

Riport 84

Mitteilungen zur aktuellen Labordiagnostik

Frühling 2017

4 Eizellspende **6** Einflüsse der vegetarischen und omnivoren Ernährung auf den LDL-HDL-Quotienten und die Leistungssteigerung **7** Die obstruktive Schlafapnoe **9** Proteine: Nicht immer sauber sortiert **10** ProRaris Allianz Seltener Krankheiten-Schweiz **11** Gemeinsam Freude schenken **12** Kolonkarzinom: Case-finding **15** short-Riport 48



Hämatologie · Klinische Chemie · Klinische Immunologie · Medizinische Mikrobiologie · Medizinische Genetik

labormedizinisches zentrum
centre des laboratoires médicaux
centro medicina di laboratorio

Dr Risch 

Impressum

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

- Dr. sc. nat. Gert Risch
- Prof. Dr. med. Lorenz Risch, MPH
- Dr. med. Martin Risch
- Dr. rer. nat. Sabine Berchtold
- PD Dr. med. Thomas Bodmer
- Dr. Alain Bregnard
- Dr. pharm. Susanna Bigler
- Dr. med. Walter Fierz, MHIM
- Dr. sc. nat. ETH Giuditta Filippini Cattaneo
- Dr. med. Paul Friderich
- Prof. Dr. med. Guido Funke
- Dr. phil. II Peter Hagemann
- Dr. farm./chim. Paola Jelmini
- Dr. med. Christian Lee
- Dr. phil. nat. Katja Ludin
- Dr. rer. nat. Thomas Lung
- Dr. med. Pedro Medina Escobar
- Dr. rer. nat. Martine Michel Blanco
- Prof. em. Dr. med. Urs Nydegger
- Dr. phil. II Michael Ritzler
- PD Dr. rer. nat. Christoph Seger
- Dr. med. Philipp Würtinger
- Dr. sc. nat. ETH Monika Wydler
- Dr. phil. II Manfred Zerlauth

Layout / Gestaltung

IDconnect design solutions · www.id-connect.com
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Marketing · Vaduz

Risch.ch 

Ziegelrain 25
5000 **Aarau**

Bubenbergplatz 10
3011 **Bern**

Blumenrain 105
2501 **Biel**

Fröhlichstrasse 5
5200 **Brugg**

Gersauerstrasse 8
6440 **Brunnen**

Lagerstrasse 30
9470 **Buchs**

Rue des Lilas 8
2800 **Delémont**

Waldeggstrasse 37
3097 **Liebfeld**

Via Clemente Maraini 8
6900 **Lugano**

Via Arbostra 2
6963 **Pregassona**

Landstrasse 157
9494 **Schaan***

Mühlentalstrasse 28
8200 **Schaffhausen***

Theatergasse 26
4500 **Solothurn**

Brauerstrasse 95
9016 **St. Gallen**

Wuhrstrasse 14
9490 **Vaduz**

Schaffhauserstrasse 126
8302 **Zürich-Nord**



ISO 9001:2008
zertifiziert durch SQS



ISO 17025:2005
akkreditiert durch SAS

Swiss Climate
Klimaneutral
gedruckt 
SC2016072901 • www.swissclimate.ch

Jede Stunde zählt ...

Das Hauptthema des diesjährigen Diagnostik-Symposiums lautet schlicht «Notfälle». Im ersten Moment mag man dabei an Unfälle denken. Da helfen in der Regel für die klinische Beurteilung neben Anamnese und körperlicher Untersuchung auch die diversesten bildgebenden Verfahren. Je nach Schweregrad einer Verletzung ist bei nachfolgenden chirurgischen Massnahmen aber auch das Labor gefordert, möglichst rasch zuverlässige Parameter zu liefern. Komplexer wird die Angelegenheit beispielsweise beim «Akuten Thoraxschmerz», bei therapieresistenten Infekten oder beim «Toxikologischen Notfall». Medizinisch adäquat eingegriffen werden kann in diesen Fällen oftmals erst bei Vorliegen entsprechender Laborresultate.

Die Gesundheitsversorgung sieht eine Hierarchie von Labortypen vor, die dezentral eine adäquate Versorgungssicherheit zum Ziel hat. Dabei geht es darum, qualitativ gute Analytik zeitnah zur Verfügung zu stellen. Resultate, die zu spät kommen, haben den «Wert einer Wetterprognose für gestern». Aus diesen Gründen hat sich unsere Laborgruppe auch entschieden, sich dezentral aufzustellen, damit die Latenzzeit zwischen Anforderung und Resultat-Übermittlung möglichst kurz gehalten werden kann.

Diese dezentrale Labororganisation ist sicher aufwändiger als ein einziger zentraler Standort. Da es sich bei vielen Proben um «verderbliches Material» handelt, ist auch die Transportzeit von ausschlaggebender Bedeutung. Die Qualität der Analytik ist nämlich abhängig von der Qualität der «Präanalytik». Neben dem Zeitverhalten, standardisierten und Proben schonenden Transportbedingungen ist die Präanalytik ein wichtiges Qualitäts-Kriterium.

Im Bereich des Toxikologischen Notfalls bieten sich laborseitig neue Möglichkeiten an. Wir werden Sie demnächst detaillierter darüber informieren. Über die Problematik der heute weit verbreiteten Polypharmazie haben wir anlässlich des XXI. Diagnostik-Symposiums berichtet. Das gesundheitsschädigende Potenzial nicht-indizierter Medikationen wird manchmal unterschätzt. Einerseits sind es unerwünschte Nebenwirkungen oder Interaktionen bei Mehrfachmedikationen, andererseits genetische oder phänotypische Dispositionen, die zu Zwischenfällen mit Notfallcharakter führen können. Wäre die medizinische Kompetenz im ambulanten Bereich nicht exponentiell gewachsen, so hätte man den stationären Bereich ausbauen müssen. Trotz Überalterung und massiv höherer Erwartungshaltung seitens der Versicherten ist aber das stationäre Bettenangebot eher in einem Schrumpfungsprozess. Da ambulante Medizin in der Regel günstiger arbeiten kann als stationäre Medizin, bedeutet diese Entwicklung mindestens relativ einen Sparbeitrag der Ambulanz an die Gesundheitsversorgung. Dabei spielt der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle. Kurz gesagt, nicht nur jede Stunde oder alternativ jeder Kilometer zählt.

In der vorliegenden Ausgabe finden Sie Beiträge zu sehr häufigen Fragestellungen im ärztlichen Alltag. So betrifft Kinderlosigkeit eines von sechs Paaren. In ausgewählten Fällen kann dieses Problem nur mit einer Eizellspende überbrückt werden (Seite 4). Auch der short-Riport 48 befasst sich mit der Präimplantations-Genetik von Eizellen, die einen wesentlichen Beitrag zu einer erfolgreichen IVF zu leisten vermag (Seite 15). Gut schlafen möchten eigentlich alle. Aber infolge einer obstruktiven Schlafapnoe gelingt dies 5-19% der erwachsenen Bevölkerung leider nicht (Seite 7).

Interessantes gibt es über ein verbessertes Kolonkarzinom-Screening zu berichten, welches neu mit einem Bluttest möglich ist (Seite 12).

In der ersten Riport-Ausgabe dieses Jahres bedanken wir uns ganz herzlich für die sehr geschätzte und erfreuliche Zusammenarbeit mit Ihnen. Wir hoffen, Sie auch im laufenden Jahr speditiv und zuverlässig unterstützen zu können.

Freundliche Grüsse



Dr. sc. nat. Gert Risch

Eizellspende

Dr. med. Michael Jemec Eines von sechs Paaren bleibt ungewollt kinderlos. Die medizinisch unterstützte Fortpflanzung hat in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht. Das grösste Hindernis bleibt jedoch der Faktor Alter. Ein Faktor, der in unserer heutigen Gesellschaft in Bezug auf die Familienplanung zu wenig Beachtung findet. Auch in der Schweiz ist die Frau bei ihrer ersten Schwangerschaft heute bereits über 30 Jahre alt (vor 10 Jahren lag das Durchschnittsalter bei 26 Jahren). Der medizinisch assistierten Fortpflanzung sind von der Natur aus Grenzen gesetzt.

Die Möglichkeit einer erfolgreichen Schwangerschaft – auch im Falle von durch In-vitro-Befruchtung erzeugten, optisch gesunden Embryonen – nimmt mit fortschreitendem Alter ab: Grund sind Chromosomale Aberrationen (siehe Abb. 1). Wenn der Embryo genetisch nicht gesund ist, wird er aus gutem Grund nicht von der Gebärmutter angenommen.

Eizellspende

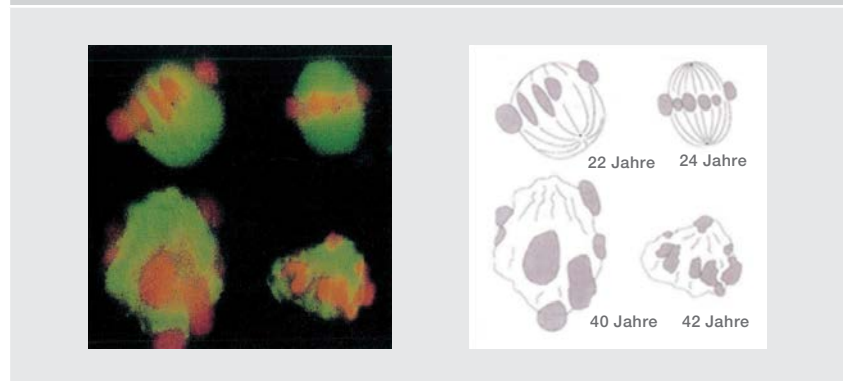
In Fällen, bei denen wiederholte Therapien mittels In-vitro-Fertilisation (IVF) erfolglos bleiben und die Frau sich dem 40. Lebensjahr nähert, bleibt häufig, als einzige realistische Möglichkeit für eine erfolgreiche Schwangerschaft, die Eizellspende. Dabei werden Eizellen einer jungen Spenderin verwendet, welche noch in der Lage sind, auf gut koordinierte Art und Weise die genetische Information zu rekombinieren (siehe Abb. 1).

Gesetz

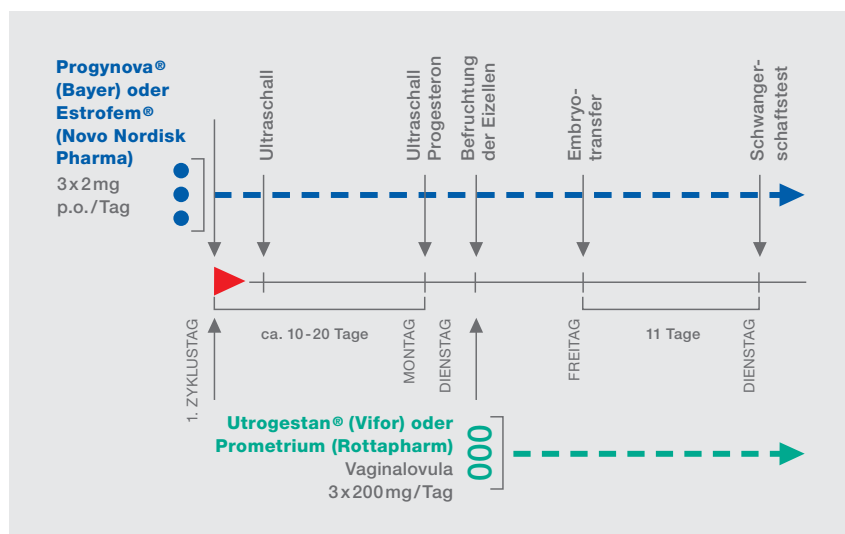
Das Gesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung wird seit 1998 fortlaufend überarbeitet und seine aktuelle Neufassung wurde mittels Volksentscheid im Juni 2016 angenommen. Grundlegende Änderungen sind notwendig geworden. Aus diesem Grund erfolgte die Abstimmung auf Ebene Bundesverfassung. Voran ging ein langwieriger politischer Prozess, da wissenschaftliche Fragen weder den Politikern, noch der Bevölkerung immer leicht zu erklären sind.

In diesem Zusammenhang hat Nationalrat Jacques Neyrinck, der die Ungerechtigkeit zwischen erlaubter Samenspende und verbotener Eizellspende sah, der Bundesversammlung die Änderung des Gesetzes zugunsten der Eizellspende vorgeschla-

Abb. 1: Meiose der Eizelle von Patientinnen verschiedenen Alters



Die bereits ab dem Alter von 35 Jahren abnehmende Fertilität ist darauf zurückzuführen, dass die Chromosomen (rot gefärbt) nicht mehr «ordnungsgemäss» gruppiert werden können, wie dies in jüngerem Alter der Fall ist.



gen. Um die Abstimmung nicht zu überfordern wurde dieses Thema zwar bereits von beiden Kammern befürwortet, eine Formulierung des Gesetzes ist jedoch erst für einen späteren Zeitpunkt vorgesehen.

Leider sind Schweizer Paare, die auf die Eizellspende zurückgreifen möchten, daher gezwungen, sich ins Ausland zu begeben. Um diese Therapie bestmöglich zu erleichtern, verfügt das ProCrea Swiss

Fertility Center aus Lugano, seit vielen Jahren Partner des labormedizinischen zentrum Dr Risch, die Möglichkeit, die Eizellspende in unmittelbarer Nähe von Lugano auf italienischem Boden in seinen eigenen Laboratorien mit eigenen Schweizer Medizinerinnen und Biologen durchzuführen. Es besteht darüber hinaus eine enge Zusammenarbeit zwischen dem Frauenarzt der Patientin und dem Team von ProCrea, wodurch das Paar die Anzahl der Reisen minimieren kann.

Die Therapie

Nach einem Informationsgespräch durch den eigenen Frauenarzt wird die Spenderin mit den entsprechenden physischen Merkmalen gesucht. Vom Moment des Einverständnisses des Paares bis zur Entnahme der Eizellen der Spenderin vergehen im Durchschnitt 2 bis 3 Monate. Um die Gebärmutter der Patientin vorzubereiten, können die Stimulation und die Kontrollen vom eigenen Arzt vorgenommen werden. Hierfür sollte ein von ProCrea vorgeschlagenes Protokoll befolgt werden. Die Abgabe der Samenflüssigkeit des Partners kann bei ProCrea oder in einem Partnerlabor des labormedizinischen zentrum Dr Risch durchgeführt werden, in dem auch die Kryokonservierung der Spermien möglich ist. Es sei daran erinnert, dass das italienische Gesetz, das auf diesem Gebiet sehr streng ist, genau definierte Analysen mit einer präzisen Gültigkeitsdauer fordert. Das Team von ProCrea, in Zusammenarbeit mit dem LMZ Dr Risch, stellt Ihnen gerne Informationsbroschüren zu und steht Ihnen auch für nähere Auskünfte gerne zur Verfügung.

Autor

Dr. med. Michael Jemec
FMH Gynäkologie und Geburtshilfe · ProCrea
Via Clemente Maraini 8 · 6900 Lugano
info@procrea.ch

mit Genehmigung UMC für die Anwendung von Methoden der medizinisch assistierten Fortpflanzung. Gründer der ProCrea Swiss Fertility Center.

Anzeige · Publireportage

Siebter Studiengang zum «Dr. scient. med.» startet im Oktober 2017

Die Private Universität im Fürstentum Liechtenstein (UFL) startet im Oktober 2017 bereits zum 7. Mal den berufsbegleitenden Doktoratsstudiengang «Dr. scient. med.». Die UFL ist in der Region und auch weit über die Grenzen hinaus der einzige Anbieter, welcher Studierende berufsbegleitend zu einem Dokortitel in den medizinischen Wissenschaften führt. Interessant ist dies vor allem für Absolventen der Studienrichtungen Humanmedizin, Zahnmedizin, Pharmazie, naturwissenschaftlicher Diplom- bzw. Masterstudien sowie Diplom- bzw. Masterstudien mit gesundheitswissenschaftlichem Bezug. Der staatlich anerkannte Studiengang steht unter der Leitung des renommierten Mediziners Prof. Dr. med. Dr. h.c. Heinz Drexel, Dekan der Medizinisch-Wissenschaftlichen Fakultät und Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates der UFL.

Insgesamt haben an der UFL bereits 63 Studierende erfolgreich ihre Promotion zum «Dr. scient. med.» erhalten. Da die Private Universität die Anzahl der Studierenden limitiert, ist die persönliche und individuelle Betreuung sichergestellt. Das dreijährige Doktoratsstudium «Medizinische Wissenschaft» (Dr. scient. med.) fördert das Verständnis für Methoden und Kompetenzen einer wissenschaftlichen, interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen klinischer Forschung und Grundlagenforschung und macht die Studierenden mit Methoden und Konzepten der medizinischen Wissenschaft vertraut. Das Doktoratsstudium bereitet sie auf eine Tätigkeit in einer vorwiegend klinischen, aber auch naturwissenschaftlich und/oder gesundheitswissenschaftlich orientierten Forschung vor. Es vermittelt Kompetenzen, über die Spitzenkräfte in Medizin und Naturwissenschaften künftig verfügen müssen und bereitet die Studierenden für eine erfolgreiche Übernahme von Führungsaufgaben vor.

Weitere Informationen unter www.ufl.li



Berufsbegleitend zum «Dr. scient. med.»
Start: Herbst 2017

- Doktoratsstudium Medizinische Wissenschaft mit Abschluss «Dr. scient. med.»
- Akkreditiert, staatlich und international anerkannt
- Hochqualifizierte Wissenschaftler als Lehrkräfte
- Kleine Gruppen mit persönlicher Betreuung



Jetzt informieren und anmelden. Telefon +423 392 40 10, info@ufl.li, www.ufl.li

Einflüsse der vegetarischen und omnivoren Ernährung auf den LDL-HDL-Quotienten und die Leistungssteigerung

Robin Lippuner Ich bin Schüler der Kantonsschule Sargans und habe meine Maturitätsarbeit über die verschiedenen Einflüsse der vegetarischen und omnivoren Ernährung auf den LDL-HDL-Quotienten und die Leistungssteigerung geschrieben. Ich bin selber Vegetarier und wollte mit dieser Arbeit beweisen, dass die Vegetarier die gleiche Leistungssteigerung erzielen können und dabei noch einen besseren LDL-HDL-Quotienten besitzen als die Omnivoren.

Da der Stichprobenumfang relativ klein ist, können nur tendenzielle Aussagen gemacht werden. Mehr Probanden über einen längeren Zeitraum hätten jedoch den Rahmen dieser Arbeit gesprengt. Die einzelnen Ergebnisse lassen sich trotzdem analysieren und in ihrer Gesamtheit gut erklären.

Es wurde in dieser Arbeit die relative Leistungssteigerung gemessen. Das Körpergewicht und die Körpergewichtszunahme wurden somit miteinbezogen. Ein Mensch, der mehr wiegt, besitzt meistens auch mehr Kraft, durch mehr Muskelmasse und einem Energie- beziehungsweise Kilokalorienüberschuss. (Die Formel wurde durch eigene Erfahrungswerte und aufgrund des Arbeitsprozesses herausgefiltert und selber entwickelt.)

Die Leistungssteigerung ist gut für die Vegetarier ausgefallen, denn im Vergleich haben sie bei jeder Übung eine höhere Leis-

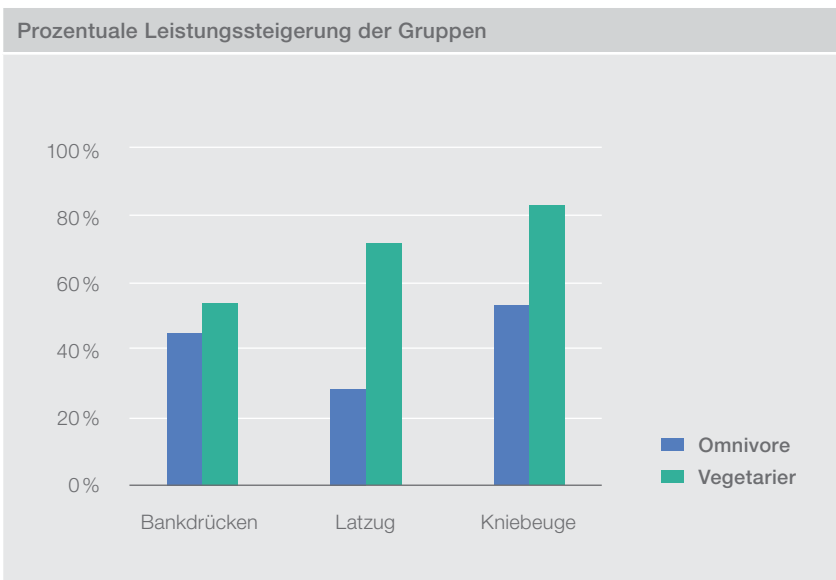
$$\left(\frac{\text{KraftwertNeu}}{\text{KörperGewichtNeu}} - \frac{\text{KraftwertAlt}}{\text{KörpergewichtAlt}} \right) * 100 = \% \text{ relative Kraftsteigerung}$$

tung erzielen können. Die Interpretation dieses Ergebnisses darf allerdings nicht lauten, dass aufgrund meiner Arbeit Vegetarier generell leistungsstärker sind als Omnivore. Denn die Messungen wurden beeinflusst durch unvorhersehbare Faktoren, wie Verletzungen, Unterbrüche und Wiedereinstiege ins Training. Dies verzerrt das Resultat zugunsten der Vegetarier. In der folgenden Grafik wird der Unterschied der Leistungssteigerungen verdeutlicht. Die Probanden haben ihre Kraftwerte und ihre Körpergewichtsveränderungen am Anfang und am Ende der Testzeit aufgeschrieben.

Die Omnivoren haben nach den Messungen die grössere prozentuale LDL-HDL-Quotienten-Veränderung. Dies lässt die

Schlussfolgerung zu, dass die Omnivoren eine höhere tierische Fettzufuhr hatten in Kombination mit der gleichbleibenden Menge an Antioxidantien.

Allerdings haben die Omnivoren auch nach der Veränderung des LDL-HDL-Quotienten noch den kleineren und somit besseren LDL-HDL-Quotient. Dies lässt sich nach meinen Schlussfolgerungen durch die allgemein höhere Zufuhr von essentiellen Fettsäuren erklären, welche die Omnivoren zu sich nehmen. Die Vegetarier haben grössere Schwierigkeiten alle essentiellen Fettsäuren über die Nahrung aufzunehmen, da sie häufig in tierischen Produkten, wie Fisch, in hoher Konzentration vorkommen. Durch die Veränderungen der Werte ist ersichtlich, dass die Ernährung und der Sport Einfluss auf den Cholesterin-, LDL- und HDL-Wert haben. In der Leber wird 80 % des täglichen Cholesterinbedarfs selber produziert und über die VLDL, über die IDL und schliesslich mit dem LDL zu den extrahepatischen Geweben geführt. Über die Nahrung kann ebenfalls Cholesterin ins Blut gelangen. Die Fettsäuren und Glyceride synthetisieren mit Lipiden und Proteinen zu Chylomikronen, die in die Peripherie gelangen. Dank vielen Enzymen ist der Fettstoffwechsel erfolgreich und die einzelnen Zellen werden mit Energie und Baumaterial versorgt. Wenn die Zellen überschüssiges Cholesterin haben, wird es mittels HDL zurück zur Leber transportiert und dort abgebaut. Vitamine unterstützen dabei den ganzen Fettstoffwechsel, da sie das Fett wasserlöslich machen. Sie verhindern die Oxidation der Fette und erschweren so die Aufnahme der Fette ins Blut.



Die obstruktive Schlafapnoe – sind Frauen und Männer gleich?

Bei der Trainingslehre sehen wir, dass es nicht «die richtige Variante» für die Hypertrophie der Muskulatur gibt. Verschiedene Lehren wurden durch Erfahrung einzelner Sportler formuliert, die erfolgreich in den einzelnen Sportarten waren. Gemäss dem heutigen Forschungsstand, bestehen genetische Voraussetzungen, betreffend der Skelettmuskulatur und dem Körperbau, die das Training, beziehungsweise die Erfolge in den Sportarten einschränken können. Dabei gibt es eine grobe Einteilung in zwei Muskelfasern, die Slow- und Fast-Twitch-Muskelfasern. Die Slow-Twitch-Fasern sind tiefrot und für ausdauernde Aufgaben, wie einen Marathon zu rennen, geeignet. Hingegen sind die Fast-Twitch-Fasern für schnelle, grosse Kräfteinsätze gemacht. Dazu sind sie sehr platzinehmend und funktionieren im anaeroben Bereich, was unter anderem eine der Gründe für die weissliche Farbe ist. Diese Fasern sind die perfekten Voraussetzungen für Bodybuilder oder Strongmen.

Ich möchte mich recht herzlich beim LMZ Dr Risch bedanken, welches die Laborparameter für dieses Projekt übernommen und mir das Schreiben dieser Arbeit in diesem Rahmen ermöglicht hat. Ich durfte viel über das Schreiben einer Arbeit und den menschlichen Körper lernen. Obwohl die Ergebnisse meiner Arbeit die vegetarische Ernährung bezüglich des LDL-HDL-Quotienten in Frage stellt, bin ich mit dem Endergebnis zufrieden. Die Messungen zeigen nämlich auch, dass es mit einer vegetarischen Ernährung möglich ist, eine mindestens genau so hohe Leistungssteigerung zu erzielen, wie die Omnivoren.

Dr. med. Tsogyal Daniela Latshang · Prof. Dr. med. Robert Thurnheer
Während des gesamten Lebens beeinflusst das Geschlecht den Schlaf und die Atmung. In den letzten Jahren wurden mehrere Studien an Patientinnen und Patienten mit Schlafapnoe durchgeführt. Dabei wurden die Auswirkungen des Geschlechtes auf den Schlaf und das nächtliche Atemmuster erforscht.

Die obstruktive Schlafapnoe betrifft 5-19% aller Erwachsenen in der Bevölkerung. Davon sind etwa 1/3 Frauen. Es ist eine Störung der Atmung während des Schlafs und führt zu wiederkehrendem Kollaps der oberen Atemwege, zu zyklischen Abfällen des Sauerstoffgehaltes im Blut und zu wiederholten Schlafunterbrüchen. Dadurch ist der Schlaf nicht erholsam, es kommt zu Müdigkeit und zu einer reduzierten Leistungsfähigkeit während des Tages. Betroffene schlafen tagsüber oft in ungewöhnlichen Situationen ein, was zur sozialen Isolation mit Verschlechterung der Lebensqualität, Herz-, Kreislauferkrankungen und sogar zu

lebensgefährlichen Unfällen führen kann. Sobald diese Atemaussetzer >5 Mal pro Stunde Schlaf auftreten und zu den typischen Beschwerden führen, sprechen wir vom obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom.

Frauen erkranken oft erst später im Leben daran, das heisst, meist in der Postmenopause. Sie leiden eher an Durchschlafstörungen, Fatigue oder Stimmungsschwankungen als an Tagesschläfrigkeit. Beschwerden können bei Frauen bereits bei wenigen Atemaussetzern auftreten. Deshalb ist die obstruktive Schlafapnoe oft unterdiagnostiziert und somit unbehandelt.



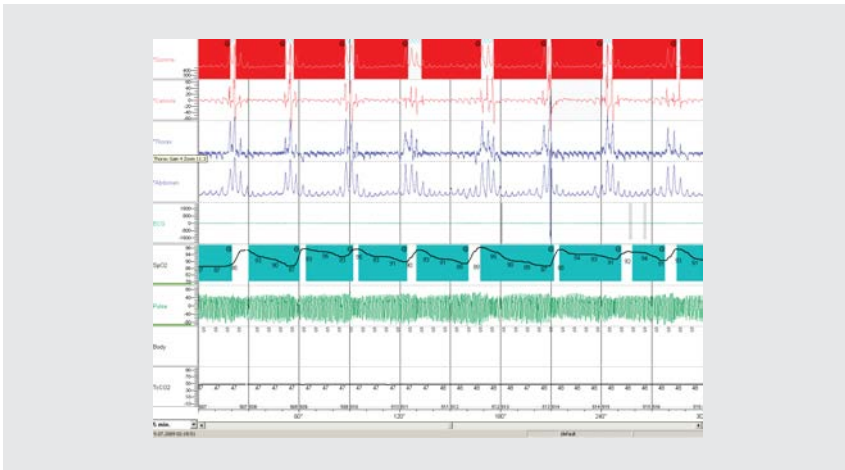
Die Abbildung zeigt einen Betroffenen, welcher sich einer Schlafuntersuchung im Schlaflabor unterzieht.

Autor

Robin Lippuner
Buchenweg 8
9472 Grabs



Einschulung in die nächtliche CPAP-Therapie.



Die Abbildung zeigt die Auswertung einer Schlafuntersuchung eines Betroffenen mit Nachweis von vielen Atemstillständen (rot markiert) und Sauerstoffsättigungsabfällen (blau markiert). Bei den Atemunterbrüchen sieht man deutlich die Gegenläufigkeit und Asynchronität der Brust- und Bauchbewegungen.

Zusammenfassung/Fazit

- Frauen mit obstruktiver Schlafapnoe sind oft unterdiagnostiziert und deshalb nicht behandelt.
- Frauen leiden eher an Insomnie, Fatigue und Stimmungsschwankungen als an Tagesschläfrigkeit.
- Die gleiche Anzahl an Atemaussetzern führt bei Frauen zu höherem Leidensdruck.
- Adipositas und Alter sind wichtige Risikofaktoren.
- CPAP-Therapie ist gleich effektiv in Männer wie in Frauen.

Um das klinisch vermutete obstruktive Schlafapnoe-Syndrom zu bestätigen, wird eine Untersuchung im Schlaflabor durchgeführt. Die sogenannte Polysomnografie. Diese beinhaltet eine Aufzeichnung der Hirnströme (Elektroenzephalogramm), der Augenbewegungen (Elektrookulografie), der Muskelspannung im Bereich des Kinns und der Beine (Elektromyografie), des Atemflusses durch die Nase, der Atemgeräusche, der Sauerstoffsättigung im Blut, des Elektrokardiogramms, der Atembewegung des Brustkorbes und des Bauches sowie der Körperlage während des Schlafes. Das Schlafverhalten wird zusätzlich auf Video aufgenommen. Die Tagesschläfrigkeit wird mit einem standardisierten Fragebogen erhoben. Die Einschlafneigung tagsüber und die Fähigkeit in monotonen Situationen wach zu bleiben, kann durch verschiedene Tests am Tag objektiviert werden.

Als Therapie wird den Betroffenen die «Continuous Positive Airway Pressure»-Therapie (CPAP) während der Nacht empfohlen. Dabei wird über die Verwendung einer Atemmaske kontinuierlich Luft mit einem leichten Überdruck in die Atemwege geblasen und damit ein Kollaps der Atemwege verhindert. Die CPAP-Therapie wird von beiden Geschlechtern angewandt und ist gleich wirksam.

Autoren

Dr. med. Tsogyal Daniela Latshang
Leitende Ärztin · Leiterin Pneumologie/
Schlafmedizin · Departement Innere Medizin
Kantonsspital Graubünden · 7000 Chur
tsogyal.latshang@ksgr.ch

Prof. Dr. med. Robert Thurnheer
Chefarzt Ambulante Medizinische Diagnostik
Spital Thurgau AG · Kantonsspital Münsterlingen
8596 Münsterlingen
robert.thurnheer@stgag.ch

Proteine: Nicht immer sauber sortiert

Dr. phil. Peter Hagemann berichtet über Komplexe von Proteinen und über das Auf und Ab, wie dieses Phänomen wahrgenommen und nach einiger Zeit von einer neuen Generation Klinischer Chemiker angesichts der manischen Suche nach neuen Biomarkern wiederum nahezu vergessen wird. Dann ist jeweils eine neue Übersicht fällig.

Vor etwas mehr als 50 Jahren war in Philadelphia eine persistierend erhöhte Amylaseaktivität beobachtet worden, die auf einen Komplex des Enzyms mit Globulin zurückgeführt werden konnte¹. In den 70er-Jahren, in der Hochblüte der hauptsächlich deutsch geprägten Enzymdiagnostik, erschien eine ganze Reihe von Beobachtungen aus Deutschland, vor allem zu Komplexen mit Kreatinkinase, z. B.². 1989 erschien eine erste review³, nota bene vom Verfasser der ersten zitierten Beobachtung, dem Briten Peter Wilding. Sie konzentrierte sich auf Makro-Enzyme. Bis zu jenem Zeitpunkt war das Phänomen bei neun Enzymen bekannt. Es wurden ausschliesslich Komplexe mit Immunglobulinen beschrieben, vorwiegend mit IgG, zwei mit IgA.

Weil es sich um ein präanalytisches Phänomen handelt, hatte ich Komplexbildung in mein einschlägiges Buch aufgenommen⁴. Neun der im Buch behandelten rund 100 Fälle betreffen Komplexbildung: vier Mal TSH (zwei mit IgG, zwei mit heterophilen Ak), zwei Mal ASAT (mit IgG), zwei Mal Troponin (mit heterophilen Ak), einmal Prolaktin (mit IgG). Heterophile Antikörper sind häufig anti-Tier-Antikörper, z. B. humane anti-Maus-Ak (HAMA) bei Patienten, die aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen mit Mäuse-Antikörpern in Kontakt kamen. Heute ist dieses Phänomen durch die Konstruktion chimärer Antikörper weitgehend überwunden, bei denen nur die Antigen-Bindungsstelle von der Maus stammt, während der Rest des Moleküls human ist.

2016 erschien in «Clinical Laboratory News» (sic!) ein Beitrag mit dem Titel «When Big Complexes Cause Big Problems»⁵. Ausgangspunkt ist stets eine isolierte persistierend erhöhte Konzentration bzw. Aktivität eines einzelnen Proteins ohne klinische Erklärung. Neben den skizzierten Ursachen (Immunglobuline oder hete-

rophile Antikörper) wurden seither auch Selbst-Polymerisation und Komplexe mit Lipoproteinen beobachtet. Im klassischen Fall besteht der Komplex in der Regel aus einem Immunglobulin und zwei Proteinen. Er ist biologisch inaktiv. Die persistierend erhöhte Konzentration bzw. Aktivität wird erklärt durch erschwerte Ausscheidung bzw. Abbau des Komplexes. Bisher ist kein Zusammenhang mit Krankheiten bekannt, und der Befund gilt klinisch als bedeutungslos.

Entscheidend ist, dass das Labor von der Ärztin erfährt, wenn eine Proteinkonzentration oder -aktivität unglaublich und persistierend erhöht ist.

Am häufigsten werden Komplexe bei der Amylase (bis zu 3,5 %) und beim Prolaktin gefunden (bis zu 4 % bzw. bis zu 35 % bei Hyperprolaktinämie). Komplexe wurden auch bei Kindern beobachtet; gelegentlich verschwanden sie später wieder. Eine Erklärung dafür wurde bisher nicht gefunden, genau so wenig wie für die Ursachen der Entstehung. So sehr Komplexe klinisch als bedeutungslos gelten, so sehr erschweren sie den diagnostisch-therapeutischen Prozess: Sie sind in der Analytik nicht von einem «normalen» Protein zu unterscheiden. Ein hohes Resultat muss abgeklärt werden, auch wenn es implausibel ist. Das verzögert die korrekte Diagnose und vor allem eine adäquate Behandlung. Entscheidend ist, dass das Labor von der Ärztin erfährt, wenn eine Proteinkonzentration oder -aktivität unglaublich und persistierend erhöht ist.

Zur Abklärung ist am ehesten verfügbar eine Fällung des verdächtigen Serums mit Polyethylenglykol (PEG). Ein Serum-

Aliquot wird mit PEG 6000 gemischt und bei 2000g zentrifugiert. Die Makro-Komponenten werden dabei gefällt. Gemessen wird die Konzentration bzw. Aktivität vor und nach der Fällung. Sofern der monomere Anteil unter einem bestimmten Wert liegt (z. B. bei Prolaktin etwas arbiträr <60 %), weist das auf Makrokomponenten hin. Eine gleichzeitige Fällung des monomeren Anteils ist nicht ganz ausgeschlossen. Deshalb gilt die Ultrafiltration als zuverlässiger, ist aber nur im Speziallabor verfügbar. Weitere Methoden wie Elektrophorese oder Gelfiltration sind zeitaufwendig.

Freilich beruht nicht jede implausible persistierende Erhöhung eines Proteins auf einer Komplexbildung. Kürzlich wurde bei einer 50-jährigen postmenopausalen Frau bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom hCG im Serum bestimmt: 16 U/l (Referenzwert <3 U/l). Es wurde vermutet, dass hCG aus der bei abnehmender Ovarialfunktion stimulierten Hypophyse stammt, was durch eine ebenfalls erhöhte Konzentration von FSH bestätigt wurde⁶. Die Autoren notieren, dass der Einsatz von hCG als Tumormarker unzweckmässig war.

Literatur

- 1 Ann Intern Med 1964; 60: 1053-9
- 2 Clin Chem 1979; 25: 1513-4
- 3 Clin Chem 1989; 35: 2261-70
- 4 Präanalytische Fälle. De Gruyter, Berlin/Boston 2014
- 5 Clin Lab News 2016; 42: September
- 6 JALM 2016; 1: 315-85 JALM 2016; 1: 77-82

Autor

Dr. phil. II Peter Hagemann
FAMH Klinische Chemie · Hämatologie
labormedizinisches zentrum Dr Risch
Schaffhausen
peter.hagemann@risch.ch

ProRaris Allianz Seltener Krankheiten – Schweiz stellt sich vor

Dr. phil. nat. Jacqueline de Sá Eine Krankheit bzw. Störung wird in Europa als selten definiert, wenn von 2'000 Menschen eine oder weniger als eine Person davon betroffen ist. Heute sind weltweit zwischen 6'000 und 8'000 seltene Krankheiten bekannt. Davon sind ca. 80 % genetisch bedingt und 75 % treten bereits in der Kindheit auf ¹.

PRORARIS



Alliance Maladies Rares – Suisse
Allianz Seltener Krankheiten – Schweiz
Alleanza Malattie Rare – Svizzera

Zwar sind die einzelnen Krankheiten selten, jedoch ist die Anzahl der Menschen hoch, welche von einer seltenen Erkrankung betroffen sind. In der Schweiz leben gemäss Schätzungen des Bundesamtes für Gesundheit 580'000 Betroffene². Diese Anzahl ist grösser als bei der Volkskrankheit Diabetes, an der schätzungsweise 500'000 Personen leiden.

Seltene Krankheiten sind oft lebensbedrohliche oder chronisch einschränkende Erkrankungen, die einer speziellen Behandlung bedürfen. Durch die Seltenheit gestaltet sich die Abklärung der Krankheit häufig als schwierig und eine genaue Diagnose kann oft erst nach einer jahrelangen Odyssee bei verschiedenen Ärzten und in diversen Krankenhäusern gestellt werden. Meist gibt es jedoch keine heilende Therapie für die Krankheit und die Abklärungen zur Übernahme von Medikamenten- und Behandlungskosten mit den Kranken- und Sozialversicherungen sind für die Patientinnen und Patienten und deren Angehörige Kräfte zehrend.

ProRaris Allianz Seltener Krankheiten – Schweiz ist die Dachorganisation für Menschen mit seltenen Krankheiten. Ihre Mitglieder sind zahlreiche Patientenorganisationen, einzelne Betroffene, welche über keine eigene Organisation verfügen und Stiftungen. ProRaris ist ein gemeinnütziger Verein und finanziert sich über Mitgliederbeiträge, Sponsoring und Spenden. Der Verein setzt sich dafür ein, dass alle Menschen mit seltenen Krankheiten in der Schweiz eine möglichst rasche Diagnose und Zugang zu wirksamer Therapie erhalten. Er enga-

giert sich für die Anliegen dieser vernachlässigten Patientengruppe in der Öffentlichkeit, in Fachkreisen, bei Behörden und in der Politik. ProRaris ist offizieller Partner bei den Umsetzungsarbeiten für das Nationale Konzept Seltene Krankheiten² des Bundesamtes für Gesundheit und arbeitet in diversen Arbeitsgruppen mit.

Ein grosses Anliegen von ProRaris ist es, die Öffentlichkeit über das Thema Seltene Krankheiten zu informieren und dafür zu sensibilisieren. Daher hat es uns sehr gefreut, dass der letztjährige SVA Kongress in Davos sich dem Thema der Seltene Krankheiten gewidmet hat. Gerne möchten wir uns an dieser Stelle nochmals herzlich für die grossartige Zusammenarbeit mit dem LMZ Dr Risch und insbesondere für die grosszügige Spende bedanken. Es war für uns eine wichtige Gelegenheit, das Thema Seltene Krankheiten den Praxisassistentinnen näher bringen zu können und wir haben am Kongress zahlreiche wertvolle Gespräche führen dürfen.

Ein grosses Highlight in der Arbeit von ProRaris ist der jährlich stattfindende Tag der Seltene Krankheiten. Der diesjährige Tag fand bereits am Samstag 4. März 2017 am Universitätsspital Lausanne (CHUV) statt. Wer nicht daran teilnehmen konnte, findet die gezeigten Präsentationen auf unserer Webseite www.prorararis.ch aufgeschaltet. Der Tag der Seltene Krankheiten ist ganz diesem wichtigen Thema gewidmet und gibt uns die Möglichkeit für einmal die Patientinnen und Patienten in den Vordergrund zu stellen und

unsere Arbeit einem vielfältigen Publikum aus Betroffenen, Behörden, Fachkreisen, Medien, Politik und interessierter Öffentlichkeit präsentieren zu dürfen.

Herzlich möchten wir Sie dazu einladen, den Tag der Seltene Krankheiten 2018 bereits heute in Ihre Agenda einzutragen. Er wird am Samstag 3. März 2018 stattfinden. Wir würden uns freuen, Sie dort begrüßen zu dürfen.

Literatur

- 1 EURORDIS <http://www.eurordis.org> (Zugriff 18.01.2017)
- 2 Bundesamt für Gesundheit (2014), Nationales Konzept Seltene Krankheiten. Bern: Bundesamt für Gesundheit <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/seltene-krankheiten/nationales-konzept-seltene-krankheiten.html> (Zugriff 18.01.2017)

Autorin

Dr. phil. nat. Jacqueline de Sá
Wissenschaftliche Mitarbeiterin · ProRaris
Sulgeneckstrasse 35 · 3007 Bern
contact@prorararis.ch

Gemeinsam Freude schenken

Birgit Wessling Mit dem Verein ProRaris hat sich das labormedizinische zentrum Dr Risch (LMZ) auf eine gemeinsame Rätselreise gemacht: die Suche nach dem Seltenen. Anlässlich des 46., in Davos stattfindenden, SVA-Kongress für Medizinische Praxisassistenten/innen, unterstützte das LMZ Dr Risch den Verein für mehr Aufmerksamkeit, Wissen und Achtsamkeit im Umgang mit Menschen, die an einer seltenen Krankheit leiden.

Eine Reise durch sieben anspruchsvolle Fallstudien ...



«Die kleinen Sterne scheinen immer, während die grosse Sonne oft untergeht.»

(Sprichwort aus Botswana)

Nach erfreulichen zwei Jahren «gemeinsam Freude schenken» hat sich das labormedizinische zentrum Dr Risch im November 2016 den seltenen Krankheiten verschrieben – vielmehr jedoch dem Umgang damit. Laut aktuellen Schätzungen gibt es zwischen 6'000 und 8'000 seltene Krankheiten, was rund 20-25 % aller bekannten Pathologien entspricht. Grund genug, dass Patienten, die sehr oft sehr lange und schwierige Wege bis zu einer Diagnose und/oder einer Therapie gehen müssen, Gehör verschafft wird. Ziele des Vereins ProRaris sind: ein gleichwertiger Zugang zur Pflege, Sensibilisierung der Öffentlichkeit und Bündeln vieler, oft privat gegründeten, Organisationen zu einem relevanten thematischen Gewicht.

Gemeinsam mit dem medizinischen Konsiliarteam des labormedizinischen zentrums Dr Risch entstand ein Rätsel der besonderen Art. Sieben Fallstudien über das

Thema «Seltene Krankheiten» wurden erarbeitet und mit dem Verein ProRaris in einer Broschüre zusammengefasst.

Jede/r Besucher/in wurde eingeladen, das Rätsel für einen guten Zweck zu lösen. Für jedes gelöste Rätsel gingen 5 CHF in die Spendenkasse für den Verein.

Die Besucher/innen am Stand des labormedizinischen zentrums Dr Risch konnten das Rätsel dabei in der gemütlichen Lounge lösen. Das Feedback war überwältigend. Über 280 Rätsel wurden gelöst. Dabei entstanden wertvolle Diskussionen, Fragen und Erfahrungsaustausch mit den teilnehmenden MPAs. Sogar am Abend im Hotelzimmer wurden die Rätsel besprochen. Dies hat dem gesamten Team Freude bereitet. Durch die Präsenz des Vereins ProRaris konnten interessierte Besucher ihre Fragen und Wünsche dort besprechen.

Das LMZ Dr Risch dankt allen Teilnehmer/innen ganz herzlich. Als Dankeschön für die wertvolle Teilnahme und zur Erinnerung an einen wunderbaren Kongress wurden im Dezember über 280 Briefe mit je einer Broschüre über ProRaris an die Besucher/innen versendet.

2'500 CHF – aus dieser Aktion – durfte das labormedizinische zentrum Dr Risch nach Aufrundung dem Verein ProRaris übergeben. An dieser Stelle verweisen wir gerne auf die wichtige Arbeit von ProRaris, den Riport-Artikel von Dr. Jaqueline de Sá (Seite 10) und auf die Homepage: www.prorararis.ch

Autorin

Birgit Wessling
Leiterin Marketing Backoffice
labormedizinisches zentrum Dr Risch · Vaduz
birgit.wessling@risch.ch

Kolonkarzinom: Case-finding

Dr. phil. nat. Katja Ludin · Dr. med. Pedro Medina · Olivia Michels, MSc In der Schweiz erkranken jährlich ca. 4'800 Menschen an einem Kolonkarzinom (CRC). Damit stellt Darmkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern dar¹. Früh diagnostizierte Karzinome haben eine günstige Prognose, bei späten Stadien der Erkrankung ist die Fünfjahresüberlebensrate weit niedriger.

Weshalb Früherkennung?

Die Entwicklung von Darmkrebs ist ein schleichender Prozess. Werden frühe Stadien rechtzeitig erkannt, ist die Behandlung (Entfernung von Polypen) relativ einfach. Sobald die lokale Begrenzung der Dysplasie nicht mehr gegeben ist, wird eine kurative Intervention wesentlich schwieriger.

Risikofaktoren

Nebst dem Alter, dem wichtigsten Risikofaktor, wird die Wahrscheinlichkeit an Darmkrebs zu erkranken durch äussere Faktoren beeinflusst. Ernährung (insbesondere Fleischkonsum), Alkohol- und Tabakkonsum, körperliche Inaktivität und Übergewicht spielen eine, allerdings bisher nicht klar definierte Rolle.

Bei einem Drittel aller Darmkrebserkrankungen werden genetische Prädispositionen vermutet, so sind etwa nicht pathologische Varianten in den einschlägigen Genen (z.B. *MSH6* oder *MLH1*) oder in sogenannten *modifier genes* mit einem erhöhten Kolonkarzinomrisiko assoziiert. Diese «SNPs» (*single nucleotide polymorphisms*) wirken zwar wenig penetrant, sind aber in ihrer Häufigkeit populationsrelevant und können aufsummiert das Risiko verstärken².

Ca. 2-5% aller Darmkrebserkrankungen sind auf familiäre Genmutationen zurückzuführen und sind als eigenständige Syndrome beschrieben, u.a. Lynch Syndrom (HNPCC), familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), *MUTYH*-assoziierte Polyposis, oder familiäre juvenile Polyposis. Trägerinnen oder Träger einer solchen Genmutation haben ein stark erhöhtes Risiko, im Verlauf ihres Lebens an Darmkrebs zu erkranken und werden meist schon früh onkologisch betreut. Aufgrund eines erhöhten CRC Risikos werden Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

wie Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn ebenso eng überwacht.

Das individuelle Risiko muss für das CRC *Case-finding* unbedingt in Betracht gezogen werden.

Methoden der Früherkennung

Viele Fachkreise, wie z.B. die Krebsliga Schweiz, empfehlen allen Personen von 50-69 Jahren mit durchschnittlichem Risiko ein Darmkrebs Screening durchzuführen. Dieses besteht derzeit aus einem zweijährlichen Stuhltest und einer Koloskopie alle 10 Jahre. Diese Untersuchungen werden von der Grundversicherung übernommen.

Koloskopie

Bei einer Koloskopie wird das Innere des Dickdarms mit einer Videokamera auf Polypen untersucht. Findet sich ein Polyp, wird dieser während der Darmspiegelung entfernt und anschliessend auf eine beginnende Malignität untersucht. Auf Grund der hohen Sensitivität dieser Methode und der Möglichkeit, sie mit einem therapeutischen Eingriff zu kombinieren, kann die Inzidenz von Darmkrebs (bei 50-80 Jährigen) auf diese Weise um 69% reduziert und die Mortalität um 88% verringert werden. Obwohl die Koloskopie als Goldstandard gilt, sind weniger als 25% der Bevölkerung bereit sich einer solchen Untersuchung zu unterziehen, wie eine spanische Studie mit mehr als 26'000 Beteiligten zwischen 50 und 69 Jahren zeigt⁴. Nebst persönlichen Vorbehalten sind die nötige Darmreinigung und die meistens verabreichte Sedation massgebende Bremsfaktoren.

Stuhltests

Stuhltests haben zum Ziel, kleinste Blutmengen, welche von den empfindlichen

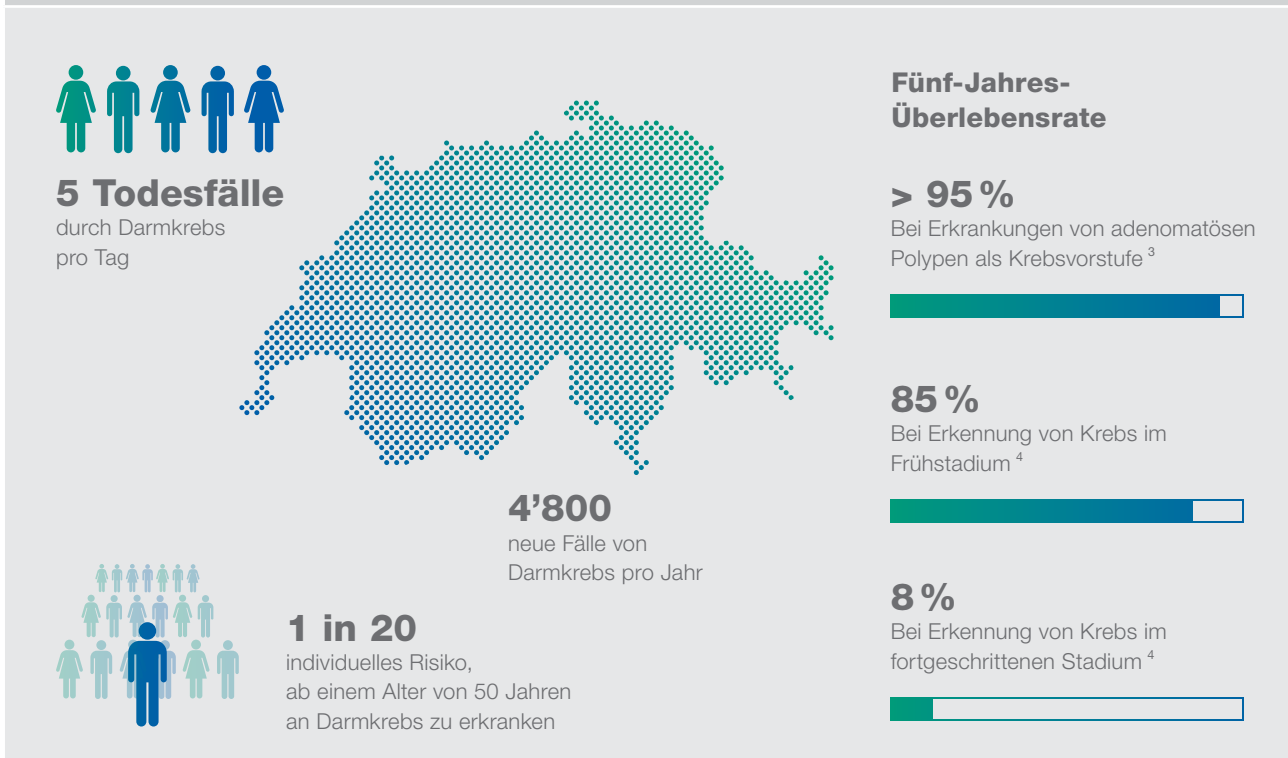
Blutgefässen der Polypen in den Stuhl gelangen, zu detektieren. Falls Blut gefunden wird, folgt eine Koloskopie zur näheren Abklärung. Man unterscheidet chemische Stuhltests (gFOBT, guaiac fecal occult blood testing) und immunochemische Stuhltests (FIT, fecal immunochemical testing).

Beim gFOBT dürfen bestimmte Nahrungsmittel und Medikamente nicht eingenommen werden, da diese das Ergebnis verfälschen können. Die allgemeine Akzeptanz sinkt mit der Vorgabe dreier, unabhängiger Stuhlproben und einer streng präanalytischen Vorbereitung weiter. Die Sensitivität und Spezifität dieser Tests sind eher gering. Gemäss einer 30-jährigen Follow-up Studie konnte die Darmkrebs Mortalität mit Hilfe dieses Screenings bei jährlicher Testung nur um 32% reduziert werden⁵.

Für den FIT sind keine speziellen Diätmassnahmen notwendig, da monoklonale oder polyklonale Antikörper mit einer grossen Spezifität auf den Globinanteil des menschlichen Hämoglobins zum Einsatz kommen. Die Sensitivität variiert je nach Hersteller sehr stark. Seit 2016 bietet das labormedizinische Zentrum Dr Risch den OC Sensor Test an. Die Sensitivität liegt für kolorektale Karzinome bei 73.3%, die Spezifität bei 95.5%⁶. Die Sensitivität für Frühstadien von Darmkrebs (Adenoma und Polypen) ist jedoch wesentlich tiefer. Beobachtungen haben gezeigt, dass die anwendungsfreundlichen und innovativen OC-Sensor Proberöhrchen zu einer mehr als 10%igen Steigerung der Beteiligungsrate beitragen.

Entnehmen und Auftragen der nötigen Stuhlproben stösst bei der Zielbevölkerung im Allgemeinen auf Widerstand.

Abb. 1 nach Bildern von Novigenix (www.novigenix.com)



COLOX Bluttest

Der COLOX Bluttest untersucht das Genexpressionsmuster peripherer mononukleärer Blutzellen (PBMCs). Dieses verändert sich im Rahmen des Wachstums adenomatöser Polypen oder eines Kolorektalkarzinoms. Man nimmt an, dass die PBMCs vom wachsenden Tumorgewebe rekrutiert werden, um eine entzündungsähnliche Umgebung zu schaffen, in welcher sich der Tumor gut ausbreiten kann. Die Expression von 29 verschiedenen Genen wird zusammen mit der Konzentrationsbestimmung von zwei Tumormarkern (CEA und CYFRA21-2) aus dem Plasma in einem Algorithmus kombiniert. Verschiedene Gene, deren Relevanz bei CRC bereits lange bekannt sind (z. B. Calprotectin und COX2) sind in PBMCs von Patienten mit Darmkrebs deutlich überexprimiert. Der Algorithmus ist in der Lage Darmkrebs mit einer Sensitivität von 78.1 % und grosse, adenomatöse Polypen mit einer Sensitivität von 52.3% zu detektieren⁷. Die Spezifität liegt jeweils bei 92,2 %. (Anwendungsrestriktionen sind: akute Entzündung, zurückliegen-

de Operationen, andere Krebserkrankung und Bluttransfusion).

Für den COLOX Bluttest ist keine Vorbereitung des Darmtrakts und keine Stuhlprobe erforderlich. Die einfache Probenentnahme erhöht die Akzeptanz der Patienten für die Früherkennung eines Kolorektalkarzinoms. Positiv getestete Personen haben mit erhöhter Wahrscheinlichkeit kolorektale Läsionen und sollten zu einer endgültigen Diagnose mittels Koloskopie weiter untersucht werden. Negativ getestete Personen haben mit hoher Wahrscheinlichkeit keine kolorektalen Läsionen, sollten aber weiterhin in den empfohlenen Zeitabständen an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen. Der CE zertifizierte COLOX Bluttest kann vom Arzt im Rahmen einer medizinischen Routineuntersuchung verordnet werden. Testkits sind über die üblichen Bestellwege beim LMZ Dr Risch erhältlich. Die Kosten werden von der Grundversicherung zur Zeit noch nicht übernommen. Im Rahmen einer Studie wird das LMZ Dr Risch auch an der Erhebung von klini-

schen Daten teilnehmen und so mithelfen, mittelfristig die Aussagekraft der verschiedenen Methoden weiter zu eruieren.

Fazit

Das individuelle CRC-Risiko muss für die Wahl einer Case-finding Methode unbedingt in Betracht genommen werden: Die als Goldstandard geltende Koloskopie ist und bleibt die erste Wahl für Patienten mit erhöhtem CRC-Risiko. Sie erlaubt, Frühstadien von Darmkrebs zuverlässig zu erkennen und zu entfernen. Patienten mit durchschnittlichem Risiko zögern häufig sich einer Koloskopie zu unterziehen oder eine Stuhlprobe abzugeben. Für den Arzt ist der COLOX Bluttest ein sinnvoller, alternativer Test, um die Notwendigkeit einer invasiven Untersuchungsmethode einzuschätzen.

Weitere Informationen zu Ablauf und Präanalytik für den COLOX erfahren Sie demnächst in unserem **short-Report**.

Welcher Test für welchen Patienten?			
Individuelles CRC Risiko	Methode	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
Hohes und mittelhohes Risiko (ca. 30 % der Bevölkerung ²⁾) <ul style="list-style-type: none"> · fam. Mutationsträger · chronisch entzündliche Darmerkrankungen · auffällige Familienanamnese 	Koloskopie	(80-100)*	>95 ⁸⁾
Durchschnittliches Risiko (ca. 70 % der Bevölkerung ²⁾)	Koloskopie Stuhltest <ul style="list-style-type: none"> · gFOBT: 33.3⁶⁾ · OC-Sensor: 73.3⁶⁾ Bluttest COLOX	(80-100)* 78.1 ⁷⁾	>95 ⁸⁾ 95.5 ⁶⁾ 95.5 ⁶⁾ 92.2 ⁷⁾

*geschätzt

Literatur

- 1 Diverse Autoren, 2011, «Nationales Krebsprogramm für die Schweiz 2011-2015», Oncosuisse.
- 2 Jaspersen et al. 2010, «Hereditary and Familial Colon Cancer», Gastroenterology 138(6): 2044–2058.
- 3 Schwager, C., «Früherkennung von Darmkrebs – eine Information der Krebsliga», Krebsliga Schweiz, 2015.
- 4 Quintero et al., 2012, «Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal Cancer Screening», N Engl J Med 366:697-706.
- 5 Shaukat et al., 2013, «Long-Term Mortality after Screening for Colorectal Cancer», N Engl J Med 369:1106-14.
- 6 Brenner H, Tao S. 2013, «Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy.» Eur J Cancer 49:3049-54.
- 7 Ciarloni et al. 2016, «Development and clinical validation of a blood test based on 29-gene expression for early detection of colorectal cancer», Clinical Cancer Research 15:2057.
- 8 Pickhardt et al. 2011, «Colorectal Cancer: CT Colonography and Colonoscopy for Detection—Systematic Review and Meta-Analysis», Radiology 259: 393-405
 Figur 1 nach Bildern von Novigenix (<https://www.novigenix.com>)

Ein Dank geht an Frau Dr. Verena van den Brandt-Grädler aus Aarau für die Durchsicht des Artikels.

Autoren

Dr. phil. nat. Katja Ludin
 FAMH Medizinische Genetik
katja.ludin@risch.ch

Dr. med. Pedro Medina Escobar
 FAMH Klinische Chemie ·
 Hämatologie und Mikrobiologie
pedro.medina@risch.ch

Olivia Michels
 MSc Molecular Life Sciences
olivia.michels@risch.ch

labormedizinisches zentrum Dr Risch · Liebefeld

short-Riport 48

Aarau · Bern · Biel · Brugg · Brunnen · Buchs · Delémont · Liebefeld · Lugano · Pregassona · Schaan* · Schaffhausen* · Solothurn · St.Gallen · Vaduz · Zürich-Nord

Januar 2017

www.risch.ch

Genetische Präimplantationsdiagnostik in der Schweiz (PID)

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) besteht in der genetischen Analyse einiger Zellen des Embryos, bevor dieser in den mütterlichen Uterus implantiert wird. Das letztendliche Ziel dieser Diagnostik ist die Implantation eines Embryos, der gesund ist bzw. keine gravierende genetische Anomalie aufweist.

Es lassen sich zwei Arten von Präimplantationsdiagnostik unterscheiden:

1. In der Familie liegt die Diagnose einer bekannten genetischen Erkrankung vor, wie beispielsweise Thalassämie, zystische Fibrose, Muskeldystrophie Duchenne. Diese Art von PID wird in englischer Sprache Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) genannt.
2. Das Screening auf Chromosomenanomalien, die insbesondere mit fortschreitendem maternalem Alter auftreten und zu Unfruchtbarkeit oder wiederholten Schwangerschaftsabbrüchen führen. Diese Art von PID wird in englischer Sprache Preimplantation Genetic Screening (PGS) genannt.

In beiden Fällen muss das Paar jedoch einen Zyklus der medizinisch-assistierten Fortpflanzung durchlaufen.

Die PID ist ein seit langem bekanntes Verfahren und wird in vielen Ländern der Welt angewendet. 1990 wurde in England das erste Kind nach einer PGD geboren. Wie ist es also möglich, dass dieses Verfahren in der Schweiz so wenig bekannt ist?

Der Grund ist das Bundesgesetz vom 18. Dezember 1998 über medizinisch unterstützte Fortpflanzung (Fortpflanzungsmedizin-gesetz, FMedG), das in unserem Land sehr restriktiv ist. Bislang war es in der Schweiz nicht erlaubt, das genetische Erbgut des Embryos und nicht einmal der Gameten zu analysieren. Das einzige zulässige Verfahren war die genetische Analyse an Polkörpern, zwei Zellen, die Abfallprodukte der Eizelle sind und sich bei deren meiotischer Teilung bilden. Die Polkörper enthalten den von der Eizelle verbliebenen Genomsatz. **Aus diesem Grund ermöglicht eine Analyse der Polkörper die Bestimmung des Genoms der entsprechenden Eizelle.**

Unsere Erfahrung

Aufgrund der grösseren Schwierigkeiten der Analyse an Polkörpern gegenüber dem Embryo haben nur sehr wenige Laboratorien in der Schweiz von der Möglichkeit Gebrauch gemacht, die PID auch in unserem Land anzubieten. Eines dieser Laboratorien ist ProcreaLab des labormedizinischen zentrum Dr Risch. Mit der Analyse von mehr als 3000 Polkörperchen, etwa 200 PGS Zyklen und 15 verschiedenen monogenischen Krankheiten analysiert durch PGD, hat das Labor eine der grössten Erfahrungen in der Schweiz.

Die Analyse einzelner Zellen ist höchst komplex und erfordert Know-how und modernste Technologie. Um die bestmögliche Qualität zu gewährleisten, wurden die PGD- und PGS-Analysen mit den Normen ISO 15189 akkreditiert. Das Labor nimmt jährlich an den externen Qualitätskontrollen teil.

Die Grenze der PID an Polkörpern besteht darin, dass ausschliesslich das mütterliche Genom analysiert werden kann. Dies stellt insbesondere für die genetischen Krankheiten, die in der Familie des Vaters vorhanden sind, ein Problem dar, da es mit diesem Verfahren nicht möglich ist, das väterliche Genom zu analysieren.

Zyklen PGD 2014-2016	Insgesamt: 14
Robertson-Translokation	Geburt eines gesunden Kindes
Spinale Muskelatrophie – <i>SMN1</i>	2 Transfers, keine Schwangerschaft
Morbus Gaucher – <i>GBA</i>	Geburt eines gesunden Kindes
Fragiles-X-Syndrom – <i>FMR1</i>	Geburt eines gesunden Kindes
Cobalamin-C-Defekt <i>MMACHC</i>	Keine Schwangerschaft
Zystische Fibrose – <i>CFTR</i>	Keine Schwangerschaft
Muskeldystrophie Duchenne – <i>DMD</i>	Keine Schwangerschaft
Optische Atrophie – <i>OPA1</i>	Bereit für den Transfer
Achromatopsie – <i>CNGB3</i>	Bereit für den Transfer
X-chromosomale geistige Behinderung	In Vorbereitung
Synpolydaktylie – <i>HOXD13</i>	Zwillingsschwangerschaft
3 x Reziproke Chromosomen-translokationen	1 Schwangerschaft

PGD-Zyklen, die im Labor ProcreaLab zwischen 2014 und 2016 durchgeführt wurden.

Im August 2016 ist das erste Kind nach einer vollständig im Tessin vorgenommenen PGD auf die Welt gekommen. Eine der sehr wenigen Geburten nach einer in der Schweiz durchgeführten PGD. Beide Elternteile sind gesunde Träger von Morbus Gaucher, einer rezessiven Krankheit, die auf einen Mangel des



lysosomalen Enzyms, der Glukozerebrosidase, zurückzuführen ist, der schwerwiegende Schäden an verschiedenen Organen und am Nervensystem verursacht. Nach zwei Schwangerschaften, die aufgrund dieser schweren Krankheit abgebrochen wurden, ist es dem Paar dank PGD gelungen, ein gesundes Kind auf die Welt zu bringen.

Das Labor ProcreaLab führt bereits seit 2012 PGS-Analysen durch und hat etwa 3000 Polkörper für eine Gesamtheit von 200 Zyklen untersucht. Dieses Verfahren wird insbesondere in den folgenden Fällen angewandt:

- Patienten mit einem Alter über 36 Jahren
- Patienten mit wiederholten Schwangerschaftsabbrüchen
- Patienten mit mehreren fehlgeschlagenen IVF-Versuchen

Die Literatur hat vielfach aufgezeigt, dass die Anzahl der aneuploiden Eizellen bei Frauen ab 35 Jahren exponentiell zunimmt. Auch unsere Ergebnisse zeigen dieses Phänomen (Abb. 1).

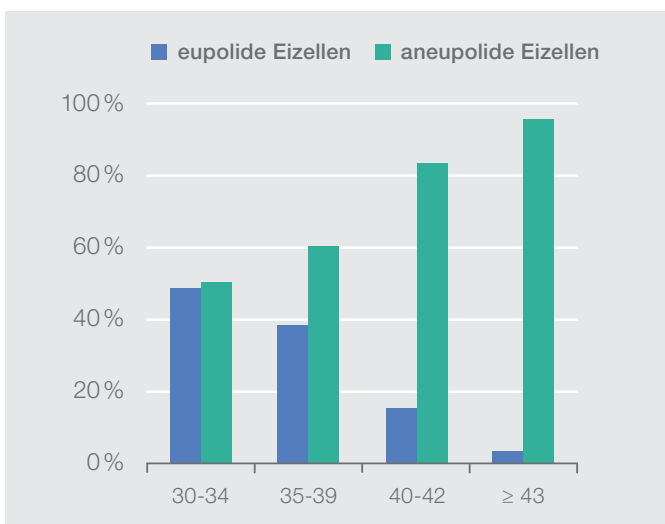


Abb. 1: Anzahl der aneuploiden Eizellen im Verhältnis zum Alter der Patientin.
Daten des ProcreaLab

Es ist eine Tatsache, dass die Implantation einer euploiden Eizelle die Schwangerschaftsrate ansteigen lässt. Tatsächlich sind Eizellen mit einer inkorrekten Chromosomenanzahl, das heisst aneuploide Eizellen, bis auf seltene Ausnahmen wie die Trisomie 21 nicht lebensfähig und führen daher zu einem Scheitern des Zyklus der assistierten Fortpflanzung und/oder einem frühzeitigen Schwangerschaftsabbruch.

Die Schwangerschaftsrate bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren, die sich einer medizinisch assistierten Fortpflanzung unterziehen, liegt bei etwa 10-15% pro Transfer.

Unsere Ergebnisse haben einen Anstieg der Schwangerschaften pro Transfer nach PGS gezeigt, der fast 3 Mal höher ist (Daten in Veröffentlichung).

Was ändert sich in der Schweiz?

Im Juni 2016 hat das Schweizer Volk für das neue Gesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung gestimmt, das die PID an Embryonen erlaubt. Aus diesem Grund werden auch in der Schweiz sowohl die PGD als auch die PGS durch die Analyse einiger Zellen des Embryos zulässig sein und nicht mehr nur mittels der Analyse von Polkörpern. Dies wird folglich ebenfalls die Analyse der Krankheiten väterlichen Ursprungs ermöglichen und das Verfahren und die Analyse für alle Fälle von PGD und PGS vereinfachen. Das neue Gesetz wird voraussichtlich im September 2017 in Kraft treten. Bis zum Inkrafttreten des neuen Gesetzes gilt das aktuelle Gesetz.

Eine korrekte Durchführung der Biopsie ist wichtig, einerseits, um den Embryo nicht zu beschädigen und auf diese Weise alle Chancen auf eine Schwangerschaft zu erhalten, und andererseits, um eine genetische Analyse durchführen zu können. Das Labor ProcreaLab stellt in den Fruchtbarkeitszentren sein Know-how zur Verfügung. Die Zentren können auf die Kompetenzen spezialisierter Biologen zurückgreifen, die sich um die Schulung der Biologen kümmern, welche mit der Durchführung der Biopsie und der Organisation des IVF-Labors betraut werden.

Die Zellen werden anschliessend ins Analyselabor überführt, wo unser hochqualifiziertes Team die genetische Analyse vornimmt. Auch hier steht ein Team von Spezialisten den Ärzten vollumfänglich zur Seite, um sie mit allen notwendigen Informationen zu versorgen und sie bei der genetischen Beratung der Patienten zu unterstützen.

Die Reproduktionsmedizin öffnet der Genetik schliesslich die Türen. Niemals zuvor war die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Kompetenzzentren von grösserer Bedeutung: Ein konstanter Dialog zwischen dem Arzt, dem IVF-Labor und dem Gen-Labor bildet die Grundlage für den Erfolg der Therapie.

Verantwortlich für den Inhalt

Dr. sc. nat. ETH Giuditta Filippini Cattaneo · FAMH Medizinische Genetik · ProcreaLab · labormedizinisches zentrum Dr Risch

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH · Innere Medizin FMH
Laborleiter FAMH · labormedizinisches zentrum Dr Risch