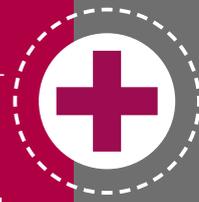


Management & Krankenhaus



Ausgabe
9/2023

kompakt

Sonderheft

M&K kompakt ist das Sonderheft von Management & Krankenhaus – zu besonderen Themen oder Events.



LABOR & DIAGNOSTIK

LABORWERTE

Erhöhung der Datenqualität

PERSONALISIERTE MEDIZIN

Update Companion Diagnostics

KÜNSTLICHE INTELLIGENZ

KI in der Darmkrebs-Diagnostik

WILEY

WILEY

Bestens informiert mit dem
Management & Krankenhaus
Newsletter

Unsere Themen:

- Gesundheitsökonomie
- Medizintechnik
- IT & Kommunikation
- Hygiene
- Bauen, Einrichten & Versorgen
- Labor & Diagnostik



Bitte hier den Newsletter bestellen:
www.management-krankenhaus.de/newsletter

www.management-krankenhaus.de

— Management & —
Krankenhaus
NEWSLETTER

Herausforderung Transformation

DGKL-Jahrestagung: Laboratoriumsmedizin in Zeiten der Transformation

■ Bereits zum 18. Mal erfolgt in diesem Jahr die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL). Im Gespräch informiert der Kongresspräsident Prof. Dr. Harald Renz über die diesjährigen Inhalte und Zielsetzungen des deutschen Kongresses für Laboratoriumsmedizin (DKLM).

M&K: *Der diesjährige Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin hat „Laboratoriumsmedizin in Zeiten der Transformation“ als Kongressmotto gewählt. Welche Transformationen stehen hier im Fokus und wie beeinflussen diese die Labormedizin?*



Prof. Dr. Harald Renz

Foto: Universitätsklinikum Gießen Marburg (UKGM)

Prof. Dr. Harald Renz: Vielen Dank für die Frage, das ist sehr breit zu verstehen. Transformation ist etwas, was im Moment in mehreren Ebenen, in mehreren Schichten der Gesellschaft aber auch natürlich in der Wissenschaft, in der Forschung und in der Medizin stattfindet. Bei Transformation denkt man z.B. an digitale Transformation, z.B. an künstliche Intelligenz (KI), wie KI basierte Auswertungen von Laborbefunden. Dann sind wir in der Transformation, was die Klimakrise angeht. Oder die Klimakrise befördert die Transformation. Dabei gibt es einen

ganz wichtigen Aspekt, der bisher weitestgehend in der Öffentlichkeit noch gar nicht so richtig diskutiert wird und beleuchtet wird, das ist nämlich die Auswirkung der Klimakrise auf die Gesundheit. Dieses Thema werden wir prominent auch gleich auf der Eröffnungsveranstaltung aufgreifen, denn die Auswirkung der Klimakrise auf die Gesundheit des Einzelnen und auf die Gesundheit der Gesellschaft als Ganzes ist enorm. Und dazu gibt es immer noch viel zu wenig Daten und viel zu wenig Untersuchungen. Das wird sich

sicherlich, das ist meine persönliche Einschätzung, in den nächsten Jahren entwickeln. Dann gibt es die Transformation im Gesundheitssystem, dazu gehören all die Umwälzungsprozesse, vor denen wir stehen mit Ambulantisierung in der Medizin, sektorübergreifender Versorgung der Patienten – ambulant, stationär, poststationär – Rehabilitation, digitaler Patientenakte, Vernetzung der Patientenakte und so weiter. Alles das sind Transformationsprozesse, wo mehr oder weniger direkt die Laboratoriumsmedizin doch eine ganz zentrale Bedeutung hat.

Das Thema „Go Green“ ist im Jahr 2023 erstmals auf der Kongressagenda. Was verbirgt sich hinter dem Slogan im Zusammenhang mit der Labormedizin und welche Kongressinhalte sind damit verknüpft?

Renz: „Go Green“ ist ja auch gerade im Sinne der eben schon angesprochenen Klimakrise in aller Munde. Da geht es einmal darum, den Kongress als solchen „Go Green“ zu machen, also weitestgehender Verzicht auf Printmedien, so viel wie möglich digital und online, die Reisetätigkeiten so weit wie notwendig unter ökologischen Gesichtspunkten im Sinne eines niedrigen CO₂-Fingerabdruckes zu gestalten, ebenso das Catering beim Kongress

und so weiter. Recycling ggf. auch von Ausstellungen, Materialien bei der Industrieausstellung, soweit die Firmen, die sich da beteiligen, da mitmachen wollen. Also da kann man schon eine ganze Menge machen, damit auch das Image einer solchen Veranstaltung zeitgemäß gestalten. Und dann natürlich das Fachgebiet selber „Go Green“. Ich habe es eben schon angesprochen die Digitalisierung, Telemedizin, Verzicht auf lange Transportwege, regionale Versorgung der Patienten, um den CO₂-Fingerabdruck bei dem Probenversand, bei der Probenverschickung so gering wie möglich zu halten. Also da gibt es auch ganz viele Ansätze in dieser Hinsicht.

Und wird es zu diesem Thema dann bestimmte Vorträge oder Veranstaltungen geben, also Beispiele für „Go Green“ im täglichen Laborbetrieb?

Renz: Das ist ein sehr guter Punkt. Das haben wir in diesem Programm so explizit in diesem Jahr noch nicht vor. Das ist das erste Mal, dass wir überhaupt uns im weitesten Sinne dieser Thematik widmen. Aber das ist natürlich eine sehr gute Anregung für Folgekongresse.

Für welche technischen Bereiche der Labormedizin erwarten Sie in naher

Bitte umblättern ▶

Inhalt

- 3 Herausforderung Transformation
- 5 Molekulardiagnostik – mehr als nur ein Geschäftsmodell
- 6 Informationsverluste vermeiden
- 8 Erhöhung der Datenqualität
- 10 Kosten-Nutzenverhältnis von Whole Genome Sequencing
- 12 Multiplexverfahren: Sensitiver, spezifischer und schneller
- 13 Meilenstein der Parkinson-Forschung
- 15 Differenzialdiagnostik entzündlicher ZNS-Erkrankungen
- 16 KI in der Darmkrebs-Diagnostik
- 18 Personalisierte Medizin mit stratifizierender Diagnostik

- 19 Smarte Laborlogistik:
Alles drin in der Verpackung
- 20 Nachhaltigkeit im Krankenhauslabor
- 21 Entzündungswerte aus dem
Spektrometer
- 22 Gesundheitsdaten: Masse mit Klasse
- 23 Index, Impressum
- 24 Glück durch Problemlösung
- 26 Individuell zugeschnittene Therapie





© BillionPhotos.com — Stock-Adobe.com

Zukunft einen grundlegenden Wandel, und welchen Herausforderungen sollte sich die Industrie dahingehend stellen?

Renz: Die Labormedizin ist ja eingebettet in den gesamten Transformationsprozess der Medizin. Also wenn wir das aus wissenschaftlicher Sicht betrachten, dann sind das die Schlag-

worte Präzisionsmedizin, individualisierte Therapie. Gleichzeitig haben wir, durch eine gewisse Vorreiterschaft in der Digitalisierung der Labormedizin, schon seit langem auch Zugriff auf große Patientendatensätze. Das heißt es wird eine richtige Herausforderung in der Zukunft sein, diese gigantischen Datensätze, über die jedes Labor verfügt, auch so auszuwerten, dass diese den Patienten zu Nutze kommen, im Sinne einer noch besseren maßgeschneiderten Diagnostik, auf der sich dann eine noch maßgeschneiderte Therapie aufbaut. Und das Ganze passiert quasi parallel zu einer Revolution in der Technik. Immer mehr Technologie und Verfahren aus der Grundlagenforschung finden auch im medizinisch-diagnostischen Labor ihre Anwendung. Beispielsweise die Massenspektrometrie, die heute ein nicht mehr wegzudenkendes Verfahren ist und Multi-Parameterverfahren in der Labormedizin oder auch die Omics-Technologien, wie z.B. Genomics, Epigenomics, Transkriptomik oder Metabolomics. Also da tut sich was, diese Möglichkeiten im Sinne einer rationalen oder rationellen Labordiagnostik in die Anwendung zu bringen. Und da ist in allererster Linie auch die Diagnostica-Industrie gefordert, entsprechende Hardware, Software aber auch ggf. Reagenzien-Kits zu entwickeln, mit denen dann diese Fortschritte auch zum Patienten kommen.

Welchen Stellenwert werden Prävention und Vorsorge zukünftig einnehmen?

Renz: In der Diagnose gehen wir davon aus, dass die Labormedizin bereits bei Dreiviertel oder Vierfünftel der Diagnosen einen direkten oder indirekten wichtigen Beitrag leistet. Das wird sich ausweiten auch auf die Risikoabschätzung, Risikostratifizierung und daraus abgeleiteten Präventionsansätzen. Um so mehr Prävention möglich ist, umso wichtiger wird es sein, die Patienten mit einem entsprechenden Risiko frühzeitig zu erfassen, um dann diese Präventionsmaßnahmen zur Verfügung stellen zu können. Das wird die nächste große Herausforderung sein. Die Volkskrankheiten sind weltweit immer noch weit auf dem Vormarsch – auch bei uns, wobei wir schon lange mit den großen fünf der Non-Communicable Diseases zu tun haben, also den Herz-/Kreislaufkrankheiten, den chronischen Lungenerkrankungen, Diabetes und Komplikationen des Diabetes, den Erkrankungen der mentalen Gesundheit und Tumorerkrankungen zu tun haben. Das ist ja medizinisch gesehen unsere Hauptlast und damit wird auch für die Prävention hierfür in Zukunft besonders wichtig sein.

Und wenn Sie auf die Vielzahl der Veranstaltungen schauen, was sehen Sie persönlich als Highlight des Kongresses?

Renz: Da gib es drei oder vier Themenbereiche, die für mich besonders interessant sein werden. Wo wir uns sehr intensiv mit befassen werden, das ist einmal das Technologie Thema am

Beispiel der Massenspektrometrie, das habe ich eben schon mal angesprochen, wie eben solche Multiparametermethoden in die Routine kommen. Dann haben wir das Point-of-Care-Testing. Das ist ja ein weiterer Aspekt, der auf dem Vormarsch ist. Das heißt also Diagnostik außerhalb des Labors, patientennahe durchzuführen in der Diagnostik, z.B. in der Notaufnahme, in der Hausarztpraxis, auf der Intensivstation. Dann das ganze Thema der Digitalisierung und Telemedizin. Das wären mal so drei große Themen neben dem angesprochenen Thema Klimawandel und Gesundheit.

Gibt es einen ganz bestimmten Vortrag, auf den Sie sich besonders freuen?

Renz: Ich freue mich sehr auf unsere Eröffnungsveranstaltung, wo wir sozusagen ein Dreigestirn haben werden. Einmal in der Person der Vizepräsidentin der Bundesärztekammer, Frau Dr. Ellen Lundershausen, dann Herrn Prof. Mojib Latif, der ja einer der bekanntesten Klimaforscher in Deutschland ist, und Frau Prof. Kari Nadeau von der Harvard School of Public Health, eine der führenden Wissenschaftlerinnen, die Klimawandel und Gesundheit schon seit Jahren auf der Agenda hat. Also auf diesen Teil des Programms unserer Eröffnungsveranstaltung freue ich mich schon jetzt ganz besonders. ■■

Autor:
Dr. Jutta Jessen,
Weinheim

Molekulardiagnostik – mehr als nur ein Geschäftsmodell

Die Anforderungen waren und bleiben hoch.

Die Akteure der Labordiagnostik nutzen und fördern Innovation, vernetzen sich und lösen große Herausforderungen. Spätestens mit der Corona-Pandemie rückt die Labordiagnostik in den Fokus. Aus dem Stand heraus stemmt eine Branche die immensen Erwartungen und hält gleichzeitig die Kosten im Griff. Mit Rückgang der Infektionen bleiben die Anforderungen hoch. Mitarbeiter jonglieren weiterhin mit schwankendem Probenaufkommen, Mangel an Fachkräften, neu zu testenden Indikationen und Qualitätsdruck. Roche Diagnostics setzt auch in dieser Entwicklung die Meilensteine für eine erfolgreiche und integrierte Molekulardiagnostik. Mit Molecular Work Area erhält der Weg von Präanalytik über Analytik bis hin zu Postanalytik im PCR-Labor Struktur und Effizienz – unabhängig von Laborgröße und Ausrichtung. Diese intelligent vernetzten Lösungen und Dienstleistungen entstehen im kontinuierlichen Dialog mit Experten. So diskutierten im Roche Live Talk jene über das „Labor der Zukunft“, die den Puls der Diagnostik spüren. Die Fachleute sprechen mit langjähriger Erfahrung und zudem aus ihren professionellen Herzen heraus.



Sie bringen ihre Erfahrungen im Roche Live Talk ein (v.l.): Ingo Hänbel, Nikolaus Wintrich, Gudrun Aretzweiler, Dr. Alexandra Farfsing, Prof. Dr. Marco Kachler, Dr. Konrad Bode, Dr. Markus Lütge.

Foto: Roche Diagnostics

Kosten bleiben Dauerthema

Größe, Organisationsform und inhaltlicher Schwerpunkt der Labore unterscheiden sich durchaus, jedoch, die Herausforderungen vereinen sie an einem Tisch. Klinische Einrichtung, integriertes Hochdurchsatzlabor, kleine Einheit – bei jedem stehen Automation, Digitalisierung und Flexibilität im Pflichtenheft. Der Budgetdruck zieht sich durch alle Ebenen und hält sich hartnäckig. Während knapp zwei Drittel der klinischen Diagnosen maßgeblich auf Laboruntersuchungen basieren, entfallen nur 3% der Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenkassen auf Laboruntersuchungen. Um langfristige Profitabilität zu halten, lautet die Devise: Kosten runter.

Automation unterstützt

Manuelle Arbeitsschritte verteuern Abläufe enorm, sind jedoch nach wie vor erforderlich und werden es selbst mit einem zunehmend tiefen Grad an Automation bleiben. Bei hohem Probenaufkommen bringen sie jedoch

die Mitarbeiter aus dem Takt und den Arbeitsfluss zum Stocken. Automatisierung reduziert die Hands-on Time, erleichtert Kostenkontrolle, ermöglicht das Rückverfolgen jeder Probe, erhöht den Kontaminationsschutz und verringert folglich die Fehlerwahrscheinlichkeit noch mehr. Je weniger die Fachkraft eine Probe wiederholt in die Hand nimmt, je mehr integrierte Systemplattformen wie die Molecular Work Area Routinehandgriffe reduzieren, desto mehr bleibt Zeit für jene Tätigkeiten, die Sachverstand und Expertise fordern. Hierzu zählen z.B. molekulargenetische Spezialdiagnostik und mikrobiologische Typisierung von Krankheitserregern; Abläufe und Inhalte, die wiederum das gesamte Berufsbild attraktiv machen.

Ein Berufsbild wandelt sich

Das Themenfeld der medizinisch-technischen Laborfachkraft (MTL) wandelt sich im Kontext von Digitalisierung und künstlicher Intelligenz (KI). So ist Prof. Dr. Marco Kachler, Professor an

der FH Kärnten in Klagenfurt, überzeugt: „Die Mitarbeiter müssen sowohl manuell arbeiten als auch komplexe automatisierte Systeme bedienen können. Die MTL der Zukunft sind Prozessmanager und KI-Unterstützer.“ Dies erweitert das strapazierte Berufsbild um anspruchsvolle und zukunftsweisende Bestandteile.

Zauberwort Digitalisierung

Auch in der Labordiagnostik öffnet Digitalisierung verbunden mit KI das Tor zu einem immensen Potenzial an Innovation und Effizienz. Es geht um Themen wie Schnittstellenhandling, Befundübermittlung und neue Testanwendungen. „Wenn wir von einsendenden Ärzten mehr relevante Informationen bekommen, ermöglicht dies eine präzisere Diagnostik. Damit können Labore einen deutlichen Mehrwert für die klinisch tätigen Ärzte schaffen und bessere Therapieentscheidungen unterstützen“, erklärt Nikolaus Wintrich. Er ist Wissenschaftler am Fraunhofer-Institut für Produktionsanlagen und Kons-

truktionstechnik sowie Chief Operating Officer im Labor Berlin.

Bei allem Austausch zwischen Ärzten, Laboren und Patienten ziehen sich Datenschutz und Datensicherheit durch Produkte, Dienstleistungen und Maßnahmen. Dabei agieren zahlreiche Beteiligte und Einrichtungen über unterschiedliche Medien und Schnittstellen hinweg mit sensiblen Daten. Für den Hersteller ist es ein klares Mandat, involvierte Plattformen und die digitale Kommunikation zu schützen. Um aktuellen und zukünftigen Herausforderungen gerecht zu werden – damit sich die Arbeit im Labor einfach gut anfühlt – hört Roche Diagnostics den Experten zu und setzt die Erwartungen um.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH,
Mannheim
www.roche.de/mwa-mk



Informationsverluste vermeiden

Laborbefunde im Schlaglicht der optOut-ePA

■ Die Akkreditierten Labore in der Medizin (ALM) unterstützen die Weiterentwicklung der elektronischen Patientenakte (ePA) zu einer optOut-ePA. Eine von den Laboren mit strukturierten MIO-Laborbefunden (MIO = Medizinische Informationsobjekte) befüllte optOut-ePA hat perspektivisch das Potenzial, einrichtungsübergreifende Informationsverluste zu vermeiden. Der medizinischer Versorgungsalltag ist geprägt von einer arbeitsteiligen Mit- und Weiterbehandlung, Einweisungen in Krankenhäusern und Reha-Einrichtungen sowie der Notfallversorgung. Fehlende Laborbefunde können daher zu Fehleinschätzungen, Verzögerungen oder Doppeluntersuchungen führen.

Aktuell übermitteln die fachärztlichen Labore ihre Befunde an die veranlassenden Ärzte. Eine Weitergabe dieser strukturierten elektronischen Daten an Dritte ist nicht vorgesehen. Laborbefunde werden daher bestenfalls in Auszügen innerhalb von Papier- oder PDF-Dokumenten oder gar als Fax weitergegeben. In der Notfallversorgung der Patienten fehlt in der Regel der Zugriff auf Vorbefunde, wobei ein Informationsdefizit mit potentiell lebensbedrohlichen Konsequenzen entstehen kann. Auch in der hausärztlichen Versorgung, beispielsweise bei



Sascha Lüdemann

einer notwendigen Urlaubsvertretung, kann ein Informationsdefizit der behandelnden Ärzte zu unnötigen Doppeluntersuchungen führen.

Lösungsansatz optOut-ePA

Eine ePA, die von bestehenden Informationssystemen wie LIS/KIS/AIS (Labor-, Krankenhaus-, Arztinformationssystem) einfach und zuverlässig gelesen und beschrieben werden kann, ist für jeden Patienten bei Mit-, Weiterbehandlungen, Notfällen oder Arztwechseln äußerst nützlich. Behandelnde Ärzte



Dr. Burkhardt Müller

sollten potenziell Zugriff auf alle relevanten medizinischen Daten und Vorbefunde haben. Eine strukturierte Speicherung von Laborergebnissen in einer ePA bietet auch eine unverzichtbare Datenbasis für die Versorgungsforschung. Mit der optOut-ePA besteht die Möglichkeit, prinzipiell alle Laborbefunddaten für Patienten und behandelnde Ärzte zur Verfügung zu stellen. Der ALM unterstützt ausdrücklich die Weiterentwicklung der ePA im Sinne einer optOut-ePA und schlägt einen konkreten Lösungsweg vor. Zur praxisgerechten Umsetzung bedarf es einiger Grundsatzentscheidungen, die mit den Experten der mio42 und der Gematik intensiv diskutiert werden.

Praktische Lösungsvorschläge

- Die Labore stellen Befunde als MIO in die ePA. Eine Verlagerung dieser Bereitstellung in die auftraggebenden Praxen oder Krankenhäuser würde die oben skizzierten Probleme nicht lösen können.
- Die Labore haben standardmäßig die Berechtigung MIO-Laborbefunde in die ePA eines Patienten zu schreiben, sofern dieser nicht explizit widersprochen oder ein optOut für die ePA durchgeführt hat.
- Die Definition des MIO-Laborbefunds sollte zur Einführung bereits in einer Version vorliegen, die auch die Mikrobiologie abdeckt und damit mindestens dem aktuell verbindlichen LDT3-Standard (LDT = Labordatentransfer) entsprechen. Es ist sicherzustellen, dass MIO-Laborbefunde gegenüber einem LDT3-Datensatz keine inhaltlichen Defizite aufweisen und keine unvollständigen MIO-Laborbefunde entstehen. Dies



Thomas Göttisch

ist entscheidend für die Akzeptanz des MIO-Laborbefunds.

- Da die Labore täglich rund zwei Mio. Befunde erzeugen, muss dieser Prozess einfach und automatisiert sein. Die erforderliche eindeutige Patienten-ID muss im Auftrag verfügbar sein, um den Befund für die ePA bereitzustellen. Die ePA-Applikation entscheidet auf Basis der Konfiguration des Patienten, ob ein Befund aufgenommen wird. Durch dieses in der ePA Applikation angesiedelte Rechtemanagement kann jedes Labor eine robuste automatisierte Befundübermittlung organisieren.
- In bestimmten Fällen ist eine verzögerte Sichtbarkeit von Laborbefunden für den Patienten erforderlich. In diesen Fällen sollten zuerst Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten im Arzt-Patientengespräch geklärt werden bevor der Patient Einsicht in den Laborbefund erhält. Als Lösungsmöglichkeit werden per ‚Default‘ alle Befunde mit einer zeitlichen Sperrfrist für den Patienten in der ePA eingestellt. Der beauftragende Arzt kann über sein Primärsystem diese Sperre vorzeitig aufheben. Alternativ kann der beauftragende Arzt dem Labor in einem Datenfeld des Laborauftrags strukturiert mitteilen, dass die Ergebnisse der angeforderten Laborleistungen dem Patienten direkt in der ePA angezeigt werden sollen. Andere Leistungserbringer haben sofortigen Zugriff auf die Daten.
- Die Labore benötigen für spezifische Befundungen klinische Daten wie Diagnosen und verordnete Medikamente. Hierfür sollte die Patientenkurzakte in strukturierter Form und als PDF für die Labore abrufbar und innerhalb eines LIS verarbeitbar sein.



Labore übermitteln den MIO-Laborbefund per API direkt in die ePA und künftig mittels KIM (Kommunikation im Medizinwesen) auch direkt an den Einsender.

Foto: ALM e.V., Right Marketing Berlin GmbH, 2023.

Die Erfahrungen im Markt der LIS/KIS/AIS-Systeme der letzten 30 Jahre haben gezeigt, dass in den Primärsystemen ohne regulatorische Vorgaben und zertifizierte (Start)Funktionalitäten Schnittstellen nicht in angemessener Zeit, gewünschtem Umfang und Funktion verfügbar sind. Eine wichtige Funktion der Primärsysteme ist beispielsweise die Visualisierung und die Möglichkeit zur Einstellung von Notifikationen für kritische MIO-Laborbefunde.

Anforderungen an Regulierung

Die korrekte und einheitliche Visualisierung der ePA-Daten ist ein entscheidendes Qualitätskriterium und von herausragender Bedeutung für die Akzeptanz. Die mio42 adressiert dieses Problem durch die Entwicklung eines ePA-Viewers, welcher als open source Modul für die Integration in Primärsysteme geplant ist. Der ALM begrüßt und unterstützt diese qualitätssichernde Initiative ausdrücklich.

Für den Erfolg der ePA, insbesondere im Zusammenhang mit Laborbefunden, ist die Bereitstellung einer eindeutigen Patienten-ID notwendig. Die digitale Gesundheits-ID für alle privat und gesetzlich Versicherten ist aus Sicht des ALM ein guter Vorschlag.

Die Implementierung der optOut-ePA sowie die Bereitstellung von MIOs ist mit erheblichem Aufwand verbunden. Angesichts des stetig zunehmenden Kostendrucks hält der ALM eine angemessene Vergütung für die Anbindung und Unterstützung der optOut-ePA für notwendig.

Die Akkreditierten Labore in der Medizin unterstützen die Entwicklung einer optOut-ePA. Die Mitglieder der AG IT werden sich weiter aktiv an der Digitalisierung und Optimierung der Interoperabilität beteiligen und praxisorientierte Vorschläge erarbeiten. In der Kommunikation mit Praxen, Krankenhäusern und Medizinischen Versorgungszentren haben die Labore seit 20 Jahren funktionierende digitale Standards etabliert. Mit dieser Erfahrung möchten die Labore die Möglichkeiten, die eine gut gestaltete ePA bietet, aktiv und mit Leidenschaft vorantreiben und blicken mit großer Hoffnung auf die Zukunft der optOut-ePA. ■■

Autoren:

Sascha Lüdemann, Sonic Healthcare Germany, Hamburg,

Dr. Burkhardt Müller, MVZ für

Laboratoriumsdiagnostik Raubling,

Thomas Götttsch, MVZ Medizinisches Labor Hannover.

Alle Autoren sind Mitglieder der Arbeitsgruppe IT des ALM, Berlin

| www.alm-ev.de/ag-it |

Alternative zum Antikörpernachweis

■■ Ein chipbasierter Sensor detektiert Markerproteine. Neue diagnostische Methoden zielen darauf ab, Krankheiten durch Bluttests auf Krankheitsmarker direkt nachzuweisen, ohne dass die Probe in einem Speziallabor analysiert werden muss. Ein Forschungsteam hat einen elektronischen Biosensor entwickelt, der mit Hilfe von DNA-Aptameren und ohne weiteren Reagenszusatz Biomarker für Krankheiten in Vollblut nachweisen kann. Wie das Team in der Zeitschrift *Angewandte Chemie*

ausführt, erkennen die synthetischen DNA-Stränge den Biomarker genauso gut wie Antikörper, sind aber einfacher herzustellen und besser anpassbar. Bei einfacher Handhabung wies der neue Sensor geringste Mengen eines Markerproteins für Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach, ohne dass das Blut aufbereitet werden musste. Shana O. Kelley von der Universität Toronto (Kanada) und Kollegen haben für diese Aufgabe einen einfachen, chipbasierten Sensor entwickelt, der nach einem chronoam-

perometrischen Prinzip Markerproteine in komplexen Proben detektieren kann. Das nanoskalige Bauelement funktioniert nach dem Prinzip eines molekularen „Pendels“, eines DNA-Strangs auf einer Elektrode: Gemessen wird die Beladung des Pendels mit einem Protein, das die Pendelbewegung verändert. ■■

| www.gdch.de |

LaDR Der Laborverbund
Dr. Kramer & Kollegen

Wir beraten und betreuen Krankenhauslabore bundesweit.



Wir leben Labor. Seit mehr als 75 Jahren. In unseren ärztlich und inhabergeführten Laboren steht neben hochqualitativen Leistungen nur eines im Mittelpunkt: der Mensch. Wir sind auch für mehr als 400 Kliniken der verlässliche Partner in der Laboranalytik. Unsere Beratung berücksichtigt stets medizinische und wirtschaftliche Aspekte. Wir bieten individuelle Versorgungskonzepte vom POCT-Labor über Bewirtschaftungsmodelle des krankenhauseigenen Labors bis hin zum Outsourcing.

Unsere Leistungen im Überblick

- Qualitätsgesicherte Analytik in allen labormedizinischen Fachbereichen, in der Mikrobiologie, der Hygiene sowie in der Wasser- und Lebensmittelanalytik
- >90 % taggleiche Befundung im akkreditierten Speziallabor
- Kollegialer, konsiliarischer Austausch mit 24/7-Erreichbarkeit
- QM-Beratung Labor und POCT
- Hygieneberatung, -pläne, -kontrollen und Begehungen
- Infektions- und Resistenzstatistiken sowie Antibiotikaberatung
- Über unser Partnerunternehmen **INTERMED** bieten wir zudem medizinischen Handel, IT-Services im Labor sowie zertifizierte bundesweite Logistik.

LaDR hospital

Krankenhauslaborberatung und -betreuung im
LaDR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen
www.LADR.de · hospital-servicecenter@LADR.de · T: 04152 803 434



Jetzt mehr erfahren.



Erhöhung der Datenqualität

Standardisierung von Laborwerten für die elektronische Patientenakte

■ Wird künftig zusätzlich zum Originalwert der zlog-Wert angegeben, so ist das ein leicht realisierbarer und effektiver Beitrag zur Erhöhung der Datenqualität, zur intuitiven Bewertung von Laborresultaten und damit zur Verbesserung der Patientensicherheit im Rahmen des E-Health-Gesetzes. Die elektronische Patientenakte, kurz ePA, ist eines der zentralen Elemente der Digitalisierung im Gesundheitswesen. Entsprechend der Zielsetzung des E-Health-Gesetzes von 2016 soll sie die bislang papierbasierte Dokumentation aller gesundheitsbezogenen Leistungen digital speichern und allen Beteiligten nach den Regeln des Datenschutzes zugänglich machen – also den Patienten, den Behandelnden und sonstigen Gesundheitsdienstleistern, sowie in anonymisierter Form auch der Forschung.

Seit dem 1. Januar 2021 steht die ePA – zumindest formal – rund 74 Mio. Versicherten von knapp 100 gesetzlichen Krankenkassen zur Verfügung. In der Realität haben bislang weniger als ein Prozent von ihrem Antragsrecht Gebrauch gemacht, doch das ändert sich nach dem Willen der Bundesregierung bald: Ab Januar 2025 sollen die Versicherten ihre ePA automatisch erhalten, es sei denn, sie widersprechen ausdrücklich. Diese „opt-out-Lösung“ wurde in Österreich bereits erfolgreich umgesetzt und führte dazu, dass dort 97% der Berechtigten eine elektronische Gesundheitsakte (ELGA) besitzen. Gesundheitsminister Prof. Dr. Karl Lauterbach hat das Ziel ausgegeben,

auch in Deutschland bis Ende 2025 immerhin 80% der Versicherten mit einer ePA auszustatten; das wären rund 60 Mio. elektronische Patientenakten – ein ambitioniertes Projekt.

Herausforderung Labor

Bislang steht nur eine begrenzte Zahl digitaler Anwendungen wie etwa der Impf- und der Mutterpass zur Verfügung. Sonstige Dokumente können nur als Dateien, zum Beispiel im PDF-Format gespeichert werden, nicht jedoch in Form von echten Daten, die man informationstechnisch verarbeiten könnte. Die Speicherung von Labordaten stellt hierbei eine besonders große Herausforderung dar, denn kein anderes medizinisches Fach liefert dem Gesundheitssystem so viele zahlenmäßige Informationen wie die Laboratoriumsmedizin.

Vorsichtige Schätzungen gehen von vier Millionen quantitativen und qualitativen Laborwerten pro Tag in Deutschland aus, die ab Mitte 2024 in die ePA übertragen werden können, falls die Zeitpläne der Bundesregierung eingehalten werden. Sicher wird diese Datenflut nicht vom ersten Tag an mit voller Wucht anbränden, aber grundsätzlich muss das System darauf ausgelegt werden, Jahr für Jahr mehr als eine Milliarde Laborwerte sowie zahlreiche Zusatzinformationen von Testnamen und Einheiten bis zu Befundtexten und Elektrophoresekurven aufzunehmen. Deren fachgerechte

Übermittlung soll dann sowohl durch die Labore selbst als auch durch die empfangenden Stellen (Arztpraxen, Krankenhäuser, Reha-Einrichtungen usw.) vorgenommen werden. Dass dies eine enorme technische und organisatorische Herausforderung wird, die letztlich wohl nur unter der fachkundigen Führung und Anleitung durch die Labore selbst bewältigt werden kann, liegt auf der Hand. Als erfolgreiches Vorbild kann das Point-of-Care-Testing (POCT) dienen, bei dem die Tests an den verschiedensten patientennahen Stellen erbracht werden, während die Verantwortung für die Qualitätssicherung und die Datenverarbeitung meist in den Händen der Labore liegt.

Medizinische Informationsobjekte

Damit bei der Umsetzung kein Wildwuchs droht, definieren Fachleute aus Medizin und Informatik mit Hochdruck Medizinische Informationsobjekte (MIOs), die in standardisierter Form beschreiben, welche Daten wie übermittelt und gespeichert werden können. Die Tab. zeigt beispielhaft Auszüge aus dem „MIO Laborbefund“, dessen Details derzeit unter Beteiligung verschiedener Fachgesellschaften und Berufsverbände konsentiert werden. Der jeweils aktuellste Stand des Abstimmungsprozesses ist unter mio.kbv.de/display/LAB1X0X0 einsehbar. In diesem Gremium von Fachleuten wird unter anderem die keineswegs triviale Frage bearbeitet, wie man quantitative La-



Prof. Dr. Georg Hoffmann

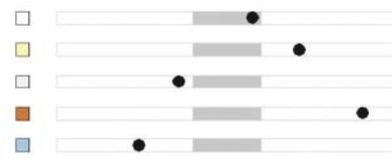
Foto: privat

borbefunde so effektiv standardisieren kann, dass sie weltweit und lebenslang interpretierbar sind – und das nicht nur für Laborfachleute, sondern auch für alle anderen am Prozess Beteiligten (DOI 10.1515/labmed-2016-0087). Die Forderung zur Standardisierung wurde ursprünglich im Kontext des E-Rezepts erhoben, damit zum Beispiel Nierenwerte in der Apotheke bei der Abgabe nierengängiger oder nephrotoxischer Medikamente sicher interpretiert werden können. Inzwischen ist aber klar, dass eine standardisierte Interpretierbarkeit von Laborwerten im Rahmen von E-Health weit über diesen engen Einsatzbereich hinaus gewährleistet sein muss, um die Patientensicherheit

Laborbefund (SI-Einheiten)

Bezeichnung	Ergebnis	Referenz	zlog-Wert
-------------	----------	----------	-----------

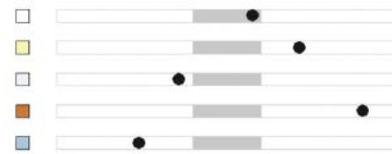
Amylase (µkat/L)	0,67	0,10 – 0,87	1,48
Kreatinin (µmol/L)	132	44 – 88	4,25
Hämoglobin (mmol/L)	7,0	7,45 – 9,93	-2,81
Glukose (mmol/L)	12,2	3,33 – 5,56	7,97
Cortisol (nmol/L)	44	135 – 537	-5,14



Laborbefund (konventionelle Einheiten)

Bezeichnung	Ergebnis	Referenz	zlog-Wert
-------------	----------	----------	-----------

Amylase (U/L)	40	6 – 52	1,48
Kreatinin (mg/dL)	1,5	0,5 – 1,0	4,25
Hämoglobin (g/dL)	11,3	12 – 16	-2,78
Glukose (mg/dL)	220	60 – 100	8,01
Cortisol (µg/dL)	1,6	4,8 – 19,5	-5,03



Derselbe Laborbefund für die elektronische Patientenakte, einmal mit SI-Einheiten (oben) und einmal mit konventionellen Einheiten (unten)

Foto: G. Hoffmann, 2023

bei elektronischer Datenverarbeitung zu verbessern (M&K kompakt Labor & Diagnostik 9/2019; S. 4–5).

Gefährliche Missverständnisse

Als wichtigste Quelle von Fehlinterpretationen sind die unterschiedlichen Einheitensysteme innerhalb Deutschlands zu nennen. In den alten Bundesländern werden Laborwerte meist in konventionellen Einheiten (g/dL, U/L), in den neuen Bundesländern dagegen in SI-Einheiten (mmol/L, µkat/L) angegeben. So kommt es, dass zum Beispiel ein Hämoglobinwert von 10 g/dL in Frankfurt eine Anämie anzeigt, während ein Wert von 10 mmol/L in Leipzig normal ist. Eine Fehldeutung der Zahl 10 kann also zu einer völlig falschen Diagnose mit schwerwiegenden therapeutischen Konsequenzen führen. Noch gravierender würde sich ein Missverständnis bei einem Blutzuckerwert von 45 auswirken, der in Westdeutschland (mg/dL) eine starke Unterzuckerung, in Ostdeutschland

(mmol/L) dagegen einen stark erhöhten Blutzuckerspiegel signalisiert. Hier könnte eine Fehldeutung im Extremfall sogar tödliche Folgen haben. Im traditionell papierbasierten Gesundheitswesen sind solche Fehldeutung wenig wahrscheinlich, weil die Laborwerte lokal in der Arztpraxis aufbewahrt werden; dort ist man mit den jeweiligen Einheiten und Referenzgrenzen bestens vertraut. Sobald aber ein elektronischer Zugriff zu jeder Zeit und von jedem Ort her möglich ist, benötigen wir eine robuste Standardisierung, die eine umfassende medizinische Vergleichbarkeit aller Laborwerte sicherstellt.

Der zlog-Wert

Die technische Lösung besteht in der Berechnung des zlog-Werts, der unter der Ziffer 6.3.14 Eingang in das MIO Laborbefund der ePA Eingang gefunden hat (siehe Tab.). Dieser Wert beschreibt die Abweichung eines Laborwerts vom jeweiligen Referenzbereich, ausgedrückt in Vielfachen der Stan-

dardabweichung auf einer logarithmischen Skala. Bei einem zlog-Wert von 0 besteht also keine Abweichung, der Wert liegt mitten im Referenzbereich. Den Referenzbereich muss man dank des neuen Standardisierungsverfahrens nicht mehr auswendig lernen, denn er liegt für alle Laborwerte einheitlich zwischen -2 und +2, unabhängig von Methode und Einheit, Alter und Geschlecht.

Werte über 2 sind erhöht, um 5 beginnt die Zone klinisch bedeutsamer Abweichungen und Werte in der Gegend von 10 sind als lebensbedrohlich einzustufen. Dasselbe gilt nach unten: Werte unter -2 sind erniedrigt, -5 bedeutet stark erniedrigt, und -10 ist lebensbedrohlich. Auf diese einfache Weise lassen sich Missverständnisse und Fehlinterpretationen auch für Nichtfachleute ohne große fachliche Erläuterungen minimieren. Die Abb. zeigt, wie man zlog-Werte in einen herkömmlichen Laborbericht integrieren kann, um die Interpretation zu erleichtern. Die absoluten Zahlenwerte können in der Regel

nur denjenigen auf Anhiob interpretieren, die mit den jeweiligen Einheiten und Referenzbereichen vertraut sind. Die Interpretation der zlog-Werte gelingt hingegen dank Standardisierung auf das Referenzintervall völlig unabhängig davon. Im Befundausdruck oder auf den Bildschirmen der Endsysteme (LIS, KIS, PVS) können die zlog-Werte auch in eine kontinuierliche Farbskala umgewandelt werden, die eine intuitive Einordnung erlauben (siehe farbige Rechtecke in der Abb.: Orange = erhöht, Blau = erniedrigt). Je dunkler der Farbton, desto größer ist die Abweichung. Wenn eine Farbausgabe aus technischen Gründen nicht möglich ist, lassen sich die zlog-Werte in Schwarz-Weiß mit Referenzbalken ausgeben, die von -10 bis +10 reichen (Abb. 1 rechte Seite).

Noch sind nur wenige Labore mit der Berechnung und praktischen Umsetzung von zlog-Werten vertraut, aber bis zur flächendeckenden Befüllung der ePA mit Laborwerten bleiben ja auch noch ein bis zwei Jahre. Diese Zeit muss nun konzentriert genutzt werden, um entsprechende Kurse zu etablieren und Softwarelösungen zu erarbeiten (weitere Informationen hierzu beim Verfasser). ❖

Autor:

Prof. Dr. Georg Hoffmann,
Grafrath,

georg.hoffmann@trillium.de

Mitglied der Sektion Labormanagement der DGKL
www.trillium.de

Inhalt	Nummer/Seite	Kurzbeschreibung	Beispiele, Anmerkungen
Spezifikation	6.3.3/145359001	Eindeutige Identifikation des Analyten über LOINC	Name, Methode, Gerät, Freitext
Messergebnis	6.3.4/145359004	quantitativ (Zahl) oder qualitativ (Text)	146 mmol/L, Titer 1:64, positiv, E. coli
Richtgrenzen	6.3.13/145359031	Grenzwerte zur Unterstützung der Interpretation	Referenz- und Entscheidungsgrenzen, therapeutische Bereiche
zlog-Wert	6.3.14/145359038	Standardisierter Relativwert zwischen -10 und +10	Einheitliches Referenzintervall -1,96 bis +1,96

Tab.: Ausgewählte Datenfelder im MIO Laborbefund, modifiziert nach Wiegel B. et al., 2023, DOI 10.47184/td.2023.01.01; Anm.: Details sind unter mio.kbv.de/pages/viewpage.action?pageid=xxx abrufbar. Als Page ID xxx ist die jeweilige Seite, z. B. 145359001 anzugeben.

Kosten-Nutzenverhältnis von Whole Genome Sequencing

Genau und wirksam, aber auch kosteneffizient?

■ Präventions- und Bekämpfungsmaßnahmen müssen nicht nur medizinisch qualitativ, sondern auch kosten- und nutzeffizient für die Einrichtungen und insgesamt für die Gesellschaft sein. Whole Genome Sequencing (WGS) bietet eine Genauigkeit, Tiefe und Schnelligkeit in der Differenzierung und Charakterisierung von Mikroorganismen, die so aktuell durch keine andere Technik erreicht wird. Die Kenntnis gesamter Genome ermöglicht sowohl die genaue Unterscheidung zwischen mikrobiologischen Isolaten, als auch Rückschlüsse auf deren Übertragbarkeit, Pathogenität und Resistenz. Hinzu kommt die Möglichkeit der Metagenomanalyse, mit deren Hilfe die Zusammensetzung komplexer mikrobiologischer Proben mit unterschiedlichen Erregern aufgeschlüsselt und bisher unbekannte Erreger gefunden werden können. Diesen beeindruckenden Möglichkeiten stehen jedoch erhebliche Aufwendungen gegenüber. Um den Übergang vom experimentellen Setting zum Einsatz in der Routine zu bereiten, muss daher die Frage nach dem Kosten-Nutzenverhältnis von WGS im Vergleich zu konventionellen Methoden beantwortet werden. Hierbei stellt sich nicht nur die Frage nach Kosten und Nutzen, sondern auch die Frage nach der Perspektive, d.h. wem welche Kosten und wem welche Vorteile entstehen. Um diesen Fragen nachzuspüren, werden im Folgenden verschiedene Szenarien und Einsatzmöglichkeiten von WGS betrachtet.

WGS-gestützte Krankenhaushygiene und Antibiotic Stewardship

Die naheliegendste Anwendung des WGS ist die Feindiagnostik im Rahmen von Ausbrüchen: Welche Patienten bzw. mikrobiellen Patientenisolat gehören zum Ausbruch, welche nicht? Diese bei der Ausbruchsbekämpfung entscheidende Frage ist über WGS schnell und sicher zu beantworten. Zudem kann die genetische Verwandtschaft zwischen mikrobiellen Isolaten einer bzw. verschiedener Herkünfte (z.B. von Patienten, medizinischem Personal, Gegenständen und Oberflächen) dargestellt werden. Der Nutzen des WGS liegt damit in einer schnelleren, sichereren und präziseren Ausbruchsbeschreibung, um Bekämpfungsmaßnahmen zielgenauer steuern und deren Erfolg monitoren zu können.



Prof. Dr. Nils-Olaf Hübner



Dr. Katja V. Goller

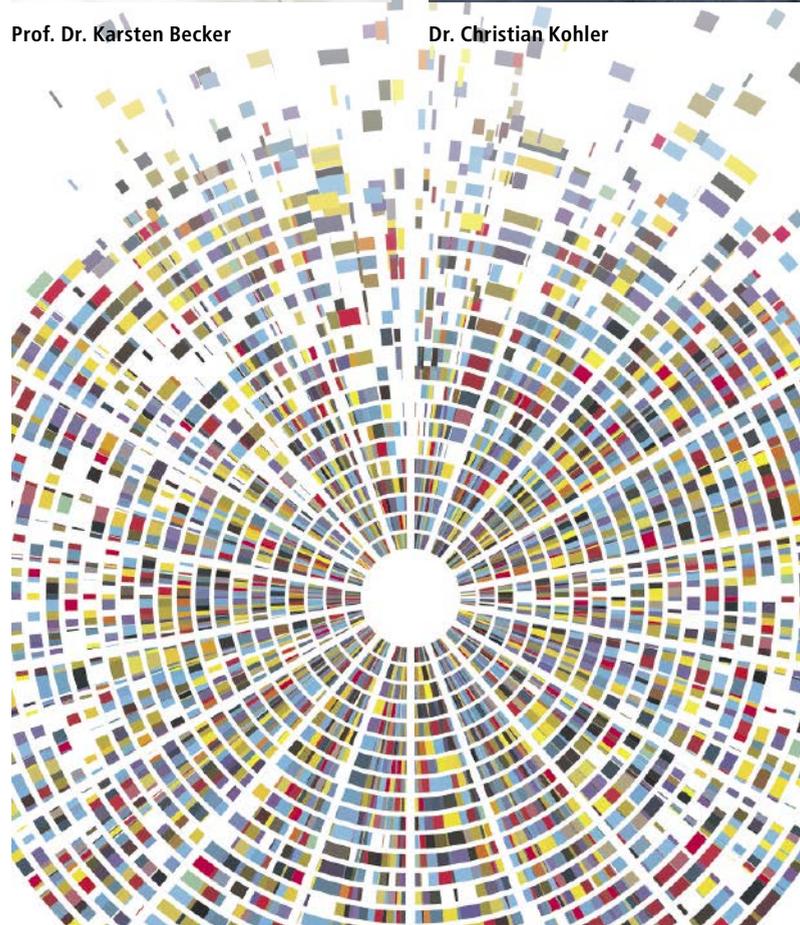


Prof. Dr. Karsten Becker



Dr. Christian Kohler

Fotos: Universitätsmedizin Greifswald



Eine permanent etablierte Surveillance mikrobieller Isolate (z.B. multi-resistente Isolate, andere nosokomial bedeutsame Erreger) mittels WGS kann zeitnah mögliche epidemiologische Zusammenhänge aufdecken oder vermutete Zusammenhänge sichern bzw. ausschließen. Somit kann WGS nicht nur in der Bekämpfung schon entdeckter Ausbrüche helfen, sondern auch bei der Aufdeckung bis dahin unerkannt ablaufender Ausbrüche, da sie Zuordnungen zwischen Patienten und mikrobiellen Isolaten aufdecken kann, die sonst nicht oder wesentlich später erkannt worden wären. Andererseits kann auch für als Ausbruch oder Übertragung vermutete Fälle eine entlastende Aufklärung erfolgen, wenn es in Wirklichkeit keinen Zusammenhang gibt. Zudem kann WGS eingesetzt werden, um bestimmte, genetisch kodierte Antibiotikaresistenzen aus dem Genom vorherzusagen. Das kann bei der Behandlung von Infektionen sowie bei der Überwachung von Resistenzentwicklungen und -übertragungen helfen. Wie schon bei den bisher etablierten molekularen Methoden kommen die positiven Effekte des WGS-Einsatzes bei schwierig kultivierbaren und/oder langsam wachsenden Erregern wie *Mycobacterium tuberculosis* besonders zum Tragen, um hier die Therapie besser steuern zu können (Sheka *et al* 2021; PMID:33483726).

Kosten und Nutzen: Whole Genome Sequencing im Krankenhaus

Den Kosten für die Sequenzierung selbst, der anschließenden Analyse und krankenhaushygienischen Umsetzung stehen Ersparnisse durch weniger Infektionen und nosokomiale Übertragungen sowie dadurch gesperrte Betten und gestörte Krankenhausprozesse gegenüber. Rechnet sich das in der Praxis, obwohl es hierfür bisher keine direkte Abrechnungsmöglichkeit in Deutschland gibt? Eine zunehmende Anzahl von Arbeiten belegt die Kosteneffizienz: So konnten zum Beispiel Mellmann *et al.* (2016; PMID:27558178) in einer prospektiven Studie am Universitätsklinikum Münster zeigen, dass mittels WGS zur Steuerung gezielter Hygienemaßnahmen auf die generelle Isolierung bei multiresistenten gramnegativen, als 3MRGN-klassifizierten Erregern in Risikobereichen verzichtet werden kann.

Insgesamt wurden 1.195 Isolate in 12 Monaten sequenziert, davon 550 in der Testphase. Den Kosten von gut 111.000 € standen Einsparungen von 317.000 € gegenüber. Wohlgermerkt gab es während der Studie keinen großen Ausbruch – WGS wurde genutzt, um die „normale“ Krankenhaushygiene effizienter zu machen!

In einer weiteren Studie von Lee *et al.* (2020; PMID:32828227) zur Bekämpfung von Ausbrüchen mittels WGS wurde untersucht, wie der frühe Einsatz von WGS oder der komplette Verzicht den Verlauf und die Kosten eines Krankenhausausbruches mit einem hochresistenten Carbapenemase-bildenden *E. coli* im Vergleich zum tatsächlich abgelaufenen Vorgehen mit einer späten Sequenzierung verändert hätte. Im Vergleich zum Verzicht auf WGS führte der späte Einsatz zu Einsparungen von 306.785 A\$, der frühe Einsatz zu Einsparungen von 701.547 A\$. Größte Kostentreiber in allen Szenarien waren neben den Kosten für die konventionelle mikrobiologische Diagnostik insbesondere die Bettenschließungen, während WGS nur maximal 6,1% der Gesamtkosten ausmachte. Neben diesen Arbeiten existieren weitere Untersuchungen, unter anderem zwei aktuelle Reviews (Price *et al* 2023, PMID:36790430; Sundermann *et al* 2022, PMID:36483409). Sie unterstreichen den wichtigen Punkt, dass die WGS-Einführung Investitionen erfordert, die nicht nur die technische Sequenzierung und deren Analyse einbezieht, sondern auch die entsprechende Verwertung und Nutzung der Daten durch die Krankenhaushygiene. Die vorhandene Literatur zeigt jedoch in Richtung Kosteneffizienz, wobei die Kosten der Sequenzierung und die Effektivität der darauf beruhenden Maßnahmen wichtige Hebelpunkte sind.

Kosten und Nutzen: WGS als Werkzeug für Public Health

Im Bereich der öffentlichen Gesundheit kann WGS zur Überwachung und Bekämpfung von Infektionserregern und deren Resistenzen bei Mensch, Tier und Umwelt eingesetzt werden. Diese Anwendungen sind keine „Silos“, im Gegenteil, WGS ist ein wichtiges Werkzeug im Rahmen des One Health-Kontexts. Während der SARS-CoV-2 Pandemie wurden beispielweise Durchführbarkeit und Wert einer groß angelegten WGS-Überwachung zur raschen Einleitung von Kontrollmaßnahmen klar gezeigt. Die abgesehen davon vielleicht umfangreichste Datenlage existiert zum Einsatz von WGS als Instrument zur Identifizierung und Verfolgung der Ursachen lebensmittelbedingter, mikrobiell verursachter Krankheitsausbrüche, also einem klassischen Public Health-Thema, das

auch vielfältige One Health-Aspekte aufweist. Beispielhaft sei die Studie von Alleweldt *et al* (2021; PMID:33663647) genannt, die ergab, dass WGS pro Probe zwar 1,2 bis 4,3-mal teurer als konventionelle Methoden war. Im Durchschnitt müssten aber nur 0,7% der gemeldeten Salmonellose-Fälle verhindert werden, um die zusätzlichen Kosten zu decken. Alle in der Studie teilnehmenden Einrichtungen berichteten von großen Vorteilen des Einsatzes von WGS für die Identifizierung und Überwachung von Krankheitserregern, der Rationalisierung ihrer Arbeitsabläufe, der besseren Automatisierbarkeit von Analyseprozessen und der Verbes-

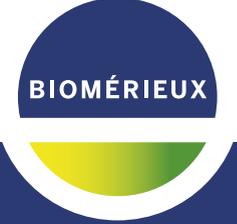
serung der Ausbruchsdetektion und Kontrolle.

WGS kann sicher, hochauflösend und kosteneffizient sowohl im Krankenhausbereich als auch im Rahmen der öffentlichen Gesundheit erheblich zur Verbesserung der Überwachung und Bekämpfung von Krankheitserregern und deren Resistenzen beitragen, indem es eine schnellere präzise und komplette genetische Charakterisierung der Pathogene ermöglicht. Damit können Präventions- und Bekämpfungsmaßnahmen zielgerichteter und wirksamer als bisher eingesetzt werden. Die dazu nötigen Investitionen in der medizinischen Mikrobiologie und

Hygiene in die WGS-Technik, die dazugehörige Infrastruktur einschließlich IT-Ausbau und Personal rechnen sich nicht nur medizinisch qualitativ, sondern auch finanziell für die Einrichtungen und insgesamt für die Gesellschaft.

Autoren:

Prof. Dr. Nils-Olaf Hübner und Dr. Katja V. Goller, Institut für Hygiene und Umweltmedizin mit Zentralbereich Hygiene
Universitätsmedizin Greifswald
www2.medizin.uni-greifswald.de/hygiene
Prof. Dr. Karsten Becker und Dr. Christian Kohler, Friedrich-Loeffler-Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsmedizin Greifswald
www2.medizin.uni-greifswald.de/mikrobio



48 STUNDEN WARTEN? SEPSISDIAGNOSTIK GEHT AUCH SCHNELLER!

**Schnelle und verlässliche Infektionsdiagnostik
ist die Basis für eine erfolgreiche Therapie**

Klassische Methodik

30
Stunden

➔

48
Stunden

Optimierte Methodik

21
Stunden



PIONEERING DIAGNOSTICS

www.biomerieux.de

Sensitiver, spezifischer und schneller

Multiplex-Verfahren zum Nachweis von Infektionserregern haben unmittelbaren Einfluss auf Therapie- und Hygienemaßnahmen.

Bei Infektionskrankheiten mit wenig spezifischen Symptomen ermöglichen Multiplex-PCR-Verfahren eine parallele und damit schnelle Diagnostik vieler als Ursache in Betracht kommender Erreger. Im Vergleich zu bisherigen mikrobiologischen Nachweismethoden überzeugen hohe Sensitivität und Spezifität. Die binnen 24 Stunden vorliegenden Ergebnisse haben unmittelbaren Einfluss auf Therapie- und Hygienemaßnahmen. In Facharztlaboren des LADR Laborverbundes Dr. Kramer & Kollegen werden Multiplex-PCR-Panel daher bereits regelhaft eingesetzt: in der Stuhlagnostik bei akuter Gastroenteritis, aus urogenitalen Untersuchungsmaterialien zur Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen sowie aus Atemwegsmaterialien bei respiratorischen Infektionskrankheiten.



Dr. Tobias Kramer

lässiger. Durch den Multiplex-Ansatz konnte zudem das nachzuweisende Erregerspektrum um epidemiologisch relevante Vertreter wie den Sapoviren erweitert werden. Die bisher für den Nachweis bakterieller Erreger in der Regel angewandte Anzucht auf Nährböden benötigt typischerweise bis zu 48 Stunden Inkubationszeit. Der Nachweis gattungsspezifischer oder Virulenzfaktoren-kodierender Gene gelingt mit der PCR nun innerhalb von Stunden. Abschließende Untersuchungsbefunde stehen somit in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingang im Labor den behandelnden Ärzten zur Verfügung. Somit können Therapie-

Erreger (Akute Gastroenteritis)	Nachweisraten aus ambulanten Proben (Nach Einführung der PCR)	
	Q2 / 2022 (Vor Einführung der PCR)	Q2 / 2023 (Nach Einführung der PCR)
Viren		
Noroviren	2,4 %	6,1 %
Rotaviren	2,5 %	2,8 %
Adenoviren	2,8 %	1,3 %
Astroviren	0,7 %	1,3 %
Bakterien		
Campylobacter	3,5 %	3,8 %
Salmonellen	0,4 %	0,4 %
Yersinien	0,3 %	0,3 %

Tab.: Nachweisraten für verschiedene Erreger

Multiplex-PCR in der Stuhlagnostik

In der Stuhlagnostik bei akuter Gastroenteritis zeigt die PCR insbesondere beim Nachweis viraler Erreger wie Noro- oder Rotaviren im Vergleich zu den bisher diesbezüglich durchgeführten Antigennachweis-Verfahren eine höhere Sensitivität und in Teilen auch eine höhere Spezifität. Diese Vorteile zeigen sich bereits in der Praxis (siehe Tabelle). So gelingt der Nachweis von Noroviren mittels PCR deutlich zuverlässiger.

entscheidungen schneller erfolgen und Isolierungsmaßnahmen frühzeitig entschieden werden. Ausführlichere Fachinformationen zur „Stuhlagnostik bei akuter Gastroenteritis“ finden Sie auf unserer Website.

Screening-PCR respiratorischer Infektionen

Dieses Multiplex-PCR-Panel eignet sich zum Nachweis von Erregern respiratorischer Infektionskrankheiten. Etwa 80 % der Atemwegsinfektionen werden durch Viren hervorgerufen. Im klinischen Alltag stellt die Unterscheidung zwischen bakteriellem oder viralem Ursprung häufig eine Herausforderung dar. Dieser Umstand führt zu antibiotischen Therapien, die bei viralen Infektionen nicht indiziert sind, da sie keine Wirkung auf Viren haben, woraus in Folge längere Aufenthalte der Patienten in Krankenhäusern resultieren können. Mit dem Multiplex-PCR-Verfahren aus Atemwegsmaterialien wie Sputum oder Rachenabstrich kann ein ganzes Spektrum von Pathogenen in einem einzigen PCR-Ansatz nachgewiesen und so schnell zur richtigen Diagnose und einer fundierten Therapieentscheidung beigetragen werden. Mehr über die respiratorische Screening-PCR erfahren Sie auf unserer Website.

strahlurin oder Urogenitalabstrich kommt ebenfalls ein PCR-Panel mit allen bereits genannten Vorteilen zur Anwendung. Dazu ein Beispiel: In Studien zur Diagnostik der zu den Flagellaten gehörenden und weltweit als zweithäufigste Ursache sexuell übertragbarer Infektionen geltenden Einzeller *Trichomonas vaginalis* weist die PCR mit > 95% die höchste Sensitivität auf im Vergleich zur aufwendigen, zeitintensiven speziellen Flüssigkultur (90 %) und zur direkten Mikroskopie (60 %). Mehr über die PCR-Diagnostik sexuell übertragbarer Infektion lesen Sie auf unserer Website.

Autor:

Dr. Tobias Kramer,
 FA für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie;
 FA für Hygiene & Umweltmedizin;
 ABS Expert, M.Sc. infectious diseases;
 Ärztlicher Leiter Fachservice Hygiene,
 LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen,
 Geesthacht
www.LADR.de

Weitere Informationen:

PCR-Stuhlagnostik bei akuter Gastroenteritis
www.LADR.de/stuhl-pcr



Zunehmende Bedeutung respiratorischer Screening-PCR
www.LADR.de/respiratorische-screening-pcr



PCR-Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen
www.LADR.de/sti-pcr



Meilenstein der Parkinson-Forschung: neuer Bluttest zur Früherkennung

Ein neuer Test erkennt Parkinson mit hoher Genauigkeit.

Die Parkinson-Krankheit ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung – ca. 1% der weltweiten Bevölkerung ist im Alter von über 60 Jahren betroffen. Die Prävalenz hat in den vergangenen Jahren immens zugenommen. Im Jahr 2016 waren 6,1 Mio. Menschen an Parkinson erkrankt, im Vergleich zu 2,5 Mio. im Jahr 1990. Bis 2040 ist mit etwa 14 Mio. Betroffenen zu rechnen. Als ursächlich werden neben der steigenden Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung sowie der bereits erkrankten Patienten eine Vielzahl von Lebensstil- und Umweltfaktoren diskutiert. Obwohl die Parkinson-Forschung bei der Behandlung der Symptome große Fortschritte gemacht hat, ist die Erkrankung bis heute unheilbar. Der neue Test gilt daher als Meilenstein für die Forschung und die Entwicklung neuer Therapieansätze. Er ist das Ergebnis komplexer methodischer Entwicklungen der letzten Jahre.

Verlust von Nervenzellen durch fehlgefaltetes α -Synuclein

Die Parkinson-Krankheit ist durch den selektiven Verlust dopaminerger Neurone der Substantia nigra gekennzeichnet. Bereits zum Zeitpunkt der klinischen Diagnosestellung sind mehr als 70% dieser Neurone irreversibel geschädigt. Die medikamentöse Behandlung hat daher nur einen begrenzten therapeutischen Nutzen. Ursächlich für das Absterben der dopaminergen Neurone ist die für Nervenzellen toxisch wirkende Fehlfaltung und Verklumpung von Proteinaggregaten, welche insbesondere das synaptische Protein α -Synuclein enthalten. Unter physiologischen Umständen liegt dieses Protein als lösliches Monomer vor, es ist überwiegend an der Präsynapse lokalisiert und übernimmt Funktionen in der Regulation von Neurotransmitterfreisetzung, neuronaler Plastizität und im Vesikeltransport. Unter pathologischen Konditionen lagern sich diese Monomere zu amyloiden Oligomeren zusammen, aus denen sich folgend toxische Fibrillen bilden können. Diese fehlgefalteten Fibrillen führen unter anderem zu einem gestörten axonalen Transport, synaptischer Dysfunktion, transkriptionellen Dysregulationen und lysosomaler Dysfunktion. Überdies sind diese toxischen Formen in der Lage, physiologisches, monome-



Dr. Annika Kluge

Foto: DPG

res α -Synuclein anzuregen, ebenfalls pathologische Strukturen auszubilden (Seeding-Effekt, Prionen-artige Ausbreitung).

Früher Nachweis ermöglicht neue Therapieansätze

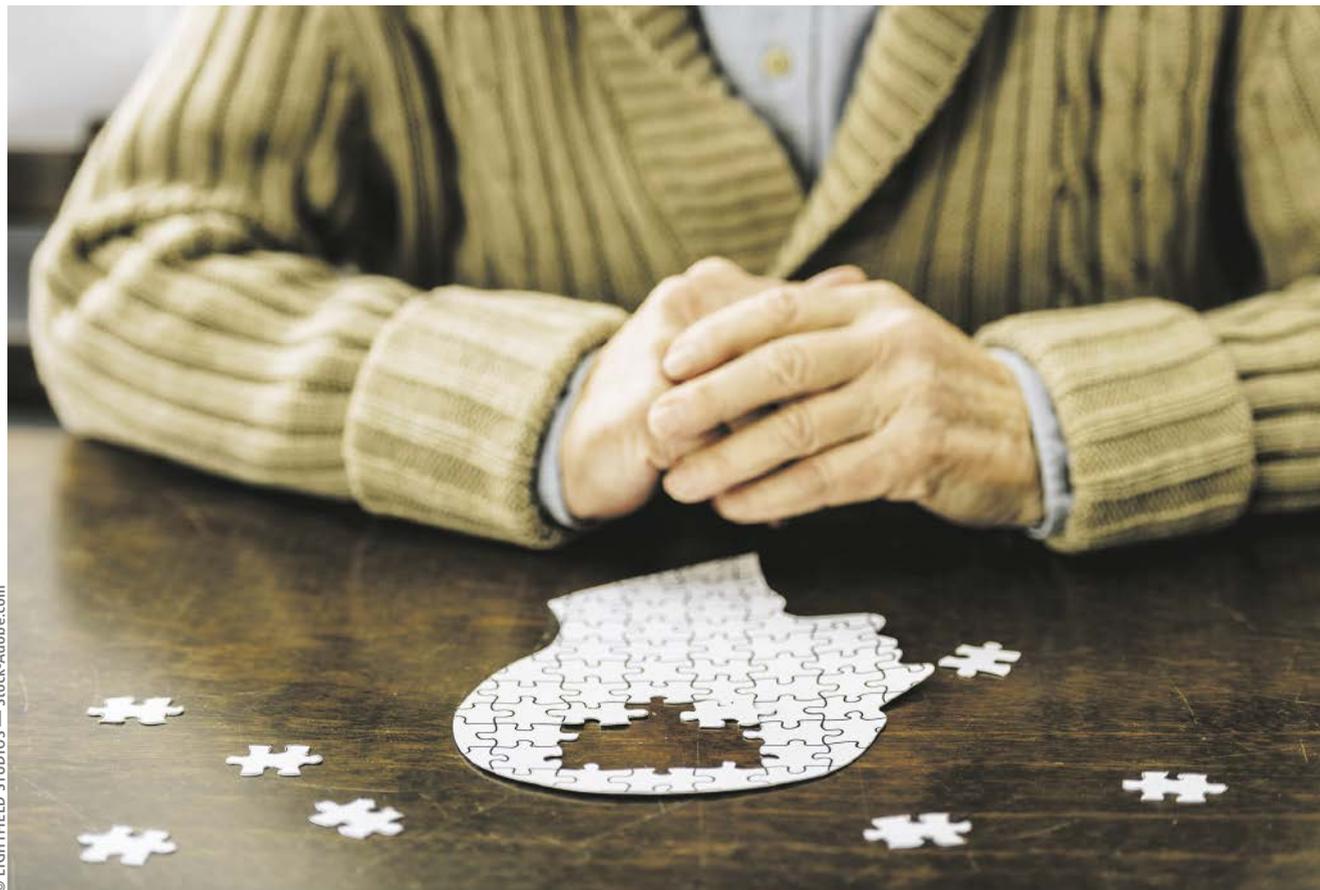
Trotz klinischer Diagnosekriterien und enormer Anstrengungen bei der Entwicklung objektiver Biomarker

ist eine präzise Diagnosestellung im Frühstadium immer noch nicht möglich. Die Betroffenen kommen für die Diagnose meist erst dann in die Klinik, wenn sie die klassischen motorischen Symptome bemerken. Zu diesem Zeitpunkt ist aber schon ein großer Teil der Nervenzellen im Gehirn irreversibel geschädigt. Bereits Jahrzehnte vor Auftreten der motorischen Symptome können nicht-motorische Prodromalmarker wie Geruchsminderung, Darm-Motilitätsstörungen oder die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD, Rapid eye movement sleep behaviour disorder) nachweisbar sein. So erkranken beispielsweise mehr als 80% der RBD-Patienten im weiteren Verlauf an Parkinson. Dennoch führt das Vorliegen eines oder mehrerer dieser genannten nicht-motorischen Symptome nicht obligat zu der Entwicklung des Parkinsons im Verlauf. Hinzu kommt, dass die Parkinson-Krankheit in frühen Krankheitsstadien klinisch oftmals nur schwer gegenüber anderen Synucleinopathien differenziert werden kann, so dass nicht selten Fehldiagnosen gestellt werden. Das Aufdecken und Etablieren eines Biomarkers oder gar eines

Biomarker-Profiles ist daher von großer Bedeutung.

Nachweis kleinster Mengen von α -Synuclein

Bisher konnte das verklumpte Eiweiß zu Lebzeiten der Parkinson-Betroffenen nicht nachgewiesen werden. Ein neuer Test kann nun mittels α -Synuclein Seed Amplification Assays (SAA) für jeden Patienten individuell sagen, ob das verklumpte Protein vorliegt. Die Methode ist in der Prionen-Forschung bereits etabliert. Sie ermöglicht, das in vivo Verhalten pathologischen α -Synucleins in vitro nachzuahmen. Wenn kleinste Mengen fehlgefalteten α -Synucleins vorliegen, regt dies die Amplifizierung gesunder Proteinformen an, die zu Beginn des Versuches hinzugefügt werden. So kann eine ansteigende Konzentration krankhaften α -Synucleins mittels Fluoreszenz gemessen werden. Diese SAA werden bereits seit mehreren Jahren experimentell in vielen nationalen und internationalen Laboren eingesetzt, um in der Haut oder anderen Körpergeweben potentiell vorliegendes pathologisches



α -Synuclein zu detektieren. Dass der Nachweis vor Kurzem auch im Nervenwasser von Parkinson-Patienten gelang, gilt als Durchbruch für die Diagnose, die Planung von Studien und letztlich die Behandlung.

Hohe Treffsicherheit im Nervenwasser von Menschen

Besondere Aufmerksamkeit erhielt eine Anfang 2023 veröffentlichte Arbeit, die Nervenwasserproben einer von der Michael J Fox-Stiftung geförderten Studie (Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI)) untersuchte. Insgesamt 1.123 Menschen mit diagnostizierter Parkinson-Erkrankung, häufigen Vorstadien der Erkrankung und gesunde Personen wurden in diese Nervenwasseruntersuchung eingeschlossen. Über alle untersuchten Gruppen hinweg fand der Test das fehlgefaltete Protein bei 88%. Bei Menschen mit auffälligen nicht-motorischen Prodromalmarkern konnte je nach Symptomatik eine variierende Testpositivität nachgewiesen werden: Fehlgefaltetes α -Synuclein wurde bei 97% der Teilnehmenden mit beeinträchtigtem Geruchssinn nachgewiesen, aber nur bei 63% der Patienten mit REM-Schlafverhaltensstörung. Interessant ist, dass bei den

meisten untersuchten Patienten mit auffälligem Prodromalmarker, bei denen das pathologische Protein im Nervenwasser nachgewiesen wurde, noch keine Hinweise auf Veränderungen der Nervenzellen in der Substantia nigra festgestellt werden konnten. Die Arbeitsgruppe um Iranzo hat 2021 bereits SAA aus Nervenwasser von RBD-Patienten untersucht und ähnliche Ergebnisse beschreiben können. So waren 90% (47/52) der Untersuchten auffällig im SAA. Die Entdeckung fehlgefalteten α -Synucleins im Nervenwasser könnte somit sehr früh auf die Entstehung einer Parkinson-Erkrankung hinweisen.

Bluttest ermöglicht laborchemischen Nachweis

Neben dem Nachweis von pathologischem α -Synuclein im Nervenwasser bei Parkinson-Patienten rückt nun die Möglichkeit der Detektion im viel einfacher und weniger invasiv zu gewinnenden Blut in den Fokus der aktuellen Wissenschaft. 2022 gelang der Arbeitsgruppe Früherkennung Parkinson an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biochemie in Kiel erstmals, das fehlgefaltete α -Synuclein isoliert aus dem Patientenblut mittels SAA

nachzuweisen. Hierfür isolierten die Forschenden zunächst extrazelluläre Vesikel aus dem Blut von Parkinson-Patienten. Dabei handelt es sich um kleine Zellabschnürungen, die nahezu jede Zelle unseres Körpers an die Umgebung abgibt – auch die Nervenzellen. Diese, aus dem Nervensystem stammenden Vesikel sind in der Lage, ins Blut zu gelangen. Nach Isolierung dieser kleinen neuronalen Zellbläschen wurden die enthaltenen Proteine im SAA eingesetzt. Bei allen untersuchten Parkinson-Patienten (n=30) konnte ein positives Testergebnis gemessen werden, während die eingeschlossenen Kontrollprobanden (n=50) einen auffälligen SAA aufwiesen. Eine etwas andere Methode nutze die Arbeitsgruppe um Hattori. Diese isolierte das Gesamt- α -Synuclein mittels eines speziellen Verfahrens (Immunpräzipitation) aus dem Blut von Patienten und Kontrollen und führte anschließend den SAA durch. Bei Parkinson-Patienten ließ sich in 95% (210/221) α -Synuclein-Amplifikation nachweisen, während nur 11/128 (8,5%) der gesunden Kontrollpersonen positiv waren. Patienten anderer Synucleinopathien, z.B. solche mit MSA, zeigten zu 64% (25/39) und solche mit DLB zu 90% (9/10) positive Testergebnisse. Auch RBD-Patienten,

als Prodromal-Kohorte, wurden untersucht. Insgesamt konnte bei vier von neun Testpersonen ein auffälliger SAA nachgewiesen werden.

Weitere Studien bis zum Einsatz im klinischen Alltag

Die SAA sind sowohl im Nervenwasser als auch im Blut ein geeigneter Biomarker für die Parkinson-Erkrankung mit großem Potenzial für eine Diagnosestellung im Früh- bzw. Prodromalstadium der Erkrankung. Dennoch sind weitere und größere Studien notwendig, um klarere Aussagen zu Sensitivität und Spezifität des Tests treffen zu können. Zudem sind die longitudinalen Entwicklungen der SAA-Ergebnisse bislang noch völlig unklar. Und zuletzt müssen die bestehenden Protokolle für den Einsatz im klinischen Alltag optimiert und vereinheitlicht werden. ■■

Autor:

Dr. Annika Kluge,
Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen,
Assistenzärztin und Clinician Scientist,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
www.parkinson-gesellschaft.de

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Verbesserte Testmethode

Nachweis von krankhaft verändertem Prion-Protein in der Tränenflüssigkeit

■■ Forschern des Nationalen Referenzzentrums für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (NRZ-TSE) gelingt erstmalig der Nachweis von krankhaft verändertem Prion-Protein in der Tränenflüssigkeit von Patienten. Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) wird wie andere Prionerkrankungen durch krankhaft verändertes Prion-Eiweiß, das Prion Protein Scrapie (PrPSc), verursacht. Die Erkrankung

des Gehirns führt meist innerhalb weniger Monate zum Tod, weil es bisher keine wirksame Therapie gibt. Aktuell sind jedoch neue medikamentöse Ansätze in der Erprobung. Diese können voraussichtlich nur effektiv sein, wenn in besonders frühen Krankheitsstadien mit der Therapie begonnen wird. Insbesondere in diesem Zusammenhang werden sichere und schonende Methoden zur frühen Diagnostik zunehmend wichtiger. Krankhaft veränderte Proteine in Körperflüssigkeiten nachzuweisen, war bisher nur im Liquor möglich. Forschern der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) ist es nun gelungen, die aktuell verwendete Testmethode zur Diagnose von Prionerkrankungen, die „Real Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC)“, zu verbessern und so abnormales Prion-Eiweiß in Tränenflüssigkeit nachzuweisen. Im Rahmen einer Pilotstudie gelang ihnen die korrekte Diagnose bei 16 von 19 Patienten mit Creutzfeldt-Jakob Krankheit und familiären Prionerkrankungen. Bei 94 Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen blieb der Test hingegen negativ.

Mit der RT-QuIC Methode können Proteine mit bestimmten krankhaften Eigenschaften angereichert werden. So lassen sich auch kleinste Mengen z.B. im Nervenwasser nachweisen. In Deutschland wird diese Untersuchung zur Diagnose der CJK bisher nur durch das Nationale Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (NRZ-TSE) an der UMG angeboten. Mit RT-QuIC gelingt die Diagnose einer CJK mit großer Zuverlässigkeit. Um Nervenwasser zu entnehmen, ist jedoch eine Lumbalpunktion nötig. Dabei wird mit einer speziellen Nadel im Bereich der Lendenwirbel eine kleine Menge Flüssigkeit aus dem Wirbelkanal entnommen. Die Prozedur kann für die Patienten unangenehm sein und ist auch nicht völlig frei von möglichen Komplikationen.

Diagnose mittels Tränenflüssigkeit

Als Alternative zum Nervenwasser wird schon seit längerem nach einfach zu sammelnden Körperflüssigkeiten gesucht, in denen die RT-QuIC-Methode

funktioniert. „Tränenflüssigkeit ist eigentlich ideal geeignet. Sie ist vergleichsweise leicht zu sammeln und enthält nur wenig störende Faktoren, wie z.B. Blutzellen. Doch die Konzentration an Proteinen, die wir nachweisen wollen, ist sehr gering“, sagt Prof. Dr. Inga Zerr, Leiterin der Prionforschungsgruppe in der Klinik für Neurologie der UMG. „Um abnormale Prion-Proteine in Tränenflüssigkeit nachweisen zu können, mussten wir den bekannten Test verändern. Es ist uns gelungen, die Sensitivität deutlich zu steigern“, sagt Priv.-Doz. Dr. Matthias Schmitz, einer der Erst-Autoren der Publikation vom NRZ-TSE an der UMG. Die Forscher gehen davon aus, dass die Analyse von Tränenflüssigkeit in Zukunft auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. der Parkinson- und Alzheimer-Krankheit, an Bedeutung gewinnen wird.

Autor:

Stefan Weller,
Universitätsmedizin Göttingen –
Georg-August-Universität
www.umg.eu



„Schirmer-Test“: Sammeln von Tränenflüssigkeit mit einem Papierstreifen

Foto: umg

Differenzialdiagnostik entzündlicher ZNS-Erkrankungen

Eine genaue Diagnose ist wichtig.

⚡ Ausgelöst durch Autoantikörper oder Infektionserreger können u.a. autoimmune, bakterielle oder virale Enzephalitiden, Meningitiden sowie Meningoenzephalitiden akute Beschwerden verursachen. Eine genaue Diagnose ist wichtig, um schnellstmöglich eine passende Therapie einleiten zu können.

Neuroimmunologische Erkrankungen

Bei ungeklärten neurologischen Auffälligkeiten wie Gedächtnisverlust, Verhaltensanomalien oder Bewegungsstörungen kann eine gründliche Autoantikörperanalyse zur Diagnosestellung beitragen und den ersten Hinweis auf eine zugrundeliegende Autoimmunerkrankung und mitunter auch auf einen Tumor liefern. Assoziierte Autoantikörper richten sich gegen eine Reihe von intrazellulären Proteinen sowie Rezeptoren und Ionenkanälen. Da viele der Autoantikörper selten und die klinischen Symptome häufig uneindeutig sind, haben umfassende Multiparameter-Tests eine große Bedeutung für die Diagnostik.

Wegweisende IIFT-Systeme und neue Marker

Indirekte Immunfluoreszenztests (IIFT) mit Gewebeschnitten von Nerven, Kleinhirn, Hippocampus und Darm (Ratte, Affe) ermöglichen ein umfassendes Autoantikörper-Screening. Für den monospezifischen IIFT-Nachweis hat Euroimmun Cell-Based Assays (CBA) entwickelt. Diese basieren auf transfizierten menschlichen Zellen, die ein definiertes Zielantigen exprimieren, und eignen sich besonders für den Einsatz der häufig konformationsabhängigen und fragilen neuronalen Zelloberflächen-Proteine.

Erhältlich sind CBAs unter anderem für den Nachweis von Autoantikörpern gegen NMDA-, AMPA 1/2- und GABA-B-Rezeptoren sowie LGI1, CASPR2, DPPX, IgLon5, GAD65, Zic4, DNER/Tr, AQP-4, MOG, AChR und MuSK. Für Forschungszwecke steht eine wachsende Palette weiterer Parameter zur Verfügung, die u.a. vom Euroimmun „Institut für experimentelle Immunologie“ in Zusammenarbeit mit Universitäten und Forschungseinrichtungen identifiziert werden (jüngste Entdeckung: Septin-3; Miske R., Scharf M. *et al.* Septin-3 autoimmunity in patients with paraneoplastic cerebellar ataxia. *J Neuroinflammation* 20, 88 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02718-9>).

Infektionen des Zentralnervensystems

Das breite Angebot von Euroimmun zur Diagnostik von Infektionen des zentralen Nervensystems umfasst ELISA zur Bestimmung intrathekalen Antikörper gegen Borrelien, FSME-, Masern-, Röteln- und Mumps-Viren, VZV, HSV, CMV, EBV und Toxoplasma gondii sowie den einzigen CE-gekennzeichneten ELISA bei Verdacht auf

Neurosyphilis. Für die Diagnostik der Neuroborreliose ist neben dem Nachweis borrelienspezifischer Antikörper auch die Konzentrationsbestimmung des Chemokins CXCL13 mittels Liquor-ELISA möglich.

Automatisierte Labordiagnostik

Euroimmun bietet für alle Testsysteme Automatisierungslösungen – für jeden Probendurchsatz und jede La-

borgröße. Dazu gehören der neu auf den Markt gebrachte IIFT-Vollautomat UNIQO 160 und die Europattern Classifier-Software für die Deep-Learning-basierte Auswertung verschiedener IIFT-Gewebesubstrate und CBAs sowie die Eurolabworkstation ELISA für die Hochdurchsatz-Abarbeitung von ELISA und die Software EurolabCSF zur Auswertung von Antikörperindizes in der Liquordiagnostik. ⚡

| www.euroimmun.de |

EUROIMMUN

Medizinische
Labordiagnostika
AG



MIT UNS AM PULS DER NEUROLOGIE

Forschung · Spektrum · Lösungen

Entdecken Sie unser Assay-Spektrum für Neurobiomarker

- AUTOIMMUNITÄT
 Mehr als 60 neurale Autoantikörper, mit neuen & exklusiven Parametern
- ZNS-INFEKTIONEN
 CXCL13 & intrathekale Antikörper gegen viele verschiedene Erreger
- NEURODEGENERATION
 Beta-Amyloide, Tau-Proteine, Neurofilamente sowie Forschungsparameter
- AUTOMATISIERUNGSLÖSUNGEN
 Flexible Automatisierungssysteme für alle Methoden: IIFT, Blot, ELISA, ChLIA

Erfahren Sie mehr unter
www.neuro-company.de



EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG · Seekamp 31 · 23560 Lübeck (Germany) · Phone: +49 451 2032-0 · www.neuro-company.de

KI in der Darmkrebs-Diagnostik

Verschiedene Ebenen für den Einsatz von Künstlicher Intelligenz



Dr. Frederik Großerüschkamp Foto: RUB



Prof. Dr. Klaus Gerwert Foto: RUB



Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick Foto: RUB



Prof. Dr. Andrea Tannapfel Foto: RUB

■ Künstliche Intelligenz (KI) ist aktuell ein vieldiskutiertes Thema, nahezu alle Bereiche der medizinischen Diagnostik betreffend. Um zu verstehen, worum es dabei überhaupt geht, müssen wir uns kurz mit dem Begriff KI befassen. KI beschreibt nicht weniger, als dass eine Maschine intelligent gemacht wird.

In der Darmkrebs-Diagnostik gibt es verschiedene Ebenen, in denen KIs zum Einsatz kommen können. Beginnend bei der Früherkennung in der Koloskopie bis hin zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs in der pathohistologischen Diagnostik von Gewebedünnschnitten.

Bei der Koloskopie spricht man dann von Computer-gestützter Erkennung (CAD), welche in Echtzeit die Bilder des Darms analysiert und eine Auswertung bezüglich der Anzahl der Polypen und teilweise eine Erkennung selbst von Adenomen erlaubt. Dies stellt eine gute Assistenz in der automatisierten Koloskopie dar. Solche Assistenzsysteme für die Koloskopie sind von diversen Herstellern bereits kommerziell erhältlich und können schon heute eingesetzt werden.

In der pathohistologischen Diagnostik von Gewebedünnschnitten (Abb. 1) stellt sich der Einsatz von KI

bisher noch anders dar. Es gibt zwar mittlerweile einige Systeme, die eine Bildsegmentierung bei der Betrachtung von digitalen Aufnahmen der Gewebedünnschnitte erlauben und so den Pathologen in der Einordnung der Gewebe unterstützen können, allerdings ist bisher kein System praxisreif. Es gibt jedoch einige Forschungsarbeiten zu Ansätzen der Segmentierung und Klassifizierung von Zellkernen in histologischen Bildern, die Hämatoxylin & Eosin gefärbt wurden. Ein solcher Ansatz ist das HoVer-Net, das von einer Gruppe der Universität Warwick entwickelt wurde. Dieser KI-Ansatz

ist in der Lage, in Gewebebildern aus der digitalen Pathologie Zellkerne zu erkennen und diese zu klassifizieren, was eine quantitative Analyse von tausenden von Zellkernen erlaubt. Dieser Arbeitsschritt ist ohne eine KI kaum zu bewältigen. Dabei baut das HoVer-Net als zentrale KI auf faltenden neuronalen Netzen (convolutional neural networks - CNN) auf, welche inzwischen in vielen bildbasierten Studien eingesetzt werden. Vereinfacht betrachtet, extrahieren diese Netze die aussagekräftigsten Merkmale aus dem Bild, wie Kanten und Formen, um anschließend anhand dieser Merkmale eine Segmentierung oder Klassifizierung durchzuführen. Bei einer Segmentierung wird die räumliche Lage z.B. von Tumorzellen im Bild bestimmt. Bei einer Klassifizierung wird eine Zuordnung zu einer bestimmten Klasse, beispielsweise einer Immunzelle, durchgeführt, wobei häufig die genaue orts aufgelöste Information verloren geht. Das HoVer-Net ist auf diese Weise in der Lage, auf H&E-gefärbten Gewebeschnitten verschiedenster Entitäten eine Erkennung der Zellen anhand ihrer Zellkerne durchzuführen, was insbesondere für die Bestimmung des Tumoranteils entscheidend sein kann. Dabei verstehen sich das HoVer-Net und andere KIs aus diesem Bereich als Assistenzsystem für die Bewertung durch den betrachtenden Pathologen und liefern keinen direkten Hinweis auf die Diagnostik.

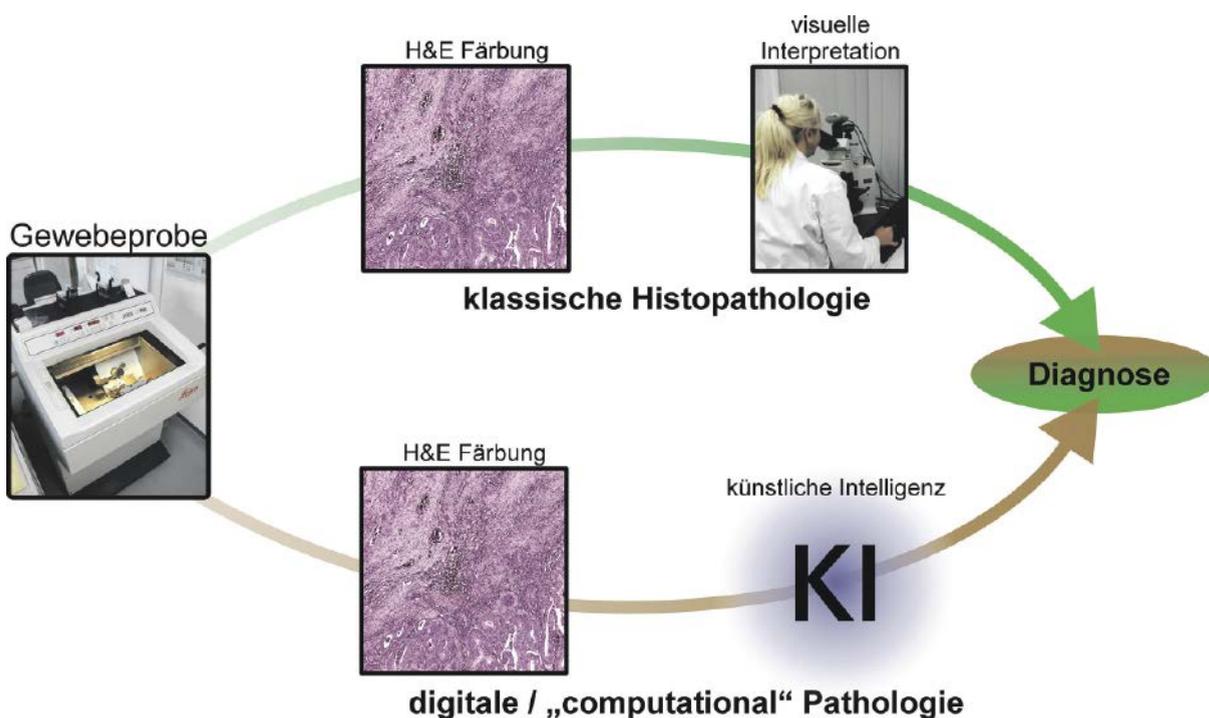


Abb. 1: In der klassischen Histopathologie werden die Gewebedünnschnitte gefärbt und dann von einem Pathologen visuell unter einem Mikroskop analysiert (oberer Pfad). In der digitalen Pathologie werden die gefärbten Gewebeschnitte erst digitalisiert und anschließend durch eine KI klassifiziert (unterer Pfad).

Foto: Zentrum für Proteindiagnostik (PRODI), Bochum

Prognostische oder prädiktive Klassifizierung

Wo das HoVer-Net endet, setzen andere Arbeiten mit KIs an, die versuchen, neben einer reinen Tumorerkennung auch eine prognostische oder prädiktive

ve Klassifizierung des Gewebeschnitts durchzuführen. Die im Bereich der Darmkrebs-Diagnostik am weitesten fortgeschrittenen Arbeiten befassen sich mit der Erkennung der Mikrosatelliteninstabilität (MSI) in Adenokarzinomen. Hier konnte in den letzten Jahren auf H&E-gefärbten Schnitten eine deutsche Gruppe Pionierarbeit leisten und diese 2020 in der Fachzeitschrift Gastroenterology veröffentlichen. Sie konnten an einer Kohorte von 8836 kolorektalen Tumoren zeigen, dass mit

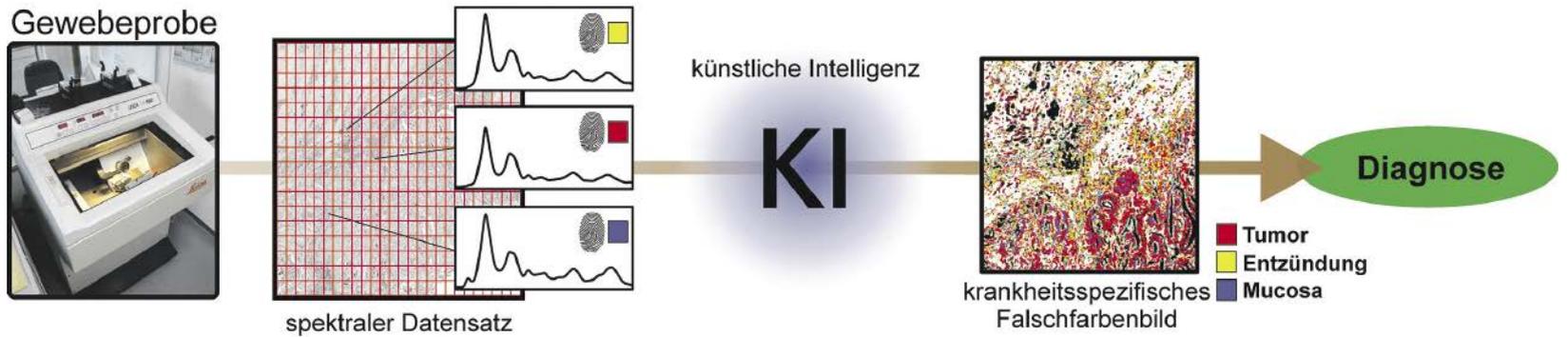
der führenden Firmen im Bereich der computergestützten Pathologie, ein neues Produkt vorgestellt, welches MSI in histologischen Bildern klassifiziert. Dieses Produkt wurde optimiert, so dass es einen hohen negativen prädiktiven Wert (NPV=0,99 gezeigt für 500 Proben aus verschiedenen Quellen) besitzt und ein sicheres Screening von Patienten erlaubt. Dies könnte, wenn es zugelassen wird, die benötigte Zeit und Kosten für die IHC obsolet machen. Ein anderes Erkennungssystem dieser Firma für die

Veränderungen eines Tumors, wie die H&E Färbung, sondern zusätzlich die molekularen Veränderungen im Proteom und Genom. Um diese Muster zu analysieren, werden KI-Modelle auf diesen orts aufgelöst gemessenen Infrarotspektren oder Ramanspektren trainiert. Diese Modelle erlauben anschließend die automatisierte Analyse von ungefärbten und unbekanntem Gewebedünnschnitten. Dabei zeigt sich, dass die Ramanspektroskopie sehr gut für die Zellanalyse geeignet ist, aber für

ausgeschnitten und mit proteomischen, transkriptomischen und genomischen Verfahren, wie NGS, detailliert untersucht werden. Weiterhin ist aufgrund der nicht benötigten Färbung eine zukünftige Übertragung auf endoskopische Untersuchungen denkbar.

Unsere Technik hilft, präzisionsonkologische Diagnostik zu verbessern und bildet ein wichtiges Bindeglied zwischen Diagnostik und Forschung. Die Probleme der Gewebe-Heterogenität und auch der Präanalytik müssen

A) Infrarot-Mikroskopie



B) MSI-Status durch Infrarot-Mikroskopie

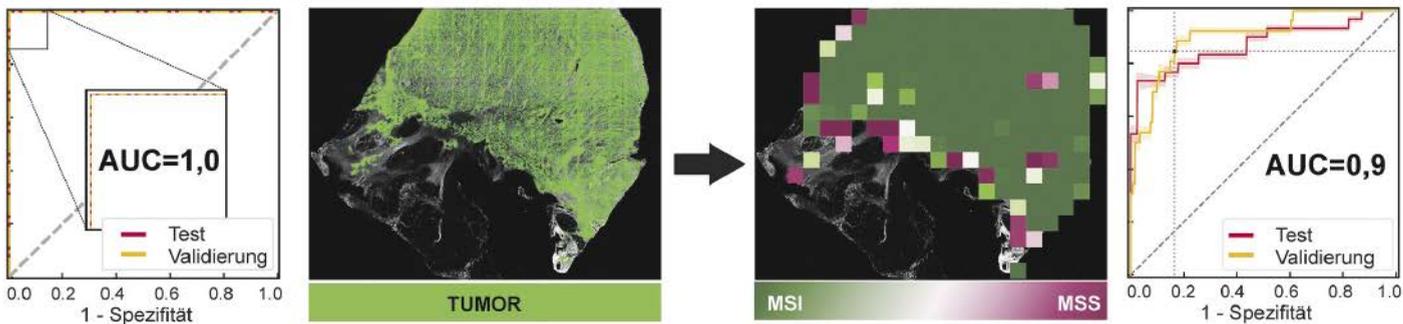


Abb. 2: A) Bei der Label-freien Infrarot-Mikroskopie werden orts aufgelöst Spektren von ungefärbten Gewebeschnitten aufgenommen. Diese dienen als molekulare Fingerabdrücke, auf die eine KI trainiert wird. Diese liefert ein Falschfarbenbild, das den Tumor visualisiert. B) Durch Einsatz der Infrarot-Mikroskopie konnte an ungefärbten Gewebedünnschnitten in 30 Minuten der MSI-Status bei Kolonkarzinomen bestimmt werden. Hierzu wird erst der Tumor identifiziert (ROC-AUC = 1,0) und anschließend in der Tumoregion der MSI-Status klassifiziert (ROC-AUC = 0,9).

Foto: Zentrum für Proteindiagnostik (PRODI), Bochum

Hilfe von KI eine Erkennung des MSI-Status mit einer ROC-AUC (receiver operating characteristic - area under curve) von bis zu 0,96 möglich ist. Bei diesem Ansatz werden H&E-gefärbte Gewebeschnitte digitalisiert und auf Basis der digitalen Bilder eine Klassifizierung mit Deep Learning durchgeführt. Wie beim HoVer-Net wurde auch in dieser Arbeit auf CNN gesetzt, was zeigt, dass bei gleicher Herangehensweise am Ende das zu lernende Ziel die Ausgabe der KI beeinflusst. Interessanterweise wurde in dieser Arbeit nur eine Spezifität von 67% erreicht, was die Methode eher als Screening-Test prädestiniert. Die nach Richtlinien eingesetzte immunhistochemische (IHC) Färbung gegen die vier DNA-Basenfehlpaarungsreparatur-Proteine (mismatch repair) könnte so ersetzt werden, jedoch nicht die folgende Fragmentlängen-Untersuchung durch PCR. Vor kurzem hat eine amerikanische KI-Firma, eine

Detektion von Prostatatumoren wurde bereits durch die FDA zugelassen.

Nicht genutzte spektrale Bereiche erschließen

Neben der Analyse von bereits heute in der Pathologie standardmäßig eingesetzten Färbungen und Methoden eröffnet die Nutzung von KIs aber auch die Möglichkeit, neue, bisher nicht genutzte spektrale Bereiche zu erschließen. So wird beispielsweise seit einigen Jahren im Zentrum für Proteindiagnostik (PRODI) der Ruhr-Universität Bochum an der Nutzung von Label-freien Methoden, der Raman und der Infrarot Spektroskopie gearbeitet. Dort werden Gewebeproben mit einem Raman oder Infrarot-Mikroskop analysiert. Die orts aufgelöst gemessenen Infrarot-Absorptionsspektren oder Ramanspektren sind molekulare Fingerabdrücke. Sie reflektieren nicht nur die morphologischen

die Gewebeanalyse die Infrarotspektroskopie deutlich überlegen ist. Erfolgreich durchgeführt wurde das Infrarot-Imaging bereits für Blasenkrebs, Prostatakarzinome, Lungenkrebs, Hautkrebs und Darmkrebs. So konnten wir sogar zeigen, dass Treiber Mutationen (K-Ras, EGFR, P53) in Adenokarzinomen der Lunge orts aufgelöst anhand der Infrarot-Spektren erkannt werden können.

Die bisher umfangreichste Studie adressiert aber die Darmkrebs-Diagnostik und wurde Anfang 2023 im European Journal of Cancer veröffentlicht. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit einer ROC-AUC von 0,9 (Sensitivität 84%, Spezifität 84%) MSI in Kolonkarzinomen der Stadien II-III in 30 Minuten anhand des IR Imaging Bildes durch ein CNN identifiziert werden konnte (Abb. 2). Da bei dieser Methode keine Färbungen benötigt werden, können Regionen von Interesse (ROI) nachfolgend mit Lasermikrodissektion

allerdings noch weiter adressiert werden. ❖

Autoren:

Dr. Frederik Großerüschkamp,
Zentrum für Proteindiagnostik (PRODI),
Ruhr-Universität Bochum
www.prodi.rub.de
Prof. Dr. Klaus Gerwert,
Zentrum für Proteindiagnostik (PRODI),
Lehrstuhl für Biophysik,
Ruhr-Universität Bochum
www.prodi.rub.de
www.rub.de
Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick,
Klinik für Hämatologie,
Onkologie und Palliativmedizin,
St. Josef-Hospital,
Ruhr-Universität Bochum
www.klinikum-bochum.de
Prof. Dr. Andrea Tannapfel,
Institut für Pathologie,
Ruhr-Universität Bochum
www.pathologie-bochum.de

Personalisierte Medizin mit stratifizierender Diagnostik

Update Companion Diagnostics

Personalisierte Medizin mit stratifizierender Diagnostik berücksichtigt die Charakteristika des Patienten, die die Wirksamkeit, Verträglichkeit oder optimale Dosierung des in Betracht kommenden Medikaments beeinflussen können. Mit dem Begriff „Companion Diagnostics“ werden Diagnostika bezeichnet, die eine Arzneimitteltherapie begleiten und dabei wichtiges Entscheidungskriterium sind. Sie sind Teil der Personalisierten Medizin, auch stratifizierende Medizin genannt. In diesem Konzept werden Patienten, die alle die gleiche Grunderkrankung haben (z.B. alle einen Tumor im Darm), nach dem Ergebnis eines oder mehrerer diagnostischer Tests in weitere Gruppen unterteilt. Vor allem die Fortschritte in

2. Ausschluss von Medikamenten, deren Nebenwirkungen voraussichtlich den zu erwartenden Nutzen übersteigen würden

Selbst bei einem wirksamen Medikament muss immer das Nutzen/Risiko-Verhältnis stimmen. Therapien mit unverhältnismäßig hohen Nebenwirkungen können so verhindert werden, bevor die Nebenwirkungen eintreten.

3. Bestimmung der notwendigen Dosierung eines Medikaments

Die in einem Medikament enthaltenen Wirkstoffe werden meist durch enzymatischen Abbau (Metabolisierung) aus dem Körper entfernt. Die Menge der Enzyme und damit die Abbauraten kann durchaus unterschiedlich sein und daher die gleiche Dosierung bei verschiedenen Menschen zu unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen führen. Für die Wirkung wird eine Mindestkonzentration benötigt. Bei einer zu hohen Konzentration treten verstärkt Nebenwirkungen auf. Bei falscher Konzentration ist also von Unwirksamkeit bis zu Überdosierung alles möglich.

Vortestung sichert spätere Wirksamkeit ab

Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) listet auf seiner Webseite (11. Juli 2023) 105 Wirkstoffe auf, für die eine Vortestung verlangt (für 95 Wirkstoffe) oder empfohlen (für 10 Wirkstoffe) wird (vfa.de/personalisiert). Die Verpflichtung ergibt sich aus der Zulassung des entsprechenden Medikaments. Für die ersten Wirkstoffe wurde eine solche Vortest-abhängige Zulassung schon im Jahr 2000 erteilt. Anfang 2019 listete der VFA lediglich 59 Wirkstoffe, für die ein Vortest vorgeschrieben war und 9 Wirkstoffe mit einer Empfehlung. Im Jahr 2011 gab es nur 20 Wirkstoffe insgesamt mit Vortestung. Man sieht also den deutlichen Trend nach oben. Die meisten dieser Wirkstoffe kommen aus dem Indikationsgebiet der Onkologie, viele sind monoklonale Antikörper.

Tumorzellen unterscheiden sich von normalen Körperzellen durch zahlreiche genetische Mutationen. Diese können jedoch bei Tumoren einer gleichen Krebslokalisierung durchaus verschieden sein. Früher wurde das Arzneimittel nach der Lokalisation ausgewählt, bei

der personalisierten Medizin sind nun die Mutationen wichtiger. Bei Darmkrebs wird z.B. das KRAS-Gen untersucht. Die monoklonalen Antikörper Cetuximab oder Panitumumab wirken nur, wenn das Gen nicht mutiert ist und blockieren einen Signalweg. Bei dem mutierten Gen ist der Signalweg schon dauerhaft aktiviert, eine Blockade an dem Zellrezeptor kann daher nichts bewirken.

Erfolgschancen in klinischen Studien erhöhen

Wie hat nun das Konzept der personalisierten Medizin mit stratifizierender Diagnostik die Pharmawelt verändert? Am Anfang stand wohl die Angst der Pharmaindustrie, die an Blockbustern interessiert war, also an Medikamenten für möglichst große Märkte. Nun kommen Patienten von Anfang an nach dem Testergebnis nicht mehr für bestimmte Medikamente in Frage und das verkleinert so den Markt. Auf der anderen Seite hat aber die frühzeitige Erkennung von Respondern – Personen, die auf eine bestimmte Therapie positiv ansprechen – die Erfolgschancen von klinischen Studien erhöht und es kommt zu einer besseren Wirksamkeit, weil non-Responder aus der Studie nach objektiven Kriterien ausgeschlossen werden können.

IVDR regelt auch die Companion Diagnostics

Wie hat der Gesetzgeber auf Seite der Diagnostika der Bedeutung von Companion Diagnostics Rechnung getragen? Da von dem Testergebnis der Zugang zu einer bestimmten Therapie abhängt, ist der Qualitätsanspruch hoch. Dies drückt sich aus in der Risikoeinstufung für solche Testsysteme nach der In-vitro-Diagnostika-Verordnung der EU 2017/746 (IVDR). Diese regelt den Marktzugang für In-vitro-Diagnostika und gibt auch in Artikel 2 (7) eine Definition für therapiebegleitende Diagnostika:

„therapiebegleitendes Diagnostikum“ bezeichnet ein Produkt, das für die sichere und wirksame Verwendung eines dazugehörigen Arzneimittels wesentlich ist, um

- Patienten vor und/oder während der Behandlung zu identifizieren, die mit der größten Wahrscheinlichkeit von



Prof. Dr. Kai Schulze-Forster Foto: privat

dem dazugehörigen Arzneimittel profitieren, oder

- Patienten vor und/oder während der Behandlung zu identifizieren, bei denen wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko von schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen infolge einer Behandlung mit dem dazugehörigen Arzneimittel besteht.

Nach Regel 3 f) in Anhang VIII werden therapiebegleitende Diagnostika in Klasse C eingeordnet. Dies ist die zweithöchste Stufe der möglichen Klassen A (niedrigste Stufe) bis D (höchste Stufe).

Pharma und Diagnostika im Schulterschluss

Es ist gute Praxis geworden, schon in frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung an ein Companion Diagnosticum zu denken und dazu Partnerschaften mit Diagnostikunternehmen zu schließen. Wir werden also in den nächsten Jahren eine weiter steigende Zahl von Wirkstoffen erwarten können, die diesem Konzept folgen und damit die Zahl von Therapieversagern oder schweren Nebenwirkungen minimieren helfen.

Autor:

Prof. Dr. Kai Schulze-Forster,
TH Wildau,
CellTrend GmbH,
Luckenwalde
www.th-wildau.de
www.celltrend.de



der Molekulargenetik und damit das schnelle und kostengünstige Ermitteln einer Gensequenz haben diese Möglichkeiten eröffnet. Immer mehr Medikamente folgen diesem Trend moderner Medizin zum Wohle der Patienten. Dies aber ohne großes Aufsehen.

Entscheidungshilfen in der Therapiewahl

Durch Companion Diagnostics sind Entscheidungshilfen in drei unterschiedlichen Ansätzen möglich:

1. Vorhersage der voraussichtlichen Wirksamkeit eines Medikaments

Die Gabe unwirksamer Medikamente kann so vermieden werden. Früher wurde das Nichtansprechen erst unter der Therapie bemerkt und so wertvolle Zeit verloren, gerade bei Tumorerkrankungen.

Smarte Laborlogistik: Alles drin in der Verpackung

In der Logistik ist Bewegung.

■ Das gilt auch für den Anteil der Verpackung am Logistikprozess biologischer Proben bzw. freigestellter medizinischer Proben. Das auf Verpackungen im Healthcare Bereich spezialisierte Unternehmen Debatin setzt jetzt einen wesentlichen Impuls bei der Prozessoptimierung des Probenversands ins Labor. Debatin Geschäftsführer Thomas Rose spricht im Interview über Automatisierung im Labor, wo man sie nicht erwartet; über Sicherheit, Nachhaltigkeit und die Innovationskraft des deutschen Mittelstands.

M&K: Wettbewerbs- und Kostendruck treiben die Automatisierung in den Laboren. Welche Rolle spielt die Verpackung von Laborproben?

Thomas Rose: Eine sehr große – und das an unerwarteter Stelle. Wettbewerbs- und Kostendruck spüren wir auch in unserer Branche. Besonders, wenn es um die Konfektionierung gesetzeskonformer Verpackungen für biologische und freigestellte medizinische Proben geht. Diese benötigen in der Sekundärverpackung ein absorbierendes Material – laut Verpackungsverordnung P650. Den Absorber der Verpackung hinzuzufügen, braucht einen manuellen Arbeitsschritt. Übernehmen wir diesen für unsere Kunden, müssen wir ihn berechnen – wenn wir überhaupt noch Arbeitskräfte hierfür finden. Wird das Beipacken des Absorbers im Labor selbst erledigt, beschäftigen sich dort Menschen mit Arbeiten, die ihrer Qualifikation nicht angemessen sind. Wir hören, dass Fachpersonal am Freitag nachmittags Absorber in Versandtaschen stopft. Das ist nicht zeitgemäß und tangiert auch die ansteigenden Lohnkosten.

Mit welcher Lösung können Sie als Hersteller von Verpackungen für den Probenversand dieses Problem beheben?

Rose: Wir haben unsere bewährten Debamed Produkte weiterentwickelt, indem wir das absorbierende Material über ein Coating-Verfahren im Inneren der Sekundärverpackung während unseres Produktionsprozesses aufbringen – das ist unsere Produktinnovation Debamed Speci-Sorb. Der Extra-Absorber ist damit Geschichte. Unsere Lösung hat aber noch eine andere Di-

mension. Wir sprechen aus Erfahrung, wenn wir sagen, dass wir gleichzeitig kreative, aber leider nicht ganz konforme Lösungen verhindern helfen. Zum Beispiel die, dass ein riesiger Absorber in eine Kiste gelegt wird, in der dann die Transporttaschen zu Dutzenden dazu gepackt werden. Es gibt dann zwar einen Absorber, aber der befindet sich nun mal nicht wie vorgeschrieben in der Sekundärverpackung. Insgesamt sorgen wir so auch dafür, dass krankenhausinterne Transporte biologischer Stoffe der Kategorie B (UN3373) bzw. die Transporte von der Praxis ins Labor vorschriftsgemäß und absolut sicher ablaufen. Wir automatisieren unsere Produktion und sorgen damit für die Prozessoptimierung im Labor.

Wie sicher ist der in die Transporttasche eingearbeitete Absorber?

Rose: Wir haben Debamed Speci-Sorb zum Patent angemeldet und in unserer eigenen Entwicklungsabteilung das Coating so austariert, dass exakt die gleiche Menge Wasser bzw. Blut absorbiert wird wie mit dem bisherigen Absorber. Was sich für das Laborpersonal verändert, ist die Tatsache, dass ein Handgriff entfällt. Das spart Zeit und gewährt im Grunde mehr Sicherheit

und Hygiene, weil nichts mehr ver-gessen werden kann. Absichtlich oder unabsichtlich.

Auch das Thema Nachhaltigkeit steht im Fokus der Laborwelt. Welche Antworten geben Sie hier?

und Teil des Recyclingkreislaufs, den wir aktiv vorantreiben.

Debatin ist Teil der Laborlogistik, welche Entwicklungen sehen Sie kommen?

Rose: Die Laborlogistik ist in Bewegung. Debatin spielt hier tatsächlich eine tragende Rolle – im wahrsten Sinne des Wortes. Laborproben in einem zwei Tonnen schweren Fahrzeug mit Verbrennermotor quer durch eine Stadt zu transportieren, ist nicht nachhaltig. Der Drohnentransport ist hier eine tragfähige Lösung, weil Drohnen schneller sind, nicht im Stau stehen, flexibler einsetzbar und ökologischer sind. Allerdings machte an dieser Stelle bislang der Gesetzgeber einen Strich durch die Rechnung: Laborproben werden in ihrer überwiegenden Anzahl als Gefahrstoff klassifiziert – und der darf nur unter bestimmten Bedingungen mit einer Drohne transportiert werden. Unter anderem gehört zu diesen eine sichere Verpackung. Die hat Debatin entwickelt. Und wenn ich an dieser Stelle Holger Schulze, Drohnenspezialist im Bereich der medizinischen Logistik im Juni 2023 zitieren darf: „Wir haben mit der Anton Debatin GmbH eine Lösung entwickeln können, die nahtlos in unseren Workflow integrierbar, wirtschaftlich sinnvoll ist und einfach alle Sicherheitsanforderungen erfüllt, die für einen Transport von Gefahrstoffen per Drohne zu berücksichtigen sind. Ich behaupte jetzt mal selbstbewusst, dass wir damit über die derzeit wahrscheinlich weltweit sicherste Lösung für medizinische Transporte per Drohne verfügen.“

Das heißt, Drohnen sind jetzt für den Probentransport im Einsatz und Debatin liefert die Verpackung, die den notwendigen Standard erfüllt?

Rose: Richtig. Die Logistik-Prozesse in den Netzwerken der Kliniken der RKH Gesundheit und der Helios Kliniken in Baden-Württemberg werden ergänzt durch Drohnenflüge. An Bord sind die Verpackungslösungen von Debatin. ■■

Autor:
Doris Geiger,
Offenburg



Debatin-Geschäftsführer Thomas Rose.

Foto: Anton Debatin GmbH

Zur Person

Thomas Rose ist Betriebswirt und seit 2013 im Unternehmen und Geschäftsführer der Anton Debatin GmbH und der Deriba Group GmbH. Er arbeitet seit mehr als 20 Jahren in der Verpackungsbranche und ist spezialisiert auf die Themen transport-sichere Verpackungen und Nachhaltigkeit im Mittelstand.

Rose: Nachhaltigkeit steht bei Debatin als mittelständischem deutschem Unternehmen in Familienbesitz mit seiner 100-jährigen Geschichte nicht erst seit gestern im Mittelpunkt. Enkelfähigkeit ist bei uns keine Worthülse, sondern die Inhaberin ist die Enkelgeneration. Konkret heißt dies: Unsere Transport-lösungen sind alle klimaneutral gestellt



Debamed Speci-Sorb

Foto: Anton Debatin GmbH

Nachhaltigkeit im Krankenhauslabor

Etablierung einer sinnvollen und nachhaltigen Versorgungskette

■ Der Begriff Nachhaltigkeit stammt ursprünglich aus der Forstwirtschaft, wonach nicht mehr Holz gefällt werden darf, als jeweils nachwachsen kann. Auf das Krankenhaus und insbesondere das Krankenhauslabor übertragen bedeutet es einen nachhaltigen und ausgewogenen Energiemix, eine entsprechende Personalpolitik und die Etablierung einer sinnvollen und nachhaltigen Versorgungskette und Kreislaufwirtschaft.

Herausfordernde Abfallentsorgung

Krankenhäuser und ihre Labore sind sehr energieintensiv und ihre Abfallentsorgung ist herausfordernd. Die Besonderheit des Krankenhauslabors ist, dass durch die Kombination von Vorgaben zu den Chemikalien und zum Infektionsschutz und durch die Verwendung sehr vieler verschiedener Artikel (Reagenzien und Verbrauchsmaterialien) einerseits und andererseits, dass die Erleichterungen, wie sie beispielsweise für Medikamente gelten, im Labor nicht gelten und so der Nachweis der Nachhaltigkeit einen immensen administrativen Aufwand verursachen kann. Im Folgenden soll versucht werden, sich auf die kritischen Punkte zu



Priv.-Doz. Dr. Matthias Orth

Foto: Marienhospital Stuttgart

fokussieren, um so mit vertretbarem Aufwand einen tatsächlichen Nutzen zu erreichen.

Im Krankenhaus wird die Treibhausgasbelastung größtenteils durch die Narkosegase verursacht und auch ist der Heizaufwand für das Krankenhauslabor (und die dadurch unmittelbar verursachten Treibhausgase) regelmäßig vernachlässigbar. Zur Verbesserung der Nachhaltigkeit wäre ggf. der Betrieb eines Blockheizkraftwerkes sinnvoll, wobei diese Entscheidung wegen

der Primärenergieträger (Gas, Kohle, Öl) aktuell eher nicht einfach gefällt werden kann, sowie der Einsatz von Solarenergie.

Die meisten Artikel im Labor sind nur in sehr geringen Mengen vorhanden und eine Berechnung der Treibhausgase nur vom Artikel her ist nicht sehr hilfreich, wenn durch den Transport mit Trockeneis, ggf. dem Interkontinentalflug und die aufwändigen Thermoverpackungen ein Vielfaches von Treibhausgasen produziert werden als durch die wenigen Gramm Reagenz in einer Plastikverpackung. Nachhaltigkeitsschwerpunkte im Labor, wo mit recht niedrigem Aufwand ein großer Nutzen erzielt werden kann, sind daher vor allem die Bereiche Stromverbrauch, Flüssig- und Festabfälle und die Logistik.

Wärmebelastung durch Großgeräte

Bei der Auswahl gerade der großen Gerätesysteme ist die Wärmebelastung ein nicht zu unterschätzender Faktor. Im Kliniklabor müssen aus Gründen der Redundanz ja mehrere Geräte für die einzelnen Laborbereiche bereit gehalten werden, fast alle davon in 24h/7d Bereitschaft und die durch die Geräte

produzierte Abwärme muss ja – zumindest an den meisten Tagen des Jahres – sehr energieaufwändig aus dem Labor entfernt werden, um für die Geräte und nicht zuletzt auch für die Mitarbeitenden erträgliche Bedingungen zu schaffen. In einem Krankenhauslabor für 900 Betten kann alleine der Einsatz der Geräte von einem alternativen Hersteller Stromkosten zum Betrieb der Geräte und zur Kühlung der Räume im fast sechstelligen Eurobetrag einsparen. Mit dem Einsatz von Mini-PCs anstelle von klobigen Rechnern lässt sich auch eine, allerdings deutlich geringere, Stromersparnis erreichen.

Flüssigabfälle der Klinischen Chemie

Ein sehr großes Problem für die Laboratorien ist aktuell, dass die REACH Verordnung der EU sehr viele Chemikalien komplett verbietet. Als Leitsubstanz ist hier für das Labor vor allem das Triton X-100 zu nennen, das noch in sehr vielen Reagenzien enthalten ist und wo die Entsorgung als Flüssigabfall über die Kanalisation sehr problematisch ist. Die Substanzen Nonylphenol (NP) bzw. Octylphenol (OP) bzw. ihre Abbauprodukte gelten aufgrund ihrer hormonellen Wirkung auf Wasserorganismen als „endocrine disruptors“ und dürfen daher seit 2021 ohne gesonderte Genehmigung gar nicht mehr verwendet werden. Gleichzeitig besteht für die Hersteller der Reagenzien das Problem, dass die für die Zulassung von Reagenzien nach der IVDR notwendigen Stellen noch nicht bzw. nicht in ausreichender Anzahl vorhanden sind und dass deshalb nur unveränderte Reagenzien (d. h. die weiterhin Triton X-100 enthalten) in der Übergangsphase verwendet werden dürfen, weil der Ersatz des Triton X-100 ja einen Verlust der Zulassung entsprechend der Übergangsbestimmungen bedeuten würde. Auch wird der Ersatz von Triton X-100 von den IVD Herstellern nur für die aktuellen Gerätesysteme durchgeführt, d. h. ein Ersatz von älteren Geräten könnte so notwendig werden. Falls diese endokrinen Disruptoren nicht ersetzt werden können, steht die separate Trennung der Flüssigabfälle der Klinischen Chemie mit anschließender Verbrennung an. Das Problem existiert in allen Ländern der EU, in Deutschland ist es aber besonders brisant, weil die Nachhaltigkeitsvorgaben der EU früher als in den anderen Ländern umgesetzt werden sollen.





Verteuerung der Logistikgebühren

Die Nachhaltigkeit der Probenlogistik stellt im stationären Bereich, ganz im Gegensatz zum ambulanten Bereich, keine große Herausforderung dar. Logistische Herausforderungen sind

allerdings die immer noch sehr problematischen Lieferketten der Reagenzien und die immense Verteuerung der Logistikgebühren. Hier ergibt sich eine Abkehr von dem „just in time Prinzip“ der letzten Jahre mit einer Umstellung auf größere Lager Vorort, umso die Patientenversorgung gewährleisten zu

können. Dies bedingt zwar in den Laboratorien zusätzliche Kühllagerflächen und hat als Chance eine Reduktion der Umverpackungen und der Anzahl der Bestellungen.

Verschwendung Einhalt gebieten

Ansonsten sind die Möglichkeiten bei der Abfallvermeidung und beim Recycling im Kliniklabor sehr begrenzt. Die Abfälle der Mikrobiologie müssen ohnehin entsprechend verbrannt werden und die Recyclingfähigkeit der Reagenzien in der Klinischen Chemie ist limitiert. Den entscheidenden Beitrag zur Nachhaltigkeit wird nur das Recycling der Umverpackungen bringen. Beim Recycling von Abfällen aus dem Labor muss sichergestellt sein, dass keine Infektionsgefährdung vorhanden ist und dass auch keine Patientendaten enthalten sind. Das Recyclingpotenzial

ist nur gering: Es muss erfreulicherweise auch festgestellt werden, dass von den Herstellern ausgehend in den letzten Jahren schon sehr viel unternommen wurde, um z.B. durch optimierte Verpackungen die Nachhaltigkeit zu unterstützen. Zugute kommen hier die weitverbreiteten Ansätze von Kaizen/lean management, die ja in den Laboratorien sehr weitgehend befolgt werden und so seit Jahren schon einer Verschwendung Einhalt gebieten. ■■

Autor:

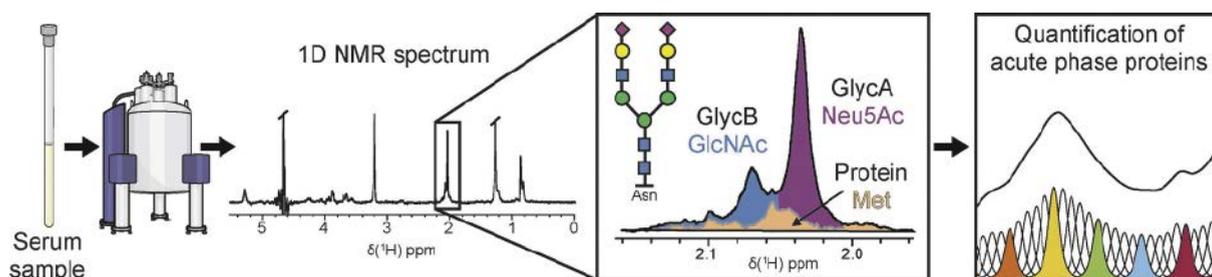
Priv.-Doz. Dr. Matthias Orth,
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH,
Marienhospital Stuttgart,
matthias.orth@vinzenz.de
www.marienhospital-stuttgart.de

Entzündungswerte aus dem Spektrometer

Quantifizierung von Akute-Phase-Entzündungsproteinen mit NMR

■■ Die Analyse der Gesamtheit aller kleinen Moleküle eines Organismus, des Metaboloms, hat ein großes Potenzial für die medizinische Diagnostik. Ein deutsches Forschungsteam nutzt dafür Kernresonanz-Spektroskopie (NMR). In einer Studie quantifizierten sie Akute-Phase-Proteine aus Serumproben, die als Marker für entzündliche Krankheiten dienen können. Mehrere diagnostische Parameter können so aus einer einzigen kurzen NMR-Messung erhalten werden. Neben Genomik und Proteomik etabliert sich die Metabolomik als weitere Säule für die biomedizinische Forschung und Diagnostik. Körperflüssigkeiten, z.B. Blut, sind jedoch sehr komplexe Mischungen nur z.T. bekannter Verbindungen – entsprechend schwierig und aufwändig ist eine metabolomische Analyse. Das Team um Ulrich L. Günther und Alvaro Mallagaray verwendet fortgeschrittene NMR-Techniken, um das Metabolom von Zellen und Organismen mit Krankheiten in Verbindung zu bringen.

Die NMR-Spektroskopie (NMR: nuclear magnetic resonance) basiert auf dem, je nach chemischer Umgebung unterschiedlichen, Verhalten magnetisch aktiver Atomkerne, vor allem Wasserstoff (^1H) und Kohlenstoff (^{13}C), unter dem Einfluss eines starken äußeren Magnetfeldes. Darauf basierend lassen sich Messwerte und charakteristische Spektren erhalten. In der Diagnostik wird das Prinzip auch in Form



Entzündungswerte aus dem Spektrometer

Foto: Wiley-VCH

der MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie) genutzt, um Gewebestrukturen abzubilden. NMR-Untersuchungen von Blutserum hatten in anderen Studien Signale von speziellen Kohlenhydrat-Bausteinen ergeben (Acetyl-Resonanzen von N-acetylierten Kohlenhydraten), die mit Akute-Phase-Glycoproteinen in Zusammenhang stehen. Diese kohlenhydrathaltigen Proteine treten im Rahmen starker Immunreaktionen bei akuten Entzündungen auf. Neben ihrer Konzentration im Blut ändert sich auch ihr Glycosylierungsmuster, d.h. die Art, Anzahl und Anordnung ihrer Kohlenhydrat-Bausteine kann sich in einer für die vorliegende Krankheit spezifischen Weise ändern.

Akute-Phase-Entzündungsproteine

Das Team setzte eine Reihe von NMR-Verfahren ein, mit denen ihnen eine

umfassende Zuordnung der NMR-Signale von menschlichem Serum gelang. Dabei kommen sie u.a. zu der Schlussfolgerung, dass die beiden stärksten Signale, als Glycoprotein A und B bezeichnet, von N-Acetylneuraminsäure- bzw. N-Acetylglucosamin-Bausteinen stammen – und widersprechen damit einer in einer anderen Studie aufgestellten Theorie. Mittels diffusionseditierter NMR-Experimente wiesen sie nach, dass die Komponenten dieser Signale mit spezifischen Akute-Phase-Proteinen in Verbindung gebracht werden können.

„Die NMR kann simultan mehrere Akute-Phase-Entzündungsproteine in Blutserum quantifizieren,“ so Ulrich L. Günther. „In nur 10 bis 20 min wird eine NMR-Signatur der Metabolomik mit signifikantem diagnostischem Potenzial erhalten.“ Das Team von den Universitäten Lübeck und Oldenburg, den Universitätskliniken Greifswald

und Lübeck, dem Herzzentrum Lübeck sowie dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (Greifswald und Lübeck) konnte dies am Beispiel von Serumproben von Patienten mit COVID-19 oder mit kardiogenem Schock, einer gefährlichen Begleiterscheinung z.B. von Herzinfarkten, zeigen. Im Vergleich zu Gesunden fanden sie signifikante Änderungen bei verschiedenen spezifischen Akute-Phase-Proteinen in den Blutproben. „Im Fall der Parkinson'schen Krankheit liefert unsere Methode geradezu eine Ja-Nein-Diagnose, da an Parkinson Erkrankte eine ganz bestimmte Glycosylierung im Blut aufweisen, die bei Gesunden nicht vorkommt,“ ergänzt Günther.

Autor:

Dr. Karin J. Schmitz
Gesellschaft Deutscher Chemiker
Frankfurt a.M.
www.gdch.de

Gesundheitsdaten: Masse mit Klasse

Wie Biobanken individualisierte Medizin ermöglichen

■ Beim Auswerten von Gesundheitsdaten wird künstliche Intelligenz zukünftig eine immer größere Rolle spielen. Doch eine Fähigkeit muss sie selbst noch erlernen. Prof. Dr. Philipp Wild ist Koordinator der Gutenberg-Gesundheitsstudie, Leiter Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention an der Universitätsmedizin Mainz sowie Leiter der Klinischen Epidemiologie, CTH (Center for Thrombosis and Hemostasis Mainz). Für ihn sind Daten und Biomaterial das Gold der medizinischen Forschung. Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine der umfangreichsten lokalen Gesundheitsstudien der Welt.

„In einer Biobank werden Informationen zu Menschen systematisch erfasst und gespeichert. Neben schriftlichen Daten und Informationen von medizinisch-technischen Untersuchungen können das auch Biomaterialien sein, aus denen man mit laborchemischen Analysen weitere Daten und Erkenntnisse ableiten kann“, erklärt Wild. Zu den abgefragten Informationen gehören Geburtsgewicht, Größe, familiäre Vorerkrankungen und



Alexander Zimmermann Foto: Christina Körte

Blutgruppe ebenso wie beispielsweise das Haushaltsnettoeinkommen. Auch Antworten auf Fragen, bei denen man erst auf den zweiten Blick erkennt, was sie mit dem Thema Gesundheit zu tun haben, komplettieren das Gesamtbild: „Wie oft wechseln Sie Ihre Bettwäsche?“, „Bei wie viel Grad wird sie gewaschen?“ oder „Wo lagern Sie

den Müll und wie regelmäßig tragen Sie ihn aus der Wohnung zur Mülltonne?“ Bei diesen Frage-Kaskaden geht es um das Thema Hygiene im Haushalt. Aus diesen Markern lässt sich in Kombination mit anderen Merkmalen beispielsweise ablesen, dass Menschen, die als Kinder in eher reinlichem, meist städtischem Umfeld aufgewachsen sind und daher einer geringeren Allergenexposition ausgesetzt waren, später eher dazu neigen Allergien und Autoimmunkrankheiten auszubilden.

Detaillierte Fragenkataloge dienen bei der Erhebung von Daten dazu, möglichst neutrale, objektive und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Selbst bei der Erfassung von Gesundheitsdaten wie dem Ruhepuls oder bei einem EKG gelten epidemiologische und damit hohe Standards. So werden beispielsweise die Elektroden zur EKG-Messung mithilfe eines Thoraxlineals angebracht. Nur so kann im Anschluss mit den Informationen aus der Biobank bei optimaler Vergleichbarkeit zwischen den untersuchten Personen gearbeitet werden. „In der Regel hat kein Mensch von sich so ein detaillier-

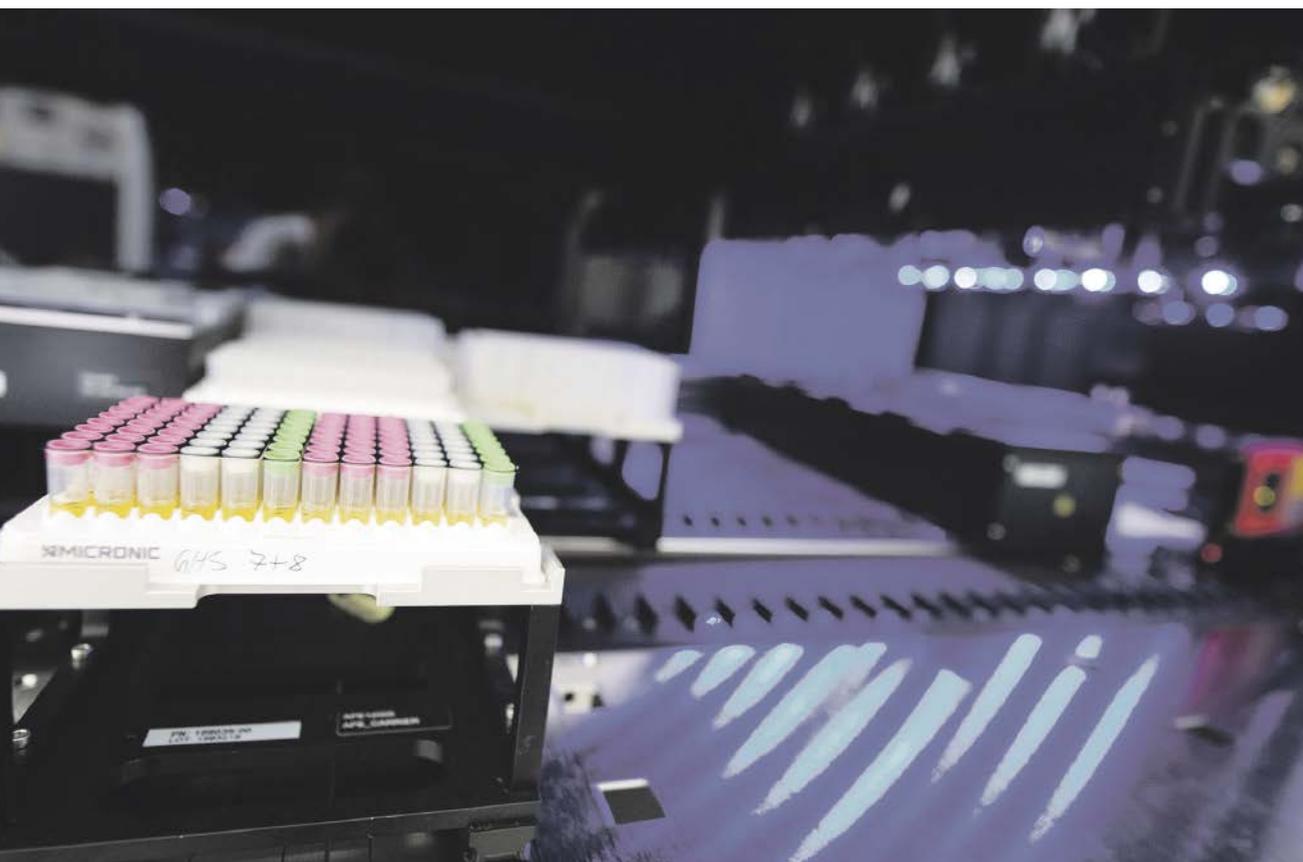
tes Psychogramm und informationelles Abbild, wie wir es hier haben“, erklärt Wild.

Großer Aufwand – auch beim Datenschutz

Diese Datenfülle bringt Verantwortung mit sich. Strikte Regularien für die Speicherung sowie den Zugriff darauf sind ebenso notwendig wie ein ausgefeiltes Datenschutz- und Sicherheitskonzept, zu dem unter anderem die Pseudonymisierung der Daten zählt. Der Aufwand ist groß, doch er lohnt sich. Schließlich tragen Biobanken maßgeblich dazu bei, die medizinische Forschung voranzubringen und neue Erkenntnisse und Behandlungsmethoden zu ermöglichen. Ein Schwerpunkt der Gutenberg-Gesundheitsstudie liegt beispielsweise auf der Untersuchung der Herz-Kreislauf-Gesundheit. Es werden Krebserkrankungen, Augenerkrankungen sowie Erkrankungen des Immunsystems, des Stoffwechsels, des Magen-Darm-Trakts, der Psyche sowie der Haut und der Körperinne untersucht. Ziel ist es, Risikofaktoren und Ursachen der großen Volkskrankheiten zu identifizieren und so aktiv zur Prävention beizutragen. Neben dieser gibt es noch zahlreichen weitere Biobanken von Personen mit bestimmten Erkrankungen, die sogenannten Gutenberg Kohorten. Allein in der Biobank Mainz liegen insgesamt über 10 Mio. Bioproben.

Datenmenge zwingt Großrechner in die Knie

Die Studie umfasst 18.700 Probanden und befasst sich mit einer Bevölkerungsstichprobe, die gesunde und kranke Menschen einschließt. Etwa 11.000 Datenpunkte werden bei den Untersuchungen im Studienzentrum erhoben; pro Proband, pro Zeitpunkt. Hierzu gehören auch Sekundärdaten beispielsweise von Krankenkassen, Sozialversicherungen oder aus dem Krebsregister. Start war im Jahr 2007, im Fünf-Jahres-Turnus kommen die Teilnehmer zu erneuter Datenerhebung ins Mainzer Studienzentrum. 2023 läuft der vierte Survey. Macht rund 823 Mio. Datenpunkte. „Da sind allerdings noch nicht die Daten aus den Untersuchungen des Genoms und weiteren molekularen Datenebenen enthal-



Die Auswertung des Genmaterials übernehmen DNA-Sequenzierer. Pro Person und Survey kommen bei der Untersuchung des Genoms etwa 27 Mio. Datenpunkte zusammen.

Foto: Peter Pulkowski, Universitätsmedizin Mainz

ten. Nehmen wir diese hinzu, kommen wir nicht mehr auf 11.000, sondern auf rund 27 Mio. Datenpunkte pro Person und Zeitpunkt“, sagt Wild. Dann gibt es außerdem die dritte Stufe an Daten aus zahlreichen bildgebenden Verfahren. Allein die Ultraschalldaten pro Person und Zeitpunkt umfassen rund 80 Gigabyte. Die Bilddaten sind dreidimensional und werden mit einer Auflösung von 1.024x768 Pixeln erfasst und über den Zeitraum der Studie hinweg aufgenommen. Es handelt sich um vierdimensionale Datensätze. Spätestens hier kommt man an den Punkt, an dem die Daten unmöglich manuell ausgelesen und analysiert werden können. Wild erklärt: „Wir haben mehrere Petabyte an Daten, die wir auswerten.“ Ein Petabyte besteht aus 1.000 Terabyte und daher aus rund einer Milliarde Megabyte. Selbst leistungsstarke Großrechner kommen dabei an ihre Grenzen.



Koordinator der Gutenberg-Gesundheitsstudie und Herr über einen riesigen Datenschatz: Prof. Dr. Philipp Wild von der Universitätsmedizin Mainz

Foto: Universitätsmedizin Mainz

Neuronale Netze helfen bei der Auswertung

Umso wichtiger ist bereits heute der Einsatz künstlicher Intelligenz und maschinellen Lernens. Tagtäglich wird diese KI eingesetzt, verschiedene Marker im Zeitverlauf bei einer Gruppe von Probanden zu analysieren. So lässt sich erkennen, ob eine Krankheit voranschreitet, stagniert oder erfolgreich bekämpft wird; insbesondere im

Bereich des Multilevel Omics, bei der Analyse über unterschiedliche Ebenen hinweg. Genau hier gibt es Bedarf. „Es fehlen bislang häufig die biostatistisch-bioinformatischen Methoden. Diese müssen zum Teil erst noch entwickelt werden. Unsere Studie ist ein Teil dieser Entwicklung und die KI hilft uns dabei. Noch größer wird dieses Potenzial bei der Analyse und Auswertung von Bilddaten. Hier werden neuronale Netze und andere Me-

chanismen künstlicher Intelligenz sehr schnelle und große Fortschritte ermöglichen“, prognostiziert Wild. Aktuelle Schätzungen legen nahe, dass maximal 10 bis 15 % der verfügbaren Informationen bei bildgebenden Verfahren in der Medizin überhaupt ausgewertet werden. Beispielsweise, weil das menschliche Auge den Rest gar nicht erfassen kann – eine Maschine hingegen schon.

Großes Potenzial gibt es im Bereich der „Explainable AI“. Dass die Künstliche Intelligenz Zusammenhänge entdeckt und darstellt, ist zwar wichtig, relevanter ist es hingegen, diese Zusammenhänge zu verstehen und an konkreten Indikatoren festzumachen. Die KI soll nicht nur das Ergebnis anzeigen, sondern auch ihren Weg zur Lösung exakt erklären – was bislang kaum geschieht. „Eine weitere Herausforderung beim Einsatz von KI zur Auswertung von Biodaten besteht darin, die Diskriminierung aber auch eine Verzerrung durch KI, den Bias, zu verhindern“, erklärt Wild.

Der Einsatzzweck von Biodatenbanken ist groß. Einerseits hilft die Masse aus individuellen Daten dabei, valide Rückschlüsse für einzelne Personen oder zumindest kleinere Subgruppen von Patienten zu erhalten; Stichwort: individualisierte Medizin. „Die wichtigen Erkenntnisse der Studie kombinieren wir mit der über Jahrzehnte aufgebaute Expertise in Mainz, um z.B.

in unserem Klinischen Profilbereich Immuntherapie und personalisierte Medizin neue immunonkologische Therapieformen zu entwickeln“, erklärt Prof. Dr. Norbert Pfeiffer, Medizinischer Vorstand und Vorstandsvorsitzender der Universitätsmedizin Mainz. Und er hebt noch einen weiteren Vorteil hervor: Innerhalb der Datensätze einer solchen Biodatenbank können eigene Studien von Wissenschaftlern aus dem klinischen Bereich oder der Industrie durchgeführt werden. Die Daten müssen nicht erst aufwendig erhoben werden. Das spart Ressourcen und macht die Entwicklung neuer Medikamente und Therapien wesentlich günstiger und schneller. Biodatenbanken – ein echter Schatz. ■■

Autor:

Alexander Zimmermann,
Universitätsmedizin Mainz,
www.unimedizin-mainz.de

Impressum

Herausgeber:
Wiley-VCH GmbH

Publishing Director:
Steffen Ebert

Geschäftsleitung Wiley Corporate Solutions:
Roy Opie, Dr. Heiko Baumgartner, Steffen Ebert

Chefredaktion/Produktmanager:
Ulrike Hoffrichter M.A., Tel.: 06201/606-723,
ulrike.hoffrichter@wiley.com

Redaktion:
Dr. Jutta Jessen, Tel.: 06201/606-726,
jutta.jessen@wiley.com

Freie Redakteure:
Nina Passoth, Berlin
Claudia Schneebauer, Saarlouis

Wiley GIT Leserservice:
65341 Eltville
Tel.: +49 6123 9238 246
Fax: +49 6123 9238 244
E-Mail: WileyGIT@vuservice.de
Unser Service ist für Sie da von Montag bis Freitag
zwischen 8:00 und 17:00 Uhr

Mediaberatung:
Bettina Willnow
Tel.: 0172/3999829,
bettina.willnow@wiley.com

Anzeigenvertretung: Dr. Michael Leising
Tel.: 05603/893565, leising@leising-marketing.de

Redaktionsassistenten: Christiane Rothermel
Tel.: 06201/606-746, christiane.rothermel@wiley.com

Herstellung: Jörg Stenger (Herstellung);
Silvia Edam (Anzeigenverwaltung);
Ruth Herrmann (Satz, Layout);
Ramona Scheirich (Litho)

Sonderdrucke: Christiane Rothermel
Tel.: 06201/606-746, christiane.rothermel@wiley.com

Wiley-VCH GmbH
Boschstraße 12, 69469 Weinheim,
Tel.: 06201/606-0, Fax: 06201/606-790,
mk@wiley.com, www.gitverlag.com

Bankkonten
J.P. Morgan AG, Frankfurt
Konto-Nr. 6161517443, BLZ: 501 108 00
BIC: CHAS DE 33, IBAN: DE55501108006161517443
Druckauflage: 25.000

M&K kompakt ist ein Sonderheft von
Management & Krankenhaus



Originalarbeiten
Die namentlich gekennzeichneten Beiträge stehen in der Verantwortung des Autors. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung der Redaktion und mit Quellenangaben gestattet. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Abbildungen übernimmt der Verlag keine Haftung.

Dem Verlag ist das ausschließliche, räumlich, zeitlich und inhaltlich eingeschränkte Recht eingeräumt, das Werk/den redaktionellen Beitrag in unveränderter Form oder bearbeiteter Form für alle Zwecke beliebig oft selbst zu nutzen oder Unternehmen, zu denen gesellschaftsrechtliche Beteiligungen bestehen, sowie Dritten zur Nutzung zu übertragen. Dieses Nutzungsrecht bezieht sich sowohl auf Print- wie elektronische Medien unter Einschluss des Internets wie auch auf Datenbanken/Datenträger aller Art.

Alle etwaig in dieser Ausgabe genannten und/oder gezeigten Namen, Bezeichnungen oder Zeichen können Marken oder eingetragene Marken ihrer jeweiligen Eigentümer sein.

Druck: DSW GmbH & Co. KG
Flomersheimer Straße 2-4, 67071 Ludwigshafen
Printed in Germany
ISSN 0176-055 X

EU-Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO)

Der Schutz von Daten ist uns wichtig: Sie erhalten die Zeitung M&K Management & Krankenhaus auf der gesetzlichen Grundlage von Artikel 6 Absatz 1 lit. f DSGVO („berechtigtes Interesse“). Wenn Sie diesen Zeitschriftenentwurf künftig jedoch nicht mehr von uns erhalten möchten, genügt eine kurze formlose Nachricht an Fax: 06123/9238-244 oder wileygit@vuservice.de. Wir werden Ihre personenbezogenen Daten dann nicht mehr für diesen Zweck verarbeiten. Wir verarbeiten Ihre Daten gemäß den Bestimmungen der DSGVO. Weitere Infos dazu finden Sie auch unter unserem Datenschutzhinweis:

<http://www.wiley-vch.de/de/ueber-wiley/impressum#datenschutz>

Index

Akkreditierte Labore in der Medizin	6	Roche Diagnostics Deutschland	5
Anton Debatin	19	Ruhr-Universität Bochum	16
Biomerieux	11	Starlab International	24
CellTrend	18	TH Wildau	18
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	3, 8	Universitätsklinikum Bonn	26
Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen	13	Universitätsklinikum Gießen und Marburg	3
Euroimmun	15	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	13
Gesellschaft Deutscher Chemiker	21	Universitätsmedizin Göttingen	14
LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen	7, 12	Universitätsmedizin Greifswald	10
		Universitätsmedizin Mainz	22
		Vinzenz von Paul Kliniken	20

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Glück durch Problemlösung

Herausforderungen im Labor-Arbeitsalltag

■ Im Jahr 2021 hat das Unternehmen Starlab International damit begonnen, das Stimmungsbild in der Laborbranche einzufangen. Zwei Jahre nach der ersten Erhebung nahmen Anfang 2023 über 500 Teilnehmer erneut an der Befragung teil. Dieses Mal zeigte sich, dass die Schwierigkeiten im Arbeitsalltag eher motivieren als frustrieren. Welchen generellen Herausforderungen die Branche gegenüber steht und welche zum Teil überraschenden Erkenntnisse die Studie zu Tage förderte, erläutert der Geschäftsführer von Starlab International, Klaus Ambos, im Interview.

M&K: Während der Corona-Pandemie gab es eingeschränkte Verfügbarkeiten verschiedenster Materialien und die Laborbranche war von einer Reihe von Versorgungs- und Lieferengpässen betroffen. Wie sieht es jetzt nach Pandemie-Ende mit der Materialsituation aus? Wie hat sich der Materialbedarf im letzten Jahr entwickelt, welche Bedeutung kommt den Reservebeständen zu und was erwartet die Branche für 2023?

Klaus Ambos: Die Materialsituation in der Laborbranche hat sich nach dem Ende der Corona-Pandemie deutlich verbessert. 43% der befragten Labore verfügen nun über ausreichend Produkte – 2022 waren es mit 23% nur knapp halb so viele. Gleichzeitig haben weniger Labore Schwierigkeiten, Material zu bestellen. Kurzum: Die Verfügbarkeit von Arbeitsmitteln hat zugenommen und die Notwendigkeit von Hamsterkäufen ist zurückgegangen. Für das



Klaus Ambos, CEO der Starlab International GmbH

Foto: Starlab International GmbH

Jahr 2023 wird eine anhaltend hohe Nachfrage erwartet, wobei die Mehrheit der Labore eine gleichbleibende Nachfrage prognostiziert. Ein Drittel erwartet 2023 eine Zunahme des Materialbedarfs.

Doch Materialbedarf ist nicht alles. Die größten Herausforderungen in der Zukunft sehen Labore in steigenden Preisen für Verbrauchsmaterialien.

Zusätzlich wächst die Sorge über den Fachkräftemangel und mögliche Engpässe bei der Rekrutierung von qualifiziertem Personal. Was wir spannend finden: Trotz der anhaltenden Arbeitsintensität und der Herausforderungen, mit denen die Labore konfrontiert sind, ist die Stimmung in der Branche insgesamt positiv. Die Mitarbeiter empfinden Zufriedenheit in ihrem Arbeitsalltag

Zur Person

Klaus Ambos ist CEO der auf Liquid-Handling-Technologie und Laborprodukte spezialisierten Unternehmensgruppe Starlab International GmbH mit Niederlassungen in Deutschland, Frankreich, Großbritannien und Italien sowie weltweiten Distributoren. Das Unternehmen hat sich zum Ziel gesetzt, mehr Farbe und Leben in die Labore zu bringen und sie dadurch sichtbar zu machen.

(68%) und Beruf (74%). Verschiedene Faktoren wirken dabei auf das Arbeitsklima: Die Mitarbeiter sind zufrieden, wenn es ausreichend Material gibt. Auch die Qualität der Arbeitsräume trägt zur positiven Stimmung bei. Sogar die Fähigkeit, Probleme erfolgreich zu lösen, wirkt sich motivierend aus und trägt zur Zufriedenheit der Mitarbeiter bei.

Preiserhöhungen aufgrund steigender Inflation und gestiegener Energiekosten treffen Verbraucher und Hersteller gleichermaßen. An welchen Stellen trifft der Preisdruck die Laborbranche ganz besonders und wie beurteilt die Branche die Folgen?

Ambos: Der Preisdruck in der Laborbranche betrifft sowohl Verbraucher als auch Hersteller in verschiedenen Bereichen. Materialien werden in vielen Laboren täglich benötigt. Sie machen einen erheblichen Teil der Kosten aus. Da die Preise für Verbrauchsmaterialien steigen, führt dies zu einer direkten Belastung der Labore. Sie müssen entweder höhere Ausgaben einplanen oder ihre Budgets an anderer Stelle kürzen. Besonders wirkt sich der Preisdruck auf die Forschungseinrichtungen aus, da sie oft begrenzte Budgets haben. Die steigenden Kosten können sie hemmen, neue Technologien zu erwerben, ihre Ausrüstung zu aktualisieren oder ihre Forschungsprojekte voranzutreiben. Dies kann Innovation und Fortschritt in der wissenschaftlichen Forschung bremsen. Einige Labore suchen entsprechend nach Möglichkeiten, um Kosten zu senken – wie z.B. durch den verstärkten Einsatz von Automatisierungstechnologien oder die Zusammenarbeit mit anderen Laboren, um Mengenrabatte zu erhalten.

Personalengpässe sind in verschiedensten Bereichen ein wichtiges The-

Sind Sie mit ausreichend Liquid Handling-Materialien ausgestattet oder haben Sie Lieferverzögerungen/ Lieferengpässe erfahren?

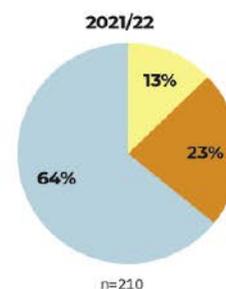
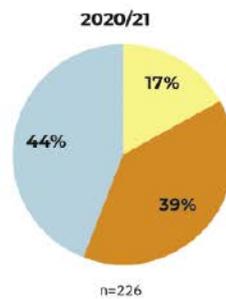
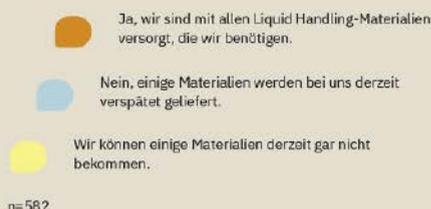


Foto: Starlab International GmbH

ma. Wie sieht es damit in den Laboren aus, welche Entwicklungen gibt es und was sind die Erwartungen für die Zukunft?

Ambos: Für die Zukunft werden weiterhin Personalengpässe erwartet. Die Laborbranche muss innovative Ansätze entwickeln, um den Fachkräftemangel zu bewältigen. Dies kann beispielsweise durch verstärkte Aus- und Weiterbildung von Fachkräften, die Förderung von Karrieremöglichkeiten und die Schaffung attraktiver Arbeitsbedingungen geschehen. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Bildungseinrichtungen und der Industrie kann ebenfalls helfen, den Bedarf an qualifiziertem Personal zu decken. Die Labore müssen zudem flexiblere Arbeitsmodelle prüfen, um die Arbeitslast zu bewältigen und Engpässe zu minimieren. Automatisierung und Digitalisierung können dazu beitragen, effizientere Arbeitsabläufe zu schaffen und das vorhandene Personal optimal einzusetzen. Es gibt viele Möglichkeiten. Wenn Labore jetzt weniger damit beschäftigt sind, überhaupt Material zu besorgen, bleibt ihnen mehr Zeit für solche wichtigen Fragen.

Das Stimmungsbarometer konnte unter den Beschäftigten der Laborbranche trotz hoher Arbeitsbelastung sehr hohe Zufriedenheitswerte mit ihrer Arbeitssituation feststellen. Woran liegt das, welche Faktoren sind ausschlaggebend für die sehr positive Bewertung der Laborarbeit?

Ambos: Das hat uns positiv überrascht. Trotz hoher Arbeitsbelastung weisen die Beschäftigten der Laborbranche gemäß Stimmungsbarometer eine bemerkenswert hohe Zufriedenheit mit ihrer Arbeitssituation auf. Dies lässt sich auf mehrere ausschlaggebenden Faktoren zurückführen:

- **Kollegen und Arbeitsklima:** Das Arbeitsumfeld und die Beziehungen zu den Kollegen spielen eine entscheidende Rolle. Ein angenehmes Arbeitsklima, gute Zusammenarbeit und unterstützende Teamkollegen tragen zur Zufriedenheit bei.
- **Materialverfügbarkeit:** Die Verfügbarkeit von Materialien ist ein wesentlicher Aspekt. Wenn Labore ausreichend mit den benötigten Ressourcen versorgt sind, können die Mitarbeiter ihre Aufgaben effizienter erledigen und sind weniger frustriert.
- **Anerkennung:** Die Anerkennung der geleisteten Arbeit spielt eine zentrale Rolle. Wenn die Mitarbeiter ihre Erfolge und Beiträge wertgeschätzt und anerkannt sehen, steigert dies ihre Motivation und Zufriedenheit. Genau das ist in den letzten Jahren verstärkt passiert.



Foto: Starlab International GmbH

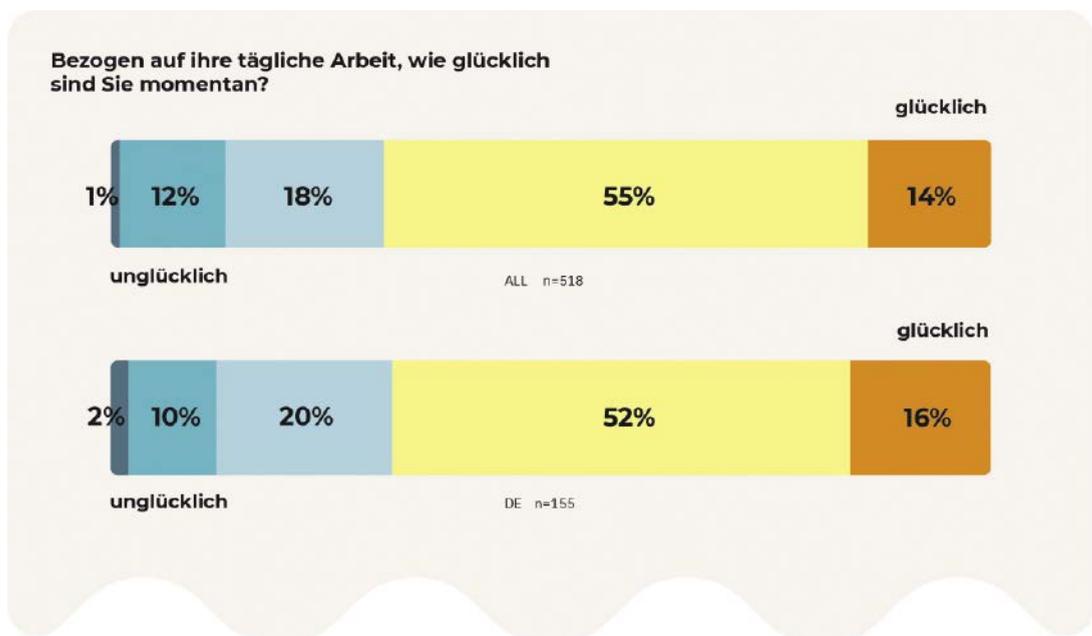


Foto: Starlab International GmbH

- **Herausforderungen lösen:** Labormitarbeiter sind oft mit komplexen Aufgaben und Herausforderungen konfrontiert. Wenn sie in der Lage sind, diese erfolgreich zu bewältigen, führt dies zu einer größeren Zufriedenheit und Motivation. Das kennen wir aus der Schule oder unserer eigenen Arbeit. Es macht die Menschen glücklich, wenn sie an Problemen wachsen können. Die Hirnforschung bestätigt das.
- **Ausstattung der Räume:** Eine gut ausgestattete Arbeitsumgebung mit angemessener Infrastruktur und moderner Technologie verbessert die Arbeitsabläufe und gestaltet das Arbeiten angenehmer. New Work sollte also nicht nur in Finanz- oder Immobilienbüros stattfinden, sondern auch in der Forschung. Deswegen versuchen wir bei Starlab, mit

unseren Produkten mehr Farbe ins Labor zu bringen.

In welchen Bereichen sehen die Labore die größten Herausforderungen für das kommende Jahr?

Ambos: Neben dem angesprochenen Preisdruck und Fachkräftemangel spielen sicher Themen wie die Dezentralisierung von Produktionsprozessen und Lieferketten oder Künstliche Intelligenz eine Rolle. Die Labore stehen vor der Herausforderung, mit den raschen Fortschritten in der Forschung und Technologie Schritt zu halten. Die Einführung neuer Methoden, Technologien und Geräte erfordert kontinuierliche Weiterbildung und Anpassung der Arbeitsabläufe. KI zu verteufeln, wäre der falsche Weg. Aber noch ist unklar, wie in der täglichen Routine Zeit gefun-

den wird, sich damit zu beschäftigen. Bei allem Fortschritt müssen weiterhin Qualitätsstandards und regulatorische Anforderungen eingehalten werden. Labore müssen sicherstellen, dass ihre Prozesse und Ergebnisse den strengen Vorschriften entsprechen und die Qualität und Genauigkeit ihrer Arbeit gewährleistet ist. Das gilt nicht nur für Innovationen durch KI, sondern auch im Bereich der Nachhaltigkeit. Die Qualität darf nicht leiden, wenn mit wiederverwendbarem Material oder generell nachhaltiger gearbeitet wird – Stichwort Temperaturabsenkung, Stromsparen oder Verunreinigung. ■■

Autor:
Dr. Jutta Jessen,
Weinheim

Individuell zugeschnittene Therapie

Das Universitätsklinikum Bonn wurde in NRW als erstes Zentrum für Personalisierte Medizin zertifiziert.

Das Zentrum für Personalisierte Medizin (ZPM) am Universitätsklinikum Bonn (UKB) ist das erste von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierte Zentrum in Nordrhein-Westfalen und das erst fünfte zertifizierte Zentrum in ganz Deutschland. Für jeden die bestmögliche Behandlung zum richtigen Zeitpunkt: Die Personalisierte Medizin stellt eine wegweisende Entwicklung in der medizinischen Versorgung dar, bei der genetische und molekulare Besonderheiten der individuellen Erkrankung berücksichtigt werden. Ziel ist es, maßgeschneiderte Diagnosen und Therapien zu ermöglichen. Gerade in der Onkologie kann dieses Konzept bei komplexen oder fortgeschrittenen Krankheitsverläufen neue Behandlungsansätze eröffnen und Therapien kontinuierlich verbessern. Durch die Zertifizierung des ZPM in Bonn wird das UKB zu einem Vorreiter in diesem aufstrebenden Bereich. „Wir setzen mit

der Eröffnung des Zentrums für Personalisierte Medizin ein starkes Zeichen für die Zukunft der medizinischen Praxis in der Region und weit darüber hinaus. Wir sind zuversichtlich, dass diese innovative Einrichtung dazu beitragen wird, dass unsere Patienten von maßgeschneiderten Behandlungsansätzen profitieren können. Es ist ein großer Erfolg für unser Klinikum und ein bedeutender Schritt in Richtung einer noch individuelleren, weil noch präziseren Diagnostik und Therapie“, sagt Prof. Wolfgang Holzgreve, Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender des UKB.

Erfahrenes Team von Fachleuten

Das ZPM ist Teil des Zentrums für Integrierte Onkologie (CIO), dem Krebszentrum des UKB, und wird von einem erfahrenen Team von Fachleuten geleitet. Das Zentrum bietet hochmo-

derne diagnostische und therapeutische Möglichkeiten für Patienten und stellt sicher, dass sie von den neuesten Erkenntnissen und Technologien der Personalisierten Medizin profitieren können. Michael Neumann, Geschäftsführer des ZPM Bonn, freut sich über das Gütesiegel: „Die Zertifizierung des ZPM ist ein bedeutender Schritt für das UKB und unterstreicht unsere fortwährende Verpflichtung, medizinische Innovationen voranzutreiben. Wir freuen uns darauf, die medizinische Versorgung unserer Patienten durch personalisierte Ansätze zu verbessern.“

Deutschlandweites Netzwerk

Seit Gründung ist das ZPM bereits Mitglied des Deutschen Netzwerks für Personalisierte Medizin (DNPM). Das DNPM ist ein Zusammenschluss von 21 Standorten in Deutschland mit dem gemeinsamen Ziel, die medizinische

Versorgung und Lebensqualität von Betroffenen einer Krebserkrankung in ganz Deutschland zu verbessern und ihnen einfache Zugangswege zur Personalisierten Medizin zu ermöglichen. Das ZPM bringt seine Expertise und Erfahrung in die Zusammenarbeit mit dem Netzwerk ein und trägt so dazu bei, dass die Personalisierte Medizin in Deutschland einen festen Platz in der klinischen Praxis einnimmt. Prof. Verena Tischler, Zentrumskoordinatorin und gemeinsame Leitung des Molekularen Tumorboards mit Priv.-Doz. Dr. Georg Feldmann, betont: „Die Zusammenarbeit mit dem Deutschen Netzwerk für Personalisierte Medizin ist von großer Bedeutung für das ZPM am UKB. Durch den Austausch mit führenden Experten und Institutionen können wir unser Wissen erweitern, gemeinsam innovative Ansätze entwickeln und einen Beitrag zur Weiterentwicklung der Personalisierten Medizin leisten.“ Prof. Peter Brossart, Vorstandsvorsitzender des ZPM, ergänzt: „Als Teil des Deutschen Netzwerks für Personalisierte Medizin sind wir in der einzigartigen Position, gemeinsam mit anderen Spitzeninstituten und Partnern die Zukunft der Medizin mitzugestalten. Die Zusammenarbeit ermöglicht es uns, von den neuesten Erkenntnissen und Technologien zu profitieren und unsere Patienten bestmöglich zu versorgen.“ Prof. Glen Kristiansen, Leiter des Instituts für Pathologie des UKB, erläutert, dass dieser Erfolg ganz wesentlich durch den langfristig verfolgten Ausbau der molekularen Pathologie ermöglicht wurde und ihn diese Anerkennung daher außerordentlich freut. ■■

Autor:

Dr. Inka Väth,
Universitätsklinikum Bonn
inka.vaeth@ukbonn.de
www.ukbonn.de



UKB als erstes Zentrum für Personalisierte Medizin in NRW zertifiziert: (v. l.): Priv.-Doz. Georg Feldmann, Prof. Peter Brossart, Prof. Wolfgang Holzgreve, Prof. Verena Tischler, Michael Neumann und Prof. Ingo Schmidt-Wolf.

Foto: Katharina Wislperger, Universitätsklinikum Bonn (UKB)

M&K Newsletter

Jetzt registrieren!
<https://www.management-krankenhaus.de/newsletter-bestellen/>

WILEY



www.management-krankenhaus.de

Ihre Medien für das Gesundheitswesen

Management & Krankenhaus

Die Fachzeitung für Entscheider und Anwender in Klinik, Reha und MVZ

M&K kompakt

Das Sonderheft für Spezialthemen

medAmbiente care

Das Fachmagazin für Entscheider in Pflege- und Senioreneinrichtungen

Ihre Ansprechpartner:

Mediaberatung

Bettina Willnow

Anzeigenleitung

Tel.: +49 (0) 172 3999 829

bwillnow@wiley.com

Redaktion

Ulrike Hoffrichter M.A.

Product Manager

Tel.: +49 (0) 6201 606 723

uhoffrichter@wiley.com

Carmen Teutsch

Redaktion

Tel.: + 49 (0) 6201 606 238

cdeutsch@wiley.com

Dr. Jutta Jessen

Redaktion

Tel.: +49 (0) 6201 606 726

jjessen@wiley.com

Verlagsbüro

Dr. Michael Leising

Tel.: +49 (0) 3603 89 42 800

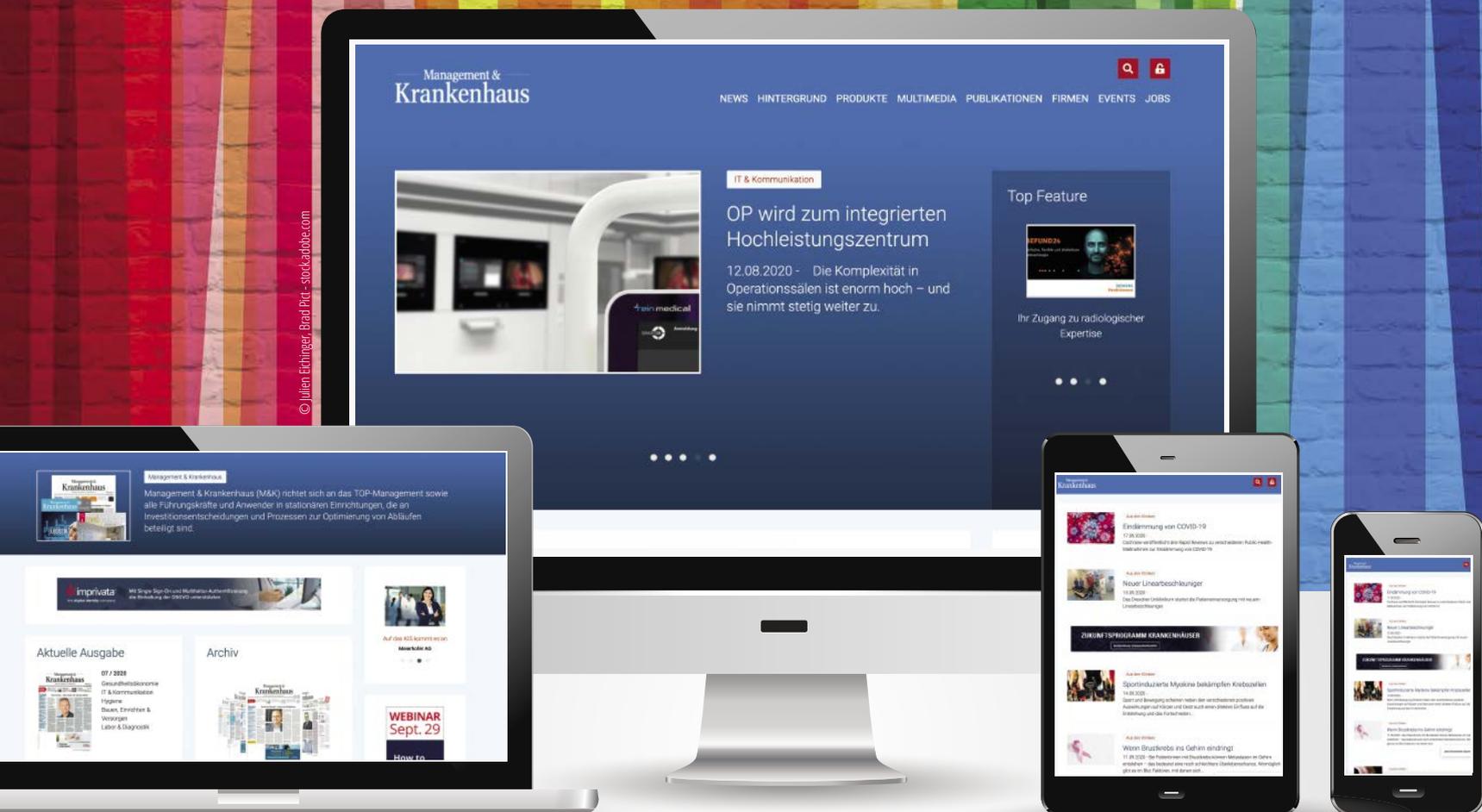
mleising@wiley.com

Christiane Rothermel

Tel.: +49 (0) 6201 606 746

crothermel@wiley.com

© Julien Etlinger - Brad Pitt - stock.adobe.com



Unser Online-Portal für Ihren Informationsvorsprung

management-krankenhaus.de: das Online-Portal für Nachrichten, Meinungen und Informationen für das Top-Management und alle Führungskräfte und Anwender in stationären Einrichtungen.

Auf **management-krankenhaus.de** finden Sie – wie mehr als 100.000 weitere Leser im Monat – tagesaktuelle Nachrichten, informative Expertenartikel, Interviews und wichtige Brancheninformationen aus den Themengebieten: Bauen, Einrichten & Versorgen, Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik, Hygiene, IT & Kommunikation, Labor & Diagnostik sowie Medizin & Technik.



Folgen Sie uns auch auf Xing, LinkedIn, Twitter oder abonnieren Sie unseren Newsletter.

management-krankenhaus.de/newsletter