

H-4

**Evaluierung von automatisierten Radioimmunoassays für Progesteron, Estradiol und Testosteron am RIAMat-280**

W. Hubl\*, D. Meißner\*

\* Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt

Der Automatisierungsgrad von nichtradioaktiven Immunoassays hat in den letzten 10 Jahren zu bedeutsamen Fortschritten innerhalb der medizinischen Laboratorien geführt. Im Gegensatz hierzu werden bis zum heutigen Tag die Radioimmunoassays zu einem großen Teil – mangels automatisierter Systeme – in der manuellen Arbeitsweise durchgeführt. In der vorliegenden Studie werden die Resultate zur Evaluierung von 3 Steroidhormonbestimmungen auf den RIA-Automaten RIAMat-280 (BYK-Sangtec, Dietzenbach) dargestellt.

**Material und Methoden:** Die kompetitiven Radioimmunoassays für Progesteron, Estradiol und Testosteron von BYK-Sangtec benötigen eine Inkubationszeit von 2 Stunden für Progesteron und Testosteron und 3 Stunden für Estradiol. Das automatisierte System RIAMat-280 bearbeitet alle Teilschritte, wie die Pipettierung der Proben und des Tracers, sowie die Inkubation bei Raumtemperatur, Dekantieren sowie die radiometrische Messung im angeschlossenen Gammazähler. Ein angeschlossenes Computerprogramm liefert die ausgewerteten Resultate.

**Ergebnisse:** Impräzision: Die Präzisionsprofile über den gesamten Meßbereich, wobei Konzentrationen in der Nähe des ersten und letzten Standardkurvenpunktes einbezogen wurden, ergaben folgende Bereiche:

	Intra-assay-VK (%) - Bereiche	Inter-assay-VK (%) - Bereiche
Progesteron	3,8 – 11,2	4,54 – 14,5
Estradiol	2,93 – 12,4	3,43 – 16,6
Testosteron	3,2 – 8,52	4,40 – 10,7

**Nachweisgrenze:** Die Nachweisgrenzen wurden mit Hilfe von 30fach-Messungen des Nullstandards ermittelt:

Progesteron: 0,1 nmol/l, Estradiol: 8 pmol/l, Testosteron: 0,09 nmol/l.

**Linearität:** Zur Überprüfung der Verdünnungslinearität wurden jeweils 5 Serumpools im oberen Meßbereich untersucht. Es ergaben sich Wiederfindungsraten für Progesteron von 92–104%, für Estradiol von 91–108% und für Testosteron von 89–106%.

**Untersuchungen zur Richtigkeit:** Vergleich mit Referenzmethodenwerten (GC/MS)

Mit den Steroidassays am RIAMat-280 wurden je-

weils 8 Ringversuchsproben sowie 5 unterschiedliche Kontrollserumproben untersucht und die Resultate mit den Referenzmethodenwerten (GC-MS) verglichen. Zur Bewertung wurden die jeweiligen Grenzen nach den verbindlichen Richtlinien der Bundesärztekammer herangezogen: Die gefundenen Ergebnisse lagen bei Progesteron und Estradiol komplett innerhalb dieser Grenzen, beim Testosteron lag ein Wert um 1,4 nmol/l unterhalb des Grenzwertes, die restlichen 12 Werte lagen ebenfalls innerhalb der vorgegeben Grenzbereiche.

**Methodenvergleich:** Die 3 Steroidhormonassays am RIAMat-280 wurden einem Methodenvergleich mit den RIA-Testkits von DPC sowie mit dem herkömmlichen manuellen RIA-Testkit für Testosteron von BYK-Sangtec (Doppelantikörpertechnik) unterzogen.

Methodenvergleich:	RIAMat-280 (y) mit RIA DPC (x)	RIAMat – 280 (y) mit RIA-manuell BYK-Sangtec (x)
Progesteron (N = 169)	y = 0.99x + 0.21, r = 0.980	-
Estradiol (N = 192)	y = 1.24x + 7.67, r = 0.982	-
Testosteron (N = 218)	y = 0.95x + 0.11, r = 0.966	y = 0.836x + 1,77, r = 0.951

**Schlußfolgerung:** Es kann eingeschätzt werden, daß die 3 Steroid-RIAs die Palette der automatisierten Immunoassays erweitern und für die Routineanalytik eine wertvolle Rationalisierung ermöglichen.

H-5

**Labormedizinische Befundinterpretation: Aufbau des Pro.M.D.-Systems „Autoimmundiagnostik“**

U. Auerswald\* und Chr. Trendelenburg\*

\* Institut für Laboratoriumsmedizin, Städtische Kliniken Frankfurt am Main-Höchst

**Fragestellung:** Für eine Vielzahl immunologischer Erkrankungen steht dem Kliniker mit dem Nachweis von Autoantikörpern eine komplexe Autoimmundiagnostik zur Verfügung, deren medizinische Bewertung aber oft so differenziert ist, daß sie z. T. einer fachkompetenten labormedizinischen Befundinterpretation bedürfen. Das Pro.M.D.-System „Autoimmundiagnostik“ soll dieses Fachwissen erfassen, die zugrundeliegenden Regeln abbilden und sie dem befundenen Arzt in geeigneter Form als Befundungshilfe zur Verfügung stellen.

**Material und Methoden:** Mit dem vorliegenden System werden z. Z. folgende Parameter in die Befundung einbezogen: 1. Patientenalter, 2. Titerhöhe von

ANA, ADNS, AMA, ASMA, LKM, PCNA, Parietalzellantikörper im Immunfluoreszenztest (IF) auf Hep-2-Zellen und Rattenniere, -magen, 3. Fluoreszenzmuster der IF-Teste, 4. ADNS-ELISA.

**Ergebnisse:** Folgende Optionen werden durch das System ermöglicht:

1. Darstellung der Ergebnisse (untersuchte Parameter, Titerstufen, Einheit/ml): „*Befund: ANA: positiv in homogener Kernfluoreszenz: Titer 1: 640*“.
2. Bewertung der Ergebnisse (alters-, ggf. geschlechtsabhängig, differentialdiagnostische Hinweise mit Angabe der Sensitivität und Spezifität): „*Typisches Muster für den systemischen Lupus erythematoses und den medizinisch induzierten Lupus. Gelegentlich positiv bei der rheumatoiden Arthritis. Niedrige Titer auch bei Gesunden (0–8%) und Älteren (>65 J.: 0–36%)*“.
3. Vorschläge für weiteres diagnostisches Vorgehen: „*Bei Titern 1/>80 wird eine weitere Untersuchung auf Anti-dsDNS, Anti-Histon- und andere Chromatin-assoziierte Antikörper empfohlen*.“
4. Manuelle Zusätze bzw. Zusätze, die nur bei speziellen Fragestellungen generiert werden: „*Beim SLE finden sich in 72% der Fälle eine Anämie, eine Thrombozytopenie bei 15%. Der direkte Coombstest ist positiv bei 14% der Patienten. Zur Abklärung sollten folgende zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden: Zirkulierende Immunkomplexe, Lupus-Antikoagulanz, Komplement C3+C4 und Immunglobuline*.“

**Schlussfolgerung:** Mit dem Pro.-M.D.-System zur wissensbasierten Interpretation von autoimmunologischen Befunden wird ein Werkzeug entwickelt, mit dem der Labormediziner zum einen den Stand seines eigenen Wissens im Bereich der Autoimmundiagnostik (stufendiagnostisches Vorgehen, Befundinterpretation) überprüfen, ggf. verbessern kann, zum anderen Vorschläge einer ausführlichen Befundung erhält, die in Form (Darstellung der Ergebnisse: untersuchte Parameter, Titerstufen, Einheit/ml) und Ausführlichkeit (alters-, ggf. geschlechtsabhängige Bewertung der Ergebnisse, differentialdiagnostische Hinweise mit Angabe der Sensitivität und Spezifität der untersuchten Parameter, Vorschläge für weiteres diagnostische Vorgehen) an die Bedürfnisse des anfordernden Arztes adaptiert werden können.

## Literatur

Auf Nachfrage beim Autor.

## H-6

### Liquordiagnostik mit einer hierarchisch strukturierten Wissensbasis

T. O. Kleine\*, J. Simon, W. Pietzuch, A. Ultsch\*\*

\* Med. Zentrum für Nervenheilkunde, Funktionsbereich Neurochemie, Philipps-Universität Marburg und

\*\* Neuroinformatik und Künstliche Intelligenz, FB Mathematik und Informatik, Philipps-Universität Marburg

Der Einsatz computergestützter, wissensbasierter Systeme in der Labormedizin vermindert den Zeitaufwand für die Befundung und erhöht die Sicherheit gestellter Diagnosen. Ein großes Problem hierbei ist der Aufbau der zugrunde liegenden Wissensbasis.

Für die Labormedizin wurde daher ein Wissenseditor lab-EXPERT in Microsoft Access 2.0 erstellt [2]. Die hierarchische Wissensdatenbank besteht aus kontextabhängigen Hypothesen, beigefügten Meßgrößen mit Bewertungsfunktionen, die in Anlehnung an die Dempster-Shafer-Theorie evaluiert werden, sowie bedingenden Hypothesen. Durch Kopplung an die Labordatenverarbeitung lab-DATA [1] besteht Zugriff auf Wissen über Meßgrößen und deren Normalwerte. Diese Normalwerte werden in lab-DATA alters-, geschlechts-, probentyp- und meßverfahrensabhängig definiert. Meßgrößen werden über Grenzen und symbolische Regeln auf ihre Plausibilität geprüft, bevor sie in der Wissensbasis gespeichert werden.

Im Bereich der Liquordiagnostik werden lab-DATA und lab-EXPERT in einem Prototyp mit Notfall-, Basis- und erweiterter Diagnostik eingesetzt und die Labordiagnosen „akute bakterielle Meningitis“, „akute abakterielle Meningitis“, „artifizielle oder echte Blutung in die Liquorräume“, „Normalbefund“ evaluiert mit einer Sensitivität, Spezifität und einem prädiktiven Wert [2] von >50% bis 100% (Kollektiv ≈ 500 Fälle).

Die vielversprechenden Ergebnisse führen dazu, den Prototyp für die Labordiagnosen „subakute Meningitis“, „Encephalitis“, „Meningiosis carcinomatosa“ oder „leukaemica“, „Hirnatrophie“ sowie verschiedene Schrankenstörungen zu erweitern.

## Literatur

1. MEDWIS-Projekt NELA, gsf-medis 1995, Vorhaben Nr. A 103
2. Galen RS, Gambino SR, editors. Beyond Normality. New York: Wiley & Sons, 1975