

Allgemeine Kriterien zur Bestimmung von Tumormarkern im Labor und Anwendung in der Klinik

General Criteria for Tumor Marker Determination in Laboratory and Clinical Application

R. Lamerz

Med. Klinik II, Klinikum Großhadern, Universität München

Zusammenfassung:

Tumormarker (TM) sind meist nur assoziierte Signalsubstanzen des Tumorgeschehens von Protein-, Lipid- und/oder Kohlenhydrat-Charakter, die in oder auf Tumorzellen vorkommen oder in ihrer Umgebung induziert werden. Ein Großteil von ihnen sind als zirkulierende Antigene im Serum oder anderen Körperflüssigkeiten meßbar, wobei ihre Konzentration als Summe aus Tumormarker-Expression, -Synthese, -Freisetzung, -Katabolismus, -Exkretion sowie der Tumorblutversorgung resultiert und in hohem Maße mit der Entstehung, Ausbreitung und therapiebedingten Tumorverkleinerung korreliert. Ihre Bestimmung ist heute durch hochempfindliche radio- oder enzymimmunologische Tests, Fluoreszenz- oder Lumineszenz-Assays unter Verwendung poly- wie monoklonaler Antikörper möglich. Für die Beurteilung von TM-Verlaufsbestimmungen sind Kenntnisse über Intra- und Inter-Assay-Variation des Tests, über Katabolismus/Ausscheidung des TM und vorübergehende Konzentrations-Änderungen durch akute Therapie-Einwirkung oder unspezifische Beeinflussung (humane Antikörper) von Bedeutung, für die Beurteilung der Brauchbarkeit eines TM die Kennwerte Sensitivität, Spezifität, Prävalenz und positiver/negativer prädiktiver Wert. Nach den potentiellen Aufgaben eines TM eignen sich zirkulierende TM nicht zum Screening oder zur Tumorkalisation, nur bedingt zur Überwachung von Risikogruppen, Stadieneinteilung oder Prognose, im wesentlichen aber in der Nachsorge zur Verlaufskontrolle nach Operation bzw. unter Radio/Chemo-/Hormontherapie, wobei aufgrund ihres Konzentrationsverhaltens im günstigen Fall mit einer Vorzeitigkeit von 1 bis 6 Monaten vor anderen klinischen Verfahren das Tumorverhalten reflektiert wird. Der Einsatz von TM-Bestimmungen ist abhängig von noch therapeutischen Konsequenzen. Die Häufigkeit von TM-Bestimmungen richtet sich nach empfohlenen Nachsorge-Terminen und z. B. nach größeren Therapie-Maßnahmen, Therapiewechsel, erneutem Staging und unklarer Änderung im klinischen Bild.

Schlüsselwörter:

Tumormarker – Tumormarker-Test – Tumormarker-Statistik – Krebsnachsorge

Summary:

Tumor markers (TM) are only tumor-associated probes reflecting tumor development. Being of protein, lipid and/or carbohydrate nature, they are expressed in or on tumor cells or induced in their environment. Most of them are circulating antigens appearing in serum or other body fluids, whose concentration results as sum of tumor marker expression, synthesis, release, catabolism, excretion as well as of tumor blood supply. TM concentration correlates in a high manner with the development, extension and therapy-induced tumor reduction. TM determination is performed by highly sensitive radio- or enzyme immunoassays, fluorescence and luminescence assays by means of poly and/or monoclonal antibodies. An appropriate interpretation of individual serial TM follow-up curves demands knowledge about intra- and inter-assay variation of TM test, the catabolism and excretion mode of TM and about pitfalls of transitory levels changes by acute treatment and unspecific influence of interfering human antibodies; in addition statistical parameters of the target TM (sensitivity, specificity, prevalence, positive/negative predictive value) should be known. According to TM indication, circulating TM are useless for screening and tumor localization, conditionally useful for surveillance of risk groups, staging and prognosis, but essentially useful as adjuncts in the follow-up care of tumor patients after operation or during radio-, chemo- or hormone therapy, where their level fluctuation may anticipate the clinically detectable course of disease by a lead-time from 1 to 6 months. The indication for TM determination depends on therapeutic consequences and the frequency of serial measurements on different follow-up care recommendations, e. g. following extensive treatment, on change of therapy, on new staging and on an unclear alteration in the course of disease.

Keywords:

Tumor marker – tumor marker test – tumor marker statistic – cancer follow-up care

Einleitung

Trotz großer Fortschritte auf dem Gebiet der Therapie maligner Erkrankungen durch eine Verbesserung onkologischer Behandlungsverfahren haben die meisten Tumorerkrankungen nur wenig von ihrer schicksalhaften Bedrohung unserer Patienten verloren. Eine wichtige Möglichkeit zur Verbesserung der Heilungschancen besteht in der frühzeitigen Entdeckung einer Tumorkrankheit in einem möglichst kurablen Stadium und in einer Optimierung der Nachsorge mit dem Ziel einer engeren verlaufsorientierten Therapieanpassung. Neben einer wesentlichen Bereicherung der dafür wichtigen diagnostischen Hilfsmittel durch bildgebende und endoskopische Verfahren haben sich als weiteres Hilfsmittel im Laufe des letzten Jahrzehnts die sogenannten Tumormarker (TM) etabliert.

Darunter werden heute nachweisbare oder meßbare Substanzen verstanden, die auf einen Tumor hinweisen oder zu seiner Charakterisierung, Messung der Ausbreitung und der Therapie-Response beitragen können. Dazu gehören neben den hier behandelten zirkulierenden TM auch morphologisch definierte Marker zur Organdifferenzierung, immunhistologische Marker vor allem gering differenzierter Tumoren (Lymphome, Karzinome, Sarkome, Melanome, Keimzelltumoren), Oberflächenmarker hämatologischer Malignome und biologische Marker genetischer Anomalien (Onkogene u. v. m.) [1, 2, 3, 4].

Definition und Klassifizierung zirkulierender Tumormarker

Zirkulierende Tumormarker sind Substanzen von Protein-, Lipid- und/oder Kohlenhydratcharakter, die als antigenartige Bestandteile in oder auf Tumorzellen vorkommen oder in deren Umgebung induziert werden und die oft als zirkulierende Antigene in Körperflüssigkeiten wie Serum, Aszites, Pleuraexsudat abgegeben werden können. Voraussetzung für die Anerkennung als Tumormarker ist, daß das Antigen in besonderer Weise mit der Entstehung, dem Wachstum und der therapiebedingten Verkleinerung eines Tumors korreliert. Die heute etablierten Tumormarker sind meist nicht nur mit einem einzigen, sondern mit verschiedenen Tumoren und bis zu einem gewissen Grad auch mit benignen Erkrankungen vergesellschaftet. Sie sind weniger tumorspezifische als tumorssoziierte Antigene, die ihrer Herkunft nach z. B. biosynthetisch aberrierende Vorstufen normaler Antigene wie z. B. Blutgruppensubstanzen (CA19-9, CA 50, CA 195), ektopisch gebildete normale Antigene wie z. B. Hormone (HCG, PTH, Calcitonin u. a.), Enzyme (PAP, PSA, NSE, TK, PHI), ontogenetisch alte reaktivierte Antigene wie die onkofetalen Antigene (AFP, CEA), reine hybridomdefinierte Substanzen (CA 15-3, MCA, BCM, CA 549, CA 125, CA 72-4) oder andere (Paraproteine, β_2 -Mikroglobulin, SCC, TG, TPA) darstellen. Einige dieser Antigene wurden schon vor etlichen Jahren mit Hilfe polyklonaler Antikörper entdeckt. Einen wesentlichen Fortschritt jedoch brachte die Einführung der hybridomtechnischen Entwicklung monoklonaler Antikörper mit einer einzigen Epitopspezifität und schier unbegrenzter Reproduzierbarkeit bei gleichbleibender Qualität.

Im Laufe der letzten 10 Jahre hat die Beschäftigung zahlreicher internationaler Forschergruppen mit tumorssoziierten Substanzen zur Entdeckung einer großen Anzahl neuer Antigene und gut definierter monoklonaler Antikörper geführt, deren wissenschaftliche Bedeutung die

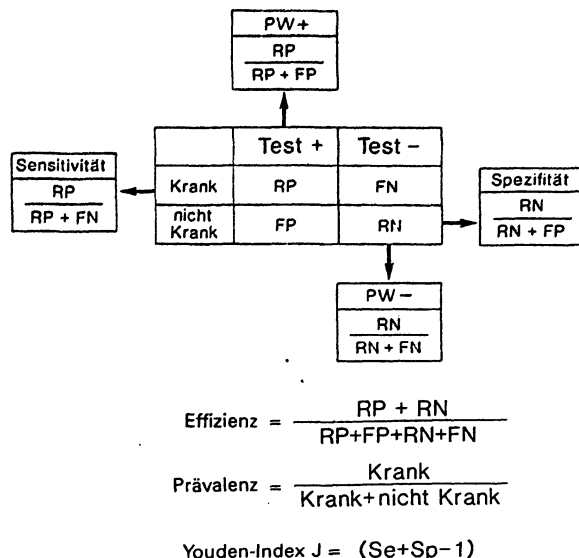


Abb. 1: Einfache statistische Parameter zur Beurteilung von Tumormarker-Tests.

der praktisch-klinischen Bedeutung eher übersteigt. Dies betrifft vor allem die biochemische und cDNA-Strukturaufklärung von CEA und seinen kreuzreagierenden Antigenen als Teil der Immunglobulin-Supergenfamilie [5] und die Entdeckung und Erforschung von sogenannten Muzin-Antigenen als ubiquitärer Bestandteil epithelialer Normal- und Tumorzellen mit mehr gastroenterologischer (CA 19-9, CA-50, CA 195) oder mehr gynäkologischer Ausrichtung als Bestandteil der Milchfettkugelmembran (PEM=polymorphic epithelial mucin, MUC; CA 15-3, MCA, BCM, CA 549, CAM 26/29, TAG12) [6, 7]. Andererseits hat die Vielfalt dieser neuen Antigen-Namen trotz ihrer weitgehenden Identität und überlappenden Sensitivitätsmuster bei der praktisch-klinischen Anwendung zu großer Verwirrung und auch kritischer Ablehnung geführt.

Statistische Prüfkriterien von Tumormarkern

Allen Tumormarkern gemeinsam sind einige wichtige Kriterien, die für die klinische Brauchbarkeit zu fordern sind:

1. eine zuverlässige quantitativ meßbare Unterscheidung niedrig-normaler Markerkonzentration bei gesunden Personen gegenüber erhöhten Konzentrationen bei einem Großteil von Patienten mit malignen Erkrankungen und – wenn überhaupt – eine gute Unterscheidung dieses Kollektivs gegenüber deutlich niedrigeren Konzentrationen bei Patienten mit entsprechenden benignen Erkrankungen.

2. Tumormarker sollen eine hohe Sensitivität aufweisen. Darunter versteht man den Prozentsatz der mit dem Test richtig-positiv erkannten Kranken, d. h. eine niedrige Rate von falsch-negativen Ergebnissen. Nach der einfachen Verteilung von Kranken und Nicht-Kranken über ein positives und negatives Testergebnis in einer Vierfeldertafel (Abb. 1) ist die Sensitivität der Quotienten aus richtig-positiven und allen Kranken. Die Sensitivität eines Tumormarkers liegt für alle etablierten TM im Frühstadium einer Tumorerkrankung im niedrigen Bereich zwischen 10 bis maximal 30 % und sollte für einen Zielmarker bei ma-

nifester Erkrankung bei über 50 % liegen, bei metastasierender Erkrankung für die besten Marker bei 70–90 %. Sensitivitätsangaben verschiedener Untersucher über einen TM sind variabel und abhängig von der Selektion der Tumorstadien (frühe oder metastatische Fälle), was zum besseren Vergleich grafisch korrigiert werden kann [8].

3. Das dritte Kriterium eines TM-Tests stellt eine hohe Spezifität dar, d. h., ein TM-Test sollte einen hohen Prozentsatz der mit dem Test richtig-negativ erkannten Nicht-Kranken/Gesunden ausschließen und damit eine möglichst geringe Rate falsch-positiver Ergebnisse aufweisen. Eine gegenläufige Beeinflussung zwischen den beiden Kenngrößen Sensitivität und Spezifität ist durch Verschiebung der Entscheidungsgrenze (Cut-off) eines TM-Tests möglich: durch Erhöhung der Entscheidungsgrenze zwischen normalem und pathologischem Ergebnis erhöht sich die Spezifität auf Kosten der Sensitivität und umgekehrt. Im allgemeinen wird heute für einen TM-Test eine Spezifität gegenüber einem gesunden Referenzkollektiv von 95 % gefordert, d. h., der Cut-off des Tests wird so gewählt, daß 95 % des Gesunden-Kollektivs unterhalb des Grenzwertes liegen. Bei allen etablierten TM kommt es bei konstantem Normschwellenwert in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Abnahme der Spezifität, wenn als Referenzkollektiv statt gesunder Probanden Patienten mit differentialdiagnostisch abzugrenzenden benignen Erkrankungen (z. B. von Leber, Pankreas, Darm) verwandt werden. Dabei kann die Spezifität auf bis unter 80 % sinken. Diese Spezifitäts-Einbuße ist besonders ausgeprägt z. B. bei sogenannten Proliferationsantigenen wie z. B. TPA und auffallend gering beim TM CA 72-4.

4. Ausgehend von der Vierfeldertafel mit der Aufteilung zwischen positivem und negativem Testergebnis für zwei Kollektive von Kranken und Nicht-Kranken, ist eine vernetzte Betrachtungsweise beider Kollektive viel bedeutsamer als Sensitivität und Spezifität: Entscheidender als die Frage nach dem Anteil der Testpositiven an einer Erkrankung ist die nach dem Anteil der Erkrankten an einem positiven Test. Diese Beziehung wird als positiv-prädiktiver Wert (pW+) bzw. als Vorhersage- oder Posttest-Wahrscheinlichkeit bezeichnet und stellt den Quotienten aus den richtig-positiven durch alle Positiven (richtig-positiv + falsch-positiv Testpersonen) dar. Dementsprechend ist der negativ-prädiktive Wert (pW-) eines Tests die Ausschluß-Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung durch einen negativen Test, d. h. der Quotient aus richtig-negativen durch alle negativen (richtig-negativ + falsch-negativ)

Testpersonen. Die Würdigung einer Posttest-Wahrscheinlichkeit ist jedoch nur möglich bei Wissen um die Vortest- oder a priori-Wahrscheinlichkeit oder Prävalenz (Pr) einer Studie, d. h. dem Verhältnis der im Gesamtkollektiv vorhandenen Kranken zu den Nicht-Kranken (Gesunde bzw. Vergleichskollektiv). Ein pW+ ist deshalb nur bedeutsam, wenn er um ein Beträchtliches (z. B. > 20 %) über der Prävalenz liegt; entsprechend ist ein pW- nur bedeutsam, wenn er um mindestens 20 % über der Differenz 100-Pr liegt. Dies wird auch durch ein Indexpaar ausgedrückt [9].

5. Zwei weitere nützliche Parameter sind die Genauigkeit (accuracy, efficiency), die den Quotienten aus der Summe von richtig-Positiven und richtig-Negativen und dem Gesamtkollektiv darstellt und der Effizienz eines Tests entspricht, sowie der Youden-Index (J), der ebenfalls ein Maß für die richtige Zuordnung von Kranken und Nicht-Kranken durch einen Test darstellt und der Summe aus Sensitivität + Spezifität – 1 entspricht [10]. Sein Wert schwankt zwischen 0 (wertloser Test) bis 1 (nur richtig-Positive und richtig-Negative). Auf weitere statistische Indizes und wahrscheinlichkeits-theoretische Überlegungen über diagnostische Tests sei verwiesen [11, 12].

Grafische Darstellung statistischer Parameter

Neben der einfachen Verwendung von Vierfeldertafeln zur Berechnung der vorgestellten Kenngrößen soll auf zwei grafische Darstellungsweisen eingegangen werden, die eine kontinuierliche Ablesung wichtiger Kenngrößen gestatten und die Beziehung von Sensitivität und Spezifität besonders deutlich veranschaulichen.

Abbildung 2 zeigt die Darstellung der relativen umgekehrten kumulativen Verteilungsfunktion [13] der Sensitivität des Kranken- und Nicht-Kranken-Kollektivs am Beispiel von Serum-CEA-Werten für Patienten mit Bronchialkarzinom bzw. Mesotheliom [14]. Hier wird für das entsprechende Kollektiv jeder Wert als Symbol an der Stelle seines Abszissen-CEA-Wertes (Horizontale) und des relativen Rangstellenwertes (Ordinate, Senkrechte) eingetragen. Dabei fällt die Kurve von der oberen linken Ecke mit dem kleinsten CEA-Wert links oben allmählich nach rechts unten ab und bildet eine Verteilungskurve der Werte des entsprechenden Kollektivs. Für jede Kurve

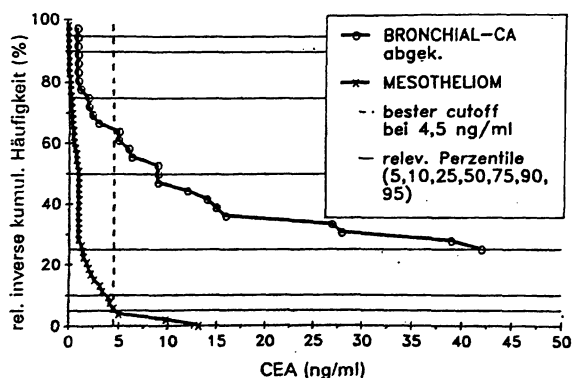


Abb. 2: Relative inverse kumulative Verteilungskurven der Sensitivität von Serum-CEA bei Patienten mit Bronchialkarzinom (n = 38) im Vergleich zum Mesotheliom (n = 53) in Abhängigkeit vom Cut-off.

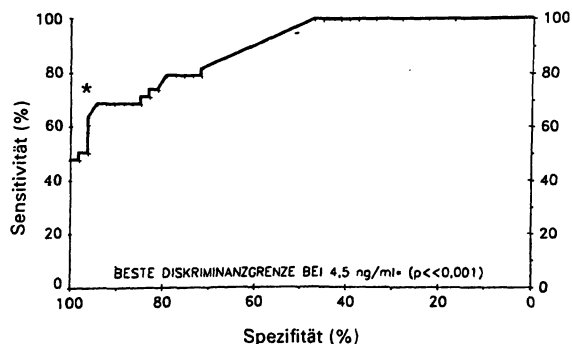


Abb. 3: Sensitivitäts-Spezifitäts-Diagramm (ROC-Kurve) für Serum-CEA bei den Patientenkollektiven mit Bronchialkarzinom (n = 38) und Mesotheliom (n = 53). * = beste Diskriminanzgrenze am Cut-off von 4,5 ng/ml ($p < 0,001$).

kann man an jedem dargestellten Punkt der entsprechenden CEA-Konzentration (Abszissenwert) im Schnittpunkt mit der Ordinate ablesen, wieviel Prozent aller Einzelwerte über diesem Grenzwert des Einzelkollektivs liegen. Aus der Abbildung ist ersichtlich, daß bei einer Sensitivität von 5% für das Mesotheliomkollektiv (untere Kurve bei 4,5 ng/ml, Spezifität = 95%) im Schnittpunkt einer dort gefällten Senkrechten ca. 65% der CEA-Werte des Bronchialkarzinom-Kollektivs über dem Grenzwert liegen. Dies zeigt auch, daß bei einem Kollektiv mit benignen Erkrankungen die Spezifität am normalen Cut-off von 3 ng/ml deutlich niedriger (ca. 85%) liegt als bei Normalpersonen.

Ein besonders elegantes heute vielfach angewandtes Verfahren zur Ermittlung ein optimalen Schwellenwertes (Cut-off) stellt das sogenannte Sensitivitäts-Spezifitäts-Diagramm oder die ROC Kurve (Receiver-Operating-Characteristic-Curve, Abb. 3) dar [15], wobei in der vorgestellten Darstellungsweise in einer einzigen Kurve mit Wölbung in die linke obere Ecke die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für jeden Probanden eines Gesamtkollektivs aus untersuchten Kranken und Nicht-Kranken aufgetragen und durch eine Kurve miteinander verbunden werden. Je weiter bei dieser Darstellungsweise die Kurve in die linke obere Ecke zu liegen kommt, um so höher ist das Diskriminanzvermögen des untersuchten Tests zwischen dem entsprechenden Tumor- und Normalkollektiv, Tumor- und benignem Erkrankungskollektiv oder zwei zu diskriminierenden Tumorkollektiven. Je weiter die Kurve einer Diagonalen von links unten nach rechts oben ähnelt, um so wertloser ist der Test wegen fehlender Diskriminanz. Beim Vergleich zweier oder mehrerer Vergleichsuntersuchungen wiederum ist die weiter nach links oben abweichende Kurve der oder den anderen an Diskriminanz überlegen. Sowohl die Wahl des optimalen Grenzwertes einer Kurve [16] als auch die Untersuchung der Signifikanz zweier oder mehrerer Kurven an einem bedeutsamen Spezifitätspunkt (z. B. 90% oder 95%; Abb. 4) ist mit einem einfachen Verfahren möglich, auf das hier nicht weiter eingegangen werden kann. Ebenso können nach den tabellarisch berechneten Werten für Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktivem Wert für jeden Cut-off-Wert der aufsteigend angeordneten vereinigten Kollektive von Kranken und Nicht-Kranken die Paare Sensitivität/Spezifität bzw. pos./neg. präd. Wert grafisch gegenläufig dargestellt werden (Abb. 5, 6). In gleicher Weise kann durch fortlaufende Bestimmung des Youden-Index und dessen grafische Darstellung der optimale Diskriminanz-Cut-off-Wert ermittelt werden [10, 17].

Technische Kriterien und Störfaktoren für einen Tumormarker-Test

Eine wichtige Forderung an einen Tumormarker-Test ist die nach einer einfachen, standardisierten, reproduzierbaren und kommerziell verfügbaren sowie preiswerten Bestimmungsmethode. Die meisten TM-Tests werden heute mit einer immunoradiometrischen bzw. enzymimmunologischen Methode bestimmt, wobei einer oder auch zwei verschiedene monoklonale Antikörper an eine feste Phase (Röhrchenwand, Spirale, Kugel) fixiert sind, in der Inkubationsphase den Standard- oder Analysen-Marker binden und anschließend von einem frei zirkulierenden Detektor-Antikörper (jod- oder enzymmarkiert) erfaßt werden. Dabei ist die gemessene Radioaktivität oder Farbtintensität der gebundenen TM-Konzentration direkt proportional. Inkubationszeiten von 1–3 Stunden und Zwi-

schenwaschschritte variieren, insgesamt benötigen die meisten modernen Tests nur noch wenige Stunden bis zum Meßergebnis. Auf neue Verfahren wie automatisierte Massenbestimmungsmethoden, auf Fluoreszenz- und Biolumineszenztests mit z. T. größerer Empfindlich-

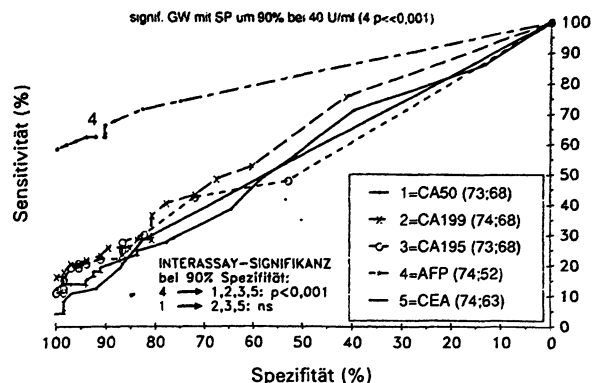


Abb. 4: Vergleichende Sensitivitäts-Spezifitäts-Diagramme der Serumwerte von CA 50 (1), CA 19-9 (2), CA 195 (3), AFP (4) und CEA (5) bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (n = 73/74) versus Patienten mit benignen Lebererkrankungen (n = 68/63/52). Interassay-Signifikanz-Messung bei einer Spezifität von 90%, die nur AFP als brauchbaren Tumormarker ausweist (Cut-off: 40 U/ml; p < 0,001).

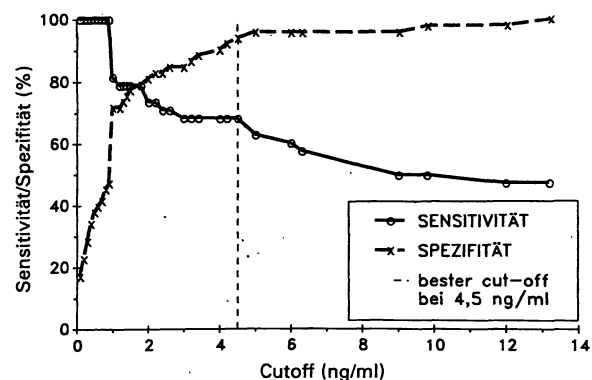


Abb. 5: Sensitivitäts- und Spezifitäts-Diagramm von Serum-CEA bei Patienten mit Bronchialkarzinom (n = 38) versus Mesotheliom (n = 53) in Abhängigkeit vom Cut-off.

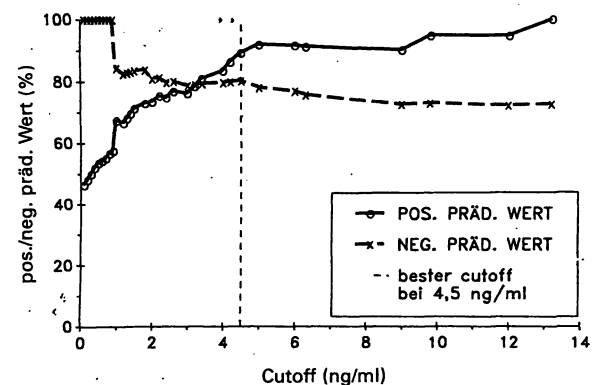


Abb. 6: Diagramm der positiv und negativ prädiktiven Werte von Serum-CEA bei Patienten mit Bronchialkarzinom (n = 38) versus Mesotheliom (n = 53) in Abhängigkeit vom Cutoff (Prävalenz = 42%).

keit und niedrigeren Intra-(1–3%) wie Inter-Assay-(3–5%)-Variationen sei hingewiesen.

Ein aus verschiedenen Gründen noch nicht einwandfrei gelöstes Problem ist trotz z. T. erstaunlich niedrigen Werten für Intra- und Inter-Assay-Variation von <5% bzw. <10% eine mangelnde Standardisierung der TM-Meßeinheiten, die z. B. bei CEA-Testen verschiedener Hersteller stark variieren können, obwohl alle heute verfügbaren Tests relativ spezifisch CEA messen und obwohl ein WHO-Standard heute verfügbar ist [18]. Bei CEA wie bei anderen TM gilt deshalb nach wie vor die Empfehlung, daß man vor allem bei Verlaufsbestimmungen die Bestimmung immer mit dem gleichen Test (Hersteller-Angabe) und nach Möglichkeit im gleichen Labor durchführen lassen sollte, damit durch testspezifische und labortechnische Gründe auftretende Spiegelschwankungen soweit wie möglich ausgeschlossen sind. Weiterhin wäre es wünschenswert, die letzte Patientenserum-Probe als beste Kontrolle der neuen Serumprobe zu verwenden.

An weiteren Möglichkeiten von Fehlbestimmungen seien genannt Serumabnahme-Bedingungen (nüchtern, baldige Zentrifugation, schneller Versand ins Labor, genaue Beschriftung und Information) und Laborbedingungen (Beachtung der Testhersteller-Vorschriften, richtige Verdünnung und Korrektur), ferner Beeinträchtigungen durch humane Antikörper gegen Tierproteine bei Frischzelltherapierten [19] oder nach Applikation monoklonaler Antikörper [20, 21, 22] sowie Beachtung der Lewis-Blutgruppe bei CA 19-9-Bestimmungen.

Biologische Kriterien für einen Tumormarker-Test

Die zu einem bestimmten Zeitpunkt im Serum eines Tumorpatienten gemessene TM-Konzentration steht in Beziehung zur Tumormasse und -ausbreitung sowie der Tumorbloodversorgung. Es ist die Resultante aus der in allen oder nur einem Teil von Tumorzellen vorhandenen TM-Expression, -Synthese, -Freisetzung und dem im Organismus stattfindenden TM-Katabolismus sowie der Exkretion. Störungen oder Beschränkungen einer dieser Faktoren führen deshalb zu einem deutlichen Mißverhältnis zwischen TM-Konzentration und Tumor. Selbst in Ziel-tumoren werden TM wegen der Heterogenität eines Tumors nur partiell exprimiert (z. B. CA 19-9 in einem kolorektalen Tumor), zwar exprimiert, aber nicht freigesetzt (z. B. CEA in Mammakarzinomen) oder gelangen wegen mangelhafter Tumorbloodversorgung nur ungenügend in den Kreislauf, wo sie u. U. schneller katabolisiert und eliminiert werden.

Gerade für Verlaufsbestimmungen sind tumorwachstums-unabhängige TM-Konzentrationsänderungen durch Störungen des TM-Katabolismus oder der Elimination (z. B. Leber-, Niereninsuffizienz), ferner durch akute Therapie-Einwirkung (Operation: Manipulation am Tumor; Radiotherapie/Chemotherapie wie z. B. 5-FU: Tumorlysis-Syndrom) sowie präfinal (Leberversagen, massive Tumorzellnekrose) zu beachten.

Potentielle versus realisierbare Aufgaben eines Tumormarkers

Früherkennung/Screening: Keiner der heute etablierten TM-Tests eignet sich zum Screening in einer asymptomatischen Probandengruppe wegen mangelnder Sensitivi-

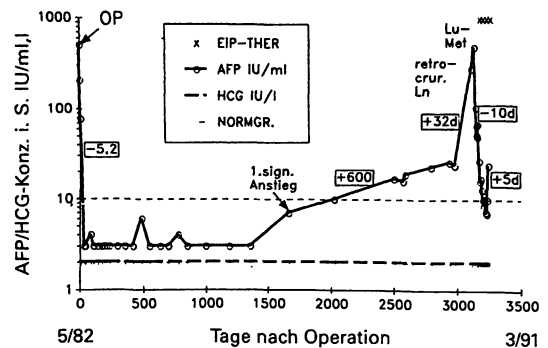


Abb. 7: Postoperative AFP- und HCG-Verlaufskurven bei einem 26-jährigen Patienten mit Hodentumor (MTU; T1NxMx). Bei stets normalem HCG präoperativ erhöhter AFP-Spiegel, der nach Operation mit physiologischer Halbwertszeit (5,2d) in den Normbereich abfällt. Im Verlauf erster signifikanter AFP-Anstieg nach 4 1/2 Jahren mit langsamer Dopplungszeit (600d) und späterem Nachweis von retrocruralen Lymphknoten. Übergang zu schnelltem TM-Anstieg (32d) mit Nachweis von Lungenmetastasen; unter Chemotherapie (EIP = Etoposid, Ifosphamid, Cis-Platin) vorübergehendes Ansprechen mit schnellem TM-Abfall (HWZ = 10d). Danach erster Anhalt für Therapieversagen (TM-Anstieg, DPZ = 5d).

tät und Spezifität. Gründe gegen eine Realisierung dieser Wunschvorstellung sind die bestehende Korrelation zwischen Höhe und Häufigkeit eines TM-Vorkommens mit der Tumormasse, die begrenzte Empfindlichkeit eines noch so guten Tests, aber auch das Vorkommen von TM-Erhöhungen bei benignen Erkrankungen. Eine weitere Einschränkung ist die geringe Prävalenz einer Tumorerkrankung in einer asymptomatischen Normalbevölkerung. Am Beispiel von CEA (Frühsensitivität 40%/Spezifität 90% für Dukes-Stadium A/B und kolorektalem Karzinom (Prävalenz ca. 1%) würden 60% von beginnenden Tumoren übersehen (test-negativ) und 250 falsch-positive Tests für einen Patienten mit Krebs in Kauf genommen (pW+ = 0,4%) [23]. Für die gleiche Situation beim Mammakarzinom (Test: Sensitivität 30%/Spezifität 90%; Prävalenz bei 49–59-jährigen Frauen 260/100 000) hätte nur 1 von 125 testpositiven Frauen tatsächlich ein Mammakarzinom (pW+ = 0,8%). Im Vergleich dazu weist die Mammographie (Se = 95%, Sp = 99,5%) einen PW+ von 34% auf (1 von 3 Frauen hat Krebs) [24].

Beim Übergang vom asymptomatischen in einen symptomatischen Zustand bzw. Auswahl von bestimmten Risikogruppen erhöht sich die Prävalenz einer Erkrankung, so daß der TM-Test als ergänzende Untersuchung zu bildgebenden und endoskopischen Verfahren eine nützliche Hilfe darstellen kann (z. B. CA-125 beim Ovarialkarzinom, AFP und HCG beim Hodentumor). Dazu zählen z. B. Angehörige von Patienten mit hereditärem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MEN II; Calcitonin), Leberzirrhose-Patienten mit dem Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (AFP) oder Patienten mit Oberbauchschmerzen und Gewichtsabnahme als Risikogruppe auf Pankreaskarzinom (CA 19-9) bzw. Patienten mit Stuhlinregelmäßigkeiten, positivem Hämoccult u. a. als Risiko auf ein kolorektales Karzinom (CEA). Deshalb wurde bei Leberzirrhose-Patienten mit erhöhtem Risiko (Hepatitis B/C schon im Kindesalter, B/C-positive CAH/Leberzirrhose) die AFP- und Sonographie-Kontrolle z. B. zweimal jährlich [25] und bei Patienten mit Gewichtsverlust und Oberbauchbeschwerden die CA 19-9-Bestimmung als kostensparende Ausgangsuntersuchung zur ERCP-Entscheidung empfohlen [26].

Tumor-Lokalisation: Bis auf wenige Ausnahmen (PAP und PSA beim Prostata-Karzinom; Thyreoglobulin bei Z. n. nach operiertem Schilddrüsenkarzinom) weisen TM auch keine Organspezifität auf, weshalb sie sich nicht zur Tumorklassifikation eignen. Dies ist die Domäne der Radioimmunsintigraphie.

Diagnose: Wie bei einem Großteil anderer Marker, besteht z. B. für CEA eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe und Häufigkeit pathologischer Serumkonzentration und der Tumorausbreitung mit steigenden Sensitivitätsraten für die Dukes-Stadien A, B, C, D von 30 %, 45 %, 75 % und 85 % bei einer Spezifität um 90 %. Deshalb ist der TM-Test im allgemeinen zur Diagnose eines noch kurablen kleinen Tumors weniger geeignet als bei größeren Tumoren mit beginnender Metastasierung, wobei eine hohe Konzentration u. U. die Überprüfung eines zu niedrig angesetzten Tumorstadiums indizieren kann (z. B. noch erhöhtes AFP/HCG beim Hodentumor Stadium II nach Lymphadenektomie).

Prognose: Nur in seltenen Fällen haben TM-Konzentrationen auch prognostische Bedeutung wie z. B. präoperative CEA-Konzentrationen beim kolorektalen Karzinom und AFP/HCG-Konzentrationen bei Hodentumoren.

Verlauf: Grundsätzlich sind TM-Verlaufsbestimmungen im Abstand von mindestens zwei bis drei Wochen einer einmaligen Bestimmung überlegen, da sie über einen einmaligen Konzentrationswert hinaus auch die TM-Kinetik erfassen. Ein im Verlauf signifikant ansteigender TM-Spiegel ist verdächtig auf eine maligne Erkrankung, wenn er bestimmte Konzentrationsbereiche erreicht oder überschreitet, wohingegen benigne Erkrankungen eher nur transitorische oder niedrig-pathologische Konzentrationserhöhungen bedingen können, die sich schließlich mit der Heilung wieder normalisieren.

Die Therapie- und Verlaufskontrolle ist deshalb das Haupt-Indikationsgebiet für den Einsatz von TM, wobei sich nach bzw. unter operativer, Radio-, Chemo- oder Hormontherapie drei Situationen abgrenzen lassen (Abb. 7):

1. Posttherapeutischer Marker Konzentrations-Abfall bis zur Normalisierung innerhalb von 4–8 Wochen in Abhängigkeit von der Halbwertszeit des Markers (CEA um 8 d, AFP 5 d, HCG 2 d, CA 125 6 d) spricht für eine vollständige Tumorentfernung (typisch nach kurativer Operation).

2. Fehlender oder nur geringfügiger TM-Konzentrations-Abfall mit anschließendem Wieder- oder Weiteranstieg spricht für eine unvollständige Operation bzw. eine unwirksame Chemotherapie mit v. a. Residualtumor und/oder Metastasierung. Im allgemeinen ist ein TM-Spiegelanstieg mit einer Remission unvereinbar.

3. TM-Wiederanstieg nach erfolgter Normalisierung und kurativer Tumorentfernung: Die frühzeitige Erfassung dieser Konstellation ist die wichtigste Indikation zur Bestimmung in der Nachsorge nach vermeintlich kurativer Operation, z. B. für CEA beim kolorektalen Karzinom [27], für CA 19-9 beim Pankreas-Karzinom, CA-125 beim Ovarialkarzinom, AFP/HCG bei Hodentumoren sowie AFP beim Leberzellkarzinom u. a. Bei ihrem Auftreten sollte sie zu einer schnellen Abklärung der Situation mit allen etablierten Untersuchungsmethoden (Sonographie, Endoskopie, Computertomographie, Kernspintomographie, i. v. Urogramm, ERCP etc.) führen, da eine evtl. noch kurative Operation stark von der Latenzzeit zum ersten TM-Konzentrationsanstieg abhängt [28].

Auch scheint die Geschwindigkeit der TM-Konzentrationszunahme (Markerkonzentrations-Anstiegswinkel, TM-

Dopplungszeit) bei Lokal-Rezidiv und Weichteilmetastasierung eher gering und bei Lungen-, Leber-, Knochen- und multipler Metastasierung deutlich größer und prognostisch bedeutsam zu sein [29].

Ob ein kontrolliert gesicherter TM-Konzentrationsanstieg trotz negativer anderer Untersuchungsbefunde ausreichend ist für eine operative Kontrolle des Primärtumor-Ortes (Second-Look-Op), wird noch kontrovers beurteilt.

Für die meisten etablierten TM konnte in der Regel im Verlauf eine gute Korrelation zwischen Tumorwachstum und TM-Konzentrationsanstieg, therapeutischer Tumorverkleinerung und Markerkonzentrations-Abfall sowie ihrem stationären Verhalten und konstanter oder wenig schwankender pathologischer TM-Konzentration beobachtet werden.

Tumormarker-Kinetik

Eine letzte Informations-Erweiterung bei TM-Verlaufsbestimmungen ist durch Erfassung von Meßgrößen der TM-Kinetik möglich.

Dazu gehört die Messung von TM-Halbwertszeit (HWZ) und -Dopplungszeit (DPZ; in Tagen) aus zwei oder mehr konsekutiven TM-Werten (Regression der log- oder In-transformierten Konzentration gegen die lineare Zeit) mittels der Formel $-0,31 (T_2 - T_1) / \log (\text{Konz. } 2 / \text{Konz. } 1)$ für 2 konsekutive Werte bzw. über Regressionsgeraden-Berechnung bei mehreren Werten und geradlinigem Verlauf (Hinweis auf exponentiellen Anstieg; bei log Konzentration: $-\log 2 / \text{Steigung } B = 0,3010 / B$ bzw. bei ln-Konzentration: $\ln 0,5 / B = -0,6931 / B$) [30].

Halbwertszeit (HWZ): Die unter physiologischen Bedingungen (vollständige Entfernung der TM-Quelle: für AFP/HCG im Neugeborenen- oder Schwangeren-Serum post partum bzw. nach kurativer Tumoresektion) meßbare HWZ unterliegt nur dem Katabolismus und der Ausscheidung und ist nur für wenige Marker exakt zu eruieren (AFP < 5 d; HCG 1–2 d) oder bekannt (CEA um 8 d, CA 125 5 d). HWZ-Werte über der physiologischen HWZ sprechen bei ungestörtem Verhalten von Katabolismus/Elimination sehr früh für Residualtumor bzw. für eine begrenzte Chemotherapie-Wirkung. In Verbindung mit der Beurteilung der Therapie-Response bei Patienten mit nicht-seminalmatischen Hodentumoren konnte die prognostische Bedeutung (bei HWZ > Grenzwert signifikant kürzeres Überleben) der HWZ für HCG ($\leq / > 3$ d) und AFP ($\leq / > 7$ d) aufgezeigt und als Entscheidungsbasis für die Verwendung einer frühzeitigen aggressiveren Therapie für eine risikoreichere Untergruppe herangezogen werden (31). Ähnliche Befunde wurden für CA 125 bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach Operation und unter Cisplatin-haltiger Chemotherapie berichtet (HWZ < 20 d mit signifikant besserem Gesamtüberleben) [32].

Erster TM-Anstieg: Vor Ermittlung der DPZ aus einem deutlich und konsekutiv bestätigten Anstieg ist schon die Frage nach dem ersten TM-Anstieg oft noch im bekannten Referenzbereich eines TM wichtig (z. B. bei großem Normalbereich wie für TPA mit ca. 80 U/l, CA 19-9 mit 37 U/ml, CA 125 mit 35/65 U/ml, AFP mit 15 ng/ml bzw. 10 U/ml u. a.). Hier helfen erstens der Vergleich mit dem exakt ermittelten postoperativen TM-Basiswert (2–3 postoperative anfängliche Werte) sowie die Verlaufsbestimmungen mit der gleichen Testmethode u. U. im gleichen Labor mit bekannter tolerabler Intra- und Inter-Assay-Variation. Eine weitere elegante Möglichkeit besteht in der

Berechnung der Anstiegs-Signifikanzen nach Zeitserien-Analysen (33).

TM-Dopplungszeit (DPZ): Bei gesichertem und stetigem TM-Anstieg im Verlauf ist dieser nach Ausschluß von Störeinflüssen Ausdruck vermehrter TM-Produktion infolge Zunahme der Tumormasse; der lineare TM-Anstieg bei grafischer Darstellung von log-Konzentration zu linearer Zeit reflektiert ein exponentielles Tumorwachstum. Die Größe der TM-Dopplungszeit ist indirekt Ausdruck der Wachstumsrate des Tumors und spiegelt damit seine Aggressivität und Invasivität wider. Dies konnte z. B. beim kolorektalen Karzinom dadurch aufgezeigt werden, daß die vor Erstopoperation bestimmten TM-Dopplungsraten im umgekehrten Verhältnis zum Ausmaß der bei Operation vorgefundenen Tumorausdehnung standen und damit auch eine prognostische Aussage zuließen (34). Ferner konnte bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom eine Korrelation der CEA-Dopplungsrate mit der medianen Überlebenszeit gesichert werden (z. B. Dopplungsrate ≤ 90 Tage, Überleben ≤ 5 Jahre; > 90 Tage > 5 Jahre) (35). Nach anderen Untersuchern (36) scheint der Zusammenhang zwischen DPZ (SMDT = serum marker doubling time) und Tumorwachstum sowie der Prognose weniger gesichert als bei Berechnung der Tumormarker-Produktion (TMP) und Tumormarker-Produktions-Dopplungszeit (MPDT) über eine e-funktionelle Wachstumskurvenberechnung unter Berücksichtigung der jeweiligen physiologischen HWZ-Werte. Damit konnte auch ein zuverlässiges Maß für die Therapie-Response gefunden werden (37).

Einsatz, Häufigkeit und Kombination von Tumormarker-Bestimmungen

Außerhalb von klinischen Studien hängt der Einsatz von TM vom klinischen Nutzen und vertretbaren Kostenaufwand ab. Deshalb sollten TM grundsätzlich nur eingesetzt werden, wenn die aus ihrer Bestimmung erhaltene Information für eine noch mögliche Therapie genutzt werden kann. Sie sind deshalb besonders geeignet bei heilbaren bzw. therapeutisch gut beeinflussbaren Tumoren wie z. B. dem Chorionkarzinom der Frau (HCG), nicht-seminomatösen Hodentumoren (HCG, AFP), dem medullären (Calcitonin) oder differenzierten/papillären (TG postoperativ) Schilddrüsenkarzinom, bei Plasmozytomen (Paraproteine, Bence Jones-Proteine, β_2 m), ferner noch brauchbar beim Bronchial- (CEA; kleinzellig: NSE; Plattenepithel: SCC), Mamma- (CA 15-3, CEA) und Ovarialkarzinom (CA 125) (38).

Generell sollte in der Vorgeschichte wenigstens einmal ein marker-positiver Befund erhoben worden sein, um den Tumor als Zielmarker-positiv auszuweisen. Die Kontrollen sollten in Übereinstimmung mit den Nachsorgeterminen z. B. von Tumorzentren erfolgen wie z. B. vierteljährlich in den ersten beiden Jahren nach einer kurativen Operation. Für CEA bei kurativ operiertem kolorektalen Karzinom wurde eine postoperative Kontrolle in 6- bis 8wöchentlichen Abständen im 1. und 2. postoperativen Jahr für die Stadien Dukes B und C empfohlen (39). Für die erfolgreich therapierbare Gruppe von Patienten mit nicht-seminomatösen Hodentumoren Stadium 1 wurden aufgrund von potentiellen Dopplungszeitberechnungen AFP/HCG-Bestimmungen im 1. postoperativen Halbjahr wöchentlich, monatlich in den folgenden 1 1/2 Jahren, zweimonatlich im 3., dreimonatlich im 4. Jahr und danach halbjährlich sowie wöchentlich unter zytostatischer Therapie empfohlen (40).

Tab. 1: Tumoren und Ziel-Tumormarker

Zieltumor	Erst-TM	Ersatz-TM
HNO	SCC	CEA
SD-Ca diff./papillär	TG	TPA/CEA
SD-Ca/C-Zell	Calcitonin	NSE
Bronchial-CA		
Plattenepithel	SCC	CEA
kleinzellig	NSE	CEA
Adeno/andere	CEA	
Mamma-CA	CA 15-3*	CEA
Pankreas-CA	CA 19-9*	
Leber hepatozell.	AFP	
cholangioz.	CA 19-9*	
metast.	CEA	
Gallenwegs-CA	CA 19-9*	
Magen-CA	CA 72-4	CEA/CA 19-9*
kolorektales Ca	CEA	CA 19-9*
Uterus-CA	SCC	CEA/CA 125
Ovarial-CA epith.	CA 125	CA 72-4
muzinös	CA 19-9*	CA 72-4
Chorion-CA (reines)	HCG	
Dottersack-Tumor	AFP	
Hodentumor Seminom	SCC	HCG
nicht-seminomatös	AFP	HCG**
Prostata-CA	PSA	PAP
Blasen-CA	TPA	CEA
Plasmozytom	Paraprot/BJP	β_2 M***
Lymphom	TK	β_2 M

* = Prototyp: CA 15-3 (MCA, BCM, CA 549, CAM 26/29, TAG 12)
CA 19-9 (CA 50, CA 195)

** = obligatorisch; *** = Prognoseparameter

Weitere Situationen sind gegeben vor größeren Therapie-Maßnahmen, z. B. vor einem neuen Chemotherapie-Zyklus oder in gebührendem Abstand nach einem vorangegangenen Therapie-Zyklus und bei einem neuen Staging, ferner bei einer unklaren Änderung im klinischen Bild.

In der Regel sollte nur ein einziger Marker (der ersten Wahl) zur Kontrolle des Zieltumors verwandt und nur bei dessen Negativität auf einen anderen Marker (der zweiten Wahl) übergegangen werden (z. B. CEA beim kolorektalen Karzinom, bei dessen Negativität CA 19-9; CA 15-3 beim Mammakarzinom, bei dessen Negativität CEA). Eine Ausnahme von der Regel bildet beim nicht-seminomatösen Hodentumor die gemeinsame Verwendung der TM AFP und HCG, da beide Marker unterschiedliche Zellgruppen des Tumors (AFP: sinusoidale Zellen; HCG: trophoblastäre Riesenzellen) erfassen und sich unter Chemotherapie oft diskordant verhalten können. Eine relative Ausnahme wäre auch bei klinischem Interesse die Verwendung von zwei Zielmarkern mit niedriger Sensitivität bei nachweislich komplementärer und additiver Sensitivitätssteigerung wie z. B. beim Magenkarzinom die Verwendung von CA 72-4 und CEA oder CA 19-9.

Grundsätzlich sollten auch nicht zwei Marker einer nahezu identischen Antigen-Gruppe (z. B. CA 19-9/CA-50/CA-195; CA 15-3/MCA/CA 546/BCM/CAM26-29) zusammen verwandt werden, sondern eher zwei Marker verschiedener Antigengruppen (z. B. beim Mammakarzinom CA 15-3 und CEA).

Zur Erhöhung der Sensitivität von TM bei Patienten mit verschiedenen Primärtumoren wurde der Einsatz von vier TM (CEA, CA 19-9, CA 125, SLEX) mit komplementärer Sensitivität beim kolorektalen (57%), Bronchial- (64%), Ovarial- (54%) und Mammakarzinom (43%) beschrieben (41). Bei unbekanntem Primärtumor konnte nach anderen Autoren (42) durch Standardisierung (Division durch Normbereich) und Paar-Quotientenbildung von je 2 TM aus CA 125 (Ovar), CA 15-3 (Mamma), CA 19-9 (Pankreas)

und CEA (Darm) beim Überwiegen des Zählermarkers auf den jeweiligen Zieltumor geschlossen werden.

In der abschließenden Tabelle 1 ist die Einsatzindikation und Rangfolge einiger wichtiger etablierter Tumormarker in Abhängigkeit vom Tumororgan wiedergegeben.

Schlußbetrachtung

Angesichts einer kritischeren Betrachtungsweise therapeutischer Chancen bei verschiedenen Malignomen wird auch der Einsatz diagnostischer Untersuchungsverfahren, insbesondere von Laboruntersuchungen, differenzierter und regressiver gesehen, wie z. B. in der Nachsorge beim Mammakarzinom (43, 44), obwohl diese "minimal policy" nicht unwidersprochen blieb (45). Dies trifft auch für TM zu, deren unkritische und multiple Anwendung als kostenintensive Verschwendung wohl zu Recht verurteilt wird (4, 38). Dennoch gehören die heute etablierten TM aufgrund ihrer wachsenden Aufklärung der biochemischen und DNA-Struktur, immunhistologischen Lokalisation, Verbesserung hochempfindlicher Meßmethoden und weitgehend bekannten statistischen Kenngrößen und Störfaktoren zu den am wenigsten invasiven Parametern in der Therapie- und Verlaufskontrolle von Tumorpapienten. Bei kritischer Auswahl und beschränkter Anwendung sowie Beachtung möglicher Störeinflüsse stellt ihr Einsatz immer noch eine sinnvolle Ergänzung zu anderen z. T. invasiveren Untersuchungsmethoden dar, deren Einsatz freilich vom Informationsgehalt für eine noch mögliche Therapie abhängt.

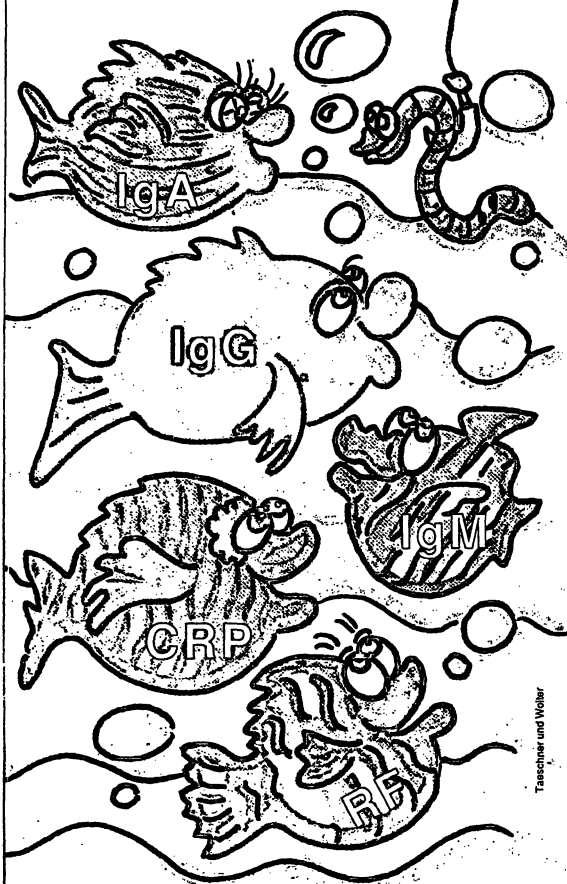
Schrifttum:

1. Longo, D. L. (1987) Tumor Markers. *Semin. Oncol.* 14, No. 2.
2. Lamerz, R., Dati, F., Feller, A. C., Schnorr, G. (1988) Tumordiagnostik-Tumormarker bei malignen Erkrankungen. Behringwerke AG, Marburg/Frankfurt a. M.
3. Lamerz, R. (1989) Tumormarker – Prinzipien und Klinik. *Dtsch. Ärzteblatt* 86, A 1034.
4. Joss, R., Carny, Th. (1990) Sinn und Unsinn von Tumormarkern in der Praxis. *Schweiz. med. Wschr.* 120, 693.
5. Von Kleist, S., Zimmermann, W., Thompson, J. (1990) The carcinoembryonic gene family. *J. Nucl. Med. Allied Sci.* 34, 30.
6. Taylor-Papadimitriou, J., Lalani, E. N., Bruchell, J., Gendler, S. J. (1990) Mucin antigens: molecular structure and potential use in immunotherapy. *J. Nucl. Med. Allied Sci.* 34, 53, 144.
7. Bon, G. G., Kenemans, P., Van Kamp, G. J., Yedema, C. A., Hilgers, J. (1990) Review on the clinical value of polymorphic epithelial mucin tumor markers for the management of carcinoma patients. *J. Nucl. Med. Allied Sci.* 34 S, 151.
8. Taube, A., Thorlander, B. (1990) Over- and underestimation of the sensitivity of a diagnostic malignancy test due to various selections of the study population. *Acta Oncol.* 29, 1.
9. Muic, P., Petres, J., Telisman, Z. (1979) Validity of a diagnostic test designated by a single function. *Meth. Inform. Med.* 12, 49.
10. Youden, W. J. (1950) Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 50, 32.
11. Abel, U. (1984) Die Beurteilung von Indexschätzungen zur Validierung diagnostischer Tests. *Tumor Diagnostik & Therapie* 5, 242.
12. Sox, H. C. (1986) Probability theory in the use of diagnostic tests. *Ann. Int. Med.* 104, 60.
13. Oehr, P., Derigo, G., Altmann, R. (1981) Evaluation and characterization of tumor-associated antigens by conversion of inverse distribution functions in sensitivity specificity diagrams. *Tumor Diagnostik* 2, 283.
14. Mezger, J., Lamerz, R., Bresgen, M., Schulz, A., Berghäuser, K. H., Liewald, F., Sunder-Plassmann, S., Häusinger, K., Wilmanns, W. (1991) Carcinoembryonales Antigen in Serum und Pleuraerguß zur Unterscheidung von Bronchialkarzinom und Pleuramesotheliom. *Dtsch. med. Wschr.* 116, 207.
15. McNeil, B. J., Keeler, E., Adelstein, S. J. (1975) Primer on certain elements of medical decision making. *N. Engl. J. Med.* 293, 211.
16. Metz, Ch. E., Goodenough, D. J., Rossmann, K. (1973) Evaluation of receiver operating characteristic curve data in terms of information theory, with applications in radiography. *Radiology* 109, 297.
17. Ebert, W., Stabrey, A., Sibinger, M., Schrenk, M. (1990) Value of pleural fluid hyaluronic acid and carcinoembryonic antigen determinations in the differential diagnosis between malignant mesothelioma and pleuritis carcinomatosa. *Tumordiagn. u. Ther.* 12, 1.
18. Börner, O. P. (1991) Standardization, specificity, and diagnostic sensitivity of four immunoassays for carcinoembryonic antigen. *Clin. Chem.* 37, 231.
19. Lamerz, R. (1984) CEA-Spiegel bei Frischzellentherapie. *Dtsch. med. Wschr.* 45, 1741.
20. Morton, B. A., O'Connor-Tressel, M., Beatty, B. G., Shively, J. E., Beatty, J. D. (1988) Artificial CEA elevation due to human anti-mouse antibodies. *Arch. Surg.* 123, 1242.
21. Price, T., Beatty, B. G., Beatty, J. D., McNally, A. J. (1991) Human anti-murine antibody interference in measurement of carcinoembryonic antigen assessed with a double-antibody enzyme immunoassay. *Clin. Chem.* 37, 51.
22. Kricka, L. J., Schmerfeld-Pruss, D., Senior, M., Goodman, D. B. P., Kaladas, P. (1991) Interference by human anti-mouse antibody in two-site immunoassays. *Clin. Chem.* 36, 892.
23. Fletcher, R. H. (1986) Carcinoembryonic antigen. *Ann. Int. Med.* 104, 66.
24. Tondini, C., Hayes, D. F., Kufe, D. W. (1989) Circulating tumor markers in breast cancer. *Hematol/Oncol. Clin. North America* 3, 653.
25. Rogan, L. S. (1989) Screening for hepatocellular carcinoma in high risk individuals. *Arch. Int. Med.* 149, 1741.
26. Richter, J. M., Christensen, M. R., Rusky, A. K., Silverstein, M. D. (1989) The clinical utility of the CA 19-9 radioimmunoassay for the diagnosis of pancreatic cancer presenting with pain and weight loss. *Arch. Int. Med.* 149, 2292.
27. Metzger, U., Bronz, K., Buehler, H., Dolder, A., Seefeld, U., Hollinger, A., Lagiader, F. (1985) Die prospektive Nachsorgestudie radikal operierter kolorektaler Karzinome. *Schweiz. med. Wschr.* 115, 1001.
28. Martin, E. W., Cooperman, M., Carey, L. C., Minton, J. P. (1980) Sixty second-look procedures indicated primarily by rise in serial carcinoembryonic antigen. *J. Surg. Res.* 28, 389.
29. Staab, H. J., Anderer, F. A., Stumpf, E., Hornung, A., Fischer, R., Kieninger, G. (1985) Eighty-four potential second-look operations based on 198 sequential carcinoembryonic antigen determinations and clinical investigations in patients with recurrent gastrointestinal cancer. *Am. J. Surg.* 149, 198.
30. Horwich, A., Peckham, M. J. (1984) Serum tumor marker regression rate following chemotherapy for malignant teratoma. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 20, 1463.
31. Toner, G. C., Geller, N. L., Tan, C., Nisselbaum, J., Bost, G. J. (1990) Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res.* 50, 5904.
32. Hunter, V. J., Daly, L., Helms, M., Soper, J. T., Berchuck, A., Clarke-Pearson, D. L., Bast, R. C. (1990) The prognostic significance of CA 125 half-life in patients with ovarian cancer who have received primary chemotherapy after surgical cytoreduction. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 163, 1164.
33. Winkel, P., Bentzon, M. W., Statland, B. E., Mouridsen, H., Sheike, O. (1982) Predicting recurrence in patients with breast cancer from cumulative laboratory results: a new technique for the application of time series analysis. *Clin. Chem.* 28, 2057.
34. Carl, J., Bentzen, S. M., Norgaard-Pedersen, B., Kronberg, O. (1990) Prognostic value of CEA in colorectal carcinoma. *Tumor Biol.* 11, 88.
35. Lamerz, R., Reithmeier, A., Stieber, P., Fateh-Moghadam, A. (1991) Role of blood markers in the detection of metastases from primary breast cancer. *Diagn. Oncol.* 1, 88.
36. Price, P., Hogan, S. J., Horwich, A. (1990) The growth rate of metastatic non-seminomatous germ cell testicular tumours measured by marker production doubling time – I. Theoretical basis and practical application. *Eur. J. Cancer* 26, 450.
37. Price, P., Hogan, S. J., Bliss, J. M., Horwich, A. (1990) The growth rate of metastatic non-seminomatous germ cell testicular tumours measured by marker production doubling time – II. Prognostic significance in patients treated by chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 26, 453.
38. Senn, H. J. (1986) Tumormarker als Basis zur Indikationsstellung für Chemo- oder Radiotherapie. *Munch. med. Wschr.* 128, 626.
39. Minton, J. P., Hoehn, J. L., Gerber, D. M., Horsly, J. S., Connolly, D. P., Salwan, F., Fletcher, W. S., Cruz, A. B., Gatchell, F. G., Oviedo, M., Meyer, K. K., Leffall, L. D., Berk, R. S., Stewart, P. A., Kurucz, S. E. (1985) Results of a 400-patient carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study. *Cancer* 55, 1284.
40. Seckl, M. J., Rustin, G. J. S., Bagshawe, K. D. (1990) Frequency of serum tumour marker monitoring in patients with non-seminomatous germ cell tumours. *Br. J. Cancer* 61, 916.
41. Kawahara, M., Terasaki, P. I., Chia, D., Johnson, Ch., Hermes, M., Tokita, K. (1986) Use of four monoclonal antibodies to detect tumor markers. *Cancer* 58, 2008.
42. Wu, J. T. (1989) Expression of monoclonal antibody-defined tumor markers in four carcinomas. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 19, 17.
43. Loomer, L., Brockschmidt, J. K., Muss, H. B., Saylor, G. (1991) Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. *Cancer* 67, 55.
44. Schapira, D. V., Urban, N. (1991) A minimalist policy for breast cancer surveillance. *J. Am. Med. Ass.* 265, 390.
45. Vertheimer, M. D. (1991) Against minimalism in breast cancer follow-up. *J. Am. Med. Ass.* 265, 396.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Rolf Lamerz
Medizinische Klinik II
Klinikum Großhadern
Marchioninstraße 15
8000 München 70

Nicht im Trüben fischen ...



... mit quant. Turbidimetrie ohne Latexpartikel

- Immunglobuline
Einsatz monoklonaler Antikörper ermöglicht
Analyse ohne Vorverdünnung
- Gebrauchsfertige Reagenzien
Erprobt an allen gängigen Analysenautomaten

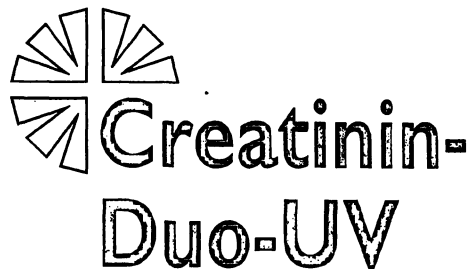
Fordern Sie weitere Informationen an bei:



Wako Chemicals GmbH
Nissanstraße 2
4040 Neuss 1
Tel. 0 21 31/311-0
Fax. 0 21 31/311-100

Neue Vorwahl ab 15. Oktober: 0 21 31

Die Creatinin- Methode mit Referenz- Niveau:



Hier die Fakten:

- gute Übereinstimmung
mit Referenzmethode
- spezifisch, mit GLDH-UV-
Reaktion
- keine falschen Werte bei
Problemseren wie bei Jaffè
und PAP-Methoden
- keine aggressiven
Reagenzien, daher
geräteschonend und ohne
Störungen auf andere
Methoden im Selektivbetrieb
- kostengünstig

100 Jahre Jaffè sind genug!



BIOMED Labordiagnostik GmbH
Bruckmannring 28 • 8042 Oberschleißheim
Telefon (089)3151618 • Telex 5216278
Service-Telefon (089)3151619
Telefax (089)3153242

Lassen Sie es nicht zum Finanzchaos kommen!



Hand auf's Herz: Viele Ärzte haben ihre Finanzen nicht im Griff — kein Wunder bei der knappen Zeit und den sich ständig verschärfenden Rahmenbedingungen. Überschuldung, Liquiditätsengpässe, unangemessene Investitionen, fehlende Personalplanung, Anlageflops usw.

Was passiert, wenn die Bank Ihnen den Hahn zudreht?!

Nicht auszudenken...

Deshalb, bevor es zu spät ist: Sichern Sie Ihre Zukunft mit **CombiPlan**, der Finanzprophylaxe des Arztes.

Endlich Klarheit über: Liquidität, Umsätze, Kosten, Gewinne, Fallzahlen, Fallwerte, Personal, Investitionen, Steuern.

Das System:

edles Vollrindleder, bordeaux, handliches Taschenformat (15 cm x 11 cm), Einsteckfach mit Solar-Taschenrechner im Scheckkartenformat, übersichtliches Brevier, Finanzplan, gefaltet nicht größer als ein Taschenkalender.

Die Leistung:

Totalinformation über jedes Quartal, Jahresübersicht 1991, 1992 und 1993,

Transparenz für jeweils drei Jahre, geringer Zeitaufwand.

Auf kleinstem Raum und in logischer Reihenfolge wird dem Arzt ein Informationssystem geboten, das zu transparentem Zahlenmaterial führt und in idealer Weise die Informationen des Steuerberaters oder sogar der eigenen EDV ergänzt.



Verlag Kirchheim + Co GmbH,
Kaiserstraße 41, 6500 Mainz 1

Bitte senden Sie mir Finanzplaner **CombiPlan** von G. Frielingsdorf im eleganten Lederetui, mit Solar-Taschenrechner und Brevier, für die Vergleichsjahre 1991, 1992 und 1993, zum Preis von 148,- DM, ISBN 3-87409-181-3.

NAME:

STRASSE:

PLZ ORT:

DATUM UNTERSCHRIFT:



Tumormarker in der Gynäkologie

Tumor Markers in Breast Cancer and Gynecological Tumors

R. Kreienberg, V. Möbus

Universitätsfrauenklinik, Mainz

Zusammenfassung:

In den letzten Jahren hat die Bestimmung der Tumormarker in der Verlaufsbeobachtung gynäkologischer Tumoren und des Mammakarzinoms an Bedeutung gewonnen. Mit Hilfe der Tumormarker läßt sich sowohl die Effektivität der Primärtherapie (Operation und/oder Radiatio) und insbesondere die Effektivität aggressiver endokriner und chemotherapeutischer Maßnahmen im Rahmen der Palliativtherapie kontrollieren. Die heute zur Verfügung stehenden Testsysteme zeigen nur eine geringe Sensitivität und Spezifität. Patientinnen mit minimaler Tumorzellbelastung zeigen nur selten positive Testausfälle, bei Patientinnen mit benignen Erkrankungen finden sich eine Reihe von falsch-positiven Testergebnissen. Eine Organspezifität liegt nicht vor. Aufgrund dieser Befunde eignet sich keines der heute bekannten Testsysteme zur Tumordiagnostik. Die vorliegende Arbeit stellt ein Resümee ausgewählter Untersuchungsergebnisse über Tumormarker in der gynäkologischen Onkologie dar, die auf die wesentlichen Punkte hinweist und Empfehlungen gibt, welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, um Tumormarkeruntersuchungen hilfreich und sinnvoll in der gynäkologischen Onkologie einsetzen zu können.

Schlüsselwörter:

Tumormarker – gynäkologische Onkologie

Summary:

In recent years the determination of tumor markers became more and more important in the follow up of gynecological tumors and breast cancer.

With the aid of tumor markers the effectiveness of both primary therapeutic treatment like surgery and radiation and aggressive endocrine or chemotherapeutic secondary therapy can be controlled.

On the other hand the currently available tests lacks both sensitivity and specificity – it is infrequently positive in patients with minimal cancer and false positives are encountered in benign disease. Even in patients with cancer a positive result is not specific for any particular organ. Hence the test cannot be used for diagnostic purposes.

A resümee for the results of selected investigations will be used to illustrate the foregoing points and to emphasize the need for comprehensive, critical evaluations of putative tumor markers before the precise role as adjuncts to existing clinical and diagnostic procedures can be assessed properly.

Keywords:

Tumor Markers – Gynecological Oncology

Einleitung

Die Bestimmung von Tumormarkern ist in den letzten Jahren zu einem festen Bestandteil auch der gynäkologischen Onkologie geworden. Bekanntermaßen kann durch die Bestimmung von Tumormarkern im Serum wichtige Information über den jeweiligen Stand des Tumorstadiums gewonnen werden. Mit ihrer Hilfe können im Rahmen der Nachsorge unter bestimmten Bedingungen die Radikalität der Primärtherapie, eine Tumorstadienprognose und die Wirksamkeit von Folgetherapie sowie ggf. frühzeitig ein klinisch/radiologisch noch nicht entdeckbares Rezidiv bzw. Metastasen angezeigt werden.

Das Spektrum der klinisch relevanten Tumormarker bei gynäkologischen Karzinomen und beim Mammakarzinom reicht prinzipiell von der Bestimmung tumorassoziierter Antigene und Enzyme bis hin zu den Akutphase-Proteinen. Klinisch relevant sind heute für die gynäkologische Onkologie nur die biochemischen Marker, die in

Tabelle 1 für die einzelnen Organmalignome als „bewährt“ eingestuft werden konnten (6). Die anderen in Tabelle 1 aufgeführten Tumormarker wie das Tissue poly-

Tab. 1: Bewährte Tumormarker in der gynäkologischen Onkologie

Mamma	CEA ^a	Korpus	CEA ^a
	CA 15-3 ^a	Vulva	CEA ^a
	MCA ^a		SCC ^a
	TPA ^b	Endodermale	AFP ^a
	Sialyltransferase ^b	Sinustumoren	β-HCG ^a
Ovar	SP ₃ ^b	Trophoblast	β-HCG ^a
	Akute-Phase-Proteine ^b		SP ₁ ^a
	CA 12-5 ^a		
	CA 72-4		
Kollum	CEA ^a		
	SCC ^a		

^a bewährt; ^b Hilfsfunktion

peptide Antigen (TPA), die Sialyltransferase, das schwangerschaftsspezifische β_1 -Glykoprotein (SP₁), das schwangerschaftsassozierte α_2 -Glykoprotein (SP₃), und die Akutphasen-Proteine α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin und das C-reaktive Protein (CRP) haben aufgrund ihrer deutlich schlechteren Sensitivität und Spezifität und ihrer zum Teil deutlich höheren Störanfälligkeiten in den verschiedenen Testsystemen nur dann eine Hilfsfunktion, wenn die als „bewährt“ klassifizierten Tumormarkersubstanzen versagen. Es muß festgestellt werden, daß keiner der heute zur Verfügung stehenden Marker tumorspezifisch ist. Tumormarker lassen sich – wenn auch in niedrigen Konzentrationen – bei immunhistochemischen Untersuchungen sowohl in gesunden Geweben als auch in benignen Veränderungen der gleichen und anderer Organe nachweisen. Es finden sich somit bei den heutigen Tumormarkeruntersuchungen keine qualitativen Unterschiede zwischen Normalgewebe, benignen Veränderungen und Malignomen. Überwiegend werden ausschließlich quantitative Unterschiede im Serum von Tumorpatientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patientinnen mit benignen Erkrankungen gleicher Organlokalisationen nachgewiesen.

Die uns heute von der Industrie zur Verfügung gestellten Markersubstanzen sind von der Testmethode her überwiegend einfach und praktikabel, relativ gut standardisiert und innerhalb der gleichen Testmethode gut reproduzierbar. Testbestecke unterschiedlicher Hersteller lassen sich jedoch in Ermangelung internationaler Standards meist nicht miteinander vergleichen (12, 14). Besonders wesentlich ist, daß keiner der z. Z. auf dem Markt befindlichen Tumormarker eine ausreichend hohe Spezifität und Sensitivität aufweist, um eine Tumordiagnostik, ein generelles Screening oder die Definition von Risikogruppen zu ermöglichen.

Als erwiesen kann gelten, daß eine Reihe von serologischen Tumormarkern offenbar eine Korrelation zum histologischen Tumortyp, zum Stadium der Erkrankung und zur Prognose aufweisen (6, 8). Mit neueren Markersubstanzen ist offenbar eine Tumorklassifikation in vivo (Immunszintigraphie) möglich.

Es muß noch einmal betont werden, daß jeder der für die einzelnen Organmalignome als bewährt qualifizierten Tumormarker (siehe Tab. 1) sich zur Überprüfung der Radi-

kalität der Primärtherapie und zur Früherkennung von Rezidiven einsetzen läßt. Spezielles Einsatzgebiet von Tumormarkeruntersuchungen mit sicher nachgewiesener klinischer Relevanz ist die Therapiekontrolle. Die Überwachung der Effektivität lokaler und systemischer Therapieformen wie Radio-, Chemo- und Hormontherapien bei bereits metastasierten Malignomen ist das besondere Einsatzgebiet der Tumormarker. Der onkologisch tätige Arzt muß jedoch wissen, daß keiner der bislang bekannten Tumormarker in der Lage ist, Ergebnisse zu zeigen, die immer dem tatsächlichen Krankheitsverlauf entsprechen. Trotzdem haben Tumormarker eine wertvolle Hilfsfunktion in der Verlaufsbeobachtung von Tumoren in der Therapiekontrolle, dürfen aber nie überinterpretiert werden und müssen ständig mit dem klinischen Bild der Patientinnen und den klinisch/radiologischen Untersuchungsbefunden aus der medizinischen Nachsorge korreliert werden.

Tumormarker beim Mammakarzinom

Basistumormarker beim Mammakarzinom ist das CEA. Seine prätherapeutische Ansprechrate liegt – über alle Stadien verteilt – bei ca. 30 %. Patientinnen mit Rezidiven oder Metastasen weisen in 60 bis 70 % richtig-positive Serumkonzentrationen dieses Markers (4) auf. Neben dem CEA hat sich in den letzten Jahren ein weiterer Tumormarker, das CA 15–3, bewährt. Das Testsystem basiert auf zwei unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern, von denen der eine gegen Milchkügelchenmembrane, der andere gegen ein noch nicht klassifiziertes Oberflächenantigen von Mammakarzinomzellen gerichtet ist (5).

Die Wertigkeit des CA 15–3 beim Mammakarzinom ergibt sich aus Abbildung 1. Von 330 präoperativ untersuchten Patientinnen mit Mammakarzinom zeigten nur 22 % richtig-positive Serumkonzentrationen dieses Markers über einen Grenzwert von 25 U/ml. Postoperativ waren noch 16 % der Serumkonzentration erhöht. Nur 7 % der 149 Patientinnen mit abgeschlossener Primärtherapie in der Nachsorge ohne Hinweis auf ein Rezidiv oder Metastasen (NED = No evidence for disease) zeigten erhöhte Serumkonzentrationen dieses Markers. Werden CEA und CA 15–3 simultan bestimmt, so kann bei 30 bis 40 % der Patientinnen die Radikalität der Primäroperation überprüft werden. Die besondere Bedeutung von CA 15–3 zeigen die Anteile richtig-positiver Serumkonzentrationen (Abb. 1) zum Zeitpunkt der Metastasierung sowohl vor Einsetzen der Palliativtherapie als auch im Progreß des Tumorstadiums. Bei nachgewiesener Metastasierung vor Therapie finden sich in 65 % und im Progreß sogar in 77 % (8, 11) pathologische CA 15–3-Werte. Dieser Marker ist somit besonders für die Früherkennung von Rezidiven bzw. Metastasen und die Verlaufsbeobachtung des Tumorstadiums unter einer Palliativtherapie (Chemo- und/oder Hormontherapie) geeignet.

Werden CA 15–3 und CEA simultan in der Nachsorge bestimmt, so lassen sich bei mehr als 80 % aller Patientinnen mit Mammakarzinomen einerseits Rezidive und Metastasen früher erkennen, als mit klinischen und radiologischen Methoden bisher möglich ist, andererseits besteht bei bereits metastasiertem Mammakarzinom die Möglichkeit, mit diesen beiden Markern die Effektivität der Palliativtherapie frühzeitig zu erkennen, unwirksame Therapien kurzfristig zu beenden und die Lebensqualität der Patientinnen damit zu verbessern.

Neben dem CA 15–3 steht seit 1 bis 2 Jahren als neuer Tumormarker das MCA (Mucin-like-carcinoma-assoziertes

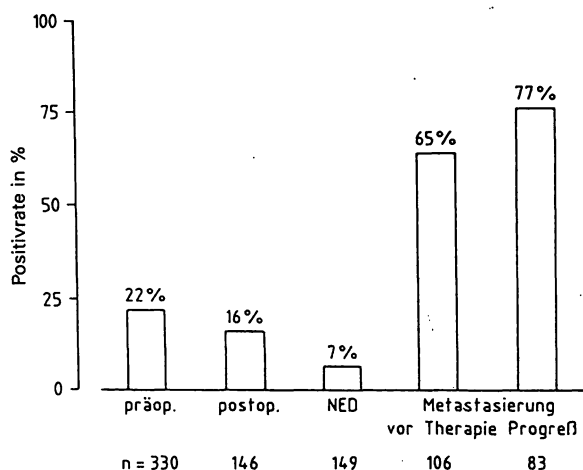


Abb. 1: CA 15–3-Verlaufsuntersuchungen bei Patientinnen mit Mammakarzinomen (NED = no evidence for disease). Positivrate in Prozent. Der Grenzwert ist 25 U/ml (nach 8, 11).

Antigen) zur Verfügung. Die bisher vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß offenbar mit dem MCA, dem CA 15-3 vergleichbare Epitope bei Mammakarzinomzellen nachgewiesen werden können. Unklar ist derzeit, ob und in welchem Ausmaß CA 15-3-negative Tumorzellen mit dem MCA oder MCA-negative Karzinomzellen mit dem CA 15-3 erfaßt werden können, so daß nicht beantwortet werden kann, ob CA 15-3 oder MCA der optimale Zweitmarker zum CEA beim Mammakarzinom darstellt.

Tumormarker beim Ovarialkarzinom

Der klinisch geeignetste Tumormarker beim Ovarialkarzinom schien anfangs ebenfalls das carcinoembryonale Antigen zu sein. Die Höhe der CEA-Konzentration wurde am häufigsten untersucht und primär als aussagefähigster Marker klassifiziert. Neben dem CEA schien dann das Tissue polypeptide-Antigen (TPA) als Tumormarker beim Ovarialkarzinom an Bedeutung zu gewinnen. Deutliche Fortschritte in der Markeranwendung beim Ovarialkarzinom haben sich erst durch die Einführung des Cancerantigens 125 (CA 125), das erstmals 1980 mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers auf der Oberfläche von Ovarialkarzinomzellen nachgewiesen werden konnte, ergeben. Durch diesen Marker werden überwiegend serös-papilläre und undifferenzierte Adenokarzinome des Ovars nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, daß die Sensitivität von CA 125-Bestimmungen im Serum präoperativ in Abhängigkeit vom Stadium der Tumoren zwischen 42 und 83 % liegt und stadienabhängig ansteigt (3). Bei einem oberen Grenzwert von 65 U/ml, der inzwischen allgemein anerkannt ist, findet sich eine Spezifität für gesunde Kontrollpersonen von 99 %, für Patientinnen mit benignen Adnexprozessen von 99 % und für Patientinnen mit Entzündungen von 83 % (1).

Die Anteile der richtig-positiven prätherapeutischen Befunde sind neben dem Stadium der Tumorerkrankung auch von dem histologischen Tumortyp abhängig. 90 % der undifferenzierten Ovarialkarzinome, 80 % der serös-papillären Karzinome des Ovars, 62 % der endometrioiden und 40 % der mucinösen Karzinome weisen richtig-positive Serumkonzentrationen dieses Markers auf. Die Positivitätsrate korreliert mit der Größe des postoperativ verbliebenen Tumorstes und mit der Tumorentaktivität in der Verlaufskontrolle (Abb. 2 und 3). Abb. 2 zeigt in Einzelverläufen, daß präoperativ über den Grenzwert von 65 U/ml erhöhte CA 125-Werte nach suffizienter Primärtherapie sich normalisieren und bei Rezidivfreiheit im Normbereich verbleiben. Bei Patientinnen, bei denen überwiegend nur Probelaparotomien durchgeführt werden konnten, mit nur geringer Tumorreduktion, finden sich nur kurzzeitige Serumkonzentrationserniedrigungen dieses Markers. Der Wiederanstieg dieser CA 125-Werte zeigt die Progredienz des jeweiligen Tumorstes an. Gleiches läßt sich in einer Sammelstatistik der GTMG zeigen (3). Nach erfolgreicher Primärbehandlung fanden sich nur bei 1 % der rezidivfreien Frauen (NED = no evidence for disease) erhöhte Serumkonzentration. Patientinnen mit einem rezidierten oder progredienten Ovarialkarzinom wiesen dagegen in 74 bzw. 79 % der Fälle CA 125-Werte von über 65 U/ml auf.

Darüber hinaus bedeutsam ist der Zusammenhang zwischen der CA 125-Serumkonzentration und den bei der Second-look-Operation erhobenen klinischen und histologischen Befunden (Tab. 2). Patientinnen mit CA 125-Werten über 65 U/ml haben trotz klinisch negativer Befunderhebung vor der Second-look-Operation (unter Ein-schluß aller radiologischen Methoden) in allen Fällen

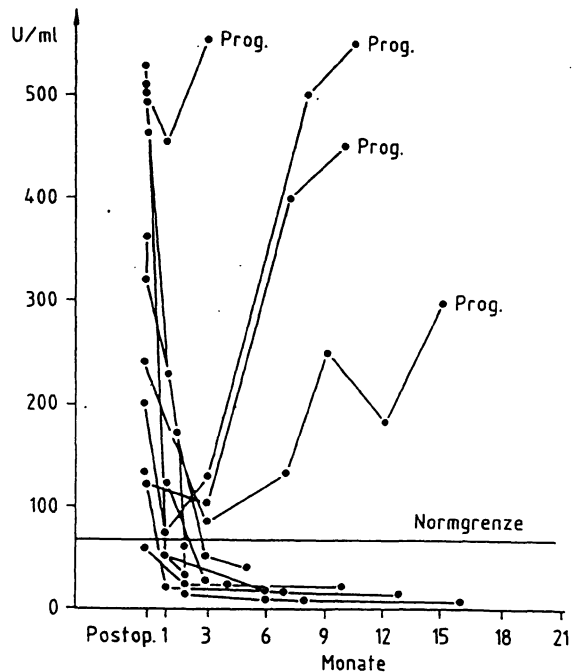


Abb. 2: Verläufe individueller CA 125-Serumkonzentration bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom präoperativ, postoperativ (postop.) bei Rezidivfreiheit und bei Progredienz (Prog.). Überwachungsbereich präoperativ und postoperativ in Monaten.

noch makroskopische oder mikroskopische Tumorstes im Abdomen. Bei Patientinnen mit CA 125-Serumkonzentration im Normbereich (unter 65 U/ml) findet sich dagegen in 70 % der Fälle (28/40) weder makroskopisch noch mikroskopisch bei der Second-look-Operation ein Tumorst. Damit bestätigt die Gemeinschaftsstudie der GTMG an großen Fallzahlen, daß mit dem CA 125 erstmalig ein Tumormarker zur Verfügung steht, der beim Ovarialkarzinom über eine klinisch ausreichende Sensitivität und Spezifität verfügt und dessen Serumkonzentration offenbar von der jeweils vorhandenen Tumormasse und dem histologischen Tumortyp abhängt. Der Tumormarker CA 125 ermöglicht somit in der Nachsorge des Ovarialkarzinoms eine frühzeitige Rezidiverkennung und kann Hinweise auf den Verlauf der Tumorerkrankung und den jeweiligen Therapieerfolg geben. Daneben läßt sich bei Pa-

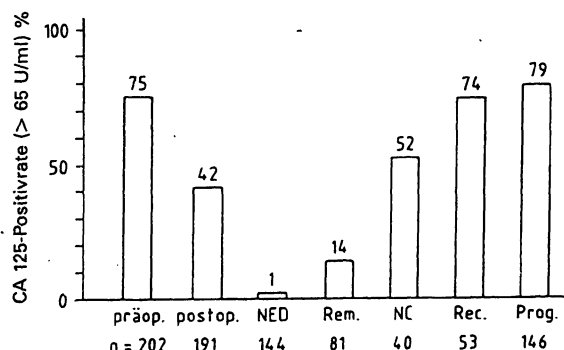


Abb. 3: Verlaufsuntersuchungen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (NED = no evidence for disease, Rem. = Remission, NC = no change, Rez. = Rezidiv und Prog. = Progression nach GTMG (3)).

tientinnen mit klinisch negativem Tumorbefund bei erhöhten CA 125-Serumkonzentrationen über 65 U/ml die reine Inspektions-Second-look-Laparotomie vermeiden. Eine Second-look-Laparotomie wäre in diesen Fällen nur dann indiziert, wenn man erwarten könnte, daß durch diese operative Maßnahme eine erneute Tumorverkleinerung oder -entfernung zu erreichen wäre.

Neben dem CA 125, der insbesondere serös-papilläre Adeno- und undifferenzierte Karzinome des Ovars nachweist, scheint ein neuer Tumormarker, das CA 72-4 eine hohe Spezifität für mucinöse Adenokarzinome des Ovars (82 %) aufzuweisen (13). Dies ist deshalb interessant, weil diese mucinösen Adenokarzinome des Ovars offenbar durch CA 125 nur in geringem Maße erfaßt werden. Hier ist zu hoffen, daß der neue Marker CA 72-4 die Lücke bei den mucinösen Adenokarzinomen des Ovars schließt, die der Marker CA 125 nicht sicher abdecken kann, so daß in Zukunft die simultane Bestimmung dieser beiden Markersysteme die optimale Markerkombination beim Ovarialkarzinom darstellen könnte (13).

Tumormarker beim Korpus- und Zervixkarzinom

Bei diesen Organmalignomen hat sich primär ebenfalls die Bestimmung des CEA bewährt. Die prätherapeutischen Ansprechraten für dieses Markersystem liegen für das Zervixkarzinom bei etwa 25 %, für das Korpuskarzinom bei 20 %. Mit Hilfe des CEA können etwa 30–40 % aller Patientinnen mit maligner Erkrankung des Uterus in der Nachsorge suffizient kontrolliert werden. Neben dem CEA steht für die Nachsorge von Plattenepithelkarzinomen der Zervix uteri, sowie für die Adenoakanthome und die adenosquamosen Karzinome des Corpus uteri seit 1986 erstmalig ein neuer Tumormarker, das Tumorantigen (TA-4) Squamouscellcarcinomantigen (SCC genannt) zur Verfügung (7, 9, 10). Der Anteil der richtig-positiven prätherapeutischen Serumkonzentrationen des SCC bei Zervixkarzinomen steigt stadienabhängig an und beträgt im Stadium IA (FIGO) 11 % und in den fortgeschrittenen Stadien IIIB, IVA und IVB annähernd 70 %. Patientinnen in Remission zeigen in nur 3 % falsch-positive Serumkonzentrationen dieses Markers, während Patientinnen mit klinisch/radiologisch nachgewiesenem Rezidiv bis zu 70 % richtig-positive Serumkonzentrationen über 2,5 ng/ml aufweisen (2, 7, 9, 10). Daneben ergänzt sich das SCC ausgezeichnet mit dem CEA. Durch die simultane Bestimmung dieser beiden Marker in der Nachsorge des Kollumkarzinoms lassen sich bei mehr als 80 % aller Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen die Effizienz primärtherapeutischer Maßnahmen überwachen und eine Früherkennung von Rezidiven bzw. Metastasen durchführen (2, 7, 9, 10).

Tab. 3: Simultane Bestimmung von CEA und SCC bei Patientinnen mit rezidiertem Kollumkarzinom (n = 33) nach 7

		SCC		
		-	+	
CEA	-	5	11	16
CEA	+	5	12	17
		10	23	33
CEA 17/33 (51,9%)				
SCC 23/33 (69,7%)				
CEA+SCC 28/33 (84,8%)				

Tumormarker bei Vulva- und Vaginalkarzinomen

Die Bestimmung des CEA hat sich sowohl für das Vulvals als auch für das Vaginalkarzinom bewährt. Für die Plattenepithelkarzinome der Vulva und der Vagina ist darüber hinaus die Bestimmung des beim Zervixkarzinom bereits als bewährt dargestellten Tumorantigens (TA-4; =SCC) sinnvoll (2, 7, 9, 10). Für dieses Markersystem sind prätherapeutische Ansprechraten von 40 bis 70 % stadienabhängig zu erwarten. Bei 70 bis 80 % aller Patientinnen können mit Hilfe des SCC und des CEA – simultan bestimmt – die Effektivität von Primär- und Sekundärtherapien (Operation und Radiatio) überwacht und Rezidive frühzeitig erkannt werden.

Tumormarker bei Trophoblasttumoren

Die Überwachung von Patientinnen mit gutartigen und bösartigen Trophoblasttumoren ist die Domäne für humes Choriongonadotropin (HCG) und schwangerschaftsspezifisches β_1 -Glykoprotein (SP₁). Basismarker ist das HCG zur Diagnose und Behandlungskontrolle der Trophoblasttumoren, der in Einzelfällen durch die Bestimmung des schwangerschaftsspezifischen β_1 -Glykoproteins ergänzt werden kann.

Zusammenfassende Bewertung, Anwendungsstrategie und Indikationen

Die klinische Erfahrung zeigt, daß besonders in der freien Praxis der Einsatz der Marker auch in der gynäkologischen Onkologie oft kritiklos geschieht und unrealisti-

Tab. 2: CA 125 beim Ovarialkarzinom: Serumkonzentration und Second-look-Befunde (Daten der Arbeitsgruppen UFK Würzburg, Heidelberg und Mainz) (Anzahl: n = Patienten nach 1)

Präoperativ (vor SL-Op)		Anzahl Pat. total	Intraoperativer Befund bei SL-Op			
CA 125 ^b	Klinisch		Tumor makroskopisch		Tumor mikroskopisch*	
			> 2 cm	> 2 cm	Tu-frei	positiv negativ
Negativ	Tu-negativ	40	–	4	36	8 28
Positiv	Tu-negativ	3	1	1	1	1 0
Negativ	Tu-positiv	4	2	2	–	– –
Positiv	Tu-positiv	7	3	4	–	– –
Total mit SL-Op		54	6	11	37	9 28

* Nur für makroskopisch Tu-freie Patienten, makroskopischer Rest-Tu wurde jeweils auch histologisch bestätigt

^b Grenzwert 65 U/ml (Streuungsbereich negativer Pat. < 5–32 positiver 74–419)

sche Erwartungen an sie gestellt werden. Ein falscher Einsatz und eine falsche Interpretation macht ihre Anwendung unwirtschaftlich, kann dem Patienten schaden und verdeckt ihren eigentlichen Nutzen. Es seien deshalb noch einmal an dieser Stelle die wesentlichen allgemeinen Gesetzmäßigkeiten und derzeit gesicherten Anwendungsempfehlungen zusammengestellt:

- Die heute zur Verfügung stehenden und als bewährt klassifizierten Marker sind trotz des Einsatzes monoklonaler Antikörper alle nicht tumorspezifisch, d. h., es bestehen keine qualitativen Unterschiede zwischen Normalgewebe, benignen Veränderungen und Malignomen. Für den heute zur Verfügung stehenden Tumormarker werden quantitative Unterschiede im Serum von Tumorpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit benignen Erkrankungen gleicher Organlokalisationen gemessen. Aus diesem Grunde lassen sich Tumormarkeruntersuchungen zur Tumordiagnostik nicht einsetzen.

- Die neuen Tumormarkersysteme weisen keine Organspezifität auf. So können auch Mammakarzinome CA 12–5 und Ovarialkarzinome CA 19–9 produzieren. Somit ist ersichtlich, daß ein extrem hoher Tumormarkerwert zwar die Verdachtsdiagnose „Tumor“ erlaubt, eine Organzuordnung jedoch keinesfalls möglich ist und somit bei Vorhandensein eines hohen Tumormarkerserumwertes auch alle anderen Organsysteme auf das Vorhandensein eines Primärtumors hin untersucht werden müssen.

- Es bleibt eine Korrelation zwischen der Höhe der Serumkonzentration von Tumormarkern und der vorhandenen Tumormasse. Neben der Zahl der markerproduzierenden Tumorzellen hängt die Serumkonzentration von der Produktion der Einzelzelle und der Ausschleusung des Markers in das Serum ab. Es gibt somit kleine Tumoren mit hohen Konzentrationen eines Tumormarkers im Serum und große Tumoren mit niedrigen oder sogar negativen Serumkonzentrationen. Damit ist klar ersichtlich, daß sich die Tumormarker weder zur Entdeckung von okkulten Frühkarzinomen im Sinne von Screening-Untersuchungen noch zur Frühdiagnostik kleiner Karzinome eignen.

Die in Tabelle 1 aufgezeigte Zuordnung bestimmter Tumormarkersysteme zu speziellen Organtumoren im Bereich der Gynäkologie bedeutet keine Organspezifität dieser Tumormarker, sondern beruht auf der Erfahrung, daß diese Tumormarkersysteme bei diesen Organtumoren eingesetzt mehr positive Ergebnisse erbringen als bei Malignomen anderer Organe. Neben der echten Spezifität (wie z. B. beim HCG) kann man bei den anderen Tumormarkern nur von einer „Erfahrungsspezifität“ sprechen. Eine solche ist gegeben, wenn erhöhte Serumkonzentrationen eines Markers, vor Beginn der Therapie ermittelt, parallel bzw. konsekutiv zur Tumorthherapie z. B. einer Radikaloperation, einer Chemotherapie oder einer Radiatio sich verändern, d. h. auf Normalwerte absinken oder parallel zum progredienten Tumorstadium wieder ansteigen. Dadurch ergibt sich zwangsläufig, daß Einzelbestimmungen von Tumormarkern sinnlos und nicht aussagekräftig sind, während aus Tumormarkerverlaufsuntersuchungen Erfolg und Mißerfolg der Therapieform deutlich abgelesen werden kann.

- Die erste Markerbestimmung sollte im Idealfall prätherapeutisch erfolgen. Liegt offensichtlich ein tumorbedingter erhöhter Ausgangswert vor, so ergeben sich folgende Indikationen für weitere konsekutive Untersuchungen:

- a) zur Überprüfung der Effektivität der Primärtherapie muß der Tumormarker nach 4 bis 6 Wochen abfallen, an-

sonsten ist besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich mangelnder Effektivität der Primärtherapie geboten,

- b) zur Verlaufskontrolle nach Primärtherapie: Bleibt der Marker nach initialem Abfall und suffizienter Primärtherapie im Normbereich, ist mit langfristiger Rezidivfreiheit zu rechnen. Steigt er sekundär an, wird hiermit ein Rezidiv oder eine beginnende Metastasierung signalisiert. In den meisten Fällen sind Markeruntersuchungen sensibler und zeigen ein Rezidiv bzw. eine Metastasierung früher an als bildgebende Verfahren;

- c) zur Erfolgskontrolle einer Rezidiv- oder Metastastherapie: Sinkt der offensichtlich tumorabhängig erhöhte Markerwert nach Einsetzen der Therapie nach sechs (maximal acht) Wochen nicht ab, so kann davon ausgegangen werden, daß die eingeleitete Therapie ineffektiv ist. Hier können mit Hilfe der Marker unwirksame aggressive Therapieformen rechtzeitig erkannt, abgesetzt und damit die Lebensqualität der Patientin verbessert werden.

- Es muß beachtet werden, daß die Markerkonzentration nicht nur von der proliferierenden Tumormasse, sondern auch von anderen Geschehnissen im Körper (z. B. Leberzirrhose, Nekrosen, chronischen Entzündungen u. a. m.) beeinflusst werden, so daß hier eine Tumorprogredienz durch falsch-positive Markerkonzentrationen im Serum vorgetäuscht werden kann.

- Ein „negativer Marker“ ist kein absoluter Beweis für nicht vorhandenes Tumorstadium, da entweder die Grenze des notwendigen Tumorstadiums, das für den Aufbau einer meßbaren Serumkonzentration benötigt wird, noch nicht erreicht ist (okkulte Phase eines Rezidivs oder eine Metastasierung) oder unter Therapie (Hormone, Zytostatika) bei heterogenen Tumoren eine Population von Tumorzellen einen Wachstumsvorteil hat, die gerade keine Tumormarker produziert. Dies erklärt, warum mit allen verfügbaren Markeruntersuchungen nie mehr als 80 % aller Patientinnen mit malignen Tumoren mit Hilfe von Tumormarkern verlaufskontrolliert werden können.

Es ist somit festzustellen, daß die Anwendung von Markern nur unter Beachtung der oben genannten Gesichtspunkte zulässig ist. Unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit muß der Einsatz der Marker sinnvoll erfolgen und es muß gewährleistet sein, daß bei einem Minimum von Markeruntersuchungen ein Maximum an Informationen für den behandelnden Arzt zur Verfügung steht. Daneben müssen Fehlinterpretationen, insbesondere aus Einzelbestimmungen, mit zum Teil schwerwiegenden Folgen für die Patientin vermieden werden.

Schrifttum auf der nächsten Seite.

Schrifttum:

1. Caffier, H., Crombach, G., Kaufmann, M., Kreienberg, R. (1987) CA 125 im Serum. Second-look-Befunde und Langzeitprognose des Ovarialcarcinoms. 4. Hamburger Symposium über Tumormarker. Greten, H., Klapdor, R. (Hrsg.). Thieme, Stuttgart-New York, 393.
2. Crombach, G., Würz, H., Kreienberg, R., Möbus, V., Schmidt-Rhode, P., Sturm, G., Caffier, H., Kaesemann, H. (1988) Evaluation of SCC Antigen as a tumor marker for cervical cancer – a cooperative study of the GTMG. J. Tumor Marker Oncol 3, 59.
3. Kaesemann, H., Caffier, H., Hoffmann, F. J., Crombach, G., Würz, H., Kreienberg, R., Möbus, V., Schmidt-Rhode, P., Sturm, G. (1988) Monoklonale Antikörper in Diagnostik und Verlaufskontrolle des Ovarialcarcinoms. CA 125 als Tumormarker. Eine kooperative Studie der Gynäkologischen Tumormarkergruppe (GTMG). Klin. Wochenschr. 64, 781.
4. Kreienberg, R., Melchert, F. (1986) Neuentwicklung auf dem Gebiet der Marker zur Diagnostik und Überwachung des Mammacarcinoms. In: Melchert, F., Beck, L., Hepp, H., Knapstein, P. G., Kreienberg, R., (Hrsg.) Aktuelle Geburtshilfe und Gynäkologie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 266.
5. Kreienberg, R. (1986) Möglichkeiten und Grenzen von Tumormarkeruntersuchungen in der Nachsorge von Ovarialcarcinom-Patientinnen. Gynäkologe 19, 128.
6. Kreienberg, R., Melchert, F. (1987) Tumormarkerbefunde, realistisch eingeschätzt. Kliniksarzt 16, 152.
7. Kreienberg, R., Möbus, V. (1987) Carcinoembryonic antigen and tumorantigen TA-4 as a tumor markers in cervical squamous cell carcinoma. 4. Hamburger Symposium über Tumormarker. Greten, H., Klapdor, R., (Hrsg.). Thieme, Stuttgart-New York, 219.
8. Kreienberg, R. (1989) Allgemeine und spezifische Laborparameter im Rahmen der Tumornachsorge bei gynäkologischen Malignomen und beim Mammakarzinom. Gynäkologe 22, 55.
9. Meier, W., Stieber, P., Fateh-Moghadam, A., Eiermann, W., Hepp, H. (1987) CA 125 in gynecological malignancies. European Journal of cancer. Clinical Oncology 23, 713.
10. Meier, W., Eiermann, W., Stieber, P., Fateh-Moghadam, A., Hepp, H. (1987) Erfahrungen mit dem Tumormarker SCC insbesondere zur Therapieerfolgskontrolle beim Carvixcarcinom. (Operation und Radiatio). Gynäk. Rdsch. 27, Suppl. 50.
11. Möbus, V., Kreienberg, R. (1989) Aktuelle Tumormarker beim Mammakarzinom. In: Mammacarcinom, Prognosefaktoren: Aktuelle Aspekte in der Diagnostik des Mammakarzinoms (Hrsg. W. Jonat). Enke Verlag, 62.
12. Spitz, J. (1986) Zur Problematik pathologisch erhöhter CEA-Werte in der Tumornachsorge. Ein Vergleich 12 verschiedener Assays zur Bestimmung des Serum-CEA-Spiegels. In: Greten, H., Klapdor, R. (Hrsg.): Klinische Relevanz neuer monoklonaler Antikörper. Thieme, Stuttgart-New York, 132.
13. Sturm, G., Chari, S., Wallet, A., Schmidt-Rhode, P. (1989) Zur Bedeutung der CA 72-4-Bestimmung beim Ovarialkarzinom. Aktuell Nr. 11.
14. Zwirner, M., Biegelmayer, C., Klapdor, R., Kreienberg, R., Lüthgens, M., Staab, H. J. (1986) Qualitätskontrolle bei Tumormarkern: Ergebnis einer internationalen Studie. Greten, H., Klapdor, R. (Hrsg.). Thieme, Stuttgart-New York, 1, 27.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. Rolf Kreienberg
 Universitätsfrauenklinik
 Langenbeckstraße 1
 6500 Mainz

□

Labordiagnostische Wissensbasen in Pro.M.D. – Ein Standardisierungsvorschlag –

Pro.M.D. Knowledge Bases in Laboratory Medicine – Suggestions for Standardization –

Susanne Toeppel, Christina Schleiffenbaum, G. E. Hoffmann

Krankenhaus München-Bogenhausen, Institut für Klinische Chemie

Zusammenfassung:

Für das Softwarepaket Pro.M.D. werden Vorschläge zur Standardisierung von Wissensbasen in der labordiagnostischen Wissensverarbeitung gemacht. Als einfaches Beispiel dient eine Wissensbasis zur Fettstoffwechseldiagnostik, welche die „Richtlinien zur Hyperlipidämitherapie“ nach der sogenannten Consensuskonferenz abbildet. Pro.M.D. ermöglicht es dank seiner Anlehnung an die natürliche Sprache und die medizinische Nomenklatur auch dem in der Informatik nicht ausgebildeten Arzt, solche Wissensverarbeitungsprogramme selbst zu schreiben. Da die Möglichkeiten der Programmgestaltung hierbei zahlreich sind und bislang kaum Vorschläge für eine rationelle Vorgehensweise gemacht wurden, haben wir versucht, allgemeine Strategien und spezielle, praxiserprobte Tipps zu einem verständlichen Leitfaden zusammenzustellen. Unsere Vorschläge zur Standardisierung sollen die Lesbarkeit und Übersichtlichkeit von Pro.M.D.-Programmtexten sowie die Benutzerführung verbessern und einen Beitrag zur Qualitätssicherung leisten.

Schlüsselwörter:

Expertensystem – Wissensverarbeitung – Standardisierung – Cholesterin – Triglyzeride

Summary:

Using the expert system shell Pro.M.D. we have developed a small knowledge base on coronary risk evaluation illustrating our general suggestions for standardization of knowledge bases in laboratory medicine. Since the knowledge representation language is similar to natural language and supports the common medical terminology, it is especially useful for physicians who are not familiar with informatics. Up to now, however, almost no attempts have been made to develop guidelines for handling the abundance of possible programming strategies provided by this rule-based system. The present paper should help to close this gap, with special emphasis on clearness and lucidity as well as on quality assurance of expert systems in laboratory medicine.

Keywords:

Expert system – knowledge bases – standardization – cholesterol – triglycerides

Einleitung

Die computergestützte Wissensverarbeitung, die vor allem unter dem Schlagwort „Expertensysteme“ bekannt wurde (1), gewinnt in der Laboratoriumsdiagnostik zunehmend an Bedeutung (2). Man versteht darunter Computerprogramme, die Faktenwissen und Schlußfolgerungsfähigkeit von menschlichen Experten in einem eng begrenzten Aufgabengebiet nachbilden (3). Der Begriff „Expertensystem“ ist eher unter Vorbehalt zu benutzen, da er überzogene Vorstellungen und Hoffnungen erweckt, die ein derartiges Programm oft nicht erfüllen kann. Zunehmend wird daher heute die weniger anspruchsvolle Bezeichnung „wissensbasiertes System“ verwendet.

Systeme zur Wissensverarbeitung bestehen aus zwei Teilen (4), der sogenannten Schale (shell) und der Wissensbasis (knowledge base). Die Schale, die in der Regel vom Informatiker erstellt wird, enthält als wesentlichen Bestandteil das Problemlösungsverfahren, die Wissensbasis

dagegen das eigentliche Fachwissen, das vom (medizinischen) Experten formuliert und eingegeben wird (5).

Im Jahre 1984 begannen Trendelenburg und Mitarbeiter mit der Entwicklung von Pro.M.D. (= Prologsystem für medizinische Diagnostik), einem Software-Werkzeug, das es auch dem mit Informatik nicht vertrauten Mediziner gestattet, wissensverarbeitende Programme selbst zu erstellen (6). Pro.M.D. ist ein wissensbasiertes Konsultationssystem, das vorwiegend für die Interpretation von Laborwerten konzipiert wurde. Die Benutzung dieses mittlerweile kommerziell erhältlichen Werkzeugs (7) ist relativ einfach, und die damit erstellten Quelltexte sind für Fachleute der Labormedizin gut verständlich (8). Pro.M.D. hat gerade wegen seiner einfachen Erlernbarkeit inzwischen große Verbreitung in der Laboratoriumsdiagnostik gefunden (9–12).

Im folgenden sollen Grundzüge und Möglichkeiten der Wissensdarstellung in Pro.M.D. anhand einfacher Beispiele besprochen und Möglichkeiten für deren Standardisierung diskutiert werden.

Material und Methodik

Die hier vorgestellte Wissensbasis setzt die Version 6.2d von Pro.M.D. voraus, die als Auflage 3 im Thieme-Verlag erschienen ist (7). Alle Pro.M.D.-Quelltexte wurden mit handelsüblichen Editoren erstellt und als ASCII-Dateien mit der Textension .RUL abgespeichert. Neben dem im Software-Paket enthaltenen Shareware-Editor PC-Write fand der Texteditor Omnibus Verwendung, dessen kompletter C-Quelltext (13) publiziert wurde; er gestattet im Gegensatz zu PC-Write die Verwaltung von mehr als 64 kB Text, die gleichzeitige Editierung mehrerer Texte in verschiedenen Fenstern und die Verwendung selbstdefinierter Tastaturmakros für häufig benutzte Begriffe und Textpassagen. Die Einbindung dieses Editors in Pro.M.D. erfolgte laut Anweisung der Autoren (7) über den Programmaufruf:

promd menue om

wobei *om* für die Batch-Datei *om.bat* zum Aufruf des Editors steht, die in diesem Fall folgende Befehlszeilen enthält:

```
cd \omnibus
omnibus %1
cd \
```

Ergebnisse

Der in Anhang 1 wiedergegebene Quelltext einer Pro.M.D.-Wissensbasis zur Fettstoffwechseldiagnostik soll die in den folgenden Abschnitten behandelten Standardisierungsvorschläge illustrieren. Das Beispiel der „Consensus-Richtlinien“ wurde wegen seines hohen Bekanntheitsgrades und seiner relativ klaren Strukturierung gewählt. Die medizinische Wertigkeit des darin enthaltenen Wissens war für die Auswahl ohne Belang. Soweit möglich wurden die Gruppeneinteilung (Risikogruppen A bis E) und Empfehlungen entsprechend der Tabelle

Tab. 1: Standardisierung der inhaltlichen und programmtechnischen Gestaltung von labordiagnostischen Wissensbasen unter Pro.M.D. Auf die Punkte 1–7 wird in dem im Anhang abgedruckten Quelltext Bezug genommen.

Abschnitte	Inhalte
1. Definitionen	Einheiten selbstgewählte Begriffe Darstellungsformat Probenmaterial
2. Eingabemaske	Überschriften Einheiten und Materialien Wertebereiche Benutzerführung
3. Ausgabemaske	Tabelle zur Kurzinformation (analog zur Eingabemaske) daran anschließend Beurteilungstexte
4. Symbolverarbeitung	Zuordnung von symbolischen Begriffen zu numerischen Wertebereichen (Grob-, Feineinteilung)
5. Fehlerbehandlung	Abfangen von unzulässigen und unvollständigen Eingaben
6. labordiagnostische Schlußfolgerungen	Herleitung der Expertenaussagen
7. Beurteilungstexte	Befundtexte Empfehlungen Kommentare

„Richtlinien zur Hyperlipidämie-Therapie“ (14) exakt abgebildet. Wenn in diesem Text Verweise auf andere Gruppen gegeben wurden, z. B. in Gruppe D: „... und gehen Sie vor wie unter A oder B!“, wurde der Text sinngemäß geändert.

Das hier vorgestellte Programm erwartet Zahleneingaben für Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen im Bereich zwischen 10 und 999 und beurteilt Werte zwischen 100 und 200 mg/dl für beide Größen als „unauffällig“ im Sinne der Consensuskonferenz. Für Cholesterin- bzw. Triglyzeridwerte zwischen 201 und 300 mg/dl werden als Befundtexte die ins Deutsche übersetzten Kommentare der Konferenz ausgegeben, soweit die Benutzereingaben dies zulassen. Trifft trotz „auffälliger“ Lipidwerte keiner dieser Kommentare zu, beispielsweise bei Werten unter 100 mg/dl, so erscheint ein entsprechender allgemeiner Hinweis.

Die im folgenden dargestellten Vorschläge zur Gestaltung labordiagnostischer Wissensbasen gehen von der Annahme aus, daß das fertige Wissensverarbeitungssystem im Dialogbetrieb genutzt wird, d. h., daß die Eingaben über die Tastatur erfolgen und die vom Computer erstellten Befundtexte am Bildschirm (wahlweise auf dem Drucker) ausgegeben werden. Aus diesem Grunde wurde Wert auf eine übersichtliche Bildschirmgestaltung und selbsterklärende Texte gelegt.

Allgemeine Vorschriften zur Wissensnotation in Pro.M.D.

Der Ablauf eines Pro.M.D.-Wissensverarbeitungsprogramms läßt sich grundsätzlich in drei Teile gliedern:

- Eingabe von Informationen, z. B. Laborwerte, Personendaten,
- Verarbeitung der Eingaben nach den vom Experten eingegebenen Regeln,
- Ausgabe der vom Computer erstellten Befundtexte und Kommentare.

Pro.M.D. läßt dem Experten bei der Gestaltung einer Wissensbasis, die all diese Funktionen erfüllt, großen Spielraum hinsichtlich der Wahl von Begriffen (z. B. „TG“, „Triglyceride“, trigl), der Anordnung von Begriffen und Regeln innerhalb des Quelltextes, der Bildung von Abschnitten usw. Diese Freiheit bei der Gestaltung führt dazu, daß die Wissensbasen verschiedener Autoren oft schwer vergleichbar sind und längere Texte leicht unübersichtlich werden.

Deshalb wird mit dem hier vorgestellten Quelltext und der in Tabelle 1 wiedergegebenen Programmstruktur der Versuch unternommen, einen Grundstock für eine künftige Standardisierung von Wissensbasen in der labordiagnostischen Wissensverarbeitung zu legen. Um auch dem mit Pro.M.D. nicht vertrauten Leser einen Einstieg zu ermöglichen, sollen einige Grundbegriffe zur Wissensnotation in Pro.M.D. anhand kurzer Beispiele erläutert werden. Ausführliche Darstellungen finden sich in Lit. (7, 8).

– Begriffe

Von Pro.M.D. werden reservierte Wörter wie z. B. Frage oder Ergebnis und selbstgewählte Begriffe unterschieden wie z. B. Cholesterin oder „V. a. Fettstoffwechselstörung“. Hierbei sind bestimmte Vorschriften zur Groß- und Kleinschreibung zu beachten (7, 8), auf die hier nicht im einzelnen eingegangen werden kann.

– Regeln

Eine Pro.M.D.-Wissensbasis ist aus sogenannten Regeln aufgebaut. Sämtliche Regeln werden mit einem Punkt beendet.

Begriffsregeln dienen der Bestimmung von Datentyp und Ausgabeformat:

begriff chol sei zahl in "???". (= dreistell. Zahl ohne Komma).

Frageregeln werden zur Dateneingabe verwendet und erlauben durch Text- und Positionsangaben eine übersichtliche Bildschirmgestaltung. Der Text ist hierbei in Anführungszeichen zu setzen:

frage chol lautet

"Cholesterin:"

in fenster 1 zeile 5 spalte 10.

Zur Verarbeitung werden Ableitungsregeln in der Form von "wenn-dann"-Regeln (sog. Produktionsregeln) angewendet. Sie bestehen aus einem Bedingungs- und einem Folgerungsteil:

wenn chol >260

dann chol_hoch.

Faktenregeln stellen einen besonderen Typ von Ableitungsregeln dar, bei denen der „wenn“-Teil, also der Bedingungsteil, fehlt

fakt 'VLDL-Friedewald' ist 'TG'/5.

Ergebnisregeln ermöglichen eine Textausgabe im Ergebnisbericht, wobei mehrere Bausteine mit dem Lattenzaunzeichen # verbunden werden können:

ergebnis chol_hoch lautet

„Der Cholesterin-Wert von "# chol #" ergibt den Hinweis auf eine Hypercholesterinämie.“.

– Dokumentation und Modularisierung

Kommentare dienen der Programmierläuterung:

/* Wichtige Erläuterung */

oder

kommentar

"Wichtige Erläuterung".

Abschnitte verbessern die Übersichtlichkeit der Wissensbasis und steuern den Programmablauf

wenn 'Cholesterin' ist bekannt

dann betrachte 'Verarbeitung'.

abschnitt 'Verarbeitung'.

«Regelfolge»

ende 'Verarbeitung'.

In diesem Beispiel wird die im Abschnitt 'Verarbeitung' enthaltene Regelfolge in Abhängigkeit von einer Bedingung (Cholesterinwert ist bekannt) abgearbeitet.

Spezielle Vorschläge zur standardisierten Gestaltung von Wissensbasen

Hinsichtlich der äußeren Form sollten bei Pro.M.D.-Wissensbasen dieselben Grundsätze beachtet werden, die ganz allgemein für die Gestaltung von Programmen gelten, so z. B.

- klare Dokumentation durch Kommentare
- Übersichtlichkeit der Darstellung durch Überschriften, Einrücken und Leerzeilen
- Modularisierung durch Abschnitte.

Unsere Vorschläge zur inhaltlichen und programmtechnischen Gestaltung sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Es wurde eine Untergliederung in drei Teile mit insgesamt

sieben Abschnitten gewählt. Ein Teil behandelt die Oberflächengestaltung (Ein- und Ausgabemaske, vgl. Abschnitt 2 und 3 in Tab. 1), ein zweiter Teil beschäftigt sich mit der Definition und Behandlung der Eingaben (Symbolverarbeitung und Fehlerbehandlung, vgl. Abschnitt 1, 4 und 5), der dritte Teil gilt dem eigentlichen Expertenwissen (labordiagnostische Schlußfolgerungen und Beurteilungstexte, vgl. Abschnitt 6 und 7).

Im folgenden werden die einzelnen Abschnitte näher erläutert.

1. Definitionen

Bei der Namensvergabe für selbstgewählte Begriffe sollten grundsätzlich sprechende Namen gewählt werden. Es besteht auch die Möglichkeit, mehrere Namen für einen Begriff parallel zu führen, z. B. eine Kurz- und eine Langform (s. Anhang 1). Langnamen tragen zur besseren Lesbarkeit der Wissensbasis bei, Kurznamen verringern die Tipparbeit beim Erstellen der Verarbeitungsregeln. Wenn unterschiedliche Probenmaterialien berücksichtigt werden sollen, kann das Material in den Namen aufgenommen werden, z. B. Langname: „Cholesterin im Serum“, Kurzname: chol_s.

Bei den Begriffsregeln sollten Datentypen (Text, Zahl, Eigenschaft oder Bedingung) sowie Ein-/Ausgabeformate festgelegt werden. Die Angaben von Datenformaten (Stellenzahl, Ausgabelänge) ist nicht zwingend vorgeschrieben, empfiehlt sich jedoch zur übersichtlicheren Bildschirmgestaltung und Benutzerführung.

Die Definition von Einheiten (z. B. mg/dl) im Kopfteil der Wissensbasis wird zur Verbesserung der Bildschirmausgabe und zur Überprüfung von Formeln auf konsistente Maßeinheiten empfohlen.

2. Eingabemaske

Die Eingabemaske für die Laborwerte wird durch Frageregeln gestaltet, die zur übersichtlicheren Bildschirmgestaltung die folgende allgemeine Form haben sollten:

frage [Meßgröße] in fenster x zeile y spalte z.

Die Einheit der Meßgröße (z. B. mg/dl) wird von Pro.M.D. automatisch hinter der Meßgröße ausgegeben.

Zur besseren Orientierung des Benutzers wird vorgeschlagen, in jede Eingabezeile Wertebereichsangaben mit aufzunehmen. Mindestens sollte der zulässige Bereich angegeben werden (s. Abb 1), optional auch ein Referenzbereich.

Die Bereichsangabe wird im hier vorgestellten Programm durch Ergebnisregeln gestaltet:

frage 'Cholesterin' lautet

„Cholesterin: " in fenster 1 zeile 12 spalte 4.

ergebnis lautet

„10–999 mg/dl“ in fenster 1 zeile 12 spalte 43.

Die Kombination dieser beiden Befehlszeilen bewirkt folgende Ausgabe:

Cholesterin: □ 10 –999 mg/dl
(mit einem blinkenden Cursor hinter „Cholesterin:“)

3. Ausgabemaske

Es wird vorgeschlagen, den Befundbericht in mindestens drei Abschnitte zu gliedern:

- Ergebnistabelle
- Kurzkomentare zu den Laborwerten
- ausführlicher Textbefund.

Dabei erscheint der erste Teil in der üblichen Tabellenform mit Meßgröße, Wert und Einheit, symbolischer Bewertung, z. B. „auffällig“, und Entscheidungsgrenzen. Der Aufbau dieser Tabelle soll dem der Eingabemaske ähnlich sein, damit der Benutzer bereits mit der optischen Darstellung vertraut ist. In unserem Beispiel (s. Anhang 1) erscheinen daher wie in der Eingabemaske Meßgröße und Wert. Die Spalte „zulässiger Bereich“ aus der Eingabemaske wurde im Beispiel weggelassen, da sie nur als Benutzerführung bei der Eingabe Bedeutung hat. Statt dessen wurde für die Befundausgabe die wichtige Spalte „Entscheidungsgrenze“ aufgenommen. Wenn ein Cholesterinwert außerhalb der Entscheidungsgrenzen als „auffällig“ angenommen wurde, wird im zweiten Teil zur näheren Information eine aussagekräftigere Feineinteilung ausgegeben. Bei den Wertekonstellationen, die von der Consensuskonferenz vorgesehen wurden, erfolgt im dritten Teil die Ausgabe der Originaltexte. Für nicht berücksichtigte Konstellationen ist ein allgemeiner Ersatztext vorgesehen.

In Abbildung 2 ist ein typischer Ergebnisbericht aus der Musterwissensbasis abgedruckt.

Fettstoffwechseldiagnostik		
Meßgröße	Wert	Zulässiger Bereich
Cholesterin i. S.	(mg/dl): ----	10–999 mg/dl
Triglyzeride i. S.	(mg/dl): ----	10–999 mg/dl
Befundausgabe mit <F5>		

Abb. 1: Beispiel einer Eingabemaske für die labordiagnostische Wissensverarbeitung.

GROBEINTEILUNG

FEINEINTEILUNG

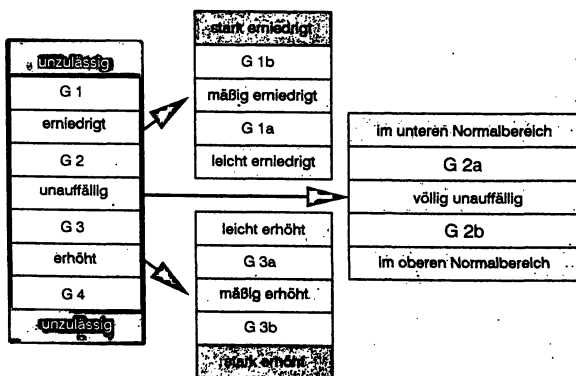


Abb. 3: Verwendung von symbolischen Wertebereichen anstelle numerischer Werte als wesentliches Merkmal der Wissensverarbeitung. Die Abbildung zeigt eine häufig eingesetzte Bereichszuordnung für Grob- und Feineinteilung mit 10 Grenzwerten für insgesamt 11 Wertebereiche.

4. Symbolverarbeitung

Ein wesentliches Merkmal der Wissensverarbeitung liegt in der Verwendung von symbolischen Begriffen anstelle von numerischen Werten (3). Deshalb ist ein Kernstück labordiagnostischer Wissensbasen die Zuordnung eines quantitativen Meßwertes zu bestimmten Wertebereichen wie „normal/pathologisch“, „leicht/stark erhöht“ usw.

Um solche Symbole vergeben zu können, muß mindestens zu jeder Meßgröße ein zulässiger Wertebereich und ein Referenzbereich angegeben werden, d. h., das Minimum festzulegender Grenzwerte ist vier (G1 bis G4 in Abb. 3). Ein Verzicht auf einen dieser Werte macht die Wissensverarbeitung von Laborwerten umständlich und kann zu unvorhersehbaren Fehlbeurteilungen von Laborwerten durch den Computer führen.

Zusätzlich ist es meist von Nutzen, diese „groben“ Bereiche feiner zu unterteilen, um die Befundung flexibler zu gestalten. Ein Beispiel für häufig eingesetzte Bereichszuordnungen gibt Abbildung 3 wieder. Hier werden durch die Festlegung von 10 Grenzwerten (G1 bis G4 mit insgesamt 6 Untergruppen, s. Abb. 3) insgesamt 11 Wertebereiche definiert.

Es empfiehlt sich, für jeden Begriff, der eine quantitative Meßgröße charakterisiert, z. B. „Cholesterin“, einen ent-

Ergebnisbericht zur Fettstoffwechseldiagnostik nach den 'Richtlinien zur Hyperlipidämietherapie' der Consensuskonferenz

Meßgröße	Wert	Bewertung	Entscheidungsgrenze
Cholesterin i. S.	260 mg/dl	auffällig	200 mg/dl
Triglyzeride i. S.	300 mg/dl	auffällig	200 mg/dl

Befund:

Der Cholesterinwert von 260 mg/dl ist mittelgradig erhöht

Basisdiagnostik:

Gruppe D	
Gesamtcholesterin 200–300 mg/dl	Triglyzeride 200–500 mg/dl

Weitere Risiko-Evaluierung:

Abschätzen des Gesamtrisikos für eine koronare Herzkrankheit unter Berücksichtigung der Familienanamnese, der Rauchgewohnheiten, der Hypertonie, des Diabetes mellitus, des männlichen Geschlechts, des jüngeren Alters und niedriger HDL-Cholesterin-Werte unter 35 mg/dl. Suche nach den Ursachen der Hypertriglyzeridämie wie z. B. Adipositas, exzessiver Alkoholgenuß, Diuretika, Beta-blocker, Östrogenpräparate, Diabetes mellitus.

Behandlung:

Bei Übergewicht Kalorienreduktion. Befassen Sie sich, wenn vorhanden, mit den zugrundeliegenden Ursachen für die Hypertriglyzeridämie. Verordnen Sie fetttsenkende Diät, und überprüfen Sie den Effekt!

Bleibt die Wirkung auf das Gesamtcholesterin oder die Serumlipide inadäquat, und ist das Gesamtrisiko für eine koronare Herzkrankheit hoch, sollten Sie den Einsatz von Lipidsenkern erwägen!

Literatur:

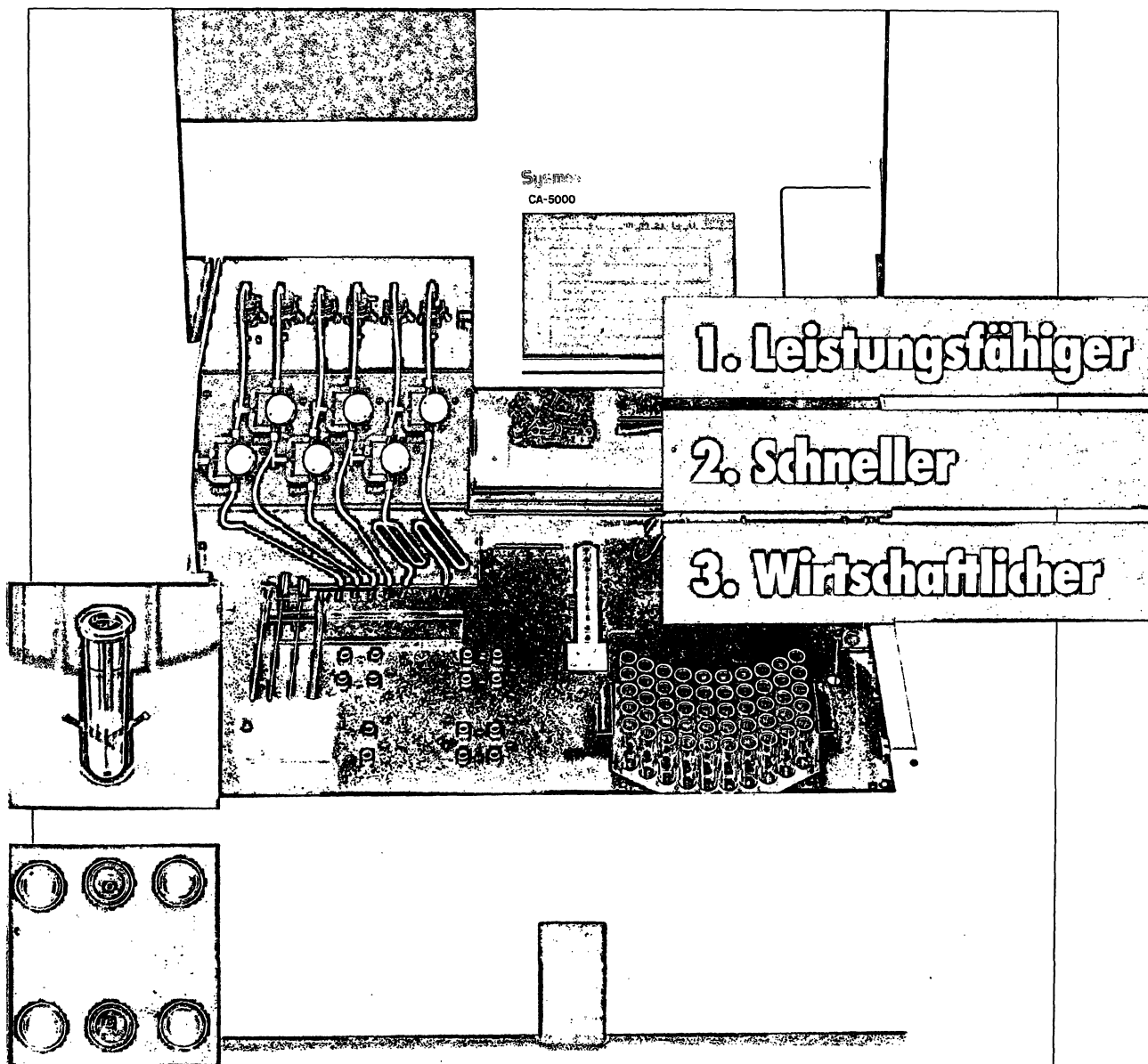
Assmann, G., Schettler, G., Die Prävention der koronaren Herzkrankheit, Dt. Ärztebl. 84, Heft 9, B-389 – 392, 1987

Abb. 2: Typischer Ergebnisbericht aus der Musterwissensbasis.

**Das DIGITANA-Programm mit Sysmex:
Ganz genau und zuverlässig.**

Durchbruch in der Gerinnungs-Analytik:

Der Sysmex CA-5000 setzt neue Leistungs-Maßstäbe



Sysmex CA-5000, automatisches Blutgerinnungs-System.

Sysmex CA-5000:

Eine neue System-Generation setzt neue Maßstäbe in der Gerinnungs-Analytik.

Mit dem Sysmex CA - 5000 ist erstmals ein leistungsfähiger, voll mechanisierter Mehrkanal-Analysator für die häufigsten Gerinnungs-Tests verfügbar,

- der mehrere Kanäle besitzt,
- „offen“ für alle Reagenzien ist,
- probenselektiv und schnell arbeitet.

Das CA - 5000 System ist damit erstmals in der Lage, die Gerinnungs-Routine der großen Serien rationell abzuarbeiten.

Gleichzeitig, um den Bedürfnissen der Notfall- und Bereitschaftsanalytik zu entsprechen, erlaubt eine spezielle Entnahmestelle die separate Zufuhr von Plasmen, die mit Vorrang vor der laufenden Serie abgearbeitet werden.



Einsetzen einer Notfallprobe

1. Leistungsfähiger

Der CA - 5000 bestimmt insgesamt 13 Parameter:

- 5 Globaltests (PT, APTT, Fibrinogen, TT und HPT) können probenselektiv abgearbeitet werden.
- Hinzu kommen die 8 Einzelfaktoren des exogenen und endogenen Systems (II, V, VII, VIII, IX, X, XI und XII).



Proben in Inkubations- und Meßstellen

2. Schneller

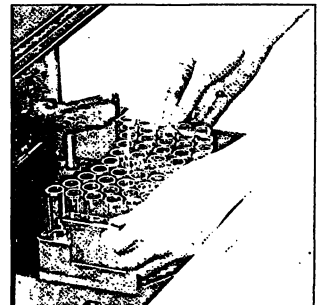
Mit 16 Meßstellen und 24 Inkubationsstellen bewältigt der CA - 5000

- 30 Proben/Std. bei 5 Parametern
- 55 Proben/Std. bei 3 Parametern
- 120 Proben/Std. bei 1 Parameter

3. Wirtschaftlicher

Die herausragende Wirtschaftlichkeit des Systems resultiert aus seiner Fähigkeit,

- die Gerinnungs-Routine der großen Serie vollmechanisiert, also personalsparend, abzuarbeiten,
- mit drastisch reduzierten Reagenzvolumina arbeiten zu können, (für die PT-Bestimmung sind nur noch 100 µl PT-Reagenz erforderlich, für die APTT-Bestimmung werden nur noch 50 µl PTT-Reagenz und 50 µl CaCl₂ benötigt und für die Fibrinogen-Bestimmung nur noch 50 µl Thrombin)
- den Einsatz von Primär-Röhrchen zu erlauben (die zentrifugierte Gerinnungsprobe kann direkt zur Proben-Pipettierung eingegeben werden).



Rack bestückt mit Primär-röhrchen

DIGITANA AG mit Sysmex:

Ganz genau und zuverlässig.

DIGITANA AG

D- 2000 Hamburg 76 · Weidestraße 118 b · Tel.: 040/270 70 50
CH-8810 Horgen · Burghaldenstrasse 11 · Tel.: 01/725 61 91

sprechenden Begriff, z. B. „CHOL“, zu formulieren, der die Zuordnung zu einem Bereichssymbol ermöglicht (s. a. Anhang 1), z. B.

wenn „Cholesterin“ > 200 dann „CHOL“ ist „erhöht“.

So ist es möglich, innerhalb des Regelwerks wahlweise mit Zahlen oder Symbolen zu operieren.

Zur Standardisierung schlagen wir vor, für die Beschreibung der quantitativen Meßgröße einen Langnamen, für die Zuordnung des Bereichssymbols eine Abkürzung zu wählen. Falls Grob- und Feineinteilung parallel benutzt werden sollen, hat es sich bewährt, für beide Zuweisungen die gleiche Abkürzung zu wählen, einmal in Groß- und einmal in Kleinschreibung (s. Anhang 1).

5. Fehlerbehandlung

Das Abfangen von fehlerhaften Eingaben durch den Benutzer stellt einen wesentlichen Beitrag zur Zuverlässigkeit und damit auch zur Qualitätssicherung eines Programms dar. Sämtliche möglichen Fehleingaben müssen erfaßt werden, um Programmabstürze oder unsinnige Ergebnisse und Befunde durch den Computer auszuschließen. In erster Linie ist hier die Eingabe von Werten zu nennen, die außerhalb des zulässigen Bereichs liegen sowie fehlende Benutzereingaben in einzelnen Feldern, die für die Befundung essentiell sind. Voneinander abhängige Meßgrößen, z. B. Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin, müssen grundsätzlich auf gegenseitige Plausibilität geprüft werden.

Soll eine Fehleingabe zum vorzeitigen Programmende ohne Befundung führen, so läßt sich durch entsprechende Modularisierung in Abschnitte mit der Überschrift „Fehler“ und „Kein-Fehler“ neben einer größeren Übersichtlichkeit auch eine erhöhte Verarbeitungsgeschwindigkeit erreichen, da in diesem Fall nur ein kleiner Regelteil abgearbeitet werden muß (s. Anhang 1).

Auf die Benutzer-Eingabe eines falschen Datentyps, z. B. Text statt Zahl, reagiert das Pro.M.D.-System direkt bei der Eingabe mit einem automatisch erscheinenden Hilfefenster. Fehlende oder unzulässige Werte müssen durch entsprechende Regeln abgefangen werden. In Sonderfällen kann dies auch durch eine geeignete Formatangabe geschehen; beispielsweise läßt eine dreistellige Formatangabe von vornherein keine Zahl über 999 zu (vgl. a. Anhang 1, Abschnitt 1).

6. Labordiagnostische Schlußfolgerungen

Dieser Abschnitt enthält die Herleitung der Expertenaussagen. Die Verarbeitung läßt sich in drei Bereiche untergliedern:

- Berechnungen
- Schlußfolgerungen
- Textzuweisungen

Mit Hilfe der reservierten Wörter und Rechenoperatoren + – / * Wurzel, ln, EXP (7, 8) sind in Pro.M.D. Rechnungen problemlos, z. B.

fakt „VLDL_Friedewald“ ist „TG“/5.

Für Zuordnungen und logische Schlußfolgerungen werden statt der eingegebenen Zahl die symbolischen Bewertungen (z. B. wenn „CHOL“ ist „erniedrigt“ dann „Text_niedrig“) benutzt, die vorher durch die entsprechenden Grenzwerte definiert wurden (s. o.).

Wir empfehlen zur besseren Übersichtlichkeit eine Trennung von logischen Schlußfolgerungen und Textzuweisungen. Der Entscheidungsweg sollte nach Möglichkeit in Kommentarform, z. B. als Tabelle von Kombinationsmöglichkeiten, dargestellt werden; damit ist es auch zu einem späteren Zeitpunkt leicht möglich, die zu einem Ergebnis führenden Schritte nachzuvollziehen und ggf. zu korrigieren. Bei der Textzuweisung können auf diese Weise auch verschiedene Einzeltexte in übersichtlicher und in sich konsistenter Weise kombiniert werden (s. Anhang 1).

7. Beurteilungstexte

Die Texte zur Befundausgabe sowie Fehlermeldungen an den Benutzer sollten der Übersichtlichkeit halber in einem eigenen Abschnitt zusammengefaßt werden. Hier stehen die einzelnen Bausteine in Form von Befundtexten, Empfehlungen und Kommentaren des Experten, die im Schlußfolgerungsteil hergeleitet und zusammengesetzt wurden. Auf der fachlich korrekten Formulierung dieser Texte liegt ein Schwergewicht der Arbeit an einer Wissensbasis. Die Textaussagen liegen allein in der Verantwortung des programmierenden Experten. Sie können deshalb auch kaum standardisiert werden. Die in der Beispielswissensbasis (Anhang 1) enthaltenen Texte entsprechen wortwörtlich der Vorlage von Assmann und Schettler (14).

Diskussion

Die Auswertung von Laborwerten mit entsprechender Textbefundung stellt eine wesentliche Aufgabe eines Laborleiters dar, wird aber durch große Datenmengen zunehmend schwerer realisierbar. Aus diesem Grund gewinnt die computerunterstützte Wissensverarbeitung in der Labordiagnostik immer mehr an Bedeutung (15). Hier bietet nun Pro.M.D. auch dem in der Informatik nicht ausgebildeten Arzt die Möglichkeit, Programme für die wissensbasierte Verarbeitung von Laborwerten und anderen medizinischen Sachverhalten selbst zu schreiben (7).

Die Programmiersprache von Pro.M.D. ist eng an die natürliche Sprache angelehnt, und die Möglichkeiten zur Gestaltung der Wissensbasis sind zahlreich. Dies erleichtert einerseits den Einstieg in die wissensbasierte Programmierung, führt aber andererseits gerade beim Unerfahrenen auch leicht zu Unsicherheiten über die optimale Nutzung der angebotenen Möglichkeiten. Um in dieser Situation zu gewährleisten, daß die Programmtexte verschiedener Autoren übersichtlich, verständlich und vergleichbar bleiben, erscheint es unabdingbar, gewisse Standards zu erarbeiten. Die vorliegende Arbeit möchte hierzu einen ersten Anstoß geben und in der Praxis erprobte Lösungsvorschläge vorstellen. Darüber hinaus soll sie unter den Fachleuten der Labordiagnostik die Diskussion über Grundprinzipien der Wissensverarbeitung initiieren und einen Beitrag zur Qualitätssicherung in der labordiagnostischen Wissensverarbeitung leisten.

Wie in dieser Arbeit und insbesondere in der Beispielswissensbasis zum Ausdruck kommt, nimmt der formale Teil (v. a. Oberflächengestaltung, Eingabemasken, Befundausgabe) einen vergleichsweise großen Raum gegenüber dem rein fachlich-inhaltlichen ein, eine Tatsache, die gerade dem programmierunerfahrenen Arzt zu Beginn seiner Programmierstätigkeit oft nicht bewußt ist. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Arbeit die Gestaltung der Benutzeroberfläche (Eingabe und Ausgabe) besonders betont.

Weiterhin wurde Wert auf die Symbolverarbeitung gelegt (Tab. 1, Abschnitt 4), die einen Kernpunkt der Wissensverarbeitung darstellt (3). Aus der täglichen Praxis erscheint es jedem Fachmann intuitiv selbstverständlich, daß er für labordiagnostische Meßgrößen stets Zahlenwerte und symbolische Bewertungen parallel benutzt. Für die Bildung von Quotienten ist es beispielsweise durchaus bedeutsam, ob ein HDL-Cholesterin-Wert 41 oder 45 ist, bei der Befundung dagegen erhalten beide Werte dasselbe Symbol, nämlich „unauffällig“. Dieser klaren Unterscheidung zwischen Datenverarbeitung und Wissensverarbeitung dient unser Vorschlag, Langnamen von Meßgrößen für die Zuweisung numerischer Daten und Kurznamen für die Symbolzuweisung zu verwenden. Es verbessert die Lesbarkeit von Wissensbasen, da dieses Begriffspaar auch sonst in labormedizinischen DV-Systemen parallel verwendet wird. Die Verwendung von groß- und kleingeschriebenen Abkürzungen für die Grob- und Feineinteilung symbolischer Begriffe erscheint uns ebenfalls auf einfache Weise selbsterklärend und hat sich in der Praxis gut bewährt.

Ein wesentliches Problem in der Wissensverarbeitung liegt in der sogenannten „kombinatorischen Explosion“ (16). Bei mehreren Meßgrößen entsteht rasch eine sehr hohe Anzahl von Kombinationsmöglichkeiten, die ohne

entsprechende Vorkehrungen kaum mehr zu überblicken ist. Diesem Sachverhalt wird durch Abschnittsbildung und Nutzung des Begriffs „unbekannt“ (7, 17) Rechnung getragen. Durch einen entsprechenden Programmaufbau wird gewährleistet, daß auch Konstellationen berücksichtigt werden können, für die kein ausführlicher Ergebnisbericht erfolgt. In diesen Fällen wird ein allgemein gehaltener Ersatztext ausgegeben, der die Grenzen des Befundungssystems dokumentiert.

Abschließend ist festzuhalten, daß die hier gemachten Vorschläge zur Standardisierung von Pro.M.D.-Wissensbasen zwar helfen, die Lesbarkeit, Programmpflege und Qualität zu verbessern, andererseits aber einen gewissen Arbeitsaufwand bei der Programmherstellung bedingen, den beruflich engagierte Laborfachleute nicht ohne weiteres erbringen können. Deshalb wird derzeit an Programmen gearbeitet, die nach Eingabe einiger Grundinformationen selbständig standardisierte Pro.M.D.-Regeltexte erzeugen (18, 19).

Der komplette Quelltext der hier vorgestellten Beispielswissensbasis ist im Anhang abgedruckt und kann interessierten Pro.M.D.-Benutzern gegen Einsendung einer formatierten Diskette (5 1/4 oder 3 1/2 Zoll) und eines frankierten Rückumschlags zugeschickt werden.

Anhang 1: Musterwissensbasis zur Cholesterin- und Triglyzeridbeurteilung der „Consensuskonferenz“.

```
kommentar *****
* F E T T S T O F F W E C H S E L D I A G N O S T I K *
* *
* Beispielswissensbasis zur Erläuterung des Artikels *
* Pro.M.D. Knowledge Base in Laboratory Medicine *
* - Suggestions for Standardisation *
* *
* Quelle: *
* Dt. Ärzteblatt 84, Heft 9, B-389 - 392, 1987 *
*****
```

```
kommentar *****
* D E F I N I T I O N E N *
* (vgl. Punkt 1 in Tab. 1) *
*****
```

einheit 'mg/dl'.

begriff 'Cholesterin' sei zahl in '???' 'mg/dl'.

begriff 'Triglyzeride' sei zahl in '???' 'mg/dl'.

```
kommentar *****
* E I N G A B E M A S K E *
* (vgl. Punkt 2 in Tab. 1) *
*****
```

ergebnis lautet

F E T T S T O F F W E C H S E L D I A G N O S T I K

in fenster 1 zeile 3 spalte 1.

ergebnis lautet

MESSGRÖSSE	WERT	ZULÄSSIGER BEREICH
in fenster 1 zeile 8 spalte 1.		

frage 'Cholesterin' lautet

"Cholesterin i.S. (mg/dl) : " in fenster 1 zeile 12 spalte 4.

frage 'Triglyzeride' lautet

"Triglyzeride i.S. (mg/dl) : " in fenster 1 zeile 14 spalte 4.

ergebnis lautet

" 10 - 999 mg/dl " in fenster 1 zeile 12 spalte 43.

ergebnis lautet

" 10 - 999 mg/dl " in fenster 1 zeile 14 spalte 43.

ergebnis lautet

"Befundausgabe mit <F5> " in fenster 1 zeile 19 spalte 25.

```
kommentar *****
* A U S G A B E M A S K E *
* (vgl. Punkt 3 in Tab. 1) *
*****
```

ergebnis lautet

ERGEBNISBERICHT zur FETTSTOFFWECHSELDIAGNOSTIK

nach den 'Richtlinien zur Hyperlipidämiebehandlung' der Consensuskonferenz

ergebnis lautet

MESSGRÖSSE	WERT	BEWERTUNG	ENTSCHEIDUNGSGRENZE
in fenster 1 zeile 8 spalte 1.			

ergebnis 'Cholesterin' ist bekannt lautet

" Cholesterin i.S. " # 'Cholesterin' # " " # 'CHOL' #

" 200 mg/dl".

ergebnis 'Triglyzeride' ist bekannt lautet

" Triglyzeride i.S. " # 'Triglyzeride' # " " # 'TG' #

" 200 mg/dl".

ergebnis lautet "\n\n". /* 2 Leerzeilen */

```
kommentar *****
* S Y M B O L V E R A R B E I T U N G *
* (vgl. Punkt 4 in Tab. 1) *
*****
```

wenn 'Cholesterin' < 10

dann 'CHOL' ist "unzulässig" und ausserhalb und fehler.

wenn 10 <= 'Cholesterin' <= 100

dann 'CHOL' ist "erniedrigt" und 'kein_Consensustext'.

wenn 100 < 'Cholesterin' < 200

dann 'CHOL' ist "unauffällig".

wenn 200 <= 'Cholesterin' <= 300

dann 'CHOL' ist "auffällig" und fein.

wenn 'Cholesterin' > 300

dann 'CHOL' ist "auffällig" und fein und spezial.

wenn 'Triglyzeride' < 10

dann 'TG' ist "unzulässig" und ausserhalb und fehler.

wenn 10 <= 'Triglyzeride' <= 100

dann 'TG' ist "erniedrigt" und 'kein_Consensustext'.

wenn 100 < 'Triglyzeride' < 200

dann 'TG' ist "unauffällig".

wenn 200 <= 'Triglyzeride' <= 500

dann 'TG' ist "auffällig".

wenn 'Triglyzeride' > 500

dann 'TG' ist "auffällig" und spezial.

wenn fein dann betrachte 'Feineinteilung'.

```

abschnitt 'Feineinteilung'.
/*-----*/
wenn 200 <= 'Cholesterin' <= 250
dann 'chol' ist "fraglich erhöht".
wenn 250 < 'Cholesterin' <= 300
dann 'chol' ist "mittelgradig erhöht".
wenn 'Cholesterin' > 300
dann 'chol' ist "stark erhöht".
/*-----*/
ende 'Feineinteilung'.

wenn 'Cholesterin' ist unbekannt
oder 'Triglyzeride' ist unbekannt
dann fehlt und fehler.

```

```

kommentar "*****
* F E H L E R B E H A N D L U N G *
* (vgl. Punkt 5 in Tab. 1) *
*****"

```

```

wenn fehler dann betrachte 'Fehlerbehandlung'.
wenn fehler ist unbekannt dann betrachte 'Kein_Fehler'.

```

```

abschnitt 'Fehlerbehandlung'.
/*-----*/
wenn fehler dann 'Fehler_Text'.
wenn ausserhalb dann 'ausserhalb_Text'.
wenn fehlt dann 'fehlt_Text'.

```

```

ergebnis 'Fehler_Text' lautet
" Wegen fehlerhafter Eingabe wurde die Bearbeitung abgebrochen.
".

```

```

ergebnis 'ausserhalb_Text' lautet
" Wert(e) außerhalb des zulässigen Bereichs.
".

```

```

ergebnis 'fehlt_Text' lautet
" Fehlende Werteeingabe.
".

```

```

/*-----*/
ende 'Fehlerbehandlung'.

```

```

abschnitt 'Kein_Fehler'.
/*-----*/

```

```

kommentar "*****
* L A B O R D I A G N O S T I S C H E *
* S C H L U S S F O L G E R U N G E N *
* (vgl. Punkt 6 in Tab. 1) *
*****"

```

```

wenn fein dann 'Befund-Text'. V
wenn 'A' dann 'R-Text1'
und 'B-Text1' und 'B-Text2'
und 'Gruppe' ist "A".
wenn 'B' dann 'R-Text1'
und 'B-Text1' und 'B-Text3'
und 'Gruppe' ist "B".
wenn 'C' dann 'R-Text2'
und 'B-Text1' und 'B-Text4'
und 'Gruppe' ist "C".
wenn 'D1' dann 'R-Text1' und 'R-Text2'
und 'B-Text1' und 'B-Text5'
und 'Gruppe' ist "D".
wenn 'D2' dann 'R-Text1' und 'R-Text2'
und 'B-Text1' und 'B-Text6'
und 'Gruppe' ist "D".
wenn 'E' dann 'R-Text0'
und 'B-Text7'
und 'Gruppe' ist "E".
'A - E' umfasst 'A' und 'B' und 'C' und 'D1' und 'D2' und 'E'.
wenn 'A - E' dann 'R-Überschrift-Text'
und 'B-Überschrift-Text'
und 'G-Überschrift-Text'
und 'Gruppen'.
wenn 'Gruppen' dann betrachte 'Gruppeneinteilung'.

```

```

abschnitt 'Gruppeneinteilung'.
/*-----*/
fakt 'Gruppen-Text'.
fakt 'Chol-Trigl-Text'.
wenn 'A' dann 'Bereich-A-Text'.
wenn 'B' dann 'Bereich-B-Text'.
wenn 'C' dann 'Bereich-C-Text'.
wenn 'D' dann 'Bereich-D-Text'.
wenn 'E' dann 'Bereich-E-Text'.
/*-----*/
ende 'Gruppeneinteilung'.
wenn 'Ersatztext' dann 'kein-Cons-Text'.
fakt 'Lit-Text'.

```

Cholesterin (mg/dl)	Triglyzeride (mg/dl)	Gruppe
200 - 250	< 200	A
250 - 300	< 200	B
< 200	200 - 500	C
200 - 250	200 - 500	D1
250 - 300	200 - 500	D2
> 300	und/oder > 300	E

```

wenn 'chol' ist "fraglich erhöht"
und 'TG' ist "unauffällig" dann 'A'.
wenn 'chol' ist "mittelgradig erhöht"
und 'TG' ist "unauffällig" dann 'B'.
wenn 'CHOL' ist "unauffällig"
und 'TG' ist "auffällig "
und spezial ist unbekannt dann 'C'.
wenn 'chol' ist "fraglich erhöht"
und 'TG' ist "auffällig "
und spezial ist unbekannt dann 'D1' und 'D'.
wenn 'chol' ist "mittelgradig erhöht"
und 'TG' ist "auffällig " dann 'D2' und 'D'.
wenn spezial dann 'E'.
wenn 'kein_Consensustext' dann 'Ersatztext'.
wenn 'CHOL' ist "unauffällig"
und 'TG' ist "unauffällig" dann 'Ersatztext'.

```

Basidiagnostik	Risikoevaluierung	Behandlung
A	'R-Text1'	'B-Text2'
B	'R-Text1'	'B-Text3'
C	'R-Text2'	'B-Text4'
D1	'R-Text1' u. 'R-Text2'	'B-Text5'
D2	'R-Text1' u. 'R-Text2'	'B-Text6'
E	'R-Text0'	'B-Text7'

Der Text 'B-Text1' gilt für die Gruppen A - D2

```

kommentar "*****
* B E U R T E I L U N G S T E X T E *
* (vgl. Punkt 7 in Tab. 1) *
*****"
ergebnis 'Befund-Text' lautet
" BEFUND:
Der Cholesterinwert von " # 'Cholesterin' # " ist " # 'chol' # "\n".
ergebnis 'G-Überschrift-Text' lautet
" BASISDIAGNOSTIK:".
ergebnis 'Gruppen-Text' lautet
" Gruppe " # 'Gruppe'.
ergebnis 'Chol-Trigl-Text' lautet
" Gesamtcholesterin Triglyzeride".
ergebnis 'Bereich-A-Text' lautet
" 200 - 250 mg/dl < 200 mg/dl
".
ergebnis 'Bereich-B-Text' lautet
" 250 - 300 mg/dl < 200 mg/dl
".
ergebnis 'Bereich-C-Text' lautet
" < 200 mg/dl 200 - 500 mg/dl
".
ergebnis 'Bereich-D-Text' lautet
" 200 - 300 mg/dl 200 - 500 mg/dl
".
ergebnis 'Bereich-E-Text' lautet
" > 300 mg/dl und /oder > 500 mg/dl
".
ergebnis 'R-Überschrift-Text' lautet
" WEITERE RISIKO-EVALUIERUNG:".
ergebnis 'R-Text0' lautet
" Für diese Wertekonstellation ist zur Risikoevaluierung kein
Text der Consensuskonferenz vorgesehen.
ergebnis 'R-Text1' lautet
" Abschätzen des Gesamtrisikos für eine koronare Herzkrankheit
unter Berücksichtigung der Familienanamnese, der Rauchgewohn-
heiten, der Hypertonie, des Diabetes mellitus, des männlichen
Geschlechts, des jüngeren Alters und niedriger HDL- Cholesterin-
Werte unter 35 mg/dl.".
ergebnis 'R-Text2' lautet
" Suche nach den Ursachen der Hypertriglyzeridämie wie z.B.
Adipositas, exzessiver Alkoholgenuß, Diuretika, Betablocker,
Östrogenpräparate, Diabetes mellitus.".

```

ergebnis 'kein-Cons-Text' lautet
" Für diese Wertekonstellation wurden von der Consensus-
konferenz keine Aussagen gemacht."

ergebnis 'B-Überschrift-Text' lautet
"
BEHANDLUNG:"

ergebnis 'B-Text1' lautet
" Bei Übergewicht Kalorienreduktion."

ergebnis 'B-Text2' lautet
" Bieten Sie Ernährungsberatung an und korrigieren Sie etwaige
andere Risikofaktoren!
"

ergebnis 'B-Text3' lautet
" Vorordnung von fettarmer Kost mit Überprüfung des Effekts
und der Compliance. Bleibt das Gesamtcholesterin hoch, kommt
ein Lipidsenker in Frage.
"

ergebnis 'B-Text4' lautet
" Befassen Sie sich, sofern vorhanden, mit den zugrundeliegenden
Ursachen! Verschreiben und kontrollieren Sie eine fettsenkende
Diät! Überprüfen Sie die Cholesterin- und Triglyzeridspiegel!"

ergebnis 'B-Text5' lautet
" Befassen Sie sich, wenn vorhanden, mit den zugrundeliegenden
Ursachen für die Hypertriglyzeridämie.
Bieten Sie Ernährungsberatung an und korrigieren Sie etwaige
andere Risikofaktoren.
Verordnen Sie fettsenkende Diät, und überprüfen Sie den Effekt!
Bleibt die Wirkung auf die Serumlipide inadäquat, und ist das
Gesamtrisiko für eine koronare Herzkrankheit hoch, sollten Sie
den Einsatz von Lipidsenkern erwägen!"

ergebnis 'B-Text6' lautet
" Befassen Sie sich, wenn vorhanden, mit den zugrundeliegenden
Ursachen für die Hypertriglyzeridämie.
Verordnen Sie fettsenkende Diät, und überprüfen Sie den Effekt!
Bleibt die Wirkung auf das Gesamtcholesterin oder die Serumlipi-
de inadäquat, und ist das Gesamtrisiko für eine koronare Herz-
krankheit hoch, sollten Sie den Einsatz von Lipidsenkern erwägen!"

ergebnis 'B-Text7' lautet
" Erwägen Sie die Einweisung in eine auf Lipidstoffwechselstörung
spezialisierte Klinik oder die Überweisung an einen Spezialisten
zur Diagnostik und Therapieeinleitung."

ergebnis 'Lit-Text' lautet
"

LITERATUR

Assmann G., Schettler G., Die Prävention der koronaren Herzkrank-
heit, Dt. Ärztebl. 84, Heft 9, B-389 - 392, 1987".

ende 'Kein Fehler'.

/-----*/

Schrifttum:

1. Harmon, P., King, D. (1987) Expertensysteme in der Praxis. Oldenbourg Verlag.
2. Clayton, P. D., Scott Evans, R., Pryor, T., Gardner, R. M., Haug, P. J., Wigertz, O. B., Warner, H. R. (1987) Bringing HELP to the clinical laboratory - use of an expert system to provide automatic interpretation of laboratory data. Ann. Clin. Biochem. 24, Suppl., 1-5.
3. Herdon, W., Hein, H.-W. (Hrsg.) (1990) Kurzlexikon Wissensbasierte Systeme. Oldenbourg Verlag.
4. Thuy, N. H. C. Schnupp, P. (1989) Wissensverarbeitung und Expertensysteme. Oldenbourg Verlag.
5. Winkel, P. (1989) The Application of Expert Systems in the Clinical Laboratory. Clin. Chem. 35, 1595.
6. Trendelenburg, C. (1986) Zum Einsatz sogenannter Expertensysteme zur Unterstüt-
zung labor diagnostischer Diagnostik: Das System Pro.M.D. Labor-Medizin 9, 284.
7. Trendelenburg, C., Pohl, B. (1990) Pro.M.D. Medizinische Diagnostik mit Expertensy-
stem. Thieme Verlag, Stuttgart.
8. Hoffmann, G. E. (1990) Erstellung einer labor diagnostischen Wissensbasis mit Hilfe
der Expertensystemssoftware Pro.M.D. GIT Labormedizin 13, 9.
9. Trendelenburg, C., Wieland, H. (1986) Routine Use of a Clinical Chemistry Expert Sys-
tem with a Knowledge Base on Disorders of Lipoprotein metabolism. Biochem. Clin.
10, 928.
10. Eger, H. (1988) Servol - Das Expertensystem zur Fettstoffwechseldiagnostik. Ex-
tracta Diagnostica 2, 26.
11. Colhoun, O., Kapaun, P., Behnken, L. J., Trendelenburg, C. (1990) Wissensbasierte
Befundung durchflußzytometrisch bestimmter Lymphozytensubpopulationen. Labora-
toriumsmedizin 14, 228.
12. Bepperling, C.: Integration anamnestischer Angaben für die Weiterentwicklung eines
wissensbasierten Systems zur Schilddrüsenhormon-Diagnostik mit Systemevalu-
ierung. Universität Freiburg, Dissertation in Vorbereitung.
13. Ring, H. (1989) Texteditoren in C, McGraw-Hill Verlag.
14. Assmann, G., Schettler, G. (1987) Die Prävention der koronaren Herzkrankheit. Dt.
Ärztebl. 84, Heft 9, B-389.
15. Trendelenburg, C., Hoffmann, G. E. (1988) Wissensbasierte Systeme zur computer-
unterstützten Befundinterpretation. Klin. Chem. Mitteilungen 19, 194.
16. Trendelenburg, C. (1991) Über die Unterstützung klinisch-chemischer Spezialbefund-
ung durch Einsatz wissensbasierter Systeme, in Künstliche Intelligenz, Symposium
anlässlich des 65. Geburtstages von Prof. Dr. Dr. Herbert Keller, GIT Verlag.
17. Pohl, B., Trendelenburg, C. (1988) Pro.M.D. - A Diagnostic Expert System Shell for
Clinical Chemistry Test Result Interpretation. Meth. Inform. Med. 27, 111.
18. Hoffmann, G. E., Schleiffenbaum, C., Toeppel, S. (1991) Computerunterstützte Er-
stellung von Wissensbasen für die Befundung von Laborwerten. Eur. J. Clin. Chem.
Clin. Biochem. 29, 628.
19. Bepperling, C., Pohl, B. (1991) Gen-ref, ein Werkzeug zur Wissensnotation für die
computerunterstützte Befundung von Laborwerten. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
29, 629.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Georg E. Hoffmann
Dr. Susanne Toeppel
Christina Schleiffenbaum
Städt. Krankenhaus München-Bogenhausen
Institut für Klinische Chemie
Englschalkinger Straße 77
8000 München 81



Chronische hepatische Porphyrie (Porphyria cutanea tarda): Porphyrinurie und leberorientierte Parameter unter Therapiekontrolle

Chronic Hepatic Porphyria (Porphyria cutanea tarda): Porphyrinuria and Liver Function Tests during and after Treatment

E. Köstler, Monika Rießland, C. Seebacher

Hautklinik (Chefarzt: Prof. Dr. med. C. Seebacher) des Städtischen Klinikums Dresden-Friedrichstadt

Zusammenfassung:

Die Porphyria cutanea tarda (PCT) ist pathogenetisch eine Interaktionskrankheit zwischen hereditären Enzymstörungen (hepatische Uroporphyrinogen-Decarboxylase) und exogenen Noxen. Die PCT ist stets mit einem in seiner Pathogenese umstrittenen Leberschaden assoziiert. Den Einfluß der symptomatischen Chloroquintherapie (CQ) auf die Porphyrinurie, leberorientierte Parameter und das Rezidivverhalten der Erkrankung gilt es zu bestimmen.

100 Patienten, die 2 x wöchentlich 250 mg CQ erhielten, wurden diesbezüglich prätherapeutisch und therapiebegleitend untersucht. 88 konnten zwischen 6 Monaten und 7 Jahren nachbeobachtet werden, 63 davon wurden hepatohistologisch kontrolliert. Prätherapeutisch war mindestens einer (zumeist mehrere) der gleichzeitig untersuchten leberorientierten Parameter (ASAT, ALAT, γ -GT, AAP) im pathologischen Bereich. Der weitere Anstieg der Aminotransferasen und der Porphyrinurie unmittelbar nach Therapiebeginn ist ein PCT-spezifisches Phänomen. Eine weitgehende biochemische Sanierung tritt nach ca. einjähriger Therapie ein; bei 70 % bessert sich die Lebermorphologie.

Posttherapeutisch entwickelten 58 % eine erneute deutliche Porphyrinopathie mit dem unphysiologischen Überwiegen der Uroporphyrine, 15 % ein klinisches Rezidiv. Die zunehmende Alteration des Porphyrinstoffwechsels geht überwiegend dem erneuten Anstieg der Transaminasen und der Verschlechterung der Lebermorphologie voraus, so daß letztere nicht als Voraussetzung, sondern zumindest teilweise als Folge der Porphyrinstoffwechselstörung angenommen werden muß.

Schlüsselwörter:

Porphyria cutanea tarda – Chloroquintherapie – Leberschadensbild – Nachbetreuung

Summary:

Porphyria cutanea tarda (PCT) is a disease of interaction between inheritance (genetic enzyme defect) and environment (exogenous noxes). PCT is accompanied by liver cell damages, but their causes remain unclear. In this study we estimated the influence of symptomatic chloroquine-therapy (CQ) on porphyrinuria, liver function tests and the occurrence of relapses. We examined 100 PCT-patients before and throughout therapy with 250 mg CQ twice weekly and 88 patients between 6 months and 7 years after the therapy. Liver biopsy specimens were obtained from 63 patients. We performed a various number of standard laboratory liver function tests before therapy (ASAT, ALAT, γ -GT, AAP), it showed abnormal results. The further arise of their values (ASAT, ALAT) after therapy – starting is a PCT-specific phenomenon. Biochemical remission was achieved within about one year, 70 % of patients showed a marked reduction of pathologic changes in liver biopsy specimens. Altogether we observed in 58 % a new rising porphyrinuria with an unphysiological predominance of uroporphyrine after therapy, 13 patients (15 %) had a clinical relapse. In most of this 51 cases we estimated the new porphyrinopathy before abnormal results of the liver function tests and the liver biopsy specimens were found. This findings suggest that abnormal results of the liver function tests and liver biopsy specimens in PCT are possibly mostly results of porphyrinopathy.

Keywords:

Porphyria cutanea tarda – chloroquine therapy – liver cell damage – follow up

Einleitung

Die Porphyria cutanea tarda (PCT) beruht auf einem (zumeist) hereditären Defekt der hepatischen Uroporphyrinogen-Decarboxylase und gilt als klinische Manifestationsform einer chronischen hepatischen Porphyrie (CHP) (1, 2). Doss (3, 4) teilte die zunehmenden Schweregrade der pathobiochemischen und klinischen Manifestation

dieser Porphyrinstoffwechselstörung in die Phasen CHP-Typ A bis CHP-Typ D (= PCT) ein. Zur Manifestation der Erkrankung bedarf es in der Regel langfristig in die Hämbiosynthese einwirkender Substanzen, so daß die PCT als Interaktionskrankheit zwischen „Erbe“ und „Umwelt“ anzusehen ist (5, 6). Die PCT ist stets mit einem Leberschaden assoziiert (7, 8). Eine toxische Porphyrinopathie, die der PCT vergleichbar ist, kann durch Hexachlorbenzen

(„türkische Hexachlorbenzol-Porphyrurie-Epidemie 1956 bis 1961“) ausgelöst werden.

Zur Behandlung werden weltweit die Aderlässe nach Ippen und die niedrigdosierte intermittierende Chloroquinmedikation angewandt. Allerdings sind wegen der pathogenetischen Bedeutung hereditärer Faktoren Krankheitsrezidive zu erwarten. Über das Verhalten paraklinischer Parameter und der Lebermorphologie unter und nach Chloroquintherapie sowie über die Rezidivrate sind bisher wenige und widersprüchliche Mitteilungen bekannt geworden.

Patienten und Methoden

100 Patienten (26 weibl., 75 männl.) mit gesicherter PCT (typisches klinisches Bild und Überwiegen der hochkarboxylierten Porphyrine in der Dünnschichtchromatographie der vermehrt ausgeschiedenen Urinporphyrine) wurden mindestens 1 Jahr lang, maximal 2 Jahre, mit wöchentlich 2 x 250 mg Chloroquinphosphat (CQ) behandelt. Prätherapeutisch und therapiebegleitend waren neben den Urinporphyrinen die Aminotransferasen (ALAT, ASAT), die γ -Glutamyltransferase (γ -GT) und die Alanin-

Amino-peptidase (AAP) als leberorientierte Parameter bestimmt worden. Leberbiopate vor Therapiebeginn und bei 90 Patienten zusätzlich nach einjähriger Therapie dienten der Feststellung des morphologischen Schadensbildes, des Therapieeffektes und zum Ausschluß hepatotoxischer Wirkungen des CQ. Das Therapieziel war eine Normporphyrinurie.

88 Patienten (25 weibl., 63 männl.) unterzogen sich innerhalb eines posttherapeutischen Zeitraumes zwischen 6 Monaten und 7 Jahren mindestens einer, mehrheitlich jedoch mehrerer Kontrollen der Porphyrinurie und leberorientierter Parameter. Kontroll-Leberbiopate erfolgten bei 63 Patienten.

Diese 88 Patienten wurden nach dem Quotienten aus Uro- und Koproporphyrinen (physiologisch <1 , bei $PCT \geq 1$ bis 10) und nach der Porphyrinurie (Normalwert $\leq 200 \mu\text{g/d}$) in die Gruppe A mit einem Quotienten <1 und einer Normporphyrinurie und die Gruppe B mit erhöhtem Quotienten und ebensolcher Porphyrinurie unterteilt.

Signifikanzprüfungen ($p \leq 0,05$) erfolgten mit dem t-Test für gepaarte Beobachtungen, dem Mediantest und dem Chi-Quadrat-Test.

Ergebnisse

Die Urinporphyrinausscheidung betrug prätherapeutisch $3385 \pm 2396 \mu\text{g/d}$. Die ASAT war bei 95%, die ALAT bei 87%, die γ -GT bei 82% und die AAP bei 74% der Patienten im pathologischen Bereich, das heißt, bei jedem Patienten war mindestens einer, zumeist waren aber mehrere dieser gleichzeitig untersuchten Parameter erhöht. Unmittelbar nach Therapiebeginn stiegen die Urinporphyrine auf das Doppelte an, ein paralleles Verhalten zeigten ASAT und ALAT, nicht aber die γ -GT. Nach einjähriger Therapie befanden sich die arithmetischen Mittelwerte (und der Median der γ -GT) im Normbereich, die Unterschiede zu den Ausgangswerten waren statistisch signifikant (Abb. 1–4). 30% der ASAT-, 25% der ALAT-, 35% der γ -GT- und 20% der AAP-Werte waren noch vor-

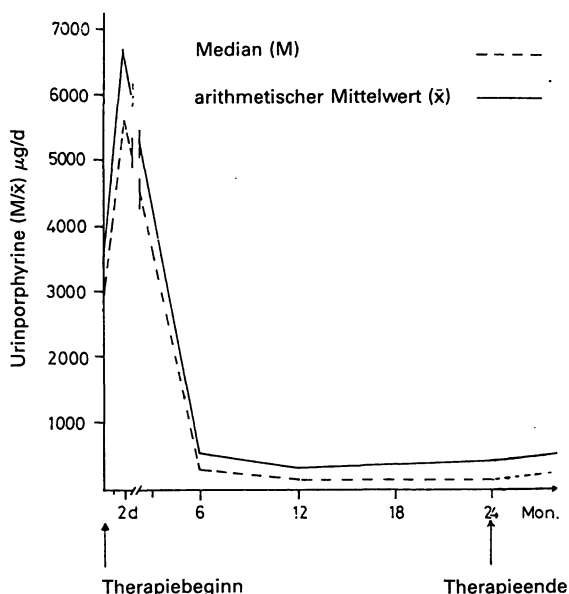


Abb. 1: Urinporphyrine bei *Porphyruria cutanea tarda* (PCT) vor und während der Chloroquintherapie.

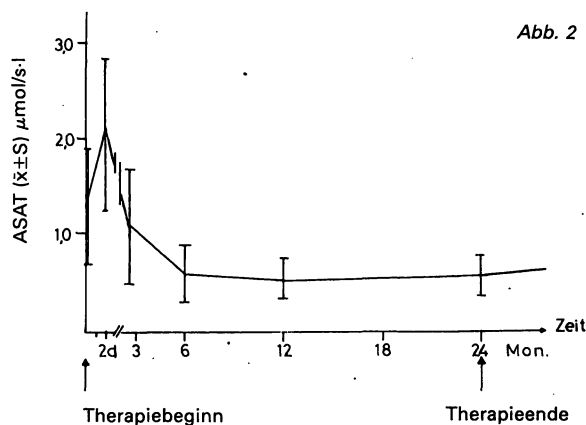


Abb. 2

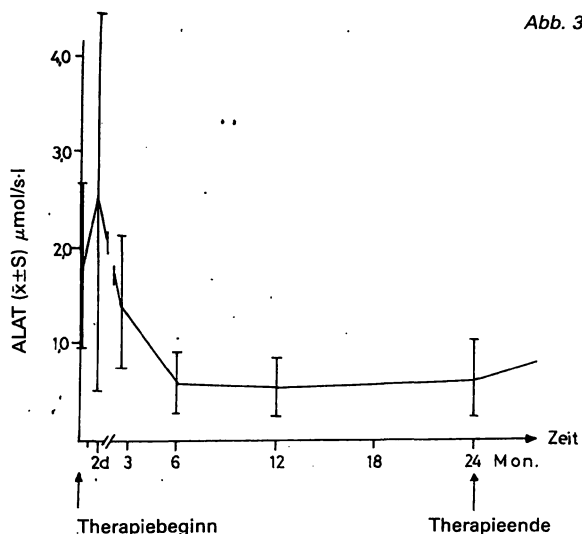


Abb. 3

Abb. 2 und 3: Arithmetische Mittelwerte der Aminotransferasen bei PCT vor und während der Chloroquintherapie.

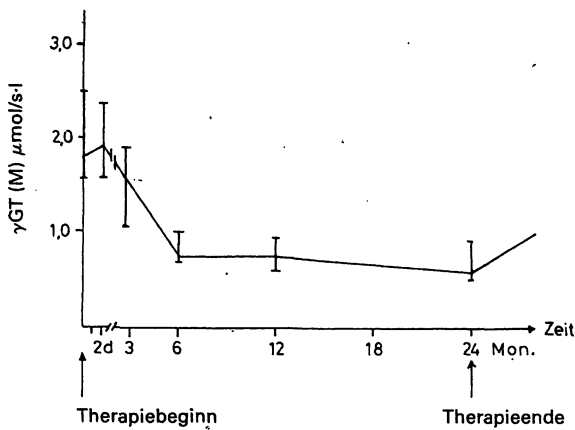


Abb. 4: γ -Glutamyltransferase (Median) vor und während der Chloroquintherapie der PCT.

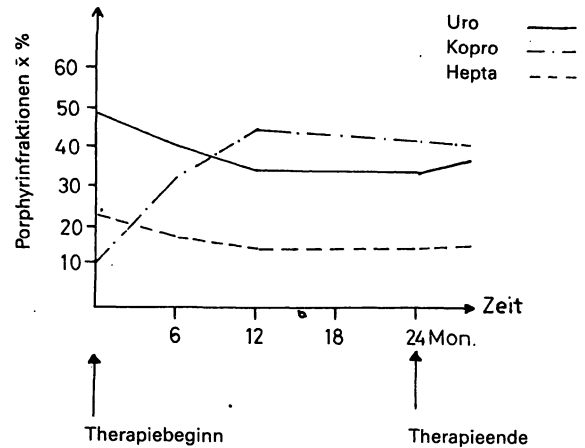


Abb. 5: Urinporphyrin-Fractionen bei PCT vor und während der Chloroquintherapie.

wiegend geringfügig im pathologischen Niveau. Eine Konversion des Uro-/Koproporphyrin-Quotienten in den physiologischen Bereich < 1 trat ebenfalls vor Jahresfrist ein (Abb. 5).

Die Abheilung der kutanen Symptome wird in der Abbildung 6 verdeutlicht.

14% der Patienten, vorwiegend mit sehr hoher prätherapeutischer Porphyrinurie ($> 5000 \mu\text{g/d}$), hatten unmittelbar nach Therapiebeginn subjektive Nebenwirkungen (Übelkeit, Kopfschmerzen, Kreislaufsenkationen), die jedoch nicht zum Therapieabbruch zwangen.

65 (72%) der 90 nach einjähriger Therapie hepatohistologisch Kontrollierten wiesen einen Rückgang des Leberschadens, beurteilt nach Rückbildung von Hepatose, Siderose, Verfettung, reaktiver Hepatitis und Fibrose, auf. Eine Schädigung der Leber durch das Chloroquin konnte ausgeschlossen werden. Eine Korrelation von „Leberschaden gebessert“ und „Leberschaden nicht gebessert“ zur Normporphyrinurie ($\leq 200 \mu\text{g/d}$) und zu weiterhin erhöhtem Urinporphyrinergehalt ($> 200 \mu\text{g/d}$) zeigte einen signifikant häufiger gebesserten Leberbefund bei Normporphyrinurie auf.

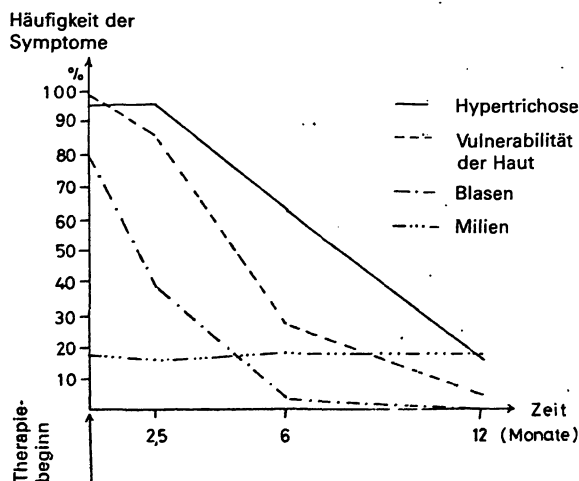


Abb. 6: Klinische Symptome von 100 PCT-Patienten unter Chloroquintherapie.

Im posttherapeutischen Beobachtungszeitraum hatten nur 37 (42%) der 88 Patienten ständig einen Uro-/Kopro-Quotienten von < 1 und/oder eine Porphyrinurie von $\leq 200 \mu\text{g/d}$ (Gruppe A), ohne daß bei diesen ein völlig unauffälliges Ausscheidungsmuster der Porphyrinfractionen bestand. Die übrigen 51 (58%) Patienten (Gruppe B) entwickelten mindestens eine CHP-B mit einem Überwiegen der Uroporphyrine, davon bekamen 13 Patienten nach durchschnittlich 4 Jahren ein klinisches Rezidiv. Den Zusammenhang zwischen dem sich progredient ändernden Ausmaß der Alteration des Porphyrinstoffwechsels und der Häufigkeit pathologischer Aminotransferasen zeigen die Abbildungen 7 und 8. Eine deutliche Zunahme und ein starkes Überwiegen pathologischer ASAT- und ALAT-Werte in der Gruppe B war erst bei einer Urinporphyrinausscheidung mit der Fractionenkonstellation Uroporphyrin $>$ Heptakarboxy- $>$ Koproporphyrin (entsprechend einer CHP-C/D bzw. PCT) nachzuweisen.

In der Gruppe A blieben dagegen während des Beobachtungszeitraumes (Therapieende zum letzten Beobachtungszeitpunkt) die ASAT-Werte mit einer Häufigkeit von 66% zu 75% und die ALAT-Werte mit 87% zu 75% im Normbereich. Die Kontroll-Leberbiopate ergaben in der

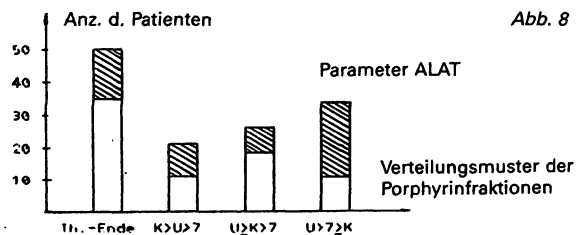
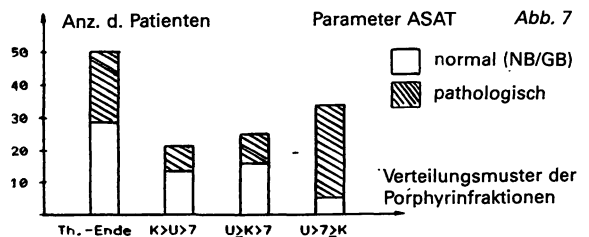


Abb. 7 und 8: Posttherapeutisches Verhalten der Aminotransferasen in Abhängigkeit vom Verteilungsmuster der Porphyrine der Patienten mit chronischer hepatischer Porphyrin-B bis -C/D, (U = Uro-, 7 = Heptakarboxy-, K = Koproporphyrin).

Gruppe A in 9 von 20, in der Gruppe B in 25 von 43 Fällen eine verschlechterte Lebermorphologie. Der Uro-/Kopro-Quotient aller Patienten mit verschlechterter Lebermorphologie betrug 6,75, derjenigen mit gleichbleibendem Befund 3,25, das heißt, daß bei CHP-A und CHP-B morphologische Befundänderungen seltener und geringer ausgeprägt waren.

Diskussion

Die klinischen Symptome einer PCT (erhöhte Verletzlichkeit und Blasen chronisch lichtexponierter cutaner Areale, faziale Hypertrichose) weisen stets auf eine Leberzellschädigung hin (9) und werden in die Reihe der Leberhautzeichen gestellt (10). Der Leberschaden wird nach biochemischer Bestätigung der Porphyrurie durch Serumenzymuntersuchungen (ASAT, ALAT, γ -GT, AAP) angezeigt. Mindestens einer (zumeist mehrere) dieser 4 Parameter befindet sich nach unseren Untersuchungen im pathologischen Bereich. Ein charakteristisches Serumenzymmuster gibt es für die PCT aufgrund des hereditär vererbten hepatohistologischen Schadensbildes und des differentiellen Einflusses potentiell hepatotoxischer Realisationsfaktoren, z. B. Alkohol, nicht.

Die 1974 von Kordač und Semrádová inaugurierte niedrigdosierte intermittierende CQ-Therapie der PCT hat sich bewährt (11, 12). Dennoch ist sie einerseits lediglich eine symptomatische Behandlung, da vorwiegend des hereditäre Veränderungen der Hämsynthesenzyme (Uroporphyrinogen-Decarboxylase) im Zusammenwirken mit weiteren hereditären Abweichungen und Markern (Eisenstoffwechsel, HLA-System, Cytochrom-P450-Isoenzyme) und exogenen Noxen zur Manifestation der PCT führen (2). Andererseits wird wiederholt vermutet, daß selbst niedrige CQ-Dosen hepatotoxisch sein könnten (13), nachdem Kowertz 1976 (14) auf einen Transaminasenanstieg nach Therapiebeginn aufmerksam gemacht hatte.

In vorgelegter Langzeitstudie eines repräsentativen Patientengutes wird die gute klinische Wirksamkeit der Therapie aufgezeigt, die in der Regel zur Abheilung kutaner Symptome führt. Therapieversager (wir beobachteten ein Geschwisterpaar) werden in 1 bis 3% angegeben (15). Durch die übliche Halbierung der hier angewandten CQ-Dosis auf wöchentlich 2 x 125 mg läßt sich die Rate anfänglicher subjektiver Nebenwirkungen minimieren, ohne daß sich die Abheilung der PCT eindeutig verlangsamt (16). Dem initialen Anstieg der Transaminasen folgt nach etwa zehnwöchiger Therapie deren Abfall, innerhalb Jahresfrist kommt es mehrheitlich zur Normalisierung. Letzteres ist auch für die γ -GT und die AAP zu beobachten, ohne daß ein weiterer Anstieg nach Therapiebeginn vorausgeht. Diese Transaminasenveränderungen nach der ersten CQ-Gabe sind PCT-spezifisch, da sie bei Lebererkrankungen ohne PCT nicht auftreten (17). Die Porphyrine verhalten sich gleichsinnig, dies kann mit der von Kotal et al. (18) beschriebenen Förderung des zellulären Effluxes von Porphyrinen durch CQ in Übereinstimmung gebracht werden. Nach sechsmonatiger Therapie ist der Urinporphyringehalt annähernd im Normbereich, die bis zu einem Jahr fortgesetzte Behandlung erbringt ein weiteres geringfügiges Absenken der Urinporphyrine und eine Konversion des Uro-/Koproporphyrin-Quotienten in den physiologischen Bereich. Diese Sanierung tritt selbst bei weiterwirkendem Realisationsfaktor der PCT ein (5).

Ein Einfluß der Therapie – stets unter Berücksichtigung des Einwirkens hepatotoxischer Noxen – auf die Pathomorphie der Leber bei PCT war bisher nicht eindeutig ge-

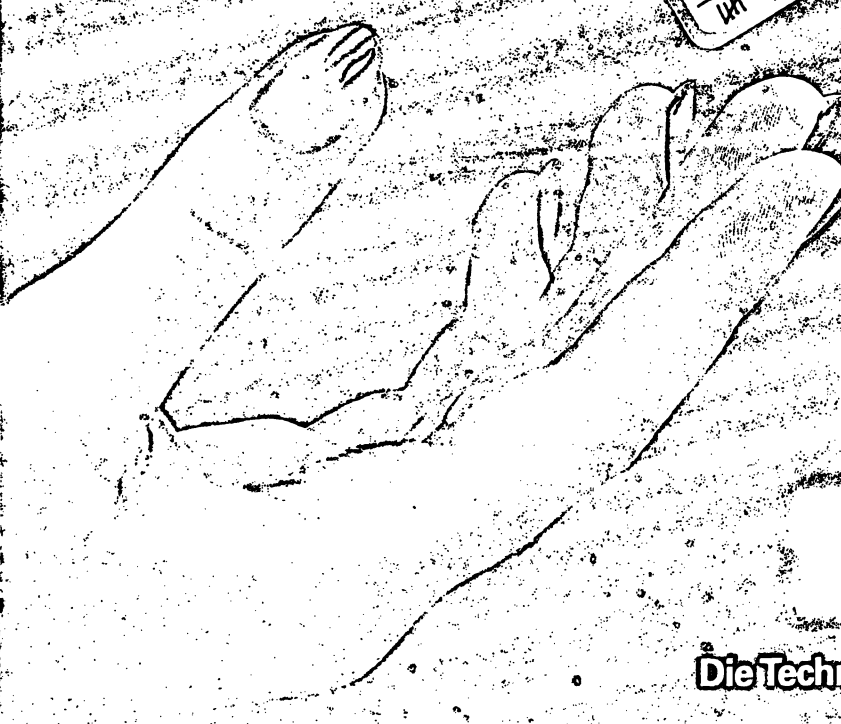
sichert, da morphologische Kontrollen aus vielerlei Gründen nur selten durchgeführt werden. Chlumská et al. (19) fanden nach drei- bis achtmonatiger CQ-Therapie keine wesentliche Änderung des Schadensbildes. Andere Autoren (20) beobachteten nach einjähriger CQ-Therapie von Alkoholikern fast ausschließlich mit chronischen Hepatitiden und Zirrhosen trotz weitgehender biochemischer Remission keine Änderung oder eine Zunahme der nach Nekrose, entzündlichen Infiltraten und Fibrosen beurteilten Aktivität der Lebererkrankungen. Wir haben dagegen bei ca. 70% der Patienten, überwiegend mit uncharakteristischen Leberveränderungen, eine posttherapeutische Besserung der Lebermorphologie nachgewiesen (17, 21), ein Ergebnis, das signifikant häufiger bei erzielter Normporphyrinurie eintrat (17). Gleichsinnig geben andere Autoren (12) nach vergleichbarer Behandlungsdauer einen Rückgang von Lebersiderose, Verfettung, entzündlichen Infiltraten und Fibrosen an; die CQ-Therapie senkt das Leberzirrhose- und -karzinom-Risiko deutlich.

Vorgestellte posttherapeutische Beobachtungen relativieren unser günstiges Therapieergebnis. Ein physiologisches Verteilungsmuster der Porphyrinfraktionen (Anteil der Uro- und Heptakarboxyporphyrine < 30%) war durchgängig bei keinem Patienten nachzuweisen (als Hinweis auf die genetische Störung?). Bei 58% kam es zu einem erneuten Überwiegen der Uroporphyrine, 15% zeigten ein klinisches Rezidiv. Entsprechende Vergleichsangaben haben eine große Schwankungsbreite von 60% (22) bis 10% (23). Ashton et al. (24) sahen bei 4 von 7 CQ-behandelten Patienten Rezidive durchschnittlich nach 17 Monaten.

Hervorzuheben ist, daß wir erstmalig Hinweise erbringen können, daß die Verschlechterung des Porphyrinstoffwechsels der Zunahme pathologischer Werte der Transaminasen und einer Verschlechterung des hepatohistologischen Befundes vorausging, so daß letztere nicht als Voraussetzung (sondern zumindest teilweise als Folge) der Porphyrinstoffwechselstörung angenommen werden kann. Eine Dispensairebetreuung der Patienten mit im Bedarfsfall wiederholten therapeutischen Interventionen ist daher erforderlich.

Schrifttum folgt auf Seite 39.

**Zuverlässigkeit
in der Immunhämatologie
ist nicht nur eine Frage von
Qualität und Service,
sondern auch des
Systems.**



A hand is shown holding a blood typing card. The card is tilted and contains handwritten information. The top row of the card has columns for A, B, AB, D, CDE, and CII. The middle row contains the name 'Müller, S.' followed by 'A Rh pos.'. The bottom row contains 'HIT' followed by a minus sign, 'HIT', 'HIT', and a minus sign.

A	B	AB	D	CDE	CII
-	+	-	-	-	+
Müller, S. A Rh pos.					
HIT	-	HIT	HIT	HIT	-

Die Technik der Zukunft – heute!

DiaMed-ID

Micro Typing System

Die neue Mikromethode in der Blutgruppenserologie.

In der Immunhämatologie sind, bis in die heutige Zeit, die Möglichkeiten einer Standardisierung der Methoden und einer Automation zum größten Teil unbefriedigend.

Die angebotenen Verfahren und Geräte eignen sich nur für große Serien-Untersuchungen und ermöglichen nicht die umfassende Blutgruppen-Diagnostik einschließlich der Antikörpersuchtests und der Verträglichkeitsprobe (Coombstest). Versuche, die in der Blutgruppenserologie anfallenden Bestimmungen auf Mikrotiterplatten durchzuführen, sind ebenfalls nicht vorbehaltlos befriedigend.

In praktisch allen anderen Bereichen der modernen Diagnostik ist gerade die Standardisierung seit langem selbstverständlich. Das Personal wird dadurch entlastet, die Testdurchführung und die Untersuchungsergebnisse sind zuverlässiger. Eine standardisierte Methode ist auch im Rahmen der unerläßlichen Qualitätssicherung besser kontrollierbar.

Es gibt keinen Grund mehr, in der Immunhämatologie auf die Standardisierung und automatische Testverfahren länger zu verzichten.

DiaMed-ID Micro Typing System

- Standardisierung von Arbeitsmethode und Ergebnis
- Zeitersparende einfach durchzuführende Technik
- Vollständige Spender- und Patientenprofile einschließlich Antikörpersuchtests und Verträglichkeitsproben (indirekter und direkter Coombstest)
- Coombstest ohne Waschvorgang
- Direkte Dokumentation der Reaktionen und Ergebnisse auf dem Reaktionsträger
- Eignet sich für große wie kleine Labors, für wenige wie für zahlreiche Bestimmungen

DiaMed-ID Micro Typing System

- Antigenbestimmungen
- Antikörpersuchteste
- Antikörper-Identifizierung
- Verträglichkeitsproben

DiaMed-ID Micro Typing System – Experten schreiben:

....Zusammenfassend haben sich nach unseren Ergebnissen aus der Vergleichsstudie Vorteile für das ID-Microtyping-System in bezug auf Sensivität, Handhabung, Ablesbarkeit/Interpretation der Resultate und Umweltbelastung ergeben verglichen mit dem Röhrchentest.

Aus „Das Ärztliche Laboratorium“ Heft 5/91

Dr. Walter Hitzler, Klinisches Labor und Blutbank (Leiter: PD Dr. Dr. D. Mathias), Chirurgische Universitätsklinik (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Ch. Herfarth), Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110

**Eine Idee
setzt sich durch!**

anfordern: DiaMed, Postfach 1252, 6140 Bensheim 1

DiaMed
Diagnostika
Med. Produkte GmbH

Deutschland	Österreich	Schweiz
Carl-Benz-Str. 2a Postfach 1252 6140 Bensheim 1 Tel. 06251/38044	Diagnostica Ges.m.b.H. A-4210 Gall- neukirchen	DiaMed AG GH-3280 Murten

Schrifttum:

1. Doss, M. (1987) Krankheiten und Störungen der Porphyrin- und Hämsynthese. In: Gross, R., Schölmerich, P., Gerok, W. (Hrsg.): Lehrbuch der Inneren Medizin. Schattauer, Stuttgart 849.
2. Elder, G. H., Roberts, A. G., De Salamanca, R. E. (1989) Genetics and pathogenesis of human uroporphyrinogen decarboxylase defects. Clin. Biochem. 22, 163.
3. Doss, M. (1980) Pathobiochemical transition of secondary coproporphyrinuria to chronic hepatic porphyria in humans. Klin. Wschr. 58, 141.
4. Doss, M. (1982) Hereditary chronic hepatic porphyria. In: Mascaro, J. M., Santoiani, P., Miura, T. (Hrsg.): Symposium of porphyrias. XVI Congr. Internat. Dermatol. Tokyo, May 23-28, 1982. S. A. Garsi Madrid, 61.
5. Köstler, E., Seebacher, C., Riedel, H., Kemmer, C. (1986) Therapeutische und pathogenetische Aspekte der Porphyria cutanea tarda. Hautarzt 37, 210.
6. Doss, M. O. (1982) Hepatic porphyrias: Pathobiochemical, diagnostic, and therapeutic implications. In: Popper, H., Schaffner, F. (Hrsg.): Progress in liver diseases. Vol. VII. Grune & Stratton, New York-London, 573.
7. Henning, H., Vogel, H.-M., Doss, M., Lüders, C. J. (1976) Chronische hepatische Porphyrie: Biochemische und histologische Befunde. Diagnostik 9, 275.
8. Kemmer, C., Riedel, H., Köstler, E., Pätzold, K. (1983) Zur Bedeutung parakristalliner Nadelstrukturen für die Diagnose der chronischen hepatischen Porphyrie-licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Biopsiematerial. Zbl. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 127, 253.
9. Köstler, E. (1991) Porphyrien. In: Brüscke, G. (Hrsg.): Handbuch der Inneren Erkrankungen, Bd. 2, Teil 1. Fischer, Jena, 250.
10. Fengler, J. D., Baumgarten, R. (1991) Diagnostische Zuordnung erhöhter Leberenzyme. Z. ärztl. Fortbild. 85, 440.
11. Malina, L. (1986) Treatment of chronic hepatic porphyria. Photodermatol. 3, 113.
12. Kordač, V., Jirsa, M., Kotal, P., Kaláb, M., Červinka, J., Kotyk, A., Martásek, P. (1989) Agents affecting porphyrin formation and secretion: implications for porphyria cutanea tarda treatment. Semin. Hematol. 26, 16.
13. Bickers, D. R., Merk, H. (1986) The treatment of porphyrias. Semin. Dermatol. 5, 186.
14. Kowertz, M. J. (1976) Hepatocutaneous recovery in porphyria cutanea tarda. In: Doss, M. (Hrsg.): Porphyrins in human diseases. Karger, Basel 356.
15. Goerz, G. (1983) Behandlung der Porphyria cutanea tarda. Hautarzt 34, 479.
16. Riessland, M. (1990) Die Porphyria cutanea tarda nach Therapie mit Chloroquin. Langzeituntersuchungen an 88 Patienten. Med. Diss. Akad. Ärztl. Fortbild., Berlin.
17. Köstler, E. (1986) Untersuchungen zur Klinik, Pathogenese und Therapie der Porphyria cutanea tarda. Habil. Schr. Akad. Ärztl. Fortbild. Berlin/Dresden.
18. Kotal, P., Kotyk, A. (1988) Exocytosis as a possible mechanism for the secretion of coproporphyrin from chloroquine-treated yeast. Eur. J. Pharmacol. 155, 301.
19. Chlumský, A., Chlumský, J., Malina, L. (1980) Liver changes in porphyria cutanea tarda patients treated with chloroquine. Brit. J. Dermatol. 102, 261.
20. Cainelli, T., Di Padova, C., Marchesi, L., Gori, G., Rovagnati, P., Podenzani, S. A., Besone, E., Cantoni, L. (1983) Hydroxychloroquine versus phlebotomy in the treatment of porphyria cutanea tarda. Brit. J. Dermatol. 108, 593.
21. Riedel, H., Justus, J., Köstler, E., Pätzold, K., Kemmer, C. (1984) Zur Morphologie des Leberschadens bei der chronischen hepatischen Porphyrie unter besonderer Berücksichtigung des Therapieeffektes. Pathologie 5, 216.
22. Malina, L., Chlumský, J. (1981) A comparative study of the results of phlebotomy therapy and low-dose chloroquine treatment in porphyria cutanea tarda. Acta Dermatovener. 61, 346.
23. Malina, L., Chlumský, J., Chlumská, A., Burešová, I., Krték, V. (1986/87) Long-term follow-up of PCT-patients. Results of various therapy methods. In: Topi, G. C., D'Alessandro Gandolfo, L. (Hrsg.): Bolletino dell' istituto dermatologico S Galliciano Vol. XIII. Roma 279.
24. Ashton, R. F., Hawk, J. L. M., Magnus, I. A. (1984) Low dose oral chloroquine in the treatment of porphyria cutanea tarda. Brit. J. Dermatol. 111, 609.

Danksagung

Herrn Dozent Dr. sc. D. Meißner, Leiter des Institutes für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Städtischen Klinikums Dresden-Friedrichstadt, danken wir sehr herzlich für die Überlassung der klinisch-chemischen Untersuchungsergebnisse.

Anschrift der Verfasser:

PD Dr. med. Erich Köstler
 Dr. med. Monika Rießland
 Prof. Dr. med. Claus Seebacher
 Hautklinik des Krankenhauses
 Dresden-Friedrichstadt
 Städtisches Klinikum
 Friedrichstraße 41
 O-8010 Dresden

□