



Darstellung der Institute in Baden-Württemberg - Hessen

RI

Prof. Dr. H. Schrezenmeier*¹, Prof. Dr. H. Klüter*², Dr. E. Richter*³

Der Blutspendedienst Baden-Württemberg wurde im Januar 1956 als gemeinnützige GmbH von den DRK-Landesverbänden Baden-Württemberg und Südbaden gegründet. Als erstes nahm das Institut in Baden-Baden seine Arbeit auf. Im Jahre 1965 beschloss der Gründungsausschuss der Universität Ulm, auf die Errichtung einer hochschuleigenen regionalen Blutspendezentrale zu verzichten. Stattdessen sollte eine zweite überregionale Blutspendezentrale in Ulm die Versorgung von Ostwürttemberg übernehmen und an die neu gegründete Medizinisch-Naturwissenschaftliche Hochschule angebunden werden. 1971 wurde dann das Institut Ulm auf dem Oberen Eselsberg in

Ulm in Betrieb genommen. Als drittes Institut des DRK-Blutspendedienstes in Baden-Württemberg kam 1989 schließlich das Institut in Mannheim hinzu, welches ebenso wie das Ulmer Institut an die zuständige Universität und seine Universitätsklinik angebunden und mit einer Professur ausgestattet ist.

In Ulm führte die intensive Zusammenarbeit zwischen dem Institut und dem Universitätsklinikum Ulm, die sich in der ganzen Breite transfusionsmedizinischer Versorgung von den Blutpräparaten bis hin zu anwendungsbezogenen Laboruntersuchungen und gemeinsamen Entwicklungs- und Forschungsprojekten zeigte, im Jahre 2001 zur Gründung des Instituts für

Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm (IKT Ulm), welches ein Gemeinschaftsunternehmen des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg - Hessen und des Universitätsklinikums Ulm ist.

¹ Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm, gGmbH

² Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH

³ Institut Baden-Baden, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen gGmbH

Das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm (IKT Ulm)



Institut Ulm/Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm (IKT Ulm)

In Ulm wird die gesamte transfusionsmedizinische Versorgung des Universitätsklinikums Ulm und von über 130 Krankenhäusern in der Region durch das IKT Ulm wahrgenommen. Neben den Versorgungsaufgaben für die Region stellt die Forschung am Ulmer Institut durch die enge Verzahnung mit der Abteilung Transfusionsmedizin der Universität Ulm traditionell einen Schwerpunkt dar. Die Forschungsaktivitäten umfassen u. a. Stammzelltransplantation und experimentelle Zelltherapie, die molekulare Genetik von Blutgruppen- und HLA-Antigenstrukturen sowie die molekularbiologische Analyse und Gentherapie angeborener Immundefektsyndrome. Der Leiter des IKT

Ulm ist gleichzeitig Lehrstuhlinhaber und Leiter der Abteilung Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm.

Die nachfolgende Darstellung beschreibt einige ausgewählte Bereiche ausführlicher. Eine Gesamtübersicht über die im IKT Ulm durchgeführten Laborleistungen und Ansprechpartner kann dem „Leistungsspektrum Labordiagnostik“ entnommen werden, welches kostenlos über das IKT Ulm bezogen werden kann (07 31 - 1 50 - 0).



Baden-Württemberg - Hessen

REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++ REGIO-NEWS ++

R2

Ausgabe 2
2004
hämotherapie

Das Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim

Das Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie (ITI) Mannheim versorgt das Universitätsklinikum Mannheim in allen transfusionsmedizinischen Belangen sowie über 25 Krankenhäuser im Norden Baden-Württembergs und im Rhein-Neckar-Raum mit Blutprodukten. Neben der Verwaltung einer regionalen Knochenmark-Spenderdatei gehört auch die bundesweit zweitgrößte Nabelschnurblutbank dem Institut an. Innerhalb des Blutspendedienstes sind in Mannheim die Thrombozyten- und Granulozyten-Immundiagnostik sowie die Qualitätskontrollabteilung angesiedelt. Der ärztliche Leiter des ITI hat eine

C4-Professur für Transfusionsmedizin und Immunologie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg inne, so dass in den vergangenen Jahren eine Reihe neuer Forschungsschwerpunkte in Mannheim etabliert werden konnte. Diese umfassen u. a. die Zell- und Immuntherapie mittels Blutstammzellen aus Nabelschnurblut und dendritischen Zellen, die Thrombozytenimmunologie und die Inaktivierung von viralen und bakteriellen Pathogenen in Blutprodukten.

Weitere Info unter www.ma.uni-heidelberg.de/inst/iti



Layoutbild

Institut Mannheim ^

Das Institut Baden-Baden



Institut Baden-Baden ^

Das Institut Baden-Baden des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg - Hessen versorgt 130 Krankenhäuser der Region Mittel- und Südbaden mit Blut und Blutprodukten und der erforderlichen transfusionsmedizinischen Labordiagnostik. Eine Übersicht über die im Institut Baden-Baden durchgeführten Laboruntersuchungen gibt der Labor-Leistungskatalog, welcher unter 07221-214-302 erhältlich ist.

Das Institut ist auch Sitz der Hauptverwaltung des DRK-Blutspendedienstes für Baden-Württemberg - Hessen.

Die ausschließlich anwendungsorientierten Forschungsprojekte betreffen die Optimierung der Herstellung von Blutkomponenten und die Untersuchung immunhämatologischer Fragestellungen.

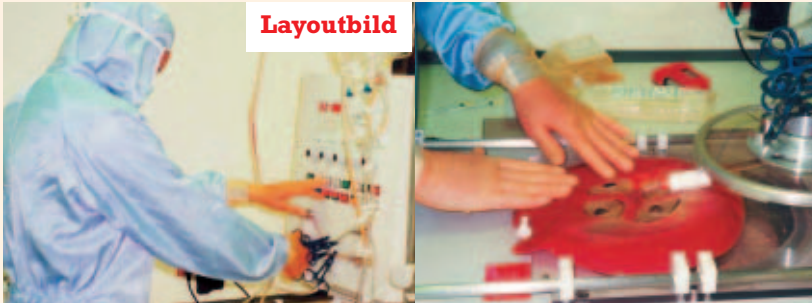
Die Institute engagieren sich darüber hinaus in Fort- und Weiterbildung. In Zusammenarbeit mit den zuständigen Bezirksärztekammern werden zertifizierte Fortbildungen zur Erlangung der Qualifikation zum Transfusionsverantwortlichen/-beauftragten für Ärztinnen und Ärzte, die Blutpräparate anwenden, gemäß den Vorgaben der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) durchgeführt. Informationen zu aktuellen Fragen und neuen Entwicklungen in der Transfusionsmedizin werden in regional eingerichteten Arbeitskreisen für Hämotherapie ausgetauscht.

Im Folgenden werden einige spezifische Schwerpunkte der einzelnen Standorte dargestellt.



R4

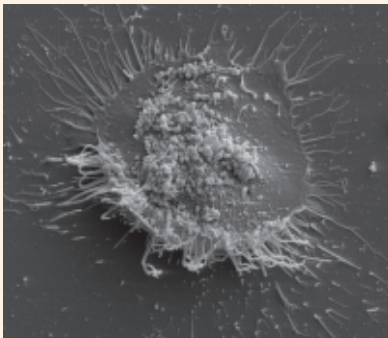
Ausgabe 2
2004
hämotherapie



Layoutbild

Präparationsschritte im GMP-Reinraumlabor zur Herstellung aufgereinigter Stammzell- bzw. Immun-Therapeutika (links und rechts), (IKT Ulm)

res Blut und seit kurzem auch Nabelschnurblut (synonym: Plazentarestblut) von verwandten und unverwandten Spendern klinische Anwendung. Als einer der Schwerpunkte des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim wurde daher seit 1996 eine öffentliche Nabelschnurblut-Bank für die allgemeine Patientenversorgung aufgebaut. Seitdem entstand mit augenblicklich etwa 2.000 eingelagerten



fremd-allogenen Nabelschnurblut-Transplantaten eine der größten europäischen Einrichtungen dieser Art und die zweitgrößte Bank in Deutschland. Im Institut wurden in den letzten Jahren wesentliche wissenschaftliche Grundlagen erarbeitet, um die Sammlung und Aufarbeitung von Nabelschnurblut so sicher und effizient wie möglich zu gestalten. Daneben wurde durch die Erlangung der arzneimittelrechtlichen Zulassung für diese Präparate die Voraussetzung dafür geschaffen, dass Nabelschnurblut-Stammzellen auch klinisch eingesetzt werden können. So wurden bislang weltweit 12 Patienten mit Nabelschnurblut-Transplantaten aus Mannheim erfolgreich behandelt. An dem Projekt sind neben dem Institut für

Transfusionsmedizin und Immunologie noch vier Geburtskliniken in Baden-Württemberg und Hessen beteiligt, um die Spenden von Plazentarestblut zu sammeln. Zur Sammlung wird die Nabelvene der noch ungeborenen Plazenta mit einem speziellen Blutbeutel-Sammelsystem für Nabelschnurblut punktiert. Das Plazentarestblut wird dabei im Sammelbeutel aufgefangen und antikoaguliert. Durch die Entnahme von Nabelschnurblut aus der noch nicht geborenen Plazenta wird der Ablauf der Geburt nicht beeinflusst. Die sachgerechte Aufarbeitung und Langzeitlagerung in Flüssigstickstoff wird im Institut in Mannheim durchgeführt. Die Transplantation von allogenen Plazentarestblut steht vor allem in Deutschland noch am Anfang der Entwicklung. Dennoch wird bereits intensiv an einer Erweiterung des klinischen Einsatzes von Nabelschnurblut gearbeitet. Zur möglichen Verwendung von expandierten Stammzellen oder gar mesenchymalen Stammzellen aus Nabelschnurblut lassen sich gegenwärtig jedoch noch keine abschließenden Aussagen auf dem Boden gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse machen.

◀ Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer dendritischen Zelle

Spenderabteilung

Im Jahr 2003 wurden in den Spenderabteilungen der Institute und bei fast 2.300 Blutspendeaktionen, welche von den Instituten Baden-Baden, Mannheim und Ulm ausgehend durchgeführt wurden, etwa 476.000 Vollblutspenden entgegengenommen. In Zusammenarbeit mit den Krankenhäusern im Versorgungsbereich wird auch Eigenblut entnommen, untersucht, aufgearbeitet und

für die Patienten bereitgestellt, wobei auch moderne Aphereseverfahren eingesetzt werden. In den Zytapherese-Abteilungen des IKT Ulm und des ITI Mannheim werden auch spezielle Präparate wie Thrombozytenkonzentrate von HLA- oder HPA-kompatiblen Spendern, Granulozytenkonzentrate oder Lymphozytenpräparate für Immuntherapie gewonnen.

Im Institut Baden-Baden hat sich aus der Gelbfieberimpfstelle eine Reisemedizinische Beratungs- und Impfstelle entwickelt. Jährlich wird mit der Reisen und Gesundheit GmbH für die Ärztinnen und Ärzte der Region ein Tag der Reisemedizin organisiert.

Blutgruppenserologie und Immunhämatologie



Abklärung einer Patientenprobe im Referenzlabor Baden-Baden

Die Abteilungen Blutgruppenserologie und Immunhämatologie des IKT Ulm und des ITI Mannheim gliedern sich in die Aufgabenbereiche:

- › Immunhämatologisches Referenzlabor
- › Blutgruppenserologisches Labor und Blutpräparate-Ausgabe für das Universitätsklinikum Ulm/Universitätsklinikum Mannheim
- › Molekulare Diagnostik von Blutgruppen.

In den Referenzlabors der drei Institute werden über 12.000 Einsendungen pro Jahr bearbeitet. Diese werden aus den versorgten Krankenhäusern im jeweiligen Einzugsgebiet eingeschickt, wenn besondere Untersuchungen erforderlich sind, welche im Krankenhauslabor nicht durchgeführt werden.

Molekulare Diagnostik von Blutgruppen

Im Bereich Molekulare Diagnostik von Blutgruppen im IKT Ulm werden Einsendungen von Laborärzten und Krankenhäusern aus dem ganzen Bundesgebiet, aber auch aus internationalen Einrichtungen mit modernsten, zum Teil selbst entwickelten und patentierten genetischen Methoden untersucht.

Das Blutgruppenserologische Labor des IKT Ulm und des ITI Mannheim erbringt die vollständige blutgruppenserologische Versorgung aller Patienten des Universitätsklinikums Ulm und des Universitätsklinikums Mannheim. Jährlich werden in diesen Labors ca. 110.000 Verträglichkeitsproben durchgeführt, um eine sichere Übertragung von roten Blutkörperchen auf die Patienten zu erreichen.

In den Labors stehen alle modernen Techniken zur Verfügung. Im IKT Ulm und ITI Mannheim besteht auch die Möglichkeit molekularer Diagnostik. Dies ermöglicht die sichere Versorgung der Patienten in der Region mit Blutprodukten, auch wenn besondere blutgruppenserologische Anforderungen zu lösen sind.



Die sachgerechte Lagerung und patientenbezogene Ausgabe der verschiedenen Blutprodukte trägt zur Sicherheit der Versorgung bei.

Die blutgruppenserologischen Untersuchungen der Vollblutspender erfolgt für alle baden-württembergischen Institute seit Oktober 2003 in Baden-Baden.

In der Blutpräparate-Ausgabe werden die verschiedenen Blutprodukte, wie rote Blutkörperchen, Blutplättchen oder Blutplasma, für die Patienten gelagert und bei Bedarf an die Operationssäle und an alle Stationen der Universitätsklinik Ulm und Mannheim ausgeliefert.

Viele blutgruppenserologische Untersuchungen erfassen die Verklumpung von roten Blutkörperchen im Reagenzglas.



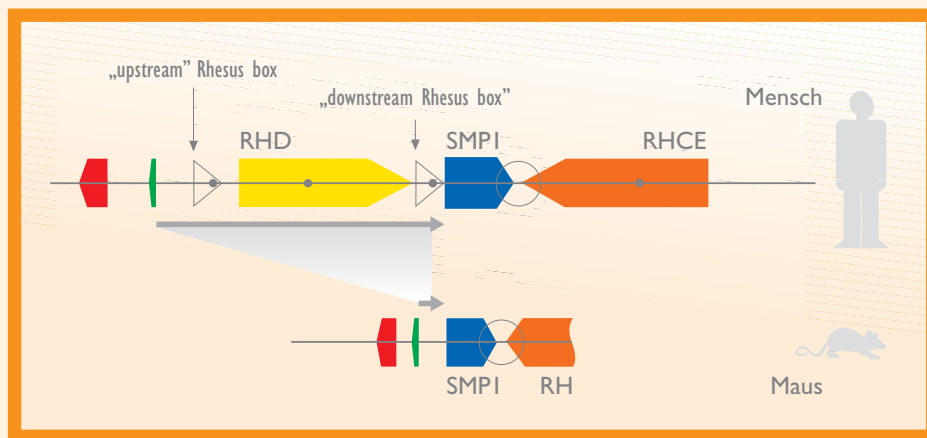
In den letzten Jahren lag ein Schwerpunkt auf der Entwicklung von molekularen Methoden zur Blutgruppen-Bestimmung. Durch Grundlagenarbeiten zu den Blutgruppen-Genen und Rhesus-Antigenen konnten genetische Methoden zur Diagnostik entwickelt werden, die international Anwendung

finden. Es bestehen umfangreiche internationale wissenschaftliche Kooperationen. Im Labor arbeiten regelmäßig internationale Gastwissenschaftler und Doktoranden.



R6

Laborautomat zur Untersuchung der Blutgruppen
(Institut Baden-Baden) ✓



Die Struktur der menschlichen Erbanlage für die beiden Rhesus-Gene wurde geklärt. Es zeigte sich, dass das menschliche Gen für den Rhesusfaktor D durch eine Verdoppelung des ursprünglichen, hier in der Maus gezeigt, RH-Gens entstanden ist. Die Einsichten in die Struktur des Rhesus-Locus ermöglichte die Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren. (IKT Ulm, W.A.Flegel, F.F.Wagner; für weitere Details siehe www.uni-ulm.de/~wflgel/RH/)

Transplantationsimmunologie

Am IKT Ulm und ITI Mannheim werden in den Transplantationsimmunologischen Abteilungen HLA-Merkmale vor Bluttransfusion, vor Organ-, Knochenmark- und Blut- oder Nabelschnur Stammzell-Transplantation ebenso bestimmt wie im Rahmen von Krankheitsassoziationen. Dabei steht eine Palette moderner Methoden zur Verfügung, die von serologischen Analysen bis hin zur DNA-Sequenzierung reicht und alle nachgefragten Stufen der Auflösungs Genauigkeit abdeckt. Darüber hinaus wird auf serologischer Basis das Vorliegen von Antikörpern gegen HLA-Antigene vor und nach Transplantation oder Transfusion bestimmt, um so die

Verträglichkeit und den Erfolg einer zellulären Therapie zu sichern.

Aus den *Knochenmark-/Stammzell-Fremdsponder-Dateien* an den baden-württembergischen Instituten mit etwa 29.000 registrierten freiwilligen Spendern sind allein im Jahr 2003 etwa 50 Stammzellspender sowohl für deutsche als auch für ausländische Patienten rekrutiert worden.

Im Rahmen der *Chimärismusanalyse* wird am IKT Ulm bei Knochenmark- und Stammzelltransplantationen mit molekularbiologischen Methoden analysiert, ob und in welchem Ausmaß das Trans-

plantat angenommen wurde und ob für den Erhalt des Transplantates eine zusätzliche Therapie erforderlich ist.

Abstammungsgutachten werden auf gerichtliche Verfügungen oder auf private Beauftragung hin sowohl mit serologischen als auch mit modernen molekularbiologischen Methoden (dem sogenannten genetischen Fingerabdruck, STR-Analysen) durchgeführt.

Die *Suche* nach passenden *Fremdspondern* für zahlreiche Transplantationskliniken in ganz Deutschland.

Infektionserologie und direkte Virustestung

Seit Oktober 2003 erfolgen alle infektionserologischen Untersuchungen der Blutspenden der Institute aus Baden-Württemberg im Institut Baden-Baden. Dies sind jährlich etwa 37.000 Blutspen-

den von Erst- und 440.000 von Mehrfachspendern aus den Instituten in Baden-Baden, Mannheim und Ulm. Untersucht werden Antikörper gegen Hepatitis C, HIV (AIDS), Lues (Syphilis),

das Hepatitis-B-Antigen und ein Leberenzym (GPT). Eine bestimmte Anzahl von Blutspenden wird zusätzlich auf Antikörper gegen das Cytomegalievirus (CMV) untersucht. Diese Blutspen-



R8

Ausgabe 2
2004
hämotherapie

defekten eine pränatale Diagnostik durchgeführt werden. Die Kinder mit Immundefekt können zum Teil durch eine Stammzelltransplantation geheilt werden. Der Idealfall der Therapie ist jedoch eine erfolgreiche Gentherapie.

Im IKT Ulm wird an Modellmethoden gearbeitet, mit welchen in Zukunft eventuell die bei den Immundefekt-Kindern veränderten Gene exakt korrigiert werden können.

Thrombozyten- und Granulozytenimmunologie

Im Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie (ITI) Mannheim ist die Thrombozyten- und Granulozyten-Immundiagnostik des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg - Hessen zentralisiert. Mit speziellen Methoden werden hier Untersuchungen zum Nachweis thrombozytärer und granulozytärer Allo- und Autoantikörper durchgeführt. Moderne Techniken der Durchflusszytometrie erlauben den empfindlichen Nachweis von Plättchenassoziierten Immunglobulinen auf den Patiententhrombozyten, von Plättchenbindenden

Immunglobulinen im Ansatz von Patientenserum gegen ausgewählte Spenderthrombozyten sowie von HLA-Antikörpern (Flow-PRA). Eine weitere Identifizierung dieser Antikörper wird in anschließenden spezifischen Tests (MAIPA bzw. MAIGA) durchgeführt, in denen die Glykoprotein-Spezifität der Antikörper nachgewiesen wird. Molekularbiologische Methoden zur Typisierung von HLA, HPA (human platelet antigen) und granulozytären Polymorphismen komplettieren die Antikörperdiagnostik.

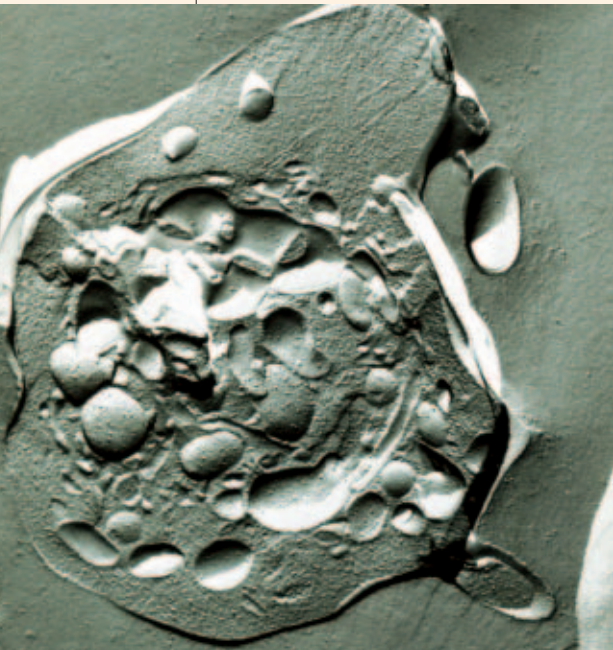
mann und dem Bernard-Soulier-Syndrom sowie die Abklärung bei Verdacht auf Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II.

Aus dem diagnostischen Schwerpunkt rekrutieren sich auch spezifische Forschungsaktivitäten und Aktivitäten in der Herstellung individueller zellulärer Blutprodukte. So steht für die schnelle Behandlung einer NAIT stets ein HPA-1a/5b-negatives Thrombozytenpräparat bereit, das in 98% aller Fälle eine kompatible Versorgung des Neugeborenen gewährleistet.

Die Indikationsliste dieser Untersuchungen umfasst Autoimmunthrombozytopenien und Autoimmungranulozytopenien, immunologische Refraktärzustände auf die Behandlung mit Thrombozytenpräparaten durch Alloimmunisierung, die Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT) und Autoimmunthrombozytopenie (NAITP), sowie den Nachweis von granulozytären Alloantikörpern im Rahmen von Granulozytentransfusionen oder der transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz (TRALI).

In einer europaweiten Kooperation wird in einer von der EU geförderten Studie die Thrombozytendiagnostik standardisiert und laufend verbessert. Hinzu kommen große Anstrengungen bei der Identifizierung neuer relevanter Alloantigene auf Thrombozyten, die insbesondere bei der Pathogenese unentdeckter NAIT-Fälle bedeutsam sein können. Des weiteren erstrecken sich die Forschungsaktivitäten auf die Rolle von Thrombozyten außerhalb ihrer Funktion in der Gerinnungsbildung, wie etwa in der Pathogenese der Atherosklerose und der Wundheilung.

Weitere thrombozyten-immunologische Untersuchungen umfassen die Bestimmung von Glykoproteinexpressionen im Rahmen von Morbus Glanz-



Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Blutplättchens ^