

# Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einführung in Immunoassays</b> .....  | <b>1</b>  |
|          | Arnold Maria Raem, Claudia Goldman, Fabio Rizzo, Uwe Schedler,<br>Fridtjof Lechhart und Enrico Pelz      |           |
| 1.1      | Biologische Grundlagen der Immunoassays .....  | 2         |
| 1.2      | Die adaptive Immunabwehr .....   | 4         |
| 1.3      | Struktur und biologische Funktion der Antikörper .....   | 6         |
| 1.4      | Antikörper in der Analytik .....   | 8         |
| 1.5      | Immunoassays – die Qual der Wahl .....   | 11        |
| <b>2</b> | <b>Antikörper</b> .....  | <b>21</b> |
|          | Rudolf Gruber  |           |
| 2.1      | Struktur und Funktion .....  | 22        |
| 2.2      | Affinität, Avidität und KD-Wert .....  | 32        |
| 2.3      | Immunisierung .....  | 34        |
| 2.4      | Monoklonale Antikörper .....   | 37        |
| 2.5      | Humane monoklonale Antikörper, rekombinante, gentechnisch<br>hergestellte Antikörper und Varianten ..... | 39        |
| 2.6      | Produktion .....   | 42        |
| 2.7      | Aufreinigung/Extraktion .....  | 44        |
| 2.8      | Konjugation .....  | 48        |
| 2.9      | Ende gut, Alles gut .....  | 51        |
|          | Weiterführende Literatur .....   | 51        |
| <b>3</b> | <b>ELISA/EIA/FIA</b> .....   | <b>53</b> |
|          | Göran Key  |           |
| 3.1      | Historisches .....   | 53        |
| 3.2      | ELISA-Systeme .....  | 54        |
| 3.3      | Bindung an die Oberfläche .....  | 56        |
| 3.4      | Kopplung des Markerenzym/Signalverstärkung .....   | 58        |
| 3.5      | Einsatz von Antikörperfragmenten .....   | 59        |
| 3.6      | Etablierung und Durchführung von ELISAs .....  | 59        |

---

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 3.7      | Fluoreszenzimmunoassay. ....   | 68         |
| 3.8      | Rezepte. ....  | 69         |
|          | Weiterführende Literatur. ....   | 70         |
| <b>4</b> | <b>Probenvorbereitung für Immunoassays</b> .....   | <b>73</b>  |
|          | Verena Blättel-Born und Peter Sander   |            |
| 4.1      | Probenaufarbeitung .....   | 73         |
| 4.2      | Die qualitative Bestimmung am Beispiel der Infektionsdiagnostik. ...   | 76         |
| 4.3      | Die quantitative Bestimmung am Beispiel der Darmkrebsvorsorge ...  | 79         |
|          | Weiterführende Literatur. ....   | 82         |
| <b>5</b> | <b>Lateral-Flow-Immunoassays</b> .....   | <b>83</b>  |
|          | Matthias Lehmann   |            |
| 5.1      | Lateral-Flow-Immunoassays – wie alles begann .....   | 83         |
| 5.2      | Grundprinzip und Assayformate .....  | 85         |
| 5.3      | Produktentwicklung und regulatorische Anforderungen – ein<br>Überblick .....                                     | 89         |
| 5.4      | Antikörper – der Schlüssel für einen robusten Assay. ....  | 95         |
| 5.5      | Label und Konjugat .....   | 98         |
| 5.6      | Nichtbiologische Assaykomponenten .....  | 101        |
| 5.7      | Assayoptimierung – die nächsten Schritte .....   | 107        |
| 5.8      | Interpretation der Ergebnisse .....  | 109        |
| 5.9      | Lateral-Flow-Immunoassay-Markt .....   | 113        |
| 5.10     | Fazit .....  | 115        |
|          | Literatur. ....  | 116        |
| <b>6</b> | <b>Immuno-PCR: Anwendungsorientierte hochsensitive Protein-<br/>Analytik mit Antikörper-DNA-Konjugaten</b> ..... | <b>119</b> |
|          | Michael Adler  |            |
| 6.1      | Was ist Immuno-PCR? .....  | 119        |
| 6.2      | Wie funktioniert Immuno-PCR? .....   | 122        |
| 6.3      | Anwendungsbeispiel und praktische Überlegungen zum<br>Assayeinsatz: Cytokin IL-6 .....                           | 128        |
| 6.4      | Ausblick .....   | 137        |
|          | Literatur. ....  | 138        |
| <b>7</b> | <b>Evolution der PCR – von der klassischen PCR zur digitalen PCR</b> .....                                       | <b>141</b> |
|          | Patrick Gürtler und Sven Pecoraro  |            |
| 7.1      | Evolution der Polymerasekettenreaktion .....   | 141        |
| 7.2      | Digitale PCR .....   | 153        |
| 7.3      | Unterschiede der digitalen PCR zur konventionellen PCR und<br>Real-time PCR .....                                | 160        |
|          | Literatur. ....  | 161        |

|           |   |     |
|-----------|---|-----|
| <b>8</b>  | <b>Die Detektion von Proteinen auf Membranen: Western-Blot- und Dot-Blot-Verfahren</b> .....                        | 165 |
|           | Thorsten Kuczius  |     |
| 8.1       | Das Western-Blot-Verfahren. ....  | 165 |
| 8.2       | Das Dot-Blot-Verfahren .....  | 169 |
|           | Literatur. ....   | 174 |
| <b>9</b>  | <b>Beschleunigung des Western-Blotting</b> .....  | 177 |
|           | Sabine Glöggler und Carina Vogt   |     |
| 9.1       | Beschleunigung der SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE). ....   | 177 |
| 9.2       | Beschleunigung des Blottens .....   | 179 |
| 9.3       | Beschleunigung der Immundetektion. ....   | 180 |
| 9.4       | Die Ein-Schritt-Reaktion .....  | 180 |
| 9.5       | Markierung des Primärantikörpers. ....  | 183 |
| 9.6       | Multiplex-Assays .....  | 184 |
| 9.7       | Verwendung von alternativen Geräten .....   | 185 |
|           | Weiterführende Literatur .....  | 186 |
| <b>10</b> | <b>Proteinarrays</b> .....  | 189 |
|           | Johanna Sonntag und Matthias Griessner  |     |
| 10.1      | Proteinarray-Formate .....  | 190 |
| 10.2      | Oberflächenfunktionalisierung .....   | 197 |
| 10.3      | Layout von Proteinarrays .....  | 199 |
| 10.4      | Detektionsverfahren und Auswertung .....  | 201 |
| 10.5      | Anwendungen in Forschung und Diagnostik .....   | 204 |
|           | Literatur. ....   | 208 |
| <b>11</b> | <b>Lab-on-a-Chip – Miniaturisierung von Assays für vor-Ort-diagnostische Anwendungen mittels Mikrofluidik</b> ..... | 211 |
|           | Jörg Nestler, Jenny Frank und Frank Bier  |     |
| 11.1      | Mikrofluidik .....  | 212 |
| 11.2      | Materialien und Herstellungstechnologien für Chiplabore .....   | 218 |
| 11.3      | Reagenzien-Vorlagerung .....  | 220 |
| 11.4      | Detektion des Analyten – Biosensoren. ....  | 222 |
| 11.5      | Mikro-Makro-Schnittstelle und Probenvorbereitung .....  | 226 |
| 11.6      | Anwendungsgebiete .....   | 228 |
|           | Literatur. ....   | 229 |
| <b>12</b> | <b>Zuverlässige Proteinquantifizierung durch Oberflächenplasmonenresonanzspektroskopie</b> .....                    | 231 |
|           | Patrick Opdensteinen und Johannes F. Buyel  |     |
| 12.1      | Prinzipien der SPR-Spektroskopie zur Quantifizierung spezifischer Proteine. ....                                    | 232 |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 12.2      | Verwendung von SPR zur Proteinquantifizierung und Bindungsanalyse. ....                   | 234        |
| 12.3      | Quantifizierung von Proteintargets mittels spezifisch funktionalisierter Oberflächen .... | 235        |
| 12.4      | Multiplex-Probenvorbereitung mit minimalem Aufwand ....                                   | 237        |
| 12.5      | Reproduzierbare Zielquantifizierung durch SPR auch ohne Standards ....                    | 239        |
| 12.6      | Assayeinschränkungen und Fehlerbehebung ....  | 246        |
| 12.7      | Schlussfolgerung ....   | 248        |
|           | Literatur. ....   | 248        |
| <b>13</b> | <b>Grundlagen moderner Methoden in der Durchflusszytometrie. ....</b>                     | <b>251</b> |
|           | Malte Paulsen, Diana Rueda-Ordonez und Michelle Paulsen                                   |            |
| 13.1      | Technische Voraussetzungen für hochparametrische Durchflusszytometrie ....                | 251        |
| 13.2      | Tipps für experimentelles Design von hochparametrischen Assays ...                        | 268        |
| 13.3      | Analyseansätze für hochparametrische Durchflusszytometrie. ....                           | 274        |
| 13.4      | Zytometrie in der Ära der Genomik. ....   | 280        |
|           | Literatur. ....   | 284        |
| <b>14</b> | <b>Nachweismethoden zur Protein-Interaktion ....</b>                                      | <b>285</b> |
|           | Tobias Pusterla und Ann-Cathrin Volz  |            |
| 14.1      | Zeitaufgelöste Fluoreszenz. ....  | 286        |
| 14.2      | Alpha-Technologie. ....   | 293        |
| 14.3      | Ratiometrische Messungen zur Untersuchung der Protein-Protein-Interaktion ....            | 300        |
| 14.4      | Fluoreszenzpolarisation ....  | 311        |
| 14.5      | Zusammenfassung ....  | 312        |
|           | Literatur. ....   | 314        |
| <b>15</b> | <b>Immunhistochemie für Forschung und diagnostische Pathologie ....</b>                   | <b>317</b> |
|           | Igor B. Buchwalow, Werner Böcker und Markus Tiemann                                       |            |
| 15.1      | Fixierung ....  | 318        |
| 15.2      | Antigendemaskierungstechniken ....  | 319        |
| 15.3      | Signalamplifikation (Signalverstärkung) ....  | 320        |
| 15.4      | Multiple Immunfluoreszenzmarkierung. ....   | 323        |
| 15.5      | Multiple Immunenzymmarkierung. ....   | 328        |
| 15.6      | Hintergrundfärbung und Blockierungsschritte. ....   | 332        |
|           | Literatur. ....   | 334        |
| <b>16</b> | <b>Fluoreszenzmikroskopie in der Immunoassayanwendung – eine Einführung ....</b>          | <b>339</b> |
|           | Klaus Nettesheim  |            |
| 16.1      | Was ist Fluoreszenz? ....   | 340        |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 16.2      | Prinzip und Aufbau eines Fluoreszenzmikroskops .....  | 343        |
| 16.3      | Aufbau eines Filterwürfels/Filterblocks .....   | 343        |
| 16.4      | Lichtquellen für die Fluoreszenzmikroskopie .....   | 346        |
| 16.5      | Aufbau eines Epifluoreszenzmikroskops .....   | 347        |
| 16.6      | Anwendungen für die Fluoreszenzmikroskopie .....  | 349        |
| 16.7      | Grenzen der Fluoreszenzmikroskopie .....  | 349        |
| <b>17</b> | <b>In-vivo-Immunfärbung und intravitale Zwei-Photonen-Mikroskopie ....</b>  | <b>351</b> |
|           | Marco Gallus und Maria Gabriele Bixel   |            |
| 17.1      | Zwei-Photonen-Mikroskopie .....   | 351        |
| 17.2      | Zwei-Photonen-Absorption – Fluorophore, Autofluoreszenz und SHG/THG .....   | 354        |
| 17.3      | Intravitale Anwendungen der Zwei-Photonen-Mikroskopie .....   | 357        |
|           | Literatur .....   | 367        |
| <b>18</b> | <b>Quantitative digitalholografische Phasenkontrastmikroskopie – biophysikalische Charakterisierung von immunologischen Prozessen, Zellen und Geweben .....</b> | <b>369</b> |
|           | Björn Kemper, Thomas Liedtke und Jürgen Schnakenburger  |            |
| 18.1      | Quantitative digitalholografische Phasenkontrastmikroskopie .....   | 370        |
| 18.2      | Zellidentifizierung und Zellkulturqualitätskontrolle .....  | 372        |
| 18.3      | Markerfreie In-vitro-Toxizitätsanalyse am Beispiel von Makrophagen .....  | 373        |
| 18.4      | Quantifizierung von Entzündung im Gewebe .....  | 376        |
|           | Literatur .....   | 378        |
| <b>19</b> | <b>Zirkulierende Tumorzellen – Isolation und molekulare Charakterisierung .....</b>   | <b>379</b> |
|           | Caroline Werner und Gabriele Multhoff   |            |
| 19.1      | Methoden der Isolation von CTCs .....   | 380        |
| 19.2      | CTC-Isolierung mittels S-pluriBeads® .....  | 383        |
| 19.3      | Identifizierung von CTCs über immunzytochemische Färbung .....  | 386        |
|           | Literatur .....   | 386        |
| <b>20</b> | <b>Automatisierte Isolation zirkulierender Tumorzellen für die Liquid Biopsy .....</b>  | <b>389</b> |
|           | Sabine Alebrand, Christian Freese, Janis Stiefel, Arnold Maria Raem und Michael Baßler  |            |
| 20.1      | Die Liquid Biopsy als Zukunftstechnologie in der Diagnostik .....   | 389        |
| 20.2      | CTCs als Biomarker: Ziele und Herausforderungen .....   | 393        |
| 20.3      | Methoden der Anreicherung seltener Zellen aus Vollblut .....  | 393        |
| 20.4      | Vereinzelung von CTCs .....   | 397        |
| 20.5      | Automatisierung der Anreicherung, Identifikation und Vereinzelung von CTCs .....  | 399        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 20.6      | Das CTSelect-System: Technologie zur vollautomatisierten Isolation zirkulierender Tumorzellen aus Vollblut .....       | 404        |
| 20.7      | Der Weg zur personalisierten Medizin .....   | 408        |
|           | Literatur .....  | 409        |
| <b>21</b> | <b>3D-Zell- und Organoidkultur .....</b>   | <b>411</b> |
|           | Kevin Achberger, Lena Antkowiak und Stefan Liebau  |            |
| 21.1      | Die Möglichkeiten der 3D-Kulturverfahren .....   | 412        |
| 21.2      | Organoide .....  | 414        |
| 21.3      | Vom Organoid zum Organ .....   | 429        |
| 21.4      | Zusammenfassung .....  | 433        |
|           | Literatur .....  | 433        |
| <b>22</b> | <b>Tissue Engineering und Regenerative Medizin .....</b>   | <b>435</b> |
|           | Valentin Kerkfeld und Ulrich Meyer   |            |
| 22.1      | Angeborene Immunität .....   | 439        |
| 22.2      | Adaptive Immunität .....   | 441        |
|           | Literatur .....  | 444        |
| <b>23</b> | <b>Die CRISPR/Cas-Technologie: Klassische und zukünftige Anwendungen in der Molekularbiologie und Medizin .....</b>    | <b>447</b> |
|           | Claudia Rutz und Ralf Schüle   |            |
| 23.1      | Einleitung: Der Ursprung von CRISPR/Cas – vom bakteriellen Immunsystem zur universellen Genmodifizierungsmethode ..... | 447        |
| 23.2      | Die Anwendungen von CRISPR/Cas .....   | 450        |
| 23.3      | CRISPR/Cas: Die Praxis .....   | 459        |
| 23.4      | Schlussbemerkungen .....   | 462        |
|           | Weiterführende Literatur .....   | 462        |
| <b>24</b> | <b>Fluoreszenzfarbstoffe .....</b>   | <b>465</b> |
|           | Lutz Haalck  |            |
| 24.1      | Kleine Farbenlehre .....   | 468        |
| 24.2      | Charakterisierung von Fluoreszenzfarbstoffen .....   | 469        |
| 24.3      | Instrumentelle Voraussetzungen .....   | 471        |
| 24.4      | Neuere Entwicklungen in der Fluoreszenzmikroskopie .....   | 474        |
| 24.5      | Praktischer Einsatz von Fluoreszenzfarbstoffen .....   | 475        |
| 24.6      | Herstellung von Antikörper-Fluorophor-Konjugaten .....   | 477        |
|           | Weiterführende Literatur .....   | 484        |
| <b>25</b> | <b>Oberflächen und Immobilisierung .....</b>   | <b>487</b> |
|           | Peter Esser, Thomas Andersen und Vibeke Rowell   |            |
| 25.1      | Prinzipien der passiven Adsorption an Polystyrol .....   | 487        |
| 25.2      | Die Wahl der richtigen Oberfläche .....  | 496        |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 25.3      | Oberflächen für kovalente Bindung . . . . .   | 499        |
| 25.4      | Immobilisierung von DNA . . . . .   | 504        |
| <b>26</b> | <b>Stabilisierung von Assaykomponenten . . . . .</b>  | <b>507</b> |
|           | Angela Zellmer, Manuel Hecht und Peter Rauch  |            |
| 26.1      | Stabilisierung immobilisierter Fängerantikörper . . . . .   | 508        |
| 26.2      | Stabilisierung der Standards und Kontrollen . . . . .   | 513        |
| 26.3      | Stabilisierung der Detektorantikörper . . . . .   | 515        |
|           | Weiterführende Literatur . . . . .  | 519        |
| <b>27</b> | <b>Störeffekte bei Immunoassays . . . . .</b>   | <b>521</b> |
|           | Peter Rauch und Tobias Polifke  |            |
| 27.1      | Störungen durch Oberflächeneffekte . . . . .  | 522        |
| 27.2      | Störungen durch Immunoassay-Label . . . . .   | 524        |
| 27.3      | Störungen durch Assayantikörper . . . . .   | 525        |
| 27.4      | Störungen durch Kreuzreaktionen und unspezifische Bindungen . . . . .   | 532        |
| 27.5      | Der High-Dose-Hook-Effekt . . . . .   | 534        |
| 27.6      | Vermeidung von Störeffekten . . . . .   | 534        |
|           | Weiterführende Literatur . . . . .  | 537        |
| <b>28</b> | <b>Troubleshooting und Hilfestellungen bei der Entwicklung,<br/>Validierung und Durchführung von ELISAs . . . . .</b> | <b>539</b> |
|           | Peter Schneider und Anna Funk   |            |
| 28.1      | Das ELISA-Test-Format . . . . .   | 540        |
| 28.2      | Schlüsselreagenzien und Hilfsreagenzien . . . . .   | 541        |
| 28.3      | Die Bedeutung der Antikörperqualität . . . . .  | 542        |
| 28.4      | Herstellung eigener Antikörper . . . . .  | 543        |
| 28.5      | Haptenkonjugate mit Enzymen und Trägerproteinen sowie<br>Haptenmodifikationen . . . . .                               | 544        |
| 28.6      | Kriterien zur Einstellung von ELISA-Tests . . . . .   | 546        |
| 28.7      | Einfluss spezieller Puffersysteme . . . . .   | 548        |
| 28.8      | Beschichtung und Stabilisierung der beschichteten Oberflächen<br>von Mikrotiterplatten . . . . .                      | 550        |
| 28.9      | Probenmatrix und Probenvorbereitung . . . . .   | 551        |
| 28.10     | Häufige Fehler und deren mögliche Ursachen . . . . .  | 552        |
| 28.11     | Weitere Interferenzen insbesondere bei der Bestimmung<br>klinischer Proben . . . . .                                  | 552        |
| 28.12     | Zusammenfassung . . . . .   | 554        |
|           | Literatur . . . . .   | 555        |
| <b>29</b> | <b>Auswertung und Validierung . . . . .</b>   | <b>557</b> |
|           | Tobias Polifke und Peter Rauch  |            |
| 29.1      | Ausreißertests . . . . .  | 558        |
| 29.2      | Validierung von Immunoassays . . . . .  | 560        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 29.3      | Fazit .....  | 570        |
|           | Literatur .....  | 571        |
| <b>30</b> | <b>Lebensmittel- und Futtermittelanalytik .....</b>  | <b>573</b> |
|           | Markus Lacorn und Thomas Hektor  |            |
| 30.1      | Probenahme .....   | 576        |
| 30.2      | Probenaufarbeitung .....   | 577        |
| 30.3      | Kalibration .....  | 579        |
| 30.4      | Ermittlung von Leistungsdaten: Validierung von Immunoassays<br>in der Lebensmittelanalytik .....   | 581        |
| 30.5      | Bewertung eines Ergebnisses .....  | 589        |
| 30.6      | Grenzen eines Messsystems .....  | 591        |
|           | Weiterführende Literatur .....   | 592        |
| <b>31</b> | <b>Automatisierung von Immunoassays .....</b>  | <b>593</b> |
|           | Matthias Herkert und Nikolas Vogel   |            |
| 31.1      | Problemfelder bei der Automatisierung .....  | 594        |
| 31.2      | Zusammenfassung .....  | 606        |
|           | Weiterführende Literatur .....   | 607        |
| <b>32</b> | <b>Präanalytische Qualitätssicherung durch zuverlässige<br/>Probenstabilisierung und -logistik .....</b>   | <b>609</b> |
|           | Kateryna Shreder, Ullrich Stahlschmidt und Georg Klopfer   |            |
| 32.1      | Stabilisierung von zellfreier DNA (cfDNA) .....  | 610        |
| 32.2      | Stabilisierung von zirkulierenden Tumorzellen .....  | 612        |
| 32.3      | Stabilisierung von zellfreier RNA (cfRNA) .....  | 613        |
| 32.4      | Stabilisierung von extrazellulären Vesikeln (EVs) .....  | 614        |
|           | Literatur .....  | 614        |
| <b>33</b> | <b>Herausforderungen für ein Next Generation Biobanking –<br/>Kryokonservierung für die Weiterentwicklung der personalisierten<br/>Medizin .....</b> | <b>617</b> |
|           | Christian Stephan, Günther Winde, Enrico Pelz und Arnold Maria Raem  |            |
| 33.1      | Was ist eine Biobank – Definition und Funktion .....   | 617        |
| 33.2      | Welche Bedeutung haben Biobanken in der modernen Medizin? .....  | 619        |
| 33.3      | Was sind aktuell limitierende Faktoren des Biobankings? .....  | 623        |
| 33.4      | Vollautomatisierte Kryokonservierung durch Ultratiefkühl-<br>Lagerung? .....   | 630        |
| 33.5      | Was sind wichtige Elemente für eine modern funktionierende<br>Biobank? .....   | 632        |
| 33.6      | Ausblick .....   | 634        |
|           | Literatur .....  | 635        |



|           |  |     |
|-----------|--|-----|
| <b>34</b> | <b>Die neue EU-Verordnung 2017/746 über In-vitro-Diagnostika</b> .....               | 637 |
|           | Volker Franzen und Thomas Klütz  |     |
| 34.1      | Was sind In-vitro-Diagnostika? .....   | 638 |
| 34.2      | Der neue Rechtsrahmen .....  | 638 |
| 34.3      | Zweckbestimmung .....  | 644 |
| 34.4      | Klassifizierungsregeln .....   | 645 |
| 34.5      | Konformitätsbewertung .....  | 646 |
| 34.6      | Von den Benannten Stellen zu erfüllende Anforderungen .....                          | 649 |
| 34.7      | Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen .....                             | 650 |
| 34.8      | Technische Dokumentation .....   | 653 |
| 34.9      | Das neue Konzept der Leistungsbewertung .....  | 654 |
| 34.10     | Harmonisierte Normen, gemeinsame Spezifikationen und Stand<br>der Technik .....      | 658 |
| 34.11     | Das neue europäische elektronische Informationssystem für<br>Medizinprodukte .....   | 658 |
| 34.12     | System für die Überwachung nach dem Inverkehrbringen .....                           | 659 |
| 34.13     | Vigilanz .....   | 660 |
| 34.14     | Für die Einhaltung der Regulierungsvorschriften verantwortliche<br>Person .....      | 660 |
| 34.15     | Produkte zur Eigenherstellung in Gesundheitseinrichtungen .....                      | 661 |
| 34.16     | Grafische Übersicht über die Anforderungen der IVD-VO .....                          | 661 |
| 34.17     | Fazit .....  | 662 |
|           | Weiterführende Literatur .....   | 668 |
| <b>35</b> | <b>ISO 13485 – das obligatorische Qualitätssystem für IVD-Hersteller</b> .....       | 673 |
|           | Sven Hoffmann  |     |
| 35.1      | Regulatorischer Hintergrund .....  | 673 |
| 35.2      | Inhaltliche Einführung und Diskussion .....  | 675 |
| 35.3      | Sinn und Zweck einer Zertifizierung .....  | 702 |
|           | Weiterführende Literatur .....   | 703 |
| <b>36</b> | <b>Klinische Studien für die In-vitro-Diagnostik</b> .....                           | 705 |
|           | Jörg-Michael Hollidt   |     |
| 36.1      | Gesetzliche Grundlagen .....   | 707 |
| 36.2      | Humane Bioproben für die diagnostische Forschung,<br>Entwicklung und Zulassung ..... | 711 |
|           | Literatur .....  | 722 |
| <b>37</b> | <b>Dokumentation in klinischen Prüfungen</b> .....                                   | 725 |
|           | Dietmar Rescheleit und Gabriele Hartwig  |     |
| 37.1      | Trial Master File .....  | 725 |
| 37.2      | Sponsor, CRO, Prüfer – Verantwortung und Aufgaben .....                              | 727 |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 37.3      | TMF-Setup und -Struktur . . . . .   | 728        |
| 37.4      | Elektronischer TMF, Papier-TMF, Hybride . . . . .   | 729        |
| 37.5      | eTMF-Systeme . . . . .  | 730        |
| 37.6      | Management von Dokumenten im eTMF . . . . .   | 731        |
| 37.7      | Archivierung der Studienunterlagen im TMF bzw. eTMF . . . . .   | 733        |
|           | Literatur . . . . .   | 735        |
| <b>38</b> | <b>Patentschutz für diagnostische Verfahren und seine Grenzen . . . . .</b>                                 | <b>737</b> |
|           | Joseph Straus   |            |
| 38.1      | In-Vitro-Diagnostik – wirtschaftliche und regulatorische Aspekte . . . .                                    | 737        |
| 38.2      | Patentschutz und In-Vitro-Diagnostik . . . . .  | 740        |
| 38.3      | Umfang des Schutzes der in IVD integrierten Diagnostizierverfahren . .                                      | 744        |
| 38.4      | Rechtsfragen im Zusammenhang mit der BGH-Entscheidung<br>Rezeptortyrosinkinase II und ihre Folgen . . . . . | 749        |
| 38.5      | Abschließende Bemerkungen . . . . .   | 752        |
| <b>39</b> | <b>Lernende Laborsysteme: Wie kann künstliche Intelligenz im Labor<br/>unterstützen? . . . . .</b>          | <b>755</b> |
|           | Matthieu-P. Schapranow  |            |
| 39.1      | Netzwerke für den grenzübergreifenden Austausch . . . . .   | 756        |
| 39.2      | Künstliche Intelligenz: Der Traum von intelligenten Algorithmen . . . .                                     | 757        |
| 39.3      | Lernende Systeme . . . . .  | 758        |
| 39.4      | Training von KI-Verfahren: Eine neue Form der Programmierung . . . .  | 759        |
| 39.5      | Entwicklung von lernenden Systemen: Ein iterativer Prozess . . . . .  | 760        |
| 39.6      | Zugang zu aktuellen Realdaten . . . . .   | 763        |
| 39.7      | Labore: Quellen der Daten früher wie heute . . . . .  | 764        |
| 39.8      | Lernende Systeme im Labor . . . . .   | 765        |
| 39.9      | Worauf ist bei der Entwicklung von lernenden Systemen zu achten? . .  | 765        |
| 39.10     | Angriffe auf lernende Systeme im Labor . . . . .  | 766        |
| 39.11     | Schutz von Missbrauch . . . . .   | 766        |
| 39.12     | Nachvollziehbarkeit von Prognosen lernender Systeme . . . . .   | 767        |
| 39.13     | Föderierte Lernverfahren . . . . .  | 768        |
| 39.14     | Fallbeispiel I: Lernende Systeme bei der Therapieauswahl . . . . .  | 768        |
| 39.15     | Fallbeispiel II: Lernende Systeme bei der Wirkstoffentwicklung . . . .                                      | 770        |
| 39.16     | Fallbeispiel III: Lernende Systeme bei chronischen Erkrankungen . . .                                       | 770        |
| 39.17     | Fallbeispiel IV: Lernende Systeme helfen bei der Analyse der<br>COVID-19-Lage . . . . .                     | 772        |
| 39.18     | Ausblick . . . . .  | 772        |
|           | Literatur . . . . .   | 775        |
|           | <b>Stichwortverzeichnis . . . . .</b>   | <b>777</b> |