

Inhaltsverzeichnis



Preisverleihungen

Staudinger Symposium der DGKL
Verleihung des Preises „Biochemische Analytik“
an Prof. Dr. *Matthias Mann*, Martinsried
Eröffnungsfeier und Laudatio durch Prof. Dr. *K. Kleesiek*, Präsident der DGKL
Kaisersaal im Kloster Banz, 25. Juni 2006 99

M. Mann, Martinsried
Promise of high accuracy mass spectrometry based proteomics in
biomarker discovery* 103

Verleihung des Ivar Trautschold-Nachwuchsförderpreises 2006
an Dr. Christian Götting, Bad Oeynhausen
Laudatio durch Prof. Dr. *K. Lackner*, Vizepräsident der DGKL 106

C. Götting, Bad Oeynhausen
Charakterisierung und pathobiochemische Bedeutung der humanen
Xylosyltransferasen 108



Aus der Arbeit der Gesellschaft

K. Kleesiek, Bad Oeynhausen/Bochum
Akkreditierung des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB)
Ringversuch als Kernelement der Qualitätssicherung im Medizini-
schen Laboratorium 111



Aus dem Mitgliederkreis

Antje Bettina Volland, Göttingen
Untersuchungen zur Bedeutung des Acylglukuronids der Mycophen-
olsäure für gastro-intestinale Nebenwirkungen unter der Therapie
mit Mycophenolatmofetil 113

Karin Bundschu, Würzburg
Generierung und Charakterisierung von Spred-2 Knock-out Mäusen..... 114



Tagungsberichte

D. Meißner und Th. Demant, Dresden

15. Sächsisch-Thüringisches Laborleitertreffen, Burgstädt,
7. – 8. April 2006..... 116

K.- G. Heinze, Berlin

Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern
2006, Teltow, 16. – 17. Juni 2006..... 121



Nachrichten

Themenhefte „Klinische Chemie und molekulare Diagnostik“ 126



Tagungs- und Kursankündigungen

46. Kolloquium des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische
Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM), Leipzig 127

47. Kolloquium des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische
Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM), Leipzig 127

2. Workshop »Klinische Anwendung der Massenspektrometrie in
Diagnostik und Prävention«, Leipzig, 24. – 25. November 2006..... 128

Repetitorium Klinische Chemie 2006..... 129

Kurs „Mikroskopische Blutzelldifferenzierung“ 129

3rd Euregio Conference of Clinical Chemistry and Laboratory Medi-
cine (Aachen - Maastricht - Liège), Friday 23rd March 2007..... 130



Positionen..... 132



Personalia

Neue Mitglieder 133

Adressenänderungen 133



Veranstaltungskalender..... V

**Deutsche Vereinte Gesellschaft
für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin e.V.****Präsidium**

Präsident	Prof. Dr. K. Kleesiek, Bad Oeynhausen
Vizepräsident	Prof. Dr. K. Lackner, Mainz
Schriftführer	Prof. Dr. W. Vogt, München
Schatzmeister	Prof. Dr. H. Patscheke, Karlsruhe
Weitere Präsidiumsmitglieder	Prof. Dr. V. Armstrong, Göttingen
	Dr. B. Wiegel, Deggendorf
<i>Geschäftsstelle</i>	Geschäftsstelle der DGKL c/o Städt. Klinikum Karlsruhe Moltkestr. 90 76133 Karlsruhe e-mail: Geschaeftsstelle-DGKL@t-online.de

Ständige Kommissionen

Kommission für die Weiterbildung und Anerkennung als Klinischer Chemiker

Vorsitz Prof. Dr. K. Wielckens, Köln

Kommission für die Ausbildung

Vorsitz Prof. Dr. Dr. N.R. Katz, Gießen

Referenzinstitut für Bioanalytik

Geschäftsstelle Dr. R. Kruse
Dr. W.-J. Geilenkeuser
Im Mühlenbach 52 a, D-53127 Bonn
Telefon: 0228-215025; Telefax: 0228-211529

Wissenschaftlicher Beirat

Vorsitz Prof. Dr. L. Siekmann, Bonn

Mitteilungen

Schriftleitung
Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant
Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt
Institut für Klinische Chemie und Labormedizin
Friedrichstraße 41, D-01067 Dresden
Telefon: 0351-480 3900; Telefax: 0351-480 3909
e-mail: demant-th@khdf.de

DGKL im Internet:

<http://www.dgkl.de>

RfB im Internet:

<http://www.dgkl-rfb.de>

Impressum:

Klinische Chemie - Mitteilungen

Herausgeber: Der Präsident der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V., Prof. Dr. med. K. Kleesiek, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Georgstr. 11, 32545 Bad Oeynhausen

Verantwortliche Schriftleitung und Redaktion: Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Institut für Klinische Chemie und Labormedizin, Friedrichstraße 41, D-01067 Dresden.

Manuskripte: erbeten an die Schriftleitung (möglichst Word-Datei per e-mail oder CD). Für die Zeitschrift werden nur unveröffentlichte und nicht anderweitig angebotene Manuskripte angenommen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Recht des Nachdruckes, der Vervielfältigung und Übersetzung auf den Herausgeber über. Die veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, wie Nachdruck von Abbildungen, Vervielfältigungen jeder Art, Vortrag, Funk, Tonträger- und Fernsehsendungen in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, behält sich der Herausgeber vor. Bezugsbedingungen: Der Bezugspreis für Mitglieder ist durch den Beitrag abgegolten. Jahresabonnement: 6 Hefte zu € 46,- inkl. 7% MwSt. zuzüglich Versandkosten. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ein Jahr, wenn bis 30. September des Vorjahres keine Abbestellung erfolgt ist. Einzelheft: € 7,70 inkl. 7% MwSt. zuzüglich Versandkosten.

Konto: Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V., Dresdner Bank Karlsruhe (BLZ 660 800 52) Nr. 572 616 500

Erscheinungsweise: zweimonatlich. Annoncenpreise auf Anfrage.

ISSN: 0173-6647

Layout: Büro-, Verlags- und Tagungsservice Dagmar Strebel, Belfortstraße 10, D-76133 Karlsruhe, e-mail: bvt-dagmar-strebel@t-online.de

Druck: E & B print.ware Digital- und Schnelldruck Gesellschaft mbH, Käppelestraße 10, D-76131 Karlsruhe



Preisverleihungen

Staudinger Symposium der DGKL Verleihung des Preises „Biochemische Analytik“ 2006 an Prof. Dr. *Matthias Mann*, Martinsried

Eröffnungsfeier und Laudatio durch Prof. Dr. *K. Kleesiek*, Präsident der DGKL
Kaisersaal im Kloster Banz, 25. Juni 2006

Meine Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Gäste!

Im Namen der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin begrüße ich Sie herzlich zum diesjährigen Staudinger Symposium hier im Kloster Banz. Dieses Symposium findet alle 2 Jahre nun zum achten Mal statt und stellt ein Forum für junge Wissenschaftler unseres Fachgebietes dar, auf dem sie ihre neuen Ergebnisse vortragen und diskutieren können. Meinen Dank möchte ich aussprechen an Prof. *Schimke*, Prof. *Schleicher* und Prof. *Tauber*, die auch dieses Mal die Tagung sehr gut vorbereitet und ein exzellentes Programm zusammengestellt haben. Ich bin sicher, dass wir wichtige Informationen erhalten werden und viele neue wissenschaftliche und soziale Kontakte geknüpft werden. Das Kloster Banz liefert dazu ein angenehmes Umfeld, so dass alle Voraussetzungen erfüllt sind, dass diese Tagung ein großer Erfolg wird.

Dieser kunsthistorisch bedeutende Ort, an dem wir uns heute treffen, bildet auch den angemessenen Rahmen für die Verleihung des Preises „Biochemische Analytik“ unserer Gesellschaft. Ich freue mich daher sehr, Ihnen mitteilen zu können, dass der diesjährige Preis „Biochemische Analytik“ an Prof. *Matthias Mann* aus Martinsried verliehen wird. *Matthias Mann* erhält

den Preis für seine herausragenden Beiträge zur massenspektrometrie-basierten Proteomics und Signaltransduktionsforschung.

Das Prestige eines Preises wird von seinen Preisträgern bestimmt. Der Preis „Biochemische Analytik“ wird von unserer Fachgesellschaft an Wissenschaftler verliehen, die international außerordentliche Leistungen erbracht haben, im Fußball würde man sagen: „Er wird verliehen an Spieler, die in der Welt-Elf aufgestellt sind.“ Seit 1970 haben 28 weltbekannte Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen den Preis erhalten. Fünf davon haben später auch den Nobelpreis bekommen. Besonders erwähnen möchte ich *Frederick Sanger* und *Walter Gilbert* für ihre Arbeiten über die Analytik der Basensequenzen in Nukleinsäuren, *Caesar Milstein* und *George Köhler* für die Entwicklung der Methodik der Herstellung spezifischer monoklonaler Antikörper sowie *Kary Mullis* und *Henry Ehrlich* für die Entwicklung der Nukleinsäure-Analytik mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion.

Bevor ich gleich die Urkunde des Preises 2006 an Prof. *Mann* übergebe, gestatten Sie mir zunächst einige Ausführungen zu seinem wissenschaftlichen Lebenslauf und zu den wissenschaftlichen Arbeiten, die die Entscheidung der Jury verdeutlichen, *Matthias Mann* in die Reihe der bisherigen Preisträger aufzunehmen.

Matthias Mann ist in Thuine/Emsland geboren und hat in Göttingen Physik und Mathematik studiert. Schon in der Physik-Diplomarbeit am Max-Planck-Institut für Strömungsforschung bei Prof. *Jan Peter Toennies* in Göttingen hat er sich mit der Massenspektrometrie befasst. Die Dissertation hat er 1985 bis 1988 an der Yale-Universität über die Electrospray-Massenspektrometrie bei Prof. *Fenn* angefertigt. *John Fenn* ist dafür 2002 der Nobelpreis für Chemie verliehen worden. *Matthias Mann* hat damit einen entscheidenden Anteil an der Entwicklung der Electrospray-Ionisations-(ESI)-Methode und deren Anwendung für biologische Makromoleküle. In der ersten Publikation dieser Methode in *Analytical Chemistry* 1989 ist *Matthias Mann* Erstauteur, in der Science-Publikation in demselben Jahr Zweitautor. Wesentliche Teile seiner Doktorarbeit enthalten die Beschreibung des Basis-Patents der Proteinanalyse durch ESI-Massenspektrometrie.

Der gesamte Prozess der massenspektrometrie-basierten Proteomic-Analyse umfasst neben der spezifischen physikalischen Differenzierung komplexer Proteingemische als wesentlichen Schritt auch die Auswertung der massenspektrometrischen Daten mit Hilfe von Sequenz-Datenbanken. In der Postdoc-Zeit in den Jahren 1992 bis 1997 in Odense, Dänemark, bei Prof. *Peter Roepstorff* und als Gruppenleiter am EMBL in Heidelberg hat Prof. *Mann* wichtige Algorithmen entwickelt zur Auffindung von Peptiden in Sequenz-Datenbanken auf der Basis minimaler massenspektrometrischer Informationen. In *Analytical Chemistry* hat er 1994 eine Methode zur Fehlertoleranz-Identifikation von Peptiden in Sequenz-Daten durch „Peptide sequence tags“ veröffentlicht. In diesem Annäherungsverfahren bilden kurze Aminosäuresequenzen (minimal zwei Aminosäuren) in Kombination mit zusätzlichen Daten aus dem Massenspektrum eine bioinformative Sonde, die es erlaubt, nach entsprechenden Peptiden in großen Sequenz-Daten zu suchen. Neben der Electrospray-Ionisation ist

diese computergestützte Auswertung von grundlegender Bedeutung für die Proteomic-Analytik. Die Entwicklung von Software-Algorithmen durch *Matthias Mann* hat die Auswertung der experimentellen massenspektrometrischen Ergebnisse um Größenordnungen beschleunigt.

Wichtige technologische Durchbrüche gelangen *Matthias Mann* während der anschließenden Zeit am EMBL in Heidelberg, d.h. die Lösung technischer Probleme, die zuvor eine breite Anwendung der Massenspektrometrie auf molekularbiologische Fragestellungen verhindert haben. So hat er durch die Entwicklung von Thin film-Technik und Nano-Electrospray eine sehr starke Verbesserung der Sensitivität der Methode erzielt und die empfindliche Silberfärbung von Proteinen mit der massenspektrometrischen Analytik und Peptid-Sequenzierung kompatibel gemacht. Die Anwendung der neuen Techniken auf die Proteomic-Analytik hat auch in Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen zu großen Fortschritten geführt. Besonders hervorheben möchte ich die Sequenzierung der Telomerase und die Klonierung der Caspase-8.

Ziel der Arbeiten von *Matthias Mann* in der Proteomic-Forschung ist nicht nur die Analyse des Gehalts von Proteinbestandteilen in Proteinkomplexen, Zellen, Geweben und Organen sondern auch die Aufklärung der spezifischen Lokalisation, der Dynamik, der post-translationalen Modifikation und der Interaktion mit anderen Proteinen. Ebenfalls in die Zeit seiner Tätigkeit am EMBL fällt die Entwicklung von sensitiven Methoden zum Nachweis post-translationaler Modifikationen, wie z.B. der Nachweis von Phosphorylierungen mit der „Parent ion scanning-Methode“. Weiterhin ist die Anwendung der massenspektrometrischen Technologie auf die Bestimmung von Protein-Interaktionspartnern und Multi-Proteinkomplexen hervorzuheben. Diese Methode ermöglicht die Differenzierung und Analyse von aus Protein-Untereinheiten zusammengesetzten Molekülkomplexen definierter Funktion.

In Kooperation mit anderen Gruppen hat so die Arbeitsgruppe von *Matthias Mann* die Struktur des Spliceosomes aufgeklärt: 1997 die U1-Untereinheit des Hefe-Spliceosomes. Das Mapping des humanen Spliceosomes wurde 1998 und 2002 mitgeteilt. In jüngster Zeit wurde außerdem die Proteinzusammensetzung und Dynamik des humanen Nucleolus veröffentlicht.

Seit 1998 ist *Matthias Mann* ordentlicher Professor an der Universität von Süd-Dänemark im Department of Molecular Biology in Odense. In der Folgezeit hat er sich zunehmend mit biologischen Fragestellungen beschäftigt. Ein wichtiger Beitrag ist das sog. „Protein correlation profiling“, eine Methode, die 2003 zur Charakterisierung des menschlichen Zentrosoms geführt hat.

2002 hat die Arbeitsgruppe von *Matthias Mann* eine quantitative Proteomic-Methode entwickelt, die als „Stable Isotope Labeling by Amino acids in Cell culture (SILAC)“ bezeichnet wird und die die Basis vieler Experimente dieser Gruppe bildet. In dieser Methode werden Zellen metabolisch mit nicht-radioaktiven Aminosäuren markiert, so dass die entsprechenden Proteome von solchen mit „Wildtyp“-Aminosäuren differenziert werden können. Diese Methode fokussierte die Forschungsaktivität der Gruppe mit großem Erfolg auf Probleme der Signaltransduktion. In den letzten Jahren waren sie besonders interessiert an der Aufklärung zellulärer Signal-Transduktionswege durch Wachstumsfaktor-Effekte. So entdeckte und klonierte die Gruppe einige neue Effektor-Proteine des EGF-Pathways. Mit Hilfe eines Verfahrens, das als „Temporal proteomics“ bezeichnet wird, gelangen Einblicke in die Kinetik des Prozesses und den zeitlichen Ablauf der Tyrosin-Phosphorylierung der beteiligten Proteine. Außerdem ermöglichten Unterschiede in den Phosphor-Tyrosin-Proteomen von adulten Stammzellen das Erkennen einer Differenzierung solcher Zellen in Richtung knochenbildender Zellen.

Weitere „Signaling proteomics“-Projekte umfassen den Insulin-Pathway und den Sekretionsprozess von Adipocyten unter verschiedenen Bedingungen und in Korrelation mit dem metabolischen Syndrom bei Fettleibigkeit, Insulinresistenz, Diabetes und anderen metabolischen Erkrankungen. Die Anwendung der effizienten Proteomic-Technologie durch die Arbeitsgruppe von Professor *Mann* auf nunmehr eindeutig medizinische Fragestellungen kommt auch in den Untersuchungen von Infektionserkrankungen zum Ausdruck, d.h. bei der Charakterisierung von Proteomen die beteiligt sind bei Infektionen mit Malaria-Parasiten oder an dem Invasionsprozess pathogener Bakterien.

Meine Damen und Herren,

zusammenfassend stelle ich fest, dass die Proteomic-Technologie und die funktionelle Proteom- und Genom-Analytik in den letzten Jahren entscheidend durch die Arbeiten von *Matthias Mann* geprägt worden sind. Er hat Pionierarbeit geleistet bei der Entwicklung der Electrospray-Ionisierung, durch die es möglich geworden ist, biologische Makromoleküle in die Gasphase zu überführen. Von gleicher Bedeutung ist die Entwicklung von Software-Algorithmen, die die Auswertung der massenspektrometrischen Daten mit Hilfe von Sequenz-Datenbanken erlauben. Erst diese bioinformativ Auswertung bildet die Basis für eine Anwendung von Large scale-Methoden in der funktionellen Proteom- und Genom-Analytik. In diesem voranschreitenden Bereich der Forschung werden systematisch, von hypothetischen Fragestellungen geleitet, große Zahlen von Genprodukten in spezifischen funktionellen Zusammenhängen analysiert. Aber erst die Kombination der von *Matthias Mann* entwickelten neuen Methoden aus Massenspektrometrie und Bioinformatik bildet die Grundlage des Vorgehens in dieser bahnbrechenden Forschungsstrategie der molekularen Zellbiologie und Medizin.

Prof. *Mann* ist Autor von über 200 Originalarbeiten in den angesehensten Zeitschriften. Darunter sind mehrere Schlüsselpublikationen auf dem Proteomic-Gebiet. Seit 2005 ist er Direktor am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried und leitet dort die Abteilung für Proteomics und Signaltransduktion. Die Liste seiner Ehrungen, Preise und Mitgliedschaften ist bereits lang. Besonders erwähnen möchte ich noch seine Gastprofessur an der Harvard Medical School, die Mitgliedschaften in der European Molecular Biology Organization (EMBO) und in der Königlich

lich Dänischen Akademie der Künste und Wissenschaften sowie die Ehrendoktorwürde der Universität Utrecht.

In seinem anschließenden Vortrag wird Ihnen Prof. *Mann* gleich die wichtigsten Ergebnisse seiner Forschungsarbeiten selbst mitteilen, so dass sie dann dazu auch authentische Auskunft erhalten werden. Zuvor möchte ich allerdings im Namen der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin jetzt Prof. *Mann* den Preis „Biochemische Analytik“ überreichen.



Verleihung des Preises „Biochemische Analytik“ 2006 an Prof. Dr. *Matthias Mann* (links) durch Prof. Dr. *K. Kleesiek*, Präsident der DGKL (rechts)

Promise of high accuracy mass spectrometry based proteomics in biomarker discovery*

M. Mann

Department Proteomics and Signal Transduction, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martiensried

*Paper on the occasion of the Prize of the DGKL for Biochemical Analysis to Prof. Mann

Advances in genome sequencing in the last ten years have changed life scientist's attitude towards large-scale projects. The community is now much more likely to contemplate high-throughput approaches to a wide variety of problems. The sequencing of the human genome has not revolutionized clinical practice yet, but radical advance seems certain in a number of areas. Firstly, sequencing technology continues to advance dramatically, making it possible to determine individual genome variations in the near future. Secondly, chip technologies based on hybridizing probes in a sample to probes on an array allow 'reading out' the state of the genome in several ways including the level of mRNA in tissues and cell lines, gross changes in chromosome structure as well as epigenetic marks across the entire genome. These capabilities seem destined to have a great impact in the clinic in the future.

The protein world was until recently absent from these exciting technological advances. Although it seems hard to believe today, until the middle of the '90s, a protein had to be characterized in a one-by-one fashion with ELISA assays or Western blotting. For detecting proteins without prior knowledge of its identity, researchers used Edman degradation, a technology that required purified proteins in large amount (typically 50 picomoles). Even then, obtaining sequence from a single protein took days and was often not successful. Another technology at the time was two-dimensional gel electrophoresis, which yielded spots patterns of complex proteomes but is limited in fundamental ways and

did not necessarily result in identification of these spots.

Mass spectrometry is a very old and powerful technology, which only became applicable to mainstream biology in the late '80s with the introduction of electrospray by John Fenn (1) and of Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI) by Hillenkamp and Karas (2). It took another ten years from the description of these highly effective ionization processes to the development of effective technology that could handle small amounts of protein. I was privileged to be involved both in the development of the electrospray method and in the subsequent development of the key advances needed to make electrospray viable for 'real life' applications. Three major obstacles needed to be overcome. The first of these was the preparation of proteins for analysis. The dominant method of protein separation in biochemistry is by one-dimensional gel electrophoresis and this step was widely considered to make protein unsuitable of subsequent analysis. Andrej Shevchenko, working in my laboratory, however, developed a very effective protocol to perform in-gel digestion, which has continued to serve as a universal interface between proteins isolated from a wide variety of situations to MS analysis. The paper describing the procedure became our second often cited paper (after the paper describing electrospray for biomolecules) (3). The next challenge was to make mass spectrometry sufficiently sensitive to analyze very small amounts of protein. Matthias Wilm, at the time a Ph.D. student in my group, developed a miniaturized version of electrospray

termed 'nanoelectrospray', which increased the sensitivity of peptide sequencing by mass spectrometry ten to hundred fold, finally making it superior to Edman degradation not only in principle but also in practice (4). The third and last step concerned the interpretation of the mass spectrometry results. MS fragments the peptides and the peaks in these fragmentation spectra contain information about the amino acid sequence of the peptide. However, 'reading' this sequence is far from trivial and a problem that is still not solved. In 1992, I realized that each MS spectrum contains at least a short series of fragments that between them unambiguously spells out a few amino acids. This information, combined with the precise position of the short sequence in the peptide which is also implicit in the fragment mass spectrum turned out to be sufficient to locate the peptide in the sequence databases produced at the same time by the genome projects (5). Armed with this 'peptide sequence tag' algorithm we then had all the pieces in place to actually analyze interesting proteins. The resulting paper in *Nature* finally showed that mass spectrometry had come of age and was a serious technology for characterizing proteins (6). Over the next years, we used this technology to identify many important novel proteins as well as to map the first protein complexes – the yeast and human spliceosome (7, 8).

Soon after, the groups of Yates and Aebersold, working at the time with Leroy Hood at the university of Washington, showed that many proteins could be digested at the same time in an approach called 'shotgun proteomics' (9, 10). This approach allowed the automated analysis of protein complexes and proteomes. Over the last ten years the power and precision of mass spectrometers has increased tremendously. For example, in early applications of shotgun proteomics mass spectrometric resolution was only a few hundred and mass accuracy was a few Dalton. Today, using the latest generation of instruments,

resolution is routinely close to 100,000 and mass accuracy at or below one part per million.

A further important development in which we have been involved is the 'turn towards quantitation' (11). By itself, mass spectrometry is a qualitative rather than a quantitative technology. Just during the last years stable isotope methods – somewhat similar to what has been used in MS of small molecules in clinical medicine for decades – have become more mainstream in proteomics. Our group described a particularly easy and powerful methods called SILAC for stable isotope labeling by amino acids in cell culture (12). In this method, one cell population is 'fed' with media containing stable isotope labeled cells. This makes peptides from this population distinguishable (by the mass shift) from peptides from the 'normal' population. We have used this quantitative proteomics method in many different formats to answer functional questions in cell signaling research. Very recently we have shown that the 'phosphoproteome' of a cell can be mapped (13) and that cellular decisions, such as differentiation of stem cells, can be deciphered by these methods (14).

During the last few years we have started to apply our technology in the area of biomarker discovery. As a first project, we have undertaken to map the proteomes of a number of diagnostically important body fluids. The proteomes include plasma, urine, tear fluid, cerebrospinal fluid and several others (15-17). For use by the biological and biomedical community, we have made these 'reference proteomes' available at the Max-Planck Unified (MAPU) proteome database (www.mapuproteome.com) (18). We are now investigating the variability of body fluid proteomes over time and across normal individuals. We also develop a novel technology that should make it possible to map body fluid proteomes to a depth of more than 1000 proteins while still retaining sufficient throughput to be compatible with clinical studies. Given the rapid advance of MS-based proteomics research over the last 10

years we are optimistic that we will reach the sensitivity range required to measure known biomarkers such as PSA. At the same time, we and many other groups around the world will try to use pattern classification tools to divide patients into diagnostic categories. This approach has so far only been tried with extremely low resolution approaches such as SELDI or two-dimensional gels, which have met much scepticism and problems with reproducibility. The high resolution, high sensitivity methods currently available or under development will hopefully change the picture decisively.

In conclusion, the rapid advance of MS-based proteomics makes it poised to play a major role in biological research generally and in clinical medicine in particular. We hope to be part of this ongoing revolution also in the future.

References

1. Fenn, J.B., et al., 1990, Electrospray ionization - principles and practice. *Mass Spectrometry Reviews*. 9: 37 - 70.
2. Karas, M. and F. Hillenkamp, 1988, Laser Desorption Ionization of proteins with molecular mass exceeding 10000 daltons. *Analytical Chemistry*. 60: 2299 - 2301.
3. Shevchenko, A., et al., 1996, Mass Spectrometric Sequencing of Proteins from Silver-Stained Polyacrylamide Gels. *Anal. Chem.* 68: 850-858.
4. Wilm, M. and M. Mann, 1996, Analytical Properties of the Nanoelectrospray Ion Source. *Anal. Chem.* 68: 1-8.
5. Mann, M. and M. Wilm, 1994, Error-tolerant identification of peptides in sequence databases by peptide sequence tags. *Anal. Chem.* 66: 4390-4399.
6. Wilm, M., et al., 1996, Femtomole sequencing of proteins from polyacrylamide gels by nanoelectrospray mass spectrometry. *Nature*. 379: 466-9.
7. Neubauer, G., et al., 1997, Identification of the proteins of the yeast U1 small nuclear ribonucleoprotein complex by Mass Spectrometry. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*. 94: 385-390.
8. Neubauer, G., et al., 1998, Mass spectrometry and EST-database searching allows characterization of the multi-protein spliceosome complex. *Nat Genet.* 20: 46-50.
9. Ducret, A., et al., 1998, High throughput protein characterization by automated reverse-phase chromatography/electrospray tandem mass spectrometry. *Protein Sci.* 7: 706-19.
10. Washburn, M.P., D. Wolters, and J.R. Yates, 3rd, 2001, Large-scale analysis of the yeast proteome by multidimensional protein identification technology. *Nat Biotechnol.* 19: 242-7.
11. Ong, S.E. and M. Mann, 2005, Mass spectrometry-based proteomics turns quantitative. *Nature Chemical Biology*. 1: 252-262.
12. Ong, S.E., et al., 2002, Stable Isotope Labeling by Amino Acids in Cell Culture, SILAC, as a Simple and Accurate Approach to Expression Proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 1: 376-86.
13. Olsen, J.V., et al., 2006, Global, In Vivo, and Site-Specific Phosphorylation Dynamics in Signaling Networks. *Cell*. 127: 635-648.
14. Kratchmarova, I., et al., 2005, Mechanism of divergent growth factor effects in mesenchymal stem cell differentiation. *Science*. 308: 1472-7.
15. Pilch, B. and M. Mann, 2006, Large-scale and high-confidence proteomic analysis of human seminal plasma. *Genome Biol.* 7: R40.
16. Adachi, J., et al., 2006, The human urinary proteome contains more than 1500 proteins including a large proportion of membranes proteins. *Genome Biol.* 7: R80.
17. de Souza, G.A., L.M. Godoy, and M. Mann, 2006, Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biol.* 7: R72.
18. Zhang, Y., et al., 2006, MAPU: Max-Planck Unified database of organellar, cellular, tissue and body fluid proteomes. *Nucleic Acids Res.*

Corresponding author:

Prof. Dr. Matthias Mann, Max-Planck Institute for Biochemistry, Am Klopferspitz 18, D-82152 Martinsried, Telephone: +49 (0)89 8578 2557, Telefax: +49 (0)89 8578 2219, E-mail: mmann@biochem.mpg.de, www.biochem.mpg.de/mann/

Verleihung des Ivar Trautschold-Nachwuchsförderpreises 2006 an Dr. *Christian Götting*, Bad Oeynhausen

Laudatio durch Prof. Dr. *K. Lackner*, Vizepräsident der DGKL

Den Ivar Trautschold-Nachwuchsförderpreis 2006 wurde in diesem Jahr zum sechsten Mal im Rahmen des Staudinger-Symposiums in Kloster Banz verliehen, sodass man inzwischen schon von einer Tradition sprechen kann. Der diesjährige Preisträger ist Herr Dr. rer.nat. *Christian Götting* aus Bad Oeynhausen, der für seine Arbeiten zur Charakterisierung und pathobiochemischen Bedeutung der humanen Xylosyltransferasen ausgezeichnet wurde.

Dr. *Götting* studierte Biologie bis zum Diplom 1996 in Bielfeld. Zur Promotion, die er im Jahr 2000 mit der Note summa cum laude abschloss, wechselte er an das Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin des Herz- und Diabeteszentrums Nordrhein-Westfalen in Bad Oeynhausen. Dort hat er sich seitdem mit der Charakterisierung der humanen Xylosyltransferasen beschäftigt. Diese Enzyme katalysieren den ersten Schritt der Proteoglykanbiosynthese und.



Verleihung des Ivar Trautschold-Nachwuchsförderpreises 2006 an Dr. *Christian Götting* durch Prof. Dr. *K. Lackner*, Vizepräsident der DGKL

sind essentiell für die Synthese extrazellulärer Matrix, da die Proteoglykane neben den Kollagenen die strukturell und funktionell wichtigsten Komponenten der extrazellulären Matrix sind. Daneben vermitteln Proteoglykane interzelluläre Adhäsion, sie potenzieren als Korezeptoren die Aktivität von wichtigen Wachstumsfaktoren wie z.B. VEGF, FGF₂ oder auch TGF- β ₁. In einer Vielzahl von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die biologische Aktivität der Proteoglykane eng mit der Struktur der Glykosaminoglykan-Seitenketten verbunden ist. Schrittmacher der Glykosaminoglykan-Biosynthese ist die initiale Übertragung eines Xylosylrests von UDP-D-Xylose auf bestimmte Serine des „core“-Proteins, der durch das Enzym Xylosyltransferase I (XT-I, E.C. 2.4.2.26) katalysiert wird. Erste Daten der Arbeitsgruppe von Herrn Dr. *Götting* zeigen, dass die Xylosyltransferase I sezerniert wird, und legen nahe, dass ihre Aktivität im Blut ein Marker für die Proteoglykan-Syntheserate sein könnte, der mit hoher Sensitivität und Präzision im Blut, humanen Körperflüssigkeiten und

in Zellkulturen quantifiziert werden kann. Die Gruppe konnte in der Tat zeigen, dass die Xylosyltransferase I als Marker der Proteoglykan-Synthese geeignet ist, fibrotische und sklerotische Umbauprozesse zu charakterisieren. So stellt die Xylosyltransferase I-Aktivität im Blut möglicherweise einen ersten biochemischen Marker der Krankheitsaktivität bei der systemischen Sklerodermie dar. Auch beim Pseudoxanthoma elasticum, einer hereditären Erkrankung des Bindegewebes, findet sich eine erhöhte Aktivität der Xylosyltransferase I im Blut.

Insoweit sind die Untersuchungen von Herrn Dr. *Götting* nicht nur ein wichtiger Fortschritt im Verständnis der Synthese und Funktion der extrazellulären Matrix, sondern können mit großer Wahrscheinlichkeit auch diagnostische Relevanz erlangen. Die Ergebnisse seiner kontinuierlichen Arbeit spiegeln sich in einer Reihe vielbeachteter Publikationen in renommierten Zeitschriften wider. Dr. *Götting* steht damit in der Kontinuität der bisherigen Preisträger des Ivar Trautschold-Nachwuchsförderpreises.

Charakterisierung und pathobiochemische Bedeutung der humanen Xylosyltransferasen

C. Götting, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen

Posttranslationale Modifikationen von Proteinen stellen einen wesentlichen Beitrag zur funktionalen Differenzierung von Proteinen und zur Regulation der katalytischen Aktivität von Enzymen dar. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die O-glykosidische Addition von Polysaccharid-Strukturen, wie sie unter anderem bei der Gruppe der Proteoglykane erfolgt. Proteoglykane sind Makromoleküle, die von den meisten eukaryontischen Zellen synthetisiert werden und funktionell wie auch strukturell vielfältige Komponenten der peri- und extrazellulären Matrix darstellen. Sie bestehen aus einem Core-Protein, an das kovalent bis zu 100 unverzweigte, aus repetitiven Disaccharideinheiten aufgebaute Glykosaminoglykanseitenketten gebunden sind. Proteoglykane können intrazellulär in sekretorischen Granula, auf der Zelloberfläche oder in der extrazellulären Matrix vorkommen und zeigen eine große strukturelle Diversität. Ihre biologischen Funktionen sind vielfältig und reichen von Strukturgebung und mechanischen Stützfunktionen bis hin zu Beteiligung an komplexen Prozessen wie Zelladhäsion, Motilität, Morphogenese und Proliferation. Sie modulieren Aktivitäten von Wachstumsfaktoren, beeinflussen das Tumorzell- und Axonwachstum und spielen eine Rolle bei zellinvasiven Strategien von Viren, Protozoen und Bakterien. Exemplarisch seien hier *Herpes simplex* Viren genannt, die an Proteoglykane auf den Oberflächen ihrer Wirtszellen über virale Heparansulfat-bindende Adhäsionsmoleküle binden, wodurch eine Invasion des Pathogens in die Zielzelle erleichtert wird. Die Präsenz der Glykosaminoglykankette des Proteoglykans ist für die Infektion essentiell. Die Aufgaben von Proteoglykanen bei vielfältigen biologischen Prozessen sind bislang noch nicht im Detail verstanden.

Daher wird die Aufklärung der Mechanismen, die für die strukturelle Diversität der Proteoglykane verantwortlich sind, neue Einblicke in die Regulation komplexer biologischer Funktionen durch Proteoglykane geben.

Die aus alternierenden Disaccharideinheiten aufgebauten Glykosaminoglykane Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Heparansulfat und Heparin sind über eine uniforme Tetrasaccharid-Linker-Struktur (GlcA- β (1-3)-Gal- β (1-3)-Gal- β (1-4)-Xyl- β -O-Ser) mit einem Serin-Rest des Core-Proteins verbunden. Die Biosynthese der Glykosaminoglykane erfolgt posttranslational im endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat durch sukzessive Addition einzelner Saccharide aus aktivierten UDP-Zuckern. Jeder Syntheseschritt wird hierbei durch einzelne Glykosyltransferasen, die eine hohe Substratspezifität aufweisen, katalysiert. Obwohl die Primärstrukturen der Glykosyltransferasen sehr different sind, zeigen alle im Golgi-Apparat lokalisierten Glykosyltransferasen eine ähnliche Topologie. Sie sind Typ II-Membranproteine mit einer aminoterminalen hydrophoben Transmembran-Domäne und einer katalytisch aktiven globulären Domäne. Eine ähnliche Topologie weisen auch andere an der Biosynthese der Glykosaminoglykane beteiligten Enzyme, wie Sulfotransferasen oder N-Deazetylasen/N-Sulfatasen auf.

Die Xylosyltransferasen stellen die initialen Enzyme der posttranslationalen Modifikation des Core-Proteins dar und konnten als geschwindigkeitsbestimmende Schrittmacherenzyme der Proteoglykan-Biosynthese identifiziert werden. Sie katalysieren den Transfer eines Xylose-Moleküls von UDP-Xylose auf spezifische Serin-Reste des Core-Proteins. Die Xylosyltransferase unter-

scheidet sich von den anderen an der Glykosaminoglykan-Biosynthese beteiligten Enzymen: a) ihr Molekulargewicht ist mit 110 kDa deutlich größer als das anderer Glykosyltransferasen, b) das Enzym wird zusammen mit großen Proteoglykanen aus der Zelle transportiert; mehr als 90% der Enzymaktivität werden sezerniert im Extrazellulärraum gefunden, obwohl die Xylosylierung des Core-Proteins im Golgi-Apparat stattfindet. Diese Eigenschaften haben schon seit längerem zu der Frage geführt, ob die Xylosyltransferase eine regulative Rolle bei der Glykosaminoglykan-Synthese spielt. Die simultane Sekretion von Proteoglykan und Xylosyltransferase führte zur Untersuchung der Hypothese, ob sich die Xylosyltransferase-Aktivität im Blut als Marker der aktuellen Proteoglykan-Biosyntheserate eignet.

Daher wurde die Xylosyltransferase-Aktivität bei pathologischen Prozessen untersucht, die durch fibrotische Gewebsalterationen und eine gesteigerte Synthese von extrazellulären Matrix-Proteinen gekennzeichnet sind. So konnten im Serum von Patienten mit systemischer Sklerodermie signifikant erhöhte Xylosyltransferase-Aktivitäten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefunden werden, die Höhe der Xylosyltransferase-Aktivität korrelierte hierbei mit der Krankheitsaktivität der sklerotischen Prozesse. Eine Nachuntersuchung der Patienten nach einem Jahr zeigte ebenfalls konstant erhöhte Xylosyltransferase-Aktivitäten bei Patienten mit einem aktiven Krankheitsverlauf. *Pseudoxanthoma elasticum* ist eine vererbte Erkrankung des Bindegewebes, die durch Fragmentierung und Kalzifizierung der elastischen Fasern in der Haut und durch eine Deposition von extrazellulären Matrix-Molekülen gekennzeichnet ist. Weiterhin konnte bereits zuvor gezeigt werden, dass der Proteoglykan-Metabolismus bei *Pseudoxanthoma elasticum* verändert ist. Die Analyse der Serum-Xylosyltransferase-Aktivitäten bei *Pseudoxanthoma elasticum*-Patienten zeigte auch hier signifikant erhöhte Werte im Vergleich zu den

nicht-betroffenen direkten Familienangehörigen. Besonders auffällig war, dass hypertensive Patienten deutlich höhere Xylosyltransferase-Aktivitäten aufwiesen als Alters- und Geschlechts-adjustierte normotensive Patienten. Dies korreliert mit der bekannten gesteigerten Proteoglykan-Synthese im vaskulären Gewebe bei Hypertonie. Auch bei der Fibrosierung im Herz im Rahmen der dilatativen Kardiomyopathie spielt eine gesteigerte Produktion von Proteoglykanen und weiteren Proteinen der extrazellulären Matrix eine wichtige Rolle. Eine Untersuchung der Xylosyltransferase-mRNA-Spiegel in Myokardbiopsien zeigte eine deutlich erhöhte Xylosyltransferase-Expression bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zu Kontrollpatienten. Dies korrelierte mit einer erhöhten Proteoglykan-Synthese und einer vermehrten Deposition von extrazellulären Matrix-Molekülen. Eine Entlastung des Herzens durch eine mechanische Kreislaufunterstützung führte zu einer Reduktion der Xylosyltransferase-mRNA-Spiegel. Zusammenfassend zeigen diese Untersuchungen, dass die Xylosyltransferase einen Indikator der aktuellen Proteoglykan-Biosyntheserate darstellt und ein geeigneter Marker zur Detektion fibrotischer Remodelierungsprozesse ist.

Die Aufklärung der Struktur und der Sequenz der Glykosyltransferasen hat sich als diffizil erwiesen, da die meisten Glykosyltransferasen nur in sehr geringen Mengen in Zellen und Körperflüssigkeiten vorkommen. So gelang uns die erstmalige Isolierung der humanen Xylosyltransferase erst vor 6 Jahren, die zur Identifizierung der humanen Xylosyltransferase-Gene führte. Wir konnten zwei humane Xylosyltransferasen beschreiben, die eine hohe Homologie, besonders im Bereich der postulierten katalytischen Domäne, aufwiesen. Die Genome höherer Organismen kodieren alle für zwei Xylosyltransferasen, während bei *D. melanogaster* oder *C. elegans* nur eine Xylosyltransferase detektiert wurde. Durch diese Arbeiten konnte eine neue Proteinfamilie der Xy-

losyltransferasen innerhalb der Superfamilie der Glykosyltransferasen beschrieben werden. Trotz der divergenten Primärstrukturen der Glykosyltransferasen konnten kurze konservierte Domänen identifiziert werden, die an der Substraterkennung beteiligt sind. Als einziges Sequenzelement, das in pro- und eukaryontischen Glykosyltransferasen zu finden ist, wurde ein DxD-Motiv beschrieben, welches entweder an der Kationen-vermittelten Bindung des UDP-Zuckers oder am katalytischen Mechanismus beteiligt ist. Die humanen Xylosyltransferasen weisen als strukturelle Auffälligkeit zwei DxD-Motive auf, deren Bedeutung für die Enzymaktivität durch gerichtete Mutagenese-Verfahren untersucht wurde. Es konnte durch rekombinante Darstellung einer Vielzahl von Xylosyltransferasen-Varianten gezeigt werden, dass das DxD-Motiv an Position 745-747 am katalytischen Mechanismus beteiligt ist, die Konsensus-Sequenz des Motives D/E-W-D ist und diese Aminosäuren nicht allein für die Bindung des UDP-Zuckers verantwortlich sind. Des weiteren wurde die Größe der katalytischen Domäne charakterisiert und für die enzymatische Funktion essentielle Cystein-Reste identifiziert. Weitere Arbeiten beschäftigten sich mit der Frage der intrazellulären Lokalisation der Xylosyltransferasen, die lange Jahre in der Wissenschaft kontrovers diskutiert wurde. Durch immunchemische Detektion der nativen humanen Xylosyltransferase I, Expression der humanen Xylosyltransferasen und ihrer Varianten als *Green Fluorescent Protein*-Fusionproteine und Verwendung von Kollokalisationsmarkern gelang erstmalig der Nachweis, dass die Xylosyltransferasen im frühen Golgi-Kompartiment lokalisiert sind. Außerdem wurden die für die Golgi-Retention notwendigen aminoterminalen Aminosäuren identifiziert.

Neben der Aufklärung von strukturell wichtigen Motiven der Xylosyltransferasen beschäftigten sich die Arbeiten mit der erstmaligen Identi-

fizierung von Sequenzvariationen in den humanen Xylosyltransferase-Genen. Es wurden Patienten mit Erkrankungen, die sich durch Alterationen im Proteoglykan-Metabolismus auszeichnen, und gesunde Kontrollgruppen untersucht, um einen Einfluß von Xylosyltransferase-Sequenzvariationen auf die Regenerationsfähigkeit der Proteoglykane zu untersuchen. Insgesamt wurden die Xylosyltransferase-Gene von ca. 300 Patienten mit diabetischer Nephropathie, *Pseudoxanthoma elasticum* und juveniler Osteoarthritis mittels denaturierender HPLC auf Sequenzvariationen untersucht und die Frequenzen von ausgewählten Veränderungen bei ca. 1500 Patienten analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Sequenzvariationen in den Xylosyltransferase I- und II-Genen mit einer reduzierten Serum-Xylosyltransferase-Aktivität, einer früherer Krankheitsmanifestation bei *Pseudoxanthoma elasticum* und Osteoarthritis, sowie einem schweren Verlauf des *Pseudoxanthoma elasticum* assoziiert sind.

Die dargestellten Arbeiten zeigen unterschiedliche Aspekte zur Biochemie und Pathobiochemie der humanen Xylosyltransferasen und die Anwendbarkeit der Bestimmung der Xylosyltransferase-Aktivität als Indikator für fibrotische Gewebsalterationen. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Xylosyltransferasen eine wichtige Rolle im humanen Organismus spielen und bei vielfältigen physiologischen und pathologischen Prozessen essentiell beteiligt sind.

Anschrift des Verfassers:

Dr. rer. nat. Christian Götting, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Georgstrasse 11, 32545 Bad Oeynhausen, E-Mail: cgoetting@hdz-nrw.de



Aus der Arbeit der Gesellschaft

Akkreditierung des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB)

Ringversuch als Kernelement der Qualitätssicherung im Medizinischen Laboratorium

K. Kleesiek, Bad Oeynhausen/Bochum

Ringversuche sind für definierte Messgrößen auch in dem Entwurf der neuen „Richtlinien der BÄK zur Qualitätssicherung in Medizinischen Laboratorien“ ein wichtiges Instrument der Regelung. Die Teilnahme an Ringversuchen wird in Zukunft in der Heilkunde durch die hohe juristische Bedeutung der Richtlinien, die auf einer Verankerung in dem Medizinproduktegesetz/Betreiberverordnung beruht, zu einer quasi gesetzlichen Vorschrift.

Ergebnisse aus Ringversuchen liefern als Element der externen Qualitätskontrolle wichtige Informationen über die objektive Vergleichbarkeit von Analyseergebnissen zwischen den medizinischen Laboratorien und damit über die Eignung der benutzten analytischen Untersuchungsmethoden in der medizinischen Diagnostik.

Die Verwendung von Referenzmethodenwerte als Zielwerte der Ringversuchsergebnisse gewährleistet eine Rückführbarkeit der analytischen Methoden auf chemische und physikalische Grundlagen und ermöglicht so durch eine Korrektur der Abweichungen eine stetige Verbesserung der analytischen Qualität der Analysemethoden. Darüber hinaus wird durch die verpflichtende erfolgreiche Teilnahme an den Ringversuchen den Herstellern von labormedizinischen Untersuchungsverfahren ein erforderlicher Qualitätsstandard vorgeschrieben und so der Markt

nach medizinisch-wissenschaftlichen Maßstäben positiv beeinflusst.

Die zentrale Rolle der Ringversuche in der Qualitätssicherung medizinischer Laboratorien wird in Großbritannien besonders hoch eingeschätzt. Deswegen ist dort die Teilnahme an einer größeren Zahl von Ringversuchen vorgeschrieben als in Deutschland. In Deutschland dagegen wird die interne Qualitätskontrolle mit seinen umfangreichen Detailregelungen höher gewichtet.

Um den hohen wissenschaftlichen, juristischen und kommerziellen Anforderungen bei der Durchführung von Ringversuchen zu genügen, ist es von besonderer Bedeutung, dass der Ausrichter von Ringversuchen selber über eine ausreichende Kompetenz verfügt.

Die Anforderungen an den Anbieter von Ringversuchen sind im ISO/IEC Guide 43-1 „Entwicklung und Durchführung von Programmen für Eignungsprüfungen“ und in der EN 14136 „Verwendung externer Qualitätssicherungsprogramme bei der Bewertung der Durchführung von Untersuchungsverfahren in der In-vitro-Diagnostik“ festgelegt. In der EN 14136 ist ausgeführt, dass der Anbieter von Ringversuchen die Erfüllung der Anforderungen und damit die Kompetenz im Rahmen einer Akkreditierung nachweisen soll.

Das **RfB** hat den Nachweis der Kompetenz für die Durchführung von Ringversuchen als erste der von der BÄK bestellten Referenzinstitute erbracht. Nach einer erfolgreichen Begutachtung durch ein deutsch-schweizerisches Expertenteam konnte die Akkreditierung im Februar 2006 von der DACH (Deutsche Akkreditierungsstelle

Chemie) erteilt werden (siehe Urkunde). Wir beglückwünschen stellvertretend für die Mitarbeiter des RfB Herrn Dr. *Rolf Kruse* und Herrn Dr. *Wolf-Jochen Geilenkeuser* für den Erfolg.

Prof. Dr. med. Knut Kleesiek
Präsident der DGKL





Aus dem Mitgliederkreis

Untersuchungen zur Bedeutung des Acylglukuronids der Mycophenolsäure für gastro-intestinale Nebenwirkungen unter der Therapie mit Mycophenolatmofetil

Dissertation aus der Abteilung Klinische Chemie, Zentrum Innere Medizin, Georg-August-Universität Göttingen (Direktor Prof. Dr. med. Oellerich)

Antje Bettina Volland, Göttingen

In der vorliegenden Arbeit wurde das Nebenwirkungsprofil des Immunsuppressivums Mycophenolsäure (MPA) in einem Rattenmodell untersucht. Dabei lag das spezielle Interesse auf den bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen der Substanz und deren glukuronidierten Metaboliten. 12 Wistar- und 8 Fischer-Ratten bekamen 40mg/kg Körpergewicht Mycophenolatmofetil (MMF), das Prodrug von MPA, über 21 Tage per os verabreicht. Im Blut wurden jeweils an Tag 7, 14, und 21 die Plasmakonzentrationen von MPA, dem phenolischen Glukuronid MPAG und dem Acylglukuronid AcMPAG sowie von AcMPAG-Albumin-Addukten bestimmt. Zu Versuchsbeginn und -ende wurden zusätzlich allgemein labormedizinische Parameter im Plasma gemessen. Nach Tötung der Tiere am 21. Tag wurde der gesamte Dünn- und Dickdarm histologisch auf Entzündungszeichen und degenerative Veränderungen untersucht. Die histologischen Veränderungen wurden semiquantitativ in Scores erfasst.

Von den Wistar-Ratten entwickelten 6 Tiere eine Diarrhö, von den Fischer-Ratten 3 Tiere. Nur bei den Wistar-Ratten bestand ein Zusammenhang zwischen Diarrhö und den MPA- und AcMPAG-Konzentrationen im Plasma, obwohl die Fischer-Ratten insgesamt höhere

MPA- und AcMPAG-Konzentrationen aufwiesen. Dagegen lagen die MPAG-Konzentrationen bei den Fischer-Ratten signifikant unter denen der Wistar-Ratten.

AcMPAG-Albumin-Addukte konnten im Plasma von Wistar- und Fischer-Ratten ansteigend über den Beobachtungszeitraum beobachtet werden. Die Fischer-Ratten zeigten bei Versuchsende signifikant mehr AcMPAG-Albumin-Addukte im Plasma im Vergleich zu den Wistar-Ratten. Eine signifikante Korrelation zwischen den AcMPAG-Albumin-Addukten und dem Gewichtsverlust sowie den Plasma-Kreatinin-Konzentrationen war nur bei den Wistar-Ratten zu beobachten.

Wistar- und Fischer-Ratten entwickelten eine Lymphozytopenie, Anämie und Hypoalbuminämie; die Cholinesterase sank und die γ -GT stieg signifikant an.

Bei allen Wistar- und Fischer-Ratten traten unter der Behandlung im Dickdarm chronische, teils akut entzündliche Infiltrationen der Mukosa und Submukosa, Ulzerationen, Kryptenabszesse (Entzündung), Zottenabflachung und Vakuolisierung (Degeneration) auf. Bei den Wistar-Ratten mit Diarrhö waren schwerere entzündliche Veränderungen im Vergleich zu Tieren ohne Diarrhö zu beobachten. Die entzündlichen histologischen Veränderungen korrelierten positiv mit den MPA- und AcMPAG-

Plasmakonzentrationen bei den Wistar-Ratten, während der degenerative Score positiv mit den MPA-Konzentrationen assoziiert war. Bei den Fischer-Ratten ergab sich nur mit den MPA-Plasmakonzentrationen eine positive Korrelation. Bei allen MMF-behandelten Tieren waren signifikant mehr eosinophile Granulozyten als Hinweis auf eine allergische Reaktion im Dickdarm zu beobachten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass es auf der Basis eines genetischen Hintergrundes eine unterschiedlich stark ausgeprägte gastrointestinale Reaktion auf die Behandlung mit MMF gibt. Bei den empfindlicheren Wistar-Ratten scheinen für die Entwicklung einer Diarrhö sowohl AcMPAG als auch MPA eine Rolle zu spielen. Während AcMPAG für die inflammatorische Reaktion verantwortlich

zu sein scheint, waren die degenerativen Veränderungen im Darm eher mit MPA assoziiert. AcMPAG, das *in vitro* proinflammatorisches Potential besitzt, scheint auch *in vivo* für das Auslösen einer lokalen Inflammation eine wichtige Rolle zu spielen. Als mögliche Mechanismen für die Effekte von MPA kommen eine antiproliferative (Verarmung an Guanosinnukleotiden) und eine antibiotische Wirkung (Zerstörung der natürlichen Darmflora) in Betracht. Eventuell können durch antiinflammatorische Interventionen gastrointestinale Nebenwirkungen unter der Therapie mit MMF abgeschwächt werden.

Anschrift der Verfasserin:

Dr. med. Antje Bettina Voland, Muninatt-Str. 2, CH-5737 Menziken, Schweiz, e-mail: antjevo-land@gmx.de

Generierung und Charakterisierung von Spred-2 Knock-out Mäusen

Dissertation aus dem Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, IKBZ, Universität Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg (www.ikbz.de; Direktor Prof. Ulrich Walter)

Karin Bundschu, Würzburg

Spreds gehören zu einer neuen Sprouty-verwandten Familie Membran-assoziiierter Proteine, welche den MAPK Signalweg hemmen, indem sie mit Ras und Raf-1 interagieren. In Zellkultur-Systemen haben mehrere Studien bereits die hemmende Funktion von Spred gezeigt, aber die *in vivo* Funktion im Gesamtorganismus blieb bisher noch ungeklärt.

In dieser Arbeit wurden deshalb **Spred-2 Knockout Mäuse** mithilfe eines Gene-trap Ansatzes generiert. Die Spred-2-Eliminierung konnte auf RNA- und Protein-Ebene bestätigt werden, und der Verlust des funktionsfähigen Spred-2-

Proteins führte zu einem Achondroplasie-ähnlichen **Zwergenwuchs**, der häufigsten Form des menschlichen Zwergenwuchses. Die Spred-2^{-/-}-Mäuse waren insgesamt kleiner und hatten ein vermindertes Körpergewicht. Im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen waren die Tibia-Längen verkürzt und die Wachstumsfugen verschmälert. In Knorpelzellen wurde sowohl die Aktivität des Spred-2-Promoters, als auch eine Spred-2-Proteinexpression detektiert, was auf eine wichtige Funktion in Knorpelzellen und bei der Knochenentwicklung schließen lässt. Im Vergleich zu Spred-2^{+/+} Knorpelzellen zeigte die Stimulierung

von *Spred-2*^{-/-}-Knorpelzellen mit verschiedenen FGFKonzentrationen eine frühere und verstärkte ERK-Phosphorylierung. Diese Beobachtungen deuten auf einen Mechanismus hin, bei dem der Verlust von *Spred-2* das Knochenwachstum hemmt, indem die Knorpel-Differenzierung durch eine Hochregulation des MAPK Signalweges gehemmt wird.

Spred-2^{-/-}-Mäuse zeigten nach Verletzungen eine **erhöhte Blutungsneigung**, wobei das verlorene Blutvolumen extrem vergrößert und die Blutungszeit signifikant verlängert war. Bislang konnte Bluthochdruck als Ursache ausgeschlossen werden, aber die verschiedenen Stufen der Blutstillung und Gerinnungskaskade müssen noch weiter untersucht werden, um die physiologischen Ursachen dieses Phänotyps aufzufinden zu können. Untersuchungen der *Spred-2*-Promotoraktivität zeigten eine starke und spezifische Expression von *Spred-2* in glatten Gefäßmuskelzellen. Außerdem zeigten vorhergehende Studien eine Interaktion von *Spreds* mit RhoA, einem Hauptregulator der Kontraktion glatter Gefäßmuskelzellen. Diesen Beobachtungen zufolge scheint die Regulation der Kontraktilität glatter Gefäßmuskelzellen ein guter Kandidat für dieses Phänomen zu sein.

Bisher gab es noch keine Informationen über die Region und Regulation des ***Spred-2*-Promotors**. In dieser Arbeit wurde eine detaillierte in situ Analyse des physiologischen Promotoraktivitätsprofils in der *Spred-2*-defizienten Mauslinie gezeigt, die mit Hilfe des Gene-trap

Vektors generiert wurde. In diesen Mäusen wurde das beta-Galaktosidase/Neomycin-Resistenz Fusionsgen (*β-geo*) des Genetrap Vektors unter die Kontrolle des endogenen *Spred-2*-Promotors gebracht, und lieferte damit die Möglichkeit, die *Spred-2*-Promotoraktivität in praktisch jedem Organ und den zugehörigen Teilstrukturen beobachten zu können. X-Gal Färbungen von Gewebeschnitten neugeborener und erwachsener Mäuse zeigten 1) eine sehr starke *Spred-2*-Promotoraktivität in Nervengewebe und verschiedenen Drüsen; 2) eine starke Aktivität in glatten Muskelzellen des Uterus und Verdauungstraktes, sowie der Nieren; 3) eine geringe Aktivität in Herz, Hoden, Lunge und Leber; 4) eine fast fehlende Aktivität in Skelettmuskeln und Milz; und 5) interessanterweise eine starke und eindeutige Aktivität in glatten Gefäßmuskelzellen. Außerdem zeigte der Vergleich zwischen Organen von neugeborenen und erwachsenen Mäusen ein fast identisches Aktivitätsmuster. Diese detaillierten Daten liefern hilfreiche Informationen für weitere Untersuchungen der physiologischen Funktionen von *Spred-2* vor allem in Organen mit starker *Spred-2* Promotoraktivität, die in den meisten dieser Organe bisher noch immer ungeklärt sind.

Anschrift der Verfasserin:

karin.bundschu@gmx.de oder kai.schuh@uni-wuerzburg.de.



Tagungsberichte

15. Sächsisch-Thüringisches Laborleitertreffen, Burgstädt, 7. – 8. April 2006

D. Meißner und Th. Demant, Dresden

Wie in den vergangenen Jahren fand das Sächsisch-Thüringische Laborleitertreffen im Hotel „Alte Spinnerei“ in Burgstädt bei Chemnitz statt. Herr *Th. Demant* (Dresden), Frau *I. Schauer* (Erfurt) und Herr *J. Thiery* (Leipzig) hatten als wissenschaftliche Leiter der Veranstaltung ein Programm zusammengestellt, das wieder mehr als 80 Kolleginnen und Kollegen aus den beiden Bundesländern zusammenführte.

Prof. Dr. *Gerd Assmann*, Institut für Arterioskleroseforschung, Universität Münster, sprach im Eröffnungsvortrag über: **Globales Risikomanagement bei kardiovaskulären Erkrankungen**. Nach wie vor sterben nach einem Herzinfarkt etwa 50 % der Patienten innerhalb von 4 Wochen. Ein Drittel der Patienten ist vor dem Ereignis ohne Beschwerden. Dennoch sind zwei Drittel der Herzinfarkte vermeidbar und 90 % aufgrund eines erhöhten absoluten Risikos vorhersagbar. Eine Herausforderung für die Laboratoriumsmedizin besteht darin, diese Risikopatienten zu erkennen. Mit Hilfe der PROCAM-Studie wurden die wesentlichen Risikofaktoren in einer Rangliste erfasst und daraus ein Algorithmus zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos entwickelt. Ein leicht durchzuführender Test ermöglicht es, ein erhöhtes absolutes KHK-Risiko zu erkennen und dann die weiterführende Diagnostik und Behandlung zu veranlassen (www.chd-taskforce.de). Als spezielle Risikofaktoren wurden Lp(a), CRP, Homocystein sowie die Komponenten des metabolischen Syndroms hervorgehoben. Obwohl Lp(a) therapeutisch schwer zu beeinflussen ist, sollte sein Wert bekannt sein,

um die veränderbaren KHK-Risikofaktoren entsprechend konsequent zu behandeln. Phytosterole scheinen ebenfalls das KHK-Risiko zu erhöhen, die Implikationen für die Verwendung als kompetitiver Cholesterinresorptionshemmer in Diätmargarinen sind zurzeit noch ungeklärt. In der KHK-Prävention gehört neben gesunder Lebensführung und Blutdrucksenkung die Senkung des LDL-Cholesterins zu den gesicherten Maßnahmen, bei KHK-Patienten sind neuen Studien zu Folge LDL-Werte unter 70 mg/dL anzustreben (z. B.: TNT-Studie. NEJM 2005; 352: 1425).

Prof. Dr. *Claus Luley*, Institut für Klinische Chemie und Biochemie, Universität Magdeburg, referierte über das Thema **Risikofaktor Homocystein: neue Studienergebnisse**. Auf die präanalytische Verfälschung des Homocysteinwerts in einer ungekühlten Serumprobe und mögliche Gegenmaßnahmen durch spezielle Abnahmeröhrchen wurde noch Mal hingewiesen. Unbestritten korreliert ein erhöhter Homocysteinwert mit dem Risiko, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln. Fraglich ist aber aufgrund zweier kürzlich publizierter Studien, ob bei Koronarkranken die Senkung des Homocystein durch eine Vitaminsubstitutionsbehandlung von Nutzen ist (Lange et al. NEJM 2004; 350:2673.-NORVIT-Studie. NEJM 2006; 354:1578). Damit ist die Homocysteinbestimmung bei KHK-Kranken beim derzeitigen Kenntnisstand von geringem Wert.

Dr. *Christian Jakob*, Abteilung Onkologie und Hämatologie der Charité, Universitätsmedi-

zin Berlin, sprach über **Diagnostik und Therapiemonitoring beim Multiplen Myelom**. Monoklonale Paraproteine sind das führende labormedizinische Symptom des Multiplen Myeloms (MM), des Leichtketten-Myeloms (LCMM, Bence Jones MM) sowie der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Sie lassen sich durch Elektrophorese und Immunfixation von Serum bzw. Urin nachweisen. Es besteht jetzt außerdem die Möglichkeit, die freien Leichtketten im Serum quantitativ zu messen und über die Ermittlung des κ/λ -Quotienten zwischen polyklonalen und monoklonalen Konzentrationserhöhungen zu unterscheiden (Katzman et al. Clin Chem 2005; 51:878). Aufgrund der höheren Messempfindlichkeit kann auch bei ca. 80% der sog. nicht-sekretorischen MM (NSMM) ein pathologischer Wert ermittelt und in Erkrankungsverlauf kontrolliert werden. Beim LCMM ist die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum eine wichtige, von der Nierenfunktion unabhängige Kenngröße für die Diagnose und den Erkrankungsverlauf geworden. Auch beim klassischen MM sind die freien Leichtketten wegen ihrer kurzen Halbwertszeit ein rasch ansprechender Parameter der Therapiekontrolle. Gleiches gilt für die Leichtketten-Amyloidose. Die Prognose einer MGUS ist bei Vorliegen eines pathologischen κ/λ -Quotienten deutlich verschlechtert.

Prof. Dr. Jürgen Kratzsch, Institut für Labormedizin, Universität Leipzig, folgte mit einem Vortrag zum Thema: **Was ist normal in der Schilddrüsendiagnostik?** Er berichtete über eine Studie an 870 Blutspendern, in der die Referenzwerte für TSH, T4, fT4, T3 und fT3 am Elecsys/Modular-System (Roche) ermittelt wurden (Kratzsch et al. Clin Chem 2005;51:1480). Dazu wurde eine Referenz-population nach den Auswahlkriterien der NACB (keine Anamnese, keine Schilddrüsen-AK), zusätzlich mit unauffälligem Schilddrüsen-Szintigramm, ausgewählt. Es zeigten sich bei den verbleibenden 453 Probanden im Vergleich zur Ausgangspopulation geringfügig, aber signifikant verschiedene Ergebnisse für TSH

(0,30-3,63 vs 0,40-3,77 mU/l). Weitere Faktoren, die die Lage der Schilddrüsenwerte beeinflussen können, waren Alter, Geschlecht und die Einnahme von Kontrazeptiva.

Prof. Dr. Christoph Hiemke, Psychiatrische Klinik, Universität Mainz, sprach im zweiten Tagungsabschnitt über: **Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva und Antipsychotika**. Auch die psychiatrische medikamentöse Therapie kann durch die Bestimmung von Wirkspiegeln im Serum verbessert werden. Verschiedene, z. T. genetisch bedingte Faktoren beeinflussen die Pharmako-kinetik und damit den Therapieerfolg. Kontrolle der Compliance, Komorbidität, Ausbleiben der erwarteten Wirkung und Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind Indikationen für das therapeutische Drug Monitoring (TDM) in der Psychiatrie. Voraussetzungen für ein erfolgreiches TDM sind klare Fragestellungen, Probengewinnung im Stoffwechselgleichgewicht, verlässliche Messmethoden, hinreichend kurze Bearbeitungszeiten und eine weiterführende Befund-kommentierung (Leitlinie für TDM in der Psychiatrie. Psychopharmakotherapie 2005; 12:166). Als analytische Methode sind die HPLC-Verfahren führend. Kosten-Nutzen-Untersuchungen zeigen, dass durch TDM in der Psychiatrie erhebliche Einsparungen möglich sind.

Prof. Dr. Jens Wiltfang, Klinik für Psychiatrie, Universität Erlangen, beschäftigte sich mit dem Problem: **Liquor- und Serummarker in der Frühdiagnose der Demenz**. Eine frühzeitige Diagnose der präsenilen Demenz (M. Alzheimer) ist an Hand klinischer Kriterien oft nicht möglich. Daher wird versucht, mittels geeigneter Markermoleküle im Liquor oder auch im Serum die Früherkennung des M. Alzheimer zu verbessern (Wiltfang et al. World J Biol Psychiatry. 2005; 6:69-84). Ein im Liquor vermindertes Spaltprodukt des Amyloid-Vorläuferproteins (APP), das A β -42, zeigt einen M. Alzheimer mit 85%-iger Sensitivität und Spezifität an. Zu beachten ist die präanalytische Empfindlichkeit des

Parameters. Im Serum werden derzeit neue Verfahren (2D-Immunoblot-Assay) zum Nachweis der APP-Spaltprodukte erprobt. Ebenfalls im Liquor werden das Tau-Proteine und seine Phosphorylierungsprodukte bestimmt. Die Phospho-Tau-199 Variante soll auch eine diagnostische Spezifität von ca. 85% erreichen, das Gesamt-Tau erscheint dagegen eher geeignet für die Verlaufskontrolle. Das ApoE-4 Allel ist ein Risikofaktor, hat aber eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität (< 70%) und sollte daher nur bei klinischem Verdacht unterstützend berücksichtigt werden. Mit Hilfe biochemischer Tests ist die Alzheimersche Erkrankung bis zu 5 Jahre vor der klinisch manifesten Diagnose erkennbar. Obwohl es noch keine wirksame Behandlung gibt, nehmen manche Patienten diese Möglichkeit im Hinblick auf ihre Altersplanung wahr.

Dr. *Christine Günther*, Institut für Transfusionsmedizin, Suhl, referierte über: **Infektionsmonitoring in der Transfusionsmedizin**. Bei jeder Blutspende werden neben den Routineuntersuchungen zur Blutserologie und ALAT (GPT) die serologischen Infektionsmarker Lues-AK, Anti-HIV-1/2, Anti-HCV und HBs-Ag bestimmt, ab dem 1.7.2006 zusätzlich auch Anti-HBc-AK. Letzteres soll dazu beitragen, dass das im Vergleich zu HCV ca. 20-fach höhere HBV-Übertragungsrisiko weiter gesenkt wird. Obligatorisch werden HIV- und HCV-Kontaminationen durch erregerspezifische PCR-Verfahren ausgeschlossen, fakultativ stehen auch PCR-Methoden für HAV, HBV und Parvo B19 zur Verfügung. Praktisch werden zunächst Pooltestungen angesetzt, zur Klärung reaktiver Befunde anschließend die Einzel-PCR. Bei reaktiven Befunden erfolgt eine doppelte Wiederholung unter Verwendung von Bestätigungstests (Immunoblot, Anti-HBs-Neutralisationstest, FTA-Abs-Test). Sind beide Wiederholungstests negativ, wird die Spende freigegeben, ist einer der Tests positiv, wird sie gesperrt und der Infektionsstatus des Spenders abgeklärt. Das Risiko der Übertragung einer Infektion durch die Blutspende ist in den

letzten Jahren erheblich reduziert worden und beträgt jetzt für HIV und HCV ca. 1: 5.000.000.

Dr. *Christoph Haufe*, Abteilung Nephrologie, Helios-Klinikum Erfurt, schloss den ersten Tag mit einem Vortrag über: **Labordiagnostik der beginnenden Niereninsuffizienz** ab. Nierenerkrankungen werden häufiger und erfordern im Endstadium eine sehr aufwendige Therapie, Ursache und Ausmaß der Erkrankung sollten frühzeitig ermittelt werden. Urinteststreifen und Serum-Kreatinin sind unverändert wichtige Basisuntersuchungen. Das Urinsediment, besonders der Nachweis von Akanthozyten und Erythrozytenzylindern, ist diagnoseweisend für glomeruläre Erkrankungen. Wegen der präanalytischen Fehler bei Sammelurinbestimmungen sollte bei der Proteinurieanalytik der Bezug auf das Kreatinin im Spontanurin ($\mu\text{g Alb./mg Kreat.}$) bevorzugt werden. Für die Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz ist die GFR-Bestimmung ausschlaggebend. Diese kann als das arithmetische Mittel der Kreatinin- und der Harnstoff-Clearance relativ einfach berechnet werden. Mit der MDRD-Kurzformel kann die GFR ausgehend von einer Serum-Kreatininmessung alters- und geschlechtskorrigiert im Labor routinemäßig abgeschätzt werden. Bei moderater und höhergradiger Nierenfunktionsstörung ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/Min}$) liefert die Formel einen in Vergleichsstudien validierten quantitativen Wert (Levey et al. Ann Int Med 2003: 139:137).

Dr. *Sabine Rüscher-Gerdes*, Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel, eröffnete den zweiten Veranstaltungstag mit dem Beitrag: **Aktuelles aus der Tuberkulose-Diagnostik**. Die Inzidenz der Tuberkulose ist in Deutschland insgesamt weiterhin rückläufig, der Nachweis multiresistenter Erreger nimmt aber besonders bei Zuwanderern aus Russland und Zentralasien zu. Zur Diagnostik der latenten Tbc eignet sich nach wie vor am besten der Tuberkulin-Hauttest, der allerdings auch bei BCG-Geimpften und bei Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien in der Regel positiv wird. Neuere Verfahren, bei denen die In-

terferon-gamma-Freisetzung aus T-Lymphozyten in-vitro nach gezielter Antigenstimulation bestimmt wird, scheinen deutlich spezifischer und ebenso sensibel wie der Tuberkulintest zu sein, unter klinischen Bedingungen vorgenommene direkte Vergleichsstudien liegen aber noch nicht vor (Lange et al. DMW 2006; 131:341). Für den mikrobiologischen Erreger- und Resistenznachweis sind vor allem wiederholte Sputumkulturen auf Flüssig- und Festmedien angezeigt, eventuell auch Untersuchungen von phosphat-gepuffertem Magensaft oder anderem Probenmaterial. Je nach Keimzahl ist mit einer Inkubationszeit von bis zu sechs Wochen zu rechnen. Durch PCR-Verfahren kann *Mycobacterium tuberculosis* in kurzer Zeit direkt nachgewiesen und durch geeignete DNA-Sonden von anderen Mykobakterien unterschieden werden. Beim Nachweis von nicht-tuberkulösen Mykobakterien ist immer auch an Laborkontaminationen zu denken.

Dr. *Andreas Bobrowski*, Vorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Laborärzte (BDL), Lübeck, sprach über: **Die zukünftige Entwicklung der Labormedizin in Deutschland**. Laboruntersuchungen sind nur mit 2,3% der Gesamtkosten für die medizinische Versorgung zu veranschlagen. Während sich die Kosten im Gesundheitswesen insgesamt seit 1980 verdreifacht haben, stiegen die Kosten für Laboruntersuchungen nur um das 1,4-fache an. Insgesamt ist die Leistungsentwicklung im Labor rückläufig, nur ein Viertel der Aufwendungen lassen sich vom Labor selbst beeinflussen. Trotzdem wird weiter am Labor gespart, Stellen für Laborärzte und MTA gehen durch Rationalisierungsmaßnahmen verloren. Der BDL will versuchen, über die Laborkommission der KBV auf diese Entwicklungen und auf laufende Gesetzgebungsverfahren Einfluss zu nehmen. Die Laborleiter wurden aufgefordert, sich an den zukunftsweisenden Prozessen, die mit den Worten Qualität, Konsolidierung, Wirtschaftlichkeit oder ärztliche Dienstleistung umschrieben wurden, zu beteiligen und neue Versorgungsformen wie MVZ oder Teilgemein-

schaftspraxen für die Weiterentwicklung der Labormedizin zu nutzen.

Prof. Dr. *Karl Lackner*, Institut für Klinische Chemie und Labormedizin, Universität Mainz, behandelte das Thema: **Natriuretische Peptide (Typ B) als Entscheidungshilfe in der Notaufnahme**. Sowohl BNP als auch NT-proBNP sind für die Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle der Herzinsuffizienz geeignet. Beide Kenngrößen werden außerdem erfolgreich in der Notfallversorgung bei der Differentialdiagnose der akuten Atemnot eingesetzt. Dabei haben vor allem niedrige Werte einen hohen Prädiktionswert für den Ausschluss einer Herzinsuffizienz (Bay et al. Heart 2003; 89:150). Bei der Festlegung der diagnostischen Grenzwerte für NT-proBNP und für BNP sind Nierenfunktion, Alter und Geschlecht zu berücksichtigen (Castello-Boerri et al. JACC 2006; 47:345.- Chenevier-Gobeaux et al. Clin Chim Acta 2005; 361:167). Außer bei der Herzinsuffizienzdiagnostik können die natriuretischen Typ B-Peptide auch als Prognosemarker in der Notfalldiagnostik oder beim akuten Koronarsyndrom eingesetzt werden, eventuell zusammen mit anderen Serummarkern wie CRP oder Troponin (Möckel et al. Clin Chem 2005; 51:1624). Für die akute Dyspnoe konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von BNP die Behandlungsdauer und die Therapiekosten deutlich senken kann (Müller et al. NEJM 2004; 350: 647).

Priv.-Doz. Dr. *Wolfgang Janni*, Frauenklinik der Universität München, sprach über: **Tumorzellen im Knochenmark als Prognosemarker beim Mammakarzinom**. Er berichtete über die Methodik des Tumorzellnachweises im Knochenmark nach der APAAP-Methode (APAAP = alkalische Phosphatase-antialkalische Phosphatase), die bei Frauen in der Tumornachsorge angewendet wurde. Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit isolierten Tumorzellen im Knochenmark direkt nach der Chemotherapie eine signifikant schlechtere Überlebensprognose haben. Bei diesen Zellen handelt es sich um ruhen-

de, nicht proliferierende Zellen, was die zum Teil lange Latenzzeit bis zum Rezidiv der Tumorerkrankung erklärt. Als diagnostischer Parameter zu Erkrankungsbeginn oder als Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges haben die isolierten Tumorzellen im Knochenmark keine Bedeutung. Weitere Studien müssen zeigen, ob Patientinnen mit einer positiven Nachweisreaktion intensiver zu behandeln sind, selbst wenn sie zum Zeitpunkt der Untersuchung noch rezidivfrei sind (Janni et al. Deut. Ärztebl. 2004, 101: A3496). Gegenwärtig wird auch geprüft, ob Tumorzellen im peripheren Blut als Prognosemarker geeignet sind (www.success-studie.de).

Dr. *Norman Bitterlich*, Abteilung Biostatistik der Medizin und Service GmbH, Chemnitz, beschäftigte sich im letzten Referat mit dem Thema: **Fuzzy-basierte Tumormarkerprofile**. An Beispielen aus dem täglichen Leben erläuterte er den Begriff der informellen Unschärfe (engl. fuzziness), durch die ein Zustand nicht mit einer Ja-Nein-Alternative (Zuordnung 0 oder 1) sondern durch eine gradierte Zugehörigkeit (Wert zwischen 0 und 1) beschreiben wird. Dies ist auf Laborergebnisse gut anwendbar. Hier bedeutet z. B. "0 = sicher normal" und "1 = sicher pathologisch", oft liegen die Messwerte aber in im sog. "Graubereich", entsprechend einem Zugehörigkeitswert zwischen "0" und "1". Aus den Zugehörigkeitsfunktionen für die Zustände "normal", "unsicher" und "pathologisch" können regelbasiert Diagnosewahrscheinlichkeiten abgeleitet

werden. Dieses Verfahren ist besonders dann geeignet, wenn mehr als ein Parameter bei der Bestimmung der Diagnosewahrscheinlichkeit berücksichtigt werden soll, wie das bei Tumormarkerprofilen der Fall ist (Bitterlich et al. J Lab Med 2004; 28: 116). Hiermit lässt sich die diagnostische Sensitivität bei gleich bleibend hoher Spezifität erheblich steigern, was an verschiedenen Beispielen, z. B. der Kombination von Cyfra 21-1 mit NSE und CRP beim Lungenkarzinom dargelegt wurde (Schneider et al. Int J Clin Oncol 2002; 7: 145).

Zum Abschluss der Veranstaltung dankte Herr *Th. Demant* den Referenten für die Vorträge, den Teilnehmern für die Diskussionsbeiträge und die Aufmerksamkeit, den Sponsoren BD Preanalytical Systems, Bayer Diagnostics und Roche Diagnostics für ihre Unterstützung und besonders Frau *Edith Rothermel* von BD für ihre stete Hilfe bei der Vorbereitung und Durchführung der Tagung.

Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. rer. nat. Dieter Meißner, Sadisdorfer Weg 2, D-01189 Dresden

Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Institut für Klinische Chemie und Labormedizin, Friedrichstraße 41, D-01067 Dresden

Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern 2006, Teltow, 16. – 17. Juni 2006

K.- G. Heinze, Berlin

Das diesjährige Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern fand am 16./17. Juni 2006 traditionell wieder in den Veranstaltungsräumen des Courtyard Marriot Hotels in Teltow statt.

Die wissenschaftliche Leitung und Organisation der Veranstaltung wurde, wie schon in den Vorjahren, von Herrn Dr. K. Fritz, Güstrow, Herrn Dr. J. Muche, Cottbus, sowie Herrn Dr. K.-G. Heinze, Berlin, übernommen, wobei die Landes Ärztekammer Brandenburg den Besuch der Veranstaltung mit 9 Fortbildungspunkten honorierte.

Herr Dr. Muche eröffnete im Namen der Veranstalter die Veranstaltung und übernahm die Moderation während des ersten Tages, der sich dem Hauptthema **„Intoxikationen, Drogen, deren Analytik und ihr illegaler Vertrieb“**, widmete.

Herr Dr. C. Vidal, Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Klinische Chemie, wies in seinem Vortrag **„Labormedizinische Untersuchungen zur Erkennung von Intoxikationen“** auf die oft vergessene Tatsache hin, dass vielfach einfache laboratoriumsmedizinische Untersuchungen ohne toxikologische Spezialanalytik bei der Erkennung von Vergiftungen hilfreich sein können. Während die toxikologische Spezialanalytik vielfach spezifische „Beweisstücke“ liefert, versetzen einen klinisch-chemische Basisuntersuchungen in die Lage, eine Verdachtsdiagnose zu formulieren, differentialdiagnostisch vorzugehen, die Prognose des Patienten aufzuzeigen sowie eine gezielte Therapie einzuleiten und deren Kontrolle durchzuführen. Die Anionenlücke, die osmotische Lücke, die Aktivität der Cholinesterase, die CO- sowie Meth-Hämoglobin-Bestimmung und die Thromboplastinzeit („Quickwert“) wurden als Messgrößen mit den

entsprechenden Beispielen vorgestellt. Immer wieder schlug Herr Vidal die Brücke zwischen der Basis- und der Spezialanalytik; so ist bspw. bei Intoxikationen mit Coumarinderivaten der Abfall des Quickwerts noch vor der klinisch manifesten Blutung feststellbar, die Spezialanalytik ist aber indiziert, um die Art und vermutliche Schwere/Dauer der Intoxikation abschätzen zu können, was durch die unterschiedliche Halbwertszeiten der oft in suizidaler Absicht eingenommenen Präparate (therapeutische Coumarinderivate mit Stunden vs. „Superwarfarine“ mit extrem langen, mehrtägigen Halbwertszeiten) therapeutische Relevanz erhalten kann.

Herr Prof. Dr. F. Pragst, Institut für Rechtsmedizin der Charité, Berlin, gab einen spannenden Einblick in die modernen Möglichkeiten der toxikologischen Analyse, wobei sein Vortrag **„Methoden der toxikologischen Analyse“** komplementär zu dem seines Vorredners eher die speziellen analytischen Verfahren zur Analytik vorstellte. Generell soll in möglichst kurzer Zeit aus einer nahezu unüberschaubaren Vielfalt möglicher Substanzen (Drogen, Arzneimittel, Haushaltschemikalien, anorganische sowie pflanzliche und tierische Gifte), die in gänzlich unterschiedlichen Konzentrationsbereichen per se, als Metabolite oder im Gemisch wirksam sein können, in unterschiedlichen Materialien diejenigen identifiziert werden, welche als Ursache einer Intoxikation in Frage kommen. Ungeachtet der technischen Möglichkeiten muss auf enge Kommunikation mit dem einsendenden Arzt geachtet werden, da durch ihn entscheidende Hinweise auf die vorliegende Intoxikation (Zeitangaben, klinisches Bild, evt. Reste der Substanzen, Mediaktion etc.) erhalten werden können und er auch in der Postanalytik der Ansprechpartner für die Ergebnisübermittlung und –interpretation sein wird. Wer-

den keine gerichteten Analysen abgefordert, geht man davon aus, mit möglichst wenigen Methoden und vertretbarem Zeitaufwand möglichst viele toxikologisch relevante Substanzen zu erfassen („general unknown analysis“). Hierbei werden grundsätzlich vier Hauptrichtungen beschritten: 1) Gruppen- und Einzelteste (Immunoassays auf Betäubungsmittel, Drogen sowie Cyanid, CO-Hb, Ethylenglycol u.a.); 2) Prüfung auf Alkohol und andere flüchtige Gifte (headspace-Gaschromatographie (GC) oder headspace-GC-Massenspektrometrie (MS)); 3) Prüfung auf schwerflüchtige organische Gifte mittels Hochleistungs-Flüssigchromatographie/Photoarraydetektor, GC-MS oder Flüssigchromatographie-MS; 4) Prüfung auf metallische Gifte mit Atomabsorptionsspektroskopie oder induktiv gekoppelte Plasma-Atom-Emissionsspektroskopie. Besonders eindrucksvoll war die Aussage des Referenten, dass im Regelfall mit einem derartig angelegten Analysenspektrum im Notfall, jederzeit, „rund-um-die-Uhr“, innerhalb weniger Stunden mit klinisch verwertbaren Resultaten zu rechnen ist, was durch die rasante Entwicklung der Techniken zur Probenvorbereitung, Chromatographie, Spektrometrie sowie der entsprechenden computergetützten Auswertprogramme weiter beschleunigt werden wird. Ungeachtet der technischen Fortschritte kann aber die kritische Kontrolle und Interpretation durch sachkundige Analytiker nicht durch Automation und minderqualifiziertes Personal ersetzt werden.

Herr *W.-H. Bork*, Landeskriminalamt Berlin, LKA KT 41 – Betäubungsmittel/Toxikologie, spannte nun den Bogen von der rein analytischen Tätigkeit zum kriminellen „Einfallsreichtum“ der synthetischen Chemie: „**Neues über synthetischen Drogen**“. Neben einer kurzen Charakterisierung der chemischen Grundstrukturen stellte Herr *Bork* ihre Eingruppierung im Rahmen des Betäubungsmittelgesetzes (von Anlage 1 als rein illegale Drogen, weder verschreibungs- noch verkehrsfähig, über Anlage 2 zur Anlage 3 als verkehrs- und verschreibungsfähige Substanzen),

die gängigen Trivialnamen, ihre Verbreitung und die aktuelle Relevanz vor. Auch bei der Verbreitung dieser Stoffe sind dem Einfallsreichtum kaum Grenzen gesetzt und reichen von offensichtlich illegalem Vertrieb in der „Szene“ über offizielle Kanäle des Versandhandels, bei denen derartige Substanzen als Pilzkulturen, „Duftkissen“ o.ä. (mit dem Hinweis, dass sie bspw. nicht geöffnet oder verzehrt werden dürfen- was natürlich genau der Fall sein wird) vertrieben werden. Auf einiges Unverständnis stieß im Publikum der Umstand, dass sämtliche Substanzen, die nicht definitiv im Betäubungsmittelgesetz aufgeführt sind, prinzipiell erst einmal erlaubt sind (auch wenn nur eine geringste Modifikation einer an sich bereits verbotenen Substanz vorgenommen wurde), was der Modifikationslust entsprechender Kreise leider Vorschub leistet: „Was es explizit noch nicht im Betäubungsmittelgesetz gibt, ist erst einmal auch nicht verboten“.

Frau Dr. *D. Waldmüller*, Zolltechnische Prüfungs- und Lehranstalt Berlin, knüpfte direkt an den Vortrag von Herrn *Bork* an, beschränkte sich hierbei aber nicht auf synthetische Drogen: „**Zur Situation des Einschleusens von Drogen**“. Vielmehr gab sie einen Überblick bzgl. der quantitativ größten Funde des Zolls, der hierbei auftretenden Drogen und vor allem aber die höchst einfallsreichen Methoden des Schmuggels, welche vom altbekannten „Körperschmuggel“ (bspw. in kleinen Päckchen verpacktes und geschlucktes Rauschmittel) bis hin zu als Plastiken modellierten Kokain/Gipsgemischen, welche nicht das Behältnis sondern die zu schmuggelnde Substanz selbst darstellen. Während die „Süd-amerikaroute“ oftmals für Kokain mit Flug über Afrika bzw. als „Touristenroute“ dem Zoll bekannt ist, kommt Heroin heute zu ca. 90% aus Afghanistan als Opiumlieferant (über die alte „Balkanroute“ bzw. die aktuellere „Seidenroute“) und hat das „goldene Dreieck“ (Laos, Burma, Thailand) in dieser Funktion abgelöst. Die synthetischen Drogen stammen zum großen Teil aus den benachbarten Niederlanden, Polen aber auch

aus den Laboren Deutschlands selbst. Auch beim Marihuana und Cannabis hat sich das Bild verändert: der europäische Raum wird mehr und mehr zum „Selbstversorger“, da dort Cannabis-Pflanzen gezüchtet werden, die einen extrem hohen Anteil an THC aufweisen und oft mehr Gehalt in ihren Pflanzenteilen als das „Konzentrat“ Cannabis der „klassischen“ Ursprungsländer besitzen. Andererseits setzen aber auch der Zoll- und Strafverfolgungsbehörden modernste Technologie zum Aufspüren der Drogen ein: Ganzkörper-Scanner-Systeme wie „Entryscan“ auf einigen Flughäfen der USA erlauben das umgehende Screening der Passagiere und der „Itemizer“ (auch in Deutschland eingesetzt) führt in Sekundenschnelle eine Vortestung von Wischabstrichen des Gepäcks durch. Die neue Technik der Ionenmobilitätsspektrometrie erlaubt hierbei oftmals den simultanen Drogen- sowie Sprengstoffnachweis. Grundsätzlich fordert die erhöhte transkontinentale Mobilität leistungsstarke, schnelle und- im Gegensatz zu Spürhunden- nicht rasch ermüdende Methoden im täglichen Einsatz gegen den Drogenschmuggel, was aber immer durch die Erfahrung und den stets wachen Spürsinn der hierbei tätigen Personen ergänzt werden muss.

Auch wenn bei der Mehrzahl der Teilnehmer noch keine „Fußballentzugssymptomatik“ aufgetreten war, nutzen viele das Ende der Vorträge, sich über den aktuellen Stand der WM zu informieren bzw. kurz einige Spielzüge auf der Großbildprojektion im Foyer des Hotels zu verfolgen.

Beim gemeinsamen Abendessen fand der Tag seinen gemütlichen Ausklang und so manche Diskussion vieler Laborexponenten rankte sich vermutlich auch um fachfremde Dinge wie die WM.

Am Samstag, den 17.6.2006, der von Herrn Dr. Heinze moderiert wurde, standen die Vorträge unter dem Motto: „**Moderne Diagnostik inflammatorischer Geschehen**“. Hierbei wurde nicht nur das septische Krankheitsbild sondern

auch die Diagnostik entzündlich/rheumatischer Erkrankungen einbezogen.

Frau Dr. S. Ziemer, Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Charité Universitätsmedizin Berlin, CCM, erläuterte im Referat „**DIC-Teilaspekt septischer Erkrankungen**“, wesentliche pathophysiologische Verknüpfungen zwischen dem Hämostasesystem und der Inflammation am Beispiel des septischen Geschehens. Im Regelfall bilden die Prozesse ein gemeinsames Abwehrsystem unseres Organismus, welches aber durch Provokation im Rahmen der Sepsis über pathologische Gerinnungsaktivierung, Mikrogerinnselbildung, Verbrauch von Faktoren über Endothelschäden und Multiorganversagen letztlich zum Tod führen kann. Frau Ziemer streifte hierbei das „neue“ zelluläre Gerinnungssystem mit zentraler Rolle des tissue factors, den Einfluss von TNF-alpha und IL-6 auf die Koagulationsaktivierung, die gestörte Protein C-Aktivierung (u.a. durch Thrombomodulinmangel), verminderter Wirkung des TFPI, Hemmung der Fibrinolyse durch PAI-1 Anstieg: alles Prozesse die letztlich zur prokoagulatorischen Lage mit vermehrter Thrombinwirkung bei gleichzeitiger Fibrinolysehemmung beitragen. Die Aktivierung der Hämostase bei Sepsis kann latent sein (nur durch Aktivierungsmarker messbar) aber auch bis hin zu Thrombosen in der Makrostrombahn, Verbrauch, Blutungen und letztlich zum Tod der Patienten führen. Sie stellte einen relativ einfachen DIC-Score der ISTH vor, der mit allgemein verfügbaren Methoden rasch eine Diagnose und Beurteilung des Verlaufs erlaubt, wobei eine Korrelation zwischen der Anzahl der DIC-Punkte und der Mortalität der Sepsis besteht. In der Diskussion wurden auch aktuelle therapeutische Vorgehensweisen (TFPI-Gabe, Protein C und aktivierte Protein C-Präparate sowie die Gabe von Antithrombin in supraphysiologischen Dosen ohne Heparinisierung in therapeutischer Dosis) besprochen. Generell muss die zugrunde liegende Ursache der Sepsis erfolgreich bekämpft werden, ansonsten läuft man Gefahr, mit hohem

Aufwand nur symptomatisch an verschiedenen Stellen einzugreifen ohne die Gesamtüberlebenschancen zu erhöhen.

Frau Dr. S. Priem, Zentrallaboratorium des St. Hedwigs-Krankenhauses, Berlin, zeigte in ihrem Vortrag „**Labordiagnostische Möglichkeiten und klinische Relevanz bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen**“, eine andere Facette inflammatorischer Geschehen auf, die nicht, wie am Beispiel der Sepsis durch primär exogene Einflüsse initiiert und aufrechterhalten werden. Vielmehr manifestiert sich bei den autoimmunologischen Erkrankungen die Fehlregulation als endogener Prozess, welcher sich oftmals durch mehr oder weniger spezifische Autoantikörper präsentiert. Während einige mit einem bestimmten Krankheitsbild bzw. dem zu erwartenden Verlauf assoziiert sind (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, APLA), können andere auch zur Beurteilung der klinischen Aktivität oder zur Beurteilung des Therapieeffekts herangezogen werden (anti-ds-D N A, ANCA); oftmals sind derartige Korrelationen aber leider nicht möglich. Vor diesem Hintergrund ging Fr. Priem auf die Diagnostik der rheumatoiden Arthritis ein, welche neben der klinischen Symptomatik auch klassischerweise den sog. „Rheumafaktor“ als Autoantikörper gegen Determinanten des Fc-Teils des IgG-Moleküls, beinhaltet, der sich aber leider durch eine hohe Unspezifität und nur begrenzte Sensitivität auszeichnet. Da oftmals eine frühe therapeutische Intervention den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst, sind Parameter wünschenswert, die eine hohe Spezifität zur Diagnossicherung bzw. einen prognostischen Wert aufweisen. Dieser Forderung kommen die erst relativ neu in der Routinediagnostik verfügbaren Anti-CCP-Antikörper (Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide/Proteine) nahe. Sie besitzen einen hohen prognostischen Wert für die erosiven Formen der rheumatoiden Arthritis und eigenen sich schon vor Krankheitsbeginn für die Prädiktion in Risikogruppen. Möglicherweise werden die Anti-CCP-Ak künftig nicht mehr nur kom-

plementär zum klassischen Rheumafaktor sondern evt. als deren Ersatz in der Diagnostik der rheumatoiden Arthritis gelten.

Herr PD Dr. S. Schröder, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Westküstenklinikum Heide, wies in der Einleitung zu seinem Vortrag „**Procalcitonin – sein (differential-) diagnostischer Stellenwert im Rahmen der Sepsis und der Inflammation**“, auf den Umstand hin, dass die Sepsis mit ihrer seit Jahren steigenden Inzidenz und der nach-wie-vor hohen Mortalität zu den sicher unterschätzten Erkrankungen gehört, die je nach Statistik mit über 150.000 Erkrankungsfällen und ca. 60.000 Toten jährlich in Deutschland, in den Bereich unserer Haupttodesursachen wie Herz-Kreislaufkrankungen oder maligne Tumore fällt- ohne aber annähernd die gleiche Aufmerksamkeit zu erhalten. Eine rasche und sichere Sepsisdiagnose ist heute unverzichtbarer denn je, um kurativ wirksam sein zu können und den Übergang in schwere Sepsis, den septischen Schock mit Multiorgandysfunktion und letztlich den Tod zu verhindern. Marker wie die Leukozytenzahl, CRP oder auch IL-6 sind hierfür nur bedingt geeignet. Procalcitonin erweist sich unter den kommerziell erhältlichen, schnell verfügbaren Sepsismarkern als hochinteressanter Parameter, der sowohl eine gute Spezifität für bakterielle Infektionen aufweist, eine gute Abbildung des Schweregrads der Erkrankung ermöglicht und prognostische Aussagekraft besitzt. Durch den konsequenten Einsatz von Procalcitonin kann frühzeitig und gezielt therapiert/überwacht werden und, was in einigen Einrichtungen schon umgesetzt wird, die Therapiedauer mit teuren und potentiell gefährlichen Antibiotika sowie der Intensivaufenthalt insgesamt verkürzt werden. Procalcitonin erfüllt in vieler Hinsicht die heutigen Anforderungen an einen modernen Sepsisparameter.

Herr Dr. A. Görtz, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, griff einen anderen Ansatz zur frühzeitigen Sepsisdiagnostik und somit frühzeitigen gezielten Therapie auf: „**Der Septi-Fast-**

LightCycler-Test – ein schneller und sensibler Test zur Detektion von Sepsis-Erregern“.

Auch er wies auf die Sepsis als inzwischen dritthäufigste Todesursache in Deutschland hin, die neben dem menschlichen Leid ca. 25.000,-€ Behandlungskosten pro Fall oder ca. 1.7 Milliarden € Behandlungskosten pro Jahr insgesamt mit sich bringt; hinzu kommen noch einmal indirekte Kosten durch Arbeitsausfall, vorzeitige Verrentung usw. in Höhe von rund 6.3 Milliarden €. Vor diesem Hintergrund erscheint auch die Beschäftigung mit einem relativ teuren Testsystem lohnend, mit dessen Hilfe frühzeitig und schnell 25 verschiedene pathogene Bakterien und Pilze, die für ca. 90% aller Sepsisfälle verantwortlich sind, aus drei ml Vollblut innerhalb von knapp sechs Stunden nachgewiesen werden können. Gerade bei anbehandelten Patienten oder der gefürchteten Pilzsepsis, wo sich ein Erregernachweis mit der Blutkultur oft gar nicht, verzögert oder ohnehin oft erst nach einer Woche Kultur zeigt, kommt die Behandlung nach „klassischer“ Diagnostik oft zu spät. Neben den klaren Vorteilen bleibt natürlich auch der eine oder andere Wermutstropfen: Der PCR-basierte LightCycler®-SeptiFast-Test ist hochempfindlich gegen Kontaminationen während der präanalytischen Phase, ein Antibiotogramm wird natürlich nicht erhalten und die Kosten werden vermutlich hoch liegen. Andererseits relativiert sich speziell die Kostenseite vor dem Hintergrund der per se teuren Intensivmedizin, potentiell verkürzten Behandlungs-/Intensivzeiten und den verbesserten

Chancen des Patienten. Die genauen Indikationen für den Einsatz des LightCycler®-SeptiFast-Tests (in welcher klinischen Situation, wie oft, in Kombination mit parallelen Blutkulturen?) werden weitere Studien ergeben.

Herr Dr. *Heinze* dankte im Namen der wissenschaftlichen Leiter der Veranstaltung den Gästen für ihr Interesse, den Vortragenden für ihre Mühe und nicht zuletzt auch den Sponsoren, BD Preanalytical Systems- und hier allen voran Frau *Rothermel*, die in gewohnter Manier den reibungslosen Ablauf der Veranstaltung garantiert hatte, sowie Roche Diagnostics für ihre Unterstützung. Im Schlusswort bemerkte er noch, dass von einigen Teilnehmern explizit die Zusammensetzung des Publikums aus dem „niedergelassene Bereich“ wie auch aus dem Kreis der „Laboratoriumsdiagnostik am Krankenhaus“ mit über 70 Teilnehmern an beiden Tagen positiv empfunden wurde: „Die Fragen der Kliniker kommen ja schließlich an uns alle, egal ob im Krankenhaus oder draußen“. Im Sinne einer auch künftig guten Zusammenarbeit und in Vorfreude auf das nächstjährige Treffen verabschiedeten die Organisatoren alle Teilnehmer in das wohlverdiente Wochenende.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Klaus-Günter Heinze, Martin-Luther-Krankenhaus, Zentrallaboratorium, Caspar-Theyß-Str. 27-31, D-14193 Berlin



Nachrichten

Themenhefte „Klinische Chemie und molekulare Diagnostik“

Inzwischen erhältlich:

Heft 1: Leistungsverzeichnis des Medizinischen Laboratoriums

W. Vogt, Herausgeber, 62 Seiten, 1997, brosch., € 10.90 (für DGKL-Mitglieder € 8.00)

Heft 2: Sicherung der Qualität molekularbiologischer Methoden in der Klinischen Chemie

M. Neumaier, A. Braun, Th. Deufel, A. Roscher und Ch. Wagener, 62 Seiten, 1997, brosch., € 17.90 (für DGKL-Mitglieder € 15.00)

Heft 3: Die Vergütung ärztlicher Leistungen im medizinischen Laboratorium

S. Appel, Herausgeber, 58 Seiten, 1997, brosch., € 12.90 (für DGKL-Mitglieder € 10.00)

Heft 4: Total Quality Management und die Bewertung nach dem Modell der European Foundation for Quality Management - Anwendung auf das Medizinische Laboratorium

W. Vogt, Herausgeber, 216 Seiten, 2000, brosch., € 35.90 (für DGKL-Mitglieder € 30.00)

Weitere Informationen und Bestellungen bei:

Isensee Verlag GmbH, Haarenstr. 20/Burgstr. 17, D-26122 Oldenburg; Telefon 0441-25388; Telefax: 0441-17872; e-mail: Isensee-Verlag@t-online.de; URL: <http://www.isensee.de>



Tagungs- und Kursankündigungen

13. 12. 2006 18.00 Uhr s.t.	46. Kolloquium des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM), Leipzig Thema: Nutzung populationsbezogener Studien für die epidemiologische und die genetische Forschung Referent: Prof. Dr. H. -Erich Wichmann "Institute of Epidemiology GSF Neuherberg Ort: Hörsaal der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Liebigstr. 10-14, 04103 Leipzig Leitung: Prof. Dr. Joachim Thiery, Prof. Dr. Volker Richter Auskunft: Katja Duczek, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM), Universitätsklinikum Leipzig AöR, Liebigstr. 27, D-04103 Leipzig, Telefon: 0341-97 22254, Telefax: 0341-97 22209, E-Mail: katja.duczek@medizin.uni-leipzig.de, Internet; http://www.uni-leipzig.de/ILM
24. 01.2007 18.00 Uhr s.t.	47. Kolloquium des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM), Leipzig Thema: Kardiovaskuläre Transportproteine und ihre Bedeutung für die Arzneimitteltherapie Referent: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer "Institut für Pharmakologie, Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald Ort: Hörsaal der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Liebigstr. 10-14, 04103 Leipzig Leitung: Prof. Dr. Joachim Thiery, Prof. Dr. Volker Richter Auskunft: Katja Duczek, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM), Universitätsklinikum Leipzig AöR, Liebigstr. 27, D-04103 Leipzig, Telefon: 0341-97 22254, Telefax: 0341-97 22209, E-Mail: katja.duczek@medizin.uni-leipzig.de, Internet; http://www.uni-leipzig.de/ILM

2. Workshop »Klinische Anwendung der Massenspektrometrie in Diagnostik und Prävention«, Leipzig, 24. – 25. November 2006

Der Workshop ist zur Zertifizierung bei der Sächsischen Landesärztekammer angemeldet.

Tagungsort: Universitätsklinikum Leipzig, Hörsaal Operatives Zentrum, Liebigstraße 20 • 04103 Leipzig

Seminar: Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Laboratoriumsmedizin, Paul-List-Straße 13 – 15, D-04103 Leipzig

Veranstalter: Professor Dr. J. Thiery / Frau Dr. U. Ceglarek, Institut für Labormedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Liebigstraße 27, D-04103 Leipzig, Tel. 0341-97 22 200, Fax: 0341-97 22 209, E-Mail: uta.ceglarek@medizin.uni-leipzig.de

Freitag, 24.11.2006

13:00 Uhr Praktisches Seminar zur massenspektrometrischen Analytik im ILM (Neugeborenencreening, Immunsuppressiva, Sterole und Steroidhormone)
Für das Seminar ist eine separate Anmeldung erforderlich, da die Teilnehmerzahl begrenzt ist.

18:00 Uhr Eröffnung der Tagung
Hörsaal Operatives Zentrum, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig

ab 19:00 Uhr Buffet mit Posterausstellung (moderierte Poster aus den Arbeitsgruppen der Referenten)
Hörsaalfoyer im Operativen Zentrum, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig

Samstag, 25.11.2006: Dauer des Workshops: 9.30–16.00 Uhr
Hörsaal Operatives Zentrum, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig

Themen: Klinische Anwendungen der Massenspektrometrie, Drugmonitoring, Steroidhormone, Lipidomics, Metabolomics, Peptidquantifizierung, Referenzmethodenentwicklung

Referenten: Dr. Uta Ceglarek, Leipzig • Dr. Bruno Domon, Zürich
Dr. Roland Geyer, Leipzig • Dr. Patricia Kaiser, Düsseldorf
Dr. Therese Koal, Hannover • Dr. Manfred Rauh, Erlangen
Prof. Dr. H. Reinauer, Düsseldorf • Prof. Dr. Gerd Schmitz, Regensburg
Prof. Dr. Joachim Thiery, Leipzig • Prof. Dr. Klaus Weinberger, Innsbruck

Tagungssekretariat: Informationen zur Tagung und zum Workshop (Anmeldung, Reservierung von Hotelzimmer, Anreise, etc.): Frau Katja Duczek, Institut für Labormedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Liebigstraße 27, D-04103 Leipzig, Telefon: 03 41 – 97 222 54, Telefax: 03 41 – 97 222 09, E-Mail: katja.duczek@medizin.uni-leipzig.de

Repetitorium Klinische Chemie 2006

Beginn: 27.11.2006, 12.00 Uhr

Ende: 02.12.2006, 13.00 Uhr

Inhalt: Alle Kapitel des Gegenstandskataloges der Weiterbildung in Klinischer Chemie

Ort: Klinikum Links der Weser / Visit Academy, Bremen

Organisation und Leitung: Herr Prof. Dr. E. Gurr, Bremen

Teilnahmegebühr: Mitglieder der DGKL € 545,-, Nichtmitglieder der DGKL € 625,-.
Die Teilnahmegebühr schließt Übernachtung und Verpflegung mit ein.

Anmeldung und Auskunft: Frau K. Horstmann, Senator-Weßling-Str. 1, D-28277 Bremen, Tel: 0421-879-1670, Fax: 0421-879-1672, E-Mail: kathrin.horstmann@klinikum-bremen-ldw.de

Im Anschluss an das Repetitorium findet ein Mikroskopierkurs statt, für den eine separate Anmeldung erforderlich ist!

Kurs „Mikroskopische Blutzellendifferenzierung“

Beginn: 02.12.2006, 14.00 Uhr (im Anschluss an das Repetitorium 2006)

Ende: 03.12.2006, 12.00 Uhr

Inhalt: Übungen zur mikroskopischen Blutzellendifferenzierung

Organisation: Herr Prof. Dr. E. Gurr, Bremen

Leitung: Herr Prof. Dr. Schuff-Werner, Rostock

Ort: Klinikum Links der Weser / Visit Academy Bremen

Teilnahmegebühr: € 145,-. Die Teilnahmegebühr schließt Übernachtung und mit ein.

Anmeldung und Auskunft: Frau K. Horstmann, Senator-Weßling-Str. 1, D-28277 Bremen, Tel: 0421-879-1670, Fax: 0421-879-1672, E-Mail: kathrin.horstmann@klinikum-bremen-ldw.de

3rd Euregio Conference of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Aachen - Maastricht - Liège), Friday 23rd March 2007

Congress venue: Dolce Kasteel Vaalsbroek, Vaals, The Netherlands

Tentative Program

- 08.00 – 09.00 Arrival, registration and wake-up coffee
Welcome to the 3rd Euregio Conference, *Prof. A. M. Gressner, Aachen*
Welcome message by FESCC president, *Prof. V. Blaton, Bruges*
- 09.00 – 10.25 **Automated urine analysis – Chairpersons: W. G. Guder, J. Delanghe**
Creatinin standardization, *J. Delanghe (B)*
Cystatin C as marker of renal function, *J. H. C. Diris, Maastricht (NL)*
Equations for GFR-estimation, *P. Delanaye / E. Cavalier (B)*
Proteomic urine profiling, *H. Mischak, Hannover (D)*
Challenges in urine analysis by new medical knowledge and technical advances, *W. G. Guder, W. Hofmann, München (D)*
- 10.55 – 12.10 **Monitoring of alcohol abuse – Chairpersons: V. Blaton, H. K. Seitz**
Metabolism of ethanol and clinical consequences of alcohol consumption, *H. K. Seitz, Heidelberg (D)*
Alcohol abuse: laboratory diagnosis and follow-up, *T. Arndt, Ingelheim (D)*
Legal aspects of alcohol abuse diagnostics, *J. van Pelt, Leiden (NL)*
Aminopyrine breath test for assessment of liver function, *K.W.H. Wodzig, Maastricht (NL)*
- 13.10 – 14.30 **Practice of perinatal testing in the Euregio – Chairpersons: M. P. van Dieijen-Visser, P. Menheere**
Experiences from Belgium, *J.-P. Schaaps, Liège (B)*
Experiences from The Netherlands, *P.P.C.A. Menheere, Maastricht (NL)*
Experiences from Germany, *K. Heimann, Aachen (D)*
- 14.10 – 14.30 **Innovative trends – Chairperson: T. Arndt**
Labtestsonline Europe – a multilingual information retrieval system for laboratory diagnostics, *M. Klouche, Bremen (D)*

15.00 – 16.40 **Innovative diagnostic parameters – Chairpersons:**

JP Chapelle, J. van Pelt

Galectin 3, a novel serological inflammation marker in heart failure, *R.R.J. van Kimmenade, Maastricht (NL)*

Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin (PCT): a critical review, *P. Kiefer, Aachen (D)*

Intestinal epithelial damage during surgery; detection and relevance, *W. Buurman, Maastricht (NL)*

PCR-diagnostics of sepsis-causing pathogens, *H.-C. Müller, Mannheim (D)*

Methods of glycomics for human plasma and urine analysis, *J. Peter-Katalinic, Münster (D)*

16.40 – 17.00 **Conclusion and closing remarks, Prof. A. M. Gressner, Aachen, and invitation to the 4th Euregio Conference 2008 in Maastricht (NL) by Prof. van Dieijen-Visser**

For further information and registration, please contact:

Karin Buchwald, Tel.: +49-(0)241-8080535,
Fax: +49-(0)241-8082512, kbuchwald@ukaachen.de or visit our website:

www.klinische-chemie.ukaachen.de



Positionen



Veranstaltungskalender

2006

- 24. – 25. 11. 2006** **II. Tagung »Klinische Anwendung der Massenspektrometrie in Diagnostik und Prävention«**
Leipzig
 Germany
 Sekr.: Katja Duczek, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Liebigstraße 27, 04103 Leipzig, Telefon: (03 41) 97 222 54, Fax: (03 41) 97 222 09, E-Mail: katja.duczek@medizin.uni-leipzig.de

2007

- 21. – 24. 02. 2007** **51. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung**
Dresden
 Germany
 Sekr.: www.cpb.de/gth2007
- 23. März 2007** **3rd Euregio Conference of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Aachen – Maastricht – Liège)**
Vaals
 The Netherlands
 Sekr.: Further information and registration: Karin Buchwald, Telefon: +49-(0)241-8080535, Telefax: +49-(0)241-8082512, kbuchwald@ukaachen.de or visit our website: www.klinische-chemie.ukaachen.de
- 20. – 24. 08. 2007** **24th World Congress of Pathology and Laboratory Medicine, "Meeting the Challenges of Globalisation and Miniaturisation".**
Kuala Lumpur
 Malaysia
 Sekr.: World Association of Pathology and Laboratory Medicine (WASPALM). Info: www.waspalm2007.org
- 03. – 07. 06. 2007** **Euromedlab**
Amsterdam
 The Netherlands
 Sekr.: Emmezeta Congressi, Via Carlo Farini 81, 20159 Milano (Italy), Telefon: +39 02 69006444, Telefax: +39 02 6686699, <http://www.mzcongressi.com>, www.ams2007.org
- 19. – 22. 09. 2007** **Gemeinsame Jahrestagung der ÖGLMKC und der DGKL**
Wien
 Austria
 Sekr.: <http://kongress2007.dgkl.oeglmkc.at/>

2008

- 15. – 17. 06. 2008** **Staudinger Symposium**
Kloster Banz
 Germany
- 28.9. – 01.10.2008** **Gemeinsame Jahrestagung der ÖGLMKC und der DGKL**
Mannheim
 Germany

Geschäftsstelle der DGKL
c/o Städt. Klinikum Karlsruhe gGmbH
Moltkestraße 90
76133 Karlsruhe



Antrag auf Mitgliedschaft

Mitglieds-Nr.: _____

Name: _____

Vorname (ausgeschrieben): _____

Geburtsdatum: _____

Titel: _____
(Prof., PD, Dr.●, Dipl.-●, akademische Titel bitte vollständig eintragen!)

Dienstanschrift:

Institut/Klinik/Firma: _____

Abteilung: _____

Straße, Haus-Nr.: _____

Postleitzahl, Ort: _____

Bundesland: _____

Telefon / Telefax: _____

E-Mail / Internet: _____

Zum Nachweis meiner Tätigkeit in der Klinischen Chemie und Laboratoriumsdiagnostik füge ich meinen **Lebenslauf** mit wissenschaftlichem Werdegang (ggf. **Publikationsliste**) bei.

Datum

Unterschrift

Der Antrag wird befürwortet von 2 Ordentlichen Mitgliedern der DGKL:

1. _____
Name Datum Unterschrift

2. _____
Name Datum Unterschrift

An den Schriftleiter
der Mitteilungen der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin e.V.
Herrn Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant
Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt
Institut für Klinische Chemie und Labormedizin
Friedrichstraße 41
01067 Dresden

Neues aus dem Mitgliederkreis

Antrag auf Veröffentlichung wissenschaftlicher Mitteilungen unter der Rubrik: „Neues aus dem Mitgliederkreis“

Name des einsendenden Mitgliedes: _____

Vorname (ausgeschrieben): _____

Titel: _____

(Prof., PD, Dr., Dipl., akademische Titel bitte vollständig eintragen!)

Dienstanschrift:

Institut/Klinik/Firma: _____

Abteilung: _____

Straße, Haus-Nr.: _____

Postleitzahl, Ort: _____ Bundesland: _____

Telefon: (_____) _____ Telefax: (_____) _____

Mitteilung einer Vortragskurzfassung - Dissertation - Sonstiges*)

(nicht Zutreffendes bitte streichen)

Bei Vortragskurzfassungen: Kongreß: _____

in: _____

Publiziert in: _____

(sofern das Copyright eines Verlages betroffen ist, bitten wir, vor Einsendung einer Vortragskurzfassung die Druckerlaubnis einzuholen)

Bei Dissertationen: Referent: _____

Fakultät (Jahr): _____

Titel: _____

Autor(en): _____

Institut: _____

Text: _____

(eventuell zusätzliche Seiten benutzen)

*) Mit dieser Sparte soll den Mitgliedern ermöglicht werden, Dissertationen, Kurzvorträge und Poster auf anderen Kongressen, Habilitationsarbeiten und sonstige wissenschaftliche Aktivitäten dem Mitgliederkreis bekannt zugeben.