

Anthony A. Killeen

Das medizinische Labor im modernen Gesundheitssystem

Für die deutsche Ausgabe Felix Stelter

Die Labordiagnostik ist Träger einer Schlüsselfunktion im Gesundheitssystem: Man schätzt, dass mindestens 60–70 % aller klinischen Entscheidungen zu einem gewissen Grad auf der Basis von Laborbefunden getroffen werden. Für viele Erkrankungen liefert das medizinische Labor die entscheidende diagnostische Information. So liefert die Histopathologie grundlegende Erkenntnisse über den histologischen Typ von Tumoren sowie über das Ausmaß der Invasion des Tumors in das benachbarte Gewebe. Der Nachweis infektiöser Mikroorganismen sowie deren Empfindlichkeit auf Antibiotika gelingt nur durch den Einsatz geeigneter mikrobiologischer Diagnostik. Empfehlungen und Leitlinien zur Diagnostik und/oder Therapie vieler häufiger Erkrankungen basieren auf Laborkriterien oder geben Zielwerte bestimmter Laborparameter unter Therapie vor: Blutzucker- und HbA1c-Bestimmungen sind die Grundlage der Diagnostik des Diabetes mellitus, das Vorhandensein spezifischer Autoantikörper ist für die Diagnose vieler rheumatischer Erkrankungen entscheidend, und die kardialen Troponine bilden eine von drei Säulen in der Diagnostik akuter koronarer Syndrome.

Die ständig zunehmende Zahl und Bandbreite von Labortests gibt dem Kliniker ein leistungsfähiges Instrument an die Hand, er sieht sich jedoch vor die Herausforderung gestellt, die Tests in der jeweils zweckmäßigsten und kosteneffektivsten Weise für die Behandlung der Patienten auszuwählen.

INDIKATIONEN VON LABORUNTERSUCHUNGEN

■ DIAGNOSTIK

Der häufigste Grund für die Anforderung von Laboruntersuchungen besteht darin, eine auf der Basis anderer klinischer Informationen (Anamnese, klinische Untersuchungsbefunde, bildgebende Diagnostik) erhobene Verdachtsdiagnose zu bestätigen oder zurückzuweisen. Hierbei müssen folgende Fragen Berücksichtigung finden: Welche Laboruntersuchungen können einen bestimmten klinischen Verdacht erhärten, bestätigen oder ausschließen? Was ist die im gegebenen Fall effektivste Stufendiagnostik? Wird das klinische Bild durch ein positives Testergebnis (positiv im Sinne der vermuteten Erkrankung) bestätigt bzw. wird mit einem positiven Testergebnis die Diagnose definitiv gesichert? Und wird umgekehrt die vermutete Diagnose durch ein negatives Testergebnis ausgeschlossen und wenn ja, welche alternative Vorgehensweise/Teststrategie muss dann verfolgt werden? Welche Ursachen für falsch positive oder falsch negative Testresultate gibt es, und wie können solche Ergebnisse erkannt werden?

■ SCREENING

Eine weitere Indikation von Labortests ist die Suche nach Erkrankungen bei noch asymptomatischen Individuen (Kap. 4). Das wohl bekannteste Beispiel ist das heute in den meisten entwickelten Ländern etablierte Neugeborenen-Screening. Damit werden behandelbare Erkrankungen, für die der Nutzen einer frühzeitigen therapeutischen Intervention gesichert ist, bei Neugeborenen noch vor dem Auftreten klinischer Symptome diagnostiziert. Bei Erwachsenen sind Laboruntersuchungen zum Screening auf Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Prostatakarzinom (Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens [PSA] im Serum) und Dickdarmkrebs (durch Nachweis von okkultem Blut im Stuhl) in vielen Ländern üblich, da eine frühe Diagnose und Behandlung die Langzeitergebnisse verbessert.

Unterschiede zwischen Such- und Bestätigungstests

Man unterscheidet zwischen Labortests, die zum Screening eingesetzt werden und solchen, die ein Resultat bestätigen. Such- bzw. Scree-

ningtests sind preiswerter und leichter verfügbar als Bestätigungstests, die in der Regel eine spezialisierte Geräteausstattung und erfahrene Untersucher erfordern. Im Allgemeinen sind Suchtests so eingestellt, dass alle Personen, die an einer bestimmten Erkrankung leiden, auch entdeckt werden. Dabei wird in Kauf genommen, auch bei einigen Gesunden fälschlicherweise den Verdacht auf das Vorliegen einer Erkrankung zu äußern. Oder anders ausgedrückt: Die diagnostische Sensitivität (relativer Anteil der richtig positiven Messergebnisse im Kollektiv der Erkrankten) von Suchtests wird auf Kosten einer reduzierten diagnostischen Spezifität (Anteil der richtig negativen Messergebnisse, bezogen auf alle Gesunden) maximiert. Der nachfolgende Bestätigungstest unterscheidet dann korrekt zwischen einem richtig positiven (= erkrankt) und einem falsch positiven (= gesund) Suchtestergebnis.

Als Beispiel für ein solches Vorgehen soll das Screening auf eine Hepatitis-C-Infektion (HCV) erläutert werden. Im ersten Schritt wird das Patientenserum mit einem sensitiven Suchtest auf das Vorliegen von Anti-HCV-Antikörpern getestet. Ein positives Testergebnis belegt in der Regel entweder eine bestehende Infektion oder eine durch das Immunsystem des Patienten erfolgreich überwundene frühere Infektion. Im letzteren Fall können Anti-HCV-Antikörper persistieren und lebenslang nachweisbar bleiben. Zusätzlich ist bei einer kleinen Zahl von Patienten mit einem falsch positiven Ergebnis des Suchtests zu rechnen. Um hier Klarheit zu erlangen, muss ein positiver Nachweis von Anti-HCV-Antikörpern im serologischen Suchtest immer durch den Nachweis von Hepatitis-C-Virus-RNS mittels molekularbiologischer Techniken ergänzt werden. Mithilfe dieses Bestätigungstests können infizierte von nicht infizierten Patienten unterschieden werden.

■ ERMITTLUNG VON KRANKHEITSRISIKEN

Laboruntersuchungen werden auch zur Ermittlung des Risikos eines Patienten genutzt, in der Zukunft eine Erkrankung zu entwickeln. Für viele Erkrankungen besteht ein gesicherter Zusammenhang mit im Labor bestimmbar Risikofaktoren, deren Präsenz häufigere Vorsorgeuntersuchungen erforderlich macht. Sinnvoll ist eine Risikoabschätzung vor allem dann, wenn Interventionsmöglichkeiten existieren, die das Erkrankungsrisiko reduzieren. So ist die Hypercholesterinämie als gesicherter Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit pharmakotherapeutisch beeinflussbar (Kap. 241). Viele genetische Mutationen sind mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert, wie z. B. vererbte Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen, die für Mamma- und/oder Ovarialkarzinom prädisponieren. Trägerinnen solcher Mutationen werden häufigere und intensivere Vorsorgeuntersuchungen empfohlen; einige Patientinnen unterziehen sich sogar einer vorbeugenden Mastektomie, um die Krebsentwicklung zu verhindern (Kap. 63). Individuen mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation haben ein erhöhtes Risiko für eine tiefe Venenthrombose und profitieren von einer prophylaktischen perioperativen Antikoagulation.

■ ÜBERWACHUNG VON KRANKHEITSVERLAUF UND THERAPIE

Viele Laborparameter liefern wertvolle Informationen über die Progression einer Erkrankung und über das Ansprechen auf eine Therapie. Als Beispiel soll hier die Rolle der Viruslastbestimmung bei Patienten mit einer HIV-Infektion unter antiretroviraler Therapie genannt werden. Entsprechend der Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft sollte die Plasmavirämie innerhalb der ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn um mindestens 2 log₁₀ abfallen und nach 3–4, spätestens nach 6 Monaten unter die Nachweisgrenze von 20–50 HIV-RNA-Ko-

pien/ml gesunken sein. Andere Beispiele von Labortests zur Verlaufskontrolle sind Bestimmungen von Tumormarkern, wie PSA, insbesondere nach chirurgischer Tumorresektion. In dieser Situation erwartet man nach erfolgreicher Therapie ein rasches Absinken der Konzentration des Tumormarkers. Ein späterer Wiederanstieg wird als Hinweis auf ein Rezidiv oder Metastasierung gewertet. Außerdem bietet das Labor auch die Möglichkeit der direkten Spiegelbestimmung einiger Medikamente (therapeutisches Drug Monitoring [TDM]). TDM spielt eine besondere Rolle beim Einsatz von Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite, das heißt vor allem dann, wenn bereits knapp oberhalb eines schmalen therapeutischen Bereiches toxische Effekte auftreten können und unterhalb dieses Bereiches die Arzneimittelwirkung nicht mehr gegeben ist. Spiegelbestimmungen erlauben eine Therapiesteuerung durch optimale Dosierung unter Vermeidung toxischer Nebenwirkungen.

KRITISCHE LABORERGERBNISS

Medizinische Laboratorien definieren entsprechend ihres Tätigkeitspektrums so genannte kritische Laborergebnisse („Extremwerte“, „Notfallwerte“). Darunter versteht man Messergebnisse, die auf eine unmittelbar bestehende Gefahr für Gesundheit und/oder Leben des Patienten hinweisen. Sie müssen deshalb unabhängig von der Art der Testanforderung („eilig“ oder Routine) dem behandelnden Arzt sofort mitgeteilt werden, damit dieser ggf. dringend notwendige therapeutische Konsequenzen zieht. Eine repräsentative Auswahl solcher Messergebnisse zeigt **Tabelle 480e-1**.

EILIGE („CITO“) ANFORDERUNGEN

Als „eilig“ gekennzeichnete Testanforderungen werden außerhalb der normalen Laborroutine bevorzugt (ggf. sofort nach Probeneingang) bearbeitet, was auf der anderen Seite bedeutet, dass sich die Bearbeitung der Routineproben verzögert. Die Anforderung eines Tests als „eilig“ sollte deshalb keinesfalls nur aus Gründen des Komforts für den Patienten oder den Behandler erfolgen, sondern auf solche Situationen beschränkt bleiben, in denen nach Einschätzung des anfordernden Arztes eine dringliche Therapieentscheidung getroffen werden muss.

SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT DER LABORDIAGNOSTIK

Die gebräuchliche Terminologie zur klinischen Aussagekraft von Laborparametern beinhaltet die Begriffe diagnostische Sensitivität, diagnostische Spezifität sowie die positiven und negativen prädiktiven Werte. **Diese Begriffe werden im Kapitel 3 und im Anhang „Klinisch relevante Laborparameter“ diskutiert.** Als Termini technici haben die Begriffe *Sensitivität* und *Spezifität* im Labor eine alternative Bedeutung, bei der Bezug auf die analytischen Leistungsdaten des Messverfahrens genommen wird. Der Gebrauch der Begriffe *Sensitivität* und *Spezifität* ohne die Adjektive „diagnostisch“ oder „analytisch“ führt deshalb gelegentlich zu Missverständnissen. Die analytische Sensitivität bezeichnet die niedrigste von Null unterscheidbare Konzentration eines Analyten, die mit einem Messverfahren nachgewiesen werden kann oder die niedrigste Änderung der Analytkonzentration, die eine Änderung der Signalintensität bewirkt. So genannte neue „Generationen“ von Testverfahren besitzen häufig eine verbesserte analytische Sensitivität im Vergleich zu älteren Versionen. Das heißt, mit ihnen können geringere Konzentrationen des Analyten gemessen werden, was für die Diagnose einiger Krankheiten vorteilhaft ist. Die analytische Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der das Testverfahren ausschließlich den gesuchten Analyten nachweist, demgegenüber beschreibt die Unspezifität (= 1 minus Spezifität) das Ausmaß, in dem andere, meist chemisch ähnliche Substanzen mit der Messung des gesuchten Analyten interferieren. Unspezifität ist ein häufiges Problem von Immunoassays, die auf dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Bindung fußen: Der Detektionsantikörper kann neben dem eigentlichen Zielantigen auch mit in der Testmatrix vorhandenen Komponenten mit ähnlicher Struktur kreuzreagieren und damit falsche Messergebnisse hervorrufen. So zeigen Immunoassays zum Nachweis von Medikamenten Kreuzreaktivitäten zu (inaktiven) Metaboliten dieser Substanzen und Immunoassays für die Bestimmung von Steroiden reagieren auch mit anderen strukturverwandten Steroiden. Das Phänomen der Unspezifität ist jedoch nicht auf Immunoassays beschränkt, es tritt auch bei chemischen Messmethoden auf. Die am häufigsten für die Kreatininbestimmung eingesetzte Methode,

TABELLE 480e-1 Ausgewählte Beispiele für kritische Laborergebnisse

| | Unterer Grenzwert | Oberer Grenzwert |
|--|----------------------------------|---|
| Klinische Chemie | | |
| Ammoniak | | > 170 µg/dl |
| Carboxyhämoglobin | | > 10 % |
| Digitoxin | | > 60 ng/ml |
| Digoxin | | > 3 ng/ml |
| Glukose, nüchtern | < 40 mg/dl | > 500 mg/dl |
| Kalium | < 3 mmol/l | > 6,5 mmol/l |
| Kalzium, ionisiert | < 0,78 mmol/l | > 1,6 mmol/l |
| Kalzium, gesamt | < 1,65 mmol/l | > 3,5 mmol/l |
| Lithium | | > 1,5 mmol/l |
| Magnesium | | > 2 mmol/l |
| Natrium | < 120 mmol/l | > 160 mmol/l |
| Osmolalität | < 240 mosmol/kg H ₂ O | > 330 mosmol/kg H ₂ O |
| Osmotische Lücke | | > 10 mosmol/kg H ₂ O |
| Paracetamol | | > 100 mg/l |
| Procalcitonin | | > 0,5 ng/ml |
| Salicylat | | > 300 mg/l |
| Säure-Basen-Status | | |
| pH | < 7,1 | > 7,6 |
| pCO ₂ | < 20 mmHg | > 75 mmHg |
| pO ₂ , arteriell | < 40 mmHg | |
| pO ₂ , kapillär | < 30 mmHg | |
| Bikarbonat | < 11 mol/l | > 45 mol/l |
| Troponin | | Jeder Wert oberhalb des 99. Perzentils der Normalpopulation |
| Hämatologie/Hämostasiologie | | |
| Blutbild | | |
| Hämoglobin | < 7 g/dl | |
| Leukozyten | < 1 Tsd/µl | > 50 Tsd/µl > 20 % Blasten |
| Thrombozyten | < 20 Tsd/µl | > 1000 Tsd/µl |
| D-Dimer | | Positiv |
| INR | | > 6,0 |
| PTT | | > 105 s |
| Mikrobiologie | | |
| Nachweis säurefester Stäbchen | | |
| Positive Blutkultur | | |
| Nachweis von Bakterien oder Cryptococcus im Liquor | | |
| Positiver Malariatest | | |

Abkürzungen: CO₂ = Kohlendioxid; INR = International Normalized Ratio; pCO₂ = Kohlendioxid-Partialdruck; pO₂ = Sauerstoff-Partialdruck; PTT = partielle Thromboplastinzeit.

Hinweis: Die angegebenen Werte dienen der Orientierung. Jedes Labor muss eigene Grenzen auf der Basis der eingesetzten Methoden und unter Berücksichtigung der Organisation der Einrichtung (ambulant/Klinik, Patientenklintel, Transport- und Kommunikationswege) festlegen. Die Wertung eines Messergebnisses als medizinischer Notfall hängt darüber hinaus entscheidend von der klinischen Fragestellung beim individuellen Patienten ab. Z. B. ist ein Kreatinin von 7 mg/dl bei einem Dialysepatienten kein Notfall, als Zufallsbefund bei einem anamnestisch gesunden Patienten kann bereits ein niedrigerer Wert hinweisend auf ein akutes Nierenversagen sein.

die Jaffe-Reaktion, wird durch eine Reihe von Substanzen gestört, z. B. durch Glukose, einige Ketone und Cephalosporine. Erhöhte Konzentrationen von Bilirubin, freiem Hämoglobin oder durch erhöhte Triglyceridkonzentrationen verursachte Trübungen der Serum- oder

Plasmaprobe können ebenfalls mit einigen Messverfahren interferieren. Jedes Labor sollte Informationen über die Art und das Ausmaß von Störgrößen bei den eingesetzten Tests vorhalten.

DIAGNOSTISCHE PRINZIPIEN IM MEDIZINISCHEN LABOR

Die Diagnose im Labor basiert wie alle Diagnosen auf krankheitsbedingten Abweichungen von der Normalität.

1. Gewebeverletzungen oder Nekrosen führen zur Freisetzung intrazellulärer Substanzen in die Zirkulation, wo sie einen Anstieg der Plasmakonzentration dieser Komponenten bewirken. Viele intrazelluläre Moleküle sind allgemeine Bestandteile verschiedener Körpergewebe, ihr Anstieg weist deshalb nicht spezifisch auf die Verletzung eines Gewebes hin. Andere Komponenten werden selektiv in hohen Konzentrationen nur in bestimmten Geweben oder sogar gewebespezifisch synthetisiert. Deshalb spricht ihr Vorhandensein im Blut für eine Schädigung genau dieses Gewebes oder Organs. Dieses Prinzip bildet die Grundlage z. B. für die Bestimmungen der Leberenzyme im Blut zur Beurteilung einer Leberschädigung (Kap. 358), der kardialen Troponine zur Diagnostik des akuten Myokardinfarkts (Kap. 295) oder des Myoglobins bei Muskelverletzungen. Das Ausmaß des Konzentrationsanstiegs dieser Marker im Blut korreliert dabei in der Regel mit dem Ausmaß der Gewebeschädigung, obwohl es Ausnahmen gibt: zum Beispiel können die Leberenzyme im Endstadium von Lebererkrankungen wieder abfallen.
2. Eine Zunahme der Blutkonzentrationen einiger Analyten zeigt ein Versagen der normalen Ausscheidungs- und Stoffwechselprozesse an. Beispiele für dieses Prinzip sind Anstiege des konjugierten Bilirubins bei Gallengangsverschlüssen, des Ammoniaks bei fortgeschrittenem metabolischem Leberversagen, von Kreatinin und Kalium bei Niereninsuffizienz und des $p\text{CO}_2$ bei einigen Lungenerkrankungen.
3. Konzentrationsanstiege gewebespezifischer Marker können auch aus einer Zunahme des Volumens dieses Gewebes resultieren. Auf diesem Prinzip basiert die Messung vieler Tumormarker wie dem PSA (Prostatakarzinom), dem CA 125 (Ovarialkarzinom), dem CEA (Dickdarmkrebs) oder dem CA 19-9 (Pankreaskarzinom). In der Praxis variiert der Nutzen dieser Marker, er hängt vom Umfang der Synthese des Markers durch den Tumor und von der Tumorgroße ab. Kleinere Dickdarmkarzinome sezernieren unter Umständen nicht genügend CEA, um einen signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration hervorzurufen, während kleine Prostatakarzinome oft nachweisbare Mengen an PSA produzieren.
4. Krankheitsprozesse verursachen häufig ein charakteristisches Muster gleichzeitig auftretender Veränderungen verschiedener Laborparameter. Diese Muster werden im Zusammenhang mit der der Erkrankung zugrunde liegenden Pathophysiologie verständlich. So ist eine akute intravaskuläre Hämolyse durch einen Abfall von Hämoglobin und Haptoglobin und einen Anstieg des unkonjugierten Bilirubins charakterisiert. Bei endokrinologischen Erkrankungen beobachtet man oft Konzentrationsveränderungen verschiedener Hormone aufgrund der Störung von Regelkreisen: der primäre Hyperthyreoidismus ist durch einen Anstieg von Thyroxin (T_4) bei Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) gekennzeichnet. Bei einer diabetischen Ketoazidose auf der Basis eines Insulinmangels findet man gleichzeitige Anstiege des Blutzuckers, der Ketonkörper und häufig des Kaliums. Als Reaktion auf die metabolische Azidose ist die Bikarbonatkonzentration typischerweise erniedrigt.
5. Vielen Krankheiten liegen hereditäre oder erworbene genetische Veränderungen zugrunde. Im Zeitalter der molekularen Medizin wächst das Verständnis über den Beitrag genetischer Faktoren zu vielen häufigen Erkrankungen. Studien zur Epidemiologie verbreiteter Erkrankungen wie des Bluthochdrucks verdeutlichen, dass nur bei einer Minderheit der betroffenen Familien definierte Mutationen in bekannten Genen gefunden werden, während bei der Mehrzahl der Patienten mit identischem Phänotyp die genetische Basis unklar bleibt. Die Suche nach prädisponierenden genetischen Faktoren für häufige Zivilisationskrankheiten ist ein Feld intensiver biomedizinischer Grundlagenforschung. Es ist heute gesichert, dass praktisch alle Tumoren genetische Aberrationen aufweisen. Obwohl es in einigen Familien eine erbliche Prädisposition für Tumorerkrankungen gibt, ist die Mehrzahl dieser Veränderungen erworbener Natur. Die Identifizierung genetischer Aberrationen im Tu-

morgewebe eröffnet neue Perspektiven in der Diagnostik und Klassifikation maligner Erkrankungen, die weit über die klassische Histopathologie hinausgehen, und liefert gleichzeitig Erkenntnisse über die zugrunde liegenden zellulären Prozesse und potenzielle therapeutische Angriffspunkte.

6. Laborresultate müssen stets im individuellen Kontext des Patienten unter Berücksichtigung von Anamnese, Klinik und anderen relevanten Befunden (z. B. bildgebender Diagnostik) bewertet werden: jeder Kliniker sollte den Patienten und nicht die Laborwerte behandeln.
7. Die Empfehlungen zum Einsatz von Labortests verändern sich mit der Zeit. Wenn neue Biomarker entdeckt werden, können sie ältere Marker verdrängen. Die Messung der Kreatinkinase (CK) wurde in den 1980er-Jahren zur Diagnostik des akuten Myokardinfarkts eingeführt und später durch die Messung der Herzmuskel-spezifischen Isoform CK-MB ergänzt. In aktuellen Leitlinien und Empfehlungen haben die kardialen Troponine die CK und die CK-MB abgelöst. Viele andere Messverfahren wurden im Zuge des medizinischen Fortschritts obsolet und durch neue ersetzt. Tests zum Nachweis der 17-Ketosteroide (Abbauprodukte der Androgene) und der 17-Hydroxysteroiden (Abbauprodukte der Glukokortikoide) im Urin wurden gegen Immunoassays oder den massenspektrometrischen Nachweis spezifischer Steroidhormone ausgetauscht. Heute ist die Bestimmung von Steroidhormonen eine Domäne der Massenspektrometrie, deren analytische Spezifität den Immunoassays überlegen ist. Bevor neue Testverfahren Einzug in die klinische Routine halten können, müssen sie einer kritischen Evaluation und Prüfung der Kosteneffizienz (unter Berücksichtigung therapeutischer Konsequenzen und veränderter Behandlungspfade) unterzogen werden. Als Minimalforderung sollte aus klinischen und analytischen Leistungsdaten (diagnostische Sensitivität und Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Analytstabilität, analytische Richtigkeit und Präzision) eines neuen Parameters ein Zusatznutzen im Vergleich zu älteren Biomarkern erkennbar sein, der ggf. gestiegene Analysekosten rechtfertigt.

REFERENZBEREICHE

Um Laborresultate zu interpretieren, orientiert man sich üblicherweise an einem Referenzbereich (auch als Normalbereich bezeichnet). Dieser Bereich wird definiert durch die bei Gesunden zu erwartenden Werte oder durch Zielwerte, die für die Gesundheit als erstrebenswert angesehen werden. Man benutzt verschiedene Methoden, um Referenzbereiche im medizinischen Labor zu ermitteln.

1. Für viele quantitative Laborparameter folgt die Werteverteilung in einer gesunden Population annähernd einer Gauß-Normalverteilung. Die Faktoren, die zu diesem Bereich beitragen, sind die inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite der Konzentration des Analyten und die analytische Unpräzision. Folgt der Parameter einer Gauß-Verteilung, so wird üblicherweise der zentrale 95%-Bereich als Referenzbereich definiert. Daraus folgt zwangsläufig, dass jeweils 2,5 % der Individuen einer Population Messwerte unter- bzw. oberhalb des Referenzbereiches aufweisen. Die Tatsache, dass bei 5 % der gesunden Personen Laborwerte außerhalb des Referenzbereiches gefunden werden, hat wichtige Konsequenzen, wenn mehrere Tests angefordert werden. Werden N voneinander unabhängige Parameter bestimmt, so ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von $1-0,95^N$, dass mindestens ein Resultat außerhalb des Referenzbereiches liegt. Je größer die Zahl der angeforderten Tests, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, bei einem Gesunden mindestens ein abnormes („pathologisches“) Laborergebnis zu ermitteln (Abb. 480e-1). Bei 20 unabhängigen Labortests beträgt diese Wahrscheinlichkeit ungefähr zwei Drittel.
2. Im klinischen Alltag wirft die Festlegung von Referenzbereichen auf rein mathematischer Grundlage eine Reihe von Problemen auf (ausführliche Erörterung im Anhang „Klinisch relevante Laborparameter“). Für viele Analyten wird deshalb vom Konzept eines zentralen 95%-Normalbereichs abgewichen. An dessen Stelle treten zunehmend auf Expertenkonsens basierende und auf die spezielle klinische Situation zugeschnittene Entscheidungsgrenzen. Bei den kardialen Troponinen gilt laut aktueller Empfehlung der European Society of Cardiology (ESC) erst eine Serumkonzentration oberhalb des 99. Perzentils der Normalpopulation als Hinweis auf einen Myokardinfarkt. Zusätzlich fließt unabhängig vom Referenzbereich der Anstieg des Troponins in einem Zeitfenster von 1 h

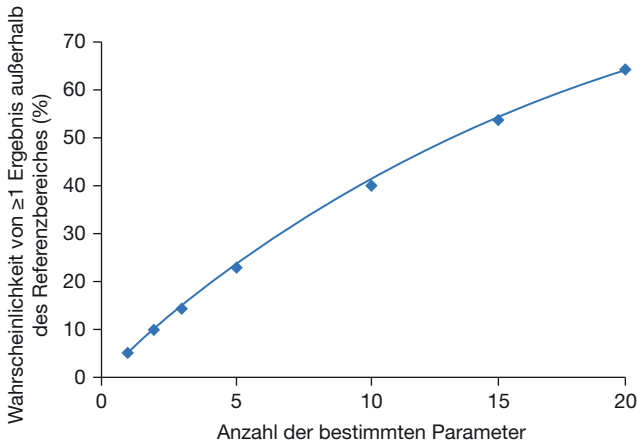


Abbildung 480e-1 Wahrscheinlichkeit, dass bei einer gesunden Person mindestens ein pathologisches Laborergebnis ermittelt wird in Abhängigkeit von einer steigenden Anzahl unabhängiger Parameter. Der Referenzbereich umfasst die zentralen 95 % der Werte einer gesunden Population.

bzw. 3 h in die diagnostischen Algorithmen ein. Ein anderes Beispiel für Entscheidungsgrenzen, die sich nicht am klassischen, durch Mittelwert ± zweifache Standardabweichung definierten Referenzbereich orientieren, sind die Zielwerte für LDL- und Non-HDL-Cholesterin, die in den Empfehlungen der ESC verankert sind (Tab. 480e-2). Diese Zielwerte berücksichtigen das kardiovaskuläre Risikoprofil des Patienten und liegen deutlich unterhalb der oberen Grenze eines konventionell ermittelten Referenzbereiches, die beim LDL-Cholesterin bei etwa 190 mg/dl liegen würde.

Referenzbereiche variieren abhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft und physiologischem Zustand (z. B. Schwangerschaft, Anpassung an große Höhen); eine Tatsache, die bei der Interpretation von Laborergebnissen berücksichtigt werden muss. Ein besonderes Beispiel ist in dieser Hinsicht das Kreatinin, für das konventionelle Referenzbereiche in der klinischen Anwendung Schwierigkeiten bereiten. Die Serumkonzentration von Kreatinin hängt vom Alter, dem Geschlecht und von der ethnischen Herkunft ab, was die Nutzung einfacher Referenzbereiche zur Beurteilung der Nierenfunktion erschwert. Ein geringfügiger Anstieg des Serum-Kreatinins innerhalb des vom Labor angegebenen Referenzbereiches kann bereits mit einem größeren Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) assoziiert sein (Abb. 480e-2). Eine 60-jährige Frau kaukasischer Herkunft mit einem Serum-Kreatinin vom 1,0 mg/dl hat eine geschätzte GFR von nur 57 ml/min per 1,73 m², während die gleiche Kreatininkon-

TABELLE 480e-2 ESC-Zielwerte für LDL- und Non-HDL-Cholesterin

| LDL-Cholesterin | Zielwert (mg/dl) |
|---|------------------|
| Mäßiges kardiovaskuläres Risiko | < 115 |
| Hohes kardiovaskuläres Risiko | < 100 |
| Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko/Sekundärprävention | < 70 |
| Non-HDL-Cholesterin (sekundäres Therapieziel) | (mg/dl) |
| Typ-2-Diabetes/metabolisches Syndrom | < 130 |
| Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko/Sekundärprävention | < 100 |

zentration bei einem 20-jährigen Mann afrikanischer Herkunft eine normale Nierenfunktion anzeigen würde. Um die GFR als wichtigsten Indikator der Nierenfunktion besser abschätzen zu können, ist es üblich geworden, Formeln zu benutzen, in die neben dem Serum-Kreatinin weitere Parameter einfließen. Die am weitesten verbreitete Formel ist die 4-Parameter-Modification-of-Diet-in-Renal-Disease(MDRD)-Formel, die außer dem Kreatinin das Alter, das Geschlecht und ggf. die ethnische Herkunft aus Afrika berücksichtigt. Inzwischen wird die MDRD-Formel zunehmend durch die neuere CKD-EPI-Formel, welche dieselben vier Parameter verwendet, ersetzt. Es ist gängige Praxis in medizinischen Laboratorien, bei allen Kreatininbestimmungen im Erwachsenenalter die geschätzte GFR (eGFR) mit anzugeben, um damit zusätzlich zur Angabe eines einfachen Referenzbereiches für die Klinik nützliche Informationen mitzuteilen.

FEHLERQUELLEN VON LABORUNTERSUCHUNGEN

Angefangen von der Probenentnahme bis hin zur Interpretation des Messergebnisses: Fehler können auf allen Ebenen des analytischen Prozesses auftreten. Jeder dieser Fehler kann gravierende Folgen für den Patienten haben. Im Labor unterteilt man den analytischen Prozess in drei Abschnitte: die präanalytische Phase, die eigentliche Analyse und die postanalytische Phase. Beispiele für Fehlerquellen in den einzelnen Abschnitten sind in Tabelle 480e-3 zusammengetragen. Der häufigste Fehler ist die Verwechslung der Patientennamen bei der Probenbeschriftung. In der Praxis zieht das ernste Konsequenzen nach sich, da einem betroffenen Patienten Laborergebnisse einer anderen Person zugeordnet werden. Eine falsche Bestimmung der Blutgruppe kann eine Fehltransfusion mit tödlichem Ausgang zur Folge haben; eine fehlerhaft beschriftete Biopsie führt zur falschen Diagnose und ungeeigneten Therapie oder zu keiner Diagnose und damit zur Unterlassung einer notwendigen Therapie.

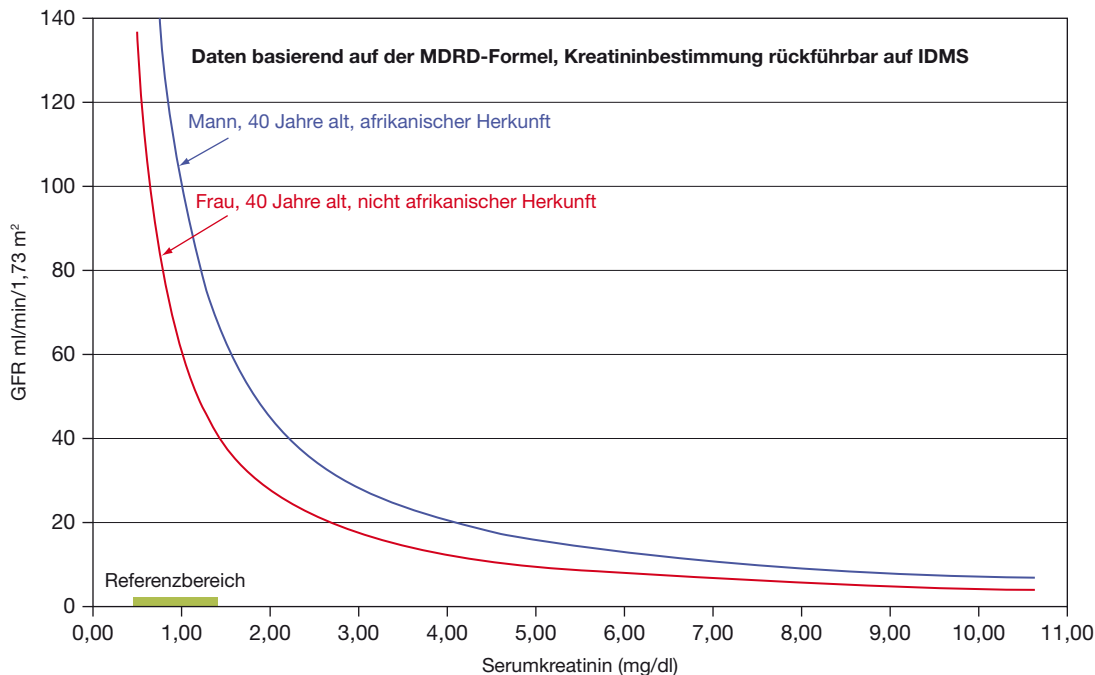


Abbildung 480e-2 Beziehung zwischen Serum-Kreatinin und der berechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach der 4-Parameter-Modification-of-Diet-in-Renal-Disease(MDRD)-Formel. IDMS = Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie.

TABELLE 480e-3 Beispiele für präanalytische, analytische und postanalytische Fehler im Prozess der Entstehung eines Laborbefundes

| Präanalytische Fehlerquellen |
|---|
| Testauswahl |
| Für die klinische Fragestellung ungeeigneter Test |
| Fehlende therapeutische Konsequenz des Testergebnisses |
| Missverständliche Testanforderung |
| Probenentnahme/Probenvorbereitung |
| Falscher Entnahmezeitpunkt |
| Fehlende Patientenvorbereitung (z. B. nicht nüchtern) |
| Falsche Probenart (z. B. falsches Antikoagulans, falsche Gewebefixierung) |
| Falsches Transportgefäß |
| Unzureichende Probenmenge |
| Probenkontamination (Infusionslösungen, Medikamente, Bakterien) |
| Falsche oder fehlende Probenbeschriftung |
| Fehlende Patientenangaben, wichtige klinische Informationen fehlend |
| Unzureichende Stabilisierung des Analyten für die Dauer des Transportes |
| Analytische Fehlerquellen |
| Falsche Lagerung vor der Analyse |
| Probenverwechslung im Labor |
| Durchführung des falschen Tests |
| Störungen und Interferenzen |
| Technische Probleme der Testdurchführung, Test außer Kontrolle |
| Postanalytische Fehlerquellen |
| Verzögerung der Ergebnismitteilung |
| Ergebnismitteilung an die falsche Person |
| Mitteilung eines falschen Ergebnisses |
| Falsche Interpretation des Ergebnisses |

Neben den Fehlern durch menschliches Versagen beeinflussen zahlreiche präanalytische Faktoren das Laborergebnis. Einflussgrößen, die eine Veränderung der Konzentration verschiedener Analyten bewirken, sind z. B. Körperhaltung (aufrecht vs. liegend), körperliche Aktivität, Nahrungsaufnahme (nüchtern oder nicht nüchtern bzw. Menge und Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung), Tabak-, Alkohol- und Kaffeekonsum sowie die Einnahme von Medikamenten und Nahrungsmittelergänzungstoffen. Nach der Blutentnahme verändert sich lagerungs- oder transportbedingt die Konzentration einiger Analyten: Blutzuckerwerte fallen ab als Ergebnis von Stoffwechselprozessen in den Erythrozyten, Ammoniak steigt an als Produkt des Abbaus von Proteinen. Die Zunahme der Permeabilität der Erythrozytenmembran führt zum Anstieg von Kalium und freiem Hämoglobin. Proben können durch bakterielle Kontaminationen überwuchert und in ihrer Zusammensetzung modifiziert werden.

Um solche Veränderungen zu vermeiden, sollten die Proben schnellstmöglich ins Labor transportiert oder nach Anweisung des Labors für die Analyse prozessiert und stabilisiert werden. Der Liste bekannter präanalytischer Variablen und ihrer Effekte auf einzelne Laborparameter ist umfangreich, der Leser wird auf das Kompendium von Young (2007) und auf die von vielen Labors herausgegebenen Handbücher zur Präanalytik verwiesen.

PATIENTENNAHE SOFORTDIAGNOSTIK (POINT-OF-CARE-TESTUNG)

Nach wie vor wird die große Mehrzahl der Analysen in für diese Zwecke ausgerüsteten Laboratorien durchgeführt. Seit einigen Jahrzehnten gibt es jedoch den Trend zur patientennahen Sofortdiagnostik. Das wurde durch die Entwicklung transportabler Analysegeräte ermöglicht, von denen einige nur für Einzeltests (z. B. Glukosemessgeräte oder Geräte zur Messung der Sauerstoffsättigung) andere aber auch als Multifunktionsgeräte mit einem größeren Testspektrum (ins-

besondere aus den Bereichen Hämatologie und klinischer Chemie, teilweise auch aus der Mikrobiologie) konfiguriert sind. Der Hauptzweck des Einsatzes solcher Geräte besteht in der schnelleren Verfügbarkeit eines Laborergebnisses. Unter bestimmten lokalen Gegebenheiten, zum Beispiel in ländlichen Gebieten oder in Entwicklungsländern mit schwierigerem Zugang zum Labor, kann die patientennahe Sofortdiagnostik die sinnvollste oder sogar einzige Testmöglichkeit sein.

Point-of-Care-Diagnostik ist jedoch sowohl hinsichtlich der Reagenzien- als auch der Personalkosten oft teurer als die Bestimmung in einem Zentrallabor. Weiterhin gibt es Vorbehalte, die die Ausbildung des Personals, die Qualität der Tests und die Dokumentation der Analysenresultate betreffen.

■ PATIENTENSELBSTKONTROLLE („SELBSTMANAGEMENT“)

Einer der größten Märkte für Point-of-Care-Diagnostika ist das Patienten-Selbstmanagement. Die beiden wichtigsten Einsatzgebiete sind die Blutzuckerselbstkontrolle bei Diabetes mellitus und die Messung der International Normalized Ratio (INR) von Patienten unter oraler Antikoagulation mit Cumarinen. Schwangerschaftstests können seit Jahrzehnten in Apotheken erworben werden. Darüber hinaus gibt es Teststreifen für den Urinstatus und für den Nachweis illegaler Drogen, Tests auf okkultes Blut im Stuhl und einen PSA-Schnelltest. Der Einsatz der Selbsttests, insbesondere in der Tumorstoffwechselanalyse, ist jedoch nicht unumstritten: Es gibt Bedenken hinsichtlich Handhabung, Leistungsfähigkeit und Aussagekraft und bei fehlender Beratung Zweifel an der korrekten Interpretation der Resultate.

SPEZIELLE ASPEKTE DER GENETISCHEN DIAGNOSTIK



Die Grundlagen der Humangenetik und die Bedeutung der Genetik für die klinische Medizin werden in den [Kapiteln 82–84](#) vorgestellt. In diesem Abschnitt wird lediglich auf allgemeine Aspekte der Testung auf genetisch bedingte Erkrankungen im medizinischen Labor eingegangen.

Bei der Durchführung genetischer Tests ist die Unterscheidung zwischen hereditären und erworbenen Erkrankungen essenziell, da das den Gewebetyp bestimmt, der für die Analyse verwendet werden muss. Bei hereditären Erkrankungen tragen in der Regel alle kernhaltigen Zellen des Organismus die gleiche Mutation, es ist deshalb möglich, Leukozyten (EDTA-Blut) oder Zellen der Mundschleimhaut („Speichelprobe“) als einfach zu gewinnende DNS-Quellen für die Untersuchung einzusetzen. Pränatale genetische Diagnostik (Analyse der Erbinformation des Fötus) wird üblicherweise an einer Chorionzottenbiopsie oder an Zellen der Amnionflüssigkeit vorgenommen. Eine Alternative zur invasiven Pränataldiagnostik stellt inzwischen die Sequenzierung freier fetaler DNS im mütterlichen Plasma dar. Für die genetische Analyse erworbener Erkrankungen (Tumoren oder Neoplasien des hämatopoetischen Systems), muss Material aus dem betroffenen Gewebe entnommen werden. Hierbei ist es oft nützlich, die Erbinformation der Tumorzellen mit der normalen DNS des Patienten zu vergleichen, um erworbene Mutationen aufzuspüren, z. B. bei der Testung auf Mikrosatelliteninstabilität bei Kolonkarzinomen ([Kap. 101e](#)).

■ EINWILLIGUNG UND BERATUNG DES PATIENTEN BEI GENETISCHEN ANALYSEN

Obwohl jede Laboruntersuchung prinzipiell das Einverständnis des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters erfordert, ist die Durchführung genetischer Analysen auf vererbte Merkmale in Deutschland zusätzlich im Gendiagnostikgesetz geregelt. Dieses Gesetz regelt explizit die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen (Aufklärungs- und Beratungspflichten, Voraussetzungen für Anforderung und Durchführung genetischer Analysen) und das Recht auf informationelle Selbstbestimmung des Patienten (Ergebnismitteilung, Recht auf Nichtwissen, Archivierung der Analyseergebnisse, Aufbewahrung der Probe) und beinhaltet das Verbot einer Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften.

Für einige spät manifestierende Erkrankungen, wie die Chorea Huntington ([Kap. 449](#)), kann die genetische Diagnostik vorhersagen, ob der Patient die Krankheit in der Zukunft entwickeln wird. Die Sicherheit der auf einem solchen Testergebnis basierenden Vorhersage übertrifft deutlich die Vorhersagewahrscheinlichkeiten typischer Risikofaktoren wie z. B. einer Hyperlipidämie für einen Myokardinfarkt. Vor einer prädiktiven genetischen Analyse muss sichergestellt sein, dass der Patient die weitreichenden Konsequenzen eines positiven

oder negativen Testergebnisses versteht (einschließlich der Auswirkungen auf andere Familienmitglieder), und dass er Kenntnis von allen zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Unterstützung und Beratung erhält. Jeder Patient hat deshalb das Recht auf eine genetische Beratung durch einen dafür qualifizierten Arzt (Kap. 84). Die notwendige Qualifikation umfasst die Befähigung, den Patienten und Familienmitglieder über genetische Erkrankungen allgemeinverständlich zu informieren, Unterstützung zu organisieren und betroffene Verwandte über ihr genetisches Risiko aufzuklären.

Bei der Testung auf genetische Erkrankungen nutzt das medizinische Labor unterschiedliche analytische Verfahren, je nachdem, um welche Erkrankung es sich handelt. Einige Krankheiten, wie die Sichelzellanämie, werden durch den Austausch einzelner Nukleotide der DNS verursacht. Die Diagnose dieser Erkrankungen gelingt durch den Nachweis dieser einen oder ggf. weniger Mutationen in einem einzelnen Gen. Andere Erkrankungen (z. B. Mukoviszidose), können durch unterschiedliche Mutationen ein und desselben Gens hervorgerufen werden, wieder andere (z. B. vererbbares Mammakarzinom) durch unterschiedliche Mutationen in verschiedenen Genen. Die Anzahl möglicher Mutationen und involvierter Gene, die einem bestimmten klinischen Phänotyp zugrunde liegen können, bestimmt den im Labor notwendigen Aufwand und die Wahrscheinlichkeit, die krankheitsursächliche genetische Veränderung zu finden. Wenn ein bestimmter Krankheitsphänotyp durch viele Mutationen hervorgerufen werden kann, sollte ein negatives Resultat (d. h., eine Mutation wurde nicht gefunden) mit Vorbehalt interpretiert werden. Es ist üblich, im Sinne einer Stufendiagnostik zunächst nach den in der ethnischen Gruppe am häufigsten mit der Krankheit assoziierten Mutationen zu suchen. Erst bei einem initial negativen Ergebnis wird nach weiteren bekannten Mutationen gesucht und, wenn notwendig, in einem dritten Schritt die gesamte Sequenz der betroffenen Gene analysiert. Wird keine Mutation gefunden, sollte das Labor entsprechend der durchgeführten Untersuchungen die Wahrscheinlichkeit angeben, dass die vermutete genetische Erkrankung beim Patienten nicht vorliegt. Mit der Verfügbarkeit von Methoden der Hochdurchsatzsequenzierung (Next Generation Sequencing = NGS) wird die beschriebene Strategie zunehmend durch die parallele Sequenzierung aller bekannten, mit einem Phänotyp assoziierten Gene und Genabschnitte abgelöst. Auch die Sequenzierung des gesamten Genoms oder Exoms eines Patienten hat bereits Eingang in die humangenetische Diagnostik gefunden. Dadurch wird sich die genetische Testung in den nächsten 10 Jahren stark verändern. Die Vielzahl der mit diesen Methoden gefundenen Aberrationen und Mutationen stellt hohe Ansprüche an die Bewertung und Interpretation der Testergebnisse.

GRENZEN DER GENETISCHEN TESTUNG

Genetische Testung hat Grenzen, die den Besonderheiten der untersuchten Materie geschuldet sind. Obwohl bei den meisten genetischen Untersuchungen qualitative Merkmale (DNS-Sequenzen) eindeutig erfasst werden, können die Ergebnisse und daraus abgeleitete Schlussfolgerungen dennoch zweifelhaft sein. Es gibt Fälle, in denen bei der Mutationsanalyse eines krankheitsverursachenden Gens keinerlei bekannte krankheitsauslösende genetische Veränderungen entdeckt werden, dafür aber Mutationen, deren klinische Signifikanz unbekannt ist. In dieser Situation muss man Überlegungen anstellen, ob die resultierende Veränderung der Aminosäuresequenz Struktur und Funktion des Proteins beeinträchtigen könnte. Folgende Aminosäuresubstitutionen bergen eine hohe Wahrscheinlichkeit für signifikante Veränderungen der Proteinstruktur: Austausch geladener Aminosäuren durch neutrale oder Aminosäuren gegensätzlicher Ladung, Ersatz einer Aminosäure durch eine Aminosäure unterschiedlicher Größe oder chemischer Struktur, Austausch von in der Evolution konservierten Aminosäuren. Weiterhin sollte recherchiert werden, ob die Muta-

tion auch bei gesunden Individuen vorkommt. Selbst mithilfe dieser Informationen ist es nicht ungewöhnlich, dass die biologische Signifikanz einer gefundenen Mutation vorerst ungeklärt bleibt und weitere Forschung erforderlich ist, um ihre Bedeutung einzuschätzen.

Durch das Next Generation Sequencing sind der genetischen Analyse praktisch keine technischen Grenzen mehr gesetzt, auch die Analysekosten haben inzwischen ein akzeptables Niveau erreicht. Die Sequenzanalyse großer Genomabschnitte ist deshalb für ausgewählte Fragestellungen bereits die Methode der Wahl. Als Beispiel sei hier die Analyse der mit familiären Mamma- und Ovarialkarzinomen assoziierten Gene BRCA1 und BRCA2 genannt, die inzwischen diagnostischer Standard des Screenings von Angehörigen betroffener Familien geworden ist. Es ist zu erwarten, dass bei vielen Erkrankungen mit komplexem genetischem Hintergrund, bei der Analyse des Genoms maligner Tumoren und beim Screening asymptomatischer Individuen mit einem Risiko für genetische Erkrankungen NGS-Technologien in großem Umfang die bisher für die humangenetische Diagnostik eingesetzten Tests ablösen werden.

Der technische Fortschritt mit der Möglichkeit, praktisch unlimitiert genetische Daten von Patienten zu erheben, wirft auf der anderen Seite eine Reihe ethischer Fragen auf, zu denen das Recht auf informationelle Selbstbestimmung (einschließlich des Rechts auf Nichtwissen) und das Benachteiligungsverbot aufgrund genetischer Merkmale zählen. In Deutschland sind deshalb seit 2009 die Durchführung genetischer Analysen und der Umgang mit genetischen Informationen durch das Gendiagnostikgesetz geregelt.

Obwohl im Blickpunkt des öffentlichen Interesses vor allem die Analyse der DNS steht, erlauben viele andere Laboruntersuchungen, die auf den ersten Blick keine genetischen Tests sind, wichtige Rückschlüsse auf zugrunde liegende genetische Merkmale der Person. Zum Beispiel führt ein α_1 -Antitrypsinmangel zu einer Verminderung der α_1 -Fraktion in der Proteinelektrophorese. Hämoglobinopathien wie die Sichelzellanämie (HbS-Variante), können zufällig bei einer chromatografischen HbA1c-Bestimmung entdeckt werden. Erhöhte Cholesterin- und sehr hohe Triglyceridwerte sind in der Regel Ausdruck der genetischen Veranlagung des Individuums. Da einem quantitativen Merkmal (Phänotyp) oft ein bestimmter Genotyp zugrunde liegt, müssen auch solche Laborparameter bis zu einem gewissen Grad als genetische Daten angesehen werden.

REGULATORISCHE VORGABEN FÜR DIE LABORDIAGNOSTIK

Alle Personen und Einrichtungen, die in Deutschland laboratoriumsmedizinische Untersuchungen in der Heilkunde (nicht zu Forschungszwecken) durchführen, unterliegen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK). Diese Richtlinie regelt die organisatorischen Rahmenbedingungen (Qualitätsmanagementsystem) und die Mindestanforderungen an die interne und externe Qualitätskontrolle bei der Erbringung von Laborleistungen. Viele Laboratorien sind über den Umfang der RiliBÄK hinaus auf der Basis der Norm EN ISO 15189 („Medizinische Laboratorien. Besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz“) akkreditiert.

Alle im Labor eingesetzten Testverfahren (einschließlich so genannter „Inhouse-Verfahren“) gelten als In-vitro-Diagnostika im Sinne des Medizinproduktegesetzes und der europäischen Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika. Ihr Einsatz zu diagnostischen Zwecken setzt eine Validierung entsprechend der im Anhang I der Richtlinie 98/79/EG genannten Anforderungen voraus. Für kommerziell vertriebene In-vitro-Diagnostika ist die CE-Kennzeichnung verpflichtend.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

YOUNG DS: Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests, 3rd ed. Washington, DC, AACC Press, 2007