



Walter F. Riesen<sup>1</sup>

# Bedeutung der Forschung in der klinischen Chemie

**Die klinische Chemie dient vor allem der Diagnose von Krankheiten und deren Prävention durch Screening auf verschiedene Risikofaktoren und dem Monitoring von therapeutischen Interventionen. Die Forschung in der klinischen Chemie konzentriert sich auf die Verbesserung der Methodik, auf neue Diagnoseverfahren und die Bewältigung grosser Probenaufkommen durch Beschleunigung der Analytik.**

## Von der Pipette zu vollautomatisierten Strassen

Der hauptsächlichliche Fokus der klinischen Chemie liegt in der Routineanalytik; hier fanden in den letzten Jahrzehnten bahnbrechende Entwicklungen statt. Wurde in den 1970er Jahren noch mit Pipette und Stoppuhr und beachtlichen Volumina gearbeitet, erfolgt der Hauptanteil der klinisch-chemischen Analysen heute vollautomatisch von der Zentrifugation bis zur Aufbewahrung im Kühlschrank über die entsprechenden Automaten, die in automatisierte Strassen eingebettet sind. Das Probevolumen bewegt sich im unteren Milliliterbereich, die einzelnen Tests benötigen nur noch einige Mikroliter. Während früher die Enzymologie einen bedeutenden Anteil der klinisch-chemischen Methodologie ausmachte, werden heute vor allem immunologische und massenspektrometrische Verfahren (GC/MS, LC/MS und NMR-Spektroskopie) eingesetzt. Das Hauptaugenmerk des Fortschritts in der klinischen Chemie liegt auf der Geschwindigkeit in der Routinediagnostik, der effizienten Bewältigung grosser Probenaufkommen und weniger auf dem Gebiet der Forschung. Und doch sind die Forschungsbeiträge der klinischen Chemie in der klinischen Medizin nicht wegzudenken. Ähnlich wie die Forschung in der klinischen Medizin ist die klinisch-chemische Forschung abhängig von der biomedizinischen Grundlagenforschung. Die Forschung in der klinischen Chemie selbst beruht auf der Anwendung neuer Technologien und naturwissen-

schaftlicher Methodik als Hilfsmittel der klinischen Medizin.

## Anwendungsgebiete klinischer Forschung

Klinische Forschung lässt sich in Diagnostik und Therapie unterteilen. In beiden Fällen kann die klinische Chemie wertvolle Resultate liefern, wobei die Diagnostik natürlich im Vordergrund steht. Dabei geht es vorwiegend um die Untersuchung von Stoffwechselanomalien und von pathologischen Stoffwechselprodukten infolge von Krankheiten. Nachfolgend einige Beispiele für die Rolle der klinisch-chemischen Forschung in der Medizin.

## Vereinfachung der klinisch-chemischen Analytik mit Biosensoren

Ein Beispiel für die Forschung in der klinischen Chemie ist die Einführung von Biosensoren. Die klassische In-vitro-Diagnostik erfordert zentralisierte Labortätigkeiten und grosse, leistungsfähige Geräte, die oft der geforderten Geschwindigkeit nicht genügen. Die schnelle Diagnose von Krankheiten im Anfangsstadium ist aber entscheidend für effektive klinische Ergebnisse. In den letzten Jahren wurden zahlreiche elektrochemische Biosensoren entwickelt und zum Nachweis verschiedener Krankheiten, die auf spezifischen Biomarkern basieren, vorgeschlagen. Diese Methodik zeichnet sich durch hohe Empfindlichkeit, Selektivität, niedrige Kosten und eine schnelle Reaktion aus.

## Prävention kardiovaskulärer Krankheiten: Lipide als wichtiger Risikofaktor

Bereits im vorletzten Jahrhundert stellte der Pathologe Rudolf Virchow

anhand von Untersuchungen zur Verdickung der Koronararterien die Entzündungs- und Cholesterinhypothese auf. Der russische Pathologe Nikolai Nikolaiewitsch Anitschkow bestätigte die Bedeutung von Cholesterin in der Pathogenese der Atherosklerose durch Experimente an Kaninchen [1,2]. Seine Resultate wurden in zahlreichen klinischen und experimentellen Studien wie z.B. der Framingham-Studie, einer epidemiologischen Untersuchung an Einwohnern des Ortes Framingham, einer Vorstadt von Boston bestätigt [3,4]. Die ersten Wissenschaftler, die sich mit der Pathogenese der Atherosklerose und der koronaren Herzkrankheit befassten, waren also die Pathologen. Die klinische Chemie kam mit der Unterscheidung der Lipoproteinklassen und ihrer Bedeutung als kardiovaskuläre Risikofaktoren ins Spiel. Dabei wurde die umständliche Ultrazentrifugation zur Bestimmung von LDL- und HDL-Cholesterin über Präzipitationsmethoden bis zur direkten Bestimmung, wie sie heute Anwendung findet, im Rahmen klinisch-chemischer Forschungsarbeit weiterentwickelt. Heute zählen die Lipoproteinanalysen zu den wichtigsten Analysen des klinischen Labors im Hinblick auf die kardiovaskuläre Prävention.

## Biomarker als wichtiges Instrument in der Diagnose des akuten Koronarsyndroms und der Herzinsuffizienz

Ein weiteres Beispiel zur Bedeutung der Forschung in der klinischen Chemie ist die Abklärung des Herzinfarkts mithilfe der kardialen Troponine. Hier hat die Zusammenarbeit der Kardio-

<sup>1</sup> Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen, Hintergasse 65, 8253 Diessenhofen



logen mit der klinischen Chemie zu einem Abklärungsmodus geführt, der auch Eingang in die Guidelines zur Diagnose des Herzinfarkts gefunden und die Herzinfarktdiagnostik revolutioniert hat. Dabei spielten ohne Zweifel die Kardiologen die entscheidende Rolle, aber ohne die Zusammenarbeit mit dem klinisch-chemischen Labor wären auch hier die bahnbrechenden Erfolge nicht möglich gewesen. Heute kann mit dem 0/1-Stunden-Algorithmus der Forschergruppe um Prof. Christian Müller vom Basler Universitätsspital ein Herzinfarkt auf sichere Art ausgeschlossen und der Patient ohne Risiko nach Hause entlassen werden, oder kann er bei positivem Befund frühzeitig behandelt werden [5]. Die Herzinsuffizienz wurde über Jahre durch klinische Kriterien in verschiedene Stadien eingeteilt. Durch die Einführung der Bestimmung der natriuretischen Peptide, vor allem BNP und NT-proBNP, ist heute eine einfachere und genauere Diagnose der Herzinsuffizienz möglich. Die Bestimmung der natriuretischen Peptide wurde im klinisch-chemischen Labor in Zusam-

menarbeit mit der Industrie und der Kardiologie verfeinert.

### **Fortschritte in Diagnose und Therapieoptimierung durch Metabolomics**

Als Metabolomics wird die systematische Identifizierung und Quantifizierung der niedermolekularen Stoffwechselprodukte (des Metaboloms) eines biologischen Systems (Zelle, Gewebe, Organ, biologische Flüssigkeit oder Organismus) zu einem bestimmten Zeitpunkt bezeichnet. Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie sind die Techniken, die am häufigsten für die Metabolomprofilierung verwendet werden.

Mit der Metabolomanalyse kann ein vertieftes pathophysiologisches Verständnis von Stoffwechselveränderungen bei unterschiedlichsten Erkrankungen gewonnen werden, und damit verbunden sind eine Weiterentwicklung der Diagnostik und die Optimierung der Therapie möglich.

Zum Beispiel wurde beobachtet, dass die Plasmaausgangsniveaus von Xanthin-2-Hydroxyvaleriansäure, Bern-

## L'importance de la recherche en chimie clinique

- La chimie clinique sert avant tout au diagnostic des maladies et à leur prévention par le dépistage de divers facteurs de risque et le suivi des mesures thérapeutiques.
- La recherche en chimie clinique se concentre sur l'amélioration de la méthodologie, sur les nouveaux procédés de diagnostic et sur la maîtrise des grands volumes d'échantillons en accélérant l'analyse.
- Si la médecine clinique est pourvoyeuse de patients et, la plupart du temps, de sujets de projets de recherche, ce sont souvent les laboratoires cliniques qui effectuent les analyses, notamment les laboratoires de chimie clinique. Les anomalies métaboliques représentent donc un thème important.

steinsäure, Stearinsäure und Fructose vor der Simvastatinbehandlung zuverlässig eine gute oder schlechte Antwort bei der Reduktion des LDL-Cholesterins vorhersagen [6]. Metabolomics eignet sich also in der Vorhersage, ob ein Patient auf ein Arzneimittel anspricht, und zusätzlich als eine semi-quantitative Prognose des Krankheitsverlaufs.

Korrespondenz:  
wf.riesen@bluewin.ch

Die Forschung von Andreas Huber reflektiert in hervorragender Weise die Vielfalt der Forschung in der klinischen Chemie und ihre enge Beziehung zur klinischen Medizin. Dabei sei nur auf einige seiner Beiträge hingewiesen, so z.B. «Asymmetrisches Dimethylarginin und Langzeitoutcome bei Patienten mit akuten Exazerbationen bei COPD», «Biomarker kombiniert mit klinischer Information zur frühen und genauen Risikostratifizierung in der Notfallaufnahme», «Procalcitonin und Mortalitätsvorhersage in der Notfallaufnahme». Ebenso zu nennen sind die Studien mit Procalcitonin, Copeptin bei nicht traumatischem Kopfweh im Notfall, midregionales Proadrenomedullin und Risikostratifizierung, «Prostata-spezifisches Antigen und seine Bedeutung, Hyponatriämie und Langzeitoutcome,  $\beta$ -Trace zur Diagnose der Liquorfistel, Trimethylamin-N-Oxid und «Tödliches Outcome bei ambulant erworbener Pneumonie, Vitamin-D-Defizienz und Prädiktion des Outcomes bei hospitalisierten Patienten, Point-of-care-Glucose-Bestimmung, Bestimmung von Amyloid- $\beta$  im Liquor und viele weitere.

Neben seinen Höhenflügen in der Forschung hat Andreas Huber auch klinisch-chemische Höhenflüge im eigentlichen Sinne des Wortes gemacht durch seine aktive Teilnahme an wissenschaftlichen Expeditionen im Himalajagebiet, aus denen wichtige Beiträge zur Physiologie hervorgingen.

### Literatur

- 1 Anitschkov NN. A history of experimentation on arterial atherosclerosis in animals. In: H.T. Blumenthal, ed., Cowdry's Atherosclerosis. A Survey of the Problem. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1933, pp. 21–44.
- 2 Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by N. Anitschkow and S. Chalataw, translated by Mary Z. Pellas, 1913. Arteriosclerosis. 1983;3:178–82.
- 3 Kannel WB et al. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. Am J Cardiol. 1976 Jul;38(1):46–51.
- 4 Tsao CW et al. Relations of long term and contemporary lipid levels and genetic lipid scores with coronary artery calcium in the Framingham Heart Study. JACC. 2012;60:2364–71.
- 5 Reichlin T et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. Arch Intern Med. 2012;172:1211–1218.
- 6 Trupp M et al. Metabolomics Reveals Amino Acids Contribute to Variation in Response to Simvastatin Treatment. PLoS One. 2012;7(7): e38386