

# Management & Krankenhaus



Ausgabe  
9/2022

kompakt

Sonderheft

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



© Y. J. / iStock/Olena - Adobe-Stock.com

## LABOR & DIAGNOSTIK

**AUTOMATION:**  
Automation für kleine Labore?

**PROTEOMIK:**  
Hochdurchsatz-Proteomik-Plattform

**GESETZGEBUNG:**  
Haftung für Abrechnungsfehler

WILEY

WILEY



Seien Sie dabei in der  
**M&K kompakt**

**Medica**

M&K kompakt: 25.000 Exemplare  
als Sonderheft/Vollbeilage

in M&K 11/2022 zur Medica

**14.-17.11.2022** in Düsseldorf

**Ihre Mediaberatung**

Manfred Böhler	+49 6201 606 705	mboehler@wiley.com
Mehtap Yildiz	+49 6201 606 225	myildiz@wiley.com
Dr. Michael Leising	+49 3603 89 35 65	leising@leising-marketing.de

**Termine**

Erscheinungstag:	02.11.2022
Anzeigenschluss:	30.09.2022
Redaktionsschluss:	16.09.2022

# „Labormedizin begleitet Leben“

Jahrestagung im Hybridformat

■ Die ursprünglich für 2020 geplante und Corona-bedingt verschobene 17. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) findet in diesem Herbst erstmalig als Hybridveranstaltung statt. Der Kongresspräsident Prof. Dr. Matthias Nauck erläutert, welche Themenschwerpunkte in der Labormedizin aktuell eine Rolle spielen.

**M&K:** *Das Thema der Jahrestagung lautet „Laboratoriumsmedizin begleitet Leben“. Welche inhaltlichen Schwerpunkte sind in diesem Zusammenhang vorgesehen und welchen Stellenwert nimmt das Thema Corona ein?*

**Prof. Dr. Matthias Nauck:** Die Laboratoriumsmedizin begleitet uns das gesamte Leben, beginnend mit dem Neugeborenen-Screening, in dem angeborene Erkrankungen und Stoffwechselstörungen detektiert werden. Frühzeitig erkannt, können die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen entscheidend verbessert werden. Im weiteren Verlauf des Lebens haben wir dann alle immer wieder Berührungspunkte mit der Medizin. Oft spielen auch laboratoriumsmedizinische Untersuchungen eine entscheidende Rolle, sowohl bei der Prävention als auch in Akutsituationen, wenn Diagnosen rasch gestellt und Therapien eingeleitet werden müssen. Darüber hinaus tragen



Kongresspräsident Prof. Dr. Matthias Nauck

spezifische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen dazu bei, seltene und unklare Erkrankungszustände zu diagnostizieren.

Um den steigenden Anforderungen gerecht zu werden, muss sich die Laboratoriumsmedizin ständig weiterentwickeln. Vor diesem Hintergrund werden auf der Jahrestagung folgende Schwerpunktthemen im Fokus stehen:

- Messgüte laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen vor dem Hintergrund der medizinischen Anforderungen;
- Translation der OMICS-Technologien in die Krankenversorgung;
- Anforderungen an Befunddarstellungen bei komplexen laboratoriumsmedizinischen Daten;
- Qualitätsmanagement und Peer Review
- Interdisziplinarität als Schlüssel einer zukunftsweisenden Krankenversorgung;
- Wissen schaffen in der Laboratoriumsmedizin unter der Nutzung von Forschungsverbänden.

Wir freuen uns sehr, dass alle Sektionen der DGKL Symposien organisieren und so ein – wie ich finde – sehr interessantes Programm angeboten werden kann. Der Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland e.V. (DVTA), mit dem wir die Tagung gemeinsam ausrichten, beschäftigt sich mit den Herausforderungen in

Bitte umblättern ►

## Inhalt

- |   |  |
|---|--|
| 3 „Labormedizin begleitet Leben“                        | 18 Deep Visual Proteomics revolutioniert Diagnostik            |
| 5 Markteintritt von Diagnostika unter IVDR              | 19 Design einer Hochdurchsatz-Proteomik-Plattform              |
| 6 Gesamtverantwortung für das MVZ                       | 21 Beratung und effiziente Fortbildungen zum Hygienemanagement |
| 7 Eine echte Revolution am Point-of-Care                | 22 Automatisierte Labordiagnostik – auch für kleine Labore?    |
| 8 Eine echte Entlastung                                 | 23 Atemwegsinfektionen 2022: Hohe und frühe Erkrankungswellen  |
| 9 Alzheimer-Signatur in menschlicher Darmflora gefunden | 24 Laborbranche im Teufelskreis?                               |
| 10 Eine neue Generation diagnostischer Systeme          | 26 Präzisionsdiagnostik mit Liquid Biopsy                      |
| 11 Vermeidung von Ansteckung in Krankenhäusern          | 26 Index, Impressum  |
| 12 Sicherer Transport von Patientenproben               |  |
| 13 Ein Bild sagt mehr als tausend Spektren              |  |
| 15 Pilzinfektion bei kritisch kranken Patienten         |  |
| 16 Lipidomik liefert neue Biomarker                     |  |
| 17 Differenzierte Myositis-Diagnostik                   |  |





der Transfusionsmedizin und bietet praxisnahe Mikroskopierkurse zu hämatologischer Morphologie, Parasitendiagnostik und Zytologie der Körperflüssigkeit an.

Einen spezifischen Fokus auf Corona wird es nicht geben, aber natürlich spielen auch hier die Messgüte und die Interdisziplinarität eine große Rolle.

*Während der Coronapandemie entstand das Netzwerk der Universitätsklinik, in dem auch die Laboratoriumsmedizin vertreten ist. Welche Ziele werden hier verfolgt und inwiefern profitiert die Laboratoriumsmedizin?*

**Nauck:** Die vernetzte klinische Forschung ist bislang in Deutschland im internationalen Vergleich nicht sehr gut aufgestellt. Durch die Aktivitäten im Netzwerk Universitätsmedizin ist es gelungen, innerhalb von wenigen Monaten erfolgreich vernetzte Projekte aufzusetzen, die bereits zu vielen und zum Teil hochrangigen Publikationen geführt haben.

Neu an diesem Netzwerk ist die enge Zusammenarbeit zwischen den unterschiedlichen Disziplinen und Standorten, die in der Vergangenheit häufig von Abgrenzung und Kompetition geprägt war. In diesem gewandelten Umfeld konnte sich die Laboratoriumsmedizin als Querschnittsfach mit ihren Kompetenzen in Hinblick auf Präanalytik, Analytik und Postanalytik vielseitig einbringen und dazu beitragen, dass bei den klinischen Studien ein modernes Biobanking und eine effiziente Biomarkerforschung implementiert werden konnte. Hier trägt das Fach Laboratoriumsmedizin entscheidend zu einer hohen Qualität bei, die durch die jahrzehntelange Erfahrung auf diesem Gebiet, aber auch durch die Innovationskraft im Bereich der Digitalisierung geprägt ist.

*Zum Stichwort Präzisionsmedizin: Die Labormedizin stellt einen entscheidenden Faktor der Präzisionsmedizin. Welche Entwicklungen erwarten Sie hier, wo liegen die Herausforderungen der Zukunft?*

**Nauck:** Wir reden gerne von der Präzisionsmedizin und machen uns dabei häufig nicht klar, welche steigenden Ansprüche an die Messqualität damit verbunden sind. Zu meiner Zeit als Berufsanfänger gab es für Laborwerte in erster Linie die beiden Kategorien „unauffällig“ bzw. „pathologisch“. Später kam dann noch der „Graubereich“ hinzu. Unterdessen liegen die Ansprüche an die Messqualität in vielen Fällen deutlich höher und da müssen wir uns als Klinische Chemiker und Laboratoriumsmediziner bewegen, um diesen Anforderungen gerecht zu werden.

So freue ich mich darüber, dass wir bei der Messgröße „HbA1c“ die Kriterien in der Rili-BÄK für die interne Qualitätssicherung von  $\pm 10\%$  auf  $\pm 3\%$  senken konnten. Denn nur mit dieser hohen Messgüte können wir das HbA1c als diagnostisches Werkzeug bei den gestiegenen Anforderungen sinnvoll einsetzen und Nutzen für die uns anvertrauten Patienten schaffen. In Zukunft werden wir uns intensiv mit der Messgüte beschäftigen müssen, um auch in anderen Bereichen, wie z.B. den Lipiden, den Anforderungen zu genügen, die bereits in Leitlinien definiert sind.

Es ist für uns aktuell analytisch nicht einfach, einen LDL-C-Wert von z.B. 100 mg/dl sicher von 115 mg/dl zu unterscheiden. Mit zunehmender Einführung zahlreicher OMICS-Technologien werden diese Ansprüche nicht geringer, sondern zusätzlich steigen. Hier sind wir gefordert, die notwendigen Voraussetzungen für eine Diagnostik im Sinne der Präzisionsmedizin zu schaffen.

*In den verschiedenen Fachbereichen der Medizin spielen digitale Technologien und künstliche Intelligenz eine immer bedeutendere Rolle. Wie sieht es damit in der Labormedizin aus und inwieweit wird dieses Thema in der Tagung aufgegriffen?*

**Nauck:** Aus der Laboratoriumsmedizin heraus höre ich häufig die Meinung, dass wir einen hohen Digitalisierungsgrad erreicht haben, da wir ja seit Jahrzehnten – zumindest in den größeren Laboratorien – Labor-EDV-Systeme einsetzen. Dabei wird – meiner Ansicht nach – übersehen, dass die meisten Labor-EDV-Systeme vom Kern her sehr alt sind und uns viele moderne IT-Funktionen nicht zur Verfügung stehen. Vor diesem Hintergrund wird es erstmalig auf der Tagung eine Podiumsdiskussion zu diesem Themenbereich geben, die von Prof. Dr. Astrid Petersmann und mir geleitet wird. Eingeladen sind namhafte Vertreter unterschiedlicher Anbieter von Labor-EDV-Systemen.

Das Thema künstliche Intelligenz (KI) spielt an zahlreichen Stellen eine wichtige Rolle. So wird KI bereits in kommerziell erhältlicher Software verwendet, um z.B. morphologische Strukturen zu erfassen und Zellen bestimmten Kategorien zuzuordnen. Hier lohnt sich bestimmt ein Besuch der Industrieausstellung, um neueste Entwicklungen zu entdecken. Ich freue ich aber besonders darüber, dass unsere Sektion „Bioinformatik“ aus dem Kompetenzfeld „Molekulare Diagnostik“ aktiv dabei ist und sehr interessante Referenten eingeladen hat.

*Was sehen Sie persönlich als Highlight der Veranstaltung?*

**Nauck:** Wie bereits aufgeführt, freue ich mich besonders darüber, dass Ralf Heyder als Leiter der Koordinations-

stelle die Einladung angenommen hat, um über das Netzwerk Universitätsmedizin zu berichten. Ich bin fest davon überzeugt, dass hier eine neue Struktur geschaffen wurde, die innerhalb weniger Monate gelernt hat, wichtige Multicenter-Studien auf den Weg zu bringen und seitdem nichts an Tempo eingebüßt hat. Ich erwarte persönlich von dieser Struktur einen wichtigen Schub für die klinische Forschung in Deutschland und freue mich natürlich darüber, dass die Laboratoriumsmedizin ihren Teil zum Gelingen des Ganzen beiträgt. ■■



**Autor:**

Dr. Jutta Jessen, Weinheim

#### Zur Person

Seit 2002 leitet **Prof. Matthias Nauck** das IKCL an der Universitätsmedizin Greifswald. Er ist als Sprecher für den Bereich Biomaterialien und Laboranalysen stark engagiert in der epidemiologischen Forschung (SHIP, NAKO). Er ist ebenfalls Sprecher der klinischen Forschungsplattform des DZHK. Sein weiteres wissenschaftliches Interesse liegt im Bereich Metabolomics (NMR-Spektroskopie). Er ist für die BÄK mit der Überarbeitung der Rili-BÄK beschäftigt und seit 2015 Vorsitzender des Beirats. Im NUM hat er dazu beigetragen, die Infrastruktur für prospektive klinische Studien zu implementieren. Er hat über 550 Publikationen und über 20.000 Zitierungen.

# Markteintritt von Diagnostika unter IVDR

*Kann auf unvorhergesehene Pandemien noch immer schnell reagiert werden?*

■ War es von Vorteil, dass die Coronapandemie schon lange vor dem 26. Mai 2022 begonnen hat? Warum die Frage nach diesem einen Stichtag? Nun, im Folgenden soll es um eine Betrachtung zur Diagnostik in der Pandemie gehen. Und vor allem darum, was die stattgefundenen Veränderungen der Gesetzgebung, nach der Humandiagnostika in Verkehr gebracht werden dürfen, für zukünftige ähnliche Situationen bedeuten könnte.

## IVDR verzögert Markteintritt

Generell kann man feststellen, dass sowohl bei der Impfstoffentwicklung als auch bei den Diagnosemöglichkeiten die Industrie sehr schnell die notwendigen Mittel – nämlich Impfstoffe und SARS-CoV-2-Diagnostika – bereitgestellt hat. Die Arzneimittelzulassung und die Rahmenbedingungen für das Inverkehrbringen von Humandiagnostika folgen dabei eigenen und sehr unterschiedlichen rechtlichen Rahmenbedingungen. Und diese Rahmenbedingungen haben sich für die Diagnostika genauso wie für Medizinprodukte stark geändert. Mit der Verabschiedung der IVDR (In-vitro Diagnostics Regulation; In-vitro-Diagnostika-Verordnung) EU 2017/746 im Jahr 2017 begann die Phase des Übergangs weg von der bisherigen IVDD (In-vitro Diagnostics Directive; In-vitro-Diagnostika-Richtlinie: Richtlinie 98/79/EG für In-vitro-Diagnostika (IVD)). Die Richtlinie war nicht unmittelbar rechtsverbindlich und wurde durch die Mitgliedsstaaten durch eigene Gesetzgebung in nationales Recht umgesetzt. In Deutschland war dies das Medizinproduktegesetz (MPG). Die Verordnung EU 2017/746 hat unmittelbare Gesetzeskraft und löst das MPG in weiten Teilen ab. An dem Prinzip der Ausstellung der Konformitätserklärung durch die Hersteller hat sich nichts geändert, die Zulassung eines Produkts bedarf keiner behördlichen Genehmigung. Allerdings muss nun für die meisten Produkte eine sogenannte „Benannte Stelle“ beteiligt werden, die Benannten Stellen übernehmen also wichtige Prüf- und Genehmigungsfunktionen. An dieser Stelle ist eine entscheidende Veränderung eingetreten: War nach dem alten Recht die



Prof. Dr. Kai Schulze-Forster

Mitwirkung der Benannten Stellen nur für wenige Hochrisiko-Produkte notwendig, so ist diese jetzt nach der neuen Klasseneinteilung für ca. 80% aller IVDs notwendig.

## Nadelöhr „Benannte Stelle“

Erst kurz vor dem Stichtag 26. Mai 2022 wurde den europäischen Behör-

den Europäischen Parlament haben einen Vorschlag der Europäischen Kommission vom 14. Oktober 2021 zur Verlängerung von Übergangsfristen ohne Veränderungen angenommen und durch die Verordnung EU 2022/112 am 25. Januar 2022 beschlossen. Damit sind die Übergangsfristen für zum Stichtag im Markt befindliche Produkte verlängert worden, und zwar in Abhängigkeit von der neuen Risikoklassifizierung. Je höher die Risikoklasse, desto kürzer die zusätzlich gewährte Zeit. Dabei dürfen keine signifikanten Veränderungen am Produkt vorgenommen werden. Dies würde zur sofortigen Zulassungspflicht nach IVDR führen.

## Schnelle Testverfügbarkeit

Die Corona-Pandemie hat uns eindrücklich vor Augen geführt, wie schnell eine neue Infektionskrankheit ausbrechen kann. Durch die gestiegene Mobilität wird aus einem – zunächst möglicherweise unerkannten – lokalen Ereignis schnell eine weltweite Pandemie. Experten haben das in den letzten zwei Jahren Erlebte schon immer für möglich gehalten und vor solch einer Situation gewarnt. Ebenso gilt diese Warnung für zukünftige Ereignisse.

Stellen besonders angespannt. Es gilt den Berg der Altprodukte nach IVDR abzutragen und diese nach der neuen Verordnung zu bewerten. Gegenwärtig haben IVD-Hersteller, die bisher noch nicht eine Benannte Stelle benötigten oder zu einer Benannten Stelle unter IVDR wechseln müssen (also Neukunden), Schwierigkeiten, überhaupt eine Benannte Stelle zu finden. Die Benannten Stellen benötigen viele zusätzliche Mitarbeiter, um die Anträge zu bearbeiten und zu begutachten, sogenannte Fachexperten. Diese sind praktisch nicht zu bekommen, weil ja auch die IVD-Hersteller zusätzliches Personal mit gleichen Kenntnissen zur Bewältigung der neuen Anforderungen benötigen.

## „Risikoanalyse“ für neue Gesetze

Die Neuregelung im Bereich Diagnostika und Medizinprodukte wurde implementiert, um die Sicherheit der Produkte zu erhöhen. Ein Anlass war der PIP-Skandal 2010, bei dem Brustimplantate mit minderwertigem Silikonöl gefüllt wurden. Es handelte sich nicht um Diagnostika, und es war kriminelle Energie im Spiel. Sicherlich ist es immer begrüßenswert, die Sicherheit von Produkten zu verbessern. Es gibt leider aber auch Nebeneffekte, die die Versorgung bestimmter Patientengruppen verschlechtern können, weil z.B. durch den immens gestiegenen Aufwand zur Erfüllung der regulatorischen Anforderungen bestimmte Produkte nicht mehr wirtschaftlich hergestellt werden können und damit vom Markt verschwinden. Den Herstellern von Medizinprodukten und Diagnostika werden an zahlreichen Stellen im Prozess der Entwicklung und Herstellung Risikoanalysen abverlangt. Es wäre eigentlich an der Zeit – weil Stand der Technik –, Gleiches auch von gesetzgebenden Organen zu fordern, damit auch die Nachteile eines neuen Gesetzes bzw. einer Gesetzesänderung öffentlich werden und breit diskutiert werden können. ■■

## Autor:

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



© fotohansel — Stock-Adobe.com

den klar, dass sämtliche im Markt befindlichen Diagnostika nicht fristgerecht nach IVDR eine Konformitätserklärung erhalten können. Ein wesentlicher Engpass war und ist die Anzahl und die Kapazität bei den Benannten Stellen. Im Rahmen der IVDR wurde auch hier ein Reset durchgeführt und alle Organisationen, die auch unter IVDR als Benannte Stelle agieren wollten, mussten sich neu akkreditieren lassen. Dabei hat sicherlich die Coronapandemie zu Verzögerungen beigetragen, weil beispielsweise durch die Kontaktbeschränkungen keine Vor-Ort-Audits durchgeführt werden konnten. Der Europäische Rat und

Für die Diagnostika-Industrie besteht die Herausforderung darin, ohne Vorwarnzeit praktisch sofort diagnostische Tests bereitstellen zu müssen. Damit leistet sie einen bedeutenden Beitrag zum Management einer Pandemie. Bei einer weiteren Pandemie würden die Übergangsregelungen nicht gelten, weil ja neue Diagnostika notwendig wären. Die IVDR würde also im vollen Umfang greifen. Zusätzlich zu der Entwicklungs- und Validierungszeit bei den Herstellern käme dann die Bearbeitungszeit bei den Benannten Stellen. Gerade in den kommenden Jahren der verlängerten Übergangsfristen ist die Situation bei den Benannten

# Gesamtverantwortung für das MVZ

## Haftung des ärztlichen Leiters für Abrechnungsfehler

■ Träger von Labor-MVZ und ihre Ärztlichen Leiter stehen vor neuen Herausforderungen, die ihnen die Rechtsprechung und der Gesetzgeber auferlegen. Gerade die persönliche Verantwortlichkeit für Abrechnungsfragen bekommt durch ein aktuelles Urteil erhöhte Relevanz. Medizinische Versorgungszentren (MVZ) sind ein wesentlicher Bestandteil der ambulanten labormedizinischen Versorgung. Nach dem System der gesetzlichen Krankenversicherung werden MVZ zugelassen, nehmen neben den Vertragsärzten an der Versorgung teil und rechnen ihre Leistungen, die sie regelmäßig mit angestellten Ärzten erbringen, im eigenen Namen ab. Mitglieder der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) sind sie nicht. Die in den MVZ angestellten Ärzte hingegen sind persönlich KV-Mitglieder und selbst den vertragsärztlichen Regeln verpflichtet. Einer bzw. eine von ihnen ist zugleich ärztlicher Leiter des MVZ. Damit stellt sich die Frage, wer für Verstöße gegen vertragsärztliche Pflichten eines MVZ, insbesondere Abrechnungsfehler gegenüber der KV haftet. In einer hoch relevanten – noch nicht rechtskräftigen – Entscheidung hat das Sozialgericht München (SG München, Gerichtsbe-



RA Johannes Kalläne, Fachanwalt für  
Medizinrecht

scheid v. 21.01.2021 – S 38 KA 165/19) im Januar 2021 hierzu entschieden, dass der ärztliche Leiter eines MVZ die Gesamtverantwortung für die korrekte Organisation der Behandlung wie auch für die Leistungsabrechnung ausübt und insoweit für Fehler disziplinarrechtlich verantwortlich ist. Die Münchner Richter vergleichen seine Stellung sogar mit der Stellung als Vorstand einer Aktiengesellschaft und begründen eine eigene Haftung neben der des MVZ. Die Besetzung der Position des ärztlichen Leiters eines MVZ



RA Jan Arved Sellmer

wird vor diesem Hintergrund sicher vor neue Herausforderungen gestellt.

### Die Entscheidung des SG München

Ausgangspunkt der Entscheidung des SG München war die Entscheidung der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns, die dem ärztlichen Leiter eines MVZ mit Blick auf verschiedene vertragsärztliche Verstöße, u.a. eine unzureichende ärztliche Dokumentation und eine unrichtige Abrechnung erbrachter Leistungen, eine Geldbuße in Höhe von

8.000 € auferlegt hatte. Die dagegen gerichtete Klage des ärztlichen Leiters blieb vor dem SG München erfolglos: Das Gericht entschied, dass ein zugelassenes MVZ „die volle Verantwortung für die korrekte Organisation der Behandlung und für die Leistungsabrechnung“ trage. Diese Kernaufgaben des MVZs würden dabei von der Person des ärztlichen Leiters wahrgenommen, dessen Gesamtverantwortung eben auch die korrekte Dokumentation und Abrechnung von Leistungen erfasse. Es bestünde insbesondere keine Pflicht, vorrangig gegen andere angestellte Ärzte des MVZ vorzugehen. Dieses weite Verständnis vom Pflichtenspektrum des ärztlichen Leiters begründete das SG München u.a. damit, dass er eine „herausgehobene Stellung verknüpft mit deutlich höheren Einkünften“ habe und rekurierte zum Vergleich auf den Vorstand einer Aktiengesellschaft – eine, mit Urlaub, funktional wie größenbezogen sehr erstaunliche Parallele.

Die Entscheidung führt allerdings die bisherige Rechtsprechung verschiedener Obersozialgerichte sowie des Bundessozialgerichts fort, die ebenfalls die „Verantwortung für die ärztliche Steuerung der Betriebsabläufe“ und eine „Gesamtverantwortung gegenüber der

Kassenärztlichen Vereinigung“ sowie eine „besondere Pflichtenstellung hinsichtlich des ordnungsgemäßen Ablaufs der vertragsärztlichen Versorgung im MVZ“ herausstellen. Ob der ärztliche Leiter eines MVZ hingegen neben dem MVZ selbst verantwortlich ist, hatte das Bundessozialgericht in einer früheren Entscheidung noch offengelassen.

### Die gesetzliche Regelung

Das Gesetz trifft hinsichtlich der Stellung des ärztlichen Leiters in § 95 Abs. 1 S. 3 SGB nur eine rudimentäre Regelung: „Der ärztliche Leiter muss in dem medizinischen Versorgungszentrum selbst als angestellter Arzt oder als Vertragsarzt tätig sein; er ist in medizinischen Fragen weisungsfrei.“ Eine nähere Konkretisierung des Pflichtenpektrums des ärztlichen Leiters bietet auch die Zulassungsverordnung für Ärzte nicht. Wenngleich das Ansinnen des SG München nachvollziehbar ist, von den gesetzlichen Zielen der ärztlichen Leitung herkommend, die-

sen Personenkreis vergleichbar in die Pflicht zu nehmen wie Vertragsärzte und damit einen zentralen Ansprechpartner – und Verantwortlichen – zu schaffen. Den Gesetzeswortlaut dürften sie erheblich überstrapazieren. Der betreffende ärztliche Leiter hat gegen die Entscheidung Rechtsmittel eingelegt, sodass mit Spannung erwartet werden darf, wie die nachfolgende Instanz die Frage beantwortet.

### Konsequenzen für das Labor-MVZ

Gerade im Laborbereich gewinnt die persönliche Verantwortlichkeit des ärztlichen Leiters für Abrechnungsfragen erhöhte Relevanz: Im täglichen Massengeschäft, wie es beispielsweise bei Corona-Tests der Fall war, wird ihm eine dezidierte Prüfung der vollständigen Abrechnungen kaum oder nur mit unverhältnismäßig großem Aufwand möglich sein. Unklar bleibt zudem, ob und unter welchen Umständen es möglich ist, diese Aufgabe insoweit auf Dritte, z. B. eine zentrale Abrech-

nungsabteilung, zu delegieren, dass der ärztliche Leiter sich exkulpieren kann und zumindest eine persönliche Haftung ausscheidet. Mindestens im Innenverhältnis sollten und können auch klare Verantwortlichkeiten abgegrenzt werden.

Das unübersehbare Regelungsdefizit weckt verständlicherweise auch beim Gesetzgeber das Bedürfnis nach einer konkreten Beschreibung der Aufgaben und Funktionen des ärztlichen Leiters. Auch das vom Bundesministerium für Gesundheit in Auftrag gegebene Rechtsgutachten „Stand und Weiterentwicklung der gesetzlichen Regelungen zu medizinischen Versorgungszentren (MVZ)“ vom November 2020 empfiehlt die „Stärkung des ärztlichen Leiters“ und unterbreitet den folgenden Regelungsvorschlag für einen neuen Absatz in § 95 SGB V: „Dem ärztlichen Leiter (...) obliegt die Steuerung der ärztlichen Betriebsabläufe im medizinischen Versorgungszentrum und die Gesamtverantwortung gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung;

(...)“ Insoweit bleibt abzuwarten, ob sich die noch junge Koalition der Frage wirklich annimmt, den Vorschlag der Gutachter aufgreift wie auch den Tendenzen in Rechtsprechung und Literatur folgt, die Stellung des ärztlichen Leiters weit zu verstehen und ihm die weitgehende persönliche Verantwortung für die Belange des MVZ aufbürdet. Für den Moment ist ärztlichen Leitern und ihren Arbeitgebern dringend anzuraten, ihre Haftpflichtversicherung auf ausreichende Deckung zu überprüfen. Ihnen sei auch die sorgsame Prüfung geraten, ob und unter welchen Umständen sie diese erhöhte Verantwortung in Organisation und arbeitsrechtlich gestalten wollen. ■■

### Autoren:

RA Johannes Kalläne, Fachanwalt für Medizinrecht,  
RA Jan Arved Sellmer,  
medlegal Rechtsanwälte,  
Hamburg  
www.medlegal.de

ADVERTORIAL

# Eine echte Revolution am Point-of-Care

*Das cobas-pulse-System markiert den Start einer neuen Ära der Patientenversorgung.*

■■ Kliniken stehen heute vor der Herausforderung, bei zunehmendem Ressourcen- und Kostendruck gleichzeitig mehr zu leisten. Digitale, mobile Lösungen können hier signifikant dazu beitragen, die Wirtschaftlichkeit, Leistungsfähigkeit und Behandlungsqualität nachhaltig zu steigern. So wie das neue cobas-pulse-System von Roche, das ein innovatives Glukosemanagement, optimierte Workflows und eine bessere Patientenversorgung am Point-of-Care (POC) ermöglicht [1]. Dazu lässt sich das vernetzte System durch Apps flexibel erweitern und an individuelle Bedürfnisse anpassen [2]. So profitieren Kliniken von einer skalierbaren Lösung mit vielfältigen Einsatzmöglichkeiten, die für Zukunfts- und Investitionssicherheit sorgt.

### Innovatives Glukosemanagement für mehr Sicherheit und Effizienz

Immer mehr Patienten in Kliniken benötigen eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle – und dies bei immer geringerer Pflegezeit. Daher ist ein zuverlässiges und effizientes Glukosemanagement am POC zunehmend wichtig. Das cobas-pulse-System ist das einzige Glukosemesssystem, das die neuesten FDA- und CLSI POCT12-A3-Vorgaben für höchste analytische Standards erfüllt. Mit seinem einzig-

artigen Teststreifendesign garantiert es Messgenauigkeit auf Laborniveau und minimiert die Wiederholung von Messungen. Auf diese Weise unterstützt das cobas-pulse-System bestmögliche Therapieentscheidungen auf Basis zuverlässiger Messergebnisse und gibt Behandler- und Pflegeteams sowie ihren Patienten mehr Sicherheit. Das hygienische Design, das bei über 12.000 Reinigungs- und Desinfektionsdurchläufen getestet wurde, reduziert die Übertragung von Krankheitserregern (u. a. auch Hepatitis B-Viren können eliminiert werden). Das cobas-pulse-System eignet sich dabei für alle Patiententypen inklusive Säuglinge und Intensivpatienten.

### Vielfältige Einsatzmöglichkeiten und Funktionen am POC

Eine echte Revolution: Das mobile cobas-pulse-System bietet App-basierte Lösungen für zahlreiche Situationen am POC und ist noch dazu so individualisierbar, dass es jeder Klinik den maximalen Nutzen bringt. Dadurch profitieren Ärzte- und Pflegeteams überall von praktischen Funktionen, die für Entlastung und mehr Sicherheit sorgen. Eine Nutzeroberfläche auf Android-Basis vermittelt dabei ein intuitives Bedienerlebnis, das mit dem eines Smartphones vergleichbar ist.



Mit einem eigenen App-Ökosystem, welches von Roche vorausgewählte Apps von Drittanbietern enthält, können Kliniken das cobas-pulse-System flexibel erweitern. Dazu zählen Apps, die Ärzte- und Pflegeteams bei der klinischen Entscheidungsfindung, der Kommunikation, der Dokumentation, bei Offline-Tests, digitalen Biomarkern, Vitalparametern, der Datenerfassung und vielem mehr unterstützen können.

Darüber hinaus lässt sich das cobas-pulse-System nahtlos in die bestehende IT-Infrastruktur integrieren. Die Interoperabilität u. a. mit der cobas infinity

POC ermöglicht dabei eine automatische Datenverarbeitung, die für mehr Effizienz und weniger Fehlerquellen sorgt. Ein weiterer Vorteil ist das vereinfachte Benutzermanagement und die Möglichkeit zur automatischen Rezertifizierung. Eine integrierte Funktionsprüfung unterstützt bei der Qualitätssicherung.

Innovatives Glukosemanagement, herausragende Sicherheit und Performance, Apps für eine bessere Patientenversorgung – das cobas-pulse-System begleitet Kliniken schon heute auf ihrem Weg in die digitale Zukunft und markiert so den Start einer neuen Ära am POC. Weitere Informationen auf [roche.de/cobas-pulse](http://roche.de/cobas-pulse). ■■

### Kontakt:

Roche Diagnostics Deutschland GmbH,  
Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

[1] Das cobas-pulse-System wird bei Launch als Medizinprodukt in den Markt gebracht und mit dem CE-Kennzeichen versehen. Finales Produkt kann von der aktuellen Darstellung abweichen. Die Verfügbarkeit von medizinischen Anwendungen kann in Ihrer Region nicht garantiert werden.  
[2] Die Nutzung von Drittanbieter-Apps unterliegt einer separaten Lizenzvereinbarung mit dem jeweiligen Entwickler der App. Roche übernimmt keine Garantie (weder ausdrücklich noch stillschweigend) in Bezug auf Drittanbieter-Apps.



Laborleiterin Victoria von der Au (l.) und ZNA-Leiterin Dr. Nicole Koch auf dem Gelände der Asklepios Klinik Seligenstadt. Dr. Nicole Koch leitet die zentrale Notaufnahme der Asklepios Klinik Seligenstadt. Die 40-Jährige ist seit 2015 als Internistin am Standort tätig. Victoria von der Au leitet seit Januar 2022 das Routinelabor der Klinik. Die 26-Jährige ist gelernte Biologie-Laborantin mit einem Bachelor in Molekularbiologie.

Foto: Wolfgang Stahr

ADVERTORIAL

# Eine echte Entlastung

*Dem Fachkräftemangel durch Einrichtung eines POCT-Labors entgegenwirken*

■ Die Asklepios Klinik Seligenstadt reagiert auf den Fachkräftemangel in Laboren mit Einrichtung eines POCT-Labors. Wie dadurch für MTLAs Nachtschichten wegfallen, die Notfalldiagnostik gesichert bleibt und eine schnellere Patientenversorgung gelingt – das berichtet die Laborleiterin Victoria von der Au sowie ärztliche ZNA-Leiterin Dr. Nicole Koch.

An einem sommerlichen Julitag: Laborleiterin Victoria von der Au und Dr. Nicole Koch, ärztliche Leiterin der Zentralen Notaufnahme (ZNA), schlendern über das Gelände der Asklepios Klinik Seligenstadt. „Es ist eine große Entlastung für das ganze Laborteam, dass wir keine Nachtschichten mehr haben“, sagt von der Au. Auch Koch bestätigt, dass sich die Aufwände für ihr Team ebenfalls reduziert haben, da Proben nachts nicht mehr an externe Labore versandt werden müssen. Auf den Grund für die genannten Veränderungen bewegen sie sich geradewegs zu: das neue Point-of-Care-Labor – eine Komplettlösung von Hitado –, das seit März für die Notfalldiagnostik in der Nacht und am Wochenende genutzt wird.

## Kein Platz? Kein Problem!

Das POCT-Labor befindet sich in einem Raum innerhalb der Notaufnahme, der zuvor als Lager genutzt wurde. Auf etwa vier Quadratmetern wurde eine Arbeitsfläche etabliert, die Platz für sechs Analysesysteme bietet sowie ein Reagenzien-Kühlschrank und ein Bürostuhl – mehr Rahmenbedingungen brauchte es nicht, um das klinikeigene Routinelabor außerhalb der Kernzeiten in der Notfalldiagnostik zu vertreten. „Als ich im Januar hier anfang, gab es noch Nachtschichten im Labor“, erinnert sich von der Au. Die gelernte Biologie-Laborantin mit Bachelor in Molekularbiologie arbeitet im Team mit vier weiteren Laborangestellten (einem in Voll- und drei in Teilzeit). Das Arbeitspensum sei für alle sehr hoch gewesen und neue MTLAs zu finden ist schwer, „besonders, wenn es Nachtschichten gibt“, sagt die Laborleiterin. Es brauchte daher eine schnelle Lösung für den Engpass – und die konnte das POCT-Labor liefern. Seit der Einführung im Februar gibt es feste Kernarbeitszeiten für das klinikinterne Routinelabor von Montag bis Sonntag zwischen 8 und

17 Uhr. „Aufgrund des überall vorherrschenden Fachkräftemangels hatten wir schlicht keine andere und vor allem bessere Lösung“, erklärt von der Au.

## Außerhalb der Kernarbeitszeit

Nicht nur im Kliniklabor waren Engpässe spürbar: „Seit Pandemiebeginn durch COVID-19 gab es immer wieder Phasen, in denen auch externe Labore wegen der Testungen komplett ausgelastet waren. Eine zeitnahe Befundung von Proben ließ sich teils kaum gewährleisten“, berichtet Koch. Die Arbeit sei für ihr Team in der Notaufnahme anstrengender geworden: „Es trafen phasenweise eine sehr hohe Anzahl an Patienten auf ein Minus an Personal, weil Mitarbeiter krankheitsbedingt ebenfalls ausgefallen sind.“ Eine Befundung durch externe Labore wurde immer dann nötig, wenn Nachtdienste im Kliniklabor nicht besetzt werden konnten. Das war zwar nur in Ausnahmefällen so – aber dennoch ergaben sich in der Notfallversorgung dadurch Engpässe. Dank des POCT-Labors ist die zentrale Notaufnahme nun in der Nacht und am Wochenen-

de von externen Laboren unabhängig. „Wenn wir Nachtdienste in Ausnahmefällen nicht besetzen konnten, hat es früher bis zu vier Stunden gedauert, bis Ergebnisse bei uns ankamen. Jetzt sind es höchstens noch 30 Minuten und so können wir Patienten zügiger und sicherer betreuen.“

„Bei der Auswahl eines geeigneten POCT-Anbieters haben wir uns sehr schnell für Hitado entschieden“, erzählt Victoria von der Au. „Hier konnten wir einfach alles aus einer Hand bekommen: die Systeme, den Service, den technischen Support. Das hat uns überzeugt.“ Und dann ging alles ganz schnell. „Nachdem mit Unterstützung des Hitado-Teams, alle Systeme installiert waren, hatten wir eine Umstellungszeit von zwei Wochen. Danach musste alles einwandfrei funktionieren“, erinnert sich die Laborleiterin, die das Pflegeteam für die Nutzung der Systeme geschult hat.

## Erfolgreich umgestellt

Im Schnitt werden nun jede Nacht die Proben von 20 Notfallpatienten durch die Mitarbeiter aus der Pflege



Der Fuji Dri-Chem-Analyser FDC NX600 erhebt sämtliche Notfallparameter aus dem Bereich der Klinischen Chemie.

Foto: Wolfgang Stahr



Mit dem Quidel Triage MeterPro lässt sich hs-Troponin in weniger als 20 Min. bestimmen.

Foto: Wolfgang Stahr

im POCT-Labor ausgewertet. „Es hat sich ein festes POCT-Team etabliert, das ausschließlich für die Probenbearbeitung verantwortlich ist“, berichtet von der Au. Da die Bedienung der Systeme sehr intuitiv ist, sei die Durchführung der Analysen kein Problem. Tagsüber ergebe sich durch System-Pflege und Wartung ein gewisser Mehraufwand für das Laborteam. „Insgesamt ist das POCT-Labor für uns aber eine große Entlastung. Insbesondere, da die Arbeitszeiten seit Februar angenehmer und mitarbeiterfreundlicher geworden sind“, so von der Au. Es brauchte für alle Berufsgruppen eine kurze Eingewöhnungszeit. „Heute freuen sich viele Pfleger darüber, da die Tätigkeit eine willkommene Abwechslung bietet“, so Koch. Aber welche Systeme braucht

es, um die Notfallversorgung abzudecken? Von der Au nimmt Platz im POCT-Labor: „Das hier ist der NX600 für die Klinische Chemie“, sagt sie und öffnet die vordere Klappe des Systems. „Im Gegensatz zum Vorgängermodell muss man nicht mehr jede Pipette einzeln einsetzen, es passt ein ganzes Set hinein.“ Auch sei die Anwendung insgesamt automatisierter, erklärt sie. „Vor allem in Hinblick auf die Messung von CRP.“ Denn hier müssen Lösungen nicht mehr einzeln hinzu pipettiert werden.

#### Anbindung an das KIS

„Mit dem Nexus bestimmen wir Procalcitonin und TSH, der Abrazo misst die Gerinnungsparameter und mit dem

poch-100i lassen sich kleine Blutbilder erstellen.“ Sie rutscht mit dem Stuhl ein Stück zur Seite: „Das hier ist der Triage für D-Dimer und hs-Troponin.“ Und Koch erklärt: „Den Parameter hs-Troponin lassen wir sonst im Routinelabor bestimmen. Für uns war klar, dass wir auch im POCT-Labor den Wert hochsensitiv messen wollen. Denn dadurch lässt sich abschätzen, wie dringlich Patienten behandelt werden müssen.“ Bleibt noch ein kleines System am Rande der Arbeitsplatte – dies sei für die COVID-Testungen dabei, erklärt von der Au.

Darüber hinaus wird das POCT-Labor an das Klinikinformationssystem angeschlossen werden, damit die Laborbefunde direkt beim Patienten verfügbar sind. „Das wird uns die

Arbeit sehr erleichtern“, sagt von der Au. „Denn aktuell scannen wir die Ergebnisse händisch ein. Das wird dann bald nicht mehr nötig sein.“ Mit dem Service von Hitado ist die Laborleiterin zufrieden: „Der Support ist wirklich sehr, sehr gut“, bestätigt sie. Auch die Technik-Abteilung sei immer sofort zur Stelle, wenn Hilfe gebraucht wird. „Und darauf sind wir ja auch angewiesen. Probleme müssen einfach schnell gelöst werden, damit die Patientenversorgung gewährleistet bleibt.“

#### Kontakt:

Sysmex Deutschland GmbH  
Norderstedt,  
www.sysmex.de  
www.hitado.de

## Alzheimer-Signatur in menschlicher Darmflora gefunden

Das Darm-Mikrobiom rückt bei vielen Krankheiten wie Bluthochdruck und Diabetes stärker in den Fokus.

■ Aktuelle Studienergebnisse eines Forschungsteams der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie sowie dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, beide am Universitätsklinikum Tübingen, zeigen nun, dass das Darm-Mikrobiom auch bei der Alzheimer-Krankheit eine wichtige Rolle spielen kann. Mithilfe dieser neuen Erkenntnisse wollen die Forscher neue Behandlungsmöglichkeiten ergründen.

Die Alzheimer-Erkrankung stellt die häufigste Form von Demenz bei älteren Menschen dar. Betroffene leiden aufgrund absterbender Nervenzellen im Gehirn zunehmend unter Vergesslichkeit, sind orientierungslos und verwirrt. Über die Ursachen, die zur Entstehung der Erkrankung führen, ist noch nicht viel bekannt, Chancen auf Heilung gibt es bislang nicht. Ein Forschungsteam um Prof. Dr. Christoph Laske der Sektion für Demenzforschung an der Uniklinik für Psychiatrie und Psychotherapie



© merkllicht.de - Stock-Adobe.com

Tübingen und um Prof. Dr. Matthias Willmann vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Tübingen sowie Eurofins Germany konnte nun anhand einer Studie einen neuen

Weg aufzeigen, bei Betroffenen die Alzheimer-Krankheit zu identifizieren.

#### Diagnostische Bedeutung

Im Rahmen der AlzBiom-Studie untersuchten sie das Darm-Mikrobiom von jeweils 100 gesunden älteren Menschen ohne Gedächtnisbeeinträchtigung, 100 Personen mit leichten Gedächtnisbeeinträchtigungen und 100 Personen mit gesicherter leichtgradiger Alzheimer-Demenz. Mithilfe des Shotgun Metagenomics Sequencing, einer Methode zur Sequenzierung und Messung von langen DNA-Strängen, konnten Prof. Laske und sein Team erstmals nachweisen, dass sich das Darm-Mikrobiom von Patienten mit Alzheimer sowohl auf der Speziesebene (Zusammensetzung der Bakterien) als auch auf funktioneller Ebene (Stoffwechselprozesse) vom Darm-Mikrobiom gesunder Studienteilnehmer deutlich unterscheidet. Die

Analyse des Mikrobioms erlaubt eine treffsichere Identifizierung von Alzheimer-Erkrankten, was die diagnostische Bedeutung des Darm-Mikrobioms unterstreicht.

„Wir haben eine Alzheimer-Signatur im Darm-Mikrobiom identifiziert, die zur Unterscheidung von Amyloid-positiven Alzheimer-Patienten von gesunden Kontrollpersonen verwendet werden kann“, beschreibt Studienleiter Prof. Laske. „Die Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, dass eine Beeinflussung des Darm-Mikrobioms ein neuer, innovativer Ansatz zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung darstellen könnte. Die Wirksamkeit eines solchen Behandlungsansatzes muss in zukünftigen Studien noch untersucht werden.“ Aktuell wertet die Forschungsgruppe die Studiendaten der longitudinalen Untersuchung über vier Jahre aus. ■

| www.medizin.uni-tuebingen.de |

# Eine **neue** Generation diagnostischer Systeme

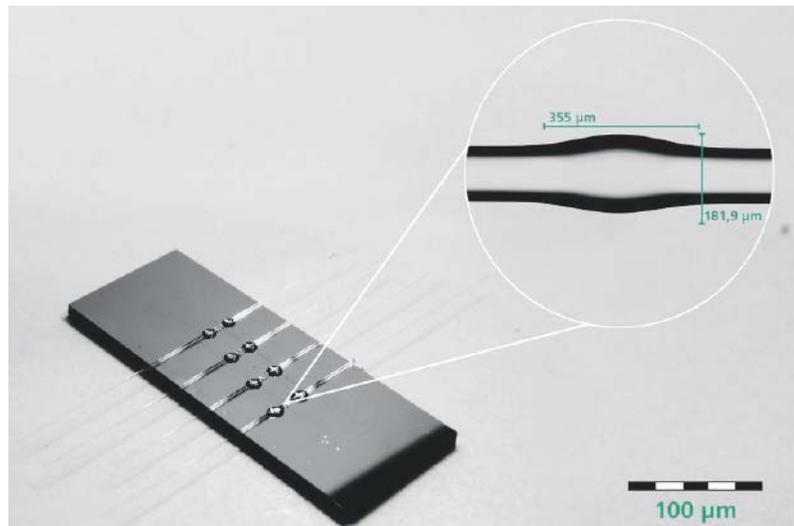
*Point-of-Care-Diagnose für mehrere Krankheiten gleichzeitig mithilfe der Photonik*

■ Zum Abschluss des transnationalen Forschungsprojekts gab das Konsortium unter der Leitung des Fraunhofer IZM bekannt, dass eine präzise photonische Point-of-Care-Plattform die neue Generation diagnostischer Systeme eingeführt hat. Das Kernstück ist ein automatisches Auslesegerät auf der Basis von Mikrostrukturen aus optischen Fasern, die höchst genaue Messungen gewährleisten und gleichzeitig bis zu sechs photonische Sensoren analysieren können. Krankheiten wie Tuberkulose und Q-Fieber können damit künftig frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Die COVID-19-Pandemie hat erneut gezeigt, wie wichtig eine schnelle, erschwingliche und skalierbare Diagnostik von Infektionskrankheiten ist. Sowohl bei neuartigen Krankheiten als auch bei solchen, die schon seit Jahrzehnten analysiert und therapiert werden, führt der Mangel an wirksamen und frühzeitig einsetzbaren Diagnoseinstrumenten jedes Jahr zu Millionen von vermeidbaren Todesfällen. Im Gegensatz zu anderen Diagnosetechnologien, die in ihrer Zuverlässigkeit, Größe oder Erschwinglichkeit eingeschränkt sind, revolutionieren photonische Sensorplattformen die Point-of-Care-Diagnosemethoden, indem sie hohe Empfindlichkeit, Kompaktheit und Multiplex-Fähigkeiten für den schnellen und verlässlichen Nachweis von Infektionskrankheiten ermöglichen.

## Bestimmung unterschiedlicher Biomarker

In dem vom Fraunhofer IZM koordinierten Projekt PoC-BoSens kam ein internationales Konsortium aus den Forschungsbereichen Photonik, Mikrofluidik, Biochemie, Elektronik und Biomedizin zusammen, um ein optofluidisches, patientennahes Diagnostiksystem für zellbasierte Proben zu entwickeln, das die quantitative Bestimmung unterschiedlicher Biomarker für mehrere Infektionskrankheiten in weniger als 15 Minuten ermöglicht. Die Projektkoordinatorin Dr. Alethea Vanessa Zamora Gómez vom Fraunhofer-Institut für Zuverlässigkeit und Mikrointegration IZM kann erfolgreich bestätigen: „Wir haben unsere Projektziele erreicht und können in einem bereits bestätigten Folgeprojekt die endgültige Integration der Prototypkomponenten und deren Qualifizierung mit den Projektpartnern realisieren. Zu den nächsten Schritten auf dem Weg zur Kommerzialisierung der Plattform



Photonischer Chip mit vier Mikroflaschenresonatoren

Foto: Fraunhofer IZM

gehören daher die Hochskalierung der optofluidischen Kartusche und der Ausleseeinheit, die klinische Verifizierung und die Validierung für die CE-Kennzeichnung.“

Die Technologie hinter der neuartigen PoC-BoSens-Plattform besteht aus einer erstmaligen Kombination neuartiger, photonischer Flaschenmikroresonatoren aus Glasfasern und einem mikrofluidischen System zum Transport der Testproben. Flaschenmikroresonatoren zählen zu einer Klasse von photonischen Strukturen, die sich durch exzellente Sensitivität und sehr hohe Kompaktheit auszeichnen und sich daher für eine multiplexfähige, schnelle Detektion von Zielmolekülen in beispielsweise PoC-Anwendungen sehr gut eignen. Allerdings waren Integrationslösungen zuvor weder für solche Flaschenresonatoren noch für andere dreidimensionale, optische Mikroresonatoren verfügbar, was ihren Einsatz bislang verhindert hat.

## Die Integration einer Chip-Kartusche

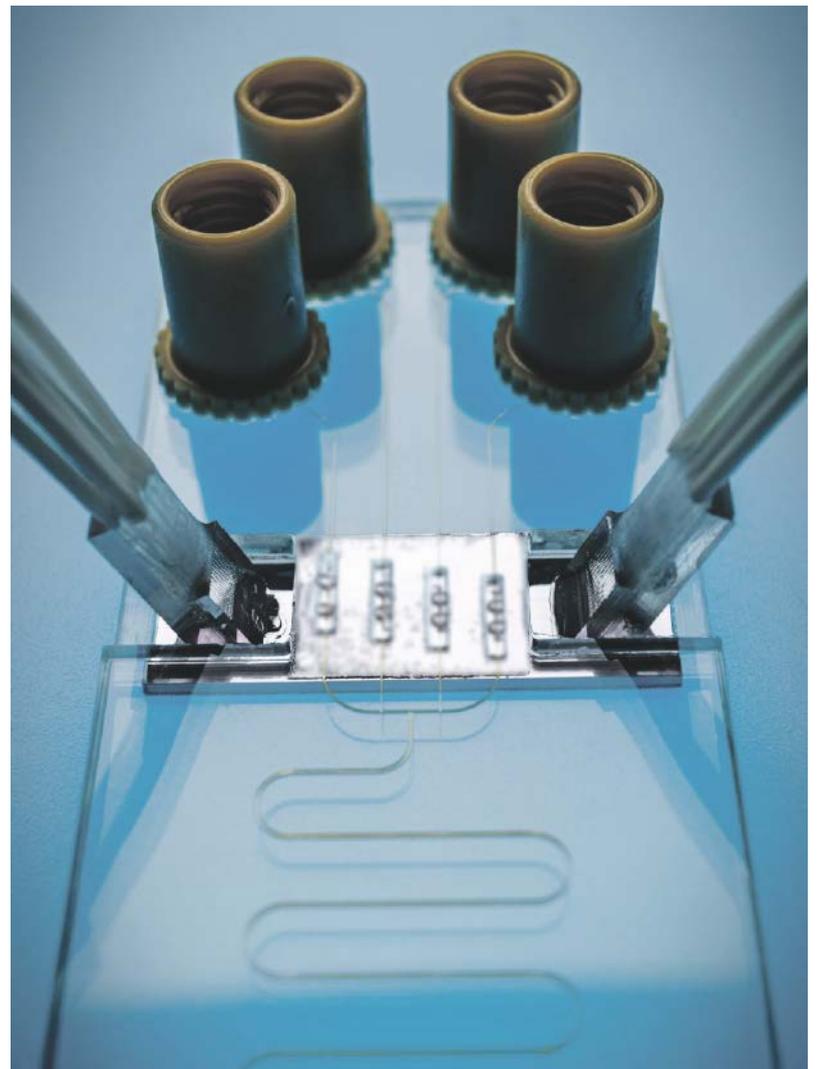
Genau hier setzt das Team um Zamora Gómez am Fraunhofer IZM an: Der erste Biosensor-Prototyp zeigt die erfolgreiche Demonstration der Integration einer praktischen Chip-Kartusche basierend auf vier Mikroflaschenresonatoren. Mithilfe von halbautomatischen Werkzeugen in den Laboren des Fraunhofer IZM wurden diese Mikrostrukturen auf einem photonischen Chip mit hoher Präzision von unter einem Mikrometer eingebracht. In einem zweiten Schritt wurde der hybride photonische Chip mit einem Mikrofluidik-Chip verbunden. Eine solche optofluidische Konfiguration eignet sich hervorragend

für eine mehrkanalige Detektion von Zielmolekülen. Ein kompletter Integrationsprozess eines Arrays von Mikroflaschen auf einem Chip ist aufgrund seiner Komplexität noch nie durchgeführt worden. Das Projektteam am Fraunhofer IZM ist dieses Wagnis eingegangen: Der assemblierte Chip kann

nun mit dem Auslesesystem kombiniert werden, um Zytokine als Zielmoleküle in der PoC-BoSens-Plattform zu analysieren. Zytokine bilden eine vielfältige Gruppe von Eiweißen, die eine wichtige Rolle sowohl bei Krankheitserregern von Tuberkulose und Q-Fieber als auch im Immunsystem spielen. So steuern und koordinieren sie die Abwehr von Krankheitserregern und sind deshalb mitverantwortlich dafür, dass eine Immunreaktion erfolgreich abläuft. Weitere Anwendungen könnten dem Nachweis von Antikörpern dienen, die bei Zöliakie und anderen Krankheiten relevant sind, bei denen schnelle Diagnose- und Überwachungstests unerlässlich sind. Ein hoch qualifiziertes multidisziplinäres Konsortium arbeitet weiterhin an den Ergebnissen des Projektes, um weitere Fortschritte für die Diagnostik zu liefern. ■

## Autor:

Susann Thoma,  
Fraunhofer-Institut für Zuverlässigkeit  
und Mikrointegration IZM, Berlin  
[www.izm.fraunhofer.de](http://www.izm.fraunhofer.de)



Optofluidische Kartusche zur Zytokin-Erkennung

Foto: Fraunhofer IZM, Volker Mai

# Vermeidung von Ansteckung in Krankenhäusern

PCR-Schnelltests zur Vermeidung der Transmission von Krankheitserregern im Krankenhaus

■ Zur Vermeidung von Ansteckung setzen Krankenhäuser heute vor allem darauf, potentielle Risiko-Patienten aus der Notaufnahme einige Tage zu isolieren, bis die Ergebnisse zeit- und ressourcenintensiver kultureller Tests vorliegen. Allerdings nimmt die Zahl und damit die Verfügbarkeit von Krankenhausbetten in den letzten Jahren immer weiter ab, wodurch eine vorbeugende Isolierung in größerem Rahmen praktisch nicht möglich ist. Darüber hinaus verursacht die Versorgung zusätzlicher Isolationspatienten erhebliche finanzielle Kosten, beansprucht die Arbeitszeit von Personal und führt häufig zur Sperrung von Betten, die für andere Patienten möglicherweise dringend benötigt werden.

Schnell verfügbare Testergebnisse, z.B. durch Nutzung von POCT-Systemen, ermöglichen ein „one-hand-processing“ infektiologischer Risikopatienten, d.h., das aufnehmende Team stellt eine Diagnose und verlegt den Patienten mit einer bereits ausgearbeiteten Lösungsstrategie auf die Bettenstation. Durch wiederkehrende „Treffer“ beim Screening bleibt die Aufmerksamkeit der Aufnahmeteams auf einem hohen Niveau, Fehler durch komplexe „Wenn-dann“-Verlegungsaufträge werden minimiert, die richtige Strategie kann nur Stunden nach erfolgter Patientenaufnahme auf den Weg gebracht werden. Strategiewechsel kommen praktisch nur i.S. einer Deeskalation vor, was die Adhärenz zu Hygienemaßnahmen stark begünstigt. Das Ergebnis kultureller Testverfahren erreicht die Behandlungsteams dagegen erst Tage nach Patientenaufnahme, nicht selten erst kurz vor der Entlassung. Adäquate Maßnahmen können erst stark zeitverzögert begonnen werden, möglicherweise müssen Patienten, die bislang nur nach üblichen Hygienestandards behandelt worden sind, nach Tagen „plötzlich“ streng isoliert werden, die Akzeptanz und Sinnhaftigkeit solcher Manöver ist kaum vermittelbar.

## Früherkennung durch diagnostische Schnelltests

Immer mehr Krankenhäuser haben inzwischen erkannt, dass Früherkennung durch diagnostische Schnelltests eine wichtige Strategie bildet, um die Ausbreitung übertragbarer Erreger zu kontrollieren und die Notwendigkeit einer nicht zielgerichteten Schutzisolierung

von Patienten zu verringern. Das Klinikum Heidenheim ist ein Verfechter dieser Strategie, bei der, neben einer zeitintensiven kulturellen Diagnostik, PCR-Schnelltests vorgeschaltet wurden. Im Jahr 2010 begann das Klinikum Heidenheim in Zusammenarbeit mit der Firma Cepheid die Entwicklung eines PCR-Schnelltestprogramms insbesondere bei den Patienten, die in der Notaufnahme vorstellig wurden. Hier galt es nach Anamnese und/oder erhöhtem Risiko auf eine übertragbare Erkrankung, auf Grundlage von festgelegten Scores, eine schnelle Entscheidung bezüglich normaler Unterbringung, oder aber einer erforderlicher Schutzisolierung zu treffen. Im Rahmen dieses Projekts wurde das GeneXpert-Infinity-48s-System zur Durchführung PCR-basierter Real-Time-Tests auf häufig auftretende virale und bakterielle Erreger, darunter MRSA, SARS-CoV-2, Influenza, M. tuberculosis und C. difficile, eingeführt. Während es zuvor durchschnittlich 3,5 Tage dauerte, bis die Ergebnisse kultureller Tests vom externen Labor vorlagen, können mit dem GeneXpert-

Infinity-48s-System mehrere Proben parallel vor Ort getestet und eindeutige Ergebnisse innerhalb von weniger als zwei Stunden gewonnen werden.

## Optimiertes Patientenmanagement in der Notaufnahme

Diese drastische Verkürzung der Durchlaufzeiten erlaubte ein optimiertes Patientenmanagement in der Notaufnahme und die Freisetzung wertvoller Betten und Personal auf den Stationen. Darüber hinaus liegt die Diagnostikkette nun in der Verantwortung eines einzigen Arztes, der sofort nach Erhalt der Ergebnisse einen endgültigen Behandlungsplan erstellen kann. Dieser Plan kann problemlos weitergegeben werden, wenn ein neues Team den Patienten übernimmt, sobald dieser in eine andere Abteilung verlegt oder entlassen wird. Dies ermöglicht eine insgesamt bessere Qualität der Patientenversorgung. Ein weiterer Vorteil der Diagnostik mittels PCR-Schnelltests besteht darin, dass das Infektionsschutzprogramm des Klinikums Heidenheim

nun viel früher umgesetzt werden kann, sodass eine mögliche Transmission sofort nach Einlieferung des Patienten ins Krankenhaus minimiert wird, nicht erst nach einem Zeitraum von mehreren Tagen.

Die Umstellung von der Kultur zu PCR-Schnelltests hat es dem Klinikum Heidenheim ermöglicht, ein straffes Patientenmanagement mit klaren Richtlinien für die Diagnostik und Prävention von Infektionskrankheiten aufzubauen. Der ganzheitliche, patientenzentrierte Ansatz im Klinikum Heidenheim ist für ein Krankenhaus dieser Größe nahezu einzigartig in Deutschland und Ausdruck für das Bestreben des Krankenhauses, durch gezielte Molekular Diagnostik die Sicherheit von Patienten und Ärzten zu verbessern. Das Team am Klinikum Heidenheim ist überzeugt, dass dieses Engagement in Kombination mit Spitzentechnologien wie dem GeneXpert-Infinity-48s-System es ermöglicht, die Übertragung gefährlicher Krankheitserreger im Klinikum deutlich zu minimieren. Zudem ist dies ein wichtiger Hebel, um im Falle von



**Cepheid.**  
A better way.

**Tauschen Sie Bildschirm gegen Kongressbändchen und besuchen Sie uns live an unserem Stand #15**

5. Münchner Point-of-Care Testing Symposium (POCT)  
27. – 29. September 2022, München

**Cepheid Satellite Symposium**  
28. September | 16.25 Uhr | Hörsaal A

**Speaker: Hans Eberhardt**  
Leitung Infektionsstation,  
Klinikum Heidenheim

„Die Aufgabenstellungen für zielführende, vor allem nachhaltige Infektionspräventions-Strategien sind sehr zahlreich und komplex. Unter dem Motto ‚der Heidenheimer Weg‘ stellen wir uns proaktiv im Rahmen des MRE-Netzwerks Heidenheim diesen Herausforderungen seit über zehn Jahren. Ziel ist ein bestmöglicher Schutz: von Patienten und deren persönlichem Umfeld, dem im Gesundheitswesen tätigen Personal, letztlich der ganzen Bevölkerung in unserer Region“, sagt Hans Eberhardt, Stationsleiter der Infektiologie am Klinikum Heidenheim.



Hans Eberhardt (r.), Stationsleiter der Infektiologie, und Dr. Martin Grünewald (l.), Chefarzt der Medizinischen Klinik I am Klinikum Heidenheim, arbeiten gemeinsam mit einem Team von Präventionsstrategen daran, Infektionen vorzeitig einzudämmen und zu bekämpfen.



jederzeit möglichen Ausbruchsereignissen, gleich zu Beginn deeskalierend zu agieren. Ganz abgesehen von pandemischen Ereignissen, wie die aktuell grassierende SARS-CoV-2 Pandemie. Hier wäre ohne POCT-Systeme eine zielgerichtete und nachhaltige Präventions-Strategie schlicht unmöglich gewesen.

■

Cepheid GmbH, Krefeld  
www.cepheid.com

# Sicherer Transport von Patientenproben

Ohne konforme Versandtaschen könnten Labore einpacken.

■ Laut Statistik beruhen 60 bis 70 % aller Therapieentscheidungen auf den Ergebnissen labormedizinischer Analysen. Der Weg ins Labor liegt dabei häufig unter der Wahrnehmungsschwelle der Verantwortlichen – und das, obwohl Labordienstleistungen auch für Kliniken mehr und mehr ausgelagert werden und Haftungsfragen im Raum stehen. Das baden-württembergische Familienunternehmen Debatin zählt zu den Marktführern im Bereich Fertigung und Vertrieb individueller Verpackungen für biologische Proben. Debatin-Geschäftsführer Thomas Rose erläutert, welchen Herausforderungen sich das Traditionsunternehmen stellen muss.

**M&K: Debatin hat eine lange Tradition. Bitte stellen Sie das Familienunternehmen und seine Unternehmensphilosophie kurz vor.**

**Thomas Rose:** Debatin feiert 2023 100. Geburtstag – so alt wird ein Unternehmen nur mit einer hohen Bereitschaft zur Transformation. Debatin war einmal ein papierverarbeitendes Unternehmen in einer Stadt mit einer Justizvollzugsanstalt. Dort wurden auch die berühmten Tüten geklebt. Heute spielt Papier für uns eine untergeordnete Rolle. Wir sind ein kunststoffverarbeitendes Unternehmen – eines, das frühzeitig verstanden hat, dass das ohne eine funktionierende Kreislaufwirtschaft auf dem Verpackungsmarkt gar nicht geht. Wir haben Erfolgsgeschichten geschrieben – und hinter uns gelassen. Darunter die, dass wir bei der Einführung des Euro die Sicher-



Debatin-Geschäftsführer Thomas Rose

Foto: Simone Staron

heitstaschen für das Einsammeln der D-Mark geliefert haben. Als wir 2019 unser Unternehmen durch den Zukauf der Firma L.E.S.S., einem französischen Spezialisten für Medical-Verpackungen, erweitert haben, betreten wir Neuland. Dass wir das im Sturmschritt würden erobern müssen, war auch ein Effekt der Coronapandemie. Aber es ist uns gelungen – weil wir veränderungswillig sind. Und weil wir ein paar Grundkoordinaten beherrschen – zum Beispiel zum Thema Sicherheit. Sonst können Sie bspw. für eine Bundesbank nicht arbeiten – und für Labore eben auch nicht. Das sieht übrigens der britische NHS auch so: Mit unseren „Patient Valuable Bags“ und den „Washing Bags“ hat er sich für eine zuverlässige und nachhaltige Lösung entschieden, um Wertgegenstände und Wäsche von Patienten manipulationssicher zu verwahren. Kurzum: Innovationskraft, Mut

zur Veränderung, aber sicherlich auch Glück bestimmten die Debatin-Historie. Werteorientierung und das Erkennen, dass Nachhaltigkeit der Game Changer ist und sein muss, prägen unsere Philosophie.

**Verpackung und Versand diagnostischer und medizinischer Proben sind ohne die Einhaltung bestimmter Vorgaben nicht möglich. Entscheidend ist das Gefährdungspotential der Probe. Welche Gefahrgutkategorien decken die Debatin-Produkte ab und was empfehlen Sie Ihren Kunden?**

**Rose:** Unsere Debamed-Produkte sind geeignet für die Gefahrgutkategorien A und B. Das sind biologische Proben, von denen vermutlich eine Gefahr für Mensch und Tier ausgeht. Die Vorschriften zu deren Transport sind auf europäischer Ebene geregelt in der ADR, dem Europäischen Übereinkommen zur internationalen Beförderung gefährlicher Güter auf der Straße. Die ADR-Vorschriften sind schwer verdaulich – wie das für so viele Vorschriften zutrifft. Deshalb sehen wir es als Teil der Lösung, die wir für die Herausforderung „Transport“ anbieten, dass wir den Anwendern unserer Produkte in der Umsetzung dieser Vorschriften zur Seite stehen. Wir erklären in Webcasts, haben ein Whitepaper verfasst und stellen unser Know-how und unsere Experten zur Verfügung. Versandtaschen können Sie überall kaufen. Das Wissen um deren Einsatz, die Sicherheit, das Richtige zu tun, braucht Kenntnis, Expertise und eine Transferleistung von beidem – hier unterscheiden wir uns von unseren Marktbegleitern.

**Welche Verpackungsmaterialien kommen zum Einsatz und welche speziellen Lösungen gibt es für unterschiedliche Transportmittel?**

**Rose:** Grundsätzlich besteht eine konforme Verpackung aus drei Bestandteilen: Das Primärgefäß, dann ein auslaufsicherer Beutel, evtl. mit Absorber, wenn die Probe flüssig ist, und eine starre Außenverpackung. Werden Proben mit einem Flugzeug transportiert, gelten IATA-Regelungen und unsere Medical Bags müssen einem definierten Innendruck ohne Verlust von Füllgut im Flugzeug standhalten. Wir decken mit unserem Sortiment alle Arten von Transport diagnostischer Proben ab. Was uns von unseren Mitbewerbern unterscheidet, ist unser Bestreben, den gesamten Logistik-Prozess zu verstehen

und innovative und bessere Lösungen zu dessen Erfüllung anzubieten. So haben wir für ein Labor in Paris einen speziellen Rucksack entwickelt, der den Probentransport in der Großstadt via Fahrrad oder Scooter erlaubt. Das ist schneller, umweltfreundlicher und damit zeitgemäßer. Ein Fahrradkurier kann mit einer riesigen Kunststoffbox als starrer Außenverpackung eben nur wenig anfangen.

**Labore und Krankenhäuser wollen und müssen nachhaltiger werden. Welche Lösungen hat Debatin für diese Thematik?**

**Rose:** Wir haben einen sehr radikalen Ansatz und stellen deshalb, Stand heute, alle unsere Produkte klimaneutral. Das ist sozusagen der einfache erste Schritt in Sachen Nachhaltigkeit. Debatin gehört aber auch zur Deriba Group. Damit sind wir Teil eines intelligenten Unternehmensnetzwerks, das uns z. B. den Zugriff auf Kunststoffolie aus PCR-Material „Made in Germany“ erlaubt und in dem wir zumindest den Versuch unternehmen, für bestimmte Produkte ein Closed Loop Recycling hinzukriegen. Wir haben in unserem Nachhaltigkeitsbericht sehr offen kommuniziert, wie wir uns der Erfüllung der Social Development Goals der Vereinten Nationen stellen, und sind uns sicher, dass wir als Überzeugungstäter zu einem recht frühen Zeitpunkt die richtigen Schritte in eine nachhaltige Zukunft eingeleitet haben. ■■

**Autor:**

Dr. Jutta Jessen, Weinheim

## Zur Person

**Thomas Rose** (54) ist Betriebswirt, seit 2013 im Unternehmen und Geschäftsführer der Anton Debatin GmbH in Bruchsal und der Deriba Group GmbH. Er arbeitet seit mehr als 20 Jahren in der Verpackungsbranche und ist spezialisiert auf die Themen transportsichere Verpackungen und Nachhaltigkeit im Mittelstand. 2019 gliederte Debatin das französische Unternehmen L.E.S.S. ein und betrat damit den Markt für Verpackungslösungen zum Transport medizinischer Proben. L.E.S.S. ist seit Jahren einer der international wichtigen Akteure bezüglich Know-how und Materialkompetenz in der nachhaltigen Laborlogistik.



# Ein Bild sagt mehr als tausend Spektren

## Massenspektrometrische Bildgebung von Lipiden

■ Dies könnte die Abwandlung eines bekannten Sprichwortes sein, wenn man sich mit bildgebender Massenspektrometrie (MSI: mass spectrometry imaging) beschäftigt. Bei MSI-Experimenten werden nämlich die Informationen Tausender Massenspektren zu Pixeln von Bildern zusammengeführt und so Verteilungskarten aller mittels Massenspektrometrie detektierten Stoffe erstellt. Auf diese Weise kann die Verteilung unzähliger Biomoleküle in Zellen oder Gewebeschnitten ohne Einsatz chemischer Sonden dargestellt werden. Das macht MSI zu einem vielversprechenden diagnostischen Werkzeug für biochemische und medizinische Forschung sowie zur Krankheitsdiagnose und pathologischer Gewebecharakterisierung.

Es gibt eine Vielzahl von MSI-Verfahren zur Erzeugung solcher Bilder. Meist wird eine Probe Punkt für Punkt mit einem energiereichen Partikel- oder Lichtstrahl abgetastet und dort die Probenmoleküle desorbiert, ionisiert und per Massenspektrometrie (MS) analysiert. (Abb. 1) Jedes Massenspektrum enthält somit Informationen über das Masse-zu-Ladungsverhältnis ( $m/z$ ) der detektierten Ionen, die zugehörigen Intensitäten ( $I$ ) sowie den Ort auf der Probe, von dem das analysierte Probenmaterial stammt ( $x, y$ ). Um nun von den Daten zu einem Bild zu gelangen, wird ein  $m/z$ -Kanal ausgewählt, die

massenspektrometrischen Intensitäten einer Farbskala zugeordnet und für jeden Bildpunkt (Pixel) des vermessenen Probenbereichs dargestellt. Dies kann nicht nur für ein, sondern für alle  $m/z$ -Signale erfolgen. Die Bilder mehrerer Signale können schlussendlich auch überlagert werden, um beispielweise Rot-Grün-Blau (RGB)-Verteilungen zu generieren (Abb. 2). Insbesondere zur Untersuchung biologischer Proben stellt die MSI eine Ergänzung zur Mikroskopie dar, weil MSI-Bilder zwar eine geringere Auflösung (typischerweise 1–20  $\mu\text{m}$  pro Pixel) als optische Bilder haben, dafür aber jeder Pixel molekulare Informationen bereithält. Eine der gängigsten MSI-Methoden beruht auf der Matrix-unterstützten Laser-Desorption/Ionisation (MALDI: matrix-assisted laser desorption/ionization). Bei der MALDI-MSI wird eine Probe zunächst mit einer Hilfssubstanz, der Matrix, beschichtet und anschließend mit einem fokussierten Laserstrahl Probenmaterial und Matrix verdampft. Die zumeist kristalline Matrix dient zum einen zur Absorption des Laserlichts und zum anderen zur Dissipation der eingetragenen Energie, um verdampfte Analyte intakt in die Gasphase zu überführen. Hinzu kommt häufig noch die Fähigkeit der Matrix, die Ionisation der verdampften Substanzen maßgeblich zu unterstützen und so die analytische Sensitivität im Vergleich zu Experimen-

ten ohne Matrix zu erhöhen. Durch die mikrometeregenaue Fokussierbarkeit eines Lasers erreicht MALDI-MSI heutzutage subzelluläre Auflösung und ist als sanfte Ionisierungsmethode besonders geeignet für Biomoleküle, die bei anderen Verfahren fragmentiert würden. Lokalisierung von Biomolekülen wie Lipiden mittels MSI kann deren Rollen in biochemischen Vorgängen beleuchten und Biomarker aufdecken, die eine Krankheitsdiagnose ermöglichen.

### Lipidstrukturaufklärung

Obwohl Lipide verglichen mit anderen Biomolekülen wie Proteinen (Massen  $> 10.000$  Da) kleine Molekülmassen besitzen (meist  $< 1.000$  Da), ist deren Struktur komplex und unterscheidet sich häufig nur in einem Strukturmerkmal. Eine der insgesamt acht Lipidkategorien bilden die Glycerophospholipide (GP), die den Hauptbestandteil biologischer Zellmembranen bilden. Deren Grundgerüst ist das Glycerol. Daran binden häufig zwei langkettige Carbonsäuren (Fettsäuren) und eine Phosphatgruppe (Kopfgruppe) mittels derer GP wiederum in Subklassen unterteilt werden. Anhand der Kopfgruppe klassifiziert man die Verbindungen als beispielsweise Phosphatidylcholine (PC) oder Phosphatidylethanolamine (PE). Die Struktureigenschaften der Fettsäuren sind die Länge (Anzahl Kohlenstoff-

atome) der Kette, die Anzahl an C=C-Doppelbindungen (DB) darin sowie deren Geometrie (trans/cis oder E/Z) und Position (z. B. omega-3, -6, oder -9). Mit der Kopfgruppen- und Fettsäureposition am Grundgerüst ergeben sich insgesamt sieben Strukturmerkmale, die ein GP charakterisieren und sich entsprechend unterscheiden können. Einige Unterschiede mögen unbedeutend wirken, aber da biologische Prozesse zumeist selektiv und spezifisch ablaufen, können geringfügige strukturelle Änderungen große biologische Wirkung entfalten. Folglich kann die präzise Lipidstrukturaufklärung helfen, biochemische Zusammenhänge zu verstehen, indem beispielsweise Differenzen zwischen gesunden und kranken Organismen auf strukturelle Lipidänderungen und somit auf einen geänderten Metabolismus zurückgeführt werden. Ist ein Stoff ausschließlich in Proben kranker Organismen vorhanden oder darin anders verteilt als in gesundem Gewebe, kann der Stoff als Biomarker angesehen werden. Gleichzeitig können diese charakteristischen Lipide entweder eine aktive Rolle im Krankheitsbild spielen oder Produkt krankheitsspezifischer Prozesse sein.

### Matrixmaterialien-Identifikation

MALDI-MSI kann molekularen Unterschiede in Proben vor allem gut für Lipide aufzeigen. Neben dem instrumentellen Aufbau nimmt aber vor allem die Wahl der Matrix einen bedeutsamen Einfluss auf den Erfolg der Experimente. Die Matrix muss nämlich in der Lage sein, Lipide, die präferenziell im negativen Ionenmodus detektiert werden, genauso zu detektieren wie im positiven Ionenmodus. Im Falle sehr schwer ionisierbarer Spezies können zusätzlich reaktive Matrizen genutzt werden, die mit den Probenmolekülen reagieren und so die Ionenausbeute erhöhen. Ziel der Forschung ist die Identifikation von Matrixmaterialien, die die genannten Eigenschaften vereinen. Aus einer Vielzahl an möglichen Substanzen haben sich Benzophenon-Derivate und im besonderen Benzoylpyridin als besonders vielversprechende Matrizen herausgestellt. Grund dafür ist die vielseitige Einsetzbarkeit der Verbindung, wie in Abb. 2 verdeutlicht. In der Abbildung sind drei positive (links) und drei negative (rechts)  $m/z$ -Kanäle überlagert. Dies verdeutlicht die Fähigkeit der Matrix, Lipide unterschiedlicher Polarität und funktioneller Gruppen mit einer Probenvorbereitung zu erfassen. Zu-

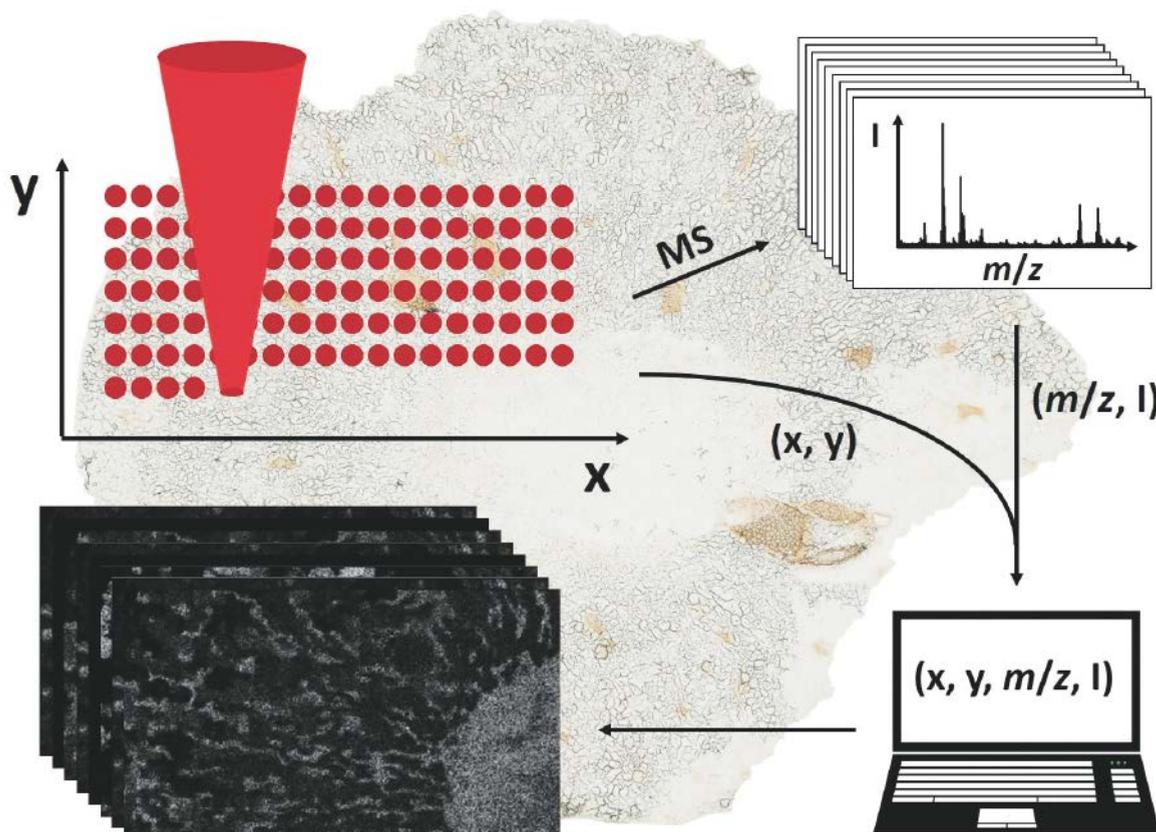


Abb. 1: Schematischer Ablauf der bildgebenden Massenspektrometrie mittels Matrix-unterstützter Laser-Desorption/Ionisation

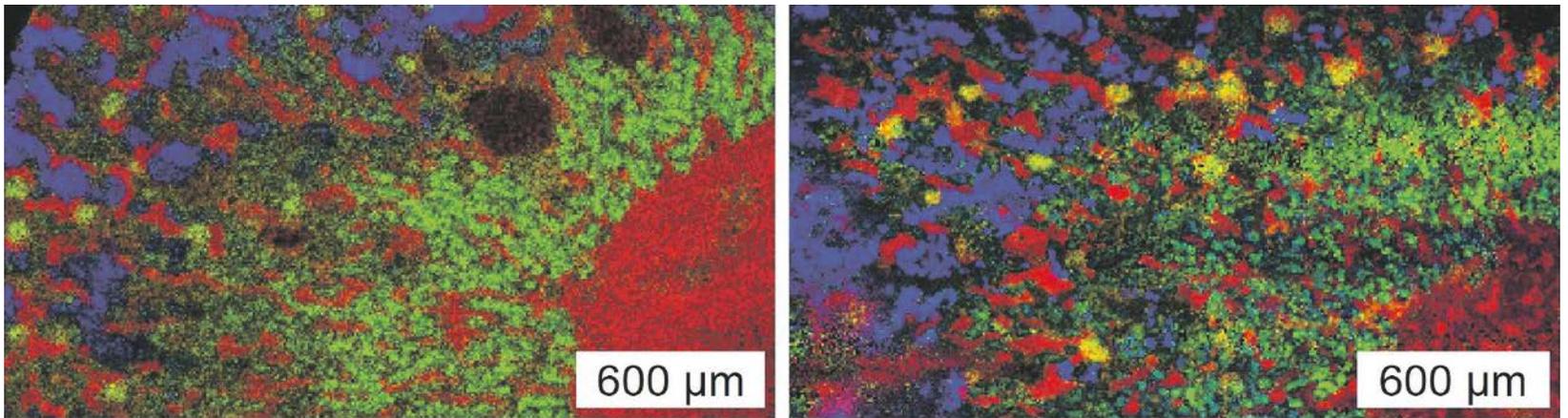


Abb. 2: Links: positive Ionen (protoniert) von PC 34:1 (rot), Sphingomyelin 34:1 (grün), PC O-38:6 (blau). Rechts: negative Ionen (deprotoniert) von Phosphatidylsäure 36:1 (rot), Monoglycosylceramide 30:1 (grün), Sulfatide 42:2 (blau). Mit Erlaubnis von Referenz Wäldchen, F.; Mohr, F.; Wagner, A. H.; Heiles, S. Multifunctional Reactive MALDI Matrix Enabling High-Lateral Resolution Dual Polarity MS Imaging and Lipid C-C Position-Resolved MS2 Imaging. *Anal. Chem.* 2020, 92 (20), 14130–14138 adaptiert.

Foto: 2020 American Chemical Society

sätzlich lassen so hochaufgelöste MSI-Bilder (7 µm Pixelgröße) Rückschlüsse auf histologische Strukturen zu. So sind etwa in den beiden Bildern Nierenmark und -kanäle (rot), Glomeruli und Nierenmarkzwischenräume (grün) und die Nierenrinde (blau) anhand von charakteristischen Lipiden zu identifizieren. Das bedeutet, histologische Strukturen können direkt mit molekularen Bestandteilen in Verbindung gebracht werden. Zusätzlich deckt die Matrix einen großen Teil der enthaltenen Lipide in diesen Experimenten ab.

### Lipidom-Analyse

Je genauer die chemische Struktur eines Stoffs bekannt ist, desto eher können Rückschlüsse auf die biochemische Bedeutung der Verbindung gezogen werden. Die Fachdisziplin Lipidomik hat das Ziel, die Gesamtheit der Lipide einer Probe – das Lipidom – so genau wie möglich zu charakterisieren. Allerdings werden mit den dabei üblichen massenspektrometrischen Verfahren bisher nicht alle Strukturmerkmale erfasst. Zuweilen werden in der Lipidom-Analyse häufig An- und Abreicherungen nur für ganze Klassen (wie PC und PE) oder den Lipiden zugeordneten m/z-Signalen mit zugehö-

ger Summenformel untersucht. Dieser Informationsgehalt kann mit akkurat gemessenen und Abgleich mit theoretischen m/z-Werten erreicht werden. Hier werden meist die Anzahl der Kohlenstoffatome und DB beider Fettsäuren summiert, sodass ein PC mit zwei Ölsäureresten (18 Kohlenstoffe, eine DB) als PC 36:2 erfasst wird. Um allerdings den Einfluss von krankhaften Gewebeänderungen auf Lipidstrukturen und vorkommende Lipid-Isomere, Lipide gleicher Summenformel, aber veränderter chemischer Struktur, erfassen zu können, sind weiterführende Experimente notwendig. Zur Isomerenanalyse bedient man sich deshalb der Tandem-MS (MS2), bei der ausgewählte Ionen in der Gasphase fragmentiert werden. Die detektierten Fragmentenmassen geben Strukturhinweise auf die ausgewählten Vorläuferionen. Die gängigste Fragmentierungsmethode ist die stoßinduzierte Dissoziation (CID: collision-induced dissociation). Dabei werden Ionen mit bestimmten m/z-Verhältnissen von anderen isoliert und durch Stöße mit neutralen Gasteilchen energetisch angeregt, um schlussendlich struktursensitive Fragmente zu erhalten. Häufig werden bei CID die fragilsten Bindungen gebrochen, zu denen DBs in der Regel nicht zählen.

Viele Lösungsansätze wurden hierzu in den letzten Jahren präsentiert, die entweder andere Fragmentierungsmethoden wie UV-Fotodissoziation anwenden, oder die DB zu Bindungen chemisch verändern. Durch Ansätze wie beispielsweise der Ozonolyse oder der Paternò-Büchi (PB)-Reaktion konnten in MSI-Studien laterale Verteilungen der DB-Positions-isomere von Lipiden abgebildet werden. Während die DB-Lokalisierung über Ozonolyse oder UVPD instrumenteller Veränderungen am Massenspektrometer bedürfen, muss bei Derivatisierungsansätzen auf Gewebe ein zusätzlicher Probenvorbereitungsschritt durchgeführt werden.

### Multifunktionale Matrix

Anderes ist es mit der multifunktionalen Matrix. Die Benzoylpyridin-Matrix dient nämlich nicht nur zur Desorption/Ionisation von Lipiden im positiven oder negativen Ionenmodus, sondern erlaubt auch die chemische Derivatisierung von Lipiden. Durch Bestrahlung der matrixbeschichteten Probe mit dem MALDI-Laser wird eine fotochemische PB-Reaktion ausgelöst, bei der eine Lipid-DB mit der matrixeigenen Carbonylgruppe (C=O) reagiert. Dabei entstehen gespannte viergliedri-

ge Ringe (Oxetane), die wiederum per CID fragmentiert werden können. Die PB-Reaktion findet daher automatisch während einer MALDI-MSI-Messung statt und ermöglicht eine Aktivierung der entstandenen Lipide mittels CID. Beispielhaft ist der Vorteil des Verfahrens in Abb. 3 für Maus-Pankreasgewebe demonstriert. Durch MALDI-MSI und Fragmentierung ausgewählter PB-Reaktionsprodukte entstehen Fragmentationen, die für DB-Isomere charakteristisch sind und deren Verteilung nun örtlich verfolgt werden kann. Auf diese Weise konnten beispielsweise in Langerhans-Inseln die Anreicherung (omega-9) und Verminderung (omega-7) von DB-Positions-isomeren festgestellt werden (Abb. 3). Dies deutet auf eine enzymatische Anreicherung ausgewählter Lipid-DB-Isomere hin und offenbart die komplexen örtlichen Abläufe des Lipidmetabolismus die mit anderen bildgebenden Verfahren nicht zugänglich sind.

Weder der Lipidomik noch der bildgebenden Massenspektrometrie mangelt es an Problemstellungen und Herausforderungen, denen es zu begegnen gilt. Trotzdem erhalten beide an mancher Stelle schon Einzug in die Routineanalytik. Durch die oben genannten Entwicklungen und durch Fortschritte der Instrumentierung, Messmethodik, auch der (automatisierten) Datenauswertung und neuer Matrices eröffnen sich immer neue analytische Möglichkeiten. Dadurch werden bestehende Methoden vereinfacht, wodurch sie sich qualifizieren, auch durch ungeschultes Laborpersonal in groß angelegten Studien beispielweise zum geänderten Lipidmetabolismus bei Krebserkrankungen angewendet zu werden. ❖

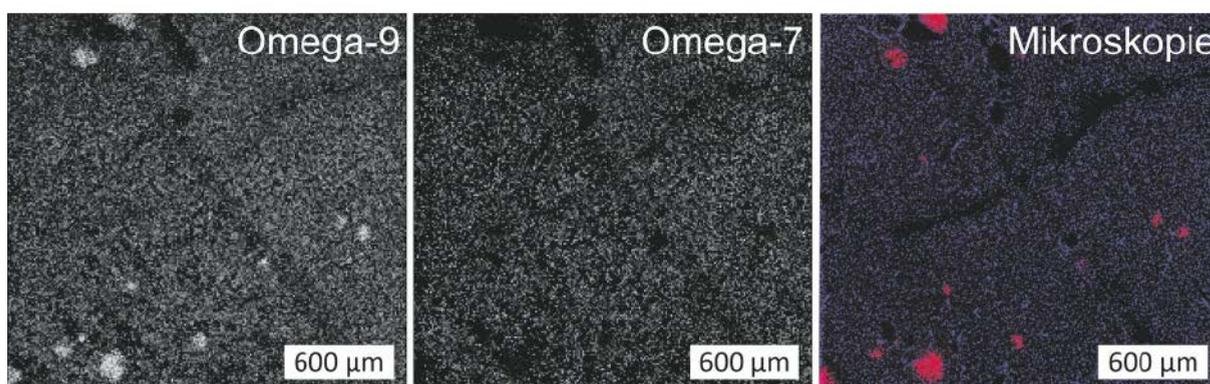


Abb. 3: MALDI-MSI Bilder der DB-Positions-isomere des PC 34:1 nach CID des PB-Reaktionsproduktes und Fluoreszenzmikroskopiebild desselben Gewebeschnitts. In dem mikroskopischen Bild sind durch Fluoreszenzmarker alle Zellkerne in Blau und die Langerhans-Inseln in Rot zu erkennen. Mit Erlaubnis von Referenz Wäldchen, F.; Mohr, F.; Wagner, A. H.; Heiles, S. Multifunctional Reactive MALDI Matrix Enabling High-Lateral Resolution Dual Polarity MS Imaging and Lipid C-C Position-Resolved MS2 Imaging. *Anal. Chem.* 2020, 92 (20), 14130–14138 adaptiert.

Foto: 2020 American Chemical Society.

### Autoren:

Dr. Sven Heiles und Fabian Wäldchen, Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Justus-Liebig-Universität Gießen, www.uni-giessen.de

# Pilzinfektion bei kritisch kranken Patienten

*Pilz-Sepsis: Biomarker ist keine Entscheidungshilfe für frühe Therapie.*

Die CandiSep-Studie des Universitätsklinikums Jena testete (1,3)- $\beta$ -D-Glukan als Marker für eine Pilzinfektion bei kritisch kranken Patienten. Die daran ausgerichtete antimykotische Behandlung brachte keinen Vorteil für die Patienten. Weil die moderne Medizin die Behandlung schwerst kranker und auch stark immungeschwächter Menschen ermöglicht, treten auf den Intensivstationen mit zunehmender Häufigkeit schwere Pilzinfektionen auf. Aufgrund ihrer Abwehrschwäche und der häufig erforderlichen starken Antibiotikatherapie sind Sepsispatienten auf der Intensivstation besonders anfällig für Infektionen mit dem Hefepilz *Candida*, der für Gesunde harmlos ist. Je später die Behandlung mit einem Anti-Pilz-Medikament beginnt, desto größer ist die Sterblichkeit bei einer Pilz-Sepsis, die bis zu 80% beträgt. Besonders problematisch ist, dass der klassische mikrobiologische Nachweis von *Candida* im Blut nur in der Hälfte aller Fälle gelingt und mehrere Tage in Anspruch nimmt.

Aktuelle Leitlinien empfehlen deshalb eine frühe präventive Behandlung mit Antimykotika bei kritisch kranken Patienten mit einem hohen Risiko für schwere *Candida*-Infektionen. „Allerdings lässt sich dieses Risiko nur schwer einschätzen – es setzt sich aus weit über 20 Faktoren zusammen und quasi bei allen Intensivpatienten liegen mehrere vor“, so der Jenaer Intensivmediziner Dr. Daniel Thomas-Rüddel. Die Gabe der Antipilzmedikamente, ohne dass eine Pilzinfektion vorliegt, stellt aber eine unnötige Belastung für die schwerst kranken Patienten dar und verursacht zusätzliche Kosten. Auch besteht die Gefahr von Resistenzentwick-



**CandiSep-Studie der Uniklinik Jena: Die Biomarker-Blutdiagnostik für eine invasive Pilzinfektion bei Sepsispatienten führt zu einer vermehrten antimykotischen Therapie, aber nicht zu einem besseren Überleben.**

Foto: Inka Rodigast, Universitätsklinikum Jena

lungen, zumal nur wenige antimykotische Wirkstoffklassen verfügbar sind.

## (1,3)- $\beta$ -D-Glukan als Biomarker

Im Blut von Patienten mit schweren *Candida*-Infektionen lässt sich (1,3)- $\beta$ -D-Glukan nachweisen, ein wichtiger Bestandteil der Zellwand von *Candida*, aber auch von anderen Pilzarten. Es gibt dafür einen standardisierten Test, der positiv ausfällt, oftmals schon Tage, bevor ein mikrobiologischer Pilznachweis gelingt. „Mit der CandiSep-Studie wollten wir testen, ob wir anhand dieses Biomarkers diejenigen Sepsispatienten erkennen können, die eine antimykotische Therapie benötigen, und ob wir durch diese individuellere Behandlung das Überleben der Patienten verbessern können“, beschreibt Priv.-Doz. Dr. Frank Bloos das Ziel des Projektes, das im Rahmen des Centers for Sepsis Control and Care vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert

wurde. Insgesamt 18 Intensivstationen in Deutschland nahmen an der multizentrischen randomisierten Studie teil und schlossen 339 Intensivpatienten mit neu aufgetretener schwerer Sepsis ein, bei denen Risikofaktoren für eine invasive *Candida*-Infektion wie künstliche Ernährung, große bauchchirurgische Eingriffe, vorbestehende Antibiotika-Therapie oder Nierenersatzverfahren vorlagen. Die Patienten wurden zufällig in Kontroll- und Interventionsgruppe aufgeteilt. Von allen Patienten wurden Blutkulturen zur mikrobiologischen Diagnostik einer invasiven Pilzinfektion angelegt. In der Interventionsgruppe wurde zudem beim Einschluss und einen Tag darauf der Biomarker bestimmt, bei einem positiven Ergebnis begann sofort die antimykotische Therapie, die beim Vorliegen des Blutkultur-Ergebnisses gegebenenfalls angepasst wurde. Bei den Patienten der Kontrollgruppe richtete sich die Antipilzbehandlung nur nach der Blutkultur. Insgesamt

wurde 96 Stunden nach Aufnahme in die Studie für 14% aller Patienten eine *Candida*-Infektion mikrobiologisch nachgewiesen.

Danach erhielten die Patienten der Biomarkergruppe wesentlich früher und häufiger eine antimykotische Therapie. Fast die Hälfte der Patienten dieser Gruppe wurde innerhalb von einem Tag so behandelt. In der Kontrollgruppe erhielten etwa 25% ein Antimykotikum, das im Mittel erst nach vier Tagen gegeben wurde. Von dieser vermehrten Antipilzbehandlung konnten die Patienten der Biomarkergruppe jedoch nicht profitieren – in beiden Gruppen verstarben mehr als 30% innerhalb von vier Wochen. Diese hohe Sterblichkeit ist leider üblich in dieser schweren Erkrankung. „Die erweiterte Diagnostik führte also zu einem erhöhten und früheren Einsatz von Medikamenten ohne Nutzen für die Patienten“, fasst Bloos zusammen. „Allerdings ist das Ergebnis mit Vorsicht zu genießen. Trotz der Auswahl von Risikopatienten liegt der Anteil mit invasiver Pilzinfektion erstaunlich niedrig. Zudem erwies sich der Biomarkertest als weniger verlässlich im Vergleich zu Vorstudien, insbesondere bei bauchchirurgischen Patienten war er oft falsch positiv.“ Deshalb könnte der Biomarker bei der Behandlung von enger definierten Hochrisikopatienten oder für die Beendigung empirischer Therapien durchaus von Nutzen sein, so die Autoren. Hier sehen sie weiteren Forschungsbedarf. Die CandiSep-Studie verdeutliche, wie wichtig die Überprüfung von neuen Diagnostikansätzen im klinischen Alltag ist. ■■

| [www.uniklinikum-jena.de](http://www.uniklinikum-jena.de) |

**Ihre IT-Infrastruktur funktioniert nicht optimal?  
Dann schafft NEXUS Abhilfe!**

### Infrastruktur-Betrieb

- + Servicemanagement
- + Support
- + Betriebsführung
- + Überwachung der Betriebsbereitschaft

### Applikations-Betrieb

- + Projektleitung
- + Stammdatenpflege
- + Systemmonitoring
- + Preventive Maintenance

**Informieren Sie sich jetzt:**

Guido Hetmainczyk | Head of Sales | Mobil +49 172 311 75 69 | [guido.hetmainczyk@nexus-ag.de](mailto:guido.hetmainczyk@nexus-ag.de) | [www.nexus-swisslab.de](http://www.nexus-swisslab.de)

**nexus | ag**

# Lipidomik liefert neue Biomarker

Mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes assoziierte Lipide

Der Fettstoffwechsel spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes. Über die molekularen Zusammenhänge ist bislang jedoch wenig bekannt. Das Team um Dr. Fabian Eichelmann vom DIFE und DZD hat mithilfe der Lipidomik jene Lipide identifiziert, die statistisch mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes assoziiert sind. Zudem stellten die Wissenschaftler fest, dass eine Diät mit erhöhtem Anteil ungesättigter Fettsäuren zur Reduktion der risikoassoziierten Lipide und zur Steigerung der risikoarmen Lipide führt.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind mit rund 18 Mio. Todesfällen pro Jahr die häufigste Todesursache weltweit. Menschen mit Typ-2-Diabetes haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden. Die Zahl der Betroffenen steigt seit Jahrzehnten kontinuierlich an. Schon jetzt leben in Deutschland über 8 Mio. Menschen mit Typ-2-Diabetes. Wissenschaftlichen Prognosen zufolge werden es im Jahr 2040 rund 12 Mio. sein. Entsprechend groß ist die Notwendigkeit, Biomarker zu identifizieren, die frühzeitig auf eine Krankheitsentstehung hinweisen können, um den Ausbruch verhindern oder zumindest abmildern zu können. Bisherige Studien haben gezeigt, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes eng mit dem Fettstoffwechsel verbunden sind. Um diese Zusammenhänge auf molekularer Ebene zu entschlüsseln, nutzen Wissenschaftler seit einigen Jahren die Lipidomik. Dabei handelt es



Dr. Fabian Eichelmann, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung Molekulare Epidemiologie am DIFE

Foto: Carolin Schrandt, DIFE

sich um eine analytische Methode, die sehr detaillierte Einblicke in die Fettsäureprofile im Blutplasma ermöglicht. Anhand ihrer molekularen Struktur werden sie in zahlreiche verschiedene Lipidklassen und -arten eingeteilt.

## 69 Lipide mit Erkrankungsrisiken assoziiert

Dr. Fabian Eichelmann, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung Molekulare Epidemiologie am DIFE und Wissenschaftler des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD), untersuchte mit seinem Team die Fettsäureprofile in 2.414 Blutproben aus der EPIC-Potsdam-Studie. Die Proben wurden bereits in den 1990er Jahren entnommen und stammen unter an-

derem von Teilnehmenden, die in den Folgejahren eine Herz-Kreislauf-Erkrankung oder einen Typ-2-Diabetes entwickelt haben. Mittels Hochdurchsatz-Lipidomik bestimmten die Forschenden insgesamt 282 verschiedene Lipide, von denen 69 mit mindestens einer der beiden Erkrankungen assoziiert waren. „Ein statistischer Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen zeigte sich bei 49 Lipiden, die hauptsächlich zu den Cholesterinestern und Sphingolipiden zählten“, sagt Eichelmann. „Mit Typ-2-Diabetes waren 12 Lipide assoziiert, wobei es sich mehrheitlich um Glycerin- und Phospholipide handelte. Ein Zusammenhang mit beiden Erkrankungen ließ sich bei acht Lipiden erkennen, unter denen mehrere Monoacylglyceride hervorstachen.“ Auf molekularer Ebene stellten die Forschenden fest, dass Lipide mit höherem Risiko dazu tendierten, hauptsächlich gesättigte Fettsäuren zu enthalten, insbesondere Palmitinsäure.

## Ernährungsumstellung zeigt Wirkung

Im zweiten Teil ihrer Untersuchungen wollten die Wissenschaftler herausfinden, ob sich die risikoassoziierten Lipide durch eine veränderte Fettsäurezusammensetzung der Ernährung beeinflussen lassen. Eine 16-wöchige Interventionsstudie, die von den Kooperationspartnern an der University of Reading in England durchgeführt wurde, sollte Antworten liefern. Das Team um Julie Lovegrove rekrutierte 113 gesunde Frauen und Männer im Alter von 21 bis 60 Jahren und teilte sie zufällig in drei Gruppen ein. Die erste Gruppe erhielt eine Diät mit einem erhöhten Anteil gesättigter Fettsäuren. Für die zweite Gruppe gab es eine Diät, die reich an einfach ungesättigten Fettsäuren war. Und die dritte Gruppe bekam eine Diät mit einem hohen Anteil an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Die Diäten waren so konzipiert, dass die Gesamtenergieaufnahme in allen drei Gruppen gleich war, damit die Teilnehmenden weder Gewicht zu- noch abnahmen. Zu Beginn der Studie und vier Monate später erfolgte eine Blutabnahme, sodass die Wissenschaftler die Fettsäureprofile im Blutplasma der Teilnehmenden bestimmen und vergleichen konnten. „Wir stellten fest, dass die Diäten mit einem erhöhten Anteil ungesättigter Fettsäuren im Vergleich zur Diät mit erhöhtem Anteil gesättigter Fettsäuren

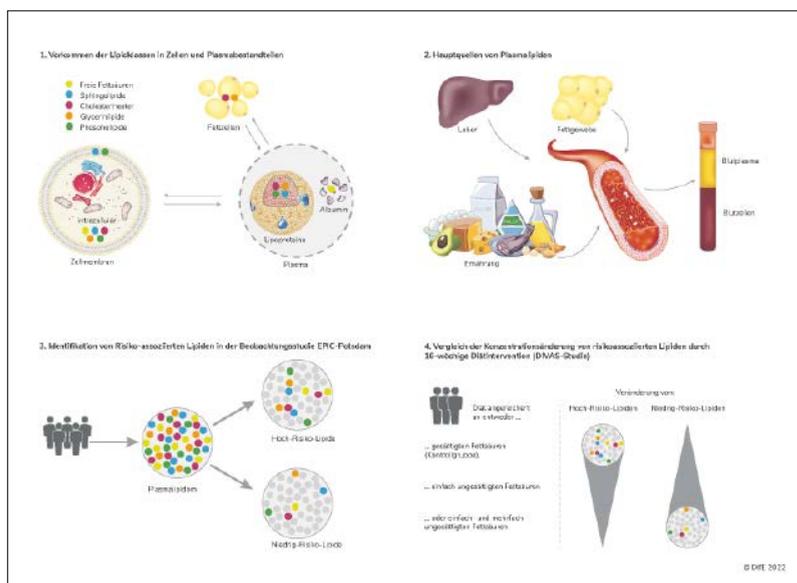
## EPIC-Potsdam-Studie

Die European-Propective-Investigation-into-Cancer-and-Nutrition (EPIC)-Potsdam-Studie ist eine bevölkerungsbasierte prospektive Kohortenstudie des DIFE. Sie ist Teil der EPIC-Studie, einer der größten Kohortenstudien der Welt, die das Ziel hat, Beziehungen zwischen Ernährung, Ernährungsstatus, Lebensstil und Umweltfaktoren sowie der Inzidenz von Krebs und anderen chronischen Krankheiten wie Typ-2-Diabetes zu untersuchen. Die ca. 27.500 Teilnehmenden der Studie wurden zwischen 1994 und 1998 rekrutiert und untersucht. Außerdem wurden sie zu ihren Ernährungsgewohnheiten und ihrem Lebensstil befragt und Blutproben entnommen. Im noch immer laufenden Nachbeobachtungszeitraum wurden die Studienteilnehmenden bislang sechsmal zu ihren Ernährungsgewohnheiten, ihrem Lebensstil und aufgetretenen Erkrankungen befragt.

für eine Verringerung der risikoassoziierten Lipide und gleichzeitig für eine Steigerung der risikoarmen Lipide sorgten“, fasst Lovegrove zusammen.

Die Ergebnisse stützen die gängige Empfehlung, dass der Austausch gesättigter durch ungesättigte Fettsäuren in der Ernährung ein potentielles Instrument für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes ist. „Die identifizierten Lipide könnten als Biomarker für ein erhöhtes Risiko dienen. Zukünftige Risikovorhersage-Modelle könnten darauf aufbauen“, sagt Prof. Matthias Schulze, Leiter der Abteilung Molekulare Epidemiologie und der EPIC-Potsdam Studie am DIFE. Im nächsten Schritt wollen die Forschenden einen Lipidomik-Fingerabdruck im Blut identifizieren, der die Effekte einer Test-Diät abbildet, und überprüfen, ob dieser mit dem Langzeitrisiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert ist.

■



Grafischer Überblick

Foto: DIFE

## Autor:

Susann-C. Ruprecht,  
Deutsches Institut für Ernährungsforschung  
Potsdam-Rehbrücke  
www.dife.de

# Differenzierte Myositis-Diagnostik

*Umfassende serologische Untersuchungsmöglichkeiten und neue Autoantikörper-Marker*

Die idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM) bilden eine Gruppe systemischer rheumatischer Autoimmunerkrankungen, die durch eine chronische Entzündung der Skelettmuskeln gekennzeichnet sind und sowohl Kinder als auch Erwachsene betreffen. Charakteristisch sind Muskelerkrankung, proximale Muskelschwäche, Arthritis, Hautausschläge, Kalzinose, Ulceration, Malignität und interstitielle Lungenerkrankung (ILD). Anhand klinischer und immunpathologischer Kriterien werden die Unterformen Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), Anti-Synthetase-Syndrom (ASS) und sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM), nekrotisierende Myositis (NM) sowie Überlappungssyndrome (ÜS) unterschieden. Bestimmte Unterformen können zudem mit einer Krebserkrankung assoziiert sein.

Allerdings ist die Diagnose von Myopathien aufgrund ihrer Seltenheit, der Ähnlichkeit ihres klinischen Erscheinungsbildes mit dem anderer Erkrankungen (Kollagenosen) und potenziellen Überlappungssyndromen eine Herausforderung. Vor allem bei

der seltenen Unterform sIBM ist die Fehldiagnoserate hoch, im Schnitt wird sie erst mit einer Verzögerung von fünf bis acht Jahren diagnostiziert. Die Abgrenzung der Unterformen ist jedoch wegen der unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten von entscheidender Bedeutung.

Autoantikörper sind wichtige Biomarker für die Differenzierung von klinisch nicht unterscheidbaren Unterformen der IIM und bilden die Grundlage für die serologische Diagnostik. Sie werden unterteilt in Myositis-spezifische Autoantikörper (MSA) und Myositis-assoziierte Autoantikörper (MAA), die sich gegen nukleäre sowie cytoplasmatische Zielantigene richten. Für ihren Nachweis werden indirekte Immunfluoreszenztests (IIFT) als Suchtests und Immunblots als monospezifische Bestätigungstests eingesetzt. In der Diagnostik der IIM spielen die monospezifischen Tests eine bedeutende Rolle, weil damit relevante cytoplasmatische Autoantikörper bestimmt werden können, die durch IIFT oft schwer oder gar nicht nachweisbar sind. Immunblots ermöglichen darüber hinaus

MSA gegen	Assoziierte IIM-Unterform(en)
cN-1A	sIBM
EJ	ASS, ILD
Ha	ASS
HMGCR	NM
Jo-1	ASS
KS	ASS
MDA5	DM, ILD
Mi-2α	DM, krebsassoziierte DM
Mi-2β	DM, krebsassoziierte DM
NXP2	DM, ILD, krebsassoziierte DM
OJ	ASS, ILD
PL-12	ASS, ILD
PL-7	ASS, ILD
SAE	DM, ILD, krebsassoziierte DM
SRP	ASS, NM
TIF1γ	DM, krebsassoziierte DM
Zo	ASS
MAA gegen	Assoziierte IIM-Unterform(en)
Ku	ÜS
PM-Scl75	ÜS, DM
PM-Scl100	ÜS, DM
Ro-52	ILD

Autoantikörper und damit zusammenhängende IIM-Unterformen. Nach Mende M, et al. *Mediterr J Rheumatol* 30(3):155-161 (2019).

den parallelen, spezifischen Nachweis vieler verschiedener Antikörper und

unterstützen die Diagnose von Unterformen der IIM im Kontext einer entsprechenden Klinik.

Multiparameter-Tests, die sowohl MSA als auch MAA erfassen, haben eine besonders hohe diagnostische Aussagekraft bei serologischen Untersuchungen. Die Euroline-Profile Autoimmune Inflammatorische Myopathien von Euroimmun sind die umfassendsten kommerziell erhältlichen Linienblots und kombinieren bis zu zwanzig Zielantigene für MSA und MAA auf einem Teststreifen – darunter weltweit exklusiv cN-1A. Autoantikörper gegen dieses Antigen sind die einzigen bekannten serologischen Marker für die seltene sIBM. Und seit Kurzem ergänzen Ha, Ks und Zo das tRNS-Synthetase-Antigenspektrum für die Differenzialdiagnostik von ASS.

| [www.euroimmun.com](http://www.euroimmun.com) |

**EUROIMMUN**  
a PerkinElmer company

Medizinische  
Labordiagnostika  
AG

## Die umfangreichsten Linienblots auf dem Markt EUROLINE Myositis-Profile

### Myositis-Diagnostik

#### ■ Umfassendes Portfolio

Nachweis von bis zu 20 Myositis-relevanten Autoantikörpern in einem Test

**NEU:** Ha, Ks und Zo für die Diagnostik des Anti-Synthetase-Syndroms (ASS)

#### ■ Exklusives Antigen

Autoantikörper gegen cN-1A – einziger Marker zur Diagnostik der Einschlusskörpermyositis (IBM)

#### ■ Vollständig automatisierbar

Automatisierte Abarbeitung und Auswertung mit EUROBlotOne und EUROLineScan



Erfahren Sie jetzt mehr unter  
[www.euroimmun.de](http://www.euroimmun.de) oder kontaktieren Sie uns direkt!

Ihre Ansprechpartnerin: Antje Lindae · [autoimmune-pm@euroimmun.de](mailto:autoimmune-pm@euroimmun.de) · Tel 0451/2032-2207



# Deep Visual Proteomics revolutioniert Diagnostik

*Wie entstehen Krebserkrankungen und wie verändert die zelluläre Zusammensetzung eines Tumors dessen maligne Eigenschaften?*

■ Diese Fragen sind entscheidend, um Krebserkrankungen zu verstehen und um eine dauerhafte Heilung zu finden. Ein deutsch-dänisches Team unter der Leitung von Prof. Matthias Mann hat eine wegweisende Technologie entwickelt, „Deep Visual Proteomics“. Diese stellt Forschenden und Klinikern Protein-basierte Informationen zur Verfügung und hilft Krebserkrankungen, unter Auflösung einzelner Zelltypen, zu verstehen. Die Technologie ist in der Fachzeitschrift *Nature Biotechnology* beschrieben und demonstriert ihr Potential in einer erstmaligen Anwendung auf Krebszellen.

Proteine sind die wichtigsten Puzzelstücke für eine Vielzahl von Krankheiten. Sie werden auch als die „molekularen Arbeitspferde der Zelle“ bezeichnet. Ihre korrekte Funktion entscheidet über die Funktionsfähigkeit einer Zelle und damit auch über die eines Individuums.

Matthias Mann erklärt: „Wenn etwas in unseren Zellen nicht richtig funktioniert und wir krank werden, kann man sich sicher sein, dass Proteine auf unterschiedlichste Weise beteiligt sind. Aus diesem Grund kann die Kartierung der Proteinlandschaft uns dabei helfen, Fol-

gendes herauszufinden: Warum konnte sich ein Tumor in einem bestimmten Patienten entwickeln? Welche Schwachpunkte hat dieser Tumor und welche Behandlungsmethode ist vorteilhaft?“

## Deep Visual Proteomics vereint vier Technologien

Angeregt durch diese Fragen, hat ein fachübergreifendes Forschungsteam unter der Leitung von Matthias Mann am Max-Planck-Institut (MPI) für Biochemie bei München und am Zentrum für Proteinforschung (CPR) der Novo Nordisk Stiftung, an der Universität von Kopenhagen in Dänemark, eine innovative neue Methode entwickelt. In der Studie werden visuelle Merkmale eines Tumors mit einer Deep-Profiling-Technik bestimmt, um Proteine in abnormen Zellgruppen zu analysieren, die an die umgebenden gesunden Zellen angrenzen. Diese Herangehensweise kann Forschern einen noch nie dagewesenen Einblick in Krebserkrankungen geben und Onkologen darin unterstützen, gezielte Strategien für die Diagnose und Therapie zu erstellen. „Deep Visual Proteomics“ integriert zum ersten Mal

die Vorteile vier verschiedener Technologien in einer einzigen Methodik.

Erstens, moderne Mikroskopie erstellt hochauflösende Gewebekarten. Zweitens, maschinelles Lernen und Algorithmen künstlicher Intelligenz werden verwendet, um Zellen hinsichtlich ihrer Form, Größe oder Protein-Lokalisierung zu klassifizieren, bevor einzelne Zellen mittels hoch akkurater Laser-Mikrodissektion gesammelt werden. Drittens, nach dem Sortieren normaler oder verschiedener, erkrankter Zellgruppen werden Tausende von Proteinen innerhalb dieser Zellpopulationen gleichzeitig mittels ultra-sensitiver Massenspektrometrie bestimmt. Viertens, anspruchsvolle bioinformatische Analysen erzeugen Proteinkarten, die eine räumliche Auflösung von Proteinen bei hochkomplexen Krankheiten wie Krebs ermöglichen. Derartige Proteinlandkarten sind für Kliniker wertvolle Hilfsmittel, um die Mechanismen von Gesundheit und Krankheit besser zu verstehen. „Unser neues Konzept ‚Deep Visual Proteomics‘ könnte ein Paradigmenwechsel für die molekulare Pathologie in der Klinik werden. Mit dieser Methode nehmen wir eine Ge-

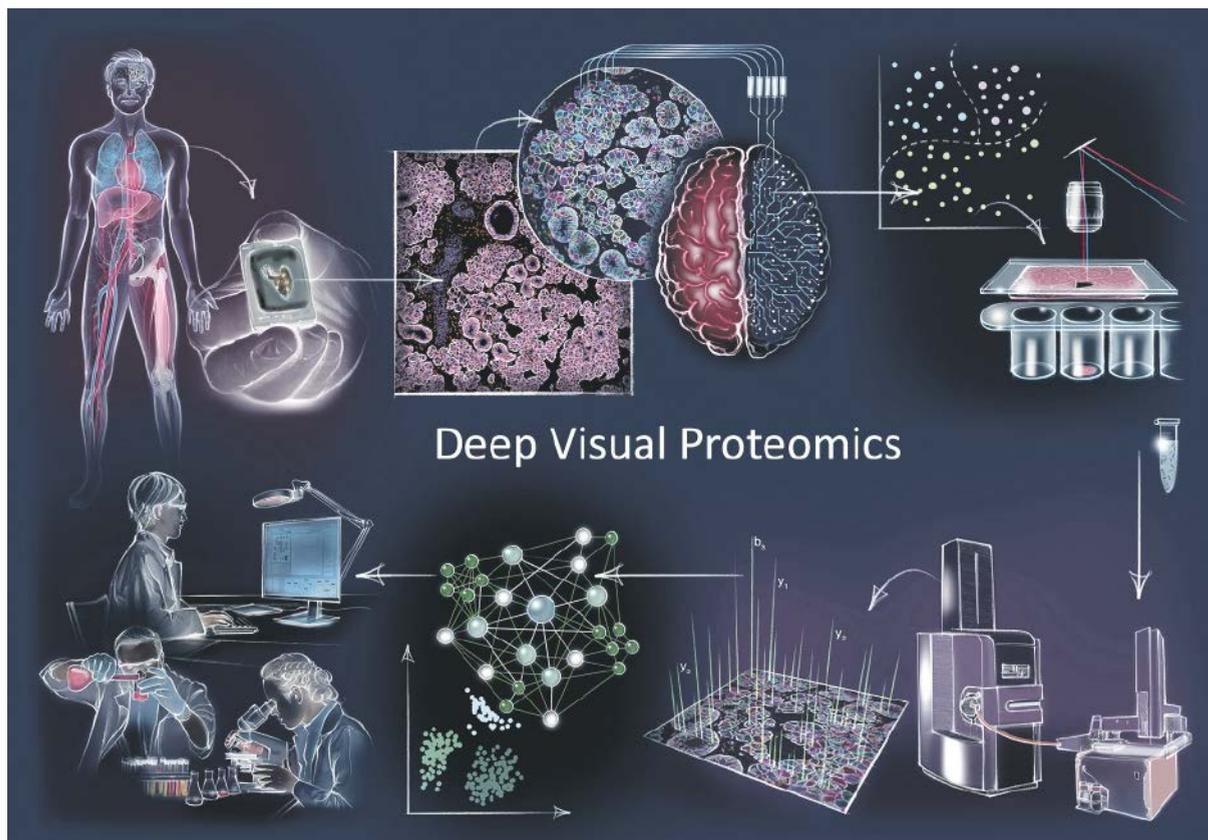
webeprobe mit Tumorzellen und können innerhalb kürzester Zeit und mit geringem Aufwand Tausende Proteine identifizieren. Diese Proteomanalysen enthüllen Mechanismen, welche die Tumorentwicklung antreiben. Somit können aus einem einzigen Gewebeschchnitt einer Patienten-Biopsie direkt neue therapeutische Ziele abgeleitet werden. Es zeigt einen Kosmos an Molekülen innerhalb dieser Krebszellen auf“, sagt Andreas Mund, außerordentlicher Prof. am CPR und Teil des Teams um Matthias Mann.

## Relevanz für die klinische Pathologie

In der Studie konnten die Forschenden „Deep Visual Proteomics“ auf Zellen von Patienten mit Speicheldrüsen- und Hautkrebs anwenden. Lise Mette Rahbek Gjerdrum, Fachberaterin und außerordentliche Professorin für klinische Forschung der Abteilung für Pathologie am Seeland Universitätskrankenhaus in Roskilde und der Abteilung für klinische Medizin an der Universität Kopenhagen beschreibt: „Diese einzigartige Methode kombiniert die Analyse der Gewebearchitektur mit der Analyse des Proteoms, die für die ausgewählten Zellen spezifisch sind. Wir konnten kürzlich einen klinisch hochkomplexen Fall mithilfe der ‚Deep Visual Proteomics‘-Analyse diagnostizieren.“

Dr. Fabian Coscia, einer der beiden Erstautoren der Studie und seit Juni 2021 Leiter der Forschungsgruppe „Spatial Proteomics“ am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft in Berlin, sagt: „Die Technik kann auch für die Charakterisierung anderer Tumorarten in ähnlicher Weise angewendet werden.“ Sein Ziel ist es, mithilfe der archivierten Daten der Biobanken neue Angriffspunkte für individuelle Krebstherapien offenzulegen und dadurch auf die Patienten zugeschnittene Therapieformen zu entwickeln – auch für bisher therapieresistente Tumore.

Es sind nicht nur Krebserkrankungen, die mittels „Deep Visual Proteomics“ besser verstanden werden können. Die Methodik kann auch auf andere Krankheiten angewendet werden. ■■



Deep Visual Proteomics-Konzept und Arbeitsablauf. Illustration: Juliet Percival, MPI für Biochemie

| [www.biochem.mpg.de](http://www.biochem.mpg.de) |



# Design einer Hochdurchsatz-Proteomik-Plattform

*Eine Plattform für wissenschaftliche und klinische Studien*

Die individuelle Antwort des Körpers auf Krankheit und Therapie stellt eine große Herausforderung dar. Patienten mit ähnlichen klinischen Parametern können sehr verschiedene Verläufe aufweisen und sehr unterschiedlich auf dieselbe Therapie reagieren. Meist liegt der Grund in kleinen physiologischen Unterschieden, die gemeinsam von Umwelteinflüssen, Ernährung, genetischem Hintergrund, und individueller (Krankheits-) Historie beeinflusst werden. In der Medizin der Zukunft werden diese Parameter eine Vorhersage über notwendige und Erfolg versprechende Maßnahmen liefern können. Am Beispiel von COVID-19 wird hier gezeigt, dass durch die Hochdurchsatz-

Proteomik bereits jetzt eine neue Generation prädiktiver und prognostischer Tests ermöglicht wird.

## Hochdurchsatz-Proteomik in der Universitätsmedizin

Die Anwendungsgebiete der klinischen Proteomik erstrecken sich von der Identifizierung von Marker-Peptiden/Proteinen bis hin zur Diagnostik. Proteine geben uns Auskunft über den funktionellen Status des Organismus beziehungsweise der Probe, sind im Vergleich zu anderen Biomolekülen sehr stabil und können sensitiv und kostengünstig mittels LC-MS bestimmt werden. Durch die große Anzahl an

Einflussfaktoren ist die Identifizierung von individuellen prognostischen und prädiktiven Signaturen herausfordernd. Mit großen explorativen Kohorten und Tausenden Patienten können die Erfolgsaussichten, mit Einbezug der Faktoren, erhöht werden. Obwohl sich die Massenspektrometrie wie auch Affinitätsreagenz-basierte Technologien mittlerweile für großangelegte Untersuchungen eignen, gibt es nur begrenzt Studien mit einer Größe von mehreren Hundert Patienten. Ein Grund dafür liegt im fehlenden Zugang zu Facility-Strukturen, die spezifisch dafür ausgelegt wurden. Dies betrifft die Messkapazität, aber auch die spezialisierte Methodik und Organisation,

um Projekte in adäquatem Zeit- und Kostenrahmen umzusetzen. Die Charité in Berlin hat auf diesen Bedarf reagiert und 2019 mit der Core Facility „High Throughput Mass Spectrometry“ einen zentralen Forschungsdienstleister ins Leben gerufen. Ebenso wurde über die BMBF-Förderung des Nationalen Forschungskerns „MSTARS - Multimodale klinische Massenspektrometrie für die Untersuchung von Therapieresistenz“ die Infrastruktur geschaffen, um mechanistische Ansätze mit denen der Hochdurchsatzanalytik zu kombinieren.

## Design einer Hochdurchsatz LC-MS-Plattform

Die robuste und exakte Analyse von Hunderten bis Tausenden von Proteomik-Proben wird erst durch die Automatisierung von Laborprozessen, kurzen analytischen Laufzeiten, neuer Aufzeichnungsverfahren in der Massenspektrometrie sowie maschinellem Lernen in der Rohdatenanalyse ermöglicht. Alle Prozesse müssen dabei einem hohen Maß an Standardisierung und Dokumentation unterworfen werden. Der Durchsatz in der Facility der Charité liegt mit zwei Massenspektrometern bei 384 Proben pro Tag. Bei Laufzeiten von 7,5 Minuten pro Probe werden 300 Proteine in Plasma und 4.000 Proteine in Zellysaten identifiziert. Die notwen-

### Proben im 96-well Format



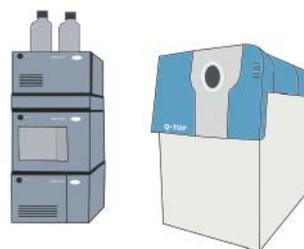
- 15 QC-Proben
- 80 Studienproben
- Blank

### Semiautomatisierte Probenbearbeitung



384 Proben/Tag

### Hochfluss-Flüssigkeitschromatography und Scanning SWATH-MS



7,5-Minuten Messung/Probe



DIA-NN

Abb. 1: Workflow der Hochdurchsatz-Proteomik: Die Proben werden in 96-well Mikrotiterplatten arrangiert. Der Pipettierroboter bearbeitet parallel 4 Platten mit anschließend semi-automatischer Festphasenextraktion. Pro Tag können damit 384 Proben vorbereitet und an zwei Massenspektrometern gemessen werden.

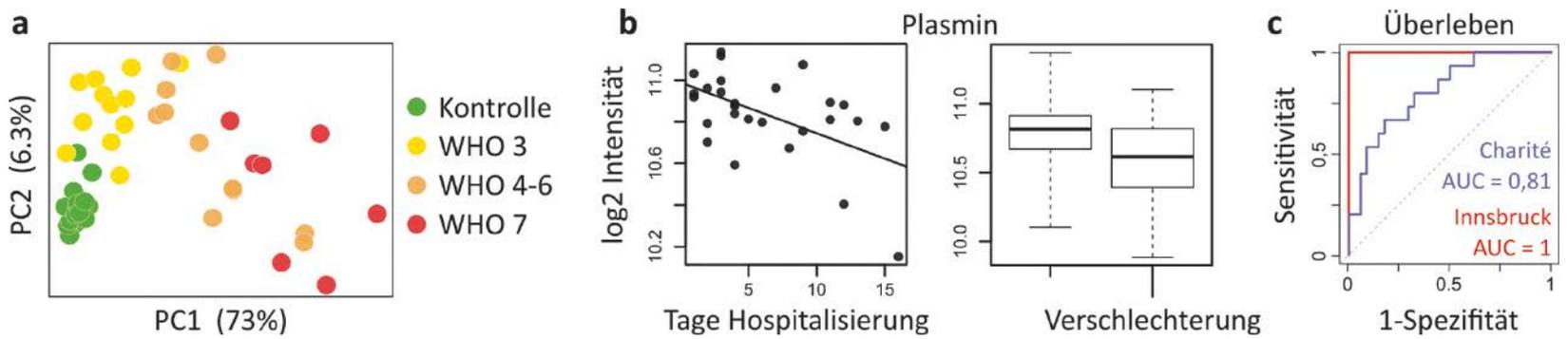


Abb. 2a) Patienten mit unterschiedlichem COVID-19 Schweregrad können auf Grundlage des Serumproteoms unterschieden werden (PCA mit 29 Proteinen). b) Plasmaproteine wie Plasmin sind prädiktiv für die Dauer der Hospitalisierung und einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs bei WHO-3-Patienten. c) Vorhersage von Überleben oder Tod bei kritisch kranken Patienten, ab dem ersten Probenahmezeitpunkt auf kritischer Behandlungsstufe (WHO-Grad 7). Diese Abbildung basiert auf Grafiken zweier Preprint-Artikel.

digen technischen Entwicklungen, die diese Analytik ermöglichen, werden im Folgenden beschrieben.

Der Ursprung der größten Varianz in der Proteomik stellt weiterhin die Probenvorbereitung dar. Pipettierroboter verringern die technische Varianz, verhindern menschliche Fehler und erlauben es einer Person, vier Platten (384 Proben) routinemäßig pro Tag zu bearbeiten. Proteinreiche Biofluide, darunter Serum/Plasma, Liquor oder Synovialflüssigkeit, werden mit einem Urea-basierten In-Lösung-Verdau behandelt und über Festphasenextraktion entsalzen. Ein ähnlicher Durchsatz wird für frisches und fixiertes Gewebe sowie mit Detergenzien behandelte Proben mit dem SP3-Protokoll erzielt.

Die chromatografische Trennung der Peptide geschieht in Gradienten von fünf und weniger Minuten. Wir haben uns für deutlich höhere Flussraten (800 µl/min) als üblich in der Proteomik (Nano- und Kapillarfluss) entschieden, um Wasch- und Equilibrierungszeiten zu verkürzen sowie die Robustheit zu erhöhen. Mit neuesten Technologien für stationäre Phasen (z. B. Core-Shell-Partikel) werden effiziente chromatografische Trennleistung mit hohen Kapazitäten erreicht. Die In-

jektion von 5–10 µg Peptid kompensiert den Sensitivitätsverlust.

Zur Messung der in sehr kurzer Zeit eluierender Peptide (3 Sekunden FWHM) erfordert es massenspektrometrischer Aufzeichnungsmethoden, die ausreichend Messpunkte pro Peak generieren. Datenunabhängige Verfahren (DIA) zeichnen sich hierbei aus, da sie alle verfügbaren Ionen in sequenziellen Isolationsfenstern fragmentieren und damit der Bias zu höchst-abundanten Peptiden verringert wird und mehr Ionen identifiziert werden. Quadrupol - Time Of Flight Geräte sind hervorragend geeignet die benötigten hohen Scanraten (> 30 Hz) bei einer Auflösung von über 30.000 zu leisten. Es wurde gemeinsam mit Sciex die Scanning SWATH-Technologie auf dem Triple TOF 6600 entwickelt. Diese generiert durch kontinuierliches Verschieben/Scannen des Quadrupole-Fensters eine zusätzliche Dimension, in der jedem MS2-Signal eine Precursor-Masse zugeordnet wird. Peptide und Interferenzen werden damit besser unterschieden und 70% mehr Vorläuferionen in komplexen Proben identifiziert als mit konventionellen DIA Methoden.

In kurzen Gradienten eluieren Tausende von Peptiden in wenigen Minuten und erzeugen hochkomple-

xe Daten, bei denen eine Vielzahl an Ionen co-fragmentiert wird. Dies führt zu Multiplexspektren, deren Entmischung ausgefeilte Algorithmen erfordert. Die eigens entwickelte Software-Suite DIA-NN verwendet ein Ensemble tiefer neuronaler Netze, um echte Signale von Rauschen zu unterscheiden, sowie eine Reihe von Quantifizierungsalgorithmen, die den Effekt von Interferenzen durch co-fragmentierende Peptide minimiert. Die „Verfeinerung“ öffentlicher Spektralbibliotheken anhand projektspezifischer Daten erhöht die Konsistenz der Peptid- und Proteinidentifikation. DIA-NN ist in der Lage, mehrere Tausend Proben pro Tag auf einem herkömmlichen PC zu analysieren, wodurch eine schnelle Datenverarbeitung für die Proteomik mit hohem Durchsatz ermöglicht wird.

### Klinische Marker des Krankheitsverlaufs von COVID-19-Infektion

Der stark unterschiedliche Krankheitsverlauf von COVID-19-Patienten unterstreicht den Bedarf an schnell zu entwickelnden Tests, um die Behandlungen besser und individueller gestalten zu können sowie Ressourcen optimal einzusetzen. Mit der beschrie-

benen Hochdurchsatz-LC-MS Plattform konnte schnell auf die Pandemie reagiert werden. Im Serum der ersten 31 Patienten an der Charité Berlin wurden 37 Proteine identifiziert, die mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert waren. 27 Proteine wurden in einer zweiten Kohorte in Plasma verifiziert. Sie spielen eine Rolle im Komplementsystem, der Akutphase und generellen Entzündungsreaktion. Ohne krankheitsspezifisch zu sein, liefern sie Aussagen über den Schweregrad und erlauben es Patienten zu stratifizieren. Um prognostische Aussagen treffen zu können, wurden 139 Patienten (687 Proben) über den Zeitraum ihrer Hospitalisierung überwacht. Eine Validierung der Ergebnisse fand in einer unabhängigen Kohorte der Medizinischen Universität Innsbruck statt. Die zeitliche Änderung der Proteine erlaubte die Vorhersage der Verschlechterung des Patientenstatus, der Länge der Hospitalisierung sowie des Überlebens beziehungsweise den Tod von schwer kranken Patienten. Die Untersuchung rekonvaleszenter und unter Long-COVID leidender Patienten wird fortgesetzt. Ebenso wird die Impfantwort und der Effekt von immunmodulierenden Medikamenten untersucht. Das Ziel ist es, den Krankheitsprozess mechanistisch besser zu verstehen und in Zukunft anhand prognostischer und prädiktiver Modelle klinische Entscheidungen zu unterstützen. ❖

### Autoren:

Dr. Michael Mülleler, Core Facility High Throughput Mass Spectrometry  
Charité – Universitätsmedizin Berlin,  
Dr. Katharina Janek, Vadim Demichev und Prof. Dr. Markus Ralsler, Institut für Biochemie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, <https://biochemie.charite.de>  
Dr. Christoph Messner, The Francis Crick Institute, Molecular Biology of Metabolism Laboratory, London, Großbritannien, [www.crick.ac.uk](http://www.crick.ac.uk)

**WILEY**

Bitte hier den Newsletter bestellen:  
[www.management-krankenhaus.de/newsletter](http://www.management-krankenhaus.de/newsletter)

Bestens informiert mit dem Management & Krankenhaus Newsletter

# Beratung und effiziente Fortbildungen zum Hygienemanagement

*Ein neues Weiterbildungsformat schließt die Lücke zwischen Wissenschaft und medizinischem Krankenhausalltag zur Stärkung der Patientensicherheit.*

Das Hauptziel der Krankenhaushygiene ist es, die Sicherheit von Patienten zu steigern, indem die Übertragung potentieller Infektionserreger und somit die Entstehung von Infektionen vermieden werden. Hierbei spielt die Weiterbildung von Ärzten zu Hygienebeauftragten eine besondere Rolle: Nach verbindlicher Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) sollten pro Fachabteilung mindestens eine erfahrene Mitarbeiterin bzw. ein erfahrener Mitarbeiter des Fachärztlichen Dienstes über eine solche Weiterbildung verfügen, um die Implementierung und die Umsetzung effektiver Präventionsstrategien im klinischen Alltag zu verbessern. Zu diesem Zweck haben der LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen und Prevent Infect eine Fortbildung zum hygienebeauftragten Arzt entwickelt, die sich durch



Dr. Tobias Kramer

haben (Barmer Krankenhausreport, 2021). Diese Erreger werden uns auch nach der Pandemie begleiten; sie aufzuspüren und ihre Verbreitung zu vermeiden, ist gerade in Hinblick auf die Zunahme von Antibiotika-Resistenzen

eine der großen Herausforderungen im Gesundheitswesen.

Der Fachservice Hygiene des LADR Laborverbundes Dr. Kramer & Kollegen bietet dazu eine Rundum-Beratung und Betreuung für das Hygienemanagement in Klinik, ambulantem OP-Zentrum, Dialysepraxis, Zahnarztpraxis sowie endoskopisch tätiger Praxis. Bei der Qualitätssicherung der Aufbereitung von Medizinprodukten (z. B. Desinfektionsgeräte, Endoskope und Sterilisatoren) sowie bei der Wasserhygiene unterstützt das Team aus qualifiziertem Fachpersonal durch akkreditierte Analytik und lösungsorientierte Beratung.

Ziel der Infektionsprävention ist, Bedingungen und Voraussetzungen zu schaffen, unter denen die Sicherheit der Patienten bestmöglich gewahrt wird. Dazu gehören neben Wissensvermittlung und praktischen Übungen für Mitarbeitende im Gesundheitssystem auch strukturelle Anpassungen und die Vorbildfunktion von Vorgesetzten in der Versorgung: Prävention ist wirksam und steigert die Patientensicherheit.

Diese Strategien sind für Einrichtungen kosteneffektiver als die Therapie einer Infektion.

## Effiziente Fortbildung durch flexible Formate

Eine grundsätzliche Herausforderung für die Wissenschaft und die tägliche Versorgung von Patienten ist die Implementierung neuer Forschungserkenntnisse: Es verstreichen häufig mehr als 15 Jahre, bis eine relevante wissenschaftliche Erkenntnis und damit eine Optimierung in Therapie und Versorgung bei Patienten ankommt. Diese Lücke schließt die neue Fortbildungsinitiative des LADR Laborverbunds Dr. Kramer & Kollegen und von Prevent Infect mit einer Reihe gemeinsam entwickelter, besonders flexibler Fortbildungsformate. Dazu gehören „Hygienebeauftragter Arzt“ oder „Hygienebeauftragte Pflegekraft“ und weitere Kurse wie z. B. „Antibiotic Stewardship (ABS) beauftragter Arzt“.

Im Fokus des gemeinsamen Fortbildungsangebots steht die Vermittlung aktueller Erkenntnisse und Empfehlungen in einer Form, die Anforderung und Umsetzbarkeit im Arbeitsalltag zum Ziel hat: Damit die Teilnehmer die Fortbildungen möglichst nahtlos in ihren Arbeitsalltag integrieren können, werden Online-Lerneinheiten und Live-Webinare kombiniert. Alle Fortbildungen werden komplett online angeboten, sodass die Teilnehmenden ortsunabhängig und ohne unnötige Reise- und Abwesenheitszeiten an den Veranstaltungen teilnehmen können.

Das ist nicht nur gut für die persönliche CO<sub>2</sub>-Bilanz der Teilnehmenden – die Online-Kurse ermöglichen durch die flexiblen und kurzen Lerneinheiten einen effizienten Lernerfolg.

| [www.LADR.de](http://www.LADR.de) |  
| [prevent-infect.de](http://prevent-infect.de) |



Dr. Florian Salm, ABS Expert, Facharzt für Hygiene & Umweltmedizin, M.Sc. Epidemiology, Prevent Infect GmbH, Bad Krozingen: „Um dem Wunsch nach möglichst wenig Abwesenheitszeiten in der Versorgung von Patienten gerecht zu werden, bieten wir für maximale Flexibilität die Live-Webinare an verschiedenen Tagen und in kleinen Blöcken an, so dass der Kurs bequem an den Dienstplan angepasst werden kann.“

## Autor:

Dr. Tobias Kramer,  
FA für Mikrobiologie, Virologie und Infektions-  
epidemiologie, FA für Hygiene & Umweltmedizin,  
ABS Expert, M.Sc. infectious diseases,  
LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen,  
Geesthacht



maximale Flexibilität in den Klinikalltag optimal integrieren lässt.

## Qualitätsförderung durch einrichtungsbezogene Beratung

Nicht erst seit der Coronapandemie stehen Infektionserkrankungen auch hierzulande wieder im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit. In den vergangenen rund zweieinhalb Jahren wurde die Bedeutung einer guten Hygiene jedoch besonders deutlich sichtbar. Die Beratung von Krisen- und Pandemie-stäben in Bezug auf geeignete Präventionsstrategien und die Eindämmung von Übertragungsereignissen waren in dieser Zeit zentrale Tätigkeiten der Krankenhaushygiene.

Darüber hinaus stellten sich zusätzliche Herausforderungen aufgrund der ergriffenen Maßnahmen und der Nutzung persönlicher Schutzausrüstung (z. B. ungezielter Gebrauch von Untersuchungshandschuhen), die nosokomiale Infektionen und andere Übertragungsgeschehen begünstigt

## Kontakte und weitere Informationen

### LADR Fachservice Hygiene

[www.LADR.de/fachgebiete/medizinische-fachgebiete/hygiene](http://www.LADR.de/fachgebiete/medizinische-fachgebiete/hygiene)  
E-Mail: [hygiene@LADR.de](mailto:hygiene@LADR.de)



### Fort- und Weiterbildungen

[www.LADR.de/veranstaltungen](http://www.LADR.de/veranstaltungen)



### Flyer zu Fortbildungen rund um Infektionsprävention, Hygiene und rationale Antibiotikatherapie herunterladen

[www.LADR.de/fileadmin/user\\_upload/Hygiene\\_Fortbildungskalender\\_web.pdf](http://www.LADR.de/fileadmin/user_upload/Hygiene_Fortbildungskalender_web.pdf)



# Automatisierte Labordiagnostik - auch für kleine Labore?

*Automatisierung erreicht immer mehr Bereiche unseres Lebens*

■ Waren automatisierte Systeme zunächst nur im Bereich der industriellen Fertigung und Produktion verfügbar, eroberten sie seit Mitte der 90er Jahre auch den Bereich der Wirkstoffentwicklung und -forschung in der pharmazeutischen Industrie. Auch in der klinischen Diagnostik sind heute Automationsstraßen verfügbar, die die Bestimmung unterschiedlichster klinischer Parameter ermöglichen. Die Systeme ermöglichen die Untersuchung von Tausenden Patientenproben, sind aber auch mit hohen Investitionskosten verbunden. Diese Investitionen lohnen sich i.d.R. nicht für kleinere Labore, die ein geringeres Probenaufkommen haben, dafür aber häufig mit wechselnden Analytikanforderungen konfrontiert werden. Auf der anderen Seite unterliegen auch kleinere Labore einer wachsenden Probenanzahl sowie einem sich weiter verschärfenden Preisdruck. Auch der zunehmende Fachkräfteman-



Prof. Dr.-Ing. habil. Kerstin Thurow,  
Center for Life Science Automation, Uni-  
versität Rostock

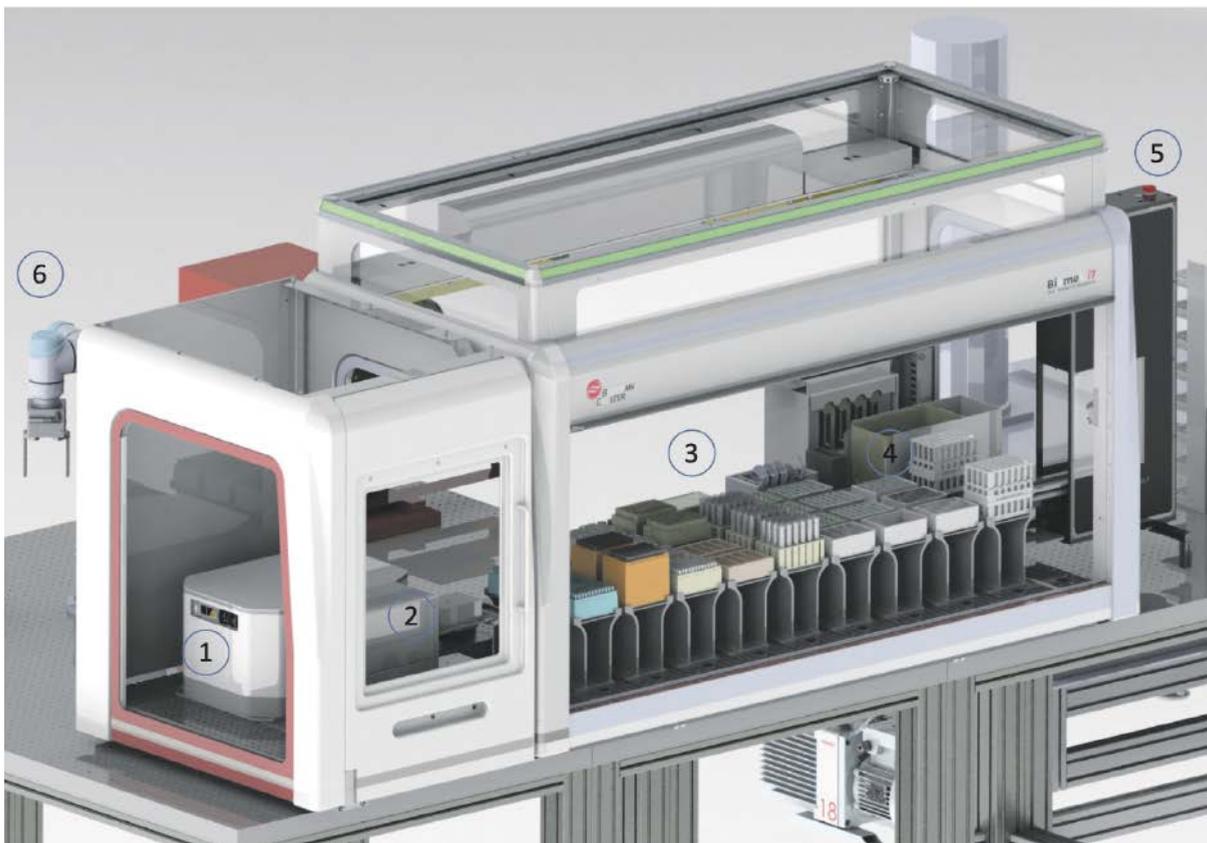
gel verhindert eine einfache Steigerung der Probendurchsätze. Aus den genannten Gründen wächst der Bedarf an Au-

tomationslösungen gerade im Bereich kleiner und mittlerer Labore stetig an.

## Automatisierte Probenvorbereitungsverfahren

Welche Automationskonzepte sind hier verfügbar? Da die im Labor verwendeten Analysegeräte i.d.R. schon automatisiert sind, richten sich die Anstrengungen auf die Automatisierung der Probenvorbereitungsschritte, die je nach zu bestimmendem Analyt und vorhandener Matrix sehr komplex und arbeitsintensiv sein können. Bei Blutproben betrifft dies u.a. eine Proteinfällung zur Abtrennung der Analyten (i.d.R. über Zentrifugation) oder eine erforderliche weitere Aufreinigung, um beispielsweise Phospholipide abzutrennen, die einen Einfluss auf die nachfolgende messtechnische Bestimmung sowie die erreichbaren Nachweisgrenzen haben.

Für die Automatisierung dieser komplexen Probenvorbereitungsverfahren bieten sich kompakte Systemlösungen an. Die Abbildung zeigt ein entsprechendes System. Kernstück ist ein Liquid Handling System, das sowohl die Dosierung von 96 parallelen Proben als auch die Dosierung von Einzelproben mit 1 bis 8 Dosierkanälen ermöglicht (Biomek i7, Beckman Coulter, USA). Damit kann die Dosierung aller während eines Probenvorbereitungsschrittes erforderlichen Lösungen und Medien realisiert werden. Je nach Aufgabenstellung variieren die zuzugebenden Volumina zwischen wenigen µl bis hin zu 1 ml. Dies erfordert für die parallele Bearbeitung entsprechend große Lösungsmittelreservoirs, die Platz auf dem Deck der Workstation blockieren. Eine Alternative stellen selbstfüllende Reservoirs dar, die entweder arithmetisch, gravimetrisch oder durch klassische Füllstandssensoren die permanente Zufuhr von Lösungsmittel ermöglichen. Diese stehen entweder für die Multikanalpipettierung (MRSR, amplius GmbH, Deutschland) oder für bis zu vier unterschiedliche Lösungsmittel zur Verfügung (QRSR, amplius GmbH, Deutschland). Für die Proteinfällung ist eine Zentrifuge integriert (VSpin, Agilent Technologies, USA), die mit Probentrays im Mikrotiterplattenformat (MTP) arbeitet und direkt vom Liquid Handler bestückt werden kann. Nach erfolgter Proteintrennung kann der Überstand entnommen und einer weiteren Aufarbeitung und Reinigung zugeführt werden. Neben klassischen Extraktionsverfahren bewährt sich hier zunehmend der Einsatz der Festphasenextraktion. Hierfür ist eine automatisierte Festphasenextraktionseinheit (PPU, amplius GmbH, Deutschland) in das System integriert. Die Extraktion kann dabei - je nach Probenaufkommen - in Kartuschen oder in Mikrotiterplatten im entsprechenden 96er-Format erfolgen. Je nach Wahl der Kartuschen sind unterschiedliche Adapter verfügbar, bei Bedarf können weitere kundenspezifische Adapter erstellt werden. Nach Abschluss der SPE stehen die Proben in Einzelgefäßen oder in Mikrotiterplatten für die nachfolgende messtechnische Bestimmung bereit. Für weitere Prozessschritte, die eine Inkubation, Schütteln oder auch Kühlen erfordern, sind ein Inkubator sowie Heiz- und Kühlschüttler (Inheco



Liquid Handler Workstation für messtechnische Bestimmung von Analyten in Serum

- 1: Liquid Handler mit 2 Pipettierköpfen (96er Kopf sowie Span-8-Kopf)
- 2: Zentrifuge für Mikrotiterplatten
- 3: On Deck Inkubatoren
- 4: Deckoberfläche mit Positionen für Proben und Labware (Vials, Pipettenspitzen, SPE Säulen)
- 5: Lösungsmittel- und Reagenzienreservoir
- 6: Festphasenextraktionseinheit
- 7: Interfaceroboter zur Proben- und Labwarebestückung sowie Probenüberführung in angeschlossene Analysenmesssysteme

Industrial Heating & Cooling GmbH, Deutschland) integriert. Die Schüttler ermöglichen eine optimale Durchmischung der Proben.

### Klinische Diagnostik von Einzelproben

Da es sich in der klinischen Diagnostik um Einzelproben handelt, sind geeignete Proben-trays erforderlich, die die Proben dem System zur Verfügung stellen und vom Liquid Handler gehandhabt werden können. Die Trays werden kundenspezifisch je nach Applikation im MTP-Format konstruiert und gefertigt. In Abhängigkeit von der Applikation

sowie der Deckgröße können so bis zu 96 Proben pro Durchlauf bearbeitet werden.

Das so konfigurierte System kann für die Bestimmung unterschiedlichster Analyten aus Blut, Serum, Urin oder Speichel eingesetzt werden. Die Bestimmung von Vitamin D in Serumproben ist mit Nachweisgrenzen von ca. 10 ng/ml möglich. Das System wurde ferner für die Bestimmung von THC und Derivaten aus unterschiedlichen Matrices eingesetzt. Auch die Bestimmung von Benzodiazepinen aus Blut und Serum wurde erfolgreich auf dem System realisiert. Der Zentrifugationsschritt zur Proteinfällung kann durch die Anwen-

dung spezieller Fällungsplatten vor der eigentlichen Festphasenextraktion eliminiert werden (Impact Protein Precipitation Plate, Phenomenex, USA). Eine Kombination aus Proteinfällung und SPE wurde mittels Phree-Kartuschen (Phree Phospholipid Removal Plate, Phenomenex, USA) erfolgreich für die Bestimmung von Vitamin D realisiert; zusätzlich ermöglicht dieses Verfahren eine Entfernung von Phospholipiden.

Eine weitere Automatisierung ist möglich. So kann z.B. über Interfaceroboter eine automatische Zu- und Abfuhr von Proben und Labware im System erfolgen. Ferner besteht die Möglichkeit der direkten Integration

analytischer Messverfahren wie Reader oder Massenspektrometer, die ebenfalls über einen Interfaceroboter bestückt werden können. Dadurch entfällt das Erfordernis, die Messgeräte auf dem Deck zu positionieren, sodass eine größere Anzahl von Proben bearbeitet werden kann. Darüber hinaus können weitere Peripheriegeräte nach Bedarf integriert werden. ■■

#### Autor:

Prof. Dr.-Ing. habil. Kerstin Thurow,  
Center for Life Science Automation,  
Universität Rostock  
Kerstin.Thurow@celisca.de  
www.celisca.de

ADVERTORIAL

# Atemwegsinfektionen 2022: Hohe und frühe Erkrankungswellen

Zwei neue Kombinations-Assays bieten eine pragmatische Lösung für die Differentialdiagnostik akuter Atemwegsinfektionen

■■ „Deutschland soll besser als in den vergangenen Jahren auf den nächsten Coronawinter vorbereitet sein.“ Das ist das Ziel der Fortentwicklung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) mit dem neuen Schutzkonzept, das ab Oktober gelten soll.<sup>1</sup> Erwartet wird, dass die anhaltende SARS-CoV-2-Pandemie auch in der kommenden Wintersaison Krankenhäuser und Labore vor besondere Herausforderungen stellen wird.

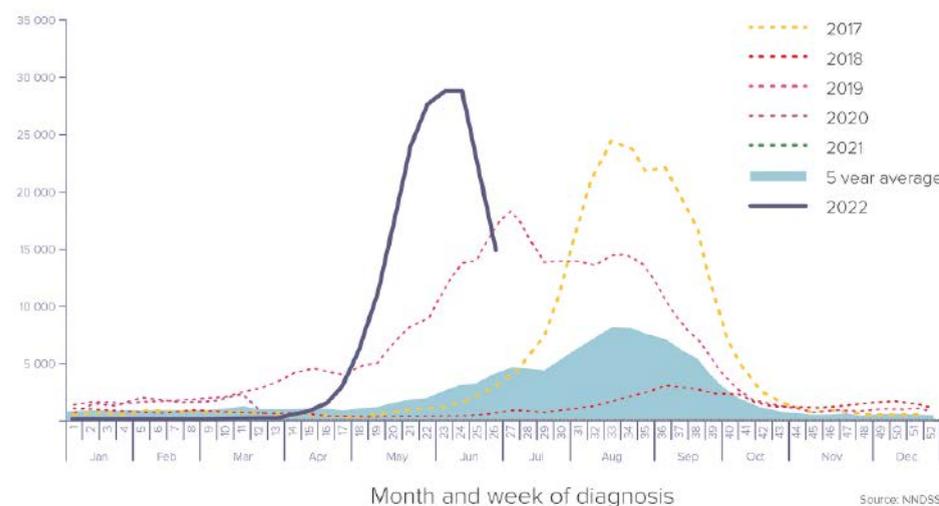
Ein Blick nach Australien (siehe Grafik.<sup>2</sup>) zeigt, dass in der dortigen Herbst/Winter-Saison 2022 die Influenza-Zahlen nicht nur wieder gestiegen sind, nachdem die Erkrankungswellen in den Jahren 2020 und 2021 quasi ausgefallen waren; die aktuelle Erkrankungswelle war sehr hoch und kam deutlich früher<sup>2</sup>. Das ist ein starker Hinweis, dass in 2022 auch hier schon in wenigen Wochen die Influenza-Zahlen parallel zu den COVID-19-Fällen wieder steigen könnten.

Tatsächlich litten in Deutschland schon im Sommer 2022 deutlich mehr Menschen unter Atemwegsinfekten als in den Sommermonaten vor der Corona-Pandemie. Allein in der ersten Juliwoche ging das Robert Koch-Institut (RKI) von 1,2 Mio. Arztbesuchen wegen Atemwegserkrankungen und 4,5 Mio. Fällen aus. Diese Werte lagen deutlich über denen der vorpandemischen Jahre. Stichproben ergaben laut RKI, dass für den Anstieg bei Erwachsenen vor allem Covid-Infektionen verantwortlich waren. Bei Kindern seien dagegen andere Erreger die Ursache.<sup>3</sup>

Das Problem: COVID-19, Influenza A oder B oder doch RSV? Eine SARS-CoV-2-Infektion kann anhand klinischer Kriterien nicht immer auf den ersten Blick von Infektionen durch andere Erreger differenziert werden.<sup>4</sup> Für eine risikoadaptierte Behandlung und die Sicherheit der Behandelnden ist die schnelle Unterscheidung aber essenziell. Gleichzeitig gilt es, erneuten Belastungsspitzen in den Laboren durch effiziente Testsysteme und optimierte Arbeitsabläufe vorzubeugen.

Für die hier benötigte Differentialdiagnostik bietet Hologic gleich zwei Verfahren an: Den neuen Panther Fusion SARS-CoV-2 Flu A/B RSV Assay, wenn es um hohen Durchsatz geht und den neuen Novodiag RESP-4 Assay, der die gleichen Erreger nachweist und differenziert. Ein Novodiag-System kann je nach Konfiguration 4 bis 16 Tests unabhängig gleichzeitig bearbeiten und eignet sich so für Zeiten geringerer Belastung oder zum Abfedern von Anfragespitzen. ■■

Notifications of laboratory-confirmed influenza, Australia, 01 January 2017 to 03 July 2022, by month and week of diagnosis.



\*NNDSS notification data provided for the current and most recent weeks may be incomplete. All data are preliminary and subject to change as updates are received, with most recent weeks considered particularly subject to revisions. Please refer to Data considerations for interpretation of the 5 year average.

#### Kontakt:

Hologic Deutschland GmbH,  
Wiesbaden  
Klaus Johann  
Marketing Manager DACH  
Diagnostic Solutions  
klaus.johann@hologic.com  
www.hologic.de

#### Quellen

- 1) Die Bundesregierung [Internet] Berlin: Anpassung des Infektionsschutzgesetzes [Abgerufen am 11.08.22] Verfügbar unter: <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/deutsche-einheit/infektionsschutzgesetz-2068856>.
- 2) Australische Regierung, Ministerium für Gesundheit [Internet] Australien: Tabelle 4 „Notifications of laboratory-confirmed influenza“ des Australian Influenza Surveillance Report No. 07, 2022 [Abgerufen am 11.08.22] Verfügbar unter [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8475D410D4090874CA2588780083317A/\\$File/flu-07-2022.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/8475D410D4090874CA2588780083317A/$File/flu-07-2022.pdf).
- 3) Robert Koch-Institut [Internet] Berlin: GrippeWeb Wochenbericht 2022-07-22 [Abgerufen am 11.08.22] Verfügbar unter <https://edoc.rki.de/handle/176904/9976>.
- 4) STAKOB am RKI [Internet] Berlin: Hinweise zur Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19 [Abgerufen am 11.08.22] Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19\\_Therapie\\_Diagnose.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile).

# Laborbranche im Teufelskreis?

Labordiagnostik im Fokus

■ In jüngerer Vergangenheit stand die Labordiagnostik vornehmlich im Zusammenhang mit der Coronapandemie im Fokus der Aufmerksamkeit. Die weltweite Krise hat dabei verschiedene, allgemeine Problematiken aufgezeigt. Wie damit umgegangen werden kann und welche grundlegenden Fragestellungen in der Branche weiterhin eine Rolle spielen, erläutert der Geschäftsführer von Starlab International, Klaus Ambos.

**M&K:** Die letzten zwei Jahre waren pandemiebedingt eine große Herausforderung für die Laborbranche. Was sind die wichtigsten Lehren, die aus der Pandemie gezogen werden können?

**Klaus Ambos:** Sowohl gesamtgesellschaftlich als auch in Bezug auf das Labor lassen sich einige Rückschlüsse ziehen. Wie zum Beispiel, dass wir Probleme nicht erst dann angehen sollten, wenn sie akut geworden sind. Gerade die Laborbranche hat während der Coronapandemie sehr unter dem Fachkräftemangel und Lieferschwierigkeiten gelitten. Zumindest der Fachkräftemangel war frühzeitig bekannt. Aber auch in puncto Materialknappheit müssen wir viel an den Strukturen verändern und Abhängigkeiten, soweit es geht, vermeiden. Der Ukraine-Krieg weist uns aktuell erneut darauf hin. Zudem dürfen uns akute Krisen langfristige Themen nicht vergessen lassen – wie etwa den Klimawandel. Wir bei Starlab haben deshalb über die Herausforderungen des Tagesgeschäfts hinaus untersucht, wie unsere Produkte und Leistungen künftig noch nach-



Klaus Ambos

haltiger und damit klimafreundlicher werden können.

*Was lief rückblickend besonders gut, was eher nicht? Was kann/sollte man tun, um auf ähnliche Situationen zukünftig besser vorbereitet zu sein?*

**Ambos:** Der Aufbau einer vernünftigen, gut vernetzten Infrastruktur ist essenziell. Das gilt für Materiallieferungen wie auch für Testkapazitäten und Fachkräfte. Wir dürfen vor allem eines nicht vergessen: Nur weil es Corona gibt, heißt das noch lange nicht, dass andere Krankheiten nicht existieren. An Krebs, multiresistenten Keimen oder Tropenkrankheiten schwer erkrankte Patienten können nicht aufgrund von Personalengpässen auf Testergebnisse und weitere Forschungsbemühungen warten. Die Testkapazitäten der Labo-

re wurden aber mehrheitlich für die Coronapandemie überbeansprucht. Die Versorgung medizinischer und nicht medizinischer Labore muss in Zukunft gleichermaßen gesichert sein. Diese Strategie haben wir bei Starlab während der Coronapandemie verfolgt.

*Eine materielle Vorbereitung auf spezifische Situationen, die eventuell gar nicht eintreten, erfordert neben der organisatorischen Vorarbeit und gewissen Lagerkapazitäten auch Geld. Wie wäre eine sinnvolle Vorbereitung realisierbar und welche Finanzierungsmöglichkeiten sehen Sie dafür?*

**Ambos:** Wir kennen das alle von zu Hause. Wenn Sie nicht ständig in den Supermarkt möchten, weil die Flasche Öl alle ist, kaufen Sie eben zwei bis drei. Das ist natürlich äußerst sinnvoll, da es eine langfristige Planung ermöglicht – und Engpässen vorbeugt. Die jüngsten Hamsterkäufe nach Beginn des Ukraine-Krieges sind das beste Beispiel dafür. Wenn Sie zwei Flaschen Öl auf Vorrat zu Hause hatten, konnten Sie sich glücklich schätzen. Wir müssen aufpassen, dass das Vorbeugen und langfristige Planung nicht den Hamsterkäufen weichen, wie wir sie in der Pandemie und seit Beginn des Ukraine-Krieges erlebt haben. Das gilt auch für die Laborbranche. Langfristige Planung und gut durchdachte Strukturen sind unabdingbar. Das betrifft wiederum Käufer und Produzenten. Im Starlab-Stimmungsbarometer 2021/22 für die Laborbranche haben 36% unseres befragten Kundenstamms angegeben, dass sie die größte Herausforderung für die Branche in Versorgungsengpässen sehen. Und 50% haben sich vorgenom-

men, mit Blick auf weitere Spitzen in Zukunft zusätzliche Materialbestände aufzubauen. Wir haben in den vergangenen Jahren in den Umfragen unter unseren Kunden aber festgestellt, dass die meisten nicht aktivistisch agieren, sondern weitsichtig.

*Wie viele andere Bereiche der Medizin klagt auch die Laborbranche über Fachkräftemangel und Nachwuchsprobleme. Starlab International hat im Frühjahr 2022 zu dieser Thematik eine Umfrage unter Jugendlichen in Auftrag gegeben. Welche Gründe konnten für die Nachwuchsproblematik ausgemacht werden?*

**Ambos:** Der Hauptgrund für die Nachwuchsprobleme in der Laborbranche ist vor allem das fehlende und, wenn vorhanden, falsche Image. Ob durch Fernsehen, soziale Medien, Freunde oder engere Verwandte: Vielen jungen Menschen wird eine falsche Vorstellung von der Arbeit im Labor vermittelt. Leider haben sie in den meisten Fällen kein eigenes Bild davon. Stattdessen übernehmen sie ein Bildnis von anderen. Außerdem wissen viele Jugendliche nicht, wie die Zulassungshürden für die Berufe im Labor aussehen. Man muss kein Professor für Biochemie sein, um in der Branche arbeiten zu können. Eine große Portion Leidenschaft und eine Ausbildung können ausreichen. Unsere Studie hat gezeigt, dass 75,2% der befragten 1.000 Jugendlichen zwischen 16 und 19 Jahren in Deutschland die Tätigkeiten im Labor für äußerst sinnvoll halten. Weitere 71,4% messen den Jobs im Labor viel Verantwortung zu. Zudem haben 70,9% der befragten jungen Menschen angegeben, dass ihnen die Arbeit im Labor Spaß bereiten würde. Nun muss die Life-Science-Branche es schaffen, diese positive Stimmung und Bereitschaft unter den

## 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.

Jugendlichen auf die Bewerberzahlen im Labor-Nachwuchs umzumünzen.

*Welche Möglichkeiten sehen Sie, der Nachwuchsproblematik entgegenzuwirken?*

**Ambos:** Aufklärung und Sichtbarkeit! Wir müssen die jungen Menschen dort erreichen, wo sie angesprochen werden möchten. Direkt und indirekt. In unserer Umfrage haben wir zudem herausgefunden, dass neben den eigenen Interessen, die sich in den meisten Fällen sehr früh herausbilden, für die Berufswahl junger Menschen vor allem die Lehrer und das direkte Umfeld in Form von Freunden und Familie eine große Rolle spielen. Mit unserer Kampagne „Colours of Science“ richten wir uns daher an Jugendliche, aber auch an Erwachsene – und zwar über viele Kommunikationskanäle. Instagram ist für die Aufklärungsarbeit mindestens genauso wichtig wie das Fachjournal oder die Tageszeitung, die von den Eltern oder Lehrern gelesen wird. Doch weder die Last noch die Verantwortung können hier von einer Person oder einer Firma getragen werden. Wir brau-



Berufe im Labor

Foto: Starlab International

von Laborrobotern Veränderungen an. Andere Branchen, wie beispielsweise die Automobilbranche, haben sich hier längst als Vorreiter erwiesen. Wer das BMW-Werk in München mal besucht hat, weiß, wovon ich rede. Dort haben

*Der Gesundheitssektor gehört in Deutschland zu den Branchen mit einem großen Ressourcenverbrauch, und das Thema Nachhaltigkeit avanciert zu einer großen Herausforderung. Die Industrie reagiert und entwickelt zunehmend nachhaltigere Produkte und Dienstleistungen und richtet sogar ihre Produktions- und Lieferketten entsprechend aus. Welche Maßnahmen ergreift die Laborbranche in diesem Zusammenhang?*

**Ambos:** Gerade die Laborbranche hinkt in puncto Nachhaltigkeit leider noch hinterher. In der Gastronomie-Branche herrscht seit letztem Jahr ein Verbot von Einwegplastik. Als Ausstatter für Labormaterial sehen wir uns deswegen besonders in der Pflicht. Wir haben das Problem frühzeitig erkannt und Maßnahmen ergriffen. Für ein besseres Recycling verzichten wir bei immer mehr Produkten auf die Folierung unserer farbenfrohen Außenverpackung und verwenden ausschließlich recycelte Wertstoffe. Das lässt sie etwas blass erscheinen, aber es ist ein wichtiger Beitrag zum Umweltschutz. Außerdem arbeiten wir nach wie vor an wiederverwendbarem Labormaterial. Ein gutes Beispiel sind unsere TipOne-Racks: Sie können der Kreislaufwirtschaft vollständig zugeführt und wiederverwertet werden. Mit den Nachfüllsystemen, die wir in den Markt gebracht haben, können wir gegenüber früheren Varianten bis zu 63% an Kunststoffmaterial einsparen. Um unseren Kunden die Rückführung der wiederverwendbaren Produktanteile in den Kreislauf einfacher und schmackhafter zu machen, haben wir in diesem Jahr unseren Starlab-Recycling-Service rundum erneuert. Zudem arbeiten wir weiterhin kontinuierlich an Verbesserungen, um die natürlichen Ressourcen

noch mehr zu schonen. Für einen so unglaublich schnell wachsenden Sektor wie die Life Sciences ist es unumgänglich, nachhaltiger zu werden.

*Was erwarten Sie für die zukünftige Entwicklung im Bereich Labor & Diagnostik?*

**Ambos:** Durch die Coronapandemie haben die Menschen zum ersten Mal ohne Weiteres verstanden, welchen Stellenwert Labor & Diagnostik im Alltag besitzen. Und weil die Zeit für die Life Sciences nie günstiger war, wird vielen Unternehmen und Start-ups so viel Aufmerksamkeit wie selten zuteil. Dieser Trend wird voraussichtlich auch in den nächsten Jahren weiter anhalten. Damit gewinnt nicht nur der gesellschaftliche Stellenwert der Branche zunehmend an Bedeutung, sondern auch der wirtschaftliche. Die Stadt Mainz beispielsweise hat sehr von der Umsatzstärke von BioNTech profitiert und sich zudem international in den Fokus von Life-Science-Unternehmen rücken können. Wenn der Forschungsstandort Deutschland in den nächsten Jahrzehnten aber in Konkurrenz zu anderen Ländern weiter bestehen soll, müssen wir die Chance, die sich durch die Coronapandemie geboten hat, ergreifen und an unserem Image arbeiten. Sowohl in puncto Fachkräftemangel als auch in Sachen Nachhaltigkeit. ■■



**Autor:**  
Dr. Jutta Jessen, Weinheim



Starlab Umfrage

Foto: Starlab International

chen den Schulterschluss zwischen freier Wirtschaft, dem Bildungssystem und dem direkten Umfeld der jungen Menschen, um nachhaltig etwas bewirken und auch verändern zu können.

*Im Zusammenhang mit dem Fachkräftemangel in der Labormedizin werden für Analytikprozesse im Basislabor immer häufiger auch Laborroboter eingesetzt. Sind sie der Lösungsweg für die Zukunft und müssen mögliche Mitarbeiter fürchten, durch den „Kollegeren Roboter“ ersetzt zu werden?*

**Ambos:** Die Digitalisierung ist vor allem für die Nachhaltigkeit ein wesentlicher Zukunftsbaukasten – auch in der Life-Science-Branche. Dazu gehört die effizientere Gestaltung von Prozessen und Arbeitsabläufen durch die Digitalisierung. Für viele Menschen in der Laborbranche stehen durch den Einsatz

die Menschen nach wie vor ihre Jobs – es ändern sich vielmehr die Anforderungsprofile. Es ist jedoch normal, dass Menschen Angst vor Veränderung haben. Das liegt in der menschlichen Natur. Auch hier braucht es sowohl unternehmensinterne als auch branchenübergreifende Aufklärungsarbeit. Denn: Letztlich müssen die Roboter – wie alles Menschgemachte – von Menschen gebaut, überwacht, gewartet und bedient werden. Im schlimmsten Fall drohen damit Umschulungen, aber kein Wegfall von Arbeitsplätzen. Ich mache mir da für die Laborbranche nicht mehr Sorgen als etwa für die Finanzbranche oder Juristen, wo die Digitalisierung ebenso komplette Arbeitsabläufe verändert. Egal jedoch, wo Arbeit stattfindet und wie digital sie sein wird, entscheidend für die Zukunftsfähigkeit sind Empathie, Kreativität und Innovation.

# Präzisionsdiagnostik mit Liquid Biopsy

Bessere Behandlungsergebnisse bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen

■ Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome sind eine besonders aggressive Art von Lungenkrebs. Tumor-DNA (ctDNA) und weitere Marker im Blut von Erkrankten können mittels der „Liquid Biopsy“ während des gesamten Krankheitsverlaufs analysiert werden. Diese Informationen sind wichtig, um den sich ständig verändernden Tumor zielgerichtet bekämpfen zu können. Eine Studie der Universität Bayreuth zeigt erstmals, dass die Liquid Biopsy die Behandlungsergebnisse in vielen Fällen signifikant verbessert und im deutschen Versorgungssystem kosteneffektiv sein kann.

## Treibermutationen präzise identifizieren

Damit nicht-kleinzellige Lungenkarzinome erfolgreich bekämpft werden können, ist ein möglichst frühzeitiger Nachweis von Treibermutationen wichtig. Hierbei handelt es sich um Veränderungen im Genom der Tumorzellen, die fehlerhafte Signalketten in den Zellen bewirken und so zu einem unbegrenzten Tumorwachstum führen. Auf diese Weise fördern Treibermutationen die Ausbreitung der Krebserkrankung. Sobald sie aber nachgewiesen und präzise bestimmt worden sind, kann eine zielgerichtete, auf die individuelle Erkrankung zugeschnittene Therapie beginnen.

Für eine steigende Zahl von Treibermutationen stehen solche Therapien bereits zur Verfügung. „Die minimal-invasive Liquid Biopsy ermöglicht es, Treibermutationen im Blut sehr präzise zu identifizieren. Diese diagnostische Information ist für die klinischen Entscheidungsprozesse über den gesamten Krankheitsverlauf relevant. Trotz der Behandlung bleiben minimale Tumorzellverbände aktiv, man spricht von minimaler Resterkrankung. Diese Resterkrankung ist mit bildgebenden Verfahren zunächst nicht erkennbar, dies gelingt frühzeitiger mit der Liquid Biopsy. Die diagnostischen Informationen erlauben eine schnelle und zielgerichtete Therapieeinleitung“, erklärt Prof. Dr. Dr. Klaus Nagels, Leiter der Studie und Inhaber des Lehrstuhls für Medizinmanagement und Versorgungsforschung an der Universität Bayreuth.

Zwar gilt die Gewebebiopsie, wenn es um die histologische Analyse des Tumors und die Identifikation von Treibermutationen geht, bis heute als Goldstandard. Die dafür erforderliche Entnahme von Tumorgewebe ist jedoch



Prof. Dr. Klaus Nagels,  
Universität Bayreuth

Foto: Klaus Nagels

nicht immer möglich. In solchen Fällen ist die Liquid Biopsy eine sehr schonende Alternative, die Treibermutationen mit hoher Zuverlässigkeit identifizieren kann. Sie hat zudem einen weiteren Vorteil: Im Krankheitsverlauf kommt es häufig zu einer Evolution der Tumorzellen, die in der Folge gegenüber einer Therapie resistent werden. Auch diese genetischen Veränderungen lassen sich mit der Liquid Biopsy frühzeitig nachweisen, und zwar oft lange bevor die Tumormasse in der Bildgebung sichtbar wird.

„In unserer Studie haben wir typische Krankheitsverläufe von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom modelliert und haben die Liquid Biopsy dabei als zusätzliche Diagnostik einbezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass dieser Ansatz relevante Vorteile für die Patienten hat, da die Therapie schneller und besser an die Tumorentwicklung angepasst werden kann. Daraus ergeben sich für viele Patienten bessere klinische Behandlungsergebnisse bei guter Lebensqualität“, sagt Nagels.

## Gesundheitsökonomische Bewertung

Ein weiteres zentrales Ergebnis der Studie betrifft die gesundheitsökonomische Bewertung der Liquid Biopsy. Erstmals wird in Bezug auf das deutsche Gesundheitssystem gezeigt, dass diese Form der Präzisionsdiagnostik die Kosten für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms keineswegs in die Höhe treibt. „Die Liquid Biopsy ermöglicht längeres Überleben in guter Lebensqualität und

erweist sich überdies als kosteneffektiv, weil sie bereits in frühen Stadien der Erkrankung dabei hilft, die Therapie auf zielgerichtete und deshalb wirksame Maßnahmen zu fokussieren.

In dieser Hinsicht wird die Liquid Biopsy schon heute durch Methoden der genetischen und molekularbiologischen Diagnostik – insbesondere das NGS (next generation sequencing) – ergänzt und verstärkt. Voraus-

sichtlich werden diese diagnostischen Möglichkeiten künftig noch erweitert werden“, sagt Fabienne Englmeier, Erstautorin der Studie und Doktorandin bei Prof. Dr. Dr. Klaus Nagels an der Universität Bayreuth. ■

## Autor:

Christian Wißler,  
Universität Bayreuth,  
www.uni-bayreuth.de

## Impressum

Herausgeber:  
Wiley-VCH GmbH

Publishing Director:  
Steffen Ebert

Geschäftsleitung Wiley Corporate Solutions:  
Roy Opie, Dr. Heiko Baumgartner, Steffen Ebert  
Chefredakteurin/Produktmanagerin:  
Ulrike Hoffrichter M.A., Tel.: 06201/606-723,  
ulrike.hoffrichter@wiley.com

Anzeigenleiter: Dipl.-Kfm. Manfred Böhler,  
Tel.: 06201/606-705, manfred.boehler@wiley.com

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

Freie Redakteure:  
Nina Passoth Berlin

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:  
Dipl.-Kfm. Manfred Böhler,  
Tel.: 06201/606-705, manfred.boehler@wiley.com  
Mehtap Yildiz,  
Tel.: 06201/606-225, myildiz@wiley.com

Anzeigenvertretung: Dr. Michael Leising  
Tel.: 03603/895365, leising@leising-marketing.de

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

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

Sonderdruck: 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 0176-053 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 Zeitschriftentitel 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

Anton Debatin	12	Justus-Liebig-Universität Gießen	13
Asklepios Klinik Seligenstadt	8	Klinikum Heidenheim	11
CellTrend	5	LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen	21
Cepheid	11	Max-Planck-Institut für Biochemie	18
Charité Universitätsmedizin Berlin	19	Medlegal Rechtsanwälte	6
Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland	3	Nexus	15
Deriba Group	12	Roche Diagnostics Deutschland	7
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	3	Starlab International	24
Deutsches Institut für Ernährungsforschung	16	Sysmex Deutschland	8
Euroimmun Medizinische Labordiagnostika	17	TH Wildau	5
Fraunhofer-Institut für Zuverlässigkeit und Mikrointegration	10	The Francis Crick Institute	19
Hologic Deutschland	23	Universität Bayreuth	26
ISG Intermed Service	21	Universität Rostock	22
		Universitätsklinikum Jena	15
		Universitätsklinikum Tübingen	9
		Universitätsmedizin Greifswald	3

**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.

WILEY

© megaflopp - stock.adobe.com

# Bestens informiert mit dem Management & Krankenhaus **Newsletter**

## Unsere Themen:

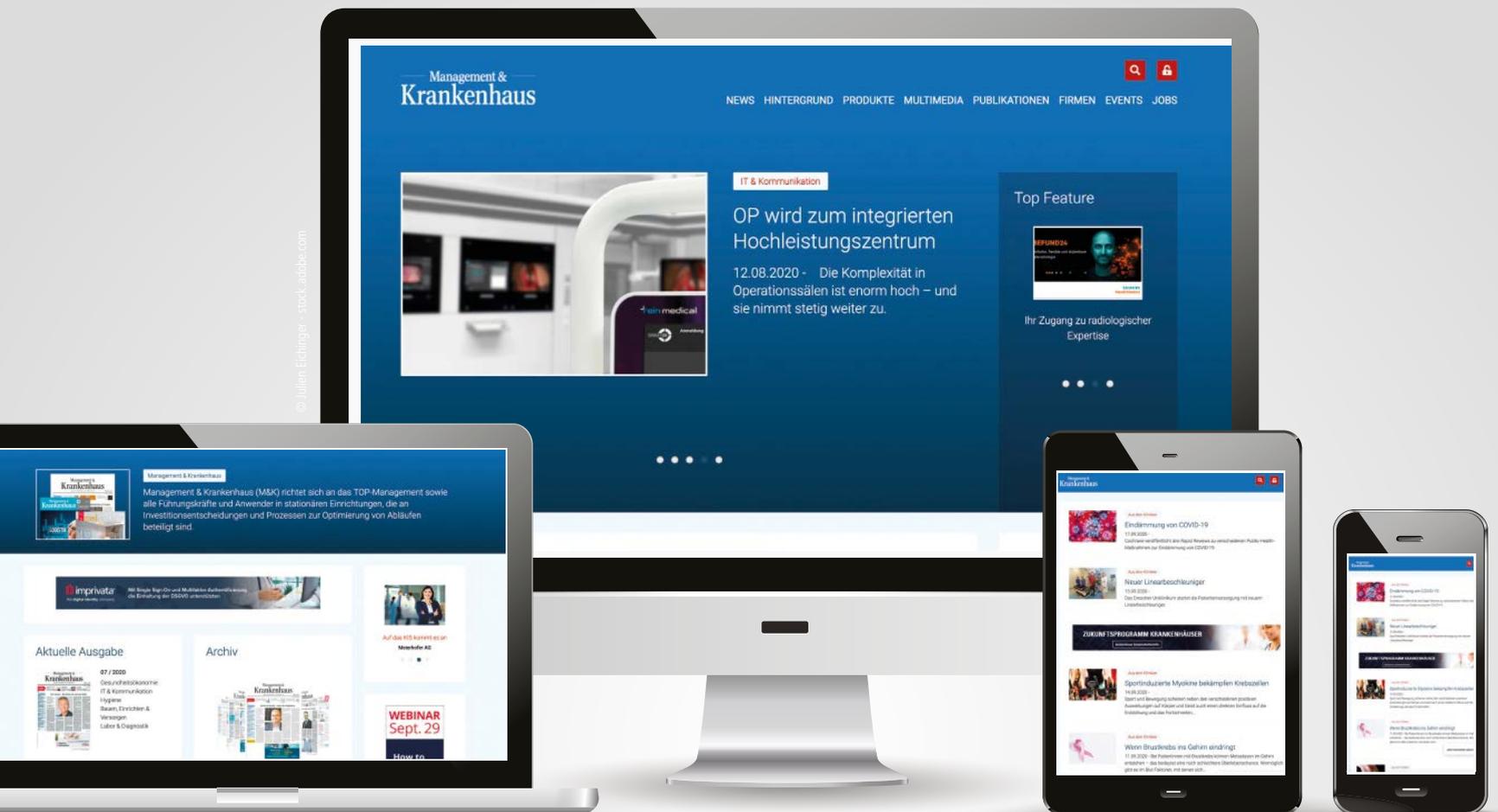
- Gesundheitsökonomie
- Medizintechnik
- IT & Kommunikation
- Hygiene
- Bauen, Einrichten & Versorgen
- Labor & Diagnostik



**Bitte hier den Newsletter bestellen:**  
[www.management-krankenhaus.de/newsletter](http://www.management-krankenhaus.de/newsletter)

[www.management-krankenhaus.de](http://www.management-krankenhaus.de)

— Management & —  
**Krankenhaus**  
**NEWSLETTER**



© Julien Eichinger - 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.



Besuchen Sie das Portal von Management & Krankenhaus und abonnieren Sie unsere Newsletter, um immer gut informiert zu sein.

*management-krankenhaus.de*

— Management & —  
**Krankenhaus**