

Duale Hochschule Baden-Württemberg - CAS

Forschungsprojektarbeit 1

Überprüfung und Vergleich von PCR-Pooling-Verfahren durch Forschungsmethoden der Wirtschaftsinformatik

Studiengang Wirtschaftsinformatik

Verfasser(in):	Daniel Jacobi
Matrikelnummer:	8041730
Firma:	Volksbank Backnang eG
Abteilung:	Marktfolge Aktiv - Firmenkunden
Kurs:	Wirtschaftsinformatik
Studiengangsleiter:	Prof. Dr. Martin, Prof. Dr. Kessel
Wissenschaftliche(r) Betreuer(in):	Prof. Dr. Martin
Firmenbetreuer(in):	Herr Stephan Denz
Bearbeitungszeitraum:	15.12.2021 – 15.02.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	ii
Kurzfassung (Abstract)	iii
1 Einleitung	1
1.1 Problemstellung	1
1.2 Zielsetzung und Forschungsfrage	2
2 Das PCR Verfahren	3
2.1 Übersicht der Covid19-Teststrategie	3
2.2 Funktionsweise des PCR-Verfahrens	4
3 Grundlagen des PCR-Poolings	5
3.1 Parameter und Kenngrößen für das Verfahren	5
3.2 Umgang mit dem Ergebnis	6
3.3 Ermittlung des Erwartungswertes	9
4 Analyse und Bewertung von Poolingmethoden	10
4.1 Eindimensionales Pooling	11
4.2 Zweidimensionales Pooling	14
4.3 Viehweger	16
5 Betriebliche Implementierung	17
6 Ergebnis	19
Literaturverzeichnis	21

Abbildungsverzeichnis

3.1	Prävalenz von PCR-Tests	5
3.2	Pooling benötigt für drei negative Personen nur ein Test	6
3.3	Ein positiven Pool kann die positive Person nicht identifizieren	6
3.4	Pipettenautomat	7
3.5	Überlappende Pools	7
3.6	Mehrere Positivfälle	7
3.7	Überlappende Pools	8
3.8	Effizienz eines negativen Pools	9
3.9	Effizienz eines positiven Pools	9
4.1	Effizienz eines Pools mit drei Personen nach Prävalenz	10
4.2	Effizienz eines Pools mit drei Personen nach Prävalenz	11
4.3	Effizienzkurve des eindimensionalen Poolingverfahrens ¹	12
4.4	Zweidimensionaler Pool mit einer positiven Person (Probe32). Die Pools A2 und B3 werden positiv und weisen auf die Position 3-2 der positiven Probe. Für die Hellrot unterlegten Personen liegt ein positiver und ein Negativer Pool vor. ²	15

Kurzfassung (Abstract)

Deutsch

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Effizienz der PCR-Analyse durch Pooling der Proben zu erhöhen. Beantwortet werden soll die Frage, ob sich die Effizienz des PCR-Verfahrens durch Pooling stark genug steigern lässt, um eine wirtschaftliche Alternative für das Einsatzgebiet von Schnelltests zu bieten? Weiter wird untersucht, wie eine PCR-basierte Teststrategie im betrieblichen Umfeld realisiert werden könnte.

Erläutert wurden zunächst Methoden für die Testung und Grundlegende Konzepte des Poolings. Es wurde die Effizienzsteigerungspotenzial durch Pooling aufgezeigt und errechnet. Auf dieser Basis wurden PrePrints mit weitergehenden Poolingkonzepten analysiert, um zu prüfen ob diese weiteres Steigerungspotenzial bieten.

Ergebnis...

Englisch

The aim of this research paper is to increase the efficiency of PCR analysis by pooling samples. The question to be answered is whether the efficiency of the PCR process can be increased strongly enough by pooling to offer an economical alternative for the application of rapid tests? Further, it will be investigated how a PCR-based testing strategy could be realized in an operational environment.

Methods for testing and basic concepts of pooling were first explained. The potential for efficiency gains through pooling was shown and calculated. On this basis, PrePrints with more advanced pooling concepts were analyzed to see if they offer further potential for increase.

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Die Covid19-Pandemie existiert zum Zeitpunkt dieser Arbeit seit über 2 Jahren. Mit unterschiedlichsten Maßnahmen wird versucht, die weitere Ausbreitung einzudämmen und die Kapazitäten des Gesundheitssystems nicht zu überlasten. Neben Impfungen und Masken zählen auch Einschränkungen des öffentlichen Lebens und die Nachverfolgung von Infektionsketten zu den ergriffenen Maßnahmen.¹

Ein weiterer elementarer Baustein der Pandemiestrategie ist die Massentestung der Bevölkerung auf Infektion mit SARS-CoV2. Hierbei erfolgt die anlasslose Massentestung üblicherweise mit Antigen-Schnelltests, während Verdachtsfälle über PCR-Tests überprüft werden.² Unternehmen testen ihre Mitarbeitern, um Infektionen frühzeitig zu erkennen und eine Verbreitung zu vermeiden. Der Nachweis einer negativen Testung ist - alternativ zu einer Immunisierung - Voraussetzung für die Teilnahmen an vielen Bereichen des öffentlichen Lebens.³

Die Sensitivität der Schnelltests ist allerdings nach aktueller Auffassung nicht ausreichend. Die Zulassungsstudien der Schnelltests zeigen eine sehr große Bandbreite in der Qualität. (Hersteller) erkennt selbst bei geringer Viruslast XX Prozent der Infektionen (Hersteller) dagegen zeigt selbst bei sehr hoher Virenlast nur XX Prozent der Infizierten richtig an.⁴

Im Frühjahr 2022 wurde die Kapazität für PCR-Testungen durch die stark gestiegenen Infektionszahlen überschritten. Deshalb wurde die Möglichkeit für PCR-Testungen im Januar 2022 stark eingeschränkt.⁵ Das qualitativ hochwertigere PCR-Verfahren steht seitdem nur noch zur Überprüfung eines positiven Antigen-Schnelltests zur Verfügung. Diese erkennen allerdings wie oben ausgeführt nicht alle Infektionen, sodass diese Personen von einer Erkennung durch PCR ausgeschlossen sind.

¹(Quelle Verordnung)

²(Quelle Verordnung)

³(Quelle Verordnung)

⁴Zerforschung Jan 2022

⁵Quelle neue Testverordnung

1.2 Zielsetzung und Forschungsfrage

*"In most laboratories, the screening capacity is limited by the number of PCR reactions that can be performed in a day. It is, therefore, desirable to maximize the number of samples that can be tested per reaction."*⁶

Im Laufe der Pandemie wurden von vielen Forschungsgruppen und Laboren Methoden entwickelt, um PCR-Pooling durchzuführen. Hierdurch wird es möglich, Patienten gemeinsam zu testen und hierdurch Analysekapazitäten einzusparen. Ziel der Arbeit ist es, die Kosten einer PCR-Testung zu senken und vorhandene Laborkapazitäten effizienter zu nutzen. Hierfür sollen PCR-Poolingmethoden überprüft und verglichen werden.

Die Arbeit hat zum Ziel, die folgenden **Forschungsfragen** zu beantworten:

- **Lässt sich die Effizienz des PCR-Verfahren durch Pooling stark genug steigern, um eine wirtschaftliche Alternative für das Einsatzgebiet von Schnelltests zu bieten?**
- **Wie könnte eine PCR-basierte Teststrategie im betrieblichen Umfeld realisiert werden?**

Die Hypothese der Arbeit ist, dass PCR durch Pooling effizienter sein kann als Schnelltests. Hierfür soll überprüft werden, wie sich die Kosten des PCR-Verfahrens durch Pooling entwickeln. Geprüft werden soll deshalb die Tauglichkeit für eine Massentestung. Hierbei ist vor allem ein geringer Preis ausschlaggebend.

Um sich hiermit messen zu können, ist es notwendig die Prioritäten der PCR-Methode ähnlich festzulegen. Für die Ziele dieser Arbeit ist es somit erforderlich, große Pools zu bilden um die notwendige Kostenreduzierung zu erreichen. Die Präzision fällt hierbei allerdings unter die Schwelle dessen, was üblicherweise für PCR als akzeptabel betrachtet wird. Durch die bereits diskutierte niedrige Erkennungsrate vieler Schnelltests, kann auch beim PCR-Pooling ein Verlust an Genauigkeit akzeptiert werden.

Diese Hypothese dieser Arbeit wird als bestätigt betrachtet, wenn das PCR-Pooling bei vergleichbaren Kosten wie ein Schnelltest eine höhere Erkennungsrate bietet.

⁶Viehweger Z21-23

2 Das PCR Verfahren

2.1 Übersicht der Covid19-Teststrategie

Rapid-Antigen-Schnelltest eignen sich durch geringe Kosten und schnelle Ergebnisse für eine Massentestung auf Bevölkerungsebene.¹ Ihre Qualität unterscheidet sich allerdings deutlich zwischen den Herstellern.² Die Quote von falsch-positiven Ergebnissen ist sehr niedrig, was für eine Massentestung auf Bevölkerungsebene essentiell ist.³ Die Probe ist hierbei nach Entnahme nur 60min stabil,⁴ sodass die Auswertung vor Ort erfolgen muss. Ein positiver Schnelltest ist Voraussetzung für die Teilnahme am PCR-Verfahren.⁵

Das **PCR-Verfahren** ist seit vielen Jahren der Standard in der Forensik⁶ und im Nachweis von Viruserkrankungen. Es bietet eine hohe Erkennungsrate und ist für geschultes Personal relativ einfach durchführbar. Notwendig sind allerdings spezielle Geräte, weshalb die Tests üblicherweise nicht vor Ort sondern in Laboren durchgeführt werden. Die eigentliche Testzeit von 4-5 Stunden wird hierdurch um den Transportweg der Proben verlängert.

Cartridge-Based-NAAT ist ein Verfahren, welches mit zu PCR vergleichbarer Präzision bereits 60 Minuten ein Ergebnis liefert. Es nutzt Einweg-Container für die Proben jedes Patienten, welche durch ein vollautomatisches Diagnosegerät verarbeitet werden. Der hohe Automatisierungsgrad soll die Reduzierung von Kosten und Fehlern ermöglichen. Die Methode wurde wenige Jahre vor der Pandemie gegen Tuberkulose entwickelt und zwischenzeitlich auf den neuen Virustyp angepasst.⁷

IgG Antigen Tests messen durch eine Blutentnahme den Spiegel der neutralisierenden Antikörper. Das Verfahren wird zur Erkennung einer vergangenen Infektion und zur Kontrolle der Impfwirksamkeit eingesetzt. Zur Diagnostik einer akuten Infektion ist es nicht geeignet, weshalb es für diese Arbeit keine Relevanz hat.⁸

¹Quelle tägliche Kosten Test

²Zerforschung / Schnelltesttest

³Quelle Bayessches Theorem

⁴Quelle Schnelltest nur 60min stabil

⁵Quelle Verordnung

⁶Quelle Forensik PCR

⁷60min bis ergebnis, Sens 80-80, Spez 90-95 Quelle Auskommentiert

⁸Quelle IgG Antikörper / Paper von Lenz-Website

2.2 Funktionsweise des PCR-Verfahrens

Das PCR-Verfahren (polymerase-chain-reaction) hat zum Ziel, das Vorhandensein einer Gensequenz in einer Probe nachzuweisen. Im Zusammenhang mit der Pandemie soll überprüft werden, ob in der Speichelprobe eines Patienten die Gensequenz von SARS-CoV2 vorhanden ist, was auf eine akute Infektion hindeuten würde.⁹

Die Probe wird hierfür nach der Entnahme zunächst in einer Flüssigkeit gelöst, welche Proteine und Fette auflöst.¹⁰ Hierdurch wird in einer positiven Probe die Hülle des Virus aufgelöst, sodass dessen RNA frei in der Flüssigkeit treibt.

Die Flüssigkeit wird dann in mehreren Zyklen erhitzt und abgekühlt. Durch das Erhitzen verliert der DNA-Doppelstrang seine Wasserstoffbrückenbindung und löst sich zu zwei RNA-Einzelsträngen.¹¹ Diese liegen anschließend einzeln vor und können nach dem Abkühlen von der RNA-Polymerase wieder zu einem Doppelstrang vervollständigt werden.¹² Die DNA-Menge wird hierdurch in jedem Zyklus verdoppelt. Ziel dieser Polymerase-Kettenreaktion ist es, die Ziel-DNA durch genug Zyklen so lange zu vermehren, bis eine messbare Menge vorliegt. Die Anzahl der Zyklen wird dabei als ct-Wert angegeben. Eine gängige Zyklenanzahl sind XX Verdopplungsschritte, wobei nicht immer eine exakte Verdopplung stattfindet.¹³

Das gesamte Verfahren benötigt im Falle von SARS-CoV2 üblicherweise vier bis fünf Stunden bis genug Genmaterial für den Nachweis vorliegt.¹⁴ Die Erkennungsrate (Sensitivität) des Verfahrens liegt bei XX Prozent.¹⁵

⁹Quelle Interpretation

¹⁰Quelle Trägerflüssigkeit

¹¹Quelle Auswirkung erhitzen

¹²Quelle Polymerase

¹³Quelle ct Wert

¹⁴Quelle Dauer

¹⁵Quelle Sensitivität PCR

3 Grundlagen des PCR-Poolings

3.1 Parameter und Kenngrößen für das Verfahren

Die **Prävalenz** ist die Quote, mit welcher eine Krankheit in einer Stichprobe vorkommt.¹ Sie ist ähnlich der derzeit allgemein bekannteren Inzidenz, welche sich auf die Gesamtbevölkerung bezieht. Bei einer anlasslosen, repräsentativen Testung der Bevölkerung kann die Prävalenz eines Tests gleich der Inzidenz sein. Bei einer anlassbezogenen Testung werden allerdings meist deutlich höhere Prävalenzen beobachtet. Gemäß aktuellem RKI-Wochenbericht sind zwischenzeitlich über 40 Prozent der PCR-Tests positiv.²

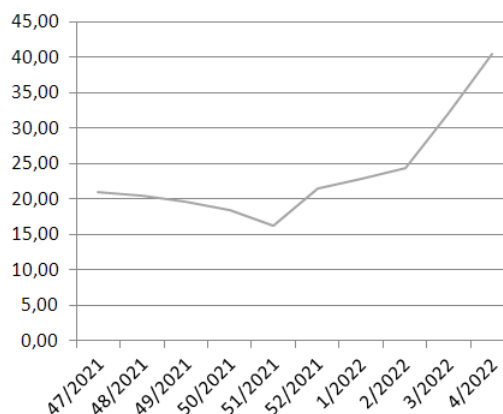


Abbildung 3.1: Prävalenz von PCR-Tests

Das PCR-Verfahren erlaubt grundsätzlich ein **Pooling** von mehreren Testpersonen. Die Proben der Patienten werden hierbei zu einem Pool zusammengefasst und gemeinsam getestet. Das PCR-Verfahren ist darauf ausgelegt, geringe DNA-Mengen zu einer nachweisbaren Menge zu vermehren. Die Verwässerung der Probe ist bis zu einem gewissen Punkt deshalb unproblematisch für den Nachweis. Auch eine (zu) hohe Verdünnung ist zulasten der Erkennungsrate problemlos möglich. Abgewogen werden muss hierbei die Priorisierung zwischen Präzision und Kostenersparnis. Eine Poolgröße von bis zu 20 Personen liegt laut Viehweger "comfortable above the detection rate"³ Andere Gruppe halten Poolgrößen von bis zu 90 Personen für akzeptabel.⁴ Es ist zu beachten, dass bei größeren Pools mehr Verdopplungsschritte notwendig sind, um dieselbe Virenmenge in der Probe zu erhalten. Beim Pooling von 16 Personen liegt beispielsweise eine um 2^4 niedrigere Virenlast vor. Deshalb müssen 4 weitere Zyklen eingeplant werden.⁵

¹Leon Gordis S37

²RKI Wochenbericht

³Vieweger v1

⁴Quelle 2 Pooling Verwässerung

⁵Vieweger v1

3.2 Umgang mit dem Ergebnis

Ergebnisinterpretation

- **Negatives Poolergebnis:**
Ein negatives Gesamtergebnis bedeutet, dass **jede Einzelprobe negativ** war. Es wurde somit durch einen Test festgestellt, dass alle Personen im Pool negativ sind.
- **Positives Poolergebnis:**
Ein positives Gesamtergebnis bedeutet, dass **mindestens eine Einzelprobe positiv** war. In diesem Fall müssen weitere Tests durchgeführt werden, um die positiven Einzelpersonen zu ermitteln.

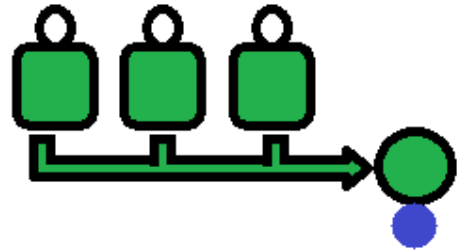


Abbildung 3.2: Pooling benötigt für drei negative Personen nur ein Test

Unklare Ergebnisse

Durch Pooling besteht das Risiko, dass die Ergebnisse nicht für alle Testpersonen eindeutig interpretiert werden können. Wie häufig dies der Fall ist und welcher Anteil der Testgruppe nachuntersucht werden muss, ist abhängig vom gewählten Verfahren.

Hierdurch werden **Nachtestungen** der betroffenen Personen notwendig. Die Tests erfolgen hierbei nacheinander und sind statistisch unabhängig voneinander. Manche Verfahren erfordern sogar mehrere sequenzielle Nachtestungen.

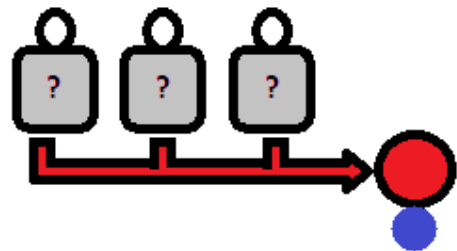


Abbildung 3.3: Ein positiven Pool kann die positive Person nicht identifizieren

Um Nachtestungen zu ermöglichen, müssen die Proben ausreichend Substanz für mehrere Testungen enthalten. Durch die erneute Testung verlängert sich der Zeitraum, bevor für alle Testpersonen das Ergebnis fest steht. Dies kann abhängig von der Situation in welcher der Test benötigt wird nicht akzeptabel sein.

Beim ersten Poolingdurchlauf muss darauf geachtet werden, die Proben untereinander nicht zu kontaminieren. Eine Verunreinigung der Originalproben würde eine spätere Nachtestung unmöglich machen.

Um eine **Kontamination** durch das Pooling zu verhindern, sollte die komplette Matrix vor dem Pooling einmal dupliziert werden. Die für den aktuellen Test notwendigen Proben werden hierbei entnommen und im Duplikat gepoolt. Für diesen Duplikationsschritt gibt es spezialisierte Laborgeräte, sodass dies in einem Arbeitsschritt für alle Proben durchgeführt werden kann – teilweise sogar automatisiert.⁶

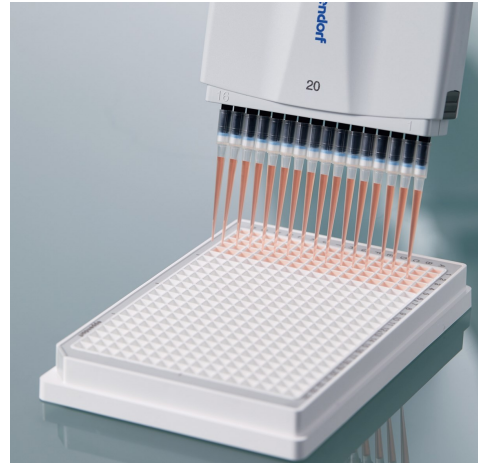


Abbildung 3.4: Pipettenautomat

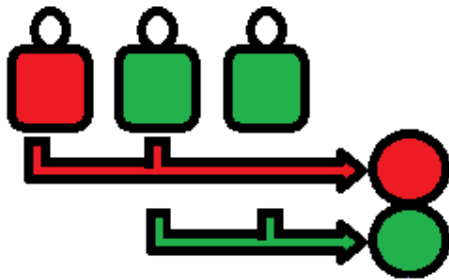


Abbildung 3.5: Überlappende Pools

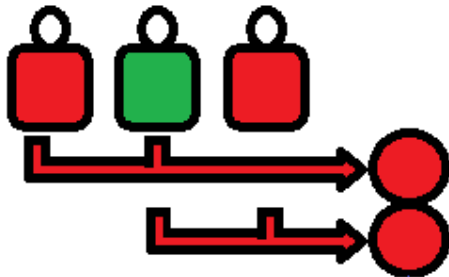


Abbildung 3.6: Mehrere Positivfälle

Überlappende Pools

Um das Problem der Nachtestungen zu lösen, kann man mehrere überlappende Tests durchführen. Aus der Kombination der Ergebnisse ist es theoretisch möglich, die infizierte Person zu triangulieren.

Schwierig wird es hierbei, wenn mehrere Personen innerhalb der Testgruppe positiv sind. Die positiven Tests lassen sich dann nicht mehr exakt einer Person zuordnen.

Das Ergebnis in Abbildung X.X legt nahe, dass die mittlere Person infiziert ist. Beide Pools fallen positiv aus und nur die mittlere Person ist Teil beider Testgruppen. Für diese Person wäre es somit nahelegend ein falsch-positives Ergebnis mitzuteilen.

Die Kosten der Testung haben sich zudem für alle Testgruppen erhöht, da durch diese Strategie für die erste Testrunde bereits zwei Tests notwendig sind, um eine Testgruppe von drei Personen abzubilden.

⁶<https://www.genengnews.com/wp-content/uploads/2019/07/Eppendorf.jpg>

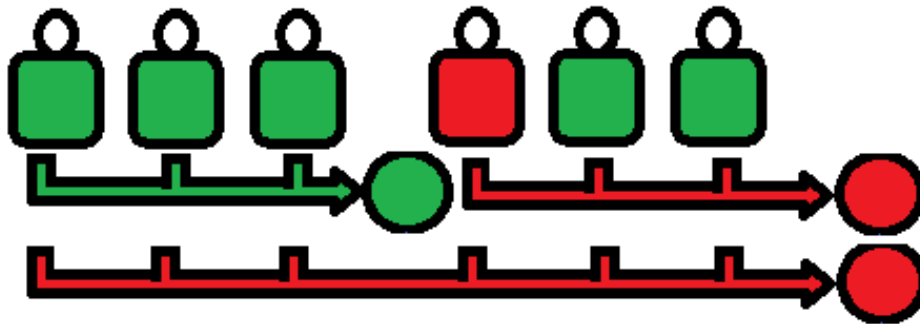


Abbildung 3.7: Überlappende Pools

Weitere Schwierigkeiten ergeben sich, wenn für Personen gemischte Ergebnisse vorliegen. Bei den drei Personen der rechten Testgruppe sind als beide Pooltests positiv ausgefallen. In dieser Gruppe sind höchstwahrscheinlich eine oder mehrere Personen infiziert und die Gruppe muss nachgetestet werden.

Bei den Personen der linken Gruppe liegt allerdings ein positives und ein negatives Ergebnis vor. Theoretisch kann durch das negative Ergebnis ausgeschlossen werden, dass eine Person dieser Gruppe infiziert ist. In der Praxis ist allerdings kein Test 100 Prozent zuverlässig. Für diese Personen liegt somit ein positiver Pool vor und das Negativergebnis könnte fehlerhaft sein. Testet man nun zur Sicherheit nochmal alle?

Die **sicherste Variante** wäre, alle Personen nachzutesten die Teil eines positiven Pools waren. Hierdurch wäre der Mehrwert durch das Pooling allerdings schnell verloren. Abhängig vom Anwendungsfall kann es dagegen akzeptabel sein, einige Infektionen nicht zu erkennen. Dies ist bei anlasslosen Massentestungen der Fall sein in denen kein Negativzertifikat ausgestellt wird. Die Kostenoptimierung steht hierbei im Vordergrund, sodass **einige falsch-negative Ergebnisse akzeptabel** sein können.

In der Praxis sollte meist ein Mittelweg gewählt werden. Dieser könnte beispielsweise sein, alle mutmaßlich negativen Personen einer Testgruppe in einem gemeinsamen Pool nachzutesten. Dieser Pool hat damit eine erwartete Prävalenz von null und sollte immer negativ ausfallen. Hierdurch kann ermittelt werden, ob beim ersten Durchlauf Fehler passiert sind und Personen übersehen wurden. Sollte dieser Pool positiv werden, müssen alle Teilnehmer einzeln nachgetestet werden. Hierdurch werden bereits drei sequenzielle Durchläufe notwendig. Die Übermittlung des Testergebnisses wird hierdurch stark verzögert, was ebenfalls Probleme verursachen kann.

3.3 Ermittlung des Erwartungswertes

Als **Effizienz** einer Poolingmethode wird nachfolgend der Multiplikator bezeichnet, welcher gegenüber Einzeltestungen erzielt werden kann. Diese ist abhängig von der Größe der Testgruppe und der Anzahl der Tests die erforderlich sind um den Infektionsstatus jeder Person zu klassifizieren. Die Effizienz lässt sich somit beschreiben als $\frac{\text{AnzahlTestpersonen}}{\text{AnzahlTests}}$.

Im bestmöglichen Fall ist die gesamte Testgruppe nicht infiziert. Hierdurch fallen im ersten Durchlauf alle Tests negativ aus und die gesamte Testgruppe kann als negativ markiert werden. Im Beispiel der Abbildung X.X ergibt sich eine Effizienz von 3.

Im Falle einer Nachtestung wird ein initialer Test für den Pool benötigt, welcher positiv ausfällt. Danach werden nochmal Tests für jede Einzelperson benötigt. Die Effizienz lässt sich somit beschreiben als $\frac{\text{AnzahlTestpersonen}(N)}{1\text{Pooltest} + N\text{Einzeltests}}$. Für den Positivfall liegt die Effizienz also bei 0,75. Das Ergebnis ist damit schlechter als wenn direkt einzeln getestet worden wäre, da zuerst ein zusätzlicher Pooltest verwendet wurde.

Für den Vergleich von Teststrategien ist der **Erwartungswert für die Effizienz** relevant. Die benötigte Anzahl der Tests ist abhängig vom Ergebnis der Pooltests. Wenn alle Ergebnisse negativ sind, ist die Effizienz 3. Wenn das Poolergebnis positiv ist, liegt die Effizienz bei nur 0,75. Der Erwartungswert ergibt sich aus diesen beiden Szenarien, gewichtet nach ihrer Eintrittswahrscheinlichkeit. Die Wahrscheinlichkeit, dass jemand innerhalb der Testgruppe infiziert ist, hängt von der Prävalenz und der Größe der Testgruppe ab.

Bei einer Prävalenz von 10 Prozent und drei statistisch unabhängigen Testpersonen, liegt die Wahrscheinlichkeit für einen Positivfall bei 30 Prozent. **Statistik prüfen** Die Effizienz liegt also mit einer Wahrscheinlichkeit von 30 Prozent bei 0,75 und mit einer Wahrscheinlichkeit von 70 Prozent bei 3,0. Daraus ergibt sich unter diesen Parametern eine gewichtete Effizienz für das Verfahren von 2,325.

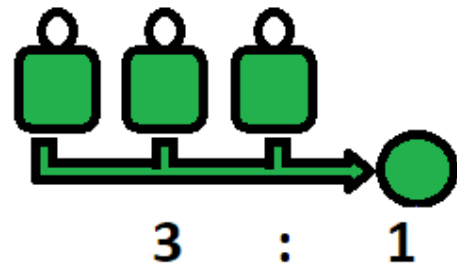


Abbildung 3.8: Effizienz eines negativen Pools

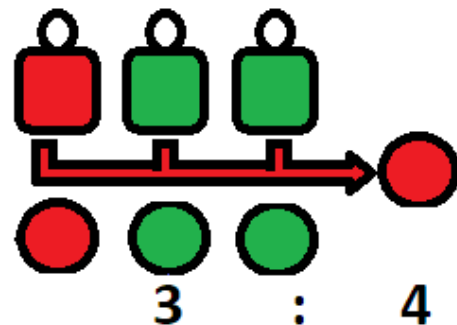


Abbildung 3.9: Effizienz eines positiven Pools

4 Analyse und Bewertung von Poolingmethoden

Im vorherigen Kapitel wurde aufgezeigt, dass die Effizienz einer Poolingmethode von zwei Parametern abhängt:

- Der Prävalenz, woraus sich die Wahrscheinlichkeit für infizierte Personen ergibt
- Der Testgröße, welche frei gewählt werden kann.

In Kombination ergeben diese beiden Werte die Wahrscheinlichkeit, mit welcher Infizierte Personen innerhalb der Testgruppe sind.

Für jeden gegebene Kombination aus Testgröße und Prävalenz lässt sich somit der Erwartungswert als abhängige Variable darstellen. Wenn man eine der Variablen als Rahmenbedingung festsetzt, lässt sich der andere Wert gemeinsam mit der Effizienz als Diagramm zeichnen.

Die Funktion für den Erwartungswert lässt sich beschreiben als: $\frac{\text{Personenzahl}}{(1 - (1 - \text{Prvalenz})^{\text{Personenzahl}}) + ((1 - \text{Prvalenz})^{\text{Personenzahl}})}$

In diese Funktion $\text{Erwartungswert}(\text{Prävalenz}, \text{Poolgröße})$ setzen wir nun die Poolgröße 3 aus den beispielen des vorherigen Kapitels ein.

Daraus ergibt sich: $\text{Erwartungswert}(\text{Prävalenz}, 3) =$

Unterschiedliche Testgrößen bilden hierbei unterschiedliche Kurvenverläufe. Allerdings muss nicht für den gesamten Prävalenzspektrum derselbe Test zum einsatz kommen.

Für das bisherige Beispiel mit einem Pool von 3 Personen lässt sich somit sagen:

Für jede Prävalenz kann somit errechnet werden, welche Testgröße den optimalen Erwartungswert ergibt.

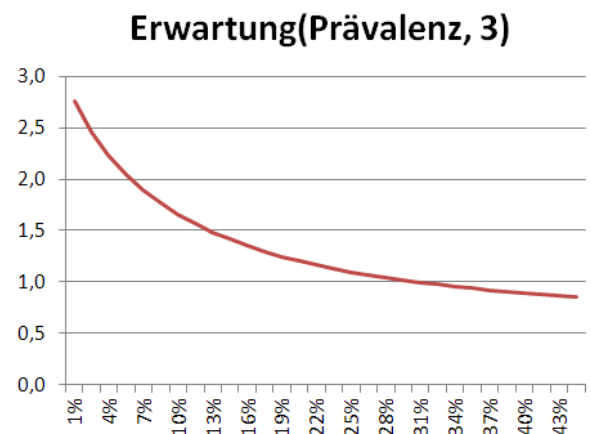


Abbildung 4.1: Effizienz eines Pools mit drei Personen nach Prävalenz

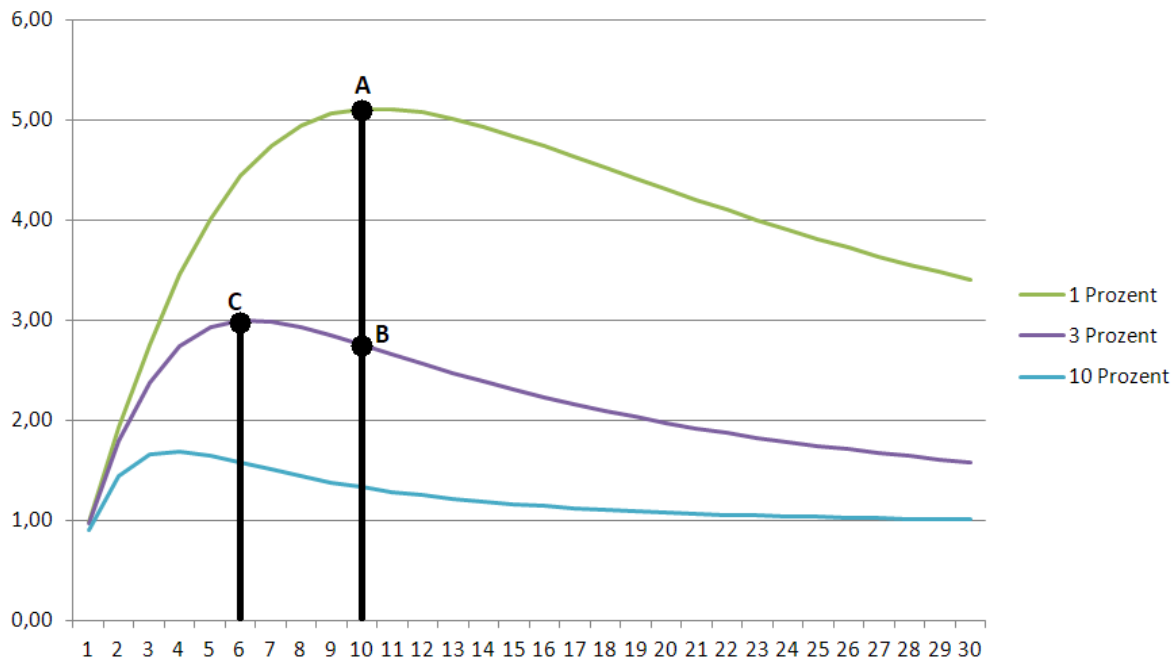


Abbildung 4.2: Effizienz eines Pools mit drei Personen nach Prävalenz

Einen Effizienzwechsel findet man immer an den Schnittpunkten der Effizienzkurven.

Auf der Evaluierung der Poolingmethoden wurden mathematisch sinnvolle Verfahren für die jeweiligen Inzidenzstufen ermittelt. Diese sollen nun um weitere Parameter erweitert werden, um ihre Tauglichkeit im betrieblichen Umfeld zu ermitteln.

4.1 Eindimensionales Pooling

Begonnen wird mit einem einfachen, eindimensionalen Poolingverfahren als spätere Referenz. Kompliziertere Verfahren werden später erläutert um zu prüfen, ob hierdurch ein Mehrwert beobachtet werden kann. Hierdurch wird sichergestellt, dass das einfachstmögliche Verfahren angewandt wird. Umfangreiche Methoden werden nur weiter verfolgt, wenn sie das einfache Referenzverfahren übertreffen.

Das einfachste Verfahren für Pooling ist, eine eindimensionale Reihe von Proben zu verwenden und diese vor der PCR-Analyse zu kombinieren. Die Matrix lässt sich hierbei als 1xN beschreiben. Die Proben werden gemeinsam getestet.

Die Nachtestung kann durch mehrstufiges Pooling optimiert werden. Für das einfachste Basisverfahren wird allerdings angenommen, dass nach einem Positivergebnis das Pooling beendet wird. Die Personen innerhalb des positiven Pools werden einzeln nachgetestet.¹

Hieraus ergibt sich:

$$P(\text{PoolPositiv}) = (\min(1; \text{Poolsize} \cdot \text{Pravalenz}))$$

$$\text{Erwartungswert Personen pro Test} = \frac{\text{Poolsize}}{P(\text{PoolPositiv}) \cdot (\text{Poolsize} + 1) + (1 - P(\text{PoolPositiv}))}$$

Effizienzkurve Eindimensionale Pools

Für das eindimensionale Poolingverfahren ergibt sich insgesamt die folgende Effizienzkurve.

Eine vollständige gegenüberstellung in tabellarischer Form ist im Anhang dargestellt.

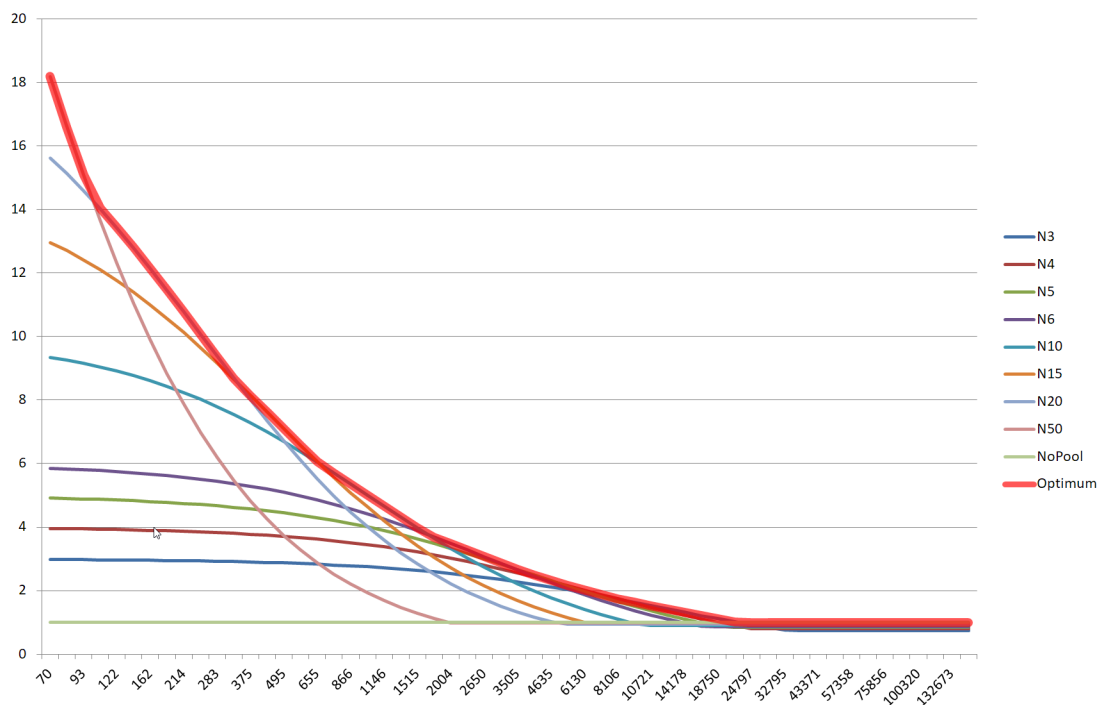


Abbildung 4.3: Effizienzkurve des eindimensionalen Poolingverfahrens²

Als logarithmische Tabelle bedeutet dies:

¹Viehweger Zeile 11

Prävalenz (von 100.000)	Erwartungswert
1	sdf
10	sdf
100	asdad
1.000	sdfsd
10.000	dfg
100.000	dfg

4.2 Zweidimensionales Pooling

Bei dieser Poolingmethode handelt es sich um einen zweidimensionalen Pool, mit dem Ziel, den Bedarf einer Nachtestung bei einzelnen Positivfällen zu minimieren. Die Testpersonen werden in einer $A \times B$ -Matrix angeordnet. Die Proben werden dann für jede Spalte und jede Reihe gepoolt. Allgemein formuliert lässt sich sagen: Testbedarf pro Person = $\frac{A+B}{A \cdot B}$

Die Testgruppe lässt sich geometrisch als Rechteck beschreiben. Die Kanten A und B ergeben in Summe die benötigte Testanzahl. Die Fläche beschreibt die mögliche Anzahl der zu testenden Personen. Aus der Geometrie ist bekannt,³ dass das Verhältnis von Fläche zu Kantenlänge bei einem Quadrat optimal ist. Bei dieser Methode kommen somit nur Quadrate als effizient infrage. Hierdurch lässt sich festlegen, dass $A = B$.

Für eine Testgruppe von 25 Personen, welche in einer 5×5 Matrix angeordnet sind, werden somit $5+5$ Tests benötigt. Die Effizienz läge bei 2,5 Personen pro Test. Vergleichen mit dem eindimensionalen Poolingverfahren klingt das zunächst nicht nach sehr viel. Allerdings ist dieses Verfahren darauf optimiert, robust gegen einzelne Positivfälle zu sein. Die Hypothese wäre somit, dass es bei hohen Prävalenzen einen Vorteil bietet, da nicht alle Testpersonen erneut getestet werden müssen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass der Pool positiv ist verändert sich zum anderen Testverfahren nicht. Sie hängt wieder von Prävalenz und Größe der Testgruppe ab. Deshalb gilt weiterhin: $P(\text{PoolPositiv}) = (\min(1; \text{Poolsize} \cdot \text{Prävalenz}))$

Bei der Nachtestung im Falle eines positiven Pools werden allerdings nicht mehr alle Personen nachgetestet. Sollte nur eine Person in der Testgruppe positiv sein, so kann dessen Position in der Testgruppe anhand der positiven Pools abgelesen werden.

Erwartungswert Personen pro Test =

Die beiden positiven Personen (1-4 und 3-2) in Abb 3.3 lösen die Tests A2, A4, B1 und B3 aus. Neben den positiven Personen zeigen diese Tests auch auf die eigentlich negativen Proben 1-2 und 3-4. Aus diesem Grund müssen hier für zwei positive Personen vier Proben nachgetestet werden.

Grundsätzlich verhält sich der Bedarf an Nachtestungen quadratisch zur Anzahl der Positiven Personen. Es ist allerdings möglich, dass mehrere positive Personen in einem Test sind.

³Geometrie Quadrat

	Pool-A1	Pool-A2	Pool-A3	Pool-A4
Pool-B1	Probe11	Probe12	Probe13	Probe14
Pool-B2	Probe21	Probe22	Probe23	Probe24
Pool-B3	Probe31	Probe32	Probe33	Probe34
Pool-B4	Probe41	Probe42	Probe43	Probe44

Abbildung 4.4: Zweidimensionaler Pool mit einer positiven Person (Probe32). Die Pools A2 und B3 werden positiv und weisen auf die Position 3-2 der positiven Probe. Für die Hellrot unterlegten Personen liegt ein positiver und ein Negativer Pool vor.⁴

Durch diese Überschneidung verringert sich der Bedarf für Nachtestungen, weswegen eine Clusterung positiver Tests vorteilhaft sein kann.

4.3 Viehweger

Bei Poolgröße 20 und 2 Prozent Prävalenz Erreicht diese Methode eine Effizienzsteigerung um den Faktor 5.⁵

In Deutschland haben die größte Erfahrung die Blutspendedienste zu haben, da diese seit Jahrzehnten Pooling-Verfahren einsetzen um auf HIV und Hepatitis zu testen (Ärzteblatt). Diese haben hierfür auch ein Patent angemeldet. Die Methode dieses Patents soll die Basis für den Vergleich anderer Verfahren sein.

⁵Viehweger Z14

5 Betriebliche Implementierung

Da die primäre Hypothese in Kapitel XX widerlegt wurde, entfällt die Relevanz für die Erarbeitung einer umfassenden betrieblichen Teststrategie. Trotzdem bleibt festzuhalten, dass das PCR-Verfahren in der Schwerpunkttestung eine erhöhte Zuverlässigkeit gegenüber Schnelltests bietet. Anstelle einer umfassenden Implementierung werden deshalb Grundsätze für die Durchführung von PCR-Pooling diskutiert.

Pooling im Unternehmen

Das Pooling wird bei diesem Ansatz von Mitarbeitern des Unternehmens durchgeführt. Das Labor muss nicht einmal zwangsläufig wissen, dass Pooling durchgeführt wird. Abhängig vom Grad der Verwässerung sollte diese Information allerdings mitgeteilt werden, um die Anzahl der Zyklen zu erhöhen.

Von einer Probenverarbeitung im Unternehmen birgt mehrere Risiken, welche durch eine Auswertung im Labor vermieden werden können.

- **Unsachgemäße Handhabung**

Für Mitarbeiter besteht ein Ansteckungsrisiko und die Proben könnten durch fehlerhafte Verarbeitung kontaminiert oder zerstört werden.

- **Effizienz**

Im Labor stehen geeignete Geräte und erfahrenes Personal zur Verfügung. Durch die Routine können eine höhere Geschwindigkeit und Qualität erreicht werden.

Eine Verarbeitung im Unternehmen wird deshalb grundsätzlich nicht empfohlen. Unternehmen mit der Möglichkeit ein vollwertiges Labor einzurichten, sind hiervon ausgenommen.

Pooling im Labor

Beim Pooling im Labor werden im Unternehmen nur die Proben entnommen, beschriftet und an das Labor gesendet. Hierdurch wird Arbeitsaufwand an das Labor verlagert und es wird ein Labor benötigt, welches das Pooling anbietet. Das Pooling wird hierdurch von medizinisch geschultem Personal mit angemessenen Werkzeugen durchgeführt. Eine Durchführung des Poolings im Labor wird deshalb empfohlen.

Organisation im Unternehmen

Bei der Auswahl der Poolgröße muss auf die Praktikabilität von Logistik und Organisation geachtet werden.

Bei Einführung des Systems könnte man allen Mitarbeitern Klebetiketten mit personalisiertem Barcode zusenden. Wenn die Person an einer Testung teilnimmt, bringt sie den Codeaufkleber mit und dieser wird auf das Teströhrchen geklebt. Die Tests werden gesammelt an das Labor gesendet und dort ausgewertet. Zurück übermittelt werden die Testergebnisse nach Barcodenummer. Die Ergebnisse können vom Unternehmen über die Nummer einer Person zugeordnet werden. Personenbezogene Daten verlassen nach diesem System nicht das Unternehmen. Zur Ermittlung von Kontaktpersonen könnten Abteilungen herangezogen werden oder die Mitarbeiter pflegen die Kontaktlisten selbst.

Die Probenentnahme muss von einer geschulten Person beaufsichtigt werden, um Fehlanwendung und Missbrauch zu verhindern. Hierfür gibt es in vielen Betrieben bereits Personal, welches für die Beaufsichtigung der 3G-Nachweise zugelassen ist.¹ Die Abfallmenge ließe sich durch reinigungsfähige Glasröhrchen und einen Flüssigkeitsbehälter gering halten.

Ausstellung von Zertifikaten

In den Corona-Verordnungen wird unterschieden zwischen Schnelltests und PCR-Tests. Mit dem Nachweis eines negativen PCR-Tests ist es möglich, Zutritt zu Veranstaltungen und Geschäften zu erhalten. Der Gesetzgeber trennt hierbei klar zwischen den präzisen PCR-Tests und ungenauen Schnelltests.² Es ist anzunehmen, dass der Gesetzgeber hierbei kein oder nur ein schwaches Pooling eingerechnet hat.

Durch das Pooling großer Gruppen, könnte die Erkennungsgenauigkeit des PCR-Tests reduziert sein. In diesen Fällen sollten nur Schnelltest-Bescheinigungen an die negativ getesteten Personen ausgestellt werden.

3

¹§XXXX

²Verordnung PCR Schnelltest

³Testmann et al., 2015.

6 Ergebnis

Erkenntnisse der Arbeit

Zusammenfassend kann aus der Forschungsarbeit abgeleitet werden:

- **Pooling** Das PCR-Verfahren kann genutzt werden, um mehrere Proben gemeinsam zu testen.¹
- **Einfache Poolingverfahren** Bereit durch einfache Poolingverfahren mit Nachtestung im Falle eines positiven Pools kann eine deutliche Effizienzsteigerung gegenüber der PCR-Einzeltestung erreicht werden.²
- **Mehrdimensionale Poolingverfahren** Durch komplexere Analysen und mehrdimensionale Testgruppen kann eine / keine / Im Bereich von ... eine signifikante Effizienzsteigerung gegenüber einfachen Poolingverfahren erreicht werden.³
- **Potenzial** Das Effizienzsteigerungspotenzial durch Pooling hängt direkt von der Prävalenz der Testgruppe ab. Das Potenzial ist bei geringer Prävalenz besonders hoch.⁴
- **Testort** Vor Ort im Unternehmen sollte nur die Probenentnahme durchgeführt werden. Hintergrund hier sind die effizienteren Methoden und das geschulte Personal, welchen in Laboren zur Verfügung steht.⁵
- **Verzögerung** PCR basierte Verfahren liefern zwangsläufig ein späteres Ergebnis als Schnelltests
- **Erkenntnis**

¹S. XX

²S. XX

³S. XX - TODO

⁴S. XX

⁵S. XX

Fazit zur Forschungsfrage

Literaturverzeichnis

Testmann, H., Demofrau, M. & Checker, E. (2015). Das Testen von Artikeln. *Int. Journal of Testing*, 5(2), 111–222.