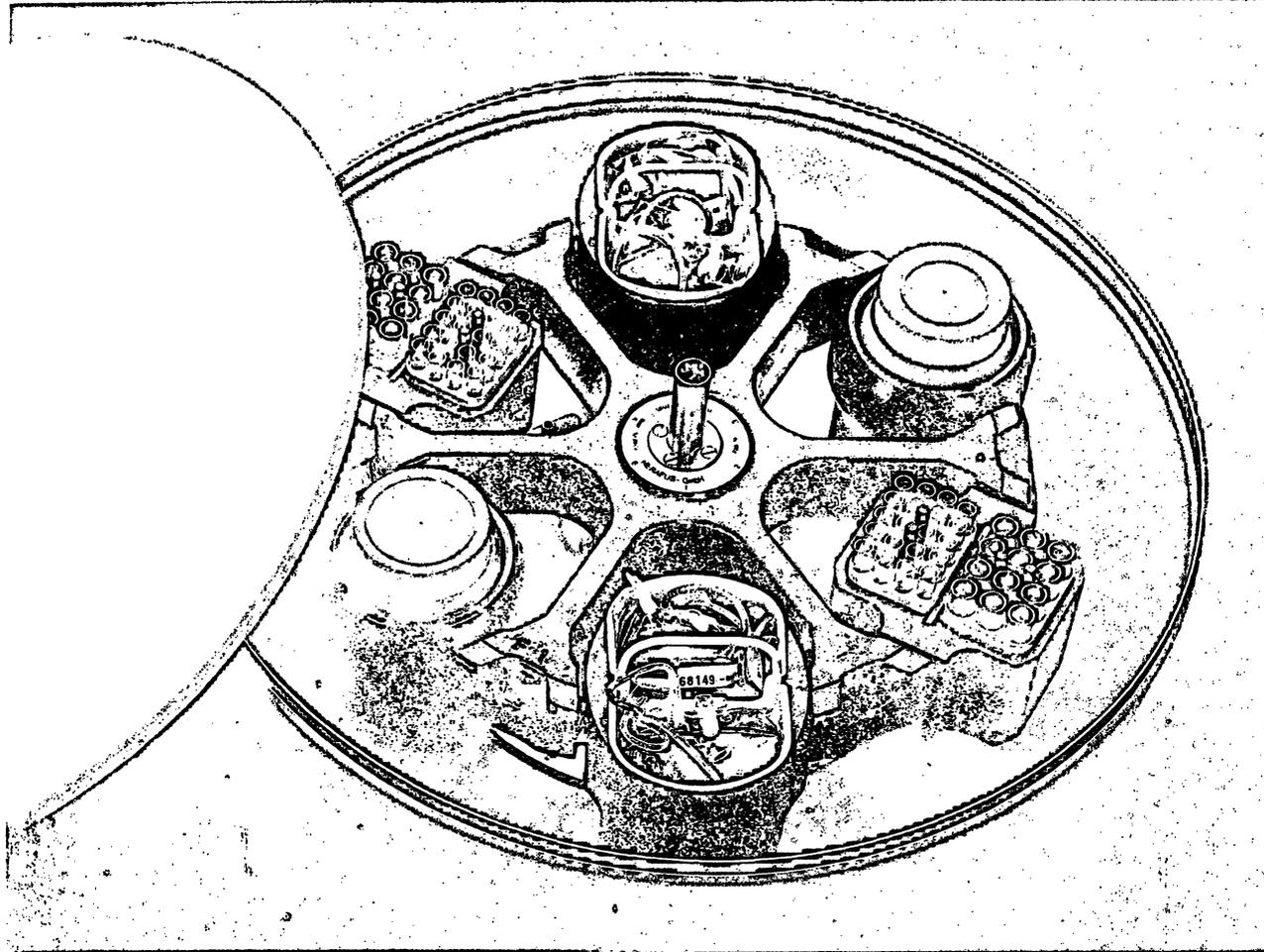
Vieles, das ihren Wert bestimmt, wird Ihnen auch bei genauem Hinsehen noch verborgen bleiben. Die gesenkgeschmiedeten Rotoren zum Beispiel, die durch eine spezielle hochfeste Legierung und dank neuer Fertigungstechnologien für Belastungen gebaut sind, die in der Alltagspraxis kaum vorstellbar sind. Die extreme Belastbarkeit des Antriebssystems ist ein weiteres Beispiel für die Summe gesammelter Erfahrungen in der Auslegung von Zentrifugenantrieben für höchste Leistungen.

Schließlich der Stand der Technik, der sich an der ausgefeilten und ausgereiften Mikroelektronik ablesen läßt. Die serielle Schnittstelle für den Anschluß eines Personalcomputers. Die Auswahl an Rotoren. Die Zubehörpalette und Ausbaufähigkeit für Bereiche, an die Sie vielleicht heute gar nicht denken, die aber eines Tages wichtig sein können.

Denn eine Heraeus Separat Cryofuge wird für ein langes Leben gebaut. Und für Ansprüche, die Sie vielleicht erst morgen haben werden.

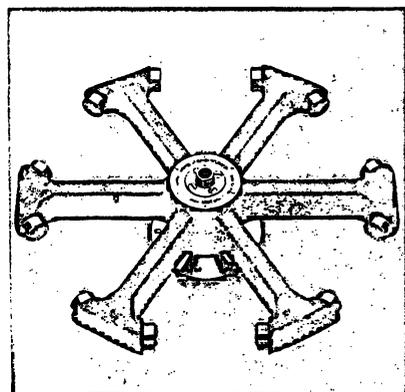


Cryofuge M 7000



Leise und erschütterungsfrei beschleunigt die Cryofuge® M 7000 diesen Hochleistungsrotor in 160 Sekunden auf 7070 x g.

Mit der Auswahl an Rotoren, dem Centri-Lab®-System und der Zyto- und Mikroliter-Palette wird ein unvergleichliches Zubehörprogramm geboten. Der Windkesselrotor 6606 (oben) faßt beispielsweise 6 x 1000 ml oder 12 Blutbeutelssysteme.



Ausschwingrotor 5007

Die im Mikrocomputer gespeicherten Beschleunigungs- und Bremsprofile sorgen für sanften Anlauf bei geringstem Zeitaufwand und für weichen Auslauf, ohne die empfindlichen Proben aufzuwirbeln.

Für alle Rotoren gibt es ein umfangreiches Träger-, Becher- und Adapterprogramm. So bietet Heraeus Sepatech für alle üblichen Blutbeutel und Blutflaschen geeignete Zentrifugenbecher an.

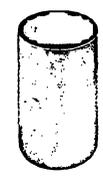
Bitte verlangen Sie ausführliches Prospektmaterial über unsere großvolumigen Kühlzentrifugen und Sonderprospekte über unsere Zubehörsysteme!



Nr. 6607
Träger
1000 ml



Nr. 6613
PP-Flasche
1000 ml
ø 101 mm



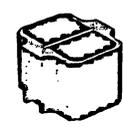
Nr. 6640
Stahlbecher
1000 ml
ø 101 mm



Nr. 6790
Flüssigkeits-
druckpolster mit
Stahlblech 6746
zum Einsatz von
DIN-Blutflaschen
500 ml (in 6607)
(nicht in
Rotor 5004)



Nr. 6694
Doppelbecher
für Blutbeutel
mit Mittelsteg
und Kunststoff-
einsatz (6695)
(max. 2 x 760 ml)



Nr. 6610
Doppelrechteck-
Becher
(für Centri-Lab,
max. Röhren-
länge 130 mm)

**Heraeus
SEPATECH**

Heraeus Sepatech GmbH, Postfach 1220, Am Kalkberg, D-3360 Osterode
Telefon (05522) 316-0, Telex 965 114, Telefax (05522) 31 62 02

Abweichungen von den wiedergegebenen Abbildungen...

Sinn und Ziel diagnostischer Studien *

H. Keller

Institut für klinische Chemie und Hämatologie des Kantons St. Gallen, Schweiz

Die Planung einer diagnostischen Studie setzt voraus, daß Klarheit darüber besteht, was generell unter diagnostischen Studien zu verstehen und was ihr Ziel ist. Grundsätzliche Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz einer diagnostischen Studie ist die eindeutige Definition der diagnostischen Fragestellung und des oder der diagnostischen Mittel. Die Fragestellung, die zu einer diagnostischen Studie führen kann, lautet daher generell: „Leistet die Kenntnis der Meßgröße xy zur Diagnose der Krankheit oder des Krankheitsstadiums z einen Beitrag?“

Es bedeutet einen logischen Widerspruch, eine diagnostische Studie ohne diagnostische Fragestellung zu planen, d.h. die Frage „zur Diagnose welchen Krankheitsbildes ist der Parameter xy geeignet?“ ist unzulässig. Ebenso ist es unvermeidbar, eine diagnostische Studie ohne definierten Parameter zu beginnen, etwa mit der Frage „welcher Parameter ist zur Frühdiagnose der Krankheit z geeignet?“

Diagnostische Studien setzen also in jedem Fall pathophysiologische Grundlagenforschung voraus. Nur auf ihren Erkenntnissen aufbauend kann eine diagnostische Studie rational geplant werden. Diagnostische Studien sind Teil der angewandten medizinischen Forschung. Sie sind in diesem Sinne nicht wertfrei, denn sie intendieren ein bestimmtes Ziel im Sinne von „Nützlichkeit“ (1).

Das Ziel diagnostischer Studien besteht darin, die Voraussetzungen für die Indikation einer oder mehrerer diagnostischer Maßnahmen zu definieren und den möglichen Informationsgewinn zu quantifizieren, der bei indizierter Anwendung dieser Maßnahmen resultieren kann (2).

Voraussetzungen für die Indikation könnten z.B. sein: eine bestimmte Prävalenz, die überschritten sein muß; bestimmte Charakteristika der familiären oder personalen Anamnese; ein bestimmter Verdacht oder der Ausschluß von bestimmten Erkrankungen oder Zuständen.

Die Nosologie, d.h. die Beschreibung einer Krankheit, enthält eine Liste der objektiven und subjektiven Krankheitserscheinungen, die z.T. für diagnostische Zwecke herangezogen werden können.

Die dafür geeigneten diagnostischen Maßnahmen werden in vivo- und in vitro-Verfahren unterteilt.

In vivo-Verfahren entsprechen der ärztlichen Diagnostik im engeren Sinn:

- Angabe des Patienten über sich und seine Beschwerden
- Inspektion des Patienten
- Körperliche und geistige Untersuchung
- Bildgebende physikalische Verfahren, z.B. Röntgen, Ultraschall, Endoskopie usw.

- Signalgebende physikalische Verfahren, z.B. EKG, EEG, Echokardiogramm usw.

Die in vitro-Verfahren entsprechen im wesentlichen der Laboratoriumsmedizin:

- biochemische und hämatologische Methoden
- bakteriologische und immunologische Verfahren
- zytologische und histologische Verfahren.

Subjektive Symptome und objektive Befunde können als „Indikanten“ bezeichnet werden und dienen als Argumente für oder gegen die Wahrscheinlichkeit, daß eine bestimmte Krankheit vorliegt (3). Neue Krankheiten können nicht diagnostiziert, sondern nur beschrieben werden.

In der Regel werden zur Klärung diagnostischer Fragen neben Anamnese und unmittelbarer ärztlicher Untersuchung auch bildgebende Verfahren, etwa Röntgenaufnahmen, signalgebende Verfahren, z.B. EKG, und eine Reihe von hämatologischen, klinisch-chemischen, immunologischen und bakteriologischen Untersuchungen eingesetzt (4). Am Ende resultiert ein facettenreiches „Indikantenmuster“. Angenommen, es wären 10 Indikanten seitens der ärztlichen Untersuchung mit bild- und signalgebenden Verfahren geliefert und 20 Indikanten von der Laboratoriumsdiagnostik, und alle Indikanten würden nur mit 5 Ausprägungen klassifiziert, z.B. normal, grenzwertig, niedrig oder erhöht, eindeutig erhöht oder erniedrigt, so ergeben sich 5^{30} mögliche Muster. Diese Komplexität dürfte einer der wichtigsten Gründe dafür sein, warum bis heute kein allgemein gültiges mathematisches Modell für diagnostische Zwecke entwickelt werden konnte.

Im Rahmen einer diagnostischen Studie müssen stets drei Qualitätskriterien der diagnostischen Verfahren beurteilt werden, gleichgültig, welche Verfahren zur Diskussion stehen.

Zu eruiieren sind:

- die technische Leistungsfähigkeit
- die diagnostische Wertigkeit, d.h. diagnostische Validität und
- Cost/Benefit Verhältnis

des zu prüfenden diagnostischen Verfahrens, bei der zur Diskussion stehenden Krankheit.

Die wichtigsten Merkmale der technischen Leistungsfähigkeit sind im Zusammenhang mit diagnostischen Studien Präzision und Richtigkeit (5). Richtigkeit bedeutet im statistischen Sinn ein Lagekriterium, Unrichtigkeit bezieht demnach die Abweichungen einer Erhebung vom wahren Wert. Präzision bedeutet dagegen das Streuungskriterium, d.h. die Impräzision bezieht das Ausmaß mit der die erhobenen Daten um einen zentralen Wert schwanken.

Bei Röntgenaufnahmen zum Beispiel ist die Richtigkeit durch die Einstellungsposition gegeben (eine Röntgen-

* Nach einem Referat auf der 32. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik, 5.-7. Oktober 1987, in Tübingen.

aufnahme der Handwurzelknochen des linken Armes ist unrichtig, wenn der Defekt am rechten vermutet wird). Die Impräzision eines Röntgenbildes wird durch das Maß der Unschärfe der Aufnahmen charakterisiert.

Beim EKG ist die Richtigkeit unter anderem von der fachgerechten Polung abhängig, die Präzision wird durch das elektrische Rauschen eingeschränkt.

Im Bereich der klinischen Chemie ist der gesuchte wahre Wert grundsätzlich unbekannt, jedoch kann seine Lage durch Mehrfachmessungen mit statistischen Methoden näherungsweise festgelegt werden, wobei das Streuungsmaß, die Impräzision, durch unvermeidliche zufällige Fehler bestimmt wird.

Zur technischen Charakterisierung eines diagnostischen Verfahrens muß auch die Vorbereitungsphase gerechnet werden (6). Ihre Bedeutung ist bei den verschiedenen diagnostischen Verfahren sehr unterschiedlich: Für die Feststellung eines schattengebenden Prozesses im Bereich der Brusthöhle dürfte es keinen Unterschied machen, ob der Patient nüchtern ist, ob die Aufnahme am frühen Morgen oder am späten Abend erfolgt war. Bei der Messung des Blutdrucks ist dagegen die Tageszeit ebenso wichtig wie die Frage, ob der Patient vor der Messung körperlich belastet oder entspannt war. Bei der Laboratoriumsmedizin, besonders im Bereich von Hämatologie und klinischer Chemie, beinhaltet die präanalytische Phase stets Störungen, die sich der üblichen Qualitätskontrolle entziehen und deshalb besonders gravierend sind. Bei vielen Parametern sind die Fehler der präanalyti-

schen Phase weit größer als die unvermeidlichen Unschärfen der Analytik. Eine konsequente Standardisierung der Vorbereitungsphase ist daher im Rahmen einer diagnostischen Studie unverzichtbar.

Wenn die technischen Charakteristika eines diagnostischen Verfahrens festgelegt sind, so gilt es, seine diagnostische Validität zu ermitteln. Dazu sind zunächst die Referenzintervalle an einer geeigneten Referenzgruppe festzulegen oder nachzuprüfen (7). Als Beispiel sei die Verteilung der basalen TSH-Konzentrationen von 104 männlichen Probanden dargestellt (8) (Abb.1).

Bei linearer Auftragung der Konzentrationen ergibt sich offenbar eine rechtsschiefe Verteilung. Durch Logarithmierung der x-Achse kann die Verteilung aber befriedigend normalisiert werden, Mittelwert und Median stimmen weitgehend überein und die 95. Perzentile liegt zwischen 0,25 und 4,0 mU/l. Zwischen diesen beiden Referenzlimiten liegt das Referenzintervall. Es wird heute noch vielfach – auch in der Literatur – als „Normalbereich“ bezeichnet, ein zweideutiger und unangemessener Terminus.

Statt untere und obere Referenzlimiten von einer Population festzulegen, kann zwischen zwei Kollektiven durch eine Diskriminationsschwelle unterschieden werden. Es tritt dann folgendes Entscheidungsproblem auf (Abb.2):

Die Häufigkeitsverteilungen einer Kenngröße überschneiden sich bei zwei Populationen, z. B. Kranken und Gesunden, resp. Nicht-Kranke, zwischen A und E. Die

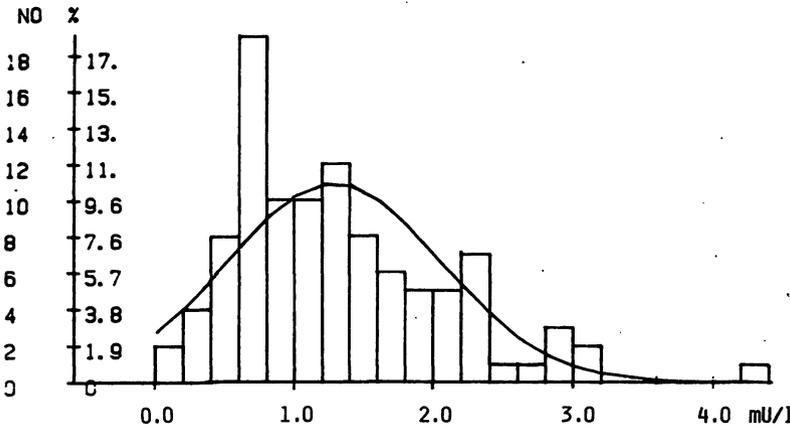
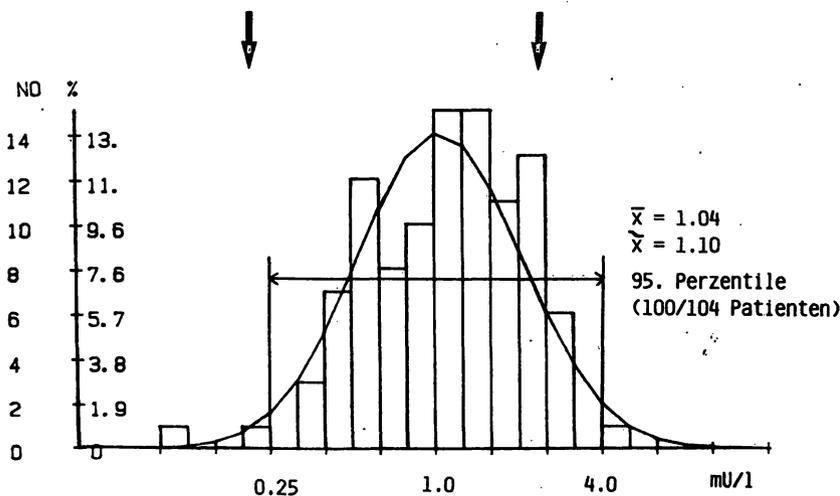
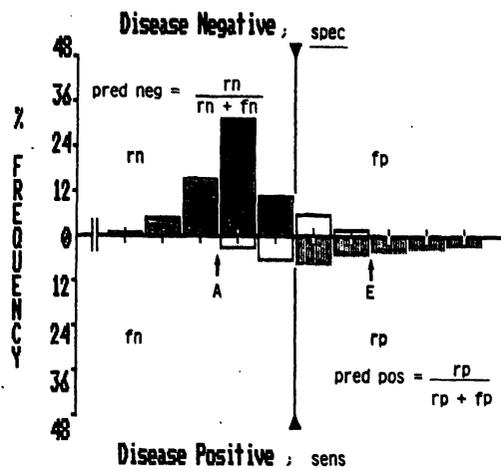


Abb. 1: Verteilung der TSH-Konzentrationen im Serum von 104 Männern, oben bei linear skaliertem x-Achse, unten bei logarithmisch skaliertem x-Achse und Definition des Referenzintervalls





	T	T̄	Σ
D	rp	fn	rp + fn
D̄	fp	rn	rn + fp

$$\text{spec.} = \frac{rn}{rn + fp}$$

$$\text{sens.} = \frac{rp}{rp + fn}$$

Abb. 2: Modell-Verteilung mit Diskriminations-Schwelle; spec = Spezifität, sens = Sensitivität, predpos (predneg) = prädiktiver Wert des positiven (negativen) Resultats; rp (rn) = Zahl der richtig-positiven (negativen), fp (fn) = Zahl der falsch-positiven (-negativen)

BAYES

$$\text{pred pos} = \frac{\text{sens} \cdot \text{prev}}{(\text{sens} \cdot \text{prev}) + (1 - \text{spec}) \cdot (1 - \text{prev})}$$

$$\text{pred neg} = \frac{\text{spec} \cdot (1 - \text{prev})}{[\text{spec} \cdot (1 - \text{prev})] + [\text{prev} \cdot (1 - \text{sens})]}$$

Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zum Kranken-Kollektiv wächst mit steigender Quantität, rechts von Punkt E besteht Sicherheit für Kollektiv „Krank“, links von Punkt A dagegen Sicherheit für Kollektiv „Nicht-Krank“. Es kann nun jene Diskriminationsschwelle ermittelt werden, die eine größtmögliche Zahl richtiger Zuordnungen liefert. Damit ergeben sich die von Yerushalmy 1947 eingeführten Begriffe Sensitivität und Spezifität als Indizes für diagnostische Tests (9). Die Sensitivität bezieht die Wahrscheinlichkeit, mit der Kranke mittels eines diagnostischen Verfahrens erkannt werden; die Spezifität bezieht die Wahrscheinlichkeit mit der Nicht-Kranke ausgeschlossen werden.

Die Resultate dieser dichotomen Betrachtungsweise werden oft in einer Vierfelder-Tafel präsentiert mit echt-positiven, falsch-positiven, echt-negativen und falsch-negativen Zuordnungen. Würde im gezeigten Beispiel die Diskriminationsschwelle nach rechts verschoben, so würden weniger Kranke erkannt, d.h. die Sensitivität würde sinken, die Spezifität aber zunehmen, da mehr Gesunde als echt-negativ klassifiziert würden. Umgekehrt bewirkt eine Verschiebung des Diskriminators nach links eine Erhöhung der Sensitivität, mehr Kranke sind echt-positiv; aber eine Verminderung der Spezifität, mehr Gesunde sind falsch-positiv.

Weil für diagnostische Studien nicht unerheblich, sind noch die Begriffe Prävalenz und prädiktive Werte zu erwähnen (10). Sind Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Verfahrens bekannt, so kann nach dem Bayes' Theorem der prädiktive Wert des positiven oder negativen Resultats errechnet werden, unter der Voraussetzung, daß auch die Prävalenz bekannt ist, wobei im Bereich klinischer Studien der epidemiologische Begriff „Prävalenz“ besser durch „Prätest-Wahrscheinlichkeit“ ersetzt würde.

Bei der Berechnung der prädiktiven Werte zeigen sich rasch die Leistungsgrenzen diagnostischer Tests (Abb. 3). Angenommen, ein Schwangerschaftstest habe eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 98%. Ein posi-

ver Test zeigt also in 98 von 100 Fällen eine Schwangerschaft an, in 2% ist er falsch-positiv. Dies gilt aber nur, wenn die Mutmaßung einer Schwangerschaft a priori besteht, d.h. wenn eine Prätest-Wahrscheinlichkeit von etwa 50% angenommen werden kann. Wäre die Prätest-Wahrscheinlichkeit nur 10%, so wären 15% der positiven Ergebnisse falsch, und wäre sie nur 1%, so wären 67% der positiven Resultate falsch.

Oder mit anderen Worten: Würde der Schwangerschaftstest bei einer unselektierten Population von Frauen zwischen 20 und 50 Jahren eingesetzt, so wäre die Trefferquote des Tests mit Sicherheit miserabel.

Abb. 3 zeigt die falsch-positive Ratio und die falsch-negative Ratio als Funktion der Prävalenz für die Sensitivitäten, resp. Spezifitäten von 0,99, 0,95 und 0,90.

Und noch eine wichtige Tatsache wird häufig übersehen: Die Einführung des Diskriminators führt nicht zu einer Trennung in zwei, sondern in drei Kollektive, weil die analytischen Unschärfen und die individuelle Variabilität um den Diskriminator Oszillationen erzeugen. Zur Beurteilung, ob die Differenz zweier analytischer Resultate signifikant ist, muß deshalb die kritische Differenz berücksichtigt werden. Sie entspricht in diesem Fall der pythagoräischen Summe von analytischer und individueller Varianz (11).

Es muß deshalb festgelegt werden, wie bei jenen Patienten vorzugehen ist, deren Resultate im definierten Unsicherheitsintervall um die Diskriminationsschwelle liegen.

Die technischen Einschränkungen, d.h. mangelhafte Richtigkeit und Präzision und die Schwierigkeiten bei der Interpretation, führen zu zwei Fehlertypen (12): Die diagnostische Erhebung wird als abnorm oder pathologisch bewertet, obwohl der tatsächliche Zustand physiologisch ist. Falsch-positive Bewertung bedeutet Fehlertyp I. Wird umgekehrt der Befund als physiologisch gedeutet, obwohl er tatsächlich als pathologisch zu interpretieren wäre, so entspricht die falsch-negative Bewertung dem Fehlertyp II. Ein wichtiges Ziel klinischer Stu-

dien ist es auch, die mutmaßliche Größe dieser beiden Fehler abzuschätzen.

Die dritte Stufe einer diagnostischen Studie besteht in einer Cost/Benefit-Analyse. Für therapeutische Entscheidungen haben Pauker und Kassirer in einer grundlegenden Arbeit die Berechnung eines „Therapeutic Threshold“ empfohlen (13). Ihre Überlegungen basieren auf dem Einsatz von Entscheidungs-bäumen mit Entscheidungs- und Wahrscheinlichkeits-Knoten. Der Entscheidungsbaum beschreibt alle verfügbaren Aktionen und alle Konsequenzen, die jede Aktion haben kann.

Abb. 4 zeigt einen einfachen Entscheidungsbaum. An seinem Entscheidungsknoten wird festgelegt, ob die Therapie anzuwenden oder nicht anzuwenden ist. Die darauffolgenden Zufallsknoten beziffern die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient an einer Krankheit leidet oder nicht leidet. Die vier möglichen Resultate werden durch die Endzweige des Baumes dargestellt. Beim obersten ist an-

genommen, der Patient leide an der Krankheit und kann erfolgreich behandelt werden; der zweite Ast bedeutet, daß der Patient nicht an der Krankheit leidet, aber fälschlich behandelt wird; beim dritten Ast leidet der Patient nicht an der Krankheit und wird nicht behandelt; der unterste Ast bedeutet, daß der Patient an der Krankheit leidet, aber fälschlicherweise nicht behandelt wird. Jedes dieser vier möglichen „Outcomes“ hat einen bestimmten Wert, eine „Utility“, die in verschiedenen Einheiten ausgedrückt werden kann, z. B. als Lebenserwartung, Freiheit von Schmerz, monetärem Wert oder auch arbiträren Einheiten. Wenn die numerischen Werte aller Wahrscheinlichkeiten und Nützlichkeiten jedes Zweiges bekannt sind, so kann ihr möglicher Wert, der „Expected Value“ (EV), berechnet werden. Er stellt jeweils die Summe der Produkte aus Wahrscheinlichkeit mal Nützlichkeitswert jeder einzelnen Verzweigung dar. Beim hier dargestellten Entscheidungsbaum ergeben sich zwei Expected Values, bei Entscheidungs-bäumen mit mehr Verzweigungen würden

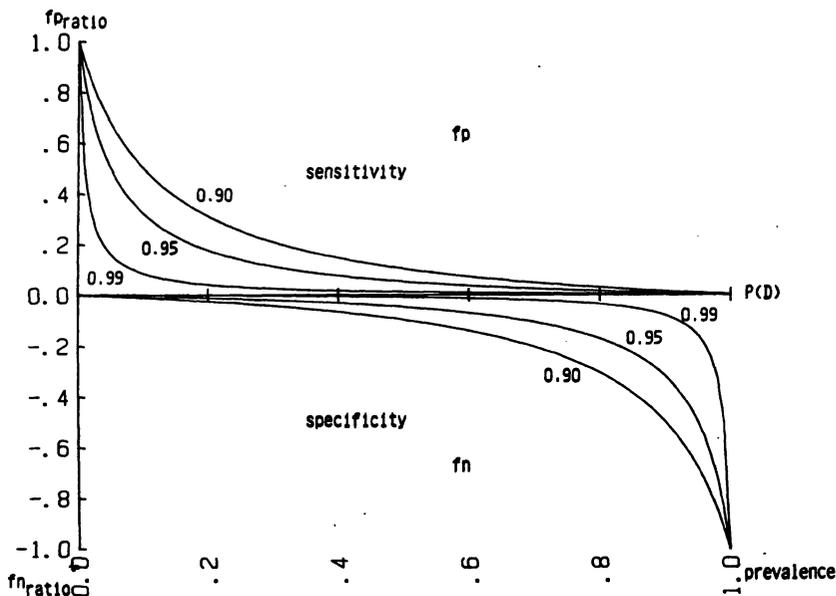


Abb.3: Anteil der falsch-positiven (fp) und falsch-negativen (fn) in Abhängigkeit von der Prävalenz, wobei Sensitivität und Spezifität jeweils zu 0,99, 0,95 und 0,90 angenommen sind

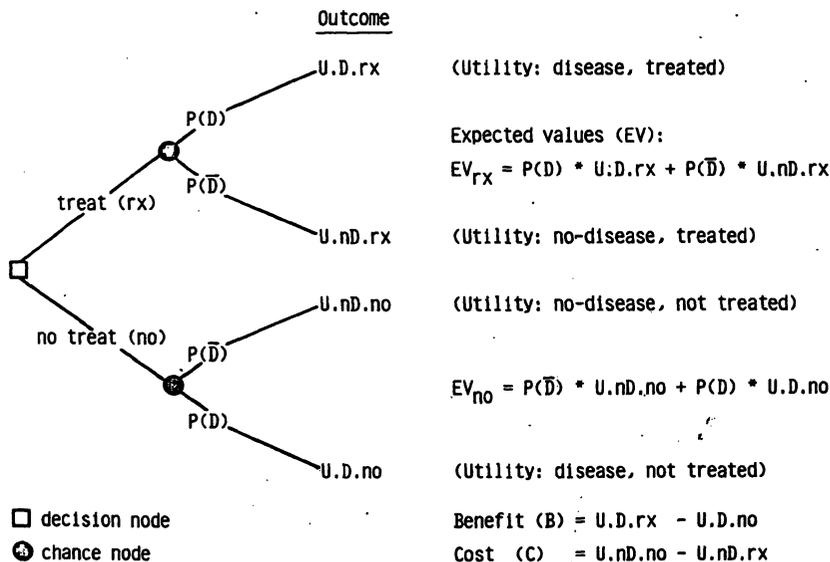


Abb.4: □ Entscheidungsknoten, ● Zufallsknoten, rx = Behandlung, no = keine Behandlung, P(D) = Wahrscheinlichkeit für Krankheit, P(D-bar) = Wahrscheinlichkeit für Nicht-Krankheit

entsprechend mehr Expected Values resultieren. Die vier Outcomes erlauben auch die Berechnung von Benefit (B) und Cost (C) jeder einzelnen Aktion. Benefit stellt die Differenz dar zwischen Nützlichkeit der adäquaten Behandlung des Kranken und dem Schaden einer nicht erfolgten Behandlung des Kranken. Umgekehrt errechnen sich Costs als Differenz zwischen der Nützlichkeit der Nicht-Behandlung des Gesunden und der Schädlichkeit der Therapie beim Gesunden. Cost/Benefit-Überlegungen können auch graphisch als Utility-Diagramm dargestellt werden.

Abb. 5 zeigt ein solches Diagramm. Die Gerade der Nicht-Behandlung beginnt mit der Nützlichkeit 100 und führt zur Nützlichkeit 0 als Ausdruck der Nicht-Behandlung des Kranken. Die Behandlungsgerade führt von der fälschlichen Behandlung des Nicht-Kranken, die 60 entspricht, zur Nützlichkeit 80, welche die indizierte Behandlung des Kranken repräsentiert. Aus den Utilities errechnen sich Costs zu 40 und Benefit zu 80. Die beiden Geraden schneiden sich am „Decision Threshold“, der bei diesen angenommenen Utilities 0,33 entspricht. Dies bedeutet: bei einer Prätest-Wahrscheinlichkeit < 0,33 wird keine Behandlung durchgeführt, bei einer Prätest-Wahrscheinlichkeit von > 0,33 setzt die Behandlung ein. Dieses Konzept kann durch die Einführung eines diagnostischen Tests erweitert werden (14) (Abb. 6). Bei gleichen Utilities wird ein hypothetischer Test eingesetzt, der eine Sensitivität von 0,9 und eine Spezifität von 0,8 hat. Der diagnostische Test entspricht der „Test-Geraden“, die von

Punkt \$ zu Punkt £ führt. Ihre Positionen können nach den in der Abbildung angegebenen Algorithmen berechnet werden. Die Test-Gerade schneidet die Nicht-Behandlungs-Gerade am „Threshold of Test“ (ThT) und die Behandlungs-Gerade am „Threshold of Treatment“ (Thrx). Auch die Algorithmen zur Berechnung dieser Thresholds sind in der Abbildung wiedergegeben. Die optimale Strategie ist: Kein Test und keine Behandlung erfolgen bis zum Punkt ThTest, d.h. bei diesem Modell bis zur Prätest-Wahrscheinlichkeit 0,11. Bei größeren Prätest-Wahrscheinlichkeiten bis zur Schwelle Thrx = 0,78 wird der Test durchgeführt, sein Ausfall entscheidet, ob behandelt wird oder nicht. Bei größeren Prätest-Wahrscheinlichkeiten erfolgt die Behandlung sofort, ein Testresultat wird nicht abgewartet.

Der ideale Test, bei dem Spezifität und Sensitivität 1,0 betragen, beginnt beim Punkt „keine Krankheit, keine Behandlung“ und endigt bei „Behandlung der Krankheit“. Nicht ideale Testeigenschaften in Bezug auf Sensitivität und/oder Spezifität verschieben die Testgerade nach unten. Auch das Risiko des Tests ist unabhängig von der Prätest-Wahrscheinlichkeit, d.h. es schränkt die Testanwendung über den gesamten Bereich der Prätest-Wahrscheinlichkeiten in gleicher Weise ein. Dies bedeutet, daß die Testgerade mit zunehmendem Testrisiko parallel nach unten verschoben wird. Damit rücken aber auch Testschwelle und Behandlungsschwelle immer näher zusammen, bis der Test wertlos ist. Diese obere Grenze des Testrisikos (U. L. RT) ist einerseits abhängig von Sensiti-

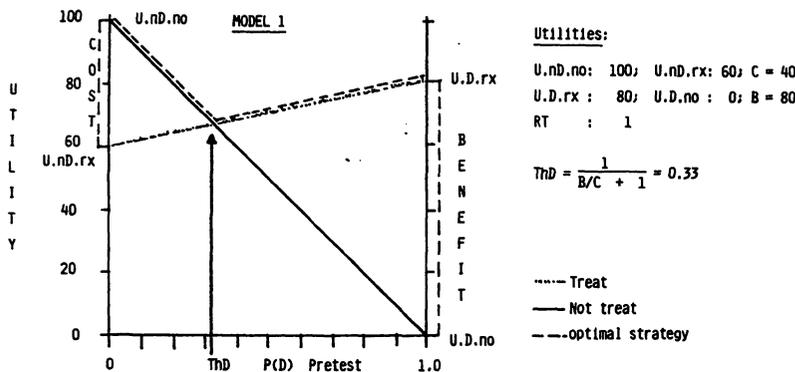


Abb. 5: Utility-Diagramm, ThD = Decision Threshold, C = Cost, B = Benefit, die übrigen Symbole entsprechen Abb. 4

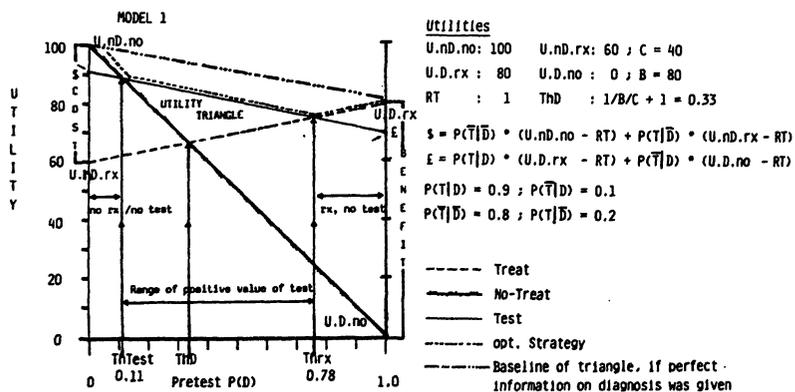


Abb. 6: Utility-Diagramm, wie Abb. 5, jedoch ist zusätzlich eine Test-Gerade eingefügt (näheres siehe Text)

$$ThTest = \frac{[P(\bar{T}|\bar{D}) \cdot C] + RT}{[P(\bar{T}|\bar{D}) \cdot C] + [P(T|\bar{D}) \cdot B]} ; Thrx = \frac{[P(T|D) \cdot C] - RT}{[P(T|D) \cdot C] + [P(\bar{T}|D) \cdot B]}$$

$$U.L.RT = \frac{[P(T|D) - P(\bar{T}|\bar{D})] \cdot B}{B/C + 1} = \frac{[P(T|D) - P(\bar{T}|\bar{D})] \cdot C}{C/B + 1}$$

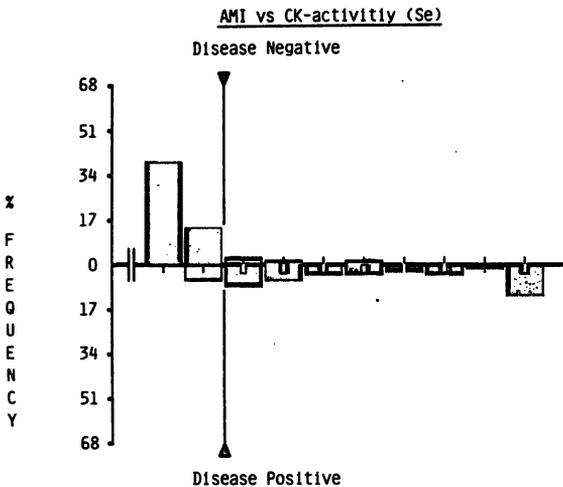
vität und/oder Spezifität, andererseits von Benefit und Cost. Der zur Berechnung erforderliche Algorithmus ist in Abb. 6 wiedergegeben.

In der Praxis bedeutet dies: Wenn das Testrisiko niedrig ist, können auch eingeschränkte Zuverlässigkeits-Kriterien des Tests toleriert werden. Ist das Testrisiko dagegen hoch (etwa bei Gewebentnahmen oder Anwendung ionisierender Strahlen), dann kann nur ein Test mit hoher diagnostischer Zuverlässigkeit verantwortet werden.

Das von der Testgeraden, der Behandlungsgeraden und der Nicht-Behandlungsgeraden gebildete Dreieck, das „Utility Triangle“, entspricht dem informativen Wert des Tests im Vergleich zur bevorzugten Behandlungsstrategie. Die Berechnung der Fläche des Utility Triangle erfordert einen etwas aufwendigen Algorithmus, ist aber mit modernen Rechnern leicht möglich. Bei perfekter Information durch den Test, d.h. Sensitivität und Spezifität gleich 1,0, Testrisiko gleich 0 und maximalem Benefit und Costs jeweils gleich 100, hätte die Fläche dieses Dreiecks einen numerischen Wert von 25. Je niedriger Cost und Benefit, je höher das Testrisiko und je kleiner die Sensitivität und

Spezifität, desto kleiner ist der erreichbare Informationsgewinn durch den diagnostischen Test.

Wie wesentlich die Abschätzung der Utilities für die Beurteilung der Testindikation ist, sei an einer unlängst publizierten Studie (15) demonstriert (Abb. 7): Bei 300 Männern mit dem klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes wurde die Creatinkinase-Aktivität 10 bis 20 Std. nach dem Einsetzen der akuten Symptome bestimmt. Das Histogramm zeigt die Verteilung der erhaltenen Werte, aufgesplittet in 10 Testklassen. Das untere Feld präsentiert die 132 Patienten, bei denen der Infarkt durch den klinischen Verlauf, das EKG, den Ultraschall usw. verifiziert worden war. Im oberen Feld ist die Verteilung der Referenzpopulation dargestellt, d.h. jene Patienten mit gleich großem klinischen Verdacht auf einen Myokardinfarkt, der aber mit den gleichen Methoden ausgeschlossen werden konnte. Das Referenzkollektiv besetzt die Klassen 1–9, die Infarktpatienten die Klassen 1–10, mit anderen Worten: beide Kollektive überlappen sich nahezu vollständig. Die wirksamste Trennung der beiden Gruppen wird bei einer Diskrimina-



Cut off-point: 400

Sensitivity: 0.86

Specificity: 0.92

x-axis = test scores

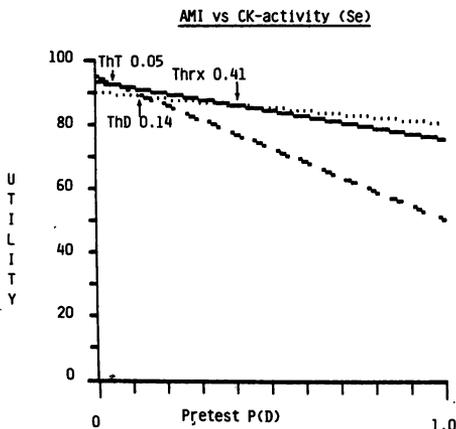
Serum CK (U/l)

Left end: 0 - 199

Right end: 1800 - 2000

Abb. 7: Verteilung der CK-Aktivitäten im Serum von 132 Patienten mit gesichertem Myokardinfarkt (oben) und 168 Patienten, bei denen ein Infarkt ausgeschlossen werden konnte (unten)

Database from W. Gerhardt & H. Keller
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 46 Suppl. 181 (1986)



Test: Serum CK

Utilities "objective" Assessment

U.nd.no: 95 U.nd.rx: 90 C = 5

U.D.rx: 80 U.D.no: 50 B = 30

RT: 1

Cut off-point: 400

Sensitivity: 0.86

Specificity: 0.92

— Test
..... Treat
--- No-Treat

Abb. 8: Utility-Diagramm, basierend auf den Daten von Abb. 7 unter Annahme „objektiver“ Utilities

Database from W. Gerhardt & H. Keller
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 46, Suppl. 181 (1986)

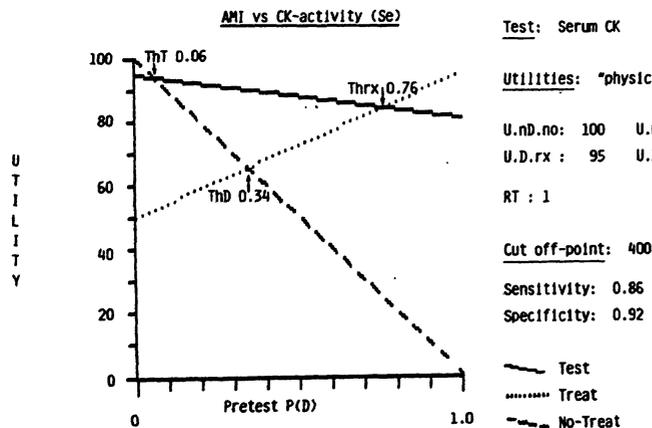
torposition von 400 U/l erreicht, wobei die Sensitivität 0,86, die Spezifität 0,92 beträgt.

Wir nehmen nun an, es handle sich um einen 60jährigen Patienten, für den 5 Utilities möglichst objektiv festgelegt werden (16):

1. Bei einem 60jährigen Mann ohne Infarkt und ohne Behandlung werden die nächsten 5 Jahre mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% überlebt.
2. Die Chancen, daß ein 60jähriger einen Myokardinfarkt ohne Behandlung überlebt, ist schwieriger abzuschätzen (17). Die meisten Autoren unterscheiden heute zwischen high risk und low risk-Patienten (18, 19). Hier sei angenommen, die Überlebenschancen seien mit 50% korrekt beziffert.
3. Die Chance, einen Myokardinfarkt unter optimaler klinischer Behandlung zu überleben, wird in der Literatur heute zwischen 70 und 97% angegeben (20–22). Wir nehmen einen mittleren Wert von 80% an.
4. Am schwierigsten ist die Frage zu beantworten, ob eine nicht-indizierte Therapie die Lebenserwartung des Nicht-Infarkt-Patienten beeinträchtigt. Unter der Annahme, daß keine eingreifende Therapie durchgeführt wird, aber jede Hospitalisation ein gewisses Risiko in sich birgt, das mit 5% zu veranschlagen sei, wird diesem Outcome ein Wert von 90% zugemessen.
5. Das Risiko der Blutentnahme ist gering und wird mit 1% bewertet.

Abb.8 zeigt das Resultat unserer Überlegungen. Der Threshold of Test beträgt 0,05, d. h. der Test ist schon bei niedriger Prätest-Wahrscheinlichkeit angezeigt, jedoch beträgt der Threshold of Treatment nur 0,41.

In einer kardiologischen Notfall-Aufnahmestation, wo die Vermutung für oder gegen Herzinfarkt sehr häufig mit 1:1 geschätzt wird, würde dies bedeuten, daß bei diesen Patienten die spezifische Therapie ohne vorherige CK-Bestimmung angezeigt ist. Darüber hinaus zeigt die Abbildung, daß die Nützlichkeit der CK-Bestimmung für die Diagnose des Myokardinfarkts sehr niedrig ist, denn die Fläche des Utility Triangle beträgt nur 0,45. Reflektiert dieser niedrige Wert die Meinung verschiedener Autoren, wonach die Bestimmung der CK-Aktivität in einer kardiologischen Station bei vermutetem Myokardinfarkt nutzlos ist, während andere Kriterien den Myokardinfarkt weit sicherer ausschließen (23–25)?



Database from W. Gerhardt & H. Keller
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 46, Suppl. 181 (1986)

Um diese Frage zu klären, kann ein cut off-point von 200 U/l gewählt werden mit dem Erfolg, daß die Sensitivität auf 0,99 steigt, während die Spezifität auf 0,68 sinkt. Jetzt ist der Threshold of Test 0,08, der Threshold of Treatment ist auf eine Prätest-Wahrscheinlichkeit von 0,94 gestiegen. Die höhere diagnostische Sensitivität führt also zur Empfehlung, daß der Test praktisch in jedem Fall auszuführen ist. Trotzdem ist die Fläche des Utility Triangle unverändert klein, sie beträgt jetzt 0,54. Dieser niedrige Wert der erwarteten klinischen Information steht im Gegensatz zur Meinung der meisten Kardiologen, welche die Nützlichkeit der CK und anderer Herzenzyme zur Diagnose und Therapiekontrolle des Myokardinfarkts nicht in Frage stellen (26, 27).

Deshalb soll der objektiven Abschätzung der Utilities eine neue subjektive Abschätzung aus der Sicht des behandelnden Kardiologen gegenübergestellt werden:

1. Das beste Resultat bedeutet keinen Myokardinfarkt und keine Therapie, es wird mit 100 veranschlagt ohne Alterskorrekturen.
2. Die nicht indizierte Behandlung eines Patienten ohne Myokardinfarkt, d. h. eine falsch-positive Diagnose macht die ärztlich diagnostische Kompetenz zweifelhaft und wird deshalb nur mit 50% veranschlagt.
3. Die richtige Diagnose und die anschließende korrekte Behandlung ist in jedem Fall für den Arzt ein gutes Resultat und wird deshalb mit 95% bewertet.
4. Einen Herzinfarkt nicht zu erkennen und deshalb keine Behandlung zu veranlassen ist ein Kunstfehler, das schlechtest-denkbare Resultat, und wird deshalb mit 0 bewertet.
5. Das Testrisiko bleibt bei 1%.

Abb.9 zeigt das Resultat dieser Überlegungen: Der Threshold of Test liegt jetzt bei 0,05, der Threshold of Treatment bei 0,76. Am eindrucklichsten ist die Vergrößerung der Fläche des Utility Triangle, die nun 9 beträgt.

Aus der Perspektive des Kardiologen ist also die CK-Bestimmung ein Test von hoher Nützlichkeit, um einen frischen Myokardinfarkt zu sichern oder auszuschließen. Das Mißverhältnis zwischen der objektiven und der subjektiven Abschätzung basiert auf der Tatsache, daß statistische Daten für den einzelnen Patienten oft irrelevant sind. Nicht seine statistisch ermittelte Lebenserwartung ist für den 60jährigen essentiell, sondern allein sein per-

Abb.9: Utility-Diagramm, wie Abb.8, jedoch unter Annahme von „subjektiven“ Utilities aus der Sicht des behandelnden Arztes

sönliches Schicksal, das mit den statistischen Daten keineswegs übereinstimmen muß.

Cost/Benefit-Analysen fassen die technischen Qualitäten und die diagnostischen Charakteristika eines diagnostischen Verfahrens zusammen und berücksichtigen zugleich die Konsequenzen, die ein Testresultat haben kann. Ziel der Cost/Benefit-Analysen ist es, optimale diagnostische und therapeutische Strategien zu entwickeln. Dieses Vorgehen entspricht zwei Ästen eines Entscheidungsbaumes, die sich in einer gemeinsamen Wurzel zusammenfinden (Abb. 10). Der Ast „Test“ beginnt mit der Frage, ob für die zur Diskussion stehende Krankheit ein geeignetes diagnostisches Verfahren zur Verfügung steht. Wenn dies zutrifft, gilt die nächste Frage den analytischen Kennzahlen. Sie müssen auf jeden Fall bekannt sein, um die dritte Frage beantworten zu können, ob nämlich die diagnostische Validität für das gestellte Problem ausreichend ist. Trifft dies zu, so gilt die letzte Frage dieses Astes der Prätest-Wahrscheinlichkeit. Es wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, daß es einen Grenzwert gibt, dessen Unterschreiten das diagnostische Verfahren sinnlos macht.

Auf der anderen Seite beginnt der Ast „Therapie“ mit der Frage, ob der Verlauf ohne Therapie so ungünstig ist, daß eine ärztliche Intervention indiziert ist, denn banale Erkrankungen bedürfen weder einer Diagnose noch einer Therapie. Trifft dies zu, so gilt die nächste Frage dem Sinn der Therapie. Mit anderen Worten, ob der Patient ohne die zur Diskussion stehende Krankheit eine hinreichende Lebenserwartung, Lebensqualität usw. zu erwarten hat. Bei einem hochbetagten, halbseitengelähmten Patienten wäre z.B. eine differenzierte Schilddrüsendiagnostik kaum noch indiziert.

Die nächste Frage gilt der verfügbaren „Behandlung“. Dabei kann es sich um eine medikamentöse oder chirurgische Intervention handeln, aber auch prophylaktische Maßnahmen, etwa das Vermeiden bestimmter Arzneimittel, Lebensmittel etc., können als Therapie gelten. Entscheidend ist, daß die Therapie einen positiven Effekt im Hinblick auf die zur Diskussion stehende Krankheit hat. Die nächste Frage gilt dem Risiko der nicht-indizierten Therapie, das aus einer Fehldiagnose resultieren kann.

Dieses Risiko muß naturgemäß in einem erträglichen Verhältnis zur vermuteten Krankheit stehen.

Beide Äste münden schließlich in der Frage nach dem „Risiko des Tests“. Diese Frage ist besonders dann wichtig, wenn es sich um invasive Tests handelt, die ein quantifizierbares Risiko für den Patienten darstellen. Wenn alle 14 Fragen mit ja beantwortet werden können, so ist der Test angezeigt, das daraus resultierende Benefit kommt Patient und Arzt zugute. Wird jedoch auch nur eine Frage mit nein beantwortet, so ist – mindestens im Augenblick – der diagnostische Test nicht angezeigt, auf seine Durchführung wird verzichtet und dadurch überflüssige Kosten eingespart.

Rationale, auf den geschilderten Voraussetzungen basierende diagnostische Studien sind in der Literatur nur vereinzelt publiziert. Dies führt zu einem Dilemma, das Pauker und Kassirer mit folgendem Statement beschreiben (28):

“... diagnostic tests are expensive, and they are frequently used excessively and inappropriately ... doctors often use newly developed tests long before all the benefits, risks and errors of the studies are recognized ... Patients want to know why their doctors order so many tests and why the tests account for such a large fraction of their medical bills ...”.

Rational geplante, korrekt durchgeführte und sachverständig interpretierte diagnostische Studien, könnten dieses Dilemma schlagartig beseitigen.

Zusammenfassung

Ziel diagnostischer Studien ist es, die Voraussetzungen für die Indikation einer oder mehrerer diagnostischer Maßnahmen zu definieren und den möglichen Informationsgewinn zu quantifizieren, der bei indizierter Anwendung dieser Maßnahmen resultieren kann. Dazu müssen in einer diagnostischen Studie die technische Leistungsfähigkeit, die diagnostische Wertigkeit und das Cost/Benefit-Verhältnis des zu prüfenden Verfahrens bei der zur Diskussion stehenden Krankheit eruiert werden. An verschiedenen Modellen und der CK-Aktivitätsbestimmung

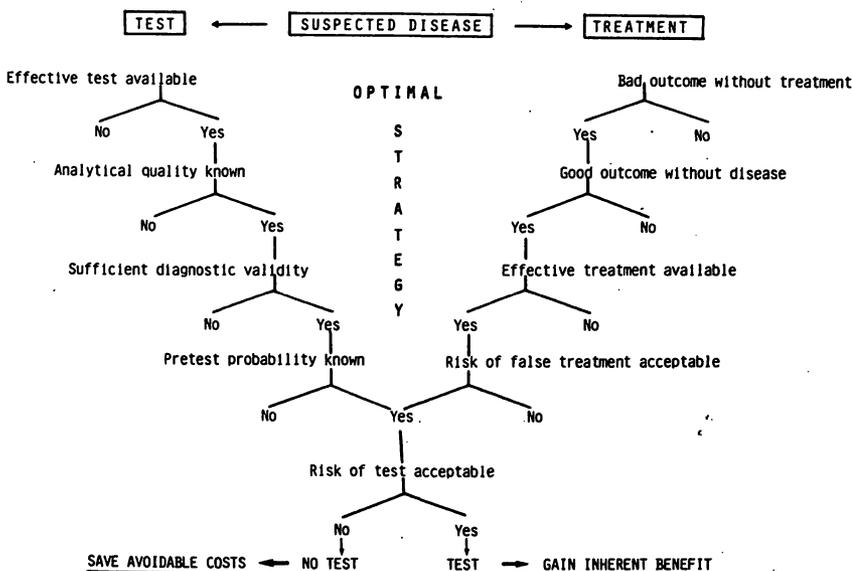


Abb. 10: Entwicklung einer optimalen Diagnose/Behandlungs-Strategie mittels Cost/Benefit-Analyse

zur Diagnose des Myokardinfarkts wird gezeigt, welchen Einfluß die Test-Charakteristika und die Bewertung der Utilities auf die optimale diagnostische Strategie haben können.

Schrifttum:

1. VOGEL, H. R. (Ed.): Effizienz und Effektivität medizinischer Diagnostik. G. Fischer Verlag, Stuttgart 1985 (dort auch weitere Literatur).
2. KELLER, H., GESSNER, U.: Die logischen Grundlagen der Laboratoriumsdiagnostik. Schweiz. Med. Wschr. 112, 914-926 (1982).
3. CARD, W. I., GOOD, J. J.: Logical foundations of medicine. Brit. Med. J. 277, 718-720 (1971).
4. GROSS, R., FISCHER, R.: Diagnosen am Beispiel einer medizinischen Klinik. Diagnostik 13, 113-116 (1980).
5. STAMM, D.: Der analytische Teilschritt und seine Zuverlässigkeit. In GREILING, H. und GRESSNER, A. M. (eds.) Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart 1987.
6. WISSER, H.: Der präanalytische Teilschritt. In GREILING, H. und GRESSNER, A. M. (eds.) Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart 1987.
7. GRÄSBECK, R.: Terminology and biological aspects of reference values. In: BENSON, E. S., RUBIN, M. (eds.) Elsevier, New York 1978.
8. KELLER, H.: Ersetzt die Bestimmung der basalen TSH-Konzentration den TRH-Test? Schweiz. Med. Wschr. 116, 1009-1015 (1986).
9. YERUSHALMY, J.: Statistical problems in assessing methods of medical diagnosis with special reference to X-ray techniques. Pub. Health. Rep. 62, 1432-1449 (1947).
10. GALEN, R. S., GAMBINO, S. R.: Beyond normality. John Wiley & Sons, New York 1975.
11. KELLER, H.: Krankheitsfrüherkennung und Entscheidungsgrenzen von klinisch-chemischen Tests. Mitteilg. DGKC 17, 2-9 (1986).
12. FEINSTEIN, A. R.: Clinical biostatistics. CV Mosby Co., St. Louis 1977.
13. PAUKER, S. G., KASSIRER, J. P.: Therapeutic clinical decision making: a cost-benefit analysis. N. Engl. J. Med. 293, 229-234 (1975).
14. PAUKER, S. G., KASSIRER, J. P.: The threshold approach to clinical decision making. N. Engl. J. Med. 302, 1109-1117 (1980).
15. GERHARDT, W., KELLER, H.: Evaluation of test data from clinical studies. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 46, Suppl. 181 (1986).

16. LURIA, M. H., DEBANNE, S. M., OSMAN, M. I.: Long-term follow-up after recovery from acute myocardial infarction. Arch. Intern. Med. 145, 1592-1595 (1985).
17. PELL, S., FAYERWEATHER, W. E.: Trends in the incidence of myocardial infarction and in associated mortality and morbidity in a large employed population (1957 bis 1983). N. Eng. J. Med. 312, 1005-1011 (1985).
18. WILLERSON, J. T., BUJA, L. M.: Cause and course of acute myocardial infarction. Am. J. Med. 69, 903-914 (1980).
19. PEDERSEN, T. R.: Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on Timolol after acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 313, 1055-1058 (1985).
20. Report of a WHO scientific group, Oliver, M. F., Chairman Sudden cardiac death. WHO technical report series no. 726, Genf (1985).
21. BEAGLEHOLE, R.: Medical management and the decline in mortality from coronary heart disease. Brit. Med. J. 292, 33-35 (1986).
22. GOLDBERG, R. J., GORE, J. M., ALPERT, J. S., DALEN, J. E.: Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). JAMA 255, 2774-2779 (1986).
23. LEE, T. H., COOK, E. F., WEISBERG, M., SARGENT, R. K., WILSON, C., GOLDMAN, L.: Acute chest pain in the emergency room. Arch. Intern. Med. 145, 65-69 (1985).
24. POZEN, M. W., D'AGOSTINO, R. B., SELKER, H. P., SYTKOWSKI, P. A., HOOD, W. B.: A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. N. Engl. J. Med. 310, 1273-1278 (1984).
25. POZEN, M. W., D'AGOSTINO, R. B., MITCHELL, J. B., ROSENFELD, D. M., GUGLIELMIO, J. T., SCHWARTZ, M. L., TEEBAGY, N., VALENTINE, J. M., HOOD, W. B.: The usefulness of a predictive instrument to reduce inappropriate admissions to the coronary care unit. Ann. Intern. Med. 92 (Part 1), 238-242 (1980).
26. WEI, J. Y., MARKIS, J. E., MALAGOLD, M., GROSSMAN, W.: Time course of serum cardiac enzymes after intracoronary thrombolytic therapy. Arch. Intern. Med. 145, 1596-1600 (1985).
27. ROBERTS, R.: Diagnostic assessment of myocardial infarction based on lactate dehydrogenase and creatine kinase isoenzymes. Heart-Lung 10, 486-506 (1981).
28. KASSIRER, J. P., PAUKER, S. G.: Should diagnostic testing be regulated? N. Eng. J. Med. 299, 947-949 (1978).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. H. Keller
 Institut für klinische Chemie
 und Hämatologie des Kantons St. Gallen
 CH-9000 St. Gallen



NEU

Erstmals in der Bundesrepublik-Deutschland.
 Vorgestellt zur Medica

RENIN - RIA

von DIAGNOSTICS Pasteur

- keine konsequente Kühlung erforderlich
- direkte Konzentrationsmessung des aktiven Renin-Moleküls
- IRMA-Technik mit zwei monoklonalen Antikörpern
- Magnettrennung

Fordern Sie Unterlagen an!

Exklusiv Partner für die
 Bundesrepublik Deutschland



Am Zollstock 2
 D-6300 Gießen
 Tel 06 41/26 74
 Tx 4 821 816 lbaev d
 Fax 06 41/2 85 35