



» Unsere 9 Fachbereiche stehen für diagnostische Spitzenmedizin. Damit leistet Labor Berlin einen zentral wichtigen Beitrag in der Gesundheitsversorgung. An jedem Tag, rund um die Uhr. «

**Professor Dr. Rudolf Tauber**  
Wissenschaftlicher Leiter von Labor Berlin

## KAPITEL 3

# Diese Bereiche sind vom Fach.

Wir stehen für diagnostische Spitzenmedizin.

### SEITE

<b>70</b>	3.1 Unsere Fachbereiche im Überblick.	<b>100</b>	3.7 Endokrinologie & Stoffwechsel
<b>72</b>	3.2 Laboratoriumsmedizin & Toxikologie	<b>108</b>	3.8 Hämatologie & Onkologie
<b>78</b>	3.3 Mikrobiologie & Hygiene	<b>114</b>	3.9 Immunologie
<b>84</b>	3.4 Virologie	<b>118</b>	3.10 Plattform Molekulardiagnostik
<b>88</b>	3.5 Humangenetik	<b>122</b>	3.11 Plattform Infektionsserologie
<b>94</b>	3.6 Autoimmundiagnostik		



» Im Namen der Mitglieder des fachärztlichen Berufsverbandes ALM – Akkreditierte Labore in der Medizin e.V. gratuliere ich sehr herzlich dem Team von Labor Berlin zur ersten Dekade einer sehr erfolgreichen Medizin im und aus dem Labor heraus für stationäre Patienten in vielen Krankenhäusern und für die ambulante Versorgung. Universitäre Spitzenmedizin ist hier verbunden mit professioneller Organisation, die am Patientenwohl und dem dafür notwendigen medizinischen Bedarf ausgerichtet ist. Als Gründungsmitglied in dem noch jungen Verband ALM e.V. hat das Management von Labor Berlin frühzeitig die Entstehung und weitere Entwicklung aktiv begleitet und so dazu beigetragen, dass in den Fragen einer wirksamen Interessenvertretung „neu“ zu denken ist. «

**Dr. Michael Müller**

1. Vorstandsvorsitzender ALM e.V. und Geschäftsführer Labor 28 GmbH  
Foto: ALM e.V./Bettina Volke

» Bereits seit seiner Gründung vor zehn Jahren arbeiten Labor Berlin und Siemens Healthineers in verschiedenen Bereichen der Labor Diagnostik partnerschaftlich zusammen. Der faire und freundliche Umgang auf Augenhöhe, der das Miteinander prägt, motiviert das Healthineers-Team und mich immer wieder. Ich bin stolz, dass wir diese vertrauensvolle Partnerschaft zuletzt deutlich ausbauen konnten, und freue mich auf die kommenden Jahre. Rückblickend bewundere ich den Aufstieg von Labor Berlin zu einem der führenden Laboranbieter in Berlin und darüber hinaus. Ich wünsche Labor Berlin für die Zukunft alles Gute und weiterhin eine so positive Entwicklung wie in den ersten zehn Jahren. «

**Dr. Susanne Voltmer-Irsch**

Leitung Business Management Laboratory Diagnostics, Siemens Healthcare GmbH  
Foto: privat



» Basishygiene ist wichtig, reicht aber nicht bei allen Patienten. Um zu erkennen, wann spezielle Schutzausrüstung oder Isolierung erforderlich ist, braucht das Krankenhaushygieneteam die Ergebnisse der Labordiagnostik. Das betrifft sowohl das Screening auf multiresistente bakterielle Erreger (MRE) wie auch aktuell die Virusdiagnostik beispielsweise auf SARS-CoV-2 mit seinen Varianten. Die Ergebnisübermittlung von krankenhaushygienisch relevanten Befunden an die Teams der Krankenhaushygiene wird künftig mit der Softwarelösung Hygieneportal erfolgen, dies ist eines der Kooperationsprojekte von Charité und Vivantes. Labor Berlin trägt somit zum Schutz unserer Patienten vor Infektionen maßgeblich bei. «

**Dr. Christian Brandt**

Direktor des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin,  
Vivantes – Netzwerk für Gesundheit GmbH  
Foto: Werner Popp/Vivantes



» Um im Spitzensport erfolgreich zu sein, muss alles stimmen. Für die Versorgung unserer Athletinnen und Athleten sind wir auch bei der Labordiagnostik auf höchste Qualität angewiesen. Mit Labor Berlin haben wir einen starken Partner, auf den wir uns verlassen können. Die Zusammenarbeit ist von der Einsenderbetreuung bis zur finalen Labordiagnostik sehr professionell, zuverlässig und schnell. Spitzensport und Spitzendiagnostik – das passt! «

**Professor Dr. Bernd Wolfarth**

Leiter der Abteilung für Sportmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Humboldt Universität zu Berlin,  
Leitender Olympiaarzt des Deutschen Olympischen Sportbundes (DOSB) und  
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP)  
Foto: Charité/Wiebe Peitz

» Notfallmedizin heißt: Patienten mit zeitkritischen Diagnosen, wie zum Beispiel einem Herzinfarkt, auch bei einer untypischen Symptomatik rasch zu identifizieren und zu behandeln. Laborwerte sind hierfür essenziell. Labor Berlin steht dabei für mich nicht nur für modernste und innovative Technologie, sondern auch für hervorragende Organisation und Flexibilität, aber vor allem auch für die Menschen, die mit ihrer Kompetenz und Verlässlichkeit 24/7/365 dazu beitragen, uns bei unserer Arbeit und damit unseren Notfallpatienten zu helfen. «

**Professor Dr. Rajan Somasundaram**

Ärztlicher Leiter Zentrale Notaufnahme und Aufnahmestation Campus Benjamin Franklin der Charité  
Foto: Charité/Wiebe Peitz



» Meine erste Begegnung mit Labor Berlin fand noch im Rohbau des neuen Gebäudes statt: Im Oktober 2012 durfte ich dort auf einer Veranstaltung zusammen mit dem damaligen Gesundheitssenator Mario Czaja über die Gesundheitswirtschaft referieren. So sind das Unfallkrankenhaus Berlin und ich der Einrichtung also fast von Anbeginn an verbunden. Seit dieser Zeit ist Labor Berlin für uns ein verlässlicher Partner, stets hat das Unternehmen ein hohes Maß an Flexibilität ausgezeichnet, wenn es um spezifische Bedürfnisse unserer Klinik ging. So wissen wir beispielsweise neben der hohen Qualität der Analytik in allen Bereichen gerade auch die hervorragende klinisch-mikrobiologische Expertise sehr zu schätzen. Und dank der intensiven universitären Verankerung von Labor Berlin ist das hohe Niveau der Diagnostik auch in Zukunft sichergestellt. «

**Professor Dr. Axel Ekkernkamp**

Ärztlicher Direktor und Geschäftsführer Unfallkrankenhaus Berlin,  
Professor für Unfallchirurgie Universität Greifswald  
Foto: ukb/Hübner

## 3.1 | Unsere Fachbereiche im Überblick.



Prof. Dr. Rudolf Tauber,  
Prof. Dr. Kai Kappert (seit April 2021)

### Laboratoriumsmedizin & Toxikologie

Der Fachbereich umfasst ein breites Leistungsspektrum in den Bereichen der klinischen Chemie und Immunchemie, diagnostischen Hämatologie, Hämostaseologie und Toxikologie. Auch Therapeutisches Drug Monitoring (TDM), Liquordiagnostik, Urindiagnostik, Immunhämatologie und molekulare Risikodiagnostik werden hier durchgeführt. Rund um die Uhr wird labormedizinische Diagnostik am Hauptstandort im Zentrallabor und in zwölf weiteren Präsenzlaboren erbracht. Der Fachbereich beteiligt sich darüber hinaus an klinischen Studien und Forschungsprojekten und wirkt so an der Entwicklung neuer Methoden auf dem Gebiet der diagnostischen Biomarker mit.



Prof. Dr. Andreas Diefenbach  
**Mikrobiologie & Hygiene**

Der Fachbereich Mikrobiologie & Hygiene bietet Einsendern diagnostische Leistungen und klinische Beratung auf den Gebieten der Bakteriologie, Pilzdiagnostik, Tuberkulosediagnostik sowie der Infektionserologie und Molekulardiagnostik mit fortgeschrittener Technologie und innovativen Methoden. In enger Kooperation mit Klinikerinnen und Klinikern, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie der Industrie leistet der Fachbereich einen wesentlichen Beitrag bei der Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionserkrankungen.



Prof. Dr. Stefan Mundlos  
**Humangenetik**

Zur Humangenetik gehören die Bereiche der Molekulardiagnostik und Next Generation Sequencing (NGS), Zytogenetik, Tumorzytogenetik und Array CGH. Neben der Analyse von genetischen Syndromen und Analysen des Chromosomensatzes können seltene Erkrankungen auch mittels Genomsequenzierung durch die NGS-Diagnostik festgestellt werden.



Prof. Dr. Christian Drosten  
**Virologie**

Der Schwerpunkt im Fachbereich Virologie liegt bei infektionserologischen Analysen und molekularbiologischen Untersuchungen zum Nachweis viraler Nukleinsäuren einschließlich Resistenzbestimmungen. Die moderne Virologie stellt ein vergleichsweise relativ junges, aber hochinnovatives Betätigungsfeld für Ärztinnen und Ärzte sowie Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler dar.



Prof. Dr. Gerd Burmester,  
Prof. Dr. Rudolf Tauber  
**Autoimmundiagnostik**

Der Fachbereich umfasst die gesamte Labor- und Immundiagnostik von Patienten mit Autoimmunerkrankungen. Ermöglicht wird dieses breite Leistungsspektrum durch Immunfluoreszenz-, ELISA-, Immunoblot-, PCR- und Microarray-Verfahren. Im Rahmen innovativer Projekte wurden bereits neue und wichtige Assays zur Antikörperbestimmung entwickelt.



Prof. Dr. Christian Strasburger,  
Prof. Dr. Joachim Spranger  
**Endokrinologie & Stoffwechsel**

Der Fachbereich Endokrinologie & Stoffwechsel verfügt über ein umfassendes Leistungsspektrum mit hoher diagnostisch-methodischer Qualität. Neben immundiagnostischen Verfahren kommen auch Methoden der Massenspektrometrie und Radioimmuntests (RIA) zum Einsatz. Ein kontinuierlicher Austausch zwischen Labor und Klinik sichert den hohen Qualitätsanspruch bei der Befundbeurteilung. Erfahrene Spezialistinnen und Spezialisten sowie klinisch tätige Laborärztinnen und -ärzte stehen für eine individuelle Beratung zur Verfügung.



Prof. Dr. Hans-Dieter Volk  
Prof. Dr. Horst von Bernuth  
**Immunologie**

In der Immunologie wird eine umfangreiche immunologische Diagnostik für verschiedene klinische Fragestellungen und im Rahmen von klinischen Studien angeboten. Dabei kommen leistungsstarke Durchflusszytometer, immunologische Funktionstests und Immunoassays zum Einsatz. Das breite Leistungsspektrum wird durch die Infektionsdiagnostik ergänzt.



Prof. Dr. Lars Bullinger  
**Hämatologie & Onkologie**

Die Diagnostik hämatologischer Erkrankungen erfolgt je nach Fragestellung mittels Zytomorphologie, Immunzytologie, Zytogenetik und Molekulardiagnostik. Neben zytomorphologischen, zytochemischen und immunzytochemischen Verfahren kommt auch die moderne multiparametrische Durchflusszytometrie zum Einsatz. Der fachliche Austausch zwischen den Spezialistinnen und Spezialisten im Labor und der Klinik sichert auch hier die hohe Qualität in der Befundbeurteilung.



Prof. Dr. Susanne Lau,  
Prof. Dr. Kamran Ghoreschi  
**Allergiediagnostik**

Im Fachbereich Allergiediagnostik werden neben der quantitativen Analyse von Antikörpern auch Mediatorbestimmungen angeboten. Durchflusszytometrische Verfahren kommen dabei ebenso zur Anwendung wie molekulardiagnostische Analysen. Die direkte Beratung erfolgt durch erfahrene Allergologen, insbesondere bei diagnostischen Problemfällen.

## 3.2 | Laboratoriumsmedizin & Toxikologie



Im Fachbereich Laboratoriumsmedizin landen mitunter besonders brisante Fälle – Laboranalysen für winzige Frühchen etwa oder für spannende toxikologische Fälle.



Wenn man die Blutprobe eines nur 500 Gramm leichten Frühchens in Händen hält, muss jeder Griff sitzen. Bloß nichts verschütten! „Solch winzigen Säuglingen kann ich nicht mal eben fünf Milliliter Blut abnehmen“, sagt Dr. Karin Hensel-Wiegel, Ärztliche Leiterin Diagnostik des Fachbereichs Laboratoriumsmedizin & Toxikologie. „Da müssen einzelne Tropfen reichen, um die wichtigsten Vitalparameter für den Zustand des Kleinen zu testen. Das bedeutet im Handling natürlich eine besondere Herausforderung.“

### Maximale Datenmenge aus winzigen Proben

Die Standorte Virchow-Klinikum und Mitte der Charité sowie Friedrichshain und Neukölln von Vivantes sind Schwerpunktkliniken für Neonatologie. Das heißt, sie sind für die Versorgung von Frühchen besonders ausgestattet. Daher werden diese kleinen Patienten dort öfter behandelt als in anderen Kliniken. Und sie erhalten ihre Labordiagnostik von Labor Berlin, dessen Mitarbeitende dank ihrer langen Erfahrung und modernster Technologie das Maximum an Daten selbst aus winzigen Probenmengen herausholen. Labor Berlin kann auch Trockenblut analysieren – also auf ein Filterpapier geträufelte getrocknete Blutstropfen. Diese Methode ist während der COVID-19-Pandemie umso wichtiger, da sie es ermöglicht, ausgewählte Proben per Post einzuschicken.

Die Diagnostik für Frühchen macht natürlich nur einen kleinen Teil des Spektrums in der Laboratoriumsmedizin & Toxikologie aus. Der Fachbereich analysiert Tausende Proben am Tag – nicht nur Blut, sondern auch Urin, Speichel und Liquor. Sie werden mit neuesten Technologien chemisch, biochemisch und mikroskopisch untersucht. Hunderte bis Tausende verschiedene Parameter des Stoffwechsels, der Blutbildung, der Blutgerinnung, des Immunsystems wie auch einzelner Organe werden erfasst und diagnostisch ausgewertet.

„Wir sind sozusagen die Scouts der Medizin, die in Blut, Urin und anderen Körperflüssigkeiten nach Spuren von Erkrankungen wie Herzinfarkt, Sepsis, Nierenschaden oder einem Tumor suchen“, sagt Professor Dr. Rudolf Tauber, Direktor des Fachbereichs Laboratoriumsmedizin & Toxikologie von Labor Berlin und Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie der Charité.

„Und wie Pfadfinder sind wir immer bereit: 24 Stunden am Tag, sieben Tage die Woche, das ganze Jahr über.“

12  
Präsenzlabore

13  
Ärztinnen  
und Ärzte

> 200  
Technische  
Mitarbeitende



» Wir sind sozusagen die Scouts der Medizin, die in Blut, Urin und anderen Körperflüssigkeiten nach Spuren von Erkrankungen wie Herzinfarkt, Sepsis, Nierenschaden oder einem Tumor suchen.«

**Professor Dr. Rudolf Tauber**  
Medizinischer Leiter von Labor Berlin, Direktor des Fachbereichs Laboratoriumsmedizin & Toxikologie von Labor Berlin und Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie der Charité

### Analysen rund um die Uhr

Diese Allzeitbereitschaft rührt nicht zuletzt daher, dass Labor Berlin nicht nur für niedergelassene Ärztinnen und Ärzte, sondern vor allem auch für Berlins Kliniken und andere Einsender aus dem klinischen Umfeld im Einsatz ist. „Patientinnen und Patienten mit Vergiftungen sogenannten Intoxikationen, – ob aus Versehen oder mit Selbstmordabsicht – kommen zu jeder Tages- und Nachtzeit ins Krankenhaus“, sagt Peggy Kießling, Leiterin der Toxikologie. „Da muss sofort eine Analyse der Substanzen her, um der- oder demjenigen womöglich das Leben zu retten.“ Jede Labordiagnostik erfolgt unter höchsten akkreditierten Qualitätsstandards – das heißt, sie wird neben einer ständigen internen Überprüfung auch regelmäßig behördlich überprüft.



Der Teufel bei einer Diagnose, so Hensel-Wiegel, liege auch bei scheinbar klaren Fällen häufig im Detail. „Bei COVID-19 zum Beispiel denken viele nur an Abstriche und PCR-Tests. Aber das Virus kann sich auf alle Organsysteme auswirken. Darum ist es wichtig zu klären, wo im individuellen Fall Handlungsbedarf besteht.“ Beim Validieren der Laborbefunde müssen daher Zusammenhänge der einzelnen Parameter erkannt und gemeinsam mit den Klinikärztinnen und -ärzten auf wissenschaftlicher Grundlage medizinisch ausgewertet werden.

### IT ist der Schlüssel

Einen Großteil der Arbeit führt heutzutage ein ganzer Park an Hightech-Analysengeräten in Verbindung mit spezialisierten IT-Systemen durch. „Die Informationstechnologie ist aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken“, bestätigt Professor Dr. Kai Kappert, Kommissarischer Direktor des Fachbereichs Laboratoriumsmedizin und Standortleiter für den Fachbereich Laboratoriumsmedizin am Campus Benjamin Franklin der Charité. „Sie ist der Schlüssel, um gegenwärtige und kommende Herausforderungen zu meistern.“ Doch die IT-Systeme müssen natürlich auch sinnvoll eingesetzt, die Hightech-Analysengeräte bedient und die Proben für die Diagnostik vorbereitet werden. Dies gewährleisten die Expertinnen und Experten des Fachbereichs. Allein in der Laboratoriumsmedizin sind dafür über 200 Technische Mitarbeitende und 13 Ärztinnen und Ärzte sowie ein Klinischer Chemiker zuständig. Verteilt sind sie auf das Zentrallabor und zwölf Präsenzlabore in den verschiedenen Kliniken von Charité und Vivantes.

Im Bereich Toxikologie, der sich speziell mit der Analyse von Arzneistoffen und Missbrauchsubstanzen in Blut, Plasma oder Urin beschäftigt, kommen noch einmal vier Wissenschaftliche und zwölf Technische Mitarbeitende hinzu. „Die Laboratoriumsmedizin ist quasi das Expeditionsschiff unseres Fachbereichs, und wir sind das etwas kleinere Erkundungsboot“, sagt Kießling.



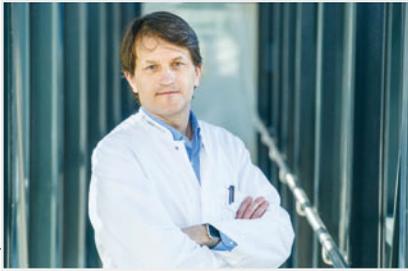
### Mehr Effizienz in der Versorgung

Die enorme Fülle an Daten, die bei der modernen, IT-unterstützten Hochleistungsdiagnostik gewonnen wird, gilt es nicht nur auszuwerten, um die optimale Behandlung der erkrankten Menschen zu bestimmen. Sie dient auch neuen Erkenntnissen zu Ursachen und der besten Behandlung von Krankheiten, aber auch der Effizienz der medizinischen Versorgung insgesamt. Sinnvolle Untersuchungen sollen durchgeführt werden, unsinnige aber unterbleiben. Genau zu diesem Thema beschreitet der Fachbereich gemeinsam mit dem Labormanagement von Labor Berlin und den Kliniken von Charité und Vivantes neue Wege: Durch sogenannte diagnostische Pfade sollen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bei der Auswahl der richtigen Laboranforderungen unterstützt, ein gezielterer Einsatz der Ressourcen ermöglicht und eine stetige Verbesserung der Diagnostik erreicht werden (→ siehe S. 152).



» Die Laboratoriumsmedizin ist quasi das Expeditionsschiff unseres Fachbereichs, und wir sind das etwas kleinere Erkundungsboot. «

**Peggy Kießling**  
Leiterin der Toxikologie



» Die Informationstechnologie ist aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken, sie ist der Schlüssel, um gegenwärtige und kommende Herausforderungen zu meistern. «

**Professor Dr. Kai Kappert**  
Kommissarischer Direktor des Fachbereichs Laboratoriumsmedizin und Standortleiter für den Fachbereich Laboratoriumsmedizin am Campus Benjamin Franklin der Charité

**Antibiotika müssen wohldosiert sein**

Neben Hightech-Analysensystemen und IT ist natürlich eine ausgefeilte Logistik wichtig. Auch in diesem Bereich entwickelt sich Labor Berlin immer weiter, was sich 2020 etwa in der Antibiotikaanalytik zeigte. Wenn Patienten im Krankenhaus antibiotisch behandelt werden, ist es wichtig, genau zu überwachen, ob die Dosis des eingesetzten Antibiotikums stimmt. Ist sie zu hoch, können irreversible Organschäden zum Beispiel der Niere drohen. Eine zu niedrige Dosierung kann zur Unwirksamkeit der Arzneimitteltherapie führen und damit die Entwicklung von Resistenzen gegen das eingesetzte Antibiotikum fördern. Darum wird im Therapeutischen Drug Monitoring stets der Effekt auf die entscheidenden Parameter überprüft.

Das Problem dabei: Antibiotika sind häufig instabil. Ist das Blut abgenommen, zerfallen sie binnen weniger Stunden, und jedes Testergebnis wäre verfälscht. Darum muss der Probentransport zum Labor schnell und mit den richtigen Vorkehrungen erfolgen.



„Um das zu gewährleisten und immer weiter zu optimieren, arbeiten wir sehr eng mit Ärztinnen und Ärzten aus dem Antibiotic-Stewardship-Team der Charité zusammen“, sagt Kießling. Zum Beispiel erfolgt der Transport per Bote heute in speziellen Kühlbehältern, die den Zerfall der Antibiotika bremsen. „Im vergangenen Jahr sind wir so weit gekommen, das Ergebnis einer solchen Antibiotikaanalyse noch am selben Tag zu liefern. So ist noch vor der nächsten Gabe des Medikaments klar, ob die Dosis angepasst werden muss.“

**Attraktiv für neue Mitarbeitende**

Ein Thema, das vergangenes Jahr im Fachbereich umso mehr durchschlug, da die Corona-Krise für Labor Berlin einen enormen zusätzlichen Aufwand bedeutete, war der Mangel an Fachkräften. „Trotz aller Automatisierung suchen wir händelringend nach technischem Personal“, sagt Hensel-Wiegel. „Zumal bei uns demnächst viele Kolleginnen in Rente gehen.“ Doch es seien kaum neue MTLA zu finden. In Berlin werden rund 70 pro Jahr ausgebildet – sie haben jedoch eine Stelle, kaum dass sie ihren Abschluss haben.

Immerhin ist es gelungen, mehrere Kräfte aus dem Ausland zu engagieren und ihnen bei der Anerkennung ihrer Ausbildung in Deutschland zu helfen.

„Für einen Klinikbetrieb ist es besonders schwer, neue Mitarbeitende zu finden, da natürlich alle an Weihnachten lieber vor dem Christbaum sitzen, als im Labor zu stehen“, erklärt Hensel-Wiegel. Im niedergelassenen Bereich muss man in der Regel keine Wochenend- und Nachtschichten leisten. „Aber dafür ist Labor Berlin ein sehr attraktiver Arbeitgeber mit vielen Extraangeboten für junge Menschen, beispielsweise bezüglich exzellenter Weiter- und Fortbildung, einem guten Gehalt, üppigen Zuschlägen und vor allem supernetzten Teams.“ Hier wird aus Leidenschaft gearbeitet. Für Patienten. Außerdem sei die Arbeit in einem Kliniklabor spannender. Neulich ist eine Kollegin, die zwischenzeitlich im niedergelassenen Bereich gearbeitet hat, zurückgekommen. „Ihr war dort einfach zu langweilig.“

**Dr. Karin Hensel-Wiegel**  
Ärztliche Leiterin Diagnostik des Fachbereichs Laboratoriumsmedizin & Toxikologie

**Prof. Dr. Kai Kappert**  
Kommissarischer Direktor des Fachbereichs Laboratoriumsmedizin & Toxikologie und Standortleiter für den Fachbereich Laboratoriumsmedizin am Campus Benjamin Franklin der Charité

**Peggy Kießling**  
Leiterin der Toxikologie

**Prof. Dr. Rudolf Tauber**  
Medizinischer Leiter von Labor Berlin, Direktor des Fachbereichs Laboratoriumsmedizin & Toxikologie von Labor Berlin und Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie der Charité



» Labor Berlin ist ein sehr attraktiver Arbeitgeber mit vielen Extraangeboten für junge Menschen, beispielsweise bezüglich exzellenter Weiter- und Fortbildung, einem guten Gehalt, üppigen Zuschlägen und vor allem supernetzten Teams. «

**Dr. Karin Hensel-Wiegel**  
Ärztliche Leiterin Diagnostik des Fachbereichs Laboratoriumsmedizin & Toxikologie

## 3.3 | Mikrobiologie & Hygiene



Oft kommt es bei einer Diagnose auf jede Stunde an – zum Beispiel bei einer Sepsis. Labor Berlin arbeitet daran, zuverlässige Testergebnisse immer schneller liefern zu können.



Der menschliche Körper besteht im Schnitt aus gut 60 Billionen Zellen. Das Überraschende dabei: Der größere Teil davon, etwa 60 Prozent, sind gar keine körpereigenen, menschlichen Zellen, sondern fremde Mikroorganismen – darunter Viren, Pilze und Parasiten, aber vor allem sind es Bakterien. Sie kolonisieren vornehmlich den Darm, Mund, Rachen und die Haut.

Die allermeisten sind harmlos, viele sogar wichtig – etwa für die Verdauung oder das Immunsystem. Doch natürlich gibt es auch einige, die uns schaden können. Bakterielle Infektionen erleiden wir nicht nur, wenn andere sie auf uns übertragen. In vielen Fällen haften die Übeltäter längst an uns – und finden plötzlich ein Schlupfloch, um von außen in unseren Körper zu gelangen und aktiv zu werden. Dies passiert auch in Krankenhäusern. Denn dort müssen die Ärztinnen und Ärzte oft an Menschen mit angeschlagenem Immunsystem invasive Eingriffe vornehmen – sie operieren, intubieren oder legen Infusionen.

„Bei aller Hygiene lässt sich dabei nicht immer verhindern, dass Bakterien in den Körper gelangen“, sagt Dr. Andreas Knaust, Leiter des Fachbereichs Mikrobiologie & Hygiene. „Da unser Labor vor allem für Krankenhäuser und weniger für niedergelassene Ärztinnen und Ärzte arbeitet, machen solche Fälle einen Großteil der Infektionen aus, die wir untersuchen. Meist sind sie verursacht durch Keime, die die Patienten unwissentlich selbst mit ins Krankenhaus gebracht haben.“

Am häufigsten sind es Lungenentzündungen, postoperative Wundinfektionen, Knochen- und Gelenksinfektionen, oder Bakterien gelangen über Gefäßzugänge direkt ins Blut. Im Labor wird untersucht, welches Bakterium da außer Kontrolle geraten ist, um das passende Antibiotikum zu wählen. Denn je nach Spezies wirkt das eine oder das andere besser, und manche Bakterien können Abwehrmechanismen entwickeln. Darum muss auch ihre Empfindlichkeit gegen Antibiotika geprüft werden.

### Ein Potpourri von Proben

Jeden Tag landen in der Mikrobiologie von Labor Berlin 1.500 bis 2.000 Proben von Patienten aus Berliner Krankenhäusern, darunter Blut, Urin, Sekrete aus den Atemwegen, Abstriche und Gewebeproben. Aus positiven Blutkulturen, intraoperativen Proben, Punktaten und respiratorischen Sekreten wird noch vor der kulturellen Vermehrung und Differenzierung per Massenspektrometrie eine Gramfärbung durchgeführt.

Circa  
**2.000**  
Proben täglich

**> 60**  
Billionen Zellen  
im menschlichen Körper





» Schon jetzt sind wir viel schneller geworden und können dank des technischen Fortschritts etliche Analysen parallel durchführen. «

**Professor Dr. Andreas Diefenbach**

Direktor des Fachbereichs Mikrobiologie & Hygiene von Labor Berlin und Direktor des Instituts für Mikrobiologie der Charité

In vielen Fällen führt dabei bereits die direkte Beobachtung von Form und Färbung der Bakterien unter dem Mikroskop zu einer ersten Aussage. Parallel vermehren die Technischen Mitarbeitenden in der Mikrobiologie die Bakterien und Pilze in der Probe auf sogenannten Agarplatten oder in Flüssigmedien. Am nächsten Tag sind erste Bakterien- oder Pilzkolonien zu sehen.

Anhand der äußerlichen Merkmale der verschiedenen Spezies kann nun bestimmt werden, welche von ihnen zur natürlich vorkommenden Flora gehören und welche näher untersucht werden sollten. Durch Massenspektrometrie oder die Analyse ihrer Stoffwechseleigenschaften lassen sich mögliche Krankheitserreger einer genauen Spezies zuordnen, von denen es mehrere Tausend gibt.



#### Bei einer Sepsis läuft die Zeit davon

Wichtig für die richtige Behandlung ist, dass die Bakterien zudem auf Resistenzen gegen Antibiotika getestet werden. Ein solches Antibiotogramm dauert noch einmal einen ganzen Tag, ist aber für eine gezielte Therapie absolut notwendig.

Nach frühestens zwei Tagen also können die Klinikärztinnen und -ärzte dann gezielt mit dem passenden Antibiotikum gegen die Infektion vorgehen. Sie wollen vermeiden, ein falsches Antibiotikum zu geben oder eines, das nicht notwendig ist. Denn Antibiotika beeinträchtigen in jedem Fall die Darmflora, und es kann zu allergischen Reaktionen oder gar toxischen Nebenwirkungen kommen. Zudem fördert ihre Gabe die Entstehung von Resistenzen: Dank ihrer Generationszeit von unter einer Stunde können Bakterien sich sehr schnell an Umweltbedingungen anpassen.

Doch manchmal läuft die Zeit davon. Zum Beispiel bei einer Sepsis, landläufig auch Blutvergiftung genannt. Anders als der Name vermuten lässt, liegt das Problem dabei weniger in dem Erreger, der das Blut „vergiftet“, als vielmehr in einer allzu heftigen Reaktion des Immunsystems. Es greift nicht nur den Eindringling an, sondern führt auch zu Fieber, die Gefäße weiten sich, der Blutdruck sackt ab, der Puls rast, Flüssigkeit geht aus den Gefäßen in das umliegende Gewebe verloren, schließlich versagen die Organe. „Wenn man das nicht schnell erkennt und entsprechend behandelt, droht ein Kreislaufkollaps“, sagt Knaust. Rund 60.000 Sepsistote gibt es in Deutschland pro Jahr.

Nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs ist sie die dritthäufigste Todesursache – und vor allem anfangs schwer zu diagnostizieren. Dabei zeigen Studien: Jede Stunde, die man früher eingreift – also den Kreislauf stabilisiert und das Bakterium bekämpft –, zählt.

#### Mehr Tempo bei der Diagnose

Darum ist es ein wichtiges Ziel von Labor Berlin, die Diagnostik bei gleichbleibender oder sogar verbesserter Qualität zu beschleunigen. Unter anderem indem die Arbeitsabläufe in engem Kontakt mit den Anbietern aus der Diagnostikindustrie ständig auf Verbesserungspotenziale geprüft werden. Gerade die Molekularbiologie bietet da interessante Perspektiven.



» Die Idee ist, dass wir ein bestimmtes Muster herausfinden, das uns zuverlässig voraussagt: Diese Patientin oder dieser Patient entwickelt eine Sepsis. «

**Dr. Andreas Knaust**

Leiter des Fachbereichs Mikrobiologie & Hygiene



Etwa durch das Next Generation Sequencing (NGS): Labor Berlin hat in den vergangenen Jahren erheblich in diese Technologie investiert, zum Beispiel neue Sequenziermaschinen angeschafft, und so bereits enorme Verbesserungen erzielt – es geht mit der neuartigen Technologie deutlich schneller und mit verbesserter Qualität. Beispielsweise können nicht nur die verschiedenen Bakterien in Abszessen in einem Analysegang identifiziert werden, sondern in Zukunft auch Merkmale dieser Bakterien wie etwa Resistenzen gegenüber Antibiotika.

„Wenn die Entwicklung so weitergeht, können wir bald Testergebnisse innerhalb von Stunden liefern“, sagt Professor Dr. Andreas Diefenbach, Direktor des Fachbereichs Mikrobiologie & Hygiene von Labor Berlin, der gleichzeitig Direktor des Instituts für Mikrobiologie der Charité ist. „Schon jetzt sind wir viel schneller geworden und können dank des technischen Fortschritts etliche Analysen parallel durchführen.“

#### NGS gewinnt an Bedeutung

Angewendet wird NGS vor allem, wenn Bakterien sich nicht mehr kulturell vermehren lassen, etwa weil die Infektion schon anbehandelt ist, oder wenn mehr als eine Bakterienart im Probenmaterial zu erwarten ist. Auch für die Untersuchung primär steriler Materialien wie Blut von Sepsispatienten gibt es Ansätze, bei denen auf die kulturelle Vermehrung verzichtet werden kann.

„Die Methode gewinnt immer mehr an Bedeutung“, sagt Diefenbach. „Die Nachfrage von Ärztinnen und Ärzten nach diesen Untersuchungen steigt – diese Rückmeldung bekommen wir auch bei unseren Visiten.“

#### Die Vorteile der Online-Visite

An Visiten nehmen die Ärztinnen und Ärzte der Mikrobiologie in den Intensivstationen der Kliniken regelmäßig teil, um die Kolleginnen und Kollegen vor Ort zu beraten, meist einmal pro Woche. Diese Praxis wurde 2020 durch Online-Visiten ergänzt: „Die Notlage der COVID-19-Pandemie hat geholfen, letzte Hürden etwa beim Datenschutz zu überwinden, sodass wir die Visiten nun online begleiten können, anstatt vor Ort sein zu müssen. Das können wir häufiger und schneller leisten“, berichtet Knaust. Meistens lässt sich auf diese Weise genauso gut eine Therapiestrategie entwickeln. So schaut man sich gemeinsam die Patienten, deren Krankenakte und etwa Röntgenbilder an. „Oft funktioniert das sogar besser“, sagt Dr. Thomas Adam, Arzt im Fachbereich Mikrobiologie & Hygiene und Leiter der klinischen Beratung. „Denn wir sitzen am Rechner und haben auch weitere Informationsquellen sofort zur Hand.“

#### Neue Wege in der Sepsisdiagnostik

Die Praxis hat sich so gut bewährt, dass sie nach der Pandemie fortgeführt wird. Auch an der Entwicklung neuer Methoden ist die Mikrobiologie von Labor Berlin beteiligt. Etwa bei der Sepsisdiagnostik: Gemeinsam mit dem Berliner Start-up OakLabs bewirbt sich Labor Berlin um eine Förderung für ein weiteres Projekt zur Beschleunigung der Sepsisdiagnostik. Die Idee dahinter: Das Immunsystem weiß am besten, wie es welche Keime bekämpfen muss. An seiner Reaktion lässt sich ablesen, gegen welche Keime es gerade kämpft. Statt also die Erreger mit zeitaufwendigen Zellkulturen zu identifizieren, werden direkt aus der Blutprobe der Patientin oder des Patienten weiße Blutkörperchen präpariert, um zu analysieren, welche Messenger-RNA (mRNA) sie als Reaktion auf die Bakterien produziert haben.

mRNA sind Botenstoffe der Zellen, die den genetischen Aufbau von Proteinen zur Bekämpfung der Infektion enthalten. „Die Idee ist, dass wir ein bestimmtes Muster herausfinden, das uns zuverlässig voraussagt: Diese Patientin oder dieser Patient entwickelt eine Sepsis“, erklärt Knaust. Auf dieser Basis ließe sich ein PCR-Test entwickeln, der binnen Stunden verrät, wodurch die Sepsis ausgelöst wurde – oder er schließt bestimmte Ursachen aus.

Ob die neue Methode funktioniert, wird sich im Laufe des kommenden Jahres herausstellen. In zwei bis drei Jahren soll diese dann mit Patientenproben validiert und ein Produkt daraus entwickelt werden.

2020 ging es also sehr innovativ zu im Fachbereich Mikrobiologie & Hygiene. Doch wenn Laborleiter Dr. Knaust das Jahr Revue passieren lässt, denkt er als Erstes an sein Team, das einmal mehr großen Zusammenhalt und fantastisches Engagement gezeigt hat: Nicht nur dass die Einrichtung von sechs Gruppenleitungen die Effizienz und die Eigenverantwortung verbessert hat. Im laufenden Betrieb hat das Team binnen nur einer Woche einen ganzen Laborraum für die dringend benötigte COVID-19-Diagnostik frei gemacht und die Arbeitsabläufe entsprechend umdisponiert.

Knaust weiter: „Und das, nachdem wir 2019 erst komplett umgeräumt hatten und eigentlich alle superzufrieden waren. Für diese Flexibilität gebührt den Kolleginnen und Kollegen ein Riesenlob!“



**Dr. Thomas Adam**  
Arzt im Fachbereich Mikrobiologie & Hygiene und Leiter der klinischen Beratung

**Prof. Dr. Andreas Diefenbach**  
Direktor des Fachbereichs Mikrobiologie & Hygiene von Labor Berlin und Direktor des Instituts für Mikrobiologie der Charité

**Dr. Andreas Knaust**  
Leiter des Fachbereichs Mikrobiologie & Hygiene

## 3.4 | Virologie



Auch während der Corona-Krise geht die übliche Arbeit in der Virologie weiter. Professor Dr. Jörg Hofmann, Leiter der Virusdiagnostik im Fachbereich Virologie von Labor Berlin, spricht im Interview über ein Virus, dessen Monitoring ihn besonders fasziniert.



» Durch Erbgutanalysen der vorgefundenen Viren verfolgen wir, wie sich die verschiedenen Virustypen ausbreiten, ob irgendwo neue Hotspots entstehen, vor denen wir warnen müssen. «

**Professor Dr. Jörg Hofmann**  
Leiter der Virusdiagnostik im Fachbereich Virologie

### Herr Hofmann, ein Labor für Virologie kam 2020 um ein Thema sicher nicht herum ...

Natürlich war die COVID-19-Pandemie prägend. Die Anzahl der Tests ist geradezu explodiert. Wir mussten zusätzliche Räume, Testgeräte und Mitarbeitende abstellen; der Aufwand war gigantisch. Dennoch ging unsere übliche Arbeit nebenher weiter, und auch da hat sich Interessantes getan. Zum Beispiel beim Hantavirus, für das wir in Deutschland als Konsiliarlabor fungieren – also alle Informationen sammeln und den öffentlichen Gesundheitsschutz beraten.

### Wie relevant ist das Hantavirus in Deutschland?

Jedes Jahr werden zwischen 200 und 3.000 Hanta-Fälle gemeldet. Wenn man bedenkt, dass nur 10 bis 15 Prozent der Infizierten davon etwas merken und viele Erkrankte nicht richtig diagnostiziert werden, liegt die wahre Zahl vermutlich weit höher.

Übertragen wird das Virus nicht von Mensch zu Mensch, sondern in Deutschland ausschließlich von Nagetieren, vor allem von der Rötelmaus – vornehmlich im Süden und Westen – und von der Brandmaus, die insbesondere im Norden und Osten des Landes infektiös ist.

Bei der Rötelmaus handelt es sich um den Hanta-Typ Puumala-Virus, bei der Brandmaus um das Dobrava-Belgrad-Virus. Im vergangenen Jahr haben wir aber die Entdeckung zweier neuer Hanta-Varianten in Deutschland publiziert, das Tula-Virus und das Seoul-Virus, das von Ratten übertragen wird.

### Ließ sich nachvollziehen, wie die Varianten nach Deutschland kamen?

Genau das ist eine unserer Hauptaufgaben als Konsiliarlabor: Durch Erbgutanalysen der vorgefundenen Viren verfolgen wir, wie sich die verschiedenen Virustypen ausbreiten, ob irgendwo neue Hotspots entstehen, vor denen wir warnen müssen. Und wir recherchieren einzelnen Fällen hinterher. Im Fall des Seoul-Virus war die Patientin eine junge Frau in Niedersachsen, die eine sogenannte Endstelle für Hausratten betreibt, also eine Art Gnadenhof für alte und verstoßene Tiere. Da war offenbar ein infiziertes Tier dabei. Ursprünglich kam das Seoul-Virus aus Südostasien nach Europa, wahrscheinlich mit Handelsschiffen, in denen infizierte Ratten als blinde Passagiere mitfuhren. Zunächst verbreitete es sich in Küstenstädten in England, Frankreich und Belgien. In deutschen Hafenstädten wie Hamburg hatten wir es bis zuletzt noch nicht gefunden.

### Und wie genau überträgt es sich auf den Menschen?

Vor allem durch das Einatmen virenbelasteter Feinstäube von den Exkrementen der Nager. Auch Bisse sind infektiös.

### Wie gefährlich ist Hanta?

Da haben wir in Deutschland Glück. Die bei uns vorkommenden Typen – auch die neuen – sind vergleichsweise harmlos. Wenn man überhaupt erkrankt, dann ähnelt der Verlauf einer Grippe, und damit werden die Erkrankungen auch häufig verwechselt. Die schwereren Verläufe greifen vor allem die Nieren an. Die Sterberate liegt aber bei unter einem Prozent.

In Asien dagegen erreicht sie 20 Prozent, in Mittel- und Südamerika sogar 35 Prozent, wobei dort oft andere Organe betroffen sind. Vor acht Jahren gab es zum Beispiel den Ausbruch eines solch virulenten Typs im Yosemite-Nationalpark in den USA. Mehrere Besucherinnen und Besucher des Parks starben, sie hatten sich beim Campen das Virus zugezogen.

### Wie verläuft die Erkrankung in solchen Fällen?

Mit hämorrhagischem Fieber, Blutungen unter der Haut und der Organe. Herz, Lunge, der ganze Organismus kann betroffen sein. Auch Krämpfe, Lähmungserscheinungen und Schockzustände bis hin zum Kreislaufkollaps gehen mit der Erkrankung einher.

### Wie wird Hanta behandelt?

Eine antivirale Therapie ist nicht bekannt. Aber je frühzeitiger man die Infektion erkennt und die Symptome behandelt, desto besser ist die Prognose. Bei den milden deutschen Verläufen genesen die Patienten in der Regel binnen zwei bis drei Wochen.

Circa  
**200–3.000**  
Hanta-Fälle pro Jahr

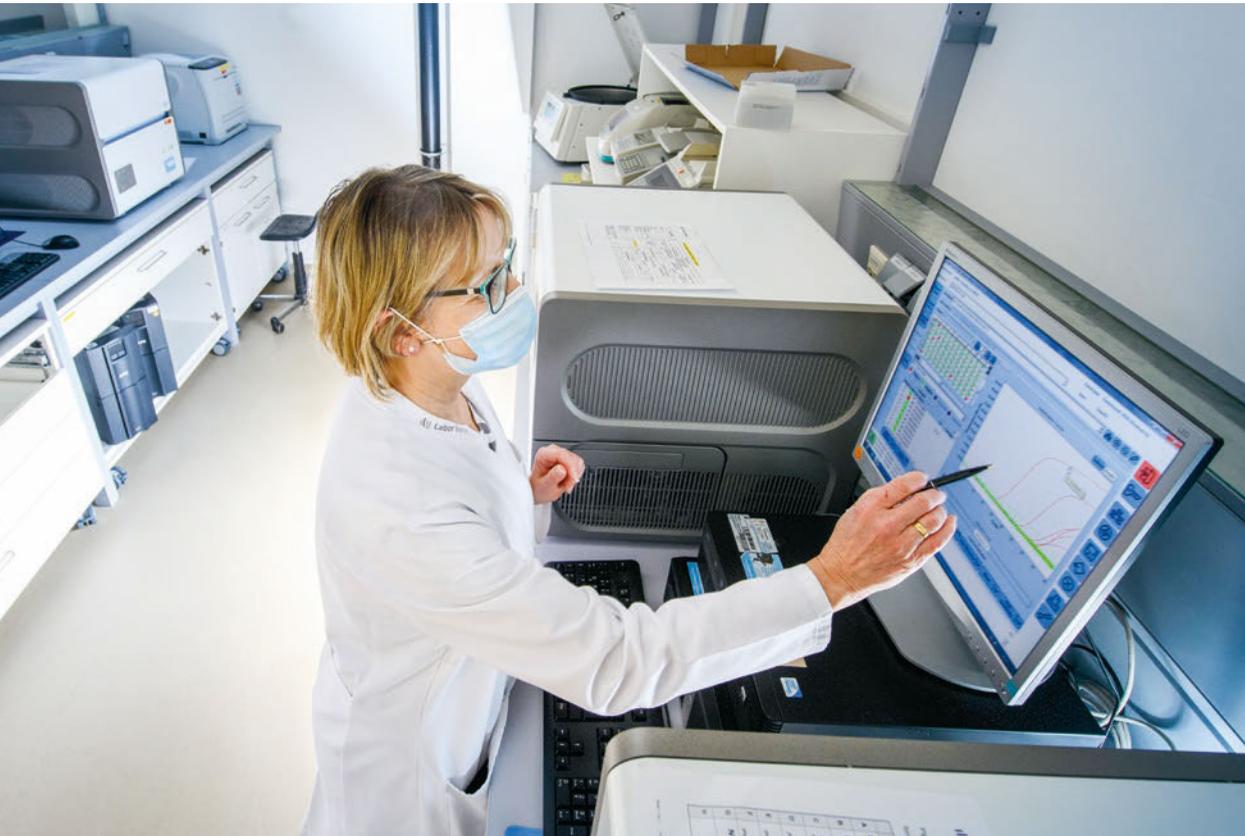
< 1%  
Sterberate

» Die Spur des Hantavirus zu verfolgen ist spannend wie ein „Tatort“.«

Wenn man gegen das Virus selbst nichts tun kann, warum ist es dann auch bei milden Verläufen so wichtig, es als Ursache zu identifizieren?

Für die Patienten macht es zunächst keinen großen Unterschied, ob sie wegen Grippe oder Hanta krankgeschrieben werden. Aber im Verlauf ist es gut zu wissen, welches Virus zugrunde liegt, um bei Kontrollen das Augenmerk auf die richtigen Laborwerte zu legen. Und im Unterschied zur Grippe ist bei Hanta keine Quarantäne notwendig. Aber als Konsiliarlabor sind wir für jeden geklärten Fall dankbar.

Zum einen, wie gesagt, um bei neuen Hotspots warnen zu können. Gegebenenfalls lässt sich vorsorgen, indem man die Nager zurückdrängt oder meidet. Zum anderen wollen wir die Infektionsmechanismen von Hantaviren noch besser verstehen – denn die sind bei den harmlosen Varianten ähnlich wie bei den gefährlichen.



Vielleicht gelingt es dadurch irgendwann, ein Medikament zu entwickeln. Wichtig ist uns auch, die Ärztinnen und Ärzte für dieses Virus zu sensibilisieren. Nur bei Tests, die sie uns auftragen, können wir das Virus feststellen und ihm auf den Grund gehen.

Wie läuft das ab?

Wir bekommen die Blutprobe, stellen mit einem Antikörpertest fest, dass eine Hantavirusinfektion vorliegen könnte, und verifizieren das mit einem PCR-Test. Dann sequenzieren wir einen Teil des Genoms und vergleichen ihn mit unserer umfangreichen Datenbank. Wir machen quasi eine Stammbaumanalyse, die mitunter ganz erstaunliche Ergebnisse liefert.

Zum Beispiel?

Der Seoul-Fall war eines. Es ist faszinierend, wie genau wir bestimmen können, wo sich eine Patientin oder ein Patient angesteckt hat. Wir hatten einmal zwei Fälle – einer auf Rügen, einer über 200 Kilometer entfernt im Osten Brandenburgs –, bei denen die Viren genetisch fast identisch waren. Durch Telefonate mit den Patienten konnten wir herausfinden, dass sich beide bei einer Militärübung auf dem Truppenübungsplatz in Hammelburg bei Schweinfurt angesteckt hatten – sie waren Rekruten. Oder eine Patientin im Rheinland: Da wunderte uns, dass ihr Virus überhaupt nicht zu ihrer Heimat passte. Wie sich herausstellte, hatte sie sich beim Skilaufen in Lappland, im äußersten Norden Schwedens, infiziert. Oft lässt sich der Ort der Ansteckung auf etwa 20 Kilometer Umkreis eingrenzen. Unsere Trefferquote bei der Zuordnung liegt bei über 95 Prozent.

Woran liegt das?

Die Nager leben sehr ortsfest. Und die Viren, die sie in sich tragen, unterscheiden sich genetisch immer ein wenig von der Nachbarregion – auch wenn es der gleiche Typ ist. Denn natürliche Barrieren wie Wasserläufe und Bergrücken isolieren die Populationen voneinander. So können wir die Spur des Virus wunderbar zurückverfolgen – aus dem Thema könnte man fast einen „Tatort“ machen.



Rötelmaus (*Myodes glareolus*)

An Ihnen ist ein Detektiv verloren gegangen ...

Ich mache Virologie ja nicht nur, um Geld zu verdienen, sondern auch, weil ich es so spannend finde. Und in Zeiten, wo man das Wort Corona eigentlich nicht mehr hören kann, freuen einen solche Erfolge umso mehr. Ich muss aber dazusagen, dass dieses System nur deshalb so gut funktioniert, weil uns viele Labore, Krankenhäuser und Nierenspezialistinnen und -spezialisten im ganzen Land unterstützen und ihre Proben schicken. Ihnen gebührt unser Dank. Und außerdem einem Mediziner, den man, ohne zu übertreiben, als deutschen „Mr. Hanta“ bezeichnen kann: Mein Vorgänger Professor Dr. Detlev Krüger hatte sich so intensiv mit diesem Virus beschäftigt und durch seine Kontakte in alle Welt ein so gutes Netzwerk aufgebaut, dass wir seinerzeit zum Konsiliarlabor ernannt wurden und nun diese spannende Arbeit machen können. Er ist im Ruhestand, unterstützt uns aber weiterhin. Auch ihn fesselt dieses Thema viel zu sehr, um aufzuhören.

Prof. Dr. Christian Drosten  
Direktor des Fachbereichs Virologie von Labor Berlin und Leiter des Instituts für Virologie der Charité

Prof. Dr. Jörg Hofmann  
Leiter der Virusdiagnostik im Fachbereich Virologie

## 3.5 | Humangenetik



Wenn bei einer Erkrankung eine genetische Ursache vermutet wird, so untersucht der Fachbereich Humangenetik die Patientenprobe. Seit Kurzem mit einem System, das ganz neue Möglichkeiten eröffnet.



Oft haben Patienten, deren Proben in der Humangenetik untersucht werden, eine Odyssee durch Arztpraxen hinter sich. Sie leiden zum Beispiel unter schweren Atemwegsinfekten, besuchen Arzt um Arzt, werden ständig neuen Untersuchungen und Behandlungen unterzogen, doch die Therapie bleibt ohne Erfolg und die Ursache der Erkrankung unklar. Bis eine Ärztin oder ein Arzt auf die entscheidende Idee kommt: Es könnte ein genetischer Defekt vorliegen, im Fall von wiederkehrenden Infekten zum Beispiel ein Antikörpermangelsyndrom (AMS).

### Die Komplexität genetischer Defekte

Ein solcher Immundefekt kann durch äußere Impulse, wie zum Beispiel eine Strahlentherapie, ausgelöst werden, in selteneren Fällen aber auch angeboren sein. Dann nennt man ihn Variables Immundefektsyndrom (CVID). Etwa einer von 25.000 Menschen ist davon betroffen: Die Regulation der B-Zellen des Immunsystems ist gestört, sodass zu wenige Antikörper vom Typ Immunglobulin G (IgG) produziert werden, die Viren und Bakterien bekämpfen sollen. Die Folge ist eine hohe Infektanfälligkeit.

„Bei immer mehr Erkrankungen hat die medizinische Forschung mittlerweile erkannt, dass genetische Ursachen zugrunde liegen können“, sagt Dr. Jörg Schuldes, Leiter des Bereichs Next Generation Sequencing im Fachbereich Humangenetik von Labor Berlin. „Manchmal sind das vererbte Mutationen, manchmal auch sogenannte Neumutationen, die entweder in den Keimzellen oder während der Embryonalentwicklung auftreten.“ Neben primären Immundefekten werden in der Humangenetik häufig auch genetisch bedingte Knochen- und Skelett- oder Stoffwechselerkrankungen diagnostiziert.

Viele Fälle sind leider nicht so eindeutig und erfordern eine komplexe Diagnostik. Fast 5.000 Gene sind heute bekannt, die mit Erkrankungen zusammenhängen können. „Noch nicht alle, aber die meisten von ihnen können wir bei Labor Berlin analysieren und befunden“, sagt Schuldes.

### Die Exomanalyse ist zielgenauer

In Schuldes' Abteilung, die sich vornehmlich mit genetischen Erkrankungen beschäftigt, erfolgt das in der Regel mit der Technik des Next Generation Sequencing. Sie kann das gesamte, aus rund 3,2 Milliarden Basenpaaren bestehende Genom in kürzester Zeit analysieren und mögliche Mutationen aufdecken. Allerdings müssen Schuldes und sein Team diese dazu aus einer riesigen Menge von Daten herausfischen.

Zielgerichteter ist die sogenannte Exomanalyse. Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft findet sich für die große Mehrzahl aller genetischen Erkrankungen dort ihre Ursache. Das Exom ist der Teil des Genoms, in dem die kodierenden Bereiche, also die Bauanleitungen für Proteine, stecken. Es macht nur gut ein Prozent des gesamten Genoms aus.

1 von 25.000 Menschen ist vom CVID betroffen

37% Aufklärungsquote mit Trio-Exom-Diagnostik



» Bei immer mehr Erkrankungen hat die medizinische Forschung mittlerweile erkannt, dass genetische Ursachen zugrunde liegen können. «

**Dr. Jörg Schuldes**  
Leiter des Bereichs Next Generation Sequencing im Fachbereich Humangenetik

Durch die genetische Diagnostik wurden über lange Zeit Erfahrungen gesammelt, welche Mutationen mit welchen Symptomen einhergehen. Daraus wurden bei Labor Berlin verschiedene Anforderungsprofile, sogenannte Panels, entwickelt, um die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bei der Auswahl der für ihre Patienten richtigen Diagnostik zu unterstützen.

Ein Beispiel ist das Panel Variables Immundefekt-syndrom. Diese Gene werden im Labor analysiert, um die vorhandenen Varianten anschließend hinsichtlich ihrer möglichen Rolle für die Erkrankung zu bewerten.

Oft werden dazu nicht nur das Exom der betreffenden Person selbst, sondern auch die Exome beider Elternteile untersucht, um vererbte Gendefekte genauer zu charakterisieren. Diese sogenannte Trio-Exom-Diagnostik steigert laut Studien die Aufklärungsquote von 21 auf 37 Prozent.

Exomdiagnostik erfordert sehr komplexe Analysensysteme, die passende Software und viel Know-how seitens der Mitarbeitenden.

### Ein neues Gerät vervielfacht die Kapazitäten

Um diese Diagnostik in dem immer weiter steigenden Umfang durchführen zu können, hat Labor Berlin im vergangenen Jahr ein neues High-End-Sequenziersystem angeschafft, einen NovaSeq 6000. „Das ist das absolut Beste, was es derzeit für Exomdiagnostik auf dem Markt gibt“, sagt Schuldes. Das Gerät ist etwa so groß wie ein Familienkühlschrank und seine Probenkapazität so enorm, dass es selbst Labor Berlin als größtes Kliniklabor Europas kaum ganz auszulasten vermag.

„Das war für uns ein Riesenprojekt, dieses Gerät in die Abläufe zu integrieren, die Mitarbeitenden einzuarbeiten und das Labor entsprechend auszubauen“, berichtet Schuldes. „Zumal während der COVID-19-Pandemie mit all ihren Einschränkungen für die Arbeitsabläufe!“

Ein kleinerer Teilbereich der Humangenetik ist die Tumorzytogenetik. Dort werden vor allem genetische Defekte untersucht, die nicht vererbt, sondern erworben sind. Meist handelt es sich um hämatologische Erkrankungen wie Leukämien oder Lymphome.



» Für die Chronische Myeloische Leukämie (CML) zum Beispiel ist typisch, dass die Chromosomen 9 und 22 bestimmte Abschnitte miteinander tauschen. «

**Vivien Boldt**  
Leiterin der Tumorzytogenetik

Entsprechend große Überschneidungen gibt es mit der Arbeit des Fachbereichs Hämatologie & Onkologie. Ein wichtiges Untersuchungsmaterial ist das Knochenmark von Patienten.

#### Diagnostik an der DNA

Anders als die Hämatologie und Onkologie analysiert die Tumorzytogenetik jedoch meist direkt die Chromosomen der Zellen. Entweder indem sie diese in einer Kultur vermehrt und bei der Teilung die kondensierten Chromosomen (kondensiert bedeutet, sie liegen dichter vor und sind dadurch besser sichtbar) unter dem Mikroskop analysiert: Sind es 46, wie es sein sollte? Sind sie strukturell in Ordnung? Finden sich Abweichungen im Vergleich zum normalen Chromosomensatz? Oder die Untersuchung erfolgt durch sogenannte Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).

Diese Methode denaturiert die DNA der vorliegenden Zellen, der Doppelstrang des Erbguts wird also getrennt. Dann werden vorgefertigte, farblich markierte Sonden hinzugefügt und die DNA bei bestimmten Temperaturen hybridisiert: Die Doppelstränge fügen sich wieder zusammen, wobei die markierten Sequenzen eingebaut werden.

Unter dem Fluoreszenzmikroskop lässt sich nun erkennen, wenn ein markierter Abschnitt an anderen Stellen auftaucht, als er sollte, ob zu viele oder zu wenige Signale festzustellen sind. „Für die Chronische Myeloische Leukämie (CML) zum Beispiel ist typisch, dass die Chromosomen 9 und 22 bestimmte Abschnitte miteinander tauschen“, erklärt Vivien Boldt, Leiterin der Tumorzytogenetik.

Die Tumorzytogenetik verwendet nicht ganz so hochauflösende Techniken wie die Molekulargenetik.

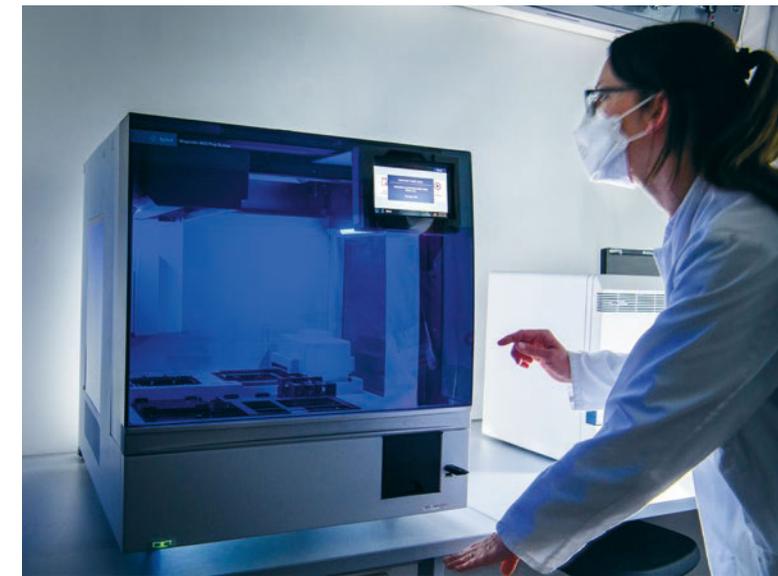
„Dafür können wir aber eine mögliche Entwicklung an Veränderungen verfolgen“, sagt Boldt. „Wenn etwa in einer Zelle ein erster chromosomaler Fehler auftaucht und in einer anderen Zelle noch eine zweite Aberration hinzukommt.“ In der Molekulargenetik wird dagegen in der Regel nach ganz spezifischen Veränderungen je nach Fragestellung gesucht. Es muss also eine klare Indikation vorliegen. Boldts Abteilung dagegen findet mit ihren Methoden, die eher einem allgemeinen Screening entsprechen, manchmal auch untypische Veränderungen und sogar Hinweise auf Erkrankungen, nach denen ursprünglich gar nicht gesucht wurde.

Die Verfahren der verschiedenen Fachbereiche ergänzen einander also. „Deshalb teilen wir uns oft das Probenmaterial derselben Patienten, um Erkrankungen aus verschiedenen Richtungen auf den Grund zu gehen und ein umfassendes Bild über das Krankheitsgeschehen zu erhalten“, so Boldt.

#### Tumorzytogenetik ist größtenteils Handarbeit

Die Methoden ihrer Abteilung sind hochspezialisierte Diagnostik, die größtenteils noch nicht automatisiert ist und auch nur teilweise automatisiert werden kann. Vieles geschieht in Handarbeit und erfordert eine Menge an Fingerspitzengefühl und Erfahrung. „Chromosomenanalyse lernt man nicht im Studium“, sagt Boldt. Entsprechend schwierig ist es, neue Mitarbeitende zu finden – ob im technischen Bereich oder im wissenschaftlichen.

Das Thema treibt Boldt im Moment besonders um. Denn sie wird demnächst Mutter und sucht händierend nach einer Vertretung. Insgesamt kann sich die Humangenetik über viel Nachwuchs freuen: Mehrere andere Mitarbeitende erwarten zurzeit ebenfalls ein Kind oder sind kürzlich Eltern geworden.



„Ich selbst bin auch zum dritten Mal Vater geworden“, erzählt Schuldes, „und so habe ich neulich mit unserem Direktor Professor Dr. Stefan Mundlos geschertzt, dass er ja ein sehr fruchtbares Team habe.“

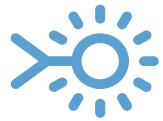
Vielleicht hat der Fachbereich Humangenetik, der sich viel mit Vererbung beschäftigt, also langfristig gesehen die Lösung für den Fachkräftemangel gefunden: Wir sorgen einfach selbst für die Mitarbeitenden der Zukunft.

**Vivien Boldt**  
Leiterin der Tumorzytogenetik

**Prof. Dr. Stefan Mundlos**  
Direktor des Fachbereichs Humangenetik

**Dr. Jörg Schuldes**  
Leiter des Bereichs Next Generation Sequencing im Fachbereich Humangenetik

## 3.6 | Autoimmundiagnostik



Wenn das Immunsystem verrücktspielt, ist das oft nicht leicht zu erkennen. Für frühzeitige, eindeutige Diagnosen wird moderne Labordiagnostik immer unverzichtbarer. Ein neues Gerät bei Labor Berlin sorgt für einen Quantensprung.



Autoimmunerkrankungen können tückisch sein. Wenn sich das Immunsystem, ausgelöst durch einen Keim, einen Tumor oder einen anderen Impuls, plötzlich gegen den eigenen Körper richtet, dann geschieht das anfangs häufig ohne eindeutige Symptome. Die gleiche Erkrankung bewirkt bei einem Menschen Hautprobleme, beim nächsten greift sie das Bindegewebe an und bei einem weiteren die Nieren oder andere Organe. Oft kommen psychische Probleme oder grippeartige Symptome dazu. Die Beschwerden halten an, bis die Ärztin oder der Arzt entscheidet, die Ursache woanders zu suchen, als die Symptome es nahelegen.

Um zu prüfen, ob eine Autoimmunreaktion vorliegt, benötigen sie eine Blutuntersuchung im Labor. Im Fachbereich Autoimmundiagnostik wird dann nach sogenannten Autoantikörpern gesucht – das sind von Abwehrzellen produzierte Antikörper, die körpereigene Strukturen binden und diese attackieren.

### Die Immunfluoreszenz-Mikroskopie

Für den Nachweis gibt es verschiedene Verfahren. Das häufigste ist die Immunfluoreszenz-Mikroskopie. Auf einen Objektträger mit einer geeigneten Zelllinie wird das Patientenserum gegeben und nach einer Inkubationszeit heruntergewaschen, sodass nur gebundene Antikörper auf dem Substrat verbleiben.

Danach fügen die Medizinisch-technischen Laboratoriumsassistentinnen und -assistenten (MTLA) ein Antiserum bei. Es ist mit einem Fluoreszenzstoff markiert und bindet an die menschlichen Antikörper. Je nachdem, an welchen Strukturen diese Bindung erfolgt, zum Beispiel Zellkernen, Zytoplasma oder anderen Zellstrukturen, entstehen individuelle Lichtmuster, anhand derer man unter einem Fluoreszenzmikroskop beurteilen kann, welcher Autoantikörper vorliegt.

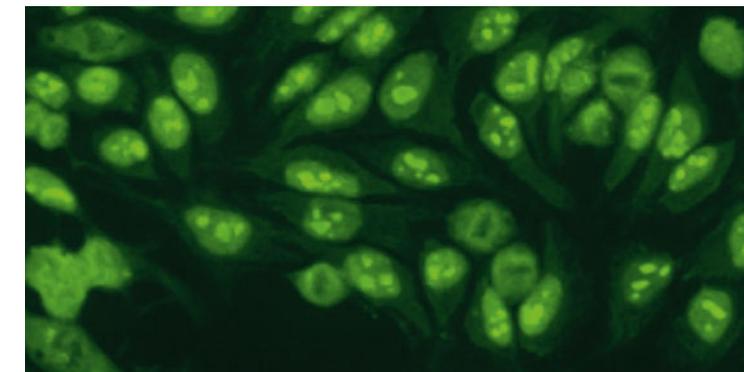
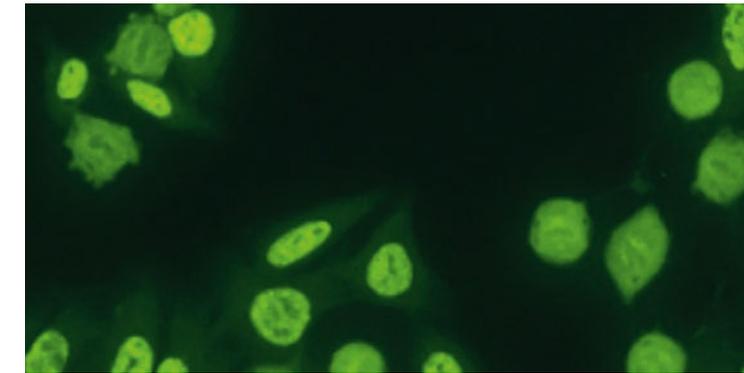
Eine zweite häufig angewendete Methode ist der sogenannte Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). In meist 96 Kavitäten auf einer Platte befindet sich jeweils ein Antigen, das zu einem bestimmten Autoantikörper passt. Zuerst wird auf die Platte Serum der Patientin oder des Patienten pipettiert.

Während der Inkubationszeit, deren Dauer genau definiert ist, kommt es auch hier zu einer Bindung zwischen Antigen und Antikörper. Mithilfe eines Substrats wird eine Farbreaktion ausgelöst, deren Intensität das Vorhandensein und gegebenenfalls auch die Menge des Autoantikörpers abbildet.

Bis zu  
**700**  
Proben  
gleichzeitig

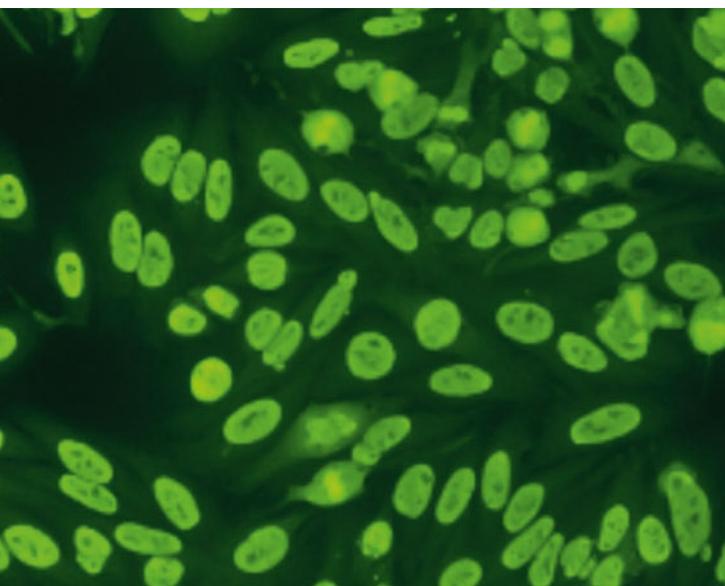
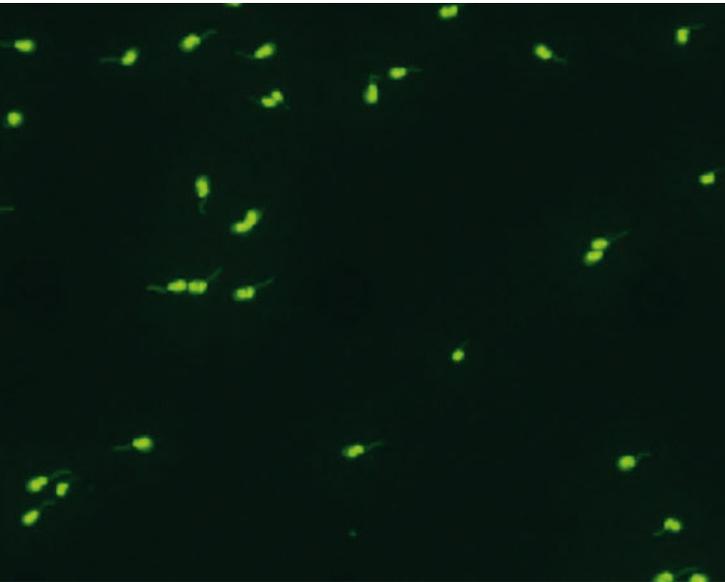
Circa  
**200**  
Analysen  
pro Stunde

Indirekte Immunfluoreszenz: Muster – granulär



Indirekte Immunfluoreszenz: Muster – nukleolär

Indirekte Immunfluoreszenz: dsDNA-Antikörper (Crithidien)



Indirekte Immunfluoreszenz: Muster – homogen

### Eine Autoimmundiagnose ist wie ein Puzzle

Eine dritte Methode wird Immunoblot genannt. Hier sind die Antigene auf einen Membranstreifen aufgedruckt und werden ebenfalls mit dem Serum der Patientin oder des Patienten inkubiert. Jene Stellen, wo entsprechende Autoantikörper an die aufgedruckten Antigene binden, verfärben sich – und zwar umso dunkler, je mehr Autoantikörper im Serum stecken.

„Das Vertrackte bei Autoimmunerkrankungen ist“, sagt die Leiterin des Labors für Autoimmundiagnostik Dr. Ivana Büttnerova, „dass es auch Patienten mit Autoimmunerkrankungen gibt, die sehr krank sind und bei denen wir dennoch keine Autoantikörper finden. Und manchmal finden wir sie bei Personen, die sich gar nicht krank fühlen, etwa als Zufallsfund bei Blutspenderinnen und -spendern.“ Außerdem weiß die Forschung noch nicht, ob die Autoantikörper Ursache oder Wirkung der Erkrankung sind. „Wir wissen nur, dass sie bei bestimmten Erkrankungen in bestimmten Mustern auftreten. Das bedeutet, dass die Ergebnisse aller drei Tests nur Mosaiksteinchen in dem großen Puzzle einer Diagnose sind.“

Wegen der vielen Unwägbarkeiten müssen die Tests im Zusammenhang gesehen werden. „Die klinische Beurteilung ist das Wichtigste, die Laboruntersuchungen sind oftmals eine hilfreiche Unterstützung“, sagt Büttnerova. „Unklare Fälle besprechen wir intensiv mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten.“

Entscheidend für eine objektive Bewertung des Befundes ist, dass die Labordiagnostik einheitlich und im Verlauf eines Falls vergleichbar abläuft. In diesem Punkt hat Labor Berlin im vergangenen Jahr einen großen Schritt gemacht.

Als eines der ersten Labore in Deutschland hat es eine Workstation für Immunfluoreszenz angeschafft – eine neu zugelassene Apparatur, die viele der bis dato manuellen Tätigkeiten vollautomatisch und immer exakt gleich durchführt, so dass die Ergebnisse objektiver sind.

„Bei der manuellen Durchführung der Tests ließ sich das nur durch gute Schulung und langjährige Erfahrung der MTLA erreichen“, sagt Büttnerova. Denn es liegt in der Natur der Sache, dass nicht alle zum Beispiel genau die gleichen Mengen in der absolut gleichen Geschwindigkeit und Genauigkeit pipettieren und die Ergebnisse unter dem Mikroskop identisch bewerten.

Das Gerät dagegen führt alle Schritte gleichmäßig aus: Pipettieren, Inkubieren, sogar das Waschen der Objektträger. „Dadurch werden nicht nur die Ergebnisse vergleichbarer“, bestätigt Dr. Christian Meisel, der im Laufe des Jahres die Leitung des Bereichs an Büttnerova übergeben und die ärztliche Leitung des MVZ übernommen hat. „Wir wollen auch erreichen, mit der gleichen Zahl Hände mehr Leistung zu bringen, also mehr Patientenproben schneller und standardisierter zu bearbeiten.“

Da die Nachfrage für Autoimmundiagnostik stetig steigt und gute Mitarbeitende schwer zu finden sind, geht es in Zukunft ohne Automation ohnehin nicht.

Zehn Roboterarme arbeiten an dem rund vier Meter breiten Tisch der Workstation. Sie kümmern sich um bis zu 700 Proben gleichzeitig und können rund 200 Analysen pro Stunde durchführen. Am Ende ist ein Fluoreszenzmikroskop angeschlossen, das die Bilder der Proben mit einer Datenbank abgleicht. Seine Software mit Algorithmen zur Mustererkennung macht dann Vorschläge, wie die Ergebnisse zu beurteilen sind.

„Negativbefunde können wir automatisch aussortieren lassen, um die Analyse zu beschleunigen“, erklärt Büttnerova. „Jeden Befund einzeln unterm Mikroskop anzuschauen ist sehr zeitintensiv.“

### Wenn Autoantikörper Patienten lähmen

Die Workstation erleichtert die Arbeit also enorm, steigert Qualität und Kapazität. Und sie lernt sogar weiter: Wenn neue Autoantikörper bekannt werden, lässt sich die Software darauf trainieren, auch deren Muster zu erkennen. Ein aktuelles Beispiel dafür sind neurologische Autoantikörper, die man etwa bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis findet.

Das ist eine Gehirnentzündung, bei der sich die Autoantikörper gegen den NMDA-Rezeptor richten – ein Protein, das eine wichtige Rolle bei der Signalübertragung im Gehirn spielt. Ausgelöst wird diese Fehlfunktion häufig durch einen Tumor, der irgendwo im Körper wuchert. Die Patientin oder der Patient leidet oft unter Gedächtnisverlust oder Lähmungserscheinungen, manche verändern ihr Verhalten.

### Dem Tumor auf der Spur

Bislang diagnostizierten Ärztinnen und Ärzte in solchen Fällen meist eine psychische Erkrankung. Heute weiß man, dass auch eine Autoimmunerkrankung der Auslöser dafür sein kann. „Finden wir im Labor den entsprechenden Autoantikörper, geht es auf die Suche nach einem möglichen Tumor, um ihn zu behandeln“, erklärt Büttnerova. „So wird die Fehlaktivität des Immunsystems unterbrochen, die Beschwerden verschwinden.“

Allerdings zeigt sich auch hier wieder die Tücke von Autoimmunerkrankungen: Die Symptome können auftreten, bevor der Tumor überhaupt erkennbar ist. Dennoch sei unterm Strich wichtig, so Büttnerova, dass die Ärztinnen und Ärzte an die Möglichkeit einer Autoimmunerkrankung denken. „Sonst kann man das Problem nicht an der Wurzel packen.“

Für einen prominenten Patienten kamen diese neuen Erkenntnisse leider zu spät: Eisbär Knut aus dem Berliner Zoo starb 2011, wie der Neurologe Professor Dr. Harald Prüß von der Charité posthum diagnostizierte, an einer NMDA-Enzephalitis.

Prof. Dr. Gerd Burmester  
Direktor des Fachbereichs Autoimmundiagnostik

Dr. Ivana Büttnerova  
Leiterin des Labors für Autoimmundiagnostik

Dr. Christian Meisel  
Ärztlicher Leiter des MVZ

## PATIENTENFALL.

» Ich bin überglücklich und allen Beteiligten von Herzen dankbar! Endlich kann ich meine Kinder wieder ganz fest in den Arm nehmen. «

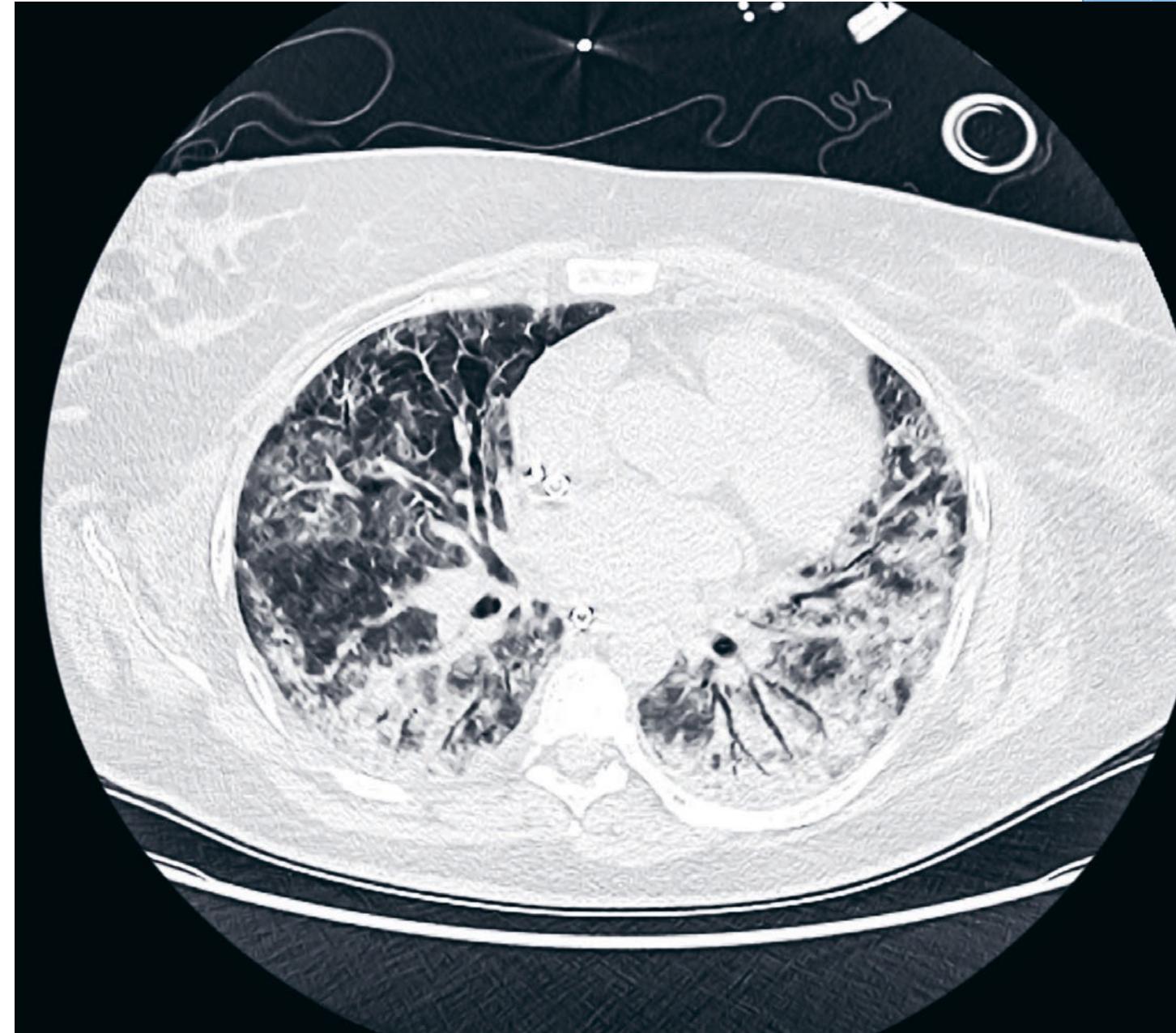
Jana Chall, Patientin an der Charité

Nachdem eine 43-jährige Patientin akute Luftnot entwickelt hatte, musste sie auf der Intensivstation intubiert und künstlich beatmet werden. Aufgrund des akuten Lungenversagens wurde die Patientin in die Charité verlegt. Dort wurde sie in einem Spezialzentrum an eine künstliche Lunge angeschlossen, die sogenannte ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung), ohne die sie nicht überlebt hätte. Eine schwere Infektion mit Bakterien oder Viren als häufigster Grund für ein Lungenversagen konnte im Labor ausgeschlossen werden.

Bei der weiteren Ursachenanalyse unter Hinzuziehung von Expertinnen und Experten der unterschiedlichsten Fachdisziplinen führte schließlich ein seltener Laborbefund zur Aufklärung des Falls. Im Fachbereich Autoimmundiagnostik von Labor Berlin wurde der Autoantikörper PL-12 in hoher Konzentration nachgewiesen und damit die Diagnose eines Antisynthetasesyndroms gestellt. Dieses Syndrom gehört zur Gruppe der entzündlichen Muskelerkrankungen. Sie gehen oft mit einer schweren Lungenerkrankung einher, die wie in diesem Fall lebensbedrohlich sein kann.

Aufgrund des Laborergebnisses konnte zügig eine zielgerichtete immunsuppressive Therapie unter anderem mit monoklonalen Antikörpern eingeleitet werden. Dies führte zu einer schnellen Besserung, sodass die Beatmung bald beendet und die Patientin entlassen werden konnte.

Die Antikörperdiagnostik von Labor Berlin lieferte hier den entscheidenden Hinweis für die Diagnosestellung und erfolgreiche Therapie.



## 3.7 | Endokrinologie & Stoffwechsel



Wenn bei jemandem die Hormone verrücktspielen, kann das schwerwiegende Folgen – und auch schwerwiegende Ursachen – haben. Die Endokrinologie weiß Rat und entwickelt immer präzisere Messverfahren für diese lebenswichtigen Botenstoffe.

Unser Körper wird von Hormonen gesteuert. Hormone sind Botenstoffe, die von Organen oder Zellen ausgeschüttet werden, um anderen Körperteilen mitzuteilen, was sie zu tun haben. Sie werden über das Blut transportiert – zu einem spezifischen oder mehreren Empfängern. Manchmal wird auch der ganze Körper alarmiert, zum Beispiel mit der Ausschüttung von Adrenalin, wenn wir einen Schreck bekommen.

Die Endokrinologie beschäftigt sich mit Hormonen, misst ihre Konzentration im Blut und ihre Wirkung. So geht sie Störungen in der Körperregulation auf den Grund, die Ursache verschiedenster Erkrankungen und Entwicklungsstörungen sein können.

Über 100 verschiedene Hormone sind bekannt und können bei Labor Berlin diagnostiziert werden. „Dazu führen wir oft Funktionstests durch“, erklärt der Leiter des Fachbereichs Endokrinologie & Stoffwechsel Dr. Oliver Blankenstein.

„Wir setzen den Körper einer bestimmten Situation aus, geben zum Beispiel als Impuls einen halben Liter Kochsalzlösung. Dann nehmen wir Blut ab und messen den Spiegel der Hormone, mit deren Ausschüttung der Organismus reagiert. So stellen wir fest, ob die Reaktion normal verläuft.“

> 100  
verschiedene  
Hormone

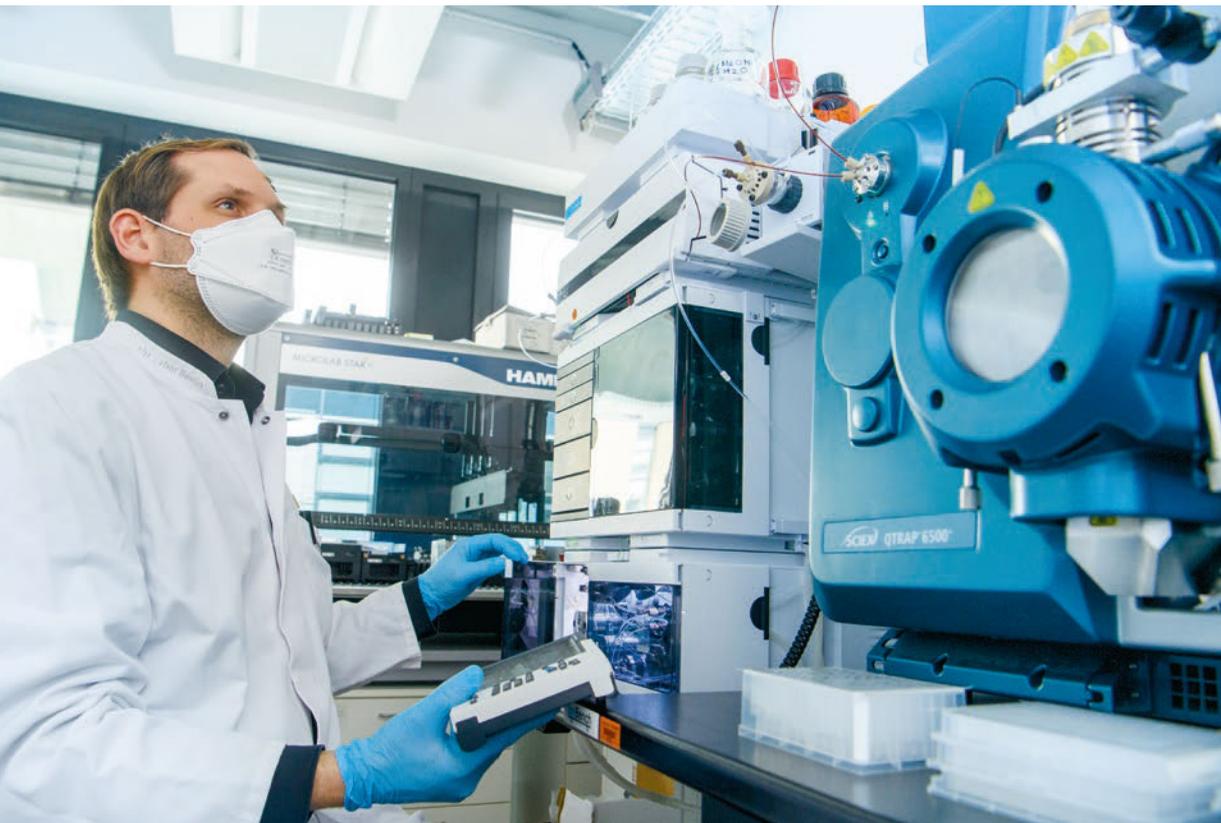
Circa  
60.000  
komplexe Aufträge  
pro Jahr



» Das schaffe ich nur, weil ich ein super funktionierendes Team hinter mir habe, das mir den Rücken freihält und weitgehend eigenständig arbeitet. «

**Dr. Oliver Blankenstein**  
Leiter des Fachbereichs Endokrinologie & Stoffwechsel





In manchen Fällen wird auch ein Vorläuferhormon gespritzt, um zu sehen, ob der Fehler beim Hormon selbst liegt oder schon bei den vorgelagerten Prozessen.

#### Oft sind Tumoren die Ursache

Bei Kindern kann die Hormonausschüttung etwa durch angeborene Gendefekte gestört sein, bei Erwachsenen ist häufig auch ein Tumor im Spiel. Kleinzellige Bronchiolkarzinome zum Beispiel produzieren das Hormon ACTH, das wiederum die Ausschüttung von Cortisol aus der Nebenniere auslöst. Betroffene Menschen werden dick und bekommen Blutdruckprobleme, selbst wenn sie sich ganz normal ernähren und Sport treiben. Und so gibt es viele Arten von Tumoren, die verschiedenste Hormone triggern und so den Organismus durcheinanderbringen.

Oft fehlt es auch – ob angeboren oder erworben – an gewissen Hormonen, bei kleinwüchsigen Kindern zum Beispiel an Wachstumshormonen. Durch eine kontrollierte künstliche Gabe kann ihnen dann geholfen werden. Auch mit Störungen in der Pubertät, der Fruchtbarkeit und der Schilddrüse beschäftigt sich die Endokrinologie häufig. „Jede dritte Frau entwickelt in ihrem Leben irgendwann Antikörper gegen die eigene Schilddrüse“, sagt Blankenstein. „Mit Hormonen ist das in der Regel gut zu behandeln.“

Im gleichen Fachbereich werden auch Stoffwechselerkrankungen diagnostiziert: Hier messen die Fachleute von Labor Berlin Zwischenprodukte des Körpers, Metaboliten genannt, wenn er zum Beispiel Nährstoffe verarbeitet. Auch diese Prozesse können gestört sein. Damit der Organismus beispielsweise Energie aus Butter gewinnen kann, spaltet er zunächst mit Enzymen die langkettigen Fettsäuren und wandelt sie in Zuckermoleküle um, die er verbrennen kann.

Dies erfolgt in zahlreichen kleinen Schritten, bei denen mal hier ein Atom vom Molekül abgespalten, mal dort eins hinzugefügt wird. Verschiedene Enzyme sind dabei im Einsatz, und wenn eines davon aus irgendwelchen Gründen ausfällt, kommt es eben zu Stoffwechselstörungen. „Diese sind meist angeboren“, sagt Blankenstein. „Denn Enzyme verlieren normalerweise nicht einfach so ihre Funktion – schon gar nicht überall im Körper gleichzeitig.“

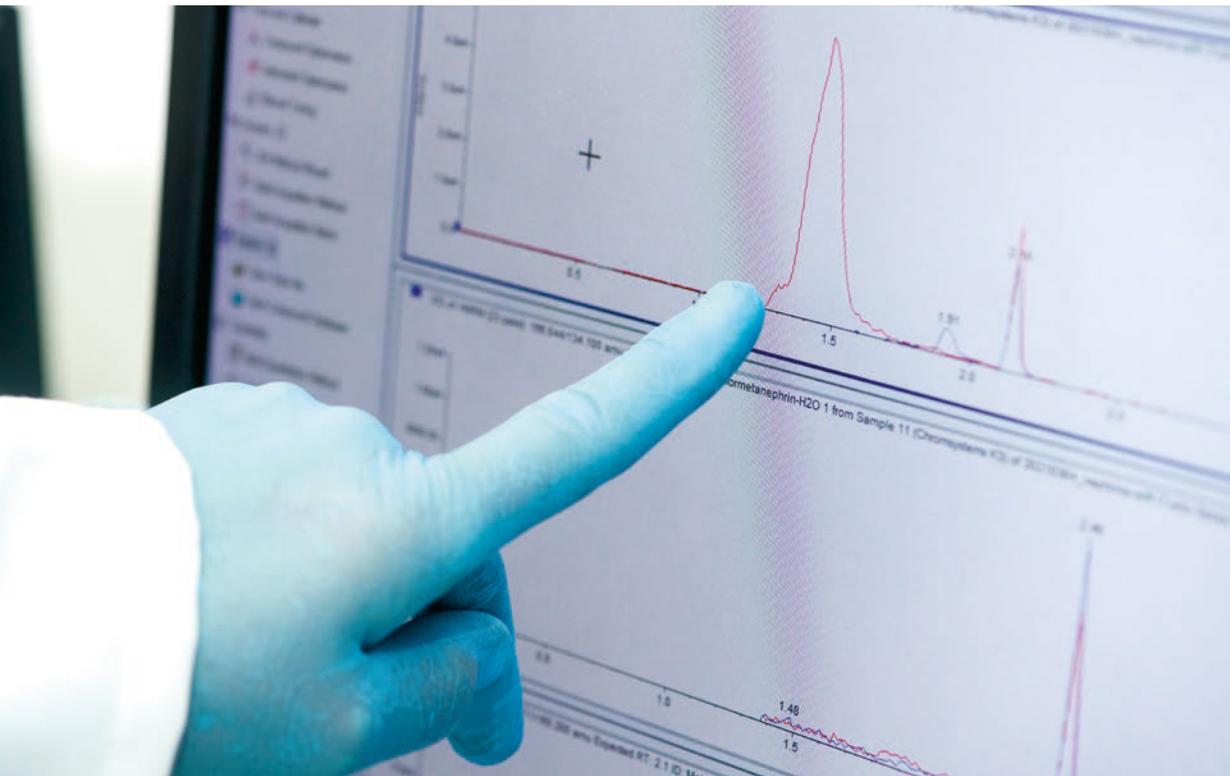
#### Einfache Tests spüren Metaboliten auf

In der Folge schießt plötzlich die Konzentration bestimmter Metaboliten im Blut in die Höhe, die sonst kaum messbar sind, weil sie sofort weiterverarbeitet werden. Auch für solche Fehlfunktionen sind die Tests mitunter recht einfach: Man lässt die Patientin oder den Patienten zum Beispiel einfach eine Weile fasten, bis die Fettverbrennung einsetzt, der Körper sich seine Nährstoffe also aus seinen Reserven holt. Oder es wird eine Extraportion Zucker verabreicht. Man schaut dann jeweils durch Messungen der Metaboliten, ob und wie die Verarbeitung funktioniert.

Zur Diagnostik nutzen die Mitarbeitenden moderne Geräte wie die Tandem-Massenspektrometrie und Immunoassay-Vollautomaten. Ein Teil der Stoffwechseldiagnostik ist aber auch noch klassische chemische Analytik, die per Hand durchgeführt wird. Insgesamt bearbeitet der Fachbereich so pro Jahr etwa 60.000 meist komplexe Aufträge.

Er ist eng mit der Charité-Klinik verzahnt. Blankenstein selbst etwa ist dort auch als Kinderendokrinologe tätig und leitet das Neugeborenen-screening-Labor, das sich mit dem Fachbereich Endokrinologie & Stoffwechsel von Labor Berlin Räume und Geräte teilt. Er betreut an der Charité selbst laufend Patienten mit chronischen Erkrankungen und endokrinologischen Problemen. „Das schaffe ich nur, weil ich ein super funktionierendes Team hinter mir habe, das mir den Rücken freihält und weitgehend eigenständig arbeitet.“





Eine junge Kollegin hat ihn vergangenes Jahr in dieser Hinsicht besonders beeindruckt. Nancy Krüger hatte vor vier Jahren auf Blankensteins Initiative hin gemeinsam mit dem Kollegen Dr. Falko Böhringer ein Innovationsprojekt aufgesetzt. Erst kurz zuvor war sie mit einem Bachelorabschluss in Chemie in der Tasche als Technische Assistentin bei Labor Berlin eingestiegen.

Die Idee war, nicht nur kleine Moleküle, sondern auch größere Eiweiß-Hormonmoleküle der Hirnanhangdrüse, zu denen das Hormon ACTH gehört, mit dem Massenspektrometer aus Trockenblut zu messen.

Denn wenn man eine Patientenprobe wie üblich in einem Immunoassay testet, wo sich Antikörper an die Moleküle anlagern, um diese zu identifizieren, so gibt es dabei oft Messfehler. Das liegt daran, dass die Antikörper auch an andere Moleküle andocken können, die dem Zielmolekül sehr ähnlich sind.

#### Hartnäckigkeit zahlt sich aus

Die Massenspektrometrie ist viel präziser, weil sie quasi jedes Fragment eines Moleküls erkennt und so auch sehr ähnliche Substanzen genau unterscheiden kann. „Anfangs hat das zur Messung von ACTH noch nicht richtig geklappt“, erinnert sich Blankenstein. Die Finanzierung des Projekts lief ohne Ergebnis aus.

Doch Krüger blieb dran, tüftelte über die Zeit neben ihrer normalen Arbeit immer weiter an dem Verfahren: „Ich wollte einfach nicht akzeptieren, dass das nicht funktioniert. Es war unlogisch. Und so habe ich dann viele verschiedene Wege ausprobiert, bis ich einen gefunden habe, der funktioniert.“

#### Ein neues Verfahren, das viel Zeit spart

Dabei stellte die Forscherin fest, dass das im Immunoassay nachgewiesene ACTH tatsächlich in drei verschiedenen Versionen vorliegt. Die neue Methode kann jetzt eindeutig jene Variante, die normal von der Hirnanhangdrüse produziert wird, von derjenigen unterscheiden, die auf Tumoren zurückgeht und den Hormonhaushalt durcheinanderbringt.

„Eines Tages stand Frau Krüger in meinem Büro und sagte: ‚So jetzt hab ich’s hingekriegt!‘“, erinnert sich Blankenstein. „Da zeigt sich mal wieder, wie weit man mit Hartnäckigkeit kommen kann. Denn jetzt werden wir das einzige Labor auf der ganzen Welt sein, das aus Patientenblut routinemäßig ACTH per Massenspektrometrie messen kann.“

Krüger verantwortet das Projekt jetzt als Wissenschaftliche Mitarbeiterin und wird ihr Verfahren dieses Jahr hinsichtlich der Unterscheidung von tumorinduziertem ACTH noch weiter optimieren.

„Und wenn wir dann bei einer Patientin oder einem Patienten von vornherein eindeutig feststellen können, ob das Problem hormonbedingt oder auf Krebs zurückzuführen ist, erspart das der- oder demjenigen viele Monate weiterführender Diagnostik“, sagt Krügers Chef Oliver Blankenstein. „Das wäre einfach wunderbar!“



» Ich wollte einfach nicht akzeptieren, dass das nicht funktioniert. Es war unlogisch. Und so habe ich dann viele verschiedene Wege ausprobiert, bis ich einen gefunden habe, der funktioniert. «

**Nancy Krüger**  
Wissenschaftliche Mitarbeiterin bei Labor Berlin

**Dr. Oliver Blankenstein**  
Leiter des Fachbereichs Endokrinologie & Stoffwechsel

**Nancy Krüger**  
Wissenschaftliche Mitarbeiterin

**Prof. Dr. Joachim Spranger**  
Direktor des Fachbereichs Endokrinologie & Stoffwechsel

**Prof. Dr. Christian Strasburger**  
Direktor des Fachbereichs Endokrinologie & Stoffwechsel

## PATIENTENFALL.

Bei einem 70-jährigen Patienten trat plötzlich ein stark erhöhter Blutdruck auf, der mit einer deutlich verminderten Kaliumkonzentration im Blut einherging. Diese Konstellation ist typisch für ein sogenanntes Conn-Syndrom, das durch eine Überproduktion von Nebennierenhormonen, insbesondere Aldosteron, verursacht werden kann. Circa zwei Drittel der Fälle sind idiopathisch (mit unbekannter Ursache), und in etwa einem Drittel der Fälle ist ein gutartiger Tumor, ein Adenom, der Auslöser.

Ganz selten kann auch ein bösartiger Tumor, ein Karzinom, dahinterstecken. Zunächst fiel bei dem Patienten im Rahmen einer erweiterten Blutuntersuchung der Screeningtest zur Bestimmung der Aldosteron-Renin-Ratio positiv aus. Auch im Bestätigungstest konnte der Verdacht auf einen Hyperaldosteronismus untermauert werden. Die anschließende bildgebende Diagnostik zeigte einen sieben Zentimeter großen Tumor der rechten Nebenniere. Nach der operativen Entfernung konnte pathologisch ein Aldosteron produzierendes Nebennierenrindenzinon nachgewiesen werden.

Leider kam es nach einem Jahr zu einem Wiederauftreten der Bluthochdruck-Symptome. Ursächlich war ein Tumorrezidiv, das zunächst durch eine medikamentöse Therapie erfolgreich behandelt werden konnte. Nach weiteren zwei Jahren traten erneut Beschwerden mit sehr hohen Blutdruckwerten auf, die medikamentös nicht in den Griff zu bekommen waren. Diesmal zeigte sich im Labor erstaunlicherweise keine Erhöhung von Aldosteron.

Da auch andere Nebennierenhormone eine ähnliche Wirkung wie Aldosteron aufweisen können, erfolgte nun eine aufwendige Differenzialdiagnostik im Fachbereich Endokrinologie & Stoffwechsel mithilfe der Tandem-Massenspektrometrie, die auch sämtliche Hormonvorstufen erfassen kann. Im sogenannten Steroidprofil konnte tatsächlich eine deutliche Erhöhung der Aldosteron-Vorstufen Corticosteron und Desoxycorticosteron nachgewiesen werden, die eine ähnliche Wirkung wie Aldosteron haben und damit die Symptome des Patienten erklären konnten.

Diese Befunde waren der Nachweis für eine Veränderung des Tumors hin zu einer stärkeren Ausschüttung von Aldosteron-Vorstufen und nachlassender Sekretion von Aldosteron. Daraufhin wurde die Therapie mit einem Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten intensiviert, und es konnte unter einer Kombination aus Chemo- und Immuntherapie eine Stabilisierung des Tumorgeschehens und insbesondere der Blutdruckwerte erreicht werden.



## 3.8 | Hämatologie & Onkologie



Um dem Blutkrebs auf die Spur zu kommen, setzen Medizinerinnen und Mediziner raffinierte Verfahren ein. Die Mitarbeitenden von Labor Berlin testen dabei immer wieder neue Ansätze, um die Diagnostik weiter zu verbessern.



Fast alle, die in einem Krankenhaus waren, haben die Begriffe schon einmal gehört: Hämatologie ist die Lehre vom Blut, Onkologie jene von den Geschwulstkrankheiten – also vor allem Krebs. Der Fachbereich Hämatologie & Onkologie von Labor Berlin kümmert sich demnach um bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems, analysiert dazu das Blut, das Knochenmark und andere Körperflüssigkeiten. Die Leukämie in ihren verschiedenen Formen, im Volksmund Blutkrebs genannt, macht einen großen Teil der Arbeit aus. Aber auch Lymphdrüsenkrebs und gutartige Erkrankungen wie die Blutarmut (Anämie) – oft ein einfacher Eisenmangel – oder die Sichelzellerkrankheit – eine vererbte Fehlbildung des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin – gehören zu Krankheitsbildern, auf die sich der Fachbereich spezialisiert hat.

„Wir profitieren erheblich davon, dass viele unserer Ärztinnen und Ärzte sowohl in der Klinik als auch im Labor tätig sind. So kennen wir die Bedürfnisse aus der Patientenversorgung und suchen nach innovativen Lösungen, wie wir diese im Labor umsetzen können“, sagt Professor Dr. Lars Bullinger, Direktor des Fachbereichs Hämatologie & Onkologie von Labor Berlin und Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie am Charité Virchow-Klinikum.

### Die Morphologie ist der Lotse

Die moderne Standarddiagnostik basiert dabei auf vier Methoden: Zunächst werden das Blut und Knochenmark morphologisch untersucht. Dazu fertigen die MTLA einen Ausstrich der Proben an: Sie verstreichen sie auf einem Objektträger, vereinzeln so die Zellen und machen sie zusätzlich besser unterscheidbar, indem sie den Ausstrich einfärben. Die Untersuchung erfolgt dann unter dem Mikroskop.

„Die Morphologie ist quasi unser Lotse. Was wir dort erkennen, stellt die Weichen für die weiteren Analysen“, sagt Professor Dr. Jörg Westermann, Leiter der Zytologie und Durchflusszytometrie im Zentrallabor von Labor Berlin und Stellvertretender Klinikdirektor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie der Charité. Oft führt der Blick durchs Mikroskop zu einem Verdacht, nicht immer zu einer eindeutigen Diagnose.

### Das Leuchten der Zellen gibt Aufschluss

Im zweiten Schritt erfolgt im Rahmen der Durchflusszytometrie eine zusätzliche Diagnostik: Dazu werden einer Probe ausgewählte, mit fluoreszierenden Stoffen markierte Antikörper beigemischt und anschließend ausgewaschen. Nur Antikörper, die an die zugehörigen Antigene – also die Oberflächenproteine der Zellen der Patienten – angelagert sind, verbleiben. Dann fließen die Zellen an einem Laserstrahl vorbei, der die Farbmarkierungen zum Leuchten anregt.

Anhand des Leuchtmusters lässt sich erkennen, welche Art von Oberflächenproteinen die Zellen aufweisen.



» Wir profitieren erheblich davon, dass viele unserer Ärztinnen und Ärzte sowohl in der Klinik als auch im Labor tätig sind. So kennen wir die Bedürfnisse aus der Patientenversorgung und suchen nach innovativen Lösungen, wie wir diese im Labor umsetzen können. «

#### Professor Dr. Lars Bullinger

Direktor des Fachbereichs Hämatologie & Onkologie von Labor Berlin und Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie am Charité Virchow-Klinikum

Die modernen Geräte von Labor Berlin werten das automatisch aus. „Jetzt können wir die Art des Krebses näher charakterisieren“, sagt Dr. Stefan Schwartz, Leiter der Zytologie und Durchflusszytometrie von Labor Berlin am Standort Benjamin Franklin der Charité.

„Wir sehen, welche Körperzellen betroffen sind, ob sie aus dem Knochenmark oder dem Lymphsystem kommen und in welchem Reifestadium sie vorliegen. All das gibt uns Hinweise, wie die Ärztinnen und Ärzte dagegen vorgehen können.“



» Wir wollen herausfinden, wie schnell sich derart veränderte T-Zellen im Körper vermehren und wie lange sie im Blut aktiv bleiben.«

**Professor Dr. Jörg Westermann**

Leiter der Zytologie und Durchflusszytometrie im Zentrallabor von Labor Berlin und Stellvertretender Klinikdirektor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie der Charité

Noch tiefer gehende Informationen liefern zwei weitere Diagnosestufen: die Molekulargenetik und die Zytogenetik. Erstere analysiert das Erbgut der Zellen durch Sequenzierung, Letztere betrachtet insbesondere die Chromosomen unter einem Lichtmikroskop. Vor allem in diesen Bereichen hat sich zuletzt viel getan.

„Wir verstehen immer besser, wie sich bestimmte Mutationen auf den Körper und speziell die Blutbildung auswirken und so eine bestimmte Erkrankung auslösen können“, sagt Schwartz. Wenn sich ein Krankheitsbild eindeutig auf bestimmte Mutationen zurückführen lässt, eröffnet dies die Möglichkeit, zielgerichtet einzugreifen – etwa durch speziell darauf zugeschnittene Medikamente.

„Wir gehen heute bereits immunologisch vor und setzen bestimmte Antikörper therapeutisch ein“, so Schwartz. „Aber wir setzen auch sogenannte Signaltransduktions-Inhibitoren ein – das sind Medikamente, die die Signalübertragung unterbrechen, auf die bestimmte Krebszellen angewiesen sind, um sich zu vermehren.“

**Auf eine Innovation folgt die nächste**

Eine moderne Methode zum Aufspüren von Mutationen ist das Next Generation Sequencing (NGS). Eine Hightech-Sequenziermaschine liest parallel die Bausteine Hunderter Gene aus, um krankhafte Veränderungen zu entdecken. Die Methode spart viel Zeit – vor allem wenn der Verdacht auf eine Erkrankung besteht, an der mehrere Mutationen beteiligt sein können.



Was mit der herkömmlichen, großteils manuell durchgeführten Sanger-Sequenzierung sehr aufwendig ist, kann jetzt schneller und mit deutlich geringerem Aufwand geschehen, sodass auch die Diagnose entsprechend schneller gestellt werden kann.

Obwohl NGS erst seit wenigen Jahren in der klinischen Diagnostik Verbreitung findet, gibt es schon eine weitere Innovation, die demnächst wohl Eingang in die hämatologische Routinediagnostik von Labor Berlin finden wird: die sogenannte Nanopore-Sequenzierung.

„Wenn wir bei der Morphologie zum Beispiel Hinweise für bestimmte Formen der Leukämie wie etwa die Akute Myeloische Leukämie (AML) mit Anzeichen für ein vorangegangenes Myelodysplastisches Syndrom (MDS) finden, so brauchen wir für eine präzise Analyse eine zytogenetische Untersuchung“, sagt Bullinger. Diese dauert in der Regel mehrere Tage bis hin zu zwei Wochen.

Die Nanopore-Sequenzierung dagegen liefert Befunde binnen ein oder zwei Tagen. Denn sie liest die Sequenz eines einzelnen DNA-Stranges, indem sie ihn durch die Nanopore einer speziellen Polymermembran fädelt, die unter elektrischer Spannung steht. Die verschiedenen Nukleobasen der DNA, die nacheinander durch die Pore geführt werden, sorgen für winzige Spannungsveränderungen. So lässt sich ihre Abfolge präzise bestimmen und ablesen, ob aufgrund einer Mutation Teile der normalen Sequenz fehlen oder eingefügt wurden.

„Dafür müssen wir die Mutation beziehungsweise Brüche im Strang des Genoms nicht von vornherein kennen, sondern nur den Anfang der Sequenz“, sagt Dr. Thomas Burmeister, Koordinator für Hämatologische Molekular Diagnostik, der sich besonders intensiv mit der neuen Technologie beschäftigt. Die Ergebnisse sind viel schneller verfügbar als bei der konventionellen Zytogenetik. Die Etablierung dieser neuen Diagnostik ist eines der Innovationsprojekte, die von Labor Berlin gefördert wurden.



» Dafür müssen wir die Mutation beziehungsweise Brüche im Strang des Genoms nicht von vornherein kennen, sondern nur den Anfang der Sequenz. «

**Dr. Thomas Burmeister**  
Koordinator für Hämatologische Molekular Diagnostik

### MRD spürt bösartige Zellen auf

Doch im Fachbereich Hämatologie & Onkologie haben noch weitere neue Verfahren Einzug gehalten. Zum Beispiel die MRD-Diagnostik. MRD steht für Minimale oder Messbare Resterkrankung. Wenn bei einem Krebspatienten unter dem Mikroskop keine bösartigen Zellen mehr zu sehen sind, können dennoch Millionen von ihnen im Körper stecken.

Mit den Methoden der Durchflusszytometrie und Molekulargenetik lassen sie sich ausfindig machen. Stellen auch diese feineren Verfahren nichts mehr fest, hat die Patientin oder der Patient besonders gut auf die Behandlung angesprochen. Zur Steuerung einer Therapie spielt MRD eine immer größere Rolle.

Eine weitere Innovation ist die CAR-T-Zelltherapie bei bösartigen Erkrankungen der lymphatischen Zellen (Akute Lymphatische Leukämie und Lymphome) mit der dazugehörigen Diagnostik: Hier wird der Patientin oder dem Patienten Blut abgenommen, die T-Zellen (Immunzellen zur Abwehr von Erregern) gentechnisch verändert und das Blut danach wieder zurück in den Körper geleitet.

### Labor Berlin geht voran

So werden den Zellen etwa Rezeptorproteine angeheftet, die bestimmte Merkmale auf Krebszellen erkennen, sodass die T-Zellen sie gezielt abtöten können. „Wir wollen herausfinden, wie schnell sich derart veränderte T-Zellen im Körper vermehren und wie lange sie im Blut aktiv bleiben“, sagt Westermann.

„Um das zu messen, haben wir einen Assay im Labor für Durchflusszytometrie eingeführt, der diese Rezeptorproteine auf der Oberfläche der veränderten T-Zellen erkennt.“ In jedem Fall weisen die neuen Verfahren eines nach: Labor Berlin leistet Pionierarbeit auch in der hämato-onkologischen Diagnostik. Seit 2016 ist es daher ein sogenanntes Expertenlabor der Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e. V. (INSTAND).

Bedeutet: Die Werte, die Labor Berlin bei bestimmten Testungen misst, finden Eingang in die Normwertbestimmung von Ringversuchen, mit denen regelmäßig Qualitätskontrollen in medizinischen Laboren in Deutschland durchgeführt werden. Labor Berlin setzt auch hier Maßstäbe.

**Prof. Dr. Lars Bullinger**  
Direktor des Fachbereichs Hämatologie & Onkologie von Labor Berlin und Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorerkrankungen am Charité Virchow-Klinikum

**Dr. Thomas Burmeister**  
Koordinator für Hämatologische Molekular Diagnostik

**Dr. Stefan Schwartz**  
Leiter der Zytologie und Durchflusszytometrie von Labor Berlin am Standort Benjamin Franklin der Charité

**Prof. Dr. Jörg Westermann**  
Leiter der Zytologie und Durchflusszytometrie im Zentrallabor von Labor Berlin und Stellvertretender Klinikdirektor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorerkrankungen der Charité



## 3.9 | Immunologie



Warum COVID-19 manche Menschen besonders schlimm erwischt. Ein neuer Test soll davor warnen.



Dass eine Viruspandemie am Fachbereich Immunologie nicht spurlos vorübergeht, liegt auf der Hand. Eine zentrale Frage zu COVID-19 ist, warum die Krankheit manche Menschen, die scheinbar kerngesund sind, dennoch voll erwischt – selbst wenn sie von bekannten Risikofaktoren wie Übergewicht oder Diabetes nicht betroffen sind. Einen Teil der Antwort haben Forschende kürzlich entdeckt. Der Fachbereich Immunologie von Labor Berlin hat auf Basis dessen im vergangenen Jahr einen neuen Labortest entwickelt. Er soll helfen, zumindest einige Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren.

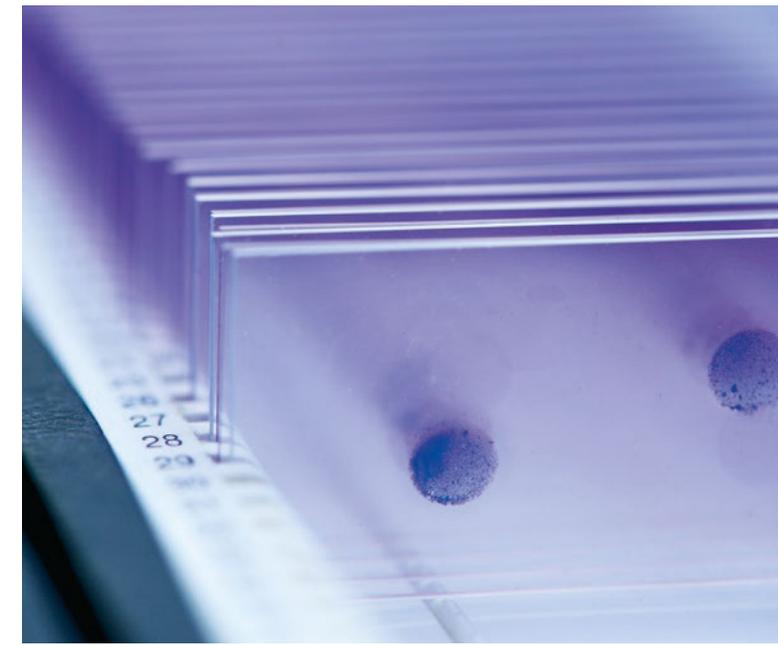
Grundsätzlich lassen sich bei schweren Verläufen von COVID-19 zwei Arten der Fehlregulation bei der Immunreaktion beobachten: Entweder das Immunsystem reagiert zu heftig und greift womöglich auch eigene Körperzellen an – das führt zu übermäßigen Entzündungen und Schädigungen des Gewebes. Oder es reagiert nur eingeschränkt, weil es die Infektion vielleicht nicht richtig erkennt – so kann das Virus nach der Lunge auch weitere Organe befallen.

### Interferone warnen andere Zellen

Eine wichtige Rolle für die frühe Abwehr von Viren allgemein spielen Interferone. Diese signalübertragenden Hormone werden von verschiedenen Zellen des Körpers ausgeschüttet, sobald ein Virus andockt. „Sie warnen gewissermaßen auch andere Zellen, dass da etwas im Anmarsch ist, auf das sie sich vorbereiten sollten“, erklärt Fachbereichsleiter und Facharzt für Laboratoriumsmedizin Dr. Christian Meisel. Es gibt verschiedene Gruppen von Interferonen, von denen die größte die Typ-I-Interferone bilden, die man wiederum nach Arten wie Alpha, Beta, Omega und einigen mehr unterscheidet.

### Ein Biomarker gibt Aufschluss

Auch bei einer COVID-19-Infektion werden Interferone ausgeschüttet, was allerdings aufgrund der meist sehr niedrigen Konzentration im Blut schwer nachweisbar ist. „Anhand eines Biomarkers namens CD 169 können wir sie nun indirekt bestimmen“, sagt Meisel.



„CD 169 ist ein Protein, das auf Monozyten, einer Form der weißen Blutkörperchen, sitzt und durch die Anwesenheit von Interferonen hochreguliert wird.“ Findet der Test also hohe Mengen an CD 169, dann sind auch viele Interferone unterwegs, die Abwehrmechanismen des Körpers sind aktiviert.

Aber die Menge ist eben nicht bei allen COVID-19-Patienten erhöht. Das zeigen zwei neue Studien, die von einem internationalen Forscherkonsortium unter Beteiligung der Charité durchgeführt wurden. Demnach liegen bei milden Verläufen fast immer hohe Interferon-Werte vor – je nachdem, wie viele Viren die Zellen befallen haben. Bei Patienten mit heftigen Symptomen jedoch sind die Werte manchmal sehr gering – trotz hoher Virenlast. Die Immunabwehr läuft also nicht richtig an.



#### Eine Fehlfunktion erstickt den Alarm im Keim

Dafür fanden die Forscher zwei Gründe: Eine Studie stellte bei 3,5 Prozent der untersuchten schwer Erkrankten genetische Defekte der Immunzellen fest. Diese Defekte haben verschiedene Ausprägungen, führen aber in jedem Fall dazu, dass die Zellen das Virus nicht erkennen und entsprechend keinen Alarm schlagen. Die andere Studie wies bei rund 10 Prozent der schwer Erkrankten sogenannte Autoantikörper nach. Normalerweise sind Antikörper dazu da, Fremdkörper wie Viren unschädlich zu machen.

Doch diese Autoantikörper docken stattdessen an die körpereigenen Interferone an und nehmen diese aus dem Spiel. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Antikörper die Interferone mit den Viren verwechseln, weil sich ihre Oberflächenstrukturen ähneln. Jedenfalls liegt eine Fehlfunktion vor, die den ausgelösten Alarm im Keim erstickt.

„An einem Test, der diese Autoantikörper erkennt, arbeiten wir aktuell“, sagt Dr. Tim Meyer, Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Immunologie. Sobald der Test validiert ist, kann mit diesem und dem Interferon-Test bei COVID-19-Patienten wie folgt vorgegangen werden:

Zunächst wird anhand des CD-169-Biomarkers getestet, ob die Typ-I-Interferone aktiviert sind. Falls nicht, droht ein schwerer Verlauf, und es wird getestet, ob dies an Autoantikörpern liegt, die die Interferone angreifen.

Ist das der Fall, ergeben sich neue Therapieansätze: Richten sich die Antikörper etwa gegen Interferon Alpha und Omega, können die Ärztinnen und Ärzte Interferon Beta spritzen, das die gleiche Funktion erfüllt, jedoch seitens der Autoantikörper unbehelligt bleibt. Als Medikament gibt es das bereits, es wird etwa gegen Multiple Sklerose und Hepatitis eingesetzt.

„Stattdessen könnte man die Antikörper auch aus dem Blutplasma gewinnen“, sagt Meisel. „Das ist aber viel aufwendiger und teurer.“ Jedenfalls unterstützen solche spezifischen Therapien die Abwehr des Virus anders als etwa Kortison-Präparate, die man einsetzt, um eine überschießende Immunreaktion zu unterdrücken.

Einen genetischen Defekt als Ursache für die Interferon-Armut genau zu identifizieren ist aufwendiger. Betrifft er den Rezeptor der Zellen für Interferone, so kann eine Interferon-Gabe allenfalls eingeschränkt helfen. Dennoch eröffnen die Tests neue Wege – möglicherweise auch zur Diagnostik anderer Viruserkrankungen.

#### Ein neuer Test für Demenzkranke

Natürlich hat sich der Fachbereich im vergangenen Jahr aber nicht nur mit COVID-19 beschäftigt. Auch die Diagnostik für andere Krankheitsbilder wurde weiterentwickelt. Hervorzuheben ist etwa ein innovativer Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen wie Demenz, Multiple Sklerose und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS). Solche Krankheiten werden bislang unter anderem dadurch diagnostiziert, dass man den Liquor, also die Nervenflüssigkeit, mit einer Hohlnadel im Rückenmark punktiert und untersucht. Darin finden sich erhöhte Mengen von Neurofilament Light Chain (NfL).

Neurofilamente sind Proteine in den Fortsätzen von Nervenzellen, die deren Struktur aufrechterhalten und ihre Funktion zur Signalübertragung unterstützen.

Bei neurodegenerativen Erkrankungen werden diese Nervenfortsätze zerstört und als Folge NfL in den Liquor freigesetzt. Mit dem NfL-Test können Medizinerinnen und Mediziner dies frühzeitig erkennen. Und das ist wichtig, um die passende Therapie einzuleiten.

Denn anfängliche Symptome wie Vergesslichkeit, Abgeschlagenheit und Schwächegefühl sind noch sehr unspezifisch und könnten auch etwa auf eine Depression zurückzuführen sein. „In diesem Falle würde man aber natürlich völlig anders behandeln“, betont Nadine Unterwalder, Fachärztin für Laboratoriumsmedizin im Fachbereich Immunologie.

#### Mehrwert für die Patienten

Der Haken an dem Test: Die Punktion des Liquors ist sehr schmerzhaft und kann in seltenen Fällen auch zu Infektionen oder Lähmungen führen. Viel einfacher ist eine Blutabnahme. Allerdings gehen vom Liquor nur minimale Mengen von NfL in die Blutbahn über. „Genau diese Spuren können wir bei Labor Berlin jetzt messen“, sagt Meisel. „Denn wir setzen dafür einen neuen, sogenannten Immunoassay ein, der 100- bis 1.000-mal sensitiver ist als bisherige Nachweisverfahren.“ Solche Assays waren bis dato nur in der Forschung im Einsatz. Labor Berlin gehört zu den Ersten, die sie in die Routinediagnostik aufnehmen. Das schafft für die Patienten einen erheblichen Mehrwert.

Der Fachbereich Immunologie verschiebt also nicht nur bei der COVID-19-Diagnostik die Grenzen des Machbaren.

**Prof. Dr. Horst von Bernuth**  
Direktor des Fachbereichs Immunologie

**Dr. Christian Meisel**  
Fachbereichsleiter und Facharzt für Laboratoriumsmedizin

**Dr. Tim Meyer**  
Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Immunologie

**Nadine Unterwalder**  
Fachärztin für Laboratoriumsmedizin im Fachbereich Immunologie

**Prof. Dr. Hans-Dieter Volk**  
Direktor des Fachbereichs Immunologie



## 3.10 | Plattform Molekulardiagnostik

Bei Labor Berlin wurde die molekularbiologische Routinediagnostik der Fachbereiche Virologie, Humangenetik, Mikrobiologie & Hygiene, Laboratoriumsmedizin & Toxikologie und Hämatologie & Onkologie auf einer Plattform zusammengeführt. Die sogenannte Plattform Molekulardiagnostik ist in die akkreditierten Bereiche Molekulardiagnostik und Next Generation Sequencing (NGS) unterteilt.



Die Plattform Molekulardiagnostik nutzt vornehmlich das Verfahren der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), unter anderem für die Testung von Patientenmaterial auf Infektionserreger wie Viren, Bakterien und Pilze sowie auf krankheitsverursachende Mutationen im humanen Genom. Von der PCR-Technik haben viele inzwischen im Zusammenhang mit den Virustestungen während der COVID-19-Pandemie gehört. Voraussetzung für einen Nachweis von Infektionserregern oder von Mutationen in einer Patientenprobe ist immer die Isolierung von Nukleinsäuren (DNA oder RNA), also die Makromoleküle DNA und RNA aus der Probe zu extrahieren.

Anschließend werden sie vervielfältigt und parallel Erreger beziehungsweise Mutation im Genom per Fluoreszenzmessung identifiziert. Ist Fluoreszenz messbar, ist das Ausdruck dafür, dass also zum Beispiel das Genom von einem bestimmten Erreger in der Probe enthalten ist.

### Arbeiten nach dem Drei-Raum-Prinzip

Auf Basis NGS-basierter Untersuchungen wird in der Molekulardiagnostik auch die Abfolge der einzelnen Bausteine in den Nukleinsäuren untersucht, gemeint ist die Sequenzierung. Dies kann ebenfalls zur Aufdeckung von Mutationen führen, aber zum Beispiel auch zur Bestimmung der Zusammensetzung der Bakterien im Darm genutzt werden.

Das Ziel der molekularbiologischen Diagnostik ist für jeden Fachbereich unterschiedlich. Da jedoch das Methodenspektrum große Schnittmengen aufweist, können die hierfür notwendigen Geräte von allen Fachbereichen effizient ausgelastet werden. Die gemeinsame Nutzung der Laborräume stellt einen weiteren großen Vorteil dar: „Die Umsetzung des Drei-Raum-Prinzips ist für die PCR von großer Bedeutung“, sagt die Leiterin der Plattform Molekulardiagnostik Dr. Anke Edelmann.

„Die Aufarbeitung des Probenmaterials mit Extraktion der Nukleinsäuren, deren Vervielfältigung und Post-PCR-Arbeitsschritte wie Sequenzierung sind räumlich voneinander zu trennen. Das ist eine notwendige Voraussetzung, um eine mögliche Kontamination von Proben und Testansätzen zu vermeiden. Die gemeinsame Arbeit im Labor fördert auch den Einblick in und das Verständnis für die Diagnostik der anderen Fachbereiche.“

12  
Wissenschaftliche  
Mitarbeitende

34  
MTLA und Technische  
Mitarbeitende



» Die gemeinsame Arbeit im Labor fördert auch den Einblick in und das Verständnis für die Diagnostik der anderen Fachbereiche. «

**Dr. Anke Edelmann**  
Leiterin der Plattform Molekulardiagnostik



### Kapitel 3: Diese Bereiche sind vom Fach.

Alle Technischen Mitarbeitenden sind intensiv geschult und können je nach ihrer Einarbeitung in die verschiedenen Arbeitsplätze auch fachbereichsübergreifend eingesetzt werden. Vor allem bezüglich der Aufklärung von Infektionen gibt es auch regen interdisziplinären Austausch der Wissenschaftlichen Mitarbeitenden, Ärztinnen und Ärzte.

#### Eine Verzehnfachung des Probenaufkommens

2020 ist die Plattform enorm gewachsen, da sich mit der COVID-19-Pandemie das tägliche Probenaufkommen nahezu verzehnfacht hat. Zwölf Wissenschaftliche Mitarbeitende, 34 MTLA und Technische Mitarbeitende sowie drei studentische Hilfskräfte arbeiten mittlerweile in der Molekulardiagnostik.

Für Edelman besteht der Job neben der Koordination der molekularbiologischen Virusdiagnostik daher inzwischen hauptsächlich in der Organisation der personellen und gerätetechnischen Voraussetzungen sowie der Gestaltung flexibler Workflows in Abhängigkeit von sich ändernden Testanforderungen und verfügbaren Ressourcen.

Die sehr intensive gemeinsame Arbeit und die täglich neuen Herausforderungen haben das Team in der Molekulardiagnostik vor allem im vergangenen Jahr stark zusammenwachsen lassen.



## 3.11 Plattform Infektionsserologie

Die Infektionsserologie von Labor Berlin ist als Plattform organisiert: Sie führt Diagnostik im Auftrag der Fachbereiche Virologie und Mikrobiologie & Hygiene durch. Es geht um die Diagnose von Infektionen, die durch Viren wie zum Beispiel das Masernvirus und SARS-CoV-2 oder durch Bakterien wie etwa Borrelien und Syphilis-Erreger verursacht werden.



Im Gegensatz zum mikrobiologischen Labor oder zur Molekulardiagnostik, die Erreger mittels Kultur oder Nachweis ihrer genetischen Bestandteile direkt identifizieren, weist die Infektionsserologie die Infektionen indirekt nach. Dafür wird das Blut der Patienten auf Antikörper gegen den vermuteten Erreger hin untersucht. Finden sich diese, so lässt das darauf schließen, dass der oder die Betroffene eine Infektion durchgemacht oder in der Vergangenheit durchgemacht hat. Manchmal suchen die MTLA auch im Serum, im Urin, in Sekreten der Atemwege oder in der Nervenflüssigkeit nach Bausteinen des Erregers. Dazu wenden sie verschiedene Verfahren an. Alle basieren auf dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Erkennung.

### Ein Großteil läuft automatisch

Für viele dieser Tests gibt es inzwischen automatisierte Analysensysteme. Die Mitarbeitenden bereiten die Proben manuell vor und stellen diese in die Analysensysteme. Der Rest läuft automatisch. Die Geräte sind mit der Labor-EDV verbunden, bekommen den Analyseauftrag eingespielt und senden nach der Messung die Ergebnisse zurück in die Labor-EDV.

„Wenn Proben und Geräte gut vorbereitet sind, besteht im Anschluss unsere Arbeit vor allem darin zu überprüfen, ob das Gerät einwandfrei funktioniert hat und die Ergebnisse plausibel sind“, sagt Laborärztin Dr. Bettina Eberspächer, Leiterin der Plattform Infektionsserologie. Einige spezielle Verfahren erfolgen nach wie vor per Hand, zum Beispiel sogenannte TPPA- und RPR-Tests in der Syphilis-Diagnostik. Sie können Auskunft über den Erfolg einer Behandlung geben.

### Ratgeber für die Klinikärztinnen und -ärzte

Die Interpretation serologischer Befunde erfordert viel Detailwissen und Erfahrung. Wie Antikörper reagieren, hängt nicht nur vom Erreger selbst und den verschiedenen von ihm verursachten Krankheitsbildern ab. Auch Alter, Vorerkrankungen und Abwehrlage des Immunsystems spielen eine Rolle.

Darüber hinaus müssen der Zeitpunkt der Probenabnahme und die Besonderheiten des angewendeten Tests berücksichtigt werden. Die Ärztinnen und Ärzte der Infektionsserologie geben deshalb in einem Kommentar Hilfestellung für die Interpretation des Befundes durch die Kolleginnen und Kollegen in der Klinik. Häufig rufen diese für weiteren Rat an, um die Untersuchungsergebnisse noch besser einordnen zu können.

### Auszubildende erleben hier seltene Fälle

Die Plattform Infektionsserologie ist kleiner als die Plattform Molekulardiagnostik. Neben Eberspächer als Fachärztin arbeiten hier noch sieben MTLA. Vertreten wird Eberspächer von Kolleginnen oder Kollegen aus den Fachbereichen Virologie und Mikrobiologie. Zu ihren Aufgaben gehört auch, Ärztinnen und Ärzte in der Weiterbildung zu betreuen, wenn sie hier im Rahmen ihrer Rotation durch die Fachbereiche mehrere Monate eingesetzt werden.



» Wenn Proben und Geräte gut vorbereitet sind, besteht im Anschluss unsere Arbeit vor allem darin zu überprüfen, ob das Gerät einwandfrei funktioniert hat und die Ergebnisse plausibel sind. «

**Dr. Bettina Eberspächer**  
Leiterin der Plattform Infektionsserologie

„Der Abschnitt in der Infektionsserologie ist für sie besonders vielfältig und spannend, denn bei Labor Berlin erleben sie durch die Anbindung an Charité und Vivantes ein breites Spektrum an Fällen.“ Eberspächer selbst wurde an einer kleineren Universitätsklinik ausgebildet und hatte dort nicht die Chance, so viele komplexe Fälle zu erleben.

„Zum Beispiel diagnostizieren wir hier häufiger mal eine Leptospirose. Das ist eine in Deutschland seltene, von Nagern übertragene bakterielle Infektion. Oder wir haben es mit einer erneuten Infektion mit Syphilis zu tun. Die erneute Immunantwort auf den Erreger überlagert dann die Residuen einer vergangenen Infektion. Das führt zu besonders schwer zu interpretierenden Antikörperkonstellationen. Solche Fälle sieht man in anderen Laboren äußerst selten.“