

Inhaltsverzeichnis

Originalarbeiten

<i>Georg Hoffmann, Rasso Ostermeir, Holger Müller, Norman Bitterlich, Peter Martus, Peter Findeisen, Michael Neumaier, Grafrath</i> SimChip - Simulation von Genexpressionssignalen auf der Basis von mRNA-Synthese und -Abbau.....	43
<i>Claudia Pönighaus, Michael Ambrosius, Javier Carrera Casanova, Christian Prante, Joachim Kuhn, Jeffrey D. Esko, Knut Kleesiek and Christian Götting, Bad Oeynhausen</i> Involvement of fibrosis marker xylosyltransferase I and its homologue xylosyltransferase II in the biosynthesis of proteoglycans	49
<i>R. Stefan Roß, Essen</i> Nosokomiale Hepatitis C-Virus-Infektionen	54

Aus der Arbeit der Gesellschaft

Bericht von der 5. Ständigen Konferenz der Leiter von Universitäts- und Forschungseinrichtungen für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.....	58
--	----

Aus dem Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB)

Neue Ringversuche: Bakteriologie (Keimidentifikation und Empfindlichkeitsprüfung)	60
--	----

Aus dem Mitgliederkreis

<i>Sylvia Schön, Bad Oeynhausen</i> Untersuchungen zur intrazellulären Lokalisation und genetischen Variabilität der humanen Xylosyltransferasen (Dissertationsschrift – Zusammenfassung)	61
<i>Elmar Thyzel, Bad Oeynhausen</i> Biochemische und pathophysiologische Charakterisierung des Tissue factor pathway inhibitors (TFPI) und seiner natürlich vorkommenden Mutante [P151L]TFPI (Dissertationsschrift – Zusammenfassung)	62

Errata	63
---------------------	----

Kongressberichte

Dieter Meißner, Dresden und York Schmitt, Darmstadt
Südwestdeutsches Laborleitertreffen 2007, Schwetzingen, 16. bis 17. März 2007 64

Thomas Demant, Dresden
16. Sächsisch-thüringisches Laborleitertreffen, Burgstädt 30. - 31. März 2007 68

Buchbesprechung 73

Nachrichten

Themenhefte „Klinische Chemie und molekulare Diagnostik“ 75

Nachruf

Professor Dr. med. J. G. Rausch-Stroomann 76

Positionen 77

Tagungs- und Kursankündigungen

8th Dresden Symposium on Autoantibodies, Dresden, September 12-15, 2007 79

Minisymposium der Arbeitsgruppe Klinische Toxikologie der DGKL
Diagnostische Pfade bei akuten Vergiftungen, 18. und 19. Oktober 2007 83

12. Intensivkurs für klinische Hämostaseologie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V., Hannover, 19. - 23.11.2007 84

Repetitorium Klinische Chemie, Bremen, 26.11.2007 – 01.12.2007 85

Leukozytendifferenzierungskurs, Bremen, 01.12.2007 85

Personalia

Neue Mitglieder 86

Adressenänderungen 86

Adressenergänzung 87

Adresenkorrektur 87

Namensänderungen 87

„Verschollene Mitglieder“ 88

Veranstaltungskalender V



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

Präsidium

Präsident	Prof. Dr. K. Lackner, Mainz
Vizepräsident	Prof. Dr. R. Tauber, Berlin
Schriftführer	Prof. Dr. K.P. Kohse, Oldenburg
Schatzmeister	Prof. Dr. H. Patscheke, Karlsruhe
Weitere Präsidiumsmitglieder	Prof. Dr. V. Armstrong, Göttingen Dr. B. Wiegel, Deggendorf

Geschäftsstelle

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. I. Schimke, Berlin
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. Lackner, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz-Klinikum, Langenbeckstr. 1. D-55131 Mainz

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

Originalarbeit

SimChip - Simulation von Genexpressionssignalen auf der Basis von mRNA-Synthese und -Abbau

Georg Hoffmann¹, Rasso Ostermeir¹, Holger Müller², Norman Bitterlich³, Peter Martus⁴, Peter Findeisen⁵, Michael Neumaier⁵

¹ Institut für Molekulare Onkologie, Martinsried bei München

² Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinik am Eichert, Göppingen

³ Medizin & Service GmbH, Chemnitz

⁴ Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

⁵ Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Mannheim der Universität Heidelberg

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit berichtet über Fortschritte im Projekt SimChip, das seit Januar 2004 von der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL gefördert wird. Ziel ist die realitätsnahe Simulation von Biochipsignalen für Forschung und Lehre.

Das Programm ist im Internet frei zugänglich (www.simchip.de). Es basiert auf der Annahme, dass Expressionssignale durch mRNA-Konzentrationen im Fließgleichgewicht von Synthese und Abbau repräsentiert werden.

Methodik: Das Programm wurde unter Javascript entwickelt. Es simuliert Änderungen der mRNA-Konzentration über die Zeit (dc/dt) und berechnet daraus verschiedene Kenngrößen der Genregulation.

Ergebnisse: Die Integration der Summengleichung für Synthese S und Abbau D ergibt die mRNA-Konzentration zur Zeit t nach dem Start regulatorischer Veränderungen:

$$c_t = \frac{S}{D} + e^{-Dt} \cdot \left(c_0 - \frac{S}{D} \right)$$

Diese Konzentration strebt unabhängig vom Ausgangswert c_0 einem Fließgleichgewicht zu:

$$c_\infty = \frac{S}{D}$$

Die Gleichgewichtskonzentration wird theoretisch erst im Unendlichen erreicht. Es lässt sich aber zeigen, dass die Abweichung bereits nach wenigen Halbwertszeiten unter 5% liegt. Diese „near equilibrium time“ hängt von e_0 und D , nicht jedoch von S ab.

Jede mRNA-Gleichgewichtskonzentration kann also mit hinreichender Genauigkeit durch ein für jedes Transkript charakteristisches Paar von Synthese- und Abbaukonstanten beschrieben werden. Physiologische Syntheseraten S liegen zwischen 0 und 50 Molekülen pro Minute und Zelle, die Abbaukonstanten D zwischen etwa 0,05 und 25% pro Minute. Die Simulation mit gleichverteilten Zufallszahlen in diesen Bereichen ergibt Gleichgewichtskonzentrationen von etwa 100 Molekülen pro Zelle mit geringer Streuung. Einige wenige Resultate reichen jedoch bis 10.000 Molekülen pro Zelle, und zwar erwartungsgemäß immer

dann, wenn die Abbaurate D im Nenner gegen Null geht. Solche Extremwerte kennzeichnen oft typische Zellfunktionen wie Proteolyse in Leukozyten oder Ionentransport in der Niere.

Schlussfolgerung: Unser Modell ermöglicht die Durchführung von Computereperimenten, die in der Realität mit hohem experimentellem Aufwand verbunden wären. So kann man z.B. die Geschwindigkeit genregulatorischer Prozesse in der Zelle berechnen und in vivo beobachtete Extremwerte der Genexpression auf kinetischer Basis erklären. Die „in silico“ entwickelten Hypothesen sollen nun „in vitro“ mit biochemischen Verfahren überprüft werden.

Hintergrund

Das Forschungsvorhaben SimChip wurde 2003 gestartet und ist seit Januar 2004 ein Förderprojekt der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL. Ein erster Statusbericht erschien 2006 in den Mitteilungen der DGKL (1), weitere Fortschritte wurden auf den Jahrestagungen der DGKL 2006 in Mannheim (2) und der AG Bioinformatik 2007 in Tutzing vorgestellt (3). Im Mai 2007 beschloss die Arbeitsgruppe Bioinformatik (www.dgkl.de/bioinformatik), die Algorithmen von SimChip, die ursprünglich nur theoretisch begründet wurden, auch experimentell zu überprüfen.

Einleitung

Seit mehr als 30 Jahren ist bekannt (4), dass menschliche Zellen etwa 35.000 verschiedene mRNA-Transkripte mit einer mittleren Konzentration von 400 Molekülen pro Zelle enthalten. Ihre Verteilung ist extrem schief: Rund 95% liegen in geringen Konzentrationen von weniger als 100 Molekülen pro Zelle vor, während etwa 1% Spiegel bis zu 10.000 erreicht und für über 20% des gesamten mRNA-Gehalts der Zelle verantwortlich ist. Eine Liste aller in einem Gewebe vorkommenden Transkripte mit der zugehörigen Kopienzahl bezeichnet man als Genexpressionsprofil (5,6).

Mit Hilfe von Multiplextechniken wie Microarrays (Biochips) und sequenzieller Analyse von Genexpressionen (SAGE) wurde diese Verteilung in allen eukaryoten Zelltypen als generelles biologisches Phänomen nachgewiesen (5,6). Im Jahr 2003 startete das *SimChip*-Projekt (1) mit dem Ziel, solche Genexpressionsprofile „in silico“ zu simulieren, um ihre Grundlagen in Theorie und Praxis besser zu verstehen.

Das Modell basiert auf der Annahme, dass Expressionssignale durch mRNA-Konzentrationen im Fließgleichgewicht von Synthese und Abbau (7) repräsentiert werden, denn nur Werte im Gleichgewicht können reproduzierbar gemessen werden. Die Differenzialgleichungen für die beiden Teilprozesse, die dieser Aussage zugrunde liegen, sind einfach, wurden aber bislang noch nie in einem Simulationsprogramm öffentlich zugänglich gemacht.

Methoden

SimChip wurde in Javascript programmiert, der Quellcode ist unter www.simchip.de frei zugänglich. Er beruht auf zwei Differenzialgleichungen für lineare Synthese und nicht-linearen Abbau (7):

$$1) \frac{da}{dt} = S \quad (\text{wobei } a \text{ eine mRNA-Konzentration, } t \text{ die Zeit und } S \text{ eine Synthesekonstante ist}).$$

$$2) \frac{db}{dt} = -D \cdot b \quad (\text{wobei } b \text{ eine andere mRNA-Konzentration und } D \text{ eine Abbaukonstante ist}).$$

Der Nettoprozess wird durch die Summe beider Gleichungen beschrieben:

$$3) \frac{dc}{dt} = (S - D \cdot c) \quad (\text{wobei } c \text{ die eigentlich interessierende mRNA-Konzentration darstellt}).$$

SimChip benützt folgende aus Literaturdaten begründete Eingangswerte für die Variablen S und D (siehe Diskussion):

S = 0 bis 50 Moleküle pro Minute pro Zelle
D = 0.05 bis 25 % pro Minute.

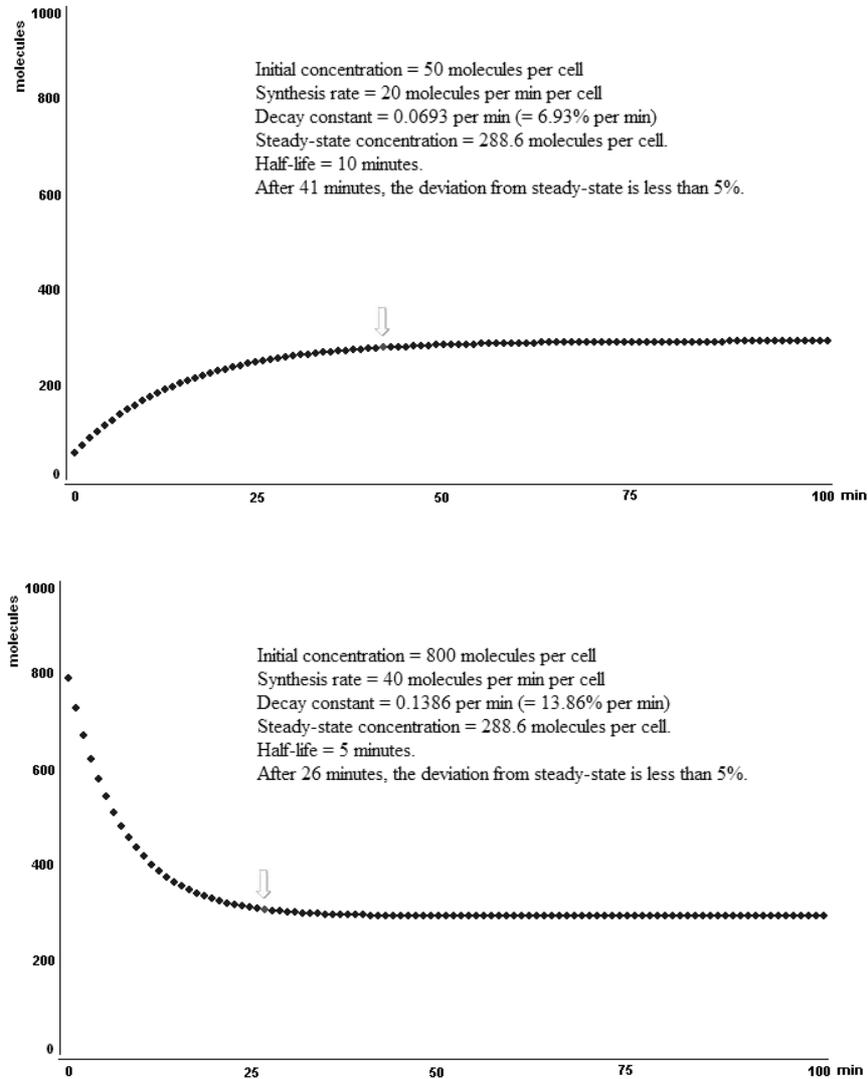


Abb. 1: Grafische Darstellung der Genregulation mit Hilfe von *SimChip*. Ausgehend von unterschiedlichen Initialwerten c_0 führen zwei verschiedene Paare von Synthese- und Abbaukonstanten zur selben Gleichgewichtskonzentration c_∞ . Der Pfeil markiert den Zeitpunkt, an dem die Abweichung von c_∞ kleiner als 5 % ist.

Ergebnisse

Die Integration von Gleichung 3 liefert den Basisalgorithmus von *SimChip* (Details finden sich unter www.simchip.de):

$$3a) \int \frac{dc}{S - D \cdot c} = \int dt$$

$$4) \quad c_t = \frac{S}{D} + e^{-Dt} \cdot \left(c_0 - \frac{S}{D}\right)$$

(wobei c_t and c_0 mRNA-Konzentrationen zur Zeit t und 0 sind).

Da e^{-Dt} für $\lim_{t \rightarrow \infty}$ gegen 0 konvergiert, stellt sich unabhängig von der Ausgangskonzentration c_0 stets ein Fließgleichgewicht ein:

$$5) \quad c_\infty = \frac{S}{D}$$

Die Zeit bis zur Erreichung einer beliebigen Konzentration c berechnet sich nach:

$$6) \quad t_c = -\frac{1}{D} \cdot \ln\left(\frac{c_t - c_\infty}{c_0 - c_\infty}\right)$$

SimChip berechnet mit dieser Gleichung als nützliche Größe die "near-equilibrium time", bei der im Falle einer regulatorischen Änderung der Genexpression die Abweichung von c_∞ z.B. weniger als 5% beträgt. Sie liegt im Bereich weniger Halbwertszeiten (Abb. 1) und ist, wie aus der Gleichung leicht ersichtlich wird, von c_0 und D , nicht aber von S abhängig.

Schließlich wandelt *SimChip* auch Abbaukonstanten D in Halbwertszeiten $t_{0.5}$ und umgekehrt um. Die Halbwertszeit ist definitionsgemäß die Zeit, bei der das Verhältnis c_t/c_0 gerade 0.5 ist, wenn keine Synthese stattfindet ($S=0$):

$$7) \quad t_{0.5} = -\frac{\ln(0.5)}{D} = \frac{0.693}{D}$$

Jedes mit Techniken wie Microarrays oder SAGE unter Gleichgewichtsbedingungen er-

haltene Genexpressionssignal kann also mit hinreichender Genauigkeit durch ein charakteristisches Paar von Synthese- und Abbaukonstanten dargestellt werden. Das 3D-Diagramm in Abb. 2 zeigt die Auftragung simulierter Signale gegen S und D .

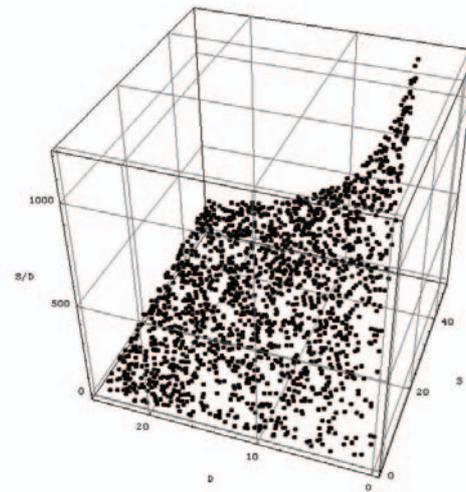
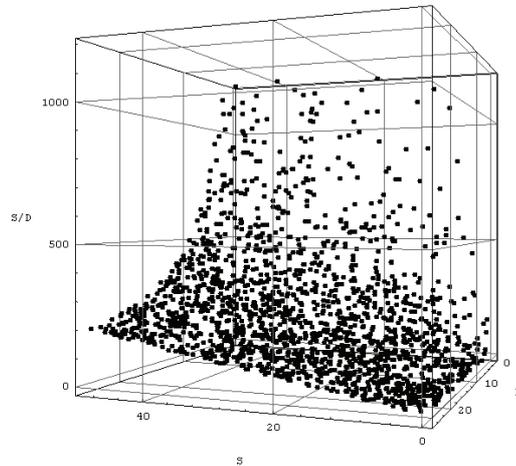


Abb. 2: Simulation von 2,000 Gleichgewichtskonzentrationen c (Moleküle pro Zelle) als Funktion der Konstanten S und D für Synthese (Moleküle pro Zelle pro Minute) und Abbau (Prozent pro Minute). Alle Ergebnisse liegen im physiologischen Bereich (4) und sind in typischer Weise rechts-schief verteilt (5).

Die Mehrzahl der Werte bildet eine eher wenig streuende Schicht bei etwa 100 Molekülen pro Zelle, die über den gesamten Bereich von S und D auf der x- und y-Achse verteilt ist. Nur einige wenige Werte erscheinen im obersten Extrembereich der z-Achse, wenn D gegen Null geht. Solche Werte treten physiologisch tatsächlich auf und repräsentieren häufig spezifische zelluläre Funktionen (s. Diskussion).

Diskussion

Obwohl der *SimChip*-Algorithmus auf nur zwei einfachen Differenzialgleichungen basiert, bietet der doch eine Fülle praktischer Anwendungsmöglichkeiten in Forschung und Lehre. Die daraus entwickelten Gleichungen ermöglichen preisgünstige virtuelle Experimente, die in der Realität sowohl an Einzelgenen als auch am Gesamtgenom überprüft werden können.

SimChip unterstreicht z.B. die selbstverständliche, aber oft übersehene Tatsache, dass der mRNA-Abbau für die Genregulation von mindestens ebenso großer Bedeutung wie die Synthese ist (Gleichung 5). Das Modell sagt auch vorher (Abb. 1), dass Änderungen der Abbauraten D und der initialen Konzentrationen c_0 Bedeutung für die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung (z.B. der hier eingeführten "near equilibrium time") haben, wohingegen eine Änderung der Syntheserate S diese Zeit nicht beeinflusst (Gleichung 6).

Die Überprüfung dieser Ergebnisse in vitro und in vivo ist aufwändig, aber durchaus lohnend.

Viele publizierte Microarray- und SAGE-Datensätze belegen, dass Genexpressionsprofile vor allem niedrige Messwerte in einem engen Streubereich enthalten. Nur einige wenige Gene sind extrem hoch exprimiert; sie kennzeichnen oft typische zelluläre Funktionen (Tabelle 1). Gleichung 5 legt die Vermutung nahe, dass die Spitzenwerte weniger durch hohe mRNA-Syntheseraten als vielmehr durch geringe Abbaukonstanten bedingt sind. In der Tat belegen Einzelgen-Studien wie z.B. zum α -Globin in menschlichen Erythrozyten (9) die Bedeutung ungewöhnlich hoher mRNA-Stabilitäten für die Anhäufung des entsprechenden Proteins, doch benötigt man aufwändige Experimente (10), um diese Hypothese auf genomweiter Basis zu bestätigen. Dieser Beweis wurde unseres Wissens bislang noch nicht überzeugend geführt.

Ein praktisches Ziel unserer Studie war die Schätzung plausibler physiologischer Bereiche für die Eingabevariablen S und D. Da ein Zellkern 1.000 bis 10.000 Polymerase-II-Moleküle mit einer Wechselzahl von 10 Nukleotiden pro Minute enthält (11), kann man für die maximale Syntheserate einen Wert von 50 Transkripten pro Minute mit einer mittleren Länge von 2.000 Nukleotiden (11) schätzen. Für die Abbaukonstante D ergibt sich auf

Gen-/Protein-Name	ID	Leukozyten	Kolon	Prostata	Lunge	Niere
		n = 5	n = 11	n=9	n = 7	n = 12
Kathepsin S	RC_AA236013_at	15191	1485	825	2899	654
IgA (schwere Kette)	S71043_rna1_s_at	721	11536	1381	8686	379
Saure Phosphatase	M24902_at	296	549	10532	49	88
Surfactant C	J03890_rna1_at	312	5	-52	7700	121
Uromucoid	M15881_at	45	16	16	20	6636
Na/K-ATPase	U50743_at	254	94	87	138	6613

Tabelle 1: DNA-Microarraysignale für acht hoch exprimierte Gene in fünf menschlichen Geweben (8). Dargestellt sind Mittelwerte aus der angegebenen Zahl von Gewebeproben. Graue Felder enthalten Spitzenwerte der jeweiligen Zeile, die zellspezifischen Funktionen wie z.B. Proteolyse in Leukozyten oder Na/K-Transport in der Niere zugeordnet werden können.

der Basis von publizierten mRNA-Halbwertszeiten (5), die zwischen wenigen Minuten bis zu mehr als einem Tag liegen, ein Bereich von 0,05 bis 25% pro Minute.

Die Grundsatzfrage, ob die Syntheserate für „abgeschaltete“ Gene exakt Null ist, oder ob es ein von Null verschiedenes Grundrauschen (5) der RNA Polymerase II gibt ist vorläufig noch ungeklärt. Mit Hilfe von Gleichung 5 lässt sich dies ebenfalls experimentell beantworten, denn durch Umstellung kann man die transkriptspezifische Syntheserate berechnen: $S = c/D$.

Benötigt werden für dieses interessante Experiment genomweite Verteilungsprofile von Expressionssignalen (4) und Halbwertszeiten (10). Bislang wurden solche „gene expression level probability functions“ (GELPF) ohne Berücksichtigung physiologischer Daten aus rein statistischen Überlegungen heraus entwickelt (5,12). Das vorliegende Computermodell bietet erstmals die Möglichkeit, die Wahrscheinlichkeitsfunktion aus mRNA-Fließgleichgewichten abzuleiten und daraus ein biologisch begründetes statistisches Modell der Genexpression in Gesundheit und Krankheit zu entwickeln.

Erste Simulationsversuche bei maligner Entartung haben die Nützlichkeit dieses Ansatzes bereits gezeigt (3). Die AG Bioinformatik fasste deshalb im Mai 2007 den Beschluss, sich der experimentellen Überprüfung des *SimChip*-Modells zuzuwenden. Mit Hilfe ausgewählter Housekeeping Gene (13) soll zunächst die Methodik im PCR-Ansatz etabliert werden, ehe dann die genomweite Analyse mit DNA-Microarrays in Angriff genommen werden kann.

References

- Hoffmann G. Ein mathematisches Modell des Transkriptoms. *Klinische Chemie Mitteilungen* 2006; 37(3): 64-72 (www.simchip.de).
- Hoffmann G. Ein mathematisches Modell des malignen Transkriptoms. Poster auf der DGKL-Jahrestagung 2006 in Mannheim (www.simchip.de).
- Hoffmann G. Biomathematische Modelle von mRNA-Fließgleichgewichten. Vortrag auf der 2. gemeinsamen Jahrestagung der Arbeitsgruppen Chipdiagnostik und Bioinformatik 2007 in Tutzing.
- Bishop J, Morton J, Rosbash M, Richardson M. Three abundance classes in HeLa cell messenger RNA. *Nature* 1974; 250: 199-204.
- Ishii M, Hashimoto S, Tsutsumi S, et al. Direct comparison of *GeneChip* and SAGE on the quantitative accuracy in transcript profiling analysis. *Genomics*. 2000; 68: 136-43.
- Kuznetsov V, Knott G, Bonner R. General statistics of stochastic process of gene expression in eukaryotic cells. *Genetics* 2002; 161: 1321-32.
- Ross J. mRNA stability in mammalian cells. *Microbiol Rev* 1995;59:423-50
- Ramaswamy S, Tamayo P, Rifkin R, et al. Multi-class cancer diagnosis using tumor gene expression signatures. *PNAS* 2001; 98: 15149-54 (www.broad.mit.edu/cancer/software/genepattern/datasets, data set GCM_Total.res)
- Wang X, Kiledjian M, Weiss I, Liebhaber S. Detection of a 3' untranslated region ribonucleoprotein complex associated with human α -globin mRNA stability. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 1769-77
- Selinger D, Saxena R, Cheung K et al. Global RNA half-life analysis in *E. coli* reveals positional patterns of transcript degradation. *Genome Res* 2003; 13: 216-23
- Weaver R, Blatti S, Rutter W. Molecular structures of DNA-dependent RNA Polymerases (II) from calf thymus and rat liver. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 68:2994-9
- Konishi T. Three-parameter lognormal distribution ubiquitously found in cDNA microarray data and its application to parametric data treatment. *BMC Bioinformatics* 2004; 5: 5
- Warrington J, Nair A, Mahadevappa M et al. Comparison of human adult and fetal expression and identification of 535 housekeeping/maintenance genes. *Physiol Genomics* 2000; 2:143-7

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, Trillium GmbH, Hauptstrasse 12a, D-82284 Grafrath, Telefon 8144-9111, Telefax 0144-98169, e-mail hoffmann@trillium.de

Originalarbeit

Involvement of fibrosis marker xylosyltransferase I and its homologue xylosyltransferase II in the biosynthesis of proteoglycans

Projekt gefördert durch die DGKL – Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik – Bericht zum Heinz-Breuer-Stipendium

Claudia Pönighaus[‡], Michael Ambrosius[‡], Javier Carrera Casanova[‡], Christian Prante[‡], Joachim Kuhn[‡], Jeffrey D. Esko[§], Knut Kleesiek[‡] and Christian Götting[‡]

[‡]Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Germany, and

[§]Department of Cellular and Molecular Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California, USA.

Introduction

Proteoglycans form a group of polyanionic glycoproteins present in virtually every animal cell on the cell surface and in the extracellular matrix (1). They serve a wide range of functions in distinct biological processes such as viral and bacterial infections, cell-cell interactions and tumor cell growth. The hallmarks of proteoglycans are varying numbers and types of glycosaminoglycan (GAG) chains which are covalently attached to a core protein (2). The GAGs chondroitin sulphate, dermatan sulphate, heparan sulphate and heparin are bound to the proteoglycan core via a common tetrasaccharide linker consisting of one glucuronic acid, two galactose and one xylose (2). The initial transfer of D-xylose from UDP-D-xylose to specific serine residues of the core protein is catalyzed by one or more xylosyltransferases. Xylosyltransferase I (XT-I) was shown to be the rate-limiting step enzyme in the biosynthesis of GAG chains (3) whereas the highly homologous xylosyltransferase II (XT-II) failed to show any enzymatic activity so

far. Nevertheless, biological importance of XT-II was shown by our group since mutations in the gene represent genetic risk factors for diseases which are characterized by an altered proteoglycan metabolism, like pseudoxanthoma elasticum (4), osteoarthritis (5) or diabetic nephropathy (6). Furthermore, increased serum xylosyltransferase activity is known to be a biochemical marker for diseases with an elevated proteoglycan synthesis (7,8).

To get further insight into the pathobiochemical role of glycosyltransferases, GAGs and proteoglycans in the mentioned diseases complementation studies with XT-I and XT-II were performed using the xylosyltransferase-deficient CHO cell line pgsA-745 (9). The effects of the complementations on the xylosyltransferase activity and on the availability and the biological activity of the end products were investigated. Within this study the physiological function of human XT-II and its involvement in the proteoglycan biosynthesis was evidenced for the first time.

Cells	Xylosyltransferase activity [$\mu\text{U}/\text{well}$]		Ratio EC / IC XT activity
	Culture supernatant	Cells	
CHO-K1 wild-type	59 \pm 6	3 \pm 0.5	19 : 1
CHO pgsA-745	n.d.	n.d.	N/A
CHO pgsA-745-Mock	0.2 \pm 0.3	n.d.	N/A
CHO pgsA-745-XT-I	1238 \pm 4	10 \pm 0.1	122 : 1
CHO pgsA-745-XT-II	1148 \pm 12	11 \pm 0.2	108 : 1

Table 1, Xylosyltransferase activities in CHO cell lines

100000 cells were seeded into 100 mm dishes and grown for 7 days. Cell culture supernatants and cells were then harvested, lysed and the xylosyltransferase activity was measured using the HPLC electrospray ionisation mass spectrometry assay. The values shown are mean values \pm standard deviation (n.d., not detected; detection limit 0.1 $\mu\text{U}/\text{well}$; N/A, not applicable; EC, extracellular; IC, intracellular).

Methods and Results

Xylosyltransferase-deficient pgsA-745 CHO cells were transfected with plasmids containing cDNA fragments encoding the full-length human XT-I and XT-II, respectively. Stable transfectants were selected with geneticin and single clones were isolated. Using HPLC electrospray ionisation tandem mass spectrometry (10) the intra- and extracellular XT activities of the generated clones in comparison to the CHO-K1 wild-type, the pgsA-745 mutant and the mock-transfected mutant were determined (Table 1).

Expression of human XT-I and human XT-II in pgsA-745 cells resulted in restoration of xylosyltransferase activity which was determined 20-fold higher each than the activity in the wild-type cells. pgsA-745 and mock-transfected pgsA-745 cells showed virtually no XT activity. Further, these data show that both enzymes were mainly secreted into the extracellular space.

The restoration of the xylosyltransferase activity in pgsA-745 with either XT-I or XT-II lead to the synthesis of comparable amounts of chondroitin sulphate and heparan sulphate

each which were quantified by HPLC analysis of the isolated and 2-amino-acridone labeled GAGs (11,12). Finally, the biological activity of the end products was proven by GAG-dependent binding of fibroblast growth factor 2 (FGF2) to the cell surface. Therefore, the binding of biotinylated FGF2 to cell surface heparan sulphate was assayed by flow cytometry with phycoerythrin-conjugated streptavidin as fluorescent dye (Figure 1) (13).

The clonal cell lines stably expressing XT-I or XT-II showed a full restoration of FGF2-binding to the cell surface, whereas no significant differences between XT-I and XT-II expressing clones were observed. Further, addition of unfractionated heparin resulted in completely abolished FGF2-binding to the cell surface in wild-type, pgsA-745-XT-I and pgsA-745-XT-II cells yielding mean fluorescence values identical to the corresponding samples without addition of FGF2.

To shed light on the presence of two xylosyltransferases we performed kinetic analysis of both enzymes. These data reveal that XT-I and XT-II both catalyze the β -xylosylation of similar acceptor peptides but with different acceptor affinities. Further, we carried out relative

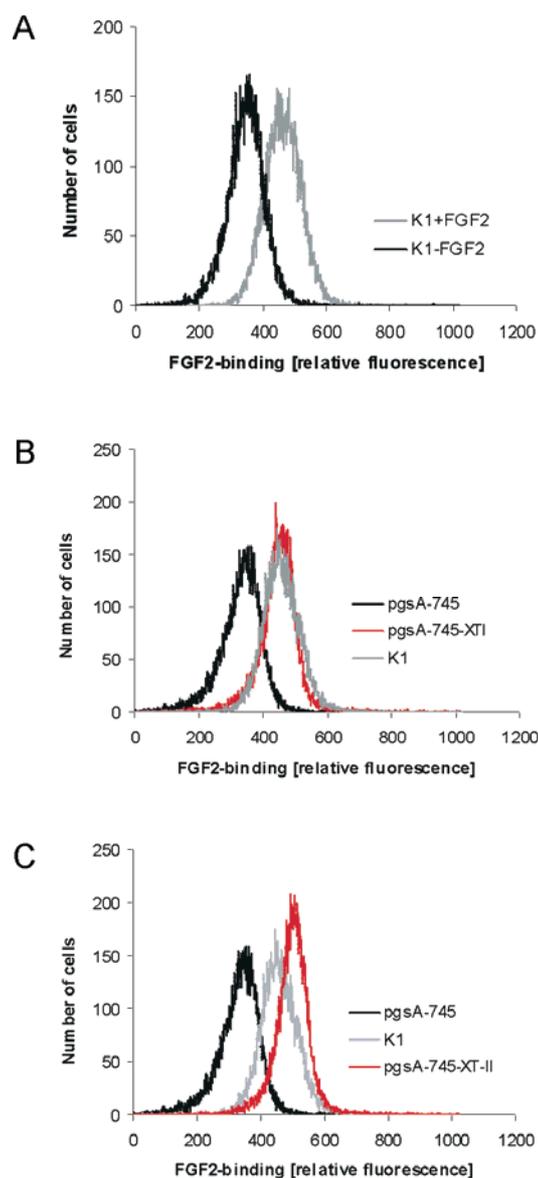


Figure 1, Flow cytometry analysis of FGF2-binding to CHO cell lines

The binding of biotinylated FGF2 to cell-surface heparan sulphate was assayed by flow cytometry. Addition of biotinylated FGF2 resulted in a prominent peak shift in wild-type K1 cells confirming the presence of cell surface heparan sulphate (Panel A). The fluorescence intensity of pgsA-745 with FGF2 (Panel B,C) is identical to that of wild-type CHO-K1 cells without addition of FGF2 (Panel A), showing that FGF2-binding is completely abolished in pgsA-745 cells. Transfection of XT-I and XT-II cDNAs into pgsA-745 cells lead to a complete restoration of the FGF2-binding (Panel B,C). The fluorescence intensity of mock-transfected pgsA-745 was always identical to that of pgsA-745 cells.

mRNA expression studies of the mouse XT-I and XT-II genes in various murine tissues using normalized cDNA and a fluorogenic RT-PCR assay. The highest XT-II expression level was found in the liver, followed by the lung and the kidney. On the other hand, XT-I was highly expressed in mouse testis, kidney and brain. Interestingly, no XT-I mRNA expression was detectable in liver tissue.

Discussion and Conclusion

Our experiments present for the first time evidence that XT-II is a xylosyltransferase involved in the biosynthesis of heparan sulphate and chondroitin sulphate proteoglycans. The transfection of either XT-I or XT-II cDNA leads to a 20-fold increased enzyme activity in the supernatant of the transfected cell lines in comparison to the supernatant of wild-type cells. XT-I is known to be shed from the Golgi surface and to be released into the extracellular space together with large proteoglycans (14,15). Our present results now demonstrate that XT-II is also secreted into the culture supernatant. Anyway, the secretion process and its biological role remain to be elucidated. Regarding the end-products, a complete reconstitution of the proteoglycan-biosynthesis capacity of XT-I and XT-II transfected pgsA-745 CHO cells is observed. Synthesis of comparable amounts and types of GAG chains by both xylosyltransferases suggests that XT-I and XT-II are capable of compensating a cellular deficiency of either one xylosyltransferase. This fact underlines the importance of these enzymes for essential cellular functions. Moreover, until today no human disease based on a loss-of-function defect of any of the xylosyltransferases is known. However, mutations in the xylosyltransferase genes have been proven to be associated with diseases characterized by an altered proteoglycan metabolism (4-6). For example, we could show that the XT-II gene mutation c.166G>A (p.D56N) leads to a more than 13-fold increased risk of a severe disease course and multiple organ affections in pseudoxanthoma elasticum patients (4). Further, increased serum xylosyltrans-

ferase activity is classified as a biochemical marker for diseases with an elevated proteoglycan biosynthesis (7,8).

In summary, our findings let us conclude that XT-I and XT-II are xylosyltransferases with tissue-specific expression patterns and that both enzymes, although possessing different acceptor affinities, are involved in the biosynthesis of the tetrasaccharide linkage region in proteoglycans.

This work has been published in *J. Biol. Chem.* (2007) 282(8):5201-5206.

References

1. Iozzo, R.V. 1998. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function. *Annu. Rev. Biochem.* 67, 609-652.
2. Kjellen, L., Lindahl, U. 1991. Proteoglycans: structures and interactions. *Annu. Rev. Biochem.* 60, 443-475.
3. Seo, N. S., Hocking, A. M., Hook, M., McQuillan, D. J. 2005. Decorin core protein secretion is regulated by N-linked oligosaccharide and glycosaminoglycan additions. *J. Biol. Chem.* 280, 42774-42784.
4. Schön, S., Schulz, V., Prante, C., Hendig, D., Szliska, C., Kuhn, J., Kleesiek, K., Götting, C. 2006. Polymorphisms in the xylosyltransferase genes cause higher serum XT-I activity in patients with pseudoxanthoma elasticum (PXE) and are involved in a severe disease course. *J. Med. Genet.* 43, 745-749.
5. Schön, S., Huep, G., Prante, C., Müller, S., Christ, R., Hagen, F. W., Kuhn, J., Kleesiek, K., Götting, C. 2006. Mutational and functional analyses of xylosyltransferases and their implication in osteoarthritis. *Osteoarthritis cartilage* 14, 442-448.
6. Schön, S., Prante, C., Müller, S., Schöttler, M., Tarnow, L., Kuhn, J., Kleesiek, K., Götting, C. 2005. Impact of polymorphisms in the genes encoding xylosyltransferase I and a homologue in type 1 diabetic patients with and without nephropathy. *Kidney Int.* 68, 1483-1490.
7. Götting, C., Hendig, D., Adam, A., Schön, S., Schulz, V., Szliska, C., Kuhn, J., Kleesiek, K. 2005. Elevated xylosyltransferase I activities in pseudoxanthoma elasticum (PXE) patients as a marker of stimulated proteoglycan biosynthesis. *J. Mol. Med.* 83, 984-992.

8. Schöttler, M., Müller, S., Schön, S., Prante, C., Kuhn, J., Kleesiek, K., Götting, C. 2005. Serum xylosyltransferase I activity, the new biochemical fibrosis marker, is not affected by renal insufficiency. *Clin. Biochem.* 38, 486-488.
9. Esko, J. D., Stewart, T. E., Taylor, W. H. 1985. Animal cell mutants defective in glycosaminoglycan biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 82, 3197-3201.
10. Kuhn, J., Prante, C., Schön, S., Götting, C., Kleesiek, K. 2006. Measurement of fibrosis marker xylosyltransferase I activity by HPLC electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Clin. Chem.* 52, 2243-2249.
11. Kitagawa, H., Kinoshita, A., Sugahara, K. 1995. Microanalysis of glycosaminoglycan-derived disaccharides labeled with the fluorophore 2-aminoacridone by capillary electrophoresis and high-performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.* 232, 114-121.
12. Vogel, K., Kuhn, J., Kleesiek, K., Götting, C. 2006. A novel ultra-sensitive method for the quantification of glycosaminoglycan disaccharides using an automated DNA sequencer. *Electrophoresis* 27, 1363-1367.
13. Bai, X., Wei, G., Sinha, A., Esko, J. D. 1999. Chinese hamster ovary cell mutants defective in glycosaminoglycan assembly and glucuronosyltransferase I. *J. Biol. Chem.* 274, 13017-13024.
14. Götting, C., Sollberg, S., Kuhn, J., Weilke, C., Huerkamp, C., Brinkmann, T., Krieg, T., Kleesiek, K. 1999. Serum Xylosyltransferase: a new biochemical marker of the sclerotic process in systemic sclerosis. *J. Invest. Dermatol.* 112, 919-924.
15. Schön, S., Prante, C., Bahr, C., Kuhn, J., Kleesiek, K., Götting, C. 2006. Cloning and recombinant expression of active full-length xylosyltransferase I (XT-I) and characterization of subcellular localization of XT-I and XT-II. *J. Biol. Chem.* 281, 14224-14231.

Anschrift der Verfasserin:

Dipl.-Biotechnologin Claudia Pönighaus, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Georgstraße 11, D-32545 Bad Oeynhausen, Germany, Telefon: +49-5731-97-2005, Telefax: +49-5731-97-2013, E-mail: cpoenighaus@hdz-nrw.de

Das Heinz-Breuer-Stipendium der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. ermöglichte mir vom 4. Februar bis zum 11. Mai 2006 einen Forschungsaufenthalt im *Department of Cellular and Molecular Medicine, Glycobiology Research and Training Center der University of California, San Diego* unter der Leitung von Professor Jeffrey D. Esko.

Originalarbeit

Der Wissenschaftspreis "Klinische Virologie 2006" der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und der Gesellschaft für Virologie (GfV) wurde an Herrn *PD Dr. R. Stefan Roß* vom Institut für Virologie des Universitätsklinikums Essen verliehen für grundlegende Arbeiten zur Vermeidung nosokomialer Infektionen mit dem Hepatitis C-Virus. Die DGKL gratuliert ihrem Mitglied, Herrn *Roß*, zu diesem Erfolg und veröffentlicht eine Übersicht der ausgezeichneten Publikationen:

Nosokomiale Hepatitis C-Virus-Infektionen

R. Stefan Roß

Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Hepatitis C (Direktor: Prof. Dr. M. Roggendorf), Institut für Virologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen

Infektionen mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) stellen ein medizinisches und gesundheitspolitisches Problem erster Ordnung dar. Nach Schätzungen der WHO sind weltweit rund 170 Millionen Menschen von dem Virus affiziert (Lavanchy und McMahon, 2000). In Deutschland leben ausweislich der Ergebnisse des letzten „Bundesgesundheits-Surveys“ rund 300.000 – 400.000 „HCV-Carrier“, wobei sich die Zahl der jährlichen Neuinfektionen auf annähernd 5.000 belaufen dürfte (Thierfelder et al., 2000).

Nosokomiale, d. h. im Zuge stationärer oder ambulanter medizinischer Behandlungen erworbene HCV-Infektionen haben bislang mit Ausnahme transfusions-assoziiierter Hepatitiden vergleichsweise wenig Beachtung gefunden (Sanchez-Tapias, 1999), und daher widmeten sich mehrere von uns in den letzten Jahren initiierte Untersuchungen dieser weitgehend vernachlässigten Problematik.

In der unseres Wissens weltweit größten Erhebung ihrer Art wurden nahezu 3.000 Pati-

entinnen und Patienten aus 67 nordrhein-westfälischen Dialyse-Zentren zweimal innerhalb eines Jahres auf „Marker“ der HCV-Infektion untersucht und hinsichtlich ihres spezifischen „Risikoprofils“ befragt. Zwar betrug die anti-HCV-Prävalenz 5 %, es kam jedoch während des Beobachtungszeitraums nicht zu einer einzigen de novo Infektion. Die gleichfalls vorgenommene Testung der Studienteilnehmer auf GBV-C RNA legte den Schluss nahe, dass diese unerwartet niedrige HCV-Inzidenz wahrscheinlich eher der strikten Befolgung so genannter „universal precautions“ zur Vermeidung blutübertragener Virusinfektionen denn der Effizienz der in den Einrichtungen implementierten Strategien zur Trennung bekannt HCV-Positiver von –Negativen geschuldet war (Ross et al., 2006).

Durch molekularbiologische Charakterisierung der jeweiligen „HCV-Stämme“ und umfangreiche epidemiologische Explorationen konnten wir auch zur Klärung diverser nosokomialer „Infektions-Cluster“ beitragen, die sich beispielsweise auf einer orthopädischen

Station eines Krankenhauses unter sechs dort Behandelten ereigneten und andererseits 66 Patientinnen und Patienten einer pädiatrischen Abteilung betrafen. In beiden Fällen führten die Ergebnisse unserer Untersuchungen zu konkreten Verbesserungen des jeweiligen „Hygiene-Managements“ und halfen so, weitere nosokomiale HCV-Transmissionen zu verhindern (Ross et al., 2005; Dumpis et al., 2003).

Schließlich gelang es uns, einen in den letzten Jahren kontrovers diskutierten HCV-Übertragungsweg detailliert zu charakterisieren: Die etwaige Transmission des Erregers von berufsbedingt infiziertem Personal auf von ihm behandelte Patientinnen und Patienten.

Zu Beginn unserer entsprechenden Untersuchungen fehlten repräsentative Erhebungen zur objektiven Abschätzung dieses potentiellen Risikos vollständig. Um zu einer annähernden Beurteilung der faktischen Gefährdung der Patienten zu gelangen, bedienten wir uns in einem ersten Schritt eines rechnerischen Wahrscheinlichkeits-Modells, in das verschiedene Determinanten eingingen. Gemäß der so erhaltenen Ergebnisse belief sich das Risiko einer HCV-Übertragung durch einen RNA positiven Chirurgen während einer einzelnen Operation auf durchschnittlich mindestens rund 1 : 7.000 oder 140 pro Million und bewegte sich folglich in einem der anästhesie-assoziierten Mortalität (ca. 100 pro Million) vergleichbaren Bereich (Ross et al., 2000 a).

Dass diese rechnerisch ermittelten Schätzwerte das Risiko iatrogenen HCV-Übertragungen durch infiziertes medizinisches Personal relativ gut widerspiegeln, konnten wir durch Rückverfolgungs-Untersuchungen belegen. Die weitreichendste wurde notwendig, als eine junge Frau neun Wochen nach einer Kaiserschnitt-Entbindung an einer akuten Hepatitis C erkrankte und zudem bekannt wurde, dass ein an der Sectio beteiligter Gynäkologe ebenfalls HCV infiziert war. Die daraufhin durchgeführten molekularbiologischen Analysen zeigten, dass die Patientin und der Gynäkologe mit dem HCV-Subtypen 1b infiziert waren und beide HCV-Isolate in der sog. hyperva-

riablen Region 1 (HVR 1) des HCV-Genoms zu 100 % übereinstimmten. Da deshalb von einer Übertragung des Virus durch den infizierten Gynäkologen auf die Patientin während der Kaiserschnitt-Entbindung ausgegangen werden musste und die Möglichkeit bestand, dass der langjährig HCV-positive Gynäkologe während seiner operativen Tätigkeit weitere Patientinnen mit HCV infiziert hatte, wurden alle Frauen retrospektiv auf Zeichen einer HCV-Infektion untersucht, die der Gynäkologe zwischen Juli 1993 und März 2000 operiert hatte. Von den einbezogenen 2285 Frauen waren sieben anti-HCV positiv; bei fünf von ihnen fand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung HCV RNA. Die nachgewiesenen Isolate der Subtypen 1a und 1b stimmten jedoch nicht mit dem des Gynäkologen und der Index-Patientin überein. Somit ergab sich kein Anhalt dafür, dass der infizierte Gynäkologe das Virus auf eine der retrospektiv untersuchten Patientinnen übertragen hatte. Die Transmissions-Rate belief sich insgesamt also auf nur 0,04 % (1/2286) (Ross et al., 2002 a).

Ein weiteres „Look-back“ betraf frühere Patienten eines HCV-positiven orthopädischen Chirurgen. Unter den 229 Operierten, an denen der Chirurg für sich selbst besonders verletzungsträchtige Eingriffe vorgenommen hatte, fanden sich drei HCV-Infizierte. Bei einem von ihnen konnte – wie beim Operateur selbst – der in Deutschland seltene HCV-Subtyp 2b (Ross et al., 2000 b) nachgewiesen werden. Die analysierten klonalen Sequenzen der HVR 1 beider Stämme besaßen eine hohe Homologie und bildeten in der phylogenetischen Analyse einen auch statistisch signifikant von den anderen Isolaten unterschiedenen „Cluster“, so dass es sich um identische Stämme handelte. Das Resultat belegte gemeinsam mit den epidemiologischen Analysen, dass der orthopädische Chirurg seinen Patienten höchstwahrscheinlich bei der Ende März 2000 erfolgten, kompliziert verlaufenden Hüftgelenks-Ersatz-Operation mit HCV infizierte hatte (Ross et al., 2002 b).

Unsere diesbezüglichen Beobachtungen sowie ein entsprechender „Konsensusvorschlag“ (Ross et al., 2000 c) hatten in den Jahren 2000 und 2004 wesentlichen Einfluss auf die Formulierung der DVV-Empfehlungen zum Umgang mit HCV-infiziertem medizinischem Personal und führten auch zu einem in Kooperation mit der DVV und GfV von uns herausgegebenen Sammelband, der sich dieser Thematik widmet und demnächst in zweiter Auflage erscheinen wird (Roß und Roggendorf, 2004).

Während sich also unter regulären Bedingungen das Risiko nosokomialer HCV-Übertragungen von infizierten Krankenhausmitarbeitern auf Patienten allenfalls im Bereich von Prozent-Bruchteilen bewegen dürfte, sind in Einzelfällen auch weit risikoreichere Konstellationen nicht auszuschließen, wie exemplarisch von uns untersuchte spektakuläre Vorkommnisse in einem städtischen Krankenhaus zeigen. Hier ereignete sich ein HCV-Ausbruch unter chirurgischen Patienten. Gemeinsam war den sechs aufgedeckten Fällen, dass ein Anästhesie-Pfleger an allen Operationen teilgenommen hatte. Dieser Pfleger war als einziger Krankenhaus-Mitarbeiter HCV infiziert und erkrankte im Juni 1998 akut an einer Hepatitis C. Bei allen sechs Patienten und dem Pfleger fand sich der HCV-Subtyp 1a, und sämtliche HCV-Isolate zeigten beim Vergleich der HVR 1-Sequenzen eine Homologie von mehr als 95 %. In der phylogenetischen Analyse bildeten die erhaltenen klonalen Sequenzen eine monophyletische Gruppe. Die ausführlichen epidemiologischen Erhebungen ergaben, dass sich der Anästhesie-Pfleger das Virus von einer bereits zum Zeitpunkt ihrer Operation chronisch HCV-infizierten Patientin zugezogen haben musste und es daraufhin während der etwa siebenwöchigen Inkubationszeit seiner akuten HCV-Erkrankung an die anderen Patienten weitergab. Die Übertragung erfolgte möglicherweise über eine schlecht heilende Wunde am Mittelfinger der rechten Hand, da der Pfleger mit Ausnahme der Einleitung aller erforderlichen anästhesiologischen Maßnahmen selbständig durchführte und bei seiner

Tätigkeit im Operations-Saal so gut wie nie Handschuhe trug (Ross et al., 2000 d).

Zusammenfassend belegen unsere in den letzten Jahren vorgelegten Publikationen zur Problematik nosokomialer HCV-Infektionen, dass sich die durch konsequente Anwendung molekularbiologischer Methoden zur Charakterisierung von HCV-Isolaten sowie umfangreiche epidemiologische Erhebungen gewonnenen Erkenntnisse beispielsweise durch Verbesserungen des „Hygiene-Managements“ und die Formulierung von „Leitlinien“ durchaus erfolgreich in die klinische Praxis umsetzen lassen und so einen Beitrag zur Wahrung der öffentlichen Gesundheit leisten.

Dieser von uns geäußerten Sicht (Roggendorf et al., 2004) schlossen sich im Jahr 2006 auch die Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V. (DVV) und die Gesellschaft für Virologie (GfV) durch die Verleihung des Wissenschaftspreises „Klinische Virologie“ an. In der am 29. September 2006 verliehenen Urkunde hieß es folglich: „Herr Privat-Dozent Dr. Roß erhält den Preis in Anerkennung seiner Verdienste für die Virologie und seiner grundlegenden Arbeiten zur Verhinderung von nosokomialen Infektionen mit dem Hepatitis C-Virus. Seine molekularbiologischen Untersuchungen zur Charakterisierung von HCV-Isolaten und epidemiologischen Studien führten zu Verbesserung des Hygiene-Managements und zu Empfehlungen für die Einschätzung des Übertragungsrisikos durch infizierte Patienten und medizinisches Personal. Durch die Verknüpfung von angewandter Virusforschung mit der klinischen Praxis hat sich Herr Dr. Roß um das öffentliche Gesundheitswesen verdient gemacht.“

Literatur

Dumpis, U., Kovalova, Z., Jansons, J., Cupane, L., Sominskaya, I., Michailova, M., Karayannis, P., Gardovska, D., Viazov, S., Ross, S., Roggendorf, M., Pumps, P. (2003). An outbreak of HBV and HCV infections in a paediatric oncology ward: Epidemiological investigations and prevention of further spread. *J Med Virol* 69, 331 – 338.

- Lavanchy, D., McMahon, B. (2000). Worldwide prevalence and prevention of hepatitis C. In: Liang, J. T., Hoofnagle, J. (Eds.). *Hepatitis C*. Academic Press, San Diego et al., pp. 185 – 201.
- Roggendorf, M., Viazov, S., Ross, R. S. (2004). Transmission of hepatitis C virus in medical settings: Molecular contact tracing and risk factors. In: Jilbert, A. R., Grgacic, E. V. L., Vickery, K., Burrell, C. J., Cossart, Y. E. (Eds.). *Proceedings of the 11th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*. Sydney, pp. 58 – 65.
- Ross, R. S., Viazov, S., Clauberg, R., Wolters, B., Fengler, I., Eveld, K., Scheidhauer, R., Roggendorf, M. (2006). Lack of de novo hepatitis C virus infections and nosocomial transmissions of GB virus C in a large cohort of German haemodialysis patients. *J Clin Virol* 36 (Suppl 2), S 149 – S 150.
- Ross, R. S., Janata, O., Viazov, S., Roggendorf, M. (2005). Molecular and epidemiologic investigations of a cluster of hepatitis C virus infections on an orthopaedic ward. *Gesellschaft für Virologie. Annual Meeting, Hannover, March 16 - 19, 2005. Program/Abstracts*, p. 389.
- Roß, R. S., Roggendorf, M. (Hrsg.) (2004). Übertragungsrisiko von HBV, HCV und HIV durch infiziertes medizinisches Personal. Lengerich et al.
- Ross, R. S., Viazov S., Thormählen M., Bartz L., Tamm J., Rautenberg P., Roggendorf M., Deister A., Incident Investigation Team (2002 a). Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients: Results of a 7-year retrospective investigation. *Arch Intern Med* 162, 805 – 810.
- Ross, R. S., Viazov, S., Roggendorf, M. (2002 b). Phylogenetic analysis indicates transmission of hepatitis C virus from an infected orthopedic surgeon to a patient. *J Med Virol* 66, 461 - 467.
- Ross, R. S., Viazov, S., Roggendorf, M. (2000 a). Risk of hepatitis C transmission from infected medical staff to patients: Model-based calculations in surgical settings. *Arch Intern Med* 160, 2313 – 2316.
- Ross, R. S., Viazov, S., Roggendorf, M. (2000 b). Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: Shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol* 60, 122 – 125.
- Ross, R. S., Viazov, S., Roggendorf, M. (2000 c). Zur Diskussion um nosokomiale Hepatitis-C-Übertragungen durch infiziertes medizinisches Personal. *Dt Med Wschr* 125, 1055 – 1057.
- Ross, R. S., Viazov, S., Gross, T., Hofmann, F., Seipp, H.-M., Roggendorf, M. (2000 d). Transmission of the hepatitis C virus from a patient to anesthesiology assistant to five patients in a municipal hospital. *N Engl J Med* 343, 1851 – 1854.
- Sanchez-Tapias, J. M. (1999). Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 31 (Suppl 1), 107 – 112.
- Thierfelder, W., Meisel, H., Schreier, E., Dortschy, R. (2000). Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen* 61, 110 – 114.

Anschrift des Verfassers

Priv.-Doz. Dr. med. R. Stefan Roß, Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Nationales Referenzzentrum für Hepatitis C, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen, Telefon: 0201-7233561

Aus der Arbeit der Gesellschaft

Bericht von der 5. Ständigen Konferenz der Leiter von Universitäts- und Forschungseinrichtungen für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Am Freitag, den 23. März 2007, fand in Kassel die 5. Ständige Konferenz der Leiter von Universitäts- und Forschungseinrichtungen für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin unter reger Beteiligung der eingeladenen Einrichtungsleiter statt. Die Konferenz dient inzwischen traditionell als Forum zur Information und zum Meinungsaustausch der Institutsleiter und zur Kommunikation mit dem Präsidium der DGKL. Ziel ist es, neue Impulse in die fachinterne Diskussion zu bringen. Die 5. Konferenz stand unter dem Motto "Zukunft der Forschung an deutschen Universitätskliniken". Zu dem Thema waren zwei externe Redner zu Grundsatzreferaten geladen. Dies waren *Professor Michael P. Manns*, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie an der Medizinischen Hochschule Hannover, und *Professor Martin L. Hansis*, stellvertretender Ärztlicher Geschäftsführer des Universitätsklinikums Gießen und Marburg.

Professor Manns berichtete über die Situation der klinischen Forschung in Hannover und die dort entwickelten Zukunftskonzepte. Kernmotiv seines Vortrags war, dass Forschung jenseits aller Inhalte immer zuallererst von forschenden Personen getragen wird und dass folglich die Nachwuchsförderung, also die Gewinnung und Förderung junger Wissenschaftler, das zentrale Anliegen der Kliniken und Institute in der klinischen Forschung sein muss. Dazu gehört seiner Meinung nach vor allem auch die Schaffung attraktiver beruflicher Perspektiven für diese jungen Leute in einem zunehmend an wirtschaftlichen Kennzahlen orientierten Umfeld. Er beklagte dabei ganz spezifisch die mangelhafte finanzielle Ausstattung

von Nachwuchsförderprogrammen, in denen Wissenschaftler immer weiter hinter rein klinisch tätige Mediziner zurückfallen. Dieser Problematik müssen sich nach seiner Einschätzung unabhängig von der inhaltlichen Ausrichtung alle Fächer mit wissenschaftlichem Anspruch stellen und sie sowohl auf lokaler als auch auf nationaler Ebene angehen. Mit Blick auf die Laboratoriumsmedizin sah *Professor Manns* ein großes Potenzial in deren Rolle als klassisches Querschnittsfach, das mit den unterschiedlichsten Fachgebieten der Medizin kooperieren kann und damit den Gedanken der interdisziplinären Vernetzung und Schwerpunktbildung aktiv vorleben kann, der die zukünftige Forschungslandschaft immer stärker dominieren wird. Dieser Einschätzung der Bedeutung der Laboratoriumsmedizin kommt vor dem Hintergrund der gerade erfolgten Einrichtung einer von der DGKL initiierten Stiftungsprofessur für Klinische Chemie an der Medizinischen Hochschule Hannover und ihrer Besetzung mit *Professor Korbinian Brand* eine ganz besondere Bedeutung zu.

Professor Hansis war als Vertreter des ersten privatisierten Universitätsklinikums geladen worden und konnte über die Konzepte des neuen Trägers und erste Entwicklungen an den Standorten Gießen und Marburg referieren. Aus dem Vortrag und der anschließenden Diskussion wurde sehr deutlich, dass eine Bewertung der Auswirkungen der Privatisierung auf die Forschung momentan noch verfrüht wäre. Die neu formierte Einrichtung ist an dieser Stelle sicherlich noch dabei ihre Rolle und Funktion jenseits der Krankenversorgung zu definieren.

An die Referate und ihre Diskussion schloss sich ein Bericht des Präsidenten der DGKL, Herrn *Professor Knut Kleesiek*, an, der sich im Wesentlichen mit der Lage der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin an den Universitätskliniken befasste. Neben erfreulichen Entwicklungen wie der Neubesetzung der Stiftungsprofessur in Hannover und der Ausschreibung der Professur in Bonn musste *Professor Kleesiek* aber auch über problematische Situationen wie in Münster, Bochum/Essen und an der LMU in München berichten, Standorte an denen die Zukunft der Lehrstühle gefährdet ist, sowie über aufwändige, aber leider letztendlich erfolglose Bemühungen des Präsidiums zur Einrichtung von neuen Professuren wie in Kiel.

Ein weiterer Kernpunkt seines Vortrags betraf die Weiterentwicklung der diagnostischen Fachgebiete in der Medizin. *Professor Kleesiek* hatte sich hier bereits mehrfach öffentlich zur Annäherung der Fachgebiete geäußert und dabei unterschiedliche Reaktionen ausgelöst. Aus seiner Sicht ist die Schaffung einer Weiterbildungsordnung mit gegenseitig anrechenbaren Modulen für die in der *in vitro* Diagnostik aktiven Fächer ein wünschenswertes Szenario. Aufgrund der weitgehenden methodischen Überlappungen würden hier erhebliche Synergieeffekte zum Tragen kommen können. Bisher ist seine Initiative vorwiegend bei den Pa-

thologen und auch in der Bundesärztekammer auf Interesse gestoßen, während vor allem die Mikrobiologen zum Teil scharfe Kritik an dem Konzept üben. *Professor Kleesiek* stellte noch einmal klar, dass er den Begriff des "Truncus Communis" nicht als gemeinsame Basisweiterbildung mit nachfolgender Spezialisierung verstanden wissen will, sondern als Verwendung einzelner methodischer Module innerhalb der fachspezifischen Weiterbildung, die dann in den benachbarten Fächern ebenfalls anrechenbar wären. Die nachfolgende Diskussion zeigte, dass das Thema zwar als wichtig angesehen wird, aber derzeit kein einheitliches Meinungsbild in der Konferenz vorherrscht. Das Präsidium der DGKL will den begonnenen und von *Professor Kleesiek* in der Konferenz dargelegten Weg des Dialogs mit den benachbarten Fächern aber in jedem Fall fortsetzen.

Zusammenfassend ist die Konferenz ihrer Rolle als Diskussionsforum wieder gerecht geworden. Die Referate der fachfremden Vertreter wissenschaftlicher Einrichtungen unterschiedlicher Organisationsform haben zahlreiche neue Perspektiven und Denkanstöße gegeben, die von Bedeutung für die zukünftige Orientierung der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin sind.

Prof. Dr. med. Karl Lackner
Präsident der DGKL

Aus dem Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB)

Neue Ringversuche:

Bakteriologie (Keimidentifikation und Empfindlichkeitsprüfung)

Das Referenzinstitut für Bioanalytik hat kürzlich das Spektrum seines Angebots für Ringversuche zur externen Qualitätssicherung auf die mikrobiologische Erregerdiagnostik erweitert. In Zusammenarbeit mit dem schweizerischen Verein für medizinische Qualitätskontrolle (MQ) führt das RfB ab sofort Ringversuche für Bakteriologie als Major- (5 Kontrollproben) sowie als Minor-Ringversuch (3 Kontrollproben) durch. Der Vorstand der Bundesärztekammer hat am 13. Mai 2007 auf entsprechenden Antrag das Referenzinstitut für Bioanalytik der Deutschen Vereinten Gesellschaft

für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. als Referenzinstitution für die Durchführung von Ringversuchen gemäß der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Mikrobiologie“ berufen. Als wissenschaftlicher Berater konnte *Priv.-Doz. Dr. med. R. Zbinden* (Universität Zürich) gewonnen werden; Ringversuchsleiter ist *Prof. Dr. med. Dr. K. P. Kohse* (Klinikum Oldenburg).

Die entsprechende amtliche Mitteilung ist erschienen in: Dt. Ärzteblatt 104: 2007; A-1769

Aus dem Mitgliederkreis

Untersuchungen zur intrazellulären Lokalisation und genetischen Variabilität der humanen Xylosyltransferasen

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalis (Dr. rer. nat.) aus dem Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin (Direktor Prof. Dr. med. K. Kleesiek), Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, vorgelegt an der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld

Sylvia Schön, Bad Oeynhausen

Zusammenfassung

Proteoglykane stellen eine große Gruppe von Glykoproteinen dar, die mit linearen polyanionischen Glykosaminoglykan-Seitenketten modifiziert sind. Schrittmacher der Glykosaminoglykan-Biosynthese ist die initiale Übertragung eines Xyloserestes von UDP-Xylose auf bestimmte Serin-Reste des Core-Proteins. In der Doktorarbeit wurden die genetische Variabilität und die intrazelluläre Lokalisation der humanen Xylosyltransferasen XT I und XT II untersucht. XT I initiiert die posttranslationale Synthese von Glykosaminoglykan-Ketten in Proteoglykanen durch den Transfer von Xylose auf spezifische Serin-Reste im Core-Protein. Die physiologische Funktion der XT II ist noch nicht bekannt.

Die erstmalige genetische Analyse der Exons und flankierenden Intronbereiche der Xylosyltransferase (XYLT)-Gene erfolgte bei insgesamt 210 Patienten mit Erkrankungen, die durch einen veränderten Proteoglykan-Metabolismus charakterisiert sind: Typ-1-Diabetiker mit und ohne Nephropathie, Arthrosepatienten und Pseudoxanthoma elasticum (PXE)-Patienten. Mit Hilfe der denaturierenden HPLC konnten insgesamt 23 Variationen im XYLT I-Gen und 24 im XYLT II-Gen detektiert werden.

In weiterführenden Untersuchungen konnten Zusammenhänge mit der Pathogenese der

Erkrankungen und dem Auftreten bestimmter genetischer Veränderungen aufgedeckt werden. Typ-1-Diabetiker mit Nephropathie besitzen mit einer signifikant höheren Frequenz die Aminosäure-Substitution p.A115S in der XT I (4,3 % vs. 2,4 %, $p = 0,03$). Diese stellt somit einen Risikofaktor für die Entwicklung der Niereninsuffizienz dar. Dem Polymorphismus c.1989T>C im XYLT I-Gen kann ein protektiver Effekt auf die Progression vaskulärer Komplikationen bei Typ-1-Diabetikern zugeschrieben werden, da er mit erniedrigten Blutdruck- und Serum-Kreatinin-Werten assoziiert ist. Bei Arthrosepatienten geht das T-Allel des SNPs c.1569C>T (XYLT II) mit einer früheren Krankheitsmanifestation einher. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die Serum-XT I-Aktivität bei Arthrosepatienten mit zunehmender Krankheitsdauer ansteigt. Sie stellt somit einen potentiellen biochemischen Marker zur Stadieneinteilung und Verlaufskontrolle der Arthrose dar. PXE-Patienten mit der Substitution p.T801A in der XT II leiden häufiger unter den charakteristischen Hautveränderungen, einem schwereren Krankheitsverlauf und einem früheren Diagnosealter. Eine deutlich höhere Serum-XT I-Aktivität konnte bei PXE-Patienten mit dem SNP p.A115S (XT I) im Vergleich zu den Wildtyp-Patienten nachgewiesen werden.

Ausgehend von dem Vektor pCG255Δ1-148-XT I wurden durch gerichtete Mutagenese

natürlich vorkommende XT I-Aminosäure-Substitutionen generiert und ihr Einfluss auf die katalytische Aktivität nach der Expression in *High Five*-Insektenzellen analysiert. Die zwei Mutationen p.P385L und p.I552S resultieren in homozygoter Form in einer 16%igen bzw. 26%igen Aktivitätsminderung.

Die Konstruktion der vollständigen GFP-markierten XT I und die rekombinante Expression in Säugerzellen resultierte in einer 44 - 68-fachen Erhöhung der XT I-Aktivität im Zellkultur-Überstand. Die XT I konnte somit erstmalig in aktiver, proteolytisch gespaltener Form dargestellt werden. Anhand der Fluoreszenz des GFP gelang es, den Golgi-Apparat als Ort der Initiation der Proteoglykan-Biosynthese zu identifizieren. Für eine verkürzte GFP-markierte XT II-Variante konnte ebenfalls die Golgi-Lokalisation nachgewiesen werden. Mit Hilfe verschiedener XT I- und XT II

Mutanten konnten die für die intrazelluläre Zielsteuerung erforderlichen Signalsequenzen nachgewiesen werden. Diese bestehen bei beiden Xylosyltransferasen aus der cytoplasmatischen Domäne, der Transmembranregion und einem definierten Anteil der Stammregion. Interessanterweise benötigt die XT II nur 13 Aminosäuren der Stammregion, um eine vollständige Golgi-Retention zu erreichen; die XT I hingegen braucht 179 Aminosäuren der Stammregion. Zwischen den erforderlichen Bereichen existieren keine Sequenzhomologien.

Anschrift der Verfasserin

Dr. rer. nat. Sylvia Schön, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Georgstr. 11, D-32545 Bad Oeynhausen.

Biochemische und pathophysiologische Charakterisierung des *Tissue factor pathway inhibitors* (TFPI) und seiner natürlich vorkommenden Mutante [P151L]TFPI

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalis (Dr. rer. nat.) aus dem Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin (Direktor Prof. Dr. med. K. Kleesiek), Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, vorgelegt an der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld

Elmar Thyzel, Bad Oeynhausen

Zusammenfassung

Die Untersuchungen beschäftigen sich mit dem *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), einem *Kunitz*-Typ Inhibitor des extrinsischen Weges der Blutgerinnung, sowie dessen natürlich vorkommender Mutante [P151L]TFPI. Beide Proteine wurden rekombinant in *High Five*-Insektenzellen dargestellt, um für eine Charak-

terisierung ausreichende Mengen herzustellen. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die beiden rekombinanten Inhibitoren bezüglich ihrer Bindungsaffinität zu verschiedenen physiologischen Liganden wie *Tissue factor*, Faktor VIIa, Faktor Xa, LDL, Lipoprotein(a), Chondroitinsulfat A/C sowie unfraktioniertem (UFH) und niedermolekularem Heparin (LMWH) signifikant unterscheiden. So

zeigte r[P151L]TFPI in allen Fällen eine höhere Bindungsaffinität zu den immobilisierten Liganden als rWT-TFPI. Eine besonders hohe Bindungsaffinität konnte zu den Glykosaminoglykanen Chondroitinsulfat A und C sowie zu UFH und LMWH nachgewiesen werden. Darüber hinaus erfolgte eine Charakterisierung beider Proteine auf Grund ihrer inhibitorischen Wirkung auf die modifizierte Thromboplastinzeit (aPTT). Hier bewirkten beide Inhibitoren eine deutliche, konzentrationsabhängige Verlängerung der aPTT, es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Wildtyp und Mutante.

Im zweiten Teil der Arbeit konnte TFPI erstmalig in humanem Seminalplasma nachgewiesen und zusätzlich gezeigt werden, dass das Seminalplasma infertiler Männer signifikant erniedrigte TFPI-Konzentrationen aufweist. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die TFPI-Konzentration in der Follikelflüssigkeit (hFF) von Frauen, die sich einer *in vitro*-Fertilisation (IVF) unterziehen, im Vergleich zum Plasma um den Faktor vier erhöht ist und dass diese Erhöhung unabhängig vom Auftreten des Ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) sowie dem Erfolg der IVF ist. Es konnte zudem erstmalig eine Korrelation zwischen der TFPI-Konzentration in hFF und dem Alter der IVF-Patientinnen nachgewiesen werden.

Neben der Bedeutung des TFPI für die männliche Fertilität und das Follikelwachstum wurde auch gezeigt, dass Patienten, die unter einer Hyperhomozysteinämie (hHcy) leiden, signifikant erhöhte TFPI-Plasmakonzentrationen aufweisen, wobei dieser Effekt bei Frauen wesentlich stärker ausgeprägt war als bei Männern. Dies liefert neben einem Erklärungsansatz für das erhöhte Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen von hHcy-Patienten auch ein Anzeichen für eine hHcy-bedingte Aktivierung des vaskulären Endothels.

Im dritten Teil dieser Arbeit konnte mittels *Real Time PCR* nachgewiesen werden, dass es bei therapeutischer Gabe von UFH wie auch LMWH zusätzlich zur prompten TFPI-Freisetzung von der Oberfläche sowie aus intrazellulären Speichern endothelialer Zellen auch zu einer Aktivierung der *de novo*-TFPI-Synthese kommt. Dieser Effekt war beim ebenfalls stark negativ geladenen Glykosaminoglykan Chondroitinsulfat hingegen nicht zu beobachten.

Anschrift des Verfassers

Dr. rer. nat. Elmar Thyzel, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Georgstr. 11, D-32545 Bad Oeynhausen.

Errata

Im Heft 1/2 2007 sind zwei Fehler aufgetreten, die hier korrigiert werden sollen.

- **Aus dem Mitgliederkreis (Seite 15):** Die Dissertation von Dr. O Bolulu entstand am Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin an der Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinik Bergmannsheil GmbH der Ruhr-Universität

Bochum unter der Leitung des Direktors Prof. Dr. med. M. Krieg (nicht Prof. Dr. med. K. Kleesiek, wie irrtümlich angegeben).

- **Buchbesprechung (Seite 27):** Die Rezension des "Lexikons der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik - Klinische Chemie" wurde von Prof. Dr. Dr. med. Th. Demant, Dresden, verfasst.

Kongressbericht

Südwestdeutsches Laborleitertreffen 2007 Schwetzingen, 16. bis 17. März 2007

Dieter Meißner, Dresden und York Schmitt, Darmstadt

Das Südwestdeutsche Laborleitertreffen 2007 fand wie all die vergangenen Jahre im Schloss in Schwetzingen, diesmal im Jagdsaal im Südflügel, statt. Der Einladung der Tagungsleiter *Priv.-Doz. Dr. York Schmitt* und *Prof. Dr. Johannes Aufenanger* waren etwa 60 Kolleginnen und Kollegen aus Hessen, Baden-Württemberg, Bayern, Rheinland-Pfalz und dem Saarland gefolgt. Als Diskussionsleiter und Moderator des ersten Tages wies Herr *Prof. Aufenanger*, Ingolstadt, der die Teilnehmer herzlich begrüßte, zunächst darauf hin, dass das Programm dem derzeitigen turbulenten Geschehen im Gesundheitswesen Rechnung trägt und sich sowohl mit Fragen der Berufspolitik als auch mit den Problemen der medizinischen Versorgung auseinandersetzen wird und stellte die Referenten, die wiederum aus ganz Deutschland kamen, vor.

Im ersten Themenkomplex behandelte Herr RA *Dr. Peter Wigge*, Fachanwalt für Medizinrecht, Münster, „**Das Vertragsarztrechtsänderungsgesetz**“ und ging insbesondere auf die Änderungen in der ärztlichen Berufsausübung ein. Er betonte, dass jetzt zwar im Prinzip sehr vieles möglich, in praxi aber wegen der weiterhin eng begrenzt bleibenden Ressourcen nicht zu realisieren ist. Er stellte drei wesentliche Aspekte heraus. Das ist zum ersten die Weiterentwicklung der Rechtsgrundlagen zur Gründung von MVZ. Der Referent besprach speziell neue sowie noch nicht geklärte Details, wie die Abrechnung nach GOÄ durch eine juristische Person, die Rolle des angestellten Arztes, die Definition der „Ärztlichen Leitung“, die Auslegung des Begriffes „Fachübergreifend“, Fragen des Eintritts in das MVZ und die Beendigung der Beteiligung, Probleme der Haftung oder die Wahl der Rechtsform.

Zweitens wurden als Neuerungen im Berufsrecht die Möglichkeit der Anstellung von Ärzten, auch von fachgebietsfremden Ärzten, durch Vertragsärzte und die Möglichkeit der Tätigkeit außerhalb der eigenen Praxis, z. B. an einem anderen Ort, in einer überörtlichen Gemeinschaftspraxis oder einer Teilgemeinschaftspraxis dargestellt. Als dritter Aspekt wurden die Änderungen im Verhältnis stationär/ambulant genannt, die speziell für Labormediziner von Interesse sein dürften. Bei nicht patientenbezogenen Tätigkeiten (z. B. Labor, Pathologie) können auch Krankenhausärzte zu vertragsärztlichen Leistungen zugelassen werden. Dann sprach Herr *Dr. Martin Thieves*, Darmstadt, über „**Neue Empfehlungen des Umweltbundesamtes zu Legionellen**“. Das Risiko, an einer Legionellose zu erkranken, hängt einerseits von der Immunkompetenz des Patienten und andererseits von der Keimzahl und der Serogruppe der Legionellen ab. Der Referent stellte die Probleme dar, die sich bei der Quantifizierung der Keimzahl im Trinkwasser und der Bewertung eines Risikos nach den Empfehlungen des Umweltbundesamtes ergeben. Danach werden die allgemein zugänglichen Orte in sieben Risikogruppen eingeteilt. In den medizinischen Hochrisikobereichen gilt als Zielwert für die Legionellenbelastung 0/100 ml und als Gefahrenwert mit Handlungsnotwendigkeit $\geq 1/100$ ml. In den übrigen medizinischen Bereichen und in den für die Bevölkerung allgemein zugänglichen Einrichtungen gelten die bisherigen Werte nach DVGW-W551: d.h. als Zielwert $< 100/100$ ml, als Prüfwert $\geq 100/100$ ml, als Maßnahmewert $> 1000/100$ ml und als Gefahrenwert $> 10000/100$ ml. Es ist bemerkenswert, dass sich die Gefahrenwerte zwischen Normal- und

Hochrisikobereich um den Faktor 10^4 unterscheiden. Als Problem steht dabei, dass einerseits 1 Keim/100 ml die Nachweisgrenze der z. Zt. üblichen Nachweisverfahren darstellt und andererseits der Begriff „Hochrisikobereich“ nicht exakt definiert, sondern als „Intensivtherapiestationen, Einrichtungen, in denen bestimmungsgemäß Patienten mit schwerer Immundepression behandelt werden“ beschrieben ist. Auf eine Bewertung der Serogruppen wird leider ganz verzichtet. Somit obliegt es allein dem Arzt, das Risiko einer Infektion einzuschätzen und gegebenenfalls bereits bei 1 Keim pro 100 ml die notwendigen Schutzmaßnahmen zur Verhinderung einer Aerosolinhalation zu veranlassen. Über den **„Einsatz von DNA-Mikroassays zur zeitnahen Steuerung antibiotischer Therapie“** referierte Herr *Prof. Dr. Knabbe*, Stuttgart. Er beschrieb multiparametrische Tests, die z. B. als Mikroarrays in der Diagnostik und Therapiekontrolle von Infektionskrankheiten, zur Beurteilung von Resistenzen oder zum Nachweis erblicher Veränderungen immer mehr an Bedeutung gewinnen. Die parallele Analyse mehrerer Determinanten bietet neben einem erheblichen Zeitvorteil die Möglichkeit der Identifizierung von Resistenzdeterminanten, die mit den bisher üblichen phänotypischen Methoden nicht eindeutig detektiert werden konnten. Am Beispiel der Antibiotikaresistenz- und Virulenzfaktorbestimmung bei *Pseudomonas aeruginosa* wurde ein neu entwickelter Test beschrieben, der sich aus den Arbeitsschritten DNA-Isolierung direkt aus dem Patientenmaterial, PCR-Amplifikation, Hybridisierung auf dem Chip, Assayscan und Identifizierung zusammensetzt. Er ist binnen 5 Stunden durchzuführen und stellt somit eine erhebliche Verbesserung bei der Behandlung von Schwerstkranken (Sepsis, Pneumonie) dar. Nach Ansicht des Referenten ist die verbesserte Diagnostik zur Zeit der einzige Weg, der vermehrt auftretenden multiresistenten Erreger Herr zu werden.

Der zweite Teil des Nachmittags war der kardiovaskulären Diagnostik aus der Sicht sowohl des Labors als auch der Klinik gewidmet. Zunächst sprach Frau *Dr. Speth*, Giessen, über

„Verbesserte kardiovaskuläre Diagnostik mittels Troponin I Ultra“ und hob hervor, dass gemäß Infarkt-Definition nach WHO (Brustschmerz, ST-Elevation im EKG, Anstieg der biochemischen Marker im Blut) die kardialen Troponine von Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee als die bevorzugten Biomarker erklärt worden sind. Dabei muss der Variationskoeffizient der Methode unter 10% (bezogen auf die 99. Perzentile der Referenzpopulation) liegen. Nach der Besprechung der verschiedenen Troponine, auch im Vergleich zu den anderen Parametern (Myoglobin, CKMB, CKMB-Masse, LDH), und der Störmöglichkeiten bei deren Bestimmung stellte die Referentin einen neuen TNI-Ultra-Test vor, bei dem durch die Testgestaltung (Sandwich-Immunoassay, drei spezifische Antikörper, Bindung in der zentralen Region des Moleküls, Chemilumineszenz) die Störungen minimiert und Verbesserungen hinsichtlich Präzision und Empfindlichkeit erreicht werden. Als 99. Perzentile wurde für Gesunde (17 bis 91 Jahre) ein Wert von 0,04 ng TNI/ml ermittelt. Der VK lag bei 0,03 ng/ml bei 10%. Somit sind minimale kardiomyozytäre Läsionen zuverlässig zu erkennen und die Trennung der Risikopatienten von den Gesunden besser möglich. Herr *Priv.-Doz. Dr. Heidt*, Giessen, sprach in seinem Referat über **„Troponin I Ultra – Die Bedeutung der Leitlinienkonformität aus der Sicht des Kliniklers“**. Mit der Einführung des Troponin-Tests wurde eine früher bestehende Grauzone in der Diagnostik überwunden und die Einschätzung des akuten Koronarsyndroms deutlich verbessert. Dadurch entstand aber eine neue Grauzone, weil es zu einer deutlichen Zunahme positiver Befunde kam, ohne dass die Patienten eine klinische Symptomatik boten. Der Referent beschrieb die Neudefinition des akuten Koronarsyndroms: das sind alle Krankheitsbilder mit thorakalen, ischämiebedingten Schmerzen. Dazu gehören neben den akuten Myokardinfarkten mit und ohne ST-Streckenelevation im 12-Kanal-EKG (genannt STEMI und NSTEMI) auch die instabile Angina pectoris ohne Zelledestruktion und ohne TNI-Anstieg.

EKG und TNI sind somit entscheidend für die Diagnose und Therapie: sofortige Rekanalisierung bei STEMI, Koronarangiographie und medikamentöse Therapie innerhalb 24 Stunden bei NSTEMI oder Pharmakotherapie bzw. weitere Maßnahmen bei instabiler Angina pectoris. Der TNI-Ultra-Test mit verlässlichen cut-off-Werten ist deshalb ein wichtiges Werkzeug in der Kardiologie.

Der zweite Tag stand zunächst im Zeichen der Urindiagnostik und wurde mit einem Beitrag **„Urindiagnostik im Wandel der Zeit“** von Herrn *Priv.-Doz. Dr. Schmitt*, Darmstadt, eingeleitet. Der Vortragende wies auf die Bedeutung des Urins als „mystische Flüssigkeit“ in den verschiedenen Kulturen hin und zeigte, dass Urin seit dem Altertum zur Diagnostik genutzt worden ist. Ausgehend von der Vier-Säftelehre (Galen) und den Krankengeschichten im sog. Buch der Volkskrankheiten (Hippokrates) kam er zu der Entwicklung von Tests auf der Basis von Trockenchemikalien, Testtablets oder Teststreifen, die mit den Namen George Oliver, Hans Lipp oder Fritz Feigl verbunden sind. Bereits 1901 wurden von der Chemischen Fabrik Helfenberg bei Dresden funktionierende Teststreifen zum Nachweis von Glukose und Eiweiß im Harn hergestellt. Später folgten z. B. Merck, Schleicher & Schüll, Lilly, Ames und in Deutschland Boehringer. Herr *Dr. Regeniter*, Basel, behandelte **„Die Bedeutung der Ausscheidung von Proteinen im Urin“** und hob hervor, dass die Bestimmung spezifischer Proteine im 2. Morgenerin, bezogen auf Kreatinin, nicht nur den Nachweis, sondern auch die Differenzierung und Verlaufskontrolle von Nierenerkrankungen ermöglicht. Mit Hilfe von Markerproteinprofilen lassen sich z. B. glomeruläre und tubuläre Störungen trennen, Schäden unter pathobiochemischen Gesichtspunkten beurteilen, Abstoßungsreaktionen erkennen oder Blutungsquellen finden. Er beschrieb an Beispielen die Berechnung der Ergebnisse mit Hilfe von wissenschaftlichen Systemen und die anschauliche graphische Darstellung der Befunde. Um die Werte besser vergleichbar zu machen, ist eine sinnvolle Bezugsgröße notwendig. Die erhal-

tenen Werte werden durch die obere Grenze des Referenzbereichs (97,5%) geteilt und als Vielfaches davon angegeben und darüber hinaus durch farbige Balken (inner- oder außerhalb des Referenzbereichs) markiert. Die Form der graphischen Darstellung erlaubt die rasche Erkennung des Typs der Erkrankung und durch die gleichzeitige Angabe der geschätzten GFR bzw. des Cystatin C die Beurteilung der Nierenfunktion. Sie stellt eine wertvolle Hilfe im klinischen Alltag dar. Schließlich referierte Herr *Dr. Lazarus*, Ingolstadt, über **„Urindiagnostik aus der Sicht des Nephrologen“**. Urin ist nicht nur wegen der leichten Verfügbarkeit, schmerzlosen Gewinnung und einfachen Bearbeitungsmöglichkeiten, sondern auch aufgrund seines hohen Informationsgehaltes ein ideales Untersuchungsmaterial. Der Arzt hat folgende Erwartungen: Screening auf renale Erkrankungen, Diagnostik von Krankheiten der Nieren und ableitenden Harnwege sowie von extrarenalen Erkrankungen, Indikation für die Nierenbiopsie, Verlaufs- und Therapiekontrolle. Die Urindiagnostik ist in Form einer Stufendiagnostik durchzuführen: Inspektion, Streifenfest, Mikroalbuminurietest, Sulfosalizylsäuretest, quantitative Bestimmung von Proteinen und anderen Urinhaltsstoffen, Bakteriologie, Virusnachweis. Von besonderer Bedeutung für den Nephrologen ist nach wie vor das Urinsediment mittels Phasenkontrastmikroskopie. Mit den genannten Tests sind die Hauptsyndrome der Nephrologie, also Nephrotisches Syndrom, Nephritisches Syndrom, Infekte und Hämaturie kostengünstig zu diagnostizieren, was an drei Kasuistiken demonstriert wurde. Ferner wurden die Bedeutung der GFR (Berechnungsformel angeben!), die Möglichkeiten zur Qualitätssicherung der Dialyse durch die Ermittlung der Harnstoffreduktion und die modernen Entwicklungen (Proteomics, Peptidomics) besonders herausgestellt und der Wert einer guten Zusammenarbeit zwischen Klinik und Labor betont.

Herr *Dr. Hollenhorst*, Hannover, berichtete über **„POCT – Ein ökonomieorientiertes Integrationskonzept“**. Er definierte „ökonomieorientiert“ als „wirtschaftlich sinnvoll – nicht

Sparen, sondern Steigerung der Effektivität“ und wies darauf hin, dass Krankenhäuser gemäß SGB zur Behandlung der Patienten verpflichtet sind und deshalb auch in der Lage sein müssen, auch bei schwersten akuten Erkrankungen rasch Entscheidungen zu treffen, z. B. auch eine CO-Vergiftung zu diagnostizieren. Besonders in großen Krankenhäusern findet deshalb POCT wachsende Verbreitung. Am Beispiel der Abteilung für Anästhesiologie einer Hochschulklinik wurden die Erfahrungen der letzten zehn Jahre vorgestellt. An 11 Geräten werden pro Jahr 25000 Proben, vorwiegend BGA, untersucht. POCT ist ein homogener, zertifizierter Prozess, der wie ein selbständiger Betrieb geführt wird und verzögerungs- und störungsfrei laufen muss. Erreicht wird dies durch gezielten örtlichen Einsatz der Geräte, ein Lager, ein Hersteller, ein Konzept für Einsatz und Wartung, Vernetzung mit KIS und LIS, Teilnahme an Ringversuchen, Erfüllung der RiLiBÄK, DRG-Kalkulation. Die Kosten müssen dem Nutzen gegenübergestellt werden. So ergeben sich möglicherweise durch den frühen Einsatz von schnellen POCT-Tests bessere Behandlungsergebnisse hinsichtlich Outcome der Patienten oder Kosteneinsparungen durch Vermeidung teurer Therapieverfahren. Das Fazit des Referenten lautete: POCT ja – aber nur so viel wie nötig und so wenig wie möglich. Im abschließenden Vortrag wurden von Herrn *Dr. Ahmad-Nejad*, Mannheim, **„Neueste molekularbiologische Erkenntnisse klinisch bedeutsamer Erkrankungen“** vorgestellt. Die Molekularbiologie zeichnet sich z. Zt. dadurch aus, dass neueste wissenschaftliche Erkenntnisse sehr rasch in die tägliche Praxis der Klinik überführt werden, was auch am Wachstum der Anzahl molekulargenetischer Test um 25 % pro Jahr zu erkennen ist. Typische Beispiele sind die Faktor-V-Leiden- und die Prothrombin-g20210a-Mutationen bei Thrombophilie oder neuerdings auch die TLR (Toll-Like-Rezeptoren) bei Sepsis. Von den 10 Mio bekannten SNPs sind 5 Mio sequenziert, aber nur 10 % haben praktische Bedeutung. Das Ziel neuerer Entwicklun-

gen ist neben der Verbesserung der technischen Möglichkeiten, wie z. B. das Whole-Genome-Sequencing, das Auffinden von relevanten Krankheiten und den für die Diagnostik geeigneten genetischen Markern. Mittels dieser sollen einerseits eine individuelle Prädisposition oder andererseits gewisse Gen- oder Phänotypen erkannt werden können. Es wurden Biomarker vorgestellt, bei denen in der Zukunft die Detektion von bestimmten Mutationen für die Krankenversorgung wirksam werden könnte, wie z. B. FSAP (factor VII activating protease), deren Marburg-I-Variante einen unabhängigen Risikofaktor für Arteriosklerose darstellt, VKORC1 (vitamin K epoxide reductase subunit 1) bei der Behandlung der Thrombophilie mit Warfarin, UGT1A1 (UDP-glykuronosyltransferase 1 polypeptide A1) bei der Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms, NOD2 (nucleotide oligodimerisation domain protein 2) mit einer Häufung bei Morbus Crohn oder JAK2 (janus kinase 2), eine signalübermittelnde Tyrosinkinase, die bei chronisch myeloproliferativen Erkrankungen nachweisbar ist.

Das Auditorium dankte mit Beifall und die Frage, ob die Laborleitertreffen auch in den nächsten Jahren fortgeführt werden sollen, wurde mit einem eindeutigen „Ja“ beantwortet. Abschließend dankte Herr *Priv.-Doz. Dr. Schmitt* den Referenten, den Diskussionsrednern und den Tagungsteilnehmern für ihr Engagement, Siemens Medical Solutions Diagnostics GmbH, Fernwald, als Sponsor für die Unterstützung und die Präsentation der Firma, der Fa. Himmelhahn für die Beschallung und seiner Sekretärin für die perfekte Vorbereitung.

Anschriften der Verfasser

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

PD Dr. med. York Michael Schmitt, Städtische Kliniken, Institut für Labormedizin, Grafenstraße 9, D-64283 Darmstadt

Kongressbericht

16. Sächsisch-thüringisches Laborleitertreffen Burgstädt 30. - 31. März 2007

Thomas Demant, Dresden

Das Laborleitertreffen fand wie in den zurückliegenden Jahren im Hotel „Alte Spinnerei“ in Burgstädt bei Chemnitz statt. Das von den Organisatoren, Prof. Dr. Th. Demant (Dresden), Frau Dr. I. Schauer (Erfurt) und Prof. Dr. J. Thiery (Leipzig) zusammengestellte Programm umfasste wieder Vorträge zu labormedizinischen Fachfragen und allgemeinen Entwicklungen in der Labormedizin, die von über 80 Teilnehmern besucht wurden. Stärker als in der Vergangenheit waren Kollegen aus niedergelassenen Laborpraxen vertreten. Die Beiträge befassten sich mit den folgenden Themen.

Dr. T. Lang (Werlhof-Institut, Hannover): **Perioperatives Gerinnungsmanagement unter Einsatz des ROTEM-Systems.** Mit der Entwicklung des Rotationsthrombelastographen (ROTEM-System) wurde das seit langem bekannte Verfahren der Thrombelastographie in eine vergleichsweise robuste, standardisierte Routinemethode überführt. Durch verschiedene Zusätze zur Patientenprobe können die Einflüsse der plasmatischen Gerinnung, der Thrombozyten, des Fibrins sowie der Fibrinolyse und einer Heparin-gabe auf Beginn, Festigkeit und Stabilität der Gerinnselbildung quantitativ und schnell bestimmt werden. Hiermit können perioperative Gerinnungsstörungen, die durch Hämodilution, Thrombozytenfunktionsstörungen, Hyperfibrinolyse oder auch eine Antikoagulation mit Heparin verursacht werden, von einander unterschieden und der jeweils besten spezifischen Behandlung zugeführt werden. Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass die Ergebnisse mit dem ROTEM-System sich durch etablierte Kenngrößen wie die Thrombozytenzahl, das Fibrinogen oder die D-Dimere nicht vorhersa-

gen lassen. Die Untersuchungen mit dem ROTEM-System scheinen daher für die Akutdiagnostik von perioperativen Blutungen besonders geeignet zu sein.

Dr. B. Ivandic (Universität Heidelberg): **Clopidogrel-Resistenz - praktische Bedeutung und therapeutische Möglichkeiten.** Die Vollblutaggregometrie nach dem Impedanzverfahren kann zur Beurteilung der Wirksamkeit einer kombinierten Antikoagulation nach Implantation eines Koronarstents eingesetzt werden. ASS und in noch höherem Maße ADP-Rezeptor-Inhibitoren wie das Clopidogrel wirken in der Standarddosierung bei bis zu 20 % der Patienten nur in eingeschränktem Maße, was häufig zu einem thrombotischen Verschluss des implantierten Stents führt. Mit der Impedanzaggregometrie kann die so genannte Clopidogrel-Resistenz wie auch eine eingeschränkte ASS-Wirkung schnell und relativ einfach erkannt werden. Die Unterscheidung der häufigeren pharmakokinetischen von der selteneren pharmakodynamischen Clopidogrel-Resistenz ist möglich und wichtig für die therapeutische Vorgehensweise, die entweder in einer Dosiserhöhung oder in einem Wechsel des Antikoagulanz (z. B. GIIb/IIIa-Inhibitoren) besteht.

Dr. G. Werner (Robert-Koch-Institut, Wernigerode): **Antibiotikaresistenzen bei nosokomialen Pathogenen-MRSA, VRE, ESBL.** Resistenzentwicklungen spielen vor allem bei nosokomialen bakteriellen Infektionen eine zunehmende Rolle. Etwa ein Viertel der Infektionen mit *Staphylococcus aureus* werden mittlerweile von Methicillin- und multi-resistenten Erregern (MRSA) verursacht. Zunehmend werden auch ambulant erworbene MRSA-

Infektionen beobachtet, die in den USA bereits mehr als die Hälfte der ambulant erworbenen tiefen Weichteilinfektionen verursachen, in Deutschland gegenwärtig aber noch selten sind. Vancomycin- und multiresistente Enterokokken (VRE), vor allem *E. faecalis* und *E. faecium*, befallen besonders immungeschwächte Patienten mit einem Anteil von derzeit 10 bis 15 %. Im Gegensatz zu MRSA sind VRE polyklonal, einzelne Klone (z. B. CC-17) haben ein hohes Epidemipotential und erwerben die Vancomycin-Resistenz erst später durch horizontalen Gentransfer. Der wichtigste gram-negative Erreger mit einem erweiterten Beta-Lactamase-Spektrum (ESBL) ist *E. coli*. Sowohl eine klonale wie auch eine horizontale Verbreitung der Resistenzgene wurde beobachtet, was mit einem großen Potential für die Resistenzausbreitung einhergeht. Carba-penem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* Ausbrüche wurden bisher in Deutschland glücklicherweise nur selten beobachtet. Diese Erreger können gegen alle derzeit verfügbaren Antibiotika resistent sein.

Dr. H.-C. Müller (Roche Diagnostics, Mannheim): **Möglichkeiten der mikrobiologischen PCR zum direkten Nachweis von Sepsiseregern.** Die Sepsis ist eine häufige und schwerwiegende Erkrankung, für deren erfolgreiche Behandlung eine frühzeitige und wirksame antibiotische Therapie unabdingbar ist. Die übliche Blutkultur kann erst nach zwei Tagen beurteilt werden und ist auch bei klinisch begründetem Sepsisverdacht häufig negativ. Mit dem Septi-Fast-System steht jetzt eine Alternative zum kulturellen Erregernachweis zur Verfügung. Durch die Kombination von drei Multiplex-PCR-Reaktionen können innerhalb von nur 6 Stunden die wichtigsten Erreger, die ca. 90 % der Sepsisfälle verursachen, nachgewiesen werden. Die angeschlossene Interpretationssoftware erlaubt über eine semi-quantitative Beurteilung des Amplifikations-signals eine Verminderung der falsch-positiven Ergebnisse auf Grund von Kontaminationskeimen. Hierzu tragen außerdem die speziell entwickelten, ultrareinen PCR-Reagenzien bei. Erste multizentrische klinische Anwendungen

des Septi-Fast-Systems zeigen eine 2-3fach höhere Keimdetektionsrate im Vergleich zur Blutkultur, besonders bei Mehrfachinfektionen, Infektionen mit Pilzen und bei antibiotisch vorbehandelten Patienten. Einzelne Fallbeispiele, u. a. mit dem frühzeitigen Nachweis einer systemischen Infektion mit Enterokokken und daraufhin erfolgter Umstellung der Antibiose, belegen den klinischen Nutzen des neuen Verfahrens.

Prof. Dr. H. Renz (Universität Marburg): **Abwehrschwäche oder Immundefekt - labormedizinische Stufendiagnostik.** Eine abgeschwächte Immunreaktion kann angeboren, erworben oder iatrogen bedingt sein. Unspezifische klinische Symptome (Infektneigung, Wachstumsstörung, Versagen antibiotischer Therapie) und pathologische Befunde bei der Basisdiagnostik (Blutbild, Serumelektrophorese, Entzündungsmarker) führen zu der Verdachtsdiagnose. Mit der immunologischen Spezialdiagnostik wird eine pathogenetische Zuordnung zu Defekten im Bereich der B-Lymphozyten (Immunglobuline, der T-Lymphozyten, der Granulozyten oder des Complement-Systems) angestrebt. Mit der Bestimmung der Immunglobuline (Ig G, M, A, E) sowie der IgG-Subklassen können verschiedene B-Zelldefekte differenziert werden. Bei der quantitativen Beurteilung sind die alters-spezifischen Referenzwerte zu Grunde zu legen, die bei Kleinkindern und Jugendlichen deutlich unter den Werten für Erwachsene liegen. Durchflusszytometrische Untersuchungen erlauben eine *in-vitro* Funktionsdiagnostik der T-Lymphozyten. Eine Neutropenie kann durch funktionelle Tests der Adhärenz, Chemotaxis oder der Phagozytose-Eigenschaften weiter spezifiziert werden. Die beiden Aktivierungswege des Complement (klassischer und alternativer Weg) lassen sich durch Globaltests (CH 100; AH 100) und zusätzliche Einzelfaktorenanalyse untersuchen.

PD Dr. T. Arndt (Bioscientia, Ingelheim): **Kohlenhydratdefizientes Transferrin (CDT) als Marker des chronischen Alkoholmissbrauchs.** Verschiedene biochemische Kenn-

größen werden zur Diagnose des Alkoholmissbrauchs bestimmt. Neben dem Ethylglucuronid, das eine wenige Tage zurückliegende Alkoholaufnahme anzeigt, dient hierzu besonders das CDT. Unter diesem Sammelbegriff werden Transferrine mit inkompletter Sialyrunder (A-, Mono- und Disialotransferrin) zusammengefasst. Für die Standardisierung der CDT-Bestimmungen soll nach einem Vorschlag der IFCC das Disialotransferrin als Zielanalyt und die HPLC als Referenzmethode eingesetzt werden. Mit CDT kann eine minimale Alkoholaufnahme von 50-80 g/Tag an 7-10 aufeinander folgenden Tagen nachgewiesen werden. Die Halbwertszeit beträgt ca. 14 Tage, die Zeit bis zur Normalisierung (stark) erhöhter Werte kann bis zu zwei Monate betragen. HPLC und Kapillarelektrophorese erlauben eine zuverlässige Abgrenzung von CDT und anderen Transferrin-Isoformen, insbesondere dem nicht alkoholabhängigen Trisialotransferrin und genetisch bedingten Transferrinvarianten (B und D). Als Suchmethode scheint sich ein immunologischer CDT-Nachweis zu eignen, positive Ergebnisse sollten allerdings durch die HPLC-Analytik bestätigt werden. Bei diesem Vorgehen ist ein positiver CDT-Nachweis für den Alkoholmissbrauch nahezu spezifisch, ein Normalwert schließt aber eine Alkoholaufnahme nicht aus. Die Kombination von Anionenaustauschchromatographie der Transferrin-Isoformen und CDT-Immunoassay kann auf Grund der Koelution von Trisialotransferrin zu falsch-hohen CDT-Werten führen.

Prof. Dr. J. Thiery (Universität Leipzig): **sd-LDL, Phytosterole: neue Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit?** Die Insulinresistenz bei Typ 2-Diabetikern und bei Patienten mit dem metabolischen Syndrom führt zu einer Dyslipidämie, die durch eine Hypertriglyceridämie, erniedrigte HDL-Werte und ein qualitativ verändertes LDL (= small dense LDL) gekennzeichnet ist. Mit Hilfe einer neuen Präzipitationsmethode kann das kleine dichte LDL ($d=1,044-1,063$ g/ml) selektiv bestimmt werden. Inwieweit sd-LDL zusätzliche klinisch relevante Informationen über die Triglycerid- und HDL-Bestimmung hinaus vermittelt, wird zur

Zeit untersucht. Phytosterole sind Nahrungsbestandteile, die zusammen mit Cholesterin über einen Sterolrezeptor der Erythrozyten resorbiert werden. Normalerweise werden Phytosterole nahezu vollständig wieder in das Darmlumen ausgeschieden und nur das Cholesterin in den Organismus aufgenommen. Genetisch bedingte Störungen des Phytosterol-Rücktransports in den Darm führen zur Sitosterolämie mit massiv erhöhten Phytosterolwerten im Plasma und deutlich erhöhtem KHK-Risiko. Gegenwärtig wird untersucht, ob die sehr viel niedrigeren Phytosterolwerte bei Stoffwechselgesunden mit dem KHK-Risiko in der Bevölkerung korrelieren. Dazu wird ein neues massenspektrometrisches Verfahren (APPI-LC-MS/MS) eingesetzt, mit dem simultan verschiedene Phytosterole im Konzentrationsbereich von weniger als einem $\mu\text{g/l}$ quantifiziert werden. Sollten subklinische Variationen in der Phytosterolresorptionsrate Einfluss auf das KHK-Risiko haben, hätte das weitreichende Folgen für den Gebrauch von pflanzlichen Sterolen in der Ernährung.

Dr. N. Unger (Universität Essen): **Endokrinologische Diagnostik bei adrenalem Inzidentalom.** Darstellungen der Nebenniere im Sonogramm oder CT zeigen nicht selten überraschende Gewebevermehrungen, die als adrenale Inzidentalome bezeichnet werden und hinsichtlich ihrer endokrinologischen Aktivität untersucht werden müssen. Hierbei geht es um den Ausschluss eines Hypercortisolismus, eines Hyperaldosteronismus oder eines Phäochromozytoms. Dazu geeignete Verfahren sollten als einfach auszuführende Suchtests angeboten werden. Für die Ausschlussdiagnostik eines Hypercortisolismus wurde bisher der 1-mg-Dexamethason-Hemmtest oder die Bestimmung des freien Cortisols im Sammelurin eingesetzt. Neue Daten zeigen, dass eines der frühesten Zeichen einer autonomen Cortisolsekretion die Aufhebung des mitternächtlichen Konzentrationsminimums ist. Dies kann einfach bestimmt werden in einer zwischen 23-24 Uhr gewonnenen Speichelprobe. Der deutlich seltenere Hyperaldosteronismus kann durch die Konzentrationsbestim-

mung von Aldosteron und aktivem Renin im Serum erfasst werden. Ein erniedrigter Aldosteron/Renin-Quotient zusammen mit einer erhöhten Aldosteron-Konzentration sprechen gegen eine erhöhte Aldosteronsekretion. Ein Suchtest für einen Katecholaminproduzierenden Tumor ist die radioimmunologische Bestimmung von Metanephrin und Normetanephrin im Plasma, die eine höhere diagnostische Sensitivität und Spezifität hat als die entsprechende Urinuntersuchung. Erniedrigte Werte für Metanephrin und Normetanephrin schließen ein Phäochromozytom mit einer diagnostischen Sensitivität von > 95 % aus.

Dr. F. Lang (Roche Diagnostics, Mannheim): **Standardisierung photometrischer Methoden bei Roche.** Methoden sollen so standardisiert werden, dass sie auf ein Referenzverfahren zurückgeführt werden können. Hierdurch wird sichergestellt, dass Ergebnisse, die ein Analysensystem liefert, vergleichbar sind mit denen, die mit einer Referenzmethode oder mit einer mit einem Referenzmaterial kalibrierten anderen Methode erhalten werden. Mit Hilfe eines Kalibrators wird ein Analysensystem so eingestellt, dass Ergebnisse aus einer Patientenprobe auf eine Referenzbestimmung zurückgeführt werden können. Kontrollen werden dagegen dazu eingesetzt, um zu überprüfen, ob die Rückführbarkeit auf das Referenzverfahren erhalten bleibt. Referenzmethoden und Referenzmaterialien werden für verschiedene Analyte unterschiedlich definiert. Beispielsweise werden photometrische Methoden zur Enzymbestimmung durch das Lambert-Beer-Gesetz sowie durch definierte Bedingungen für Temperatur, pH-Wert, Ionenstärke, Substratkonzentration und evtl. Zusätze charakterisiert. Die Rückführbarkeit einer analytischen Methode wird von den eingesetzten Reagenzien, dem Analysensystem und der Kalibration beeinflusst. Im systematischen Vergleich einer analytischen Methode mit dem Referenzverfahren werden Probleme der analytischen Spezifität, der Präzision und der Standardisierung aufgedeckt.

RA *R. Preißler* (Preißler, Ohlmann und Partner, Fürth): **Gestaltungsmöglichkeiten für den Wettbewerb in der Labormedizin nach der Gesundheitsreform.** Durch Innovation und Strukturwandel soll die Effizienz des Gesundheitswesens gesteigert und die Fehlverwendung von Ressourcen vermieden werden. Dies soll u. a. durch das Wettbewerbsstärkungsgesetz für die Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV-WSG vom 01.04.2007) gefördert werden. Zentrale Instrumente des Strukturwandels sind medizinische Versorgungszentren (MVZ), Teilgemeinschafts- und überörtliche Gemeinschaftspraxen sowie neue Versorgungsformen wie die integrierte Versorgung oder Einzelverträge zwischen Versicherern und Leistungserbringern. Das 2004 verabschiedete GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) hat zu einem Verdrängungswettbewerb geführt mit Konzentrationen und Filialisierungen im ambulanten Bereich sowie einer Privatisierungswelle bei den Krankenhäusern. Gegenwärtig gibt es bundesweit ca. 500 MVZ und 2.500 Verträge zur integrierten Versorgung mit einem Volumen von ca. 700 Mio. EURO pro Jahr, was aber nur 1 % der Gesamtaufwendungen entspricht. MVZ können von Vertragsärzten, Krankenhäusern, Apothekern und anderen vertraglich geregelten Heilberufen gegründet und betrieben werden. Ein Laborarzt kann Mitglied eines versorgungsorientierten MVZ sein, es besteht aber auch die Möglichkeit zur Beteiligung an einem diagnostischen Funktionszentrum, in dem z. B. Labormedizin, Mikrobiologie und Pathologie zusammengeführt werden. Im Vertragsarztrechtsänderungsgesetz (VÄndG) werden neue Versorgungsformen im ambulanten Bereich geregelt, insbesondere die Teilzulassung, die Anstellung von Ärzten durch Ärzte sowie die Neugründung von Praxisfilialen. In Teilgemeinschaftspraxen können sich Ärzte auch mit Beschränkung auf Teilgebiete eines Fachgebiets zusammenschließen. Dabei ist unverändert das Verbot der Zuweisung gegen Entgelt zu beachten. Gemeinschaftspraxen können auch an verschiedenen Orten organisiert sein. Neben dem Kollektivvertragssystem zwischen

Kostenträgern, KV und Krankenhausgesellschaft sind Einzelverträge zwischen Leistungserbringern und Kostenträgern möglich, z. B. im Rahmen der integrierten Versorgung. Hierdurch soll die Verzahnung von ambulanter, stationärer und poststationärer Versorgung gefördert werden.

Prof. Dr. W. Vogt (Herzzentrum München):

Wie sehr ist die Novelle der RiliBÄK zu fürchten? Die für 2007 angekündigte neue RiliBÄK ist nach den Richtlinien der Jahre 1971, 1987 und 2001 das vierte Regelwerk mit dem die Qualitätssicherung im Labor organisiert werden soll. Die RiliBÄK 2007 wird aus einem allgemeinen Teil (A) und einem speziellen Teil (B) bestehen. Teil A enthält die Elemente eines allgemeinen Qualitätsmanagements, das sich primär am Schutz des Patienten vor Fehlbestimmungen orientiert. Wesentliches Instrument sind dabei kontinuierliche Verbesserungsprozesse (KVP) mit aktiver Beteiligung aller Labormitarbeiter. Im speziellen Teil B werden die Qualitätskriterien für die Beurteilung der einzelnen Messverfahren festgelegt. Bei der Festlegung von Toleranzbereichen sind klinische Relevanz und technische Machbarkeit zu beachten. Für die Suchtests (Screening) im ambulanten Bereich ist die interindividuelle Varianz mit Bezug auf den Referenzbereich entscheidend, bei Verlaufsbeobachtungen ist die intraindividuelle Varianz im Rahmen der allgemeinen biologischen Varianz ausschlaggebend. Allerdings sind die theoretischen Forderungen an die Fehlergrenzen von Screeningtests in der Mehrzahl der Fälle mit der verfügbaren Methode nicht einzuhalten. Für die Feststellung klinisch relevanter Unter-

schiede zwischen zwei aufeinander folgenden Untersuchungen reicht der technisch zu erreichende VK dagegen in der Regel aus. Die RiliBÄK 2007 schreibt erstmals vor, dass alle quantitativen Leistungen des Labors einer geordneten internen QK unterliegen. Zur Beurteilung von Präzision und Richtigkeit wird als neuer statistischer Parameter der quadratische Mittelwert der Abweichung der Einzelmesswerte vom Kontrollprobenzielwert eingeführt. Für die interne QK werden Kontrollprobeneinzelmessungen (KPEM) zeit- und ereignisgesteuert (2x in 24 h, nach jedem Eingriff) festgelegt, der Begriff der Analysenserie entfällt. Für die Messgrößen, für die sowohl interne als auch externe QK vorgeschrieben sind, ist zeitnah zu prüfen, ob die KPEM den vorgegebenen Fehlerkriterien (Spalte 3, maximale Abweichung vom Zielwert) genügt, retrospektiv ist der quadratische Mittelwert der Messwertabweichungen zu prüfen. Für alle anderen Messgrößen ist ein gleichartiges Vorgehen auf der Grundlage laborinterner Fehlergrenzen anzuwenden. Die Vorgaben für die externe QK (4x im Jahr für Tabelle 1) gelten unverändert.

Den Firmen Roche Diagnostics, Siemens Medical Solutions und BD Becton Dickinson, die das Laborleitertreffen auch in diesem Jahr wieder großzügig unterstützt haben, sei an dieser Stelle besonders für ihren Einsatz gedankt.

Anschrift des Verfassers:

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

Buchbesprechung

"Hämostaseologie für die Praxis. Sicher durch den klinischen Alltag"

herausgegeben von H. D. Bruhn, C. M. Schambeck, V. Hach-Wunderle, 565 Seiten, 106 Abbildungen, 108 Tabellen. Schattauer Verlag Stuttgart New York 2007. ISBN: 978-3-7945-2392-4. Euro 89,- (D).

Die Hämostaseologie, die Lehre vom „Stehenbleiben des Blutes“ (R. Marx), behandelt die Störungen und daraus resultierenden Erkrankungen der Blutgerinnung sowie deren Diagnostik und Therapie. Der Gerinnungsprozess, der wichtigste Teil der Hämostase in vivo und in vitro, ist ein dynamischer enzymatischer Prozess, dessen Messgrößen sich fortlaufend ändern und der deswegen nicht nur in vivo sondern auch in vitro streng geregelt ablaufen muss. Die hämostaseologische Methodik unterscheidet sich daher von den übrigen Methoden der klinischen Chemie, weil diese Dynamik in allen Phasen der Diagnostik mitberücksichtigt werden muss. Sowohl für die präanalytische Phase, als auch für den eigentlichen Analysevorgang und die Befundung ist umfangreiches Spezialwissen im Labor erforderlich. Für die Klinik gilt ihrerseits: das Gebiet der Hämostaseologie ist zwar relativ klein, jedoch fachübergreifend angelegt. Klinikern der unterschiedlichsten Fachgebiete können hämostaseologische Probleme ein Spezialwissen abfordern, das nicht generell vorhanden ist und das zudem oft unter intensivmedizinischen Bedingungen benötigt wird. Erschwerend kommt hinzu, dass heute die früher selbstverständliche Einheit aus Klinik und Labor zunehmend aufgehoben ist und dass mit zunehmender Automation im Labor die Sichtbarkeit der Gerinnungsprozesse und die Einflussmöglichkeiten auf die Testabläufe beschränkt und z. T. nicht mehr möglich sind.

Das hier vorliegende Lehrbuch „Hämostaseologie für die Praxis“ von Bruhn, Schambeck und Hach-Wunderle ist daher eine wichtige

und überfällige Neuerscheinung. Es enthält nicht nur alle für die Praxis relevanten hämostaseologischen Fakten aus Klinik und Labor, sondern ist darüber hinaus ein „Brückenschlag“ zwischen den auseinanderdriftenden Fachgebieten. Bei der genannten Problematik scheint diese Kombination von Klinik und Labor in Buchform die derzeit einzige Möglichkeit zu sein, den täglichen Anforderungen gerecht zu werden.

An dem Buch sind 80 Autoren beteiligt, die überwiegend langjährig erfahrene Spezialisten auf ihrem Gebiet sind. Bei der heutigen Fülle der ständig neuen Informationen wirkt sich dies dankenswerterweise auf die sinnvolle Auswahl von praxisbezogenen, relevanten Informationen und auf ihre knappe, sehr übersichtliche Darstellung aus. Das Buch mit 565 Seiten ist in sieben größere Kapitel unterteilt: Grundlagen der Hämostaseologie, Methodologie, Pharmakologie gerinnungsaktiver Substanzen, Blutungsneigung: Diagnostik und Therapie, Thromboseneigung: Diagnostik und Therapie, Therapiemaßnahmen in besonderen Situationen, Primärprophylaxe von Thromboembolien. Alle Kapitel enthalten mehrere, übersichtlich gegliederte Unterkapitel mit den jeweils praxisrelevanten Themen.

So finden sich in der Methodologie Kapitel zur Präanalytik, Messmethodenprinzipien und Automation, dann im einzelnen zu Global- und Suchtests, Gerinnungsfaktoren, Gerinnungsinhibitoren, zur Diagnostik des von Willebrand-Syndroms, Diagnostik der thrombotischen Mikroangiopathien, Antiphospholipid-Antikörper,

Faktor-VIII-Inhibitoren, Aktivierungsmarker der Gerinnung, Thrombozytenfunktion mit insbesondere Durchflußzytometrie, Diagnostik der Heparin-induzierten Thrombozytopenie, Monitoring der antikoagulatorischen Therapie und praxisnahe molekulare Diagnostik. Methoden, die besonders problematisch und aktuell sind, wie Thrombozytenfunktionstestung, das von Willebrand-Syndrom oder die Heparin-induzierte Thrombozytopenie, werden umfangreicher abgehandelt. Methoden, die im überwiegenden Alltag außerhalb der Speziallaboratorien weniger gebraucht werden, wie z.B. die Bestimmung der Einzelfaktoren der Gerinnung, sind entsprechend knapper dargestellt. Jede methodische Darstellung ist in gleicher Weise gegliedert in: Indikation, Testprinzip, Anforderungen an die Probe, Durchführung, Grenzen der Methode, Störeinflüsse, Referenzwerte, Standardisierung, Kontrollen, ggf. andere Methoden, Literatur. Hervorzuheben ist, dass überwiegend relevante Literatur, insbesondere Übersichtsliteratur, vorzugsweise der letzten Jahre einbezogen wurde.

Die Kapitel des klinischen Teils enthalten eine breite Palette von häufig nachgefragten hämostaseologischen Problemen. Zunächst werden die eigentlichen hämostaseologischen Störungen, die sich in Blutungsneigung oder venösen Thromboembolien manifestieren, wie die Hämophilien A und B oder die angeborenen und erworbenen Thrombophilien anschaulich dargestellt. Dann wurden aber auch häufige klinische Krankheitsbilder einbezogen, die etwas außerhalb der eigentlichen Hämostaseologie liegen. Zu nennen sind besonders die arteriellen Thromboembolien unter Einbeziehung der zerebralen Ischämie und des akuten Koronarsyndroms. Aber auch langjährig bekannte, scheinbar so banale Krankheitsbilder wie Vitamin K-Mangel oder die DIC werden praxisrelevant und aktuell dargestellt. Eigene Kapitel befassen sich mit den hämostaseologischen Besonderheiten verschiedener physiologischer und pathophysiologischer Prozesse, z. B. im Kindesalter, in Gynäkologie und Geburtshilfe, im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wie in der Onkologie. Auch wird

die Handhabung und die Auswirkungen unterschiedlichster Therapien (z. B. Aggregationshemmer, Substitution von Gerinnungsfaktoren, antikoagulatorische Therapien, fibrinolytische Therapien) behandelt. Auch diese einzelnen Kapitel sind einerseits knapp und übersichtlich, andererseits aber auch umfassend genug dargestellt, so dass sich der Nichtspezialist ein zutreffendes Bild machen kann.

Zu empfehlen für die sicher bald erforderliche, zweite Auflage sind folgende Vorschläge: Die Kapitel der verschiedenen Autoren sollten abschließend einer übergeordneten Prüfung unterzogen werden, um unnötige Wiederholungen zu vermeiden oder um Lücken (z. B. hinsichtlich Molekülmassen, Konzentrationen) zu schließen. Generell könnten in diesem Buch, insbesondere für den Nichtspezialisten, Informationen z. B. hinsichtlich ihrer Wertigkeit und ihrer Bedeutung für das jeweilige Krankheitsbild besser gestaffelt werden, damit dem Nichtspezialisten eine Beurteilung erleichtert wird. Einige kleinere Informationen, die zumeist die „andere Seite“, entweder Labor oder Klinik, betreffen, sind etwas verschwommen formuliert und damit möglicherweise irreführend. Das Einführungskapitel mit den Grundlagen der Hämostaseologie fasziniert zwar durch die für den Spezialisten hochinteressanten, aktuellen Details und durch die anschauliche Darstellung der biologischen Vielfalt an Thrombozyten und Gefäßwänden. Das Kapitel bedarf aber einer gewissen Überarbeitung, um die jeweilige klinische Relevanz für den Praktiker hervorzuheben (z. B. bei den Proteasehemmern werden die Kunine vor den Serpinen genannt, die Inhibitoren der Gerinnung stehen zudem, wohl versehentlich, an logistisch falscher Stelle) und die wichtigsten Prozesse noch etwas übersichtlicher im Einzelfall auch umfassender darzustellen (z. B. aus dem Text geht nicht eindeutig hervor, dass bis auf den FXIII alle Gerinnungsenzyme Serinproteasen sind, Angabe der Molekülmasse für alle Reaktionspartner). Wichtige Basisinformationen, die man sich hier im allgemeinen Teil gewünscht hätte, finden sich später in den einzelnen Kapiteln. Ein Teil der Abbildungen und graphischen

Schemata könnte knapper, übersichtlicher und damit didaktisch einprägsamer gestaltet werden.

Dem Verlag ist für ein hervorragendes Layout zu danken, das die praktische Handhabbarkeit des Buches sehr begünstigt. Das insgesamt hervorragend geschriebene Buch ist wegen seines hohen Informationswertes und

seiner Aktualität für einen breiten Leserkreis geeignet, der sowohl Ärzte und Naturwissenschaftler als auch Studenten und technische Mitarbeiter/innen umfasst.

Anschrift der Verfasserin

Frau Professor Dr. med. Monika Bartels, Domagkweg 17, D-30627 Hannover

Nachrichten

Themenhefte „Klinische Chemie und molekulare Diagnostik“

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>

Nachruf

Professor Dr. med. J. G. Rausch-Stroomann

K. P. Kohse, Oldenburg

Am 16. Juni 2007 ist *Professor Dr. med. Jan Gerrit Rausch-Stroomann*, ehemaliger Chefarzt der Abteilung für Laboratoriumsmedizin im Kreiskrankenhaus Lemgo und Mitglied der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, im Alter von 83 Jahren verstorben. Nach seinem Medizinstudium und Tätigkeiten in der Psychiatrischen Klinik, in der Urologie, in der physiologischen Chemie und im Institut für Mikrobiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf leitete er von 1955 bis 1966 die Laboratorien und die Stoffwechsel-Abteilung der dortigen 1. Medizinischen Universitätsklinik und habilitierte sich als Facharzt für Innere Medizin 1963 für das Fach Klinische Chemie an der Universität Hamburg. Im Anschluss an Studienaufenthalte am Massachusetts General Hospital in Boston sowie am National Institute of Health in Bethesda baute *Professor Rausch-Stroomann* von 1966 bis 1970 die endokrinologische Abteilung im Klinikum der Gesamthochschule Essen auf und leitete diese Abteilung sowie die Medizinische Poliklinik. Nach seiner Ernennung zum außerplanmäßigen Professor und der Anerkennung als Facharzt für Laboratoriumsmedizin wurde er als Chefarzt in Lemgo gewählt, wo er systematisch ein modernes Laboratorium aufbaute. Auf ihn geht auch die Gründung der dortigen MTA-Lehranstalt zurück, die ebenfalls von ihm geleitet wurde.

Neben der Ausbildung der Medizinisch-Technischen Laboratoriumsassistenten war ihm auch deren Weiterbildung, z.B. zum Fachassistenten für Klinische Chemie, ein beson-

deres Anliegen. Über viele Jahre war er im wissenschaftlichen Beirat des Deutschen Instituts für Weiterbildung der MTA tätig, auch als dessen Vorsitzender. In der ehemaligen Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin galt er von jeher als der Fachmann für die Ausbildung von Studenten und MTA und bewährte sich als wichtiges Bindeglied zum dvta, dessen Ehrenmitglied er 1980 wurde.

Seine zahlreichen wissenschaftlichen Publikationen in namhaften nationalen und internationalen Zeitschriften befassen sich mit der Endokrinologie, vor allem der Steroidhormonbildung in der Nebennierenrinde, aber auch mit dem Diabetes mellitus. In Zusammenarbeit mit *Professor Sauer* (Bad Oeynhausen) konnten interessante Ergebnisse über den Steroid-Diabetes, die Insulinresistenz, diabetische Folgeerkrankungen, den Ketonkörperstoffwechsel und den Wirkungsmechanismus von Sulfonylharnstoff erhalten und publiziert werden. Weitere Arbeiten betrafen die Therapie der Gicht und das Cushing-Syndrom sowie Androgene und Antiandrogene. Innerhalb der Laboratoriumsmedizin konzentrierte sich sein Interesse auf den Mineralhaushalt, die Thalliumvergiftung und den Porphyrinstoffwechsel. Fisch in der Ernährung war bereits in den 60er Jahren ein Thema seiner wissenschaftlichen Untersuchungen. Im März 1989 begab er sich in den wohlverdienten Ruhestand.

Wir trauern mit den Angehörigen um *Jan-Gerrit Rausch-Stroomann* und werden sein Andenken bewahren.

Positionen



Die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL) sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt einen

Geschäftsführer (m/w)

Die DGKL ist eine medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft und vereinigt mehr als 1.200 Wissenschaftler (Mediziner und Naturwissenschaftler), die auf dem Gebiet der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin tätig sind. Die DGKL fördert das Fachgebiet in Forschung, Lehre und Krankenversorgung und pflegt Beziehungen zu den nationalen und internationalen, auf diesem Gebiet tätigen Einrichtungen und Verbänden. Die DGKL betreibt das Referenzinstitut für Bioanalytik, das von der Bundesärztekammer als Referenzinstitution für die externe Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen bestellt ist.

Die Position des Geschäftsführers der DGKL ist erstmalig zu besetzen. Dienort ist Bonn. Bewerber um diese Position müssen ein Hochschulstudium abgeschlossen haben und über mehrere Jahre Berufserfahrung verfügen. Die Promotion ist erwünscht. Erwartet werden Kenntnisse in den Tätigkeitsfeldern der Gesellschaft (Klinische Chemie, Pathobiochemie, Bioanalytik, Molekularbiologische Diagnostik etc.) und einschlägige Erfahrungen in Management und Öffentlichkeitsarbeit. Die Fähigkeit, Kompetenz und Überzeugungskraft in einem modernen Führungsstil zur Geltung zu bringen, wird ebenso vorausgesetzt wie eine gute Allgemeinbildung, Ideenreichtum, Kontaktfreude und hohe Belastbarkeit.

Zu den Aufgaben des Geschäftsführers gehören neben der Administration einer gemeinnützigen Gesellschaft und ihrer Geschäftsbetriebe deren nachhaltige Öffentlichkeitsarbeit, insbesondere Marketing, Pressearbeit und Koordination der Außenkontakte der Gesellschaft.

Es wird eine vielseitige, interessante Tätigkeit mit Raum zu eigenverantwortlichem Handeln geboten, deren Vertragskonditionen dem Anspruch der Aufgabe entsprechen.

Ihre schriftliche Bewerbung mit Lebenslauf, Lichtbild, beruflichem Werdegang, Zeugnissen, Publikationen u. ä. richten Sie bitte bis zum 30. September 2007 an:

Geschäftsstelle der DGKL, c/o Städt. Klinikum, Moltkestr. 90, 76133 Karlsruhe
Tel. 0721-971-3292, E-Mail: geschaeftsstelle-DGKL@t-online.de; www.dgkl.de

Positionen

Kantonsspital Aarau



**Das Kantonsspital Aarau ist das Zentrumsspital des Kantons.
Über 2'500 Mitarbeitende aus mehr als 50 Nationen engagieren
sich mit Kopf, Hand und Herz für jährlich 21'000 stationäre
und 290'000 ambulante Patientinnen und Patienten.**

Das Zentrum für Labormedizin sucht per sofort oder nach Vereinbarung eine/n

Abteilungsleiterin/Abteilungsleiter Klinische Chemie FAMH

Ihre Aufgaben

Sie übernehmen eine leitende Funktion im Zentrum für Labormedizin und arbeiten interdisziplinär innerhalb der Kliniken und Institute am KSA zusammen. Sie leiten fachlich selbstständig die Laborabteilung Klinische Chemie mit hervorragender instrumenteller Ausstattung im Routinelabor wie auch in der Spezialanalytik. Sie führen Evaluation von neuen Analysen und Automaten durch. Sie realisieren eigene Studien und wissenschaftliche Arbeiten in einem entwicklungsstarken Arbeitsumfeld. Sie helfen mit bei der Organisation und Durchführung von Aus-, Weiter- und Fortbildungsveranstaltungen. Sie arbeiten nach akkreditierten Richtlinien, können diese kompetent umsetzen und helfen aktiv beim Unterhalt und Verbesserung des Qualitätsmanagementsystems mit. Im Turnus leisten Sie akademische Betreuung in Eigenverantwortung während den Nacht- Wochenend- und Feiertagsdiensten. Sie führen Supervisionen in den Regionalspitälern des Kantons Aargau durch.

Ihr Profil

Mit Ihrem Hintergrund aus den Naturwissenschaften oder Medizin und vertieften Erfahrungen in klinischer Chemie sind Sie für diese Aufgabe bestens gerüstet. Sie haben einen mono- oder pluridisziplinären FAMH-Titel für klinisch chemische Analytik oder eine gleichwertige ausländische Fachausbildung und Titel. Erfahrung mit einem modernen Gerätepark runden Ihr Profil ab. Sie sind eine flexible, teamfähige engagierte Persönlichkeit und besitzen ausgewiesene Organisations- und Kommunikationsfähigkeiten.

Ihre Zukunft

Unser Team ist in verschiedene Abteilungen gegliedert und legt Wert auf fachliche Kompetenz und gute Kommunikation. Es erwartet Sie ein selbstständiges Arbeiten in einem motivierten, innovativen Team mit interdisziplinären, kundenorientierten Ansprüchen und modernster Infrastruktur. Eine lebendige Unternehmensatmosphäre sowie ein Leitbild der Toleranz, Anerkennung und des Vertrauens stellt Ihre hohe Arbeitszufriedenheit im Alltag sicher. Als zukunftsorientierte Arbeitgeberin bieten wir Ihnen viele Vorteile, unter anderem eine eigene Kinderkrippe, Personalrestaurants und zentrale Lage (7 Min. vom Bahnhof Aarau).

Ihre Ansprechpartner

Für weitere Informationen steht Ihnen Herr Prof. Dr. med. A.R. Huber, Chefarzt, Zentrum für Labormedizin, Telefon +41 62 838 53 02, jederzeit gerne zur Verfügung. Wenn für Sie Belastbarkeit, Veränderungsbereitschaft und Innovationsfreude nicht nur Schlagwörter sind, sondern die tägliche Herausforderung bedeuten, dann freuen wir uns auf Ihre schriftliche Bewerbung. Diese senden Sie bitte mit den üblichen Unterlagen an die Kantonsspital Aarau AG, Herr Th. Mauchle, Leiter Personaldienst, CH-5001 Aarau.

www.ksa.ch

Tagungs- und Kursankündigungen

**8th Dresden Symposium on Autoantibodies
Dresden, September 12-15, 2007**

Preliminary Programme

**WEDNESDAY
SEPTEMBER 12****08.00-10.00** Registration**10.00-10.15** Welcome and Introductions**10.15-11.00****INAUGURAL LECTURE****Autoantibodies as predictors of diseases – Past, present, future***Noel R. Rose (Baltimore, USA)***11.00-11.30**

COFFEE BREAK

11.30-13.15**INDUCTION OF AUTOANTIBODIES****11.30-12.00****The role of Toll-like receptors in the induction of autoantibodies***n.n.***12.00-12.30****Pathways of autoimmunity – Induction of autoantibodies and autoreactive T cells in experimental models of rheumatoid arthritis by inflammatory stimuli***Günther Steiner (Vienna, Austria)***12.30-13.00****Origin of ANCA – New insights***Elena Csernok (Bad Bramstedt, Germany)***13.00-13.15**

Short lectures

13.15-14.15

LUNCH BREAK – POSTER AND EXHIBITION VIEWING

14.15-16.00**EFFECTS OF AUTOANTIBODIES I****14.15-14.45****Protective autoantibodies - Clinical relevance and therapeutic potential***Elias Toubi (Haifa, Israel)***14.45-15.15****Pathophysiology of antiphospholipid antibodies: Interaction with monocytes and activation of procoagulant cytokine and Toll-like receptor***Philipp von Landenberg (Mainz, Germany)*

15.15-16.00	Short lectures
16.00-16.30	COFFEE BREAK – POSTER AND EXHIBITION VIEWING
16.30-18.30	EFFECTS OF AUTOANTIBODIES II
16.30-17.00	Clinical and pathological significance of autoantibodies against protective molecules <i>Martine Szyper Kravitz and Yehuda Shoenfeld (Tel Aviv, Israel)</i>
17.00-17.30	Catalytic autoantibodies – Role in immune homeostasis and auto-immune pathogenesis <i>Sergey Suchkov (Moscow, Russia)</i>
17.30-18.30	Short lectures
19.00	Welcome Reception

**THURSDAY
SEPTEMBER 13**

09.00-10.30	RECEPTORS, AUTOANTIBODIES, AND DISEASE
09.00-09.40	Anti-receptor autoantibodies in cardiac diseases <i>Michael Fu (Goteborg, Sweden)</i>
09.40-10.00	Pathogenic and diagnostic relevance of autoantibodies against endothelin 1 receptor <i>Gerd Wallukat (Berlin, Germany)</i>
10.00-10.30	Short lectures
10.30-11.00	COFFEE BREAK – POSTER AND EXHIBITION VIEWING
11.00-12.30	ION CHANNELS, AUTOANTIBODIES, AND DISEASE
11.00-11.40	Pathogenic and diagnostic relevance of autoantibodies against ion channels <i>Angela Vincent (Oxford, UK)</i>
11.40-12.30	Short lectures
12.30-13.30	LUNCH BREAK - POSTER AND EXHIBITION VIEWING
13.30-15.30	AUTOANTIBODIES TO MACROMOLECULAR COMPLEXES
13.30-14.10	Autoantibodies to key components of RNA interference <i>Edward K.L. Chan (Gainesville, USA)</i>

14.10-14.50	Autoantibodies to cytoplasmic „somes“: Endosomes, exosomes, aggresomes and the Golgi complex <i>Marvin Fritzler (Calgary, Canada)</i>
14.50-15.30	The human interferon-inducible protein IFI16 – Autoantigen, autoantibodies and pathophysiological mechanisms <i>Pier Luigi Meroni (Milan, Italy)</i>
15.30-16.20	COFFEE BREAK - POSTER AND EXHIBITION VIEWING
16.20-18.30	METHODICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC STRATEGIES I
16.20-17.00	Strategies and tools to attain early diagnosis and estimate prognosis of autoimmune rheumatic disorders <i>Alan Wiik (Copenhagen, Denmark)</i>
17.00-17.30	Elements for the interpretation of a positive autoantibody test in an apparently non-autoimmune individual <i>Luis Andrade (Sao Paulo, Brazil)</i>
17.30-18.00	Lessons from autoantibody binding avidity <i>Arno Kromminga (Hamburg, Germany)</i>
18.00-18.30	Discovery and validation of novel disease-associated autoantibodies using protein array technologies <i>Jens Beator (Dortmund, Germany)</i>
FRIDAY SEPTEMBER 14	
09.00-10.20	PREDICTION AND EARLY DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE DISEASES
09.00-09.40	Prediction of autoimmune diseases – Facts and perspectives <i>Yehuda Shoenfeld (Tel Aviv, Israel)</i>
09.40-10.20	Autoantibody characteristics and combinations in the prediction of type 1 diabetes <i>Ezio Bonifacio (Dresden, Germany)</i>
10.20-11.00	COFFEE BREAK - POSTER AND EXHIBITION VIEWING
11.00-12.30	PREDICTION AND EARLY DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE DISEASES
11.00-11.40	Autoantibodies, classification criteria and diagnosis of systemic autoimmune diseases <i>Marvin Fritzler (Calgary, Canada)</i>
11.40-12.30	Short lectures
12.30-13.30	LUNCH BREAK - POSTER AND EXHIBITION VIEWING

13.30-15.30	PREDICTION AND EARLY DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS
13.30-14.00	Rheumatoid arthritis – Form early diagnosis to early therapy <i>Johan Rönnelid (Uppsala, Sweden)</i>
14.00-14.30	Clinical and pathophysiological relevance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis <i>Guy Serre (Toulouse, France)</i>
14.30-15.00	Early diagnosis of rheumatoid arthritis by autoantibodies against citrullinated protein/peptide <i>Walther van Venrooij (Nijmegen, The Netherlands)</i>
15.00-15.30	Short lectures
15.30-16.30	COFFEE BREAK - POSTER AND EXHIBITION VIEWING
16.30	Departure to Meissen Castle
17.30	Guided visit of Meissen Castle
19.00	Social Dinner

**SATURDAY
SEPTEMBER 15**

09.00-10.30	METHODICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC STRATEGIES II
09.00-09.40	The definition of reference intervals in autoantibody assays <i>Renato Tozzoli (Latisana, Italy)</i>
09.40-10.30	Short lectures
10.30-11.30	COFFEE BREAK - POSTER AND EXHIBITION VIEWING
11.30-12.30	METHODICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC STRATEGIES III
11.30-12.10	Immunofluorescence pattern on HEp-2 cells – Classification and correlation with specific autoantibody assays <i>René-Louis Humbel (Esch-sur-Alzette, Luxembourg)</i>
12.10-12.30	Short lectures

Weitere Informationen bei:

Dr. Silke Zwjatkow
-Kongressorganisation -
GFID e.V.
Veilchenweg 28, D-01326 Dresden
e-mail: streller@mail.zih.tu-dresden.de

Minisymposium der Arbeitsgruppe Klinische Toxikologie der DGKL

Diagnostische Pfade bei akuten Vergiftungen 18. und 19. Oktober 2007

Bildungszentrum Kloster Banz
Hans-Seidel-Stiftung e.V.
Kutschenhalle
96231 Bad Staffelstein

Diagnostische Pfade spielen eine zunehmende Rolle für ein effektives Patientenmanagement in der Zusammenarbeit von Klinik und klinischer Labormedizin.

Programm:

Donnerstag, 18. Oktober:

Anreise bis 12 Uhr

12:00 Uhr bis 13:30 Uhr: Lunchbuffet

13:30 Uhr: W. Hofmann (München): Diagnostische Pfade (Einführung)

14:30 Uhr: N. Felgenhauer (München): Klinische Strategien und Management von Vergiftungen anschließend Kaffeepause

16:00 Uhr: H. Desel (Göttingen): Anforderungen an die Toxikologie aus Sicht der Giftinformationszentrale (GIZ Nord)

17:15 Uhr: J. Hallbach, F. Degel: Diskussionsrunde – Klinische Pfade in der Toxikologie

19:00 Uhr: Abendessen, anschließend Ausklang im Bierkeller

Freitag, 19. Oktober:

09:00 Uhr: F. Peters (Homburg): Validierung toxikologischer Methoden

10:15 Uhr: F. Degel, J. Hallbach: Rückschlüsse aus 2 Pilotringversuchen zur toxikologischen Analytik, anschließend Kaffeepause

11:15 Uhr: Diskussionsrunde – Validierung toxikologischer Untersuchungsstrategien?

12:15 Uhr: H.H. Maurer (Homburg): Weiterbildung „Klinischer Toxikologe“

13:15 Uhr: Lunchbuffet, anschließend Abreise

Allgemeine Informationen: Die Unterbringung erfolgt in Einzelzimmern im Klosterstil mit Dusche/WC. Der Selbstkostenbeitrag (Ü/F und Verpflegung) beträgt 120,00 Euro und ist an der Rezeption bei der Abreise zu entrichten.

Anmeldung: Die Teilnehmerzahl ist auf insgesamt 40 Personen beschränkt. Bitte melden Sie sich per e-mail an: juergen.hallbach@klinikum-muenchen.de

Sie erhalten ebenfalls per e-mail eine Anmeldebestätigung. Sollten mehr Anmeldungen eingehen als Plätze vorhanden sind, gilt strikt das Eingangsdatum der Anmeldung.

Wir freuen uns auf Ihr Kommen und eine interessante Konferenz mit reichlich Diskussion in einem schönen Ambiente.

Mit herzlichen Grüßen

Dr. Fritz Degel (Nürnberg)

Dr. Jürgen Hallbach (München)



12. Intensivkurs für klinische Hämostaseologie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V., Hannover, 19. - 23.11.2007

Der Kurs beginnt am Montag, um 14:00 Uhr und endet am Freitag um 13:00 Uhr.

Von fachkompetenten Referenten werden u.a. dargestellt:

- Physiologie und Biochemie der Blutplättchen,
- Physiologie und Biochemie der Gefäßwand,
- Physiologie und Biochemie der plasmatischen Gerinnung,
- Physiologie und Biochemie der Fibrinolyse,
- Molekularbiologie bei Hämostasedefekten,
- Gerinnungsanalytik,
- angeborene und erworbene Thrombozytopathien und Thrombozytopenien,
- Angeborene und erworbene Koagulopathien,
- angeborene und erworbene Thrombophilien,
- Angeborenes und erworbenes von Willebrand Syndrom,
- Diagnostik und Therapie akuter venöser Thromboembolien,
- Hämostaseologische Veränderungen bei arterieller Verschlusskrankheit,
- Pädiatrische Hämostaseologie,
- Hämostaseologie in Gynäkologie u. Geburtshilfe,
- Hämostaseologie in der Chirurgie und Intensivmedizin,
- Hämostaseologische Veränderungen bei Tumoren,
- Indikation und Therapie mit direkten und indirekten Antikoagulantien,
- Indikation und Therapie mit oralen Antikoagulantien,
- Fibrinolytische Therapien,
- Einsatz von Gerinnungsfaktorenkonzentraten,
- Antikoagulantien und Thrombolytika beim akuten Koronarsyndrom.
- Hämostaseologische Kasuistiken,
- Labor-Demonstrationen (Koagulometer, insbes. Großgeräte, Plättchenaggregationsteste, Immunolog. Methoden, Facs-Analysen, Gentytisierung).

Der Kurs 2006 wurde von der Akademie für ärztliche Fortbildung der Ärztekammer Niedersachsen mit insgesamt 35 Fortbildungspunkten anerkannt. Von den Kursteilnehmern werden ein abgeschlossenes Studium (Medizin, Biochemie u.ä.), möglichst klinische Erfahrung und hämostaseologische Vorkenntnisse erwartet.

Der Kurs findet in Hannover im Mercure-Atrium Hotel in der Nähe der Medizinischen Hochschule statt. Die Unterkunft ist im Kurshotel oder in einem nahe gelegenen Hotel möglich.

Die Kursgebühr beträgt: 500.- Euro. In diesem Betrag sind die Mahlzeiten während des Kurses sowie Kursmanuskripte und handouts auf der GTH-Hoepage enthalten.

Anmeldungen bzw. Rückfragen können Sie bitte richten an:

Frau Prof. Dr. med M. Barthels, Domagkweg 17, 30627 Hannover, Telefon + Telefax: 0511-57 25 77, e-mail: mbarthels.hannover@gmx.de, sowie an alle Organisatoren des Kurses.

Organisatoren des 12. Intensivkurses: M. Barthels Hannover, B. Kemkes-Matthes Zentrum Innere Medizin Giessen, B Pötzsch Institut Exp. Hämatologie u. Transfusionsmedizin Bonn, K.T. Preissner Institut Biochemie Giessen, H. Riess Medizinische Klinik Campus Virchow Berlin. e-mail: mbarthels.hannover@gmx.de, Telefon + Telefax: 0511 – 57 25 77

Repetitorium Klinische Chemie

Termin: 26.11.2007, 12. 00 Uhr – 01.12.2007, 12.00 Uhr

Ort: Klinikum Links der Weser, Visit-Academy, Bremen, Senator-Weßling Str. 1

Leitung: Prof. Dr. E. Gurr

Kosten: € 640,- für Nichtmitglieder der DGKL, € 575,- für Mitglieder der DGKL
In den Kosten sind Übernachtung und Verpflegung eingeschlossen.

Leukozytendifferenzierkurs

Termin: 01.12.2007, 14.00 Uhr – 02.12.2007, 13.00 Uhr

Ort: Klinikum Links der Weser, Visit-Academy, Bremen, Senator-Weßling Str. 1

Leitung: Prof. Dr. med. Schuff-Werner

Kosten: € 160,-
In den Kosten sind Übernachtung und Verpflegung eingeschlossen.

Bei beiden Kursen bitte nur schriftliche Anmeldungen.

Anmeldungen:

Klinikum Links der Weser gGmbH
Zentrallabor
Frau K. Horstmann
Senator-Weßling-Str. 1
D-28277 Bremen
Tel: 0421-8791671
E-Mail: kathrin.horstmann@klinikum-bremen-ldw.de

Veranstaltungskalender

2007

- 20. – 24. 08. 2007** **24th World Congress of Pathology and Laboratory Medicine, "Meeting the Challenges of Globalisation and Miniaturisation".**
Kuala Lumpur
Malaysia
Skr.: World Association of Pathology and Laboratory Medicine (WASPALM). Info: www.waspalm2007.org
- 12. – 15. 09. 2007** **8th Dresden Symposium on Autoantibodies**
Dresden
Germany
Weitere Informationen bei: Dr. Silke Zwjatkow, Kongressorganisation, GFID e.V., Veilchenweg 28, D-01326 Dresden, e-mail: streller@mail.zih.tu-dresden.de
- 19. – 22. 09. 2007** **Gemeinsame Jahrestagung der ÖGLMKC und der DGKL**
Wien
Austria
Skr.: <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 Druck-
erlaubnis 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.