

Inhaltsverzeichnis

Originalarbeiten

- Jochen Metzger, Philipp von Landenberg, Marcus Kehrel, Alexander Buhl, Karl J. Lackner and Peter B. Lippa*
 Biosensor analysis of β 2-glycoprotein I-reactive autoanti-bodies: evidence for isotype-specific binding and differentiation of pathogenic from infection-induced antibodies..... 89

- Christian Götting, Joachim Kuhn, Knut Kleesiek*
 Xylosyltransferasen: Schrittmacherenzyme der Proteo-glykan-Biosynthese und biochemische Marker von Fibrosierung und Gewebsremodellierung..... 93

Aus der Arbeit der Gesellschaft

- Einsatz der Genchiptechnologie in der Erregerdiagnostik..... 98
- Labordiagnostik im Netz: Schwerpunkt der AG Multimediale Lehre..... 100

Aus dem Mitgliederkreis

- Franziska Lindemann, Bremen*
 Etablierung und Bewertung von Knochenstoffwechselfparametern im Labor eines Krankenhauses mit Maximalversorgung 108

- Jochen Havliza, Bremen*
 NT-proBNP – Etablierung eines neuen klinisch-chemischen Analyten in ein Routinelabor und Anwendung auf Patienten mit Aortenklappenstenosen 109

- Stefanie Hüfner, Leipzig*
 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von D-Dimer-, TAT- und Prothrombinfragment F 1+2-Bestimmungen..... 110

- Susanne Bosse, Leipzig*
 Der Nachweis des Zytomegalievirus in Leukozyten des peripheren Blutes organtransplanterter Patienten mit Hilfe der in-situ reverse Transkriptase Polymerasekettenreaktion 111

Kongressberichte

Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern	113
--	-----

Nachruf

<i>Prof. Dr. med. Dr. hc. Heinrich E. Schmidt-Gayk</i>	119
--	-----

Nachrichten

Themenhefte „Klinische Chemie und molekulare Diagnostik“	120
--	-----

Positionen	121
-------------------------	-----

Preis Ausschreibung

Ivar-Trautschold-Nachwuchs-Förderpreis für Klinische Chemie und Pathobiochemie.....	122
---	-----

Tagungs- und Kursankündigungen

Hj. Staudinger Symposium	123
--------------------------------	-----



Personalia

Neue Mitglieder.....	125
Adressenänderungen.....	125
Adressenergänzungen	126
Titeländerungen	127
Titel- und Adressenänderungen.....	127
Namensänderungen.....	127

Originalarbeit

Biosensor analysis of β 2-glycoprotein I-reactive autoantibodies: evidence for isotype-specific binding and differentiation of pathogenic from infection-induced antibodies

Projekt gefördert durch die DGKL-Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

Jochen Metzger¹, Philipp von Landenberg², Marcus Kehrel¹, Alexander Buhl¹, Karl J. Lackner², and Peter B. Luppa¹

¹ Institute of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Klinikum rechts der Isar der TU München, Ismaninger Str. 22, D-81675 München, Germany

² Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, D-55131 Mainz, Germany

This work has been published in Clin. Chem. (2007) 53: 1137-43.

Introduction

Besides the identification of clinical manifestations, detection of autoantibodies against phospholipids (APL) and phospholipid-binding proteins, e.g. anti- β 2 glycoprotein I (anti- β 2GPI), is mandatory for the laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome (APS) (1). ELISA methods, however, are of limited diagnostic use with regard to the discrimination of APS disease-relevant from cross-reactive antibodies that often occur during infections (2, 3). In this context avidity testing was considered an appropriate method for differentiating between pathogenic and nonpathogenic anti- β 2GPI (4). To address this issue, we applied a surface plasmon resonance (SPR) biosensor device (5) allowing resolution of association and dissociation phases of anti- β 2GPI binding in APS patient sera to surface-immobilized human β 2GPI.

Methods and Results

For the immobilization of β 2GPI on the biosensor chip at high densities (2.6–3.0 ng/mm²) we established a planar self-assembling monolayer (SAM), composed of carboxyl-terminated alkanethiols. The SAM-covered gold surface was characterized by extraordinarily high stability as indicated by a maximum loss of anti- β 2GPI binding activity of 8 % after 50 injections of an anti- β 2GPI ELISA positive reference serum and subsequent regeneration steps. The maximum binding signals after injection of 1:100-diluted sera of healthy donors under appropriate experimental conditions (10 mmol/L HEPES, pH 7.3, supplemented with 300 mmol/L NaCl, 0.2 % Tween-20 and 0.1 % human serum albumin) was as small as ~35 resonance units (RU), whereas sera of anti- β 2GPI ELISA-positive APS patients showed values of 50–550 RU (Fig. 1A).

By calculating the mean RU value plus 3 SDs for the negative control sera, we obtained a diagnostic cut-off value of 51 RU. Thereby, positive and negative results for anti- β 2GPI

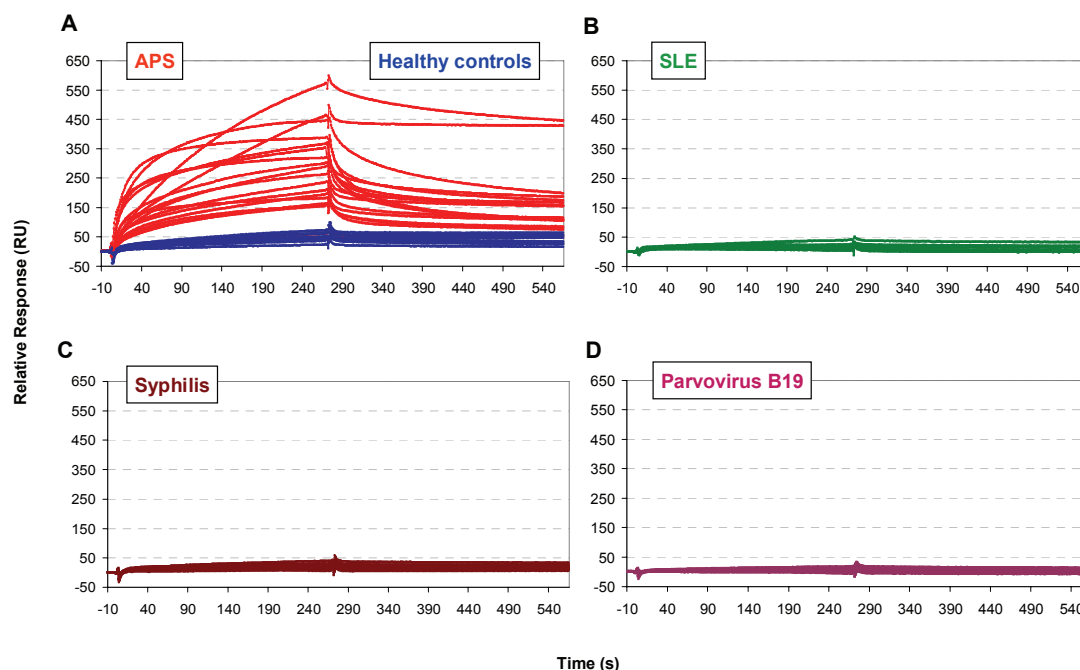


Figure 1: SPR biosensor detection of anti- β 2GPI in serum. APS patients and healthy donors (A), as well as non-APS patient control groups suffering from SLE without secondary APS (B), tested positive in the VDRL test for syphilis (C) or affected by parvovirus B19 infection (D). Each serum was injected as a 1:100-dilution into the biosensor flow system at a flow rate of 10 μ l/min. This period defined the association phase. A switch to running buffer started the 300 s-dissociation phase. The detection curves, or sensorgrams, display specific binding to β 2GPI. For baseline correction, human transferrin as an irrelevant antigen was immobilized on a reference cell.

activity in the serum samples were the same as those measured with ELISA. This could be demonstrated by a Spearman rank coefficient r of 0.87 ($p < 0.0001$) between the amplitudes of the APL biosensor responses and the sum of the respective IgG and IgM anti- β 2GPI ELISA titers. All sera of SLE patients without secondary APS and of patients with positive VDRL test or parvovirus B19 infection were negative for β 2GPI-specific APL (Fig. 1B-D).

Sensorgrams recorded for the patient serum samples represent the total response of a heterogeneous mixture of polyclonal antibody

specificities against β 2GPI. As a consequence, it was impossible to calculate equilibrium and kinetic-rate constants by standard nonlinear regression analysis. Therefore, we evaluated the relative binding affinity of anti- β 2GPI by determining the amplitude of the SPR signal after 270 s of sample injection and the percentage decrease of the maximum binding signal after 300 s of dissociation. This is demonstrated exemplarily in Fig. 2A for one representative sensorgram. Whereas the first value serves as an indicator of the amount of antibody-antigen complex formation, the latter reflects mainly the stability of the immune complex.

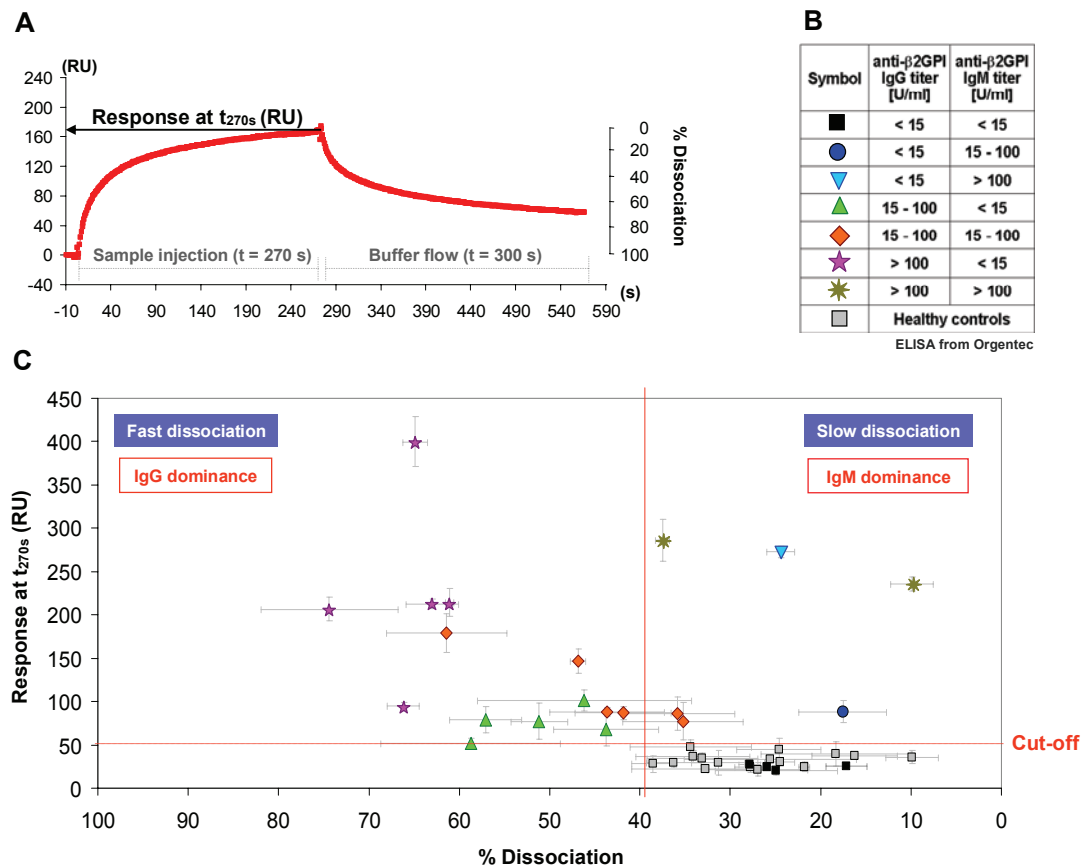


Figure 2. A, representative sensorgram depicting the SPR binding variables: association levels are defined by the SPR response after 270 s of serum injection (designated as “SPR response at t_{270s} ”), whereas the amount of dissociation is expressed as percentage decrease of the SPR response at t_{270s} after 300 s of buffer flow. B, list of classification criteria for the division of APS sera into subgroups on the basis of anti-β2GPI IgG and IgM ELISA titers. Each group being marked with a unique symbol for better identification in the subsequent comparison of anti-β2GPI IgG and IgM distribution and SPR binding variables. C, Association/dissociation plot with values derived from sensorgrams. The SPR binding variables are plotted as described in A, with the response at t_{270s} on the y- and the percentage of dissociation on the x-axis. Data points are labelled according to the classification scheme presented in B and represent the mean of serum injections over 3 biosensor chips on which the same amount of β2GPI was immobilized. SDs are displayed as grey lines. Because the percentage of dissociation (reflecting the stability of the antibody-β2GPI complex) is plotted in reverse order, serum samples with a fast dissociation from the β2GPI biosensor surface are located on the left, and those with a slow dissociation are located on the right.

Applying this experimental strategy, we analyzed a series of 30 APS patient sera on 3 separate β 2GPI biosensor chips and calculated the mean $\pm$ SD value of the selected SPR binding variables for each serum. For a better comparison of SPR and ELISA data, APS sera were divided into subgroups on the basis of their respective anti- β 2GPI IgG and IgM ELISA titers, each marked with a unique symbol (Fig. 2B). As shown in the subsequent association/dissociation plot (Fig. 2C), APS sera with dissociation values in the range of 40–80 % are characterized by high IgG and low to moderate IgM titers, whereas those with 10–30 % of dissociation contain high titers of β 2GPI-specific IgM. Hence it can be stated that besides rapid detection of APS-associated anti- β 2GPI and their discrimination from infection-induced cross-reactive antibodies our novel SPR biosensor assay allows for the first time the identification of different binding characteristics of various APS patient sera depending on anti- β 2GPI IgG and IgM serum distribution.

Discussion and Conclusion

Our novel biosensor-based analytical assay system enables specific detection of disease-associated β 2GPI-reactive autoantibodies as indicated by the complete absence of β 2GPI reactivity in patients with acute and chronic infections. The established association/dissociation plot for anti- β 2GPI responses in APS patient sera gives additional information regarding the influence of anti- β 2GPI IgG and IgM isotype distribution on the stability of the antibody-antigen complex.

The determination of anti- β 2GPI binding affinities and avidities with the SPR biosensor of-

fers relevant diagnostic advantages compared to the measurement of antibody titers using conventional ELISA formats and readily lends itself to adaptation to the serological evaluation of other autoimmune diseases.

References

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
2. Frauenknecht K, Lackner K, von Landenberg P. Antiphospholipid antibodies in pediatric patients with prolonged activated partial thromboplastin time during infection. *Immunobiology* 2005;210:799-805.
3. Santiago M, Martinelli R, Ko A, Reis EA, Fontes RD, Nascimento EG, et al. Anti-beta2 glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in leptospirosis, syphilis and Kala-azar. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:425-30.
4. Bozic B, Cucnik S, Kveder T, Rozman B. Avidity of anti-beta-2-glycoprotein I antibodies. *Autoimmun Rev* 2005;4:303-8.
5. Fägerstam LG, Frostell-Karlsson A, Karlsson R, Persson B, Rönnberg I. Biospecific interaction analysis using surface plasmon resonance detection applied to kinetic, binding site and concentration analysis. *J Chromatogr* 1992;597:397-410.

Corresponding author:

Dr. rer. nat. Jochen Metzger, Institute of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Strasse 22, D-81675 München, Germany, Telefon: +49-4140-4765; Telefax: +49-89-4140-4875, E-mail: metzger@klinchem.med.tum.de

Originalarbeit

Xylosyltransferasen: Schrittmacherenzyme der Proteoglykan-Biosynthese und biochemische Marker von Fibrosierung und Gewebsremodellierung*Christian Götting, Joachim Kuhn, Knut Kleesiek*

Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen.

Proteoglykane sind eine große Gruppe von Glykoproteinen, die aus einem *Core*-Protein bestehen, welches posttranslational durch die aus alternierenden Disaccharideinheiten aufgebauten Glykosaminoglykane Chondroitinsulfat, Dermatan sulfat, Heparansulfat, Heparin oder Keratansulfat modifiziert wird [1]. Mit Ausnahme von Keratansulfat sind die Glykosaminoglykane stets über die uniforme Tetrasaccharid-Linker-Struktur GlcA- β (1-3)-Gal- β (1-3)-Gal- β (1-4)-Xyl- β -O-Ser mit einem Serin-Rest des *Core*-Proteins verbunden. Die Xylosyltransferasen (XT) katalysieren den initialen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der posttranslationalen Biosynthese der Glykosaminoglykan-Seitenketten durch Transfer eines Xylose-Moleküls von UDP-Xylose auf spezifische Serin-Reste des *Core*-Proteins [2]. Obwohl die Xylosyltransferase eine der ersten Glykosyltransferasen war, deren enzymatische Aktivität bereits Mitte der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts beschrieben werden konnte, vergingen bis zu ihrer Isolierung und der Aufklärung der Primärstruktur noch mehr als 30 Jahre. Erst durch die Isolierung der humanen Xylosyltransferase aus 2000 Litern Zellkulturüberstand einer JAR Choriokarzinom-Zelllinie konnte eine monomere Proteinbande dargestellt und durch MALDI-TOF *Fingerprinting* charakterisiert werden [3]. Anschließend gelang die Klonierung der cDNA der humanen Xylosyltransferase I (XT-I) und die rekombinan-

te Darstellung des Enzymes in *CHO*-Zellen [4]. Neben der XT-I cDNA wurde auch eine cDNA kloniert, die für ein bislang unbekanntes XT-I-homologes Protein kodiert, welches als Xylosyltransferase II (XT-II) bezeichnet wurde [4].

Die Xylosyltransferasen XT-I und XT-II sind zueinander hochhomologe Proteine, die jedoch keine signifikanten Homologien zu anderen Glykosyltransferasen aufweisen. Damit stellen sie zwei Vertreter einer neuen Familie innerhalb der Superfamilie der Glykosyltransferasen dar [5]. Alle bislang untersuchten höheren Organismen weisen zwei Xylosyltransferase-Gene in ihrem Genom auf, während bei *Caenorhabditis elegans* und *Drosophila melanogaster* nur ein orthologes Gen identifiziert werden konnte [5-7]. Die enzymatische Aktivität und physiologische Funktion der XT-II waren lange unbekannt, obwohl initiale Hinweise auf die biologische Bedeutung des Enzyms bereits existierten. So zeigten Sequenzanalysen nur eine geringe genetische Variabilität des XT-II-Gens, welche mit der des XT-I-Gens übereinstimmte. Außerdem konnten Mutationen im XT-II-Gen als genetische Risikofaktoren bei Proteoglykan-assoziierten Erkrankungen identifiziert werden [8-10]. Erst Ende 2006 konnte jedoch von uns und zwei anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass die XT-II den Transfer von Xylose auf Serin-Reste des Proteoglykan-*Core*-Proteins katalysiert und an der Bio-

synthese von Chondroitinsulfat- und Heparansulfat-Proteoglykanen beteiligt ist [11-13].

Proteoglykane spielen bei einer Vielzahl physiologischer und pathologischer Prozesse eine wichtige Rolle, wobei eine gesteigerte Proteoglykan-Biosynthese besonders bei Prozessen, die mit einem Bindegewebsumbau oder Akkumulation von extrazellulärer Matrix einhergehen, nachweisbar ist. Die Xylosyltransferase weist im Vergleich zu anderen an der Proteoglykan-Biosynthese beteiligten Enzymen eine wichtige Eigenschaft auf, die ihre Quantifizierung im Blut als biochemischen Marker der aktuellen Proteoglykan-Syntheserate geeignet erscheinen lässt: die XT wird während der Proteoglykan-Biosynthese von der Golgi-Membran durch bislang nicht identifizierte Proteasen gespalten und als lösliche Form zusammen mit dem Proteoglykan in den Extrazellulärraum sezerniert [14, 15]. Während die zellphysiologische Bedeutung dieser Sekretion noch nicht verstanden ist, konnte die Quantifizierung der XT-Aktivität im Serum und in Körperflüssigkeiten erfolgreich als Marker der Proteoglykan-Syntheserate bei systemischer Sklerodermie und beim Pseudoxanthoma elasticum validiert werden [14, 16].

Knock-out Mäuse stellen weit verbreitete Modellsysteme dar, durch die die Rolle von Genen und Enzymen nicht nur auf zellulärer Ebene sondern im ganzen Organismus unter Berücksichtigung der komplexen biologischen Wechselwirkungen untersucht werden kann. Zur Untersuchung der physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung der Proteoglykane und von am Proteoglykan-Metabolismus beteiligten Enzymen sind Mausmodelle entwickelt worden, die entweder einen Defekt im Bereich der unterschiedlichen *Core*-Proteine aufweisen oder bei denen an der Proteoglykan-Synthese beteiligte Enzyme inaktiviert wurden. Da Proteoglykane eine zentrale Rolle im höheren Organismus spielen, führt die Mehrzahl dieser Gendisruptionen (*Knock-outs*) zu embryonaler, neonataler oder früher postnataler Letalität. Insgesamt kann aus den bestehenden Mausmodellen gefolgert werden,

dass Geninaktivierungen bei Enzymen, die für den Aufbau der Glykosaminoglykan-Basisstrukturen verantwortlich sind, zu embryonaler Letalität führen, während *Knock-out*-Modelle, bei denen Gene betroffen sind, deren Produkte an der finalen Modifikation der Glykosaminoglykanketten beteiligt sind, zum Teil überleben, aber schwere Defekte in Morphogenese und Organogenese aufweisen. Die embryonale oder frühe postnatale Letalität erschwert bzw. verunmöglicht die Anwendung dieser Mausmodelle zur Untersuchung der Bedeutung der Proteoglykane im höheren Organismus. Diese Limitierung kann durch die Generierung von konditionalen *Knock-out*-Modellen übergangen werden. Um hierbei das Zielgen mit Hilfe des *Cre/loxP*-Systems konditional auszuschalten, werden zwei *loxP*-Elemente so in das Zielgen eingebracht, dass ein essentielles Exon von ihnen flankiert wird („*floxed gene*“). In Abwesenheit der Rekombinase *Cre* bleibt das markierte Zielgen funktional intakt und wird normal exprimiert. Die so veränderten Mäuse sollten keine phänotypischen Defekte aufweisen. Erst nach Kreuzung mit einem *Cre*-Rekombinase-exprimierenden Stamm kommt es zur homologen Rekombination an den *loxP*-Elementen und damit zur Inaktivierung des Zielgens. Es existieren *Cre*-Stämme, die die *Cre*-Rekombinase entwicklungs-, gewebespezifisch oder nach exogener Induktion exprimieren, was die Untersuchung der Bedeutung von essentiellen Genen in unterschiedlichen Organen ermöglicht. Da anhand der Literaturdaten auch beim XT-I *Knock-out*-Mausmodell eine Letalität der Zielgeninaktivierung wahrscheinlich war, wurde dieser Ansatz zur Generierung der XT-I-*Knock-out*-Maus gewählt. Die Auswahl der mit *loxP*-Elementen zu flankierenden Genbereiche war als essentiell für das Modellsystem anzusehen, da die XT-I auch als verkürzte lösliche Form eine hohe enzymatische Aktivität aufweist [6].

Die Exon-Intron-Struktur des murinen XT-I-Gens war unbekannt und wurde mit Hilfe eines PCR-basierten *Screening*-Verfahrens einer BAC E129 Genbank aufgeklärt. Als Sonde wurde ein 140 bp-Fragment der murinen XT-I

cDNA gewählt, die zur Identifizierung von 3 positiven BAC-Klonen führte. Diese BAC-Klone wurden charakterisiert und partiell sequenziert, was zur Identifizierung der XT-I-Genstruktur führte. Das murine XT-I-Gen umfasst 290 kbp und enthält 12 Exons, wobei die Exons 1, 2 und 3 durch Introns mit einer Größe von jeweils mehr als 75 kbp getrennt sind. Die Exon-Intron-Struktur ist homolog zu der des humanen XT-I-Gens. Das murine XT-I-Gen kodiert für ein putatives Typ-II-Transmembranprotein mit einer Molekularmasse von 120 kDa, wobei der aminoterminal Bereich nur eine geringe Homologie zur humanen XT-I aufweist. Zur Lokalisation des murinen XT-I-Promotors wurden putative Promotorbereiche über Sequenzalgorithmen identifiziert und in einen Promotortestvektor, der ein promotorloses Indikatorgen enthält, kloniert. Nach Transfektion humaner Zelllinien konnte die Promotoraktivität anhand der vom Indikatorgen kodierten Phosphatase quantifiziert werden. Insgesamt konnte nur eine geringe Transkriptionsaktivität des putativen XT-I-Promotors nachgewiesen werden. Dies ist vereinbar mit der sehr niedrigen Expressionsrate der Xylosyltransferasen, die bereits bei der erstmaligen Isolierung des Enzyms gezeigt werden konnte. Diese Ergebnisse konnten auch durch quantitative Analysen der XT-I und XT-II mRNA in Mausgeweben mittels *Real-Time* Reverse Transkriptase-Polymerasekettenreaktion bestätigt werden [11]. Hier zeigte sich, dass gewebespezifische Expressionsunterschiede zwischen den beiden Xylosyltransferasen bestehen, wodurch potentielle Zielorgane eines XT-I-*Knock-out* Maus identifiziert werden konnten [11].

Für einen konditionalen Gen-*Knock-out* ist es vorteilhaft, funktional essentielle Exons des Gens, welches ausgeschaltet werden soll, mit *loxP*-Elementen zu flankieren. Durch dieses Vorgehen kann sichergestellt werden, dass bei akzidentell hervorgerufener Expression des defekten XT-I-Gens in der *Knock-out* Maus kein enzymatisch aktives Protein entsteht. Um hierfür im Vorfeld zu testen, welche Bereiche der Xylosyltransferase essentiell für deren Funktion sind, wurden verschiedene XT-I-

Varianten generiert. Dabei wurden aus einem XT-I-Wildtyp-Expressionsvektor unterschiedliche, für einzelne Exons codierende, Sequenzbereiche deletiert und Insektenzellen mit den Konstrukten transfiziert. Der XT-Aktivitätstest zeigte für alle Varianten eine Restaktivität von <1% gegenüber der XT-I-Wildtypkontrolle. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ein Bereich, der die Exons 4 und 5 des murinen XT-I-Gens enthält, für die Deletion im XT-I-*Knock-out* Mausmodell ausgewählt. Für die Generierung der XT-I-*Knock-out* Maus wurde zunächst ein Genaustauschvektor hergestellt. Dieser enthält XT-I-homologe Bereiche, welche die Exons 4 und 5 flankieren, 3 *loxP*-Elemente, eine Neomycin-Kassette für die Positivselektion und eine Thymidin-Kinase-Kassette zur Negativselektion. Die *loxP*-Elemente wurden so platziert, dass sie die Exons 4 und 5 sowie die Neomycin-Kassette flankieren. Dieses Vektorkonstrukt war die Grundlage für den späteren konditionalen *Knock-out* der XT-I in der Maus. Nach Transfektion von embryonalen Stammzellen mit dem Genaustauschvektor und Selektion auf eine erfolgreiche homologe Rekombination wurden nach Blastozysteninjektion chimäre Nachkommen mit einem *gefloxtem* XT-I-Gen erhalten, aus denen durch Kreuzung erfolgreich eine Mauslinie mit homozygot *gefloxtem* XT-I-Gen generiert werden konnte. Somit steht nun ein Modellsystem zur Verfügung, mit dem erstmals die Bedeutung der Proteoglykane und der XT-I in unterschiedlichen Geweben und biologischen Stadien untersucht werden kann. Dies war mit den bislang zur Verfügung stehenden Modellen des Proteoglykan-Metabolismus nicht oder nur insuffizient möglich. In einer ersten Anwendung wurde die Mauslinie mit einem *Cre*-Stamm gekreuzt, der die *Cre*-Rekombinase ubiquitär exprimiert. Hierbei zeigten sich Fertilitätsprobleme, die kausal nicht mit dem XT-I-*Knock-out*, sondern mit epigenetischen Aspekten des *Cre*-Stammes in Verbindung gebracht werden konnten. Heterozygote XT-I-*Knock-out*-Tiere zeigten keine embryonale Letalität und weisen derzeit noch keine phänotypischen Auffälligkeiten auf. Homozygote XT-I-*Knock-out*-Tiere wurden bislang noch nicht erhalten.

Weiterhin wurde im Rahmen des Projektes die Bedeutung der humanen Xylosyltransferase als klinisch-diagnostische Kenngröße bei Dysfunktion der Zellregulation untersucht. Die für XT-I und XT-II kodierenden Gene befinden sich auf den humanen Chromosomen 16 und 17. In dem zytologischen Band 16p13, auf dem sich das für XT-I kodierende Gen befindet, konnten 21 Bruchstellen für chromosomale Abberationen lokalisiert werden, die mit dem Auftreten von Leukämien, Adenokarzinom und myelodysplastischem Syndrom assoziiert sind. Auch im Bereich 17q21-17q22, in dem das für XT-II kodierende Gen liegt, wurden unterschiedliche karyotypische Anomalien kartiert und mit diversen tumorösen Erkrankungen wie Leukämien, Non-Hodgkins-Lymphom und ovariellern Adenokarzinom assoziiert. Eine Beteiligung von XT-I und XT-II an proliferativen und zytoregulatorischen Prozessen ist naheliegend, da die genannten Erkrankungen, die mit den beiden chromosomalen Regionen assoziiert sind, u.a. durch Dysfunktion der Zellregulation charakterisiert sind. Ob die XT-Aktivität ein Maß für die Tumorphosphatase darstellt wurde deshalb hier untersucht. Es wurde bei 1075 Patienten mit Verdacht auf Ovarial-Karzinom, Pankreas-Karzinom, Gallenwegs-Karzinom, Bronchial-Karzinom, Colorektales-Karzinom, Mamma-Karzinom, Magen-Karzinom, Leberzell-Karzinom, C-Zell-Karzinom, Blasen-Karzinom, Uterus-Karzinom, nicht-kleinzelliges Bronchial-Karzinom, Neuroblastom, Prostata-Karzinom oder Plattenepithel-Karzinom die XT-Aktivität im Serum quantifiziert. Zudem wurden bei den Patienten einige der folgenden Tumormarker bestimmt: α 1-Fetoprotein (N = 334), CEA (N = 455), PSA (N = 441), CA 19-9 (N = 385), CA 15-3 (N = 101), CA 72-4 (N = 38), CA 125 (N = 94), Cyfra 21-1 (N = 51), NSE (N = 36), TPS (N = 21), Calcitonin (N = 7), SCC-Antigen (N = 25), Thyreoglobulin (N = 4). Mit Ausnahme von Cyfra 21-1 und NSE konnten wir im Serum von Patienten keine signifikanten Korrelationen zwischen der XT-Aktivität und Tumormarkerkonzentrationen detektieren. Bei erhöhten Cyfra 21-1-Werten wurden dagegen signifikant erhöhte XT-Aktivitäten in Patientenseren ge-

messen. Cyfra 21-1 ist der wichtigste Tumormarker beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Ob die XT in den Zellen eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms tatsächlich hoch reguliert wird, oder ob sich die erhöhte XT-Aktivität im Serum von Patienten mit dieser Erkrankung aufgrund der höheren Proliferationsrate der Tumorzellen ergibt bzw. die Inversion des malignen Gewebes zu einer vermehrten Freisetzung des Enzyms führt, wird derzeit im Zellkulturmodell untersucht. Für zukünftige Untersuchungen steht jetzt ein neu entwickelter massenspektrometrischer XT-Test zur Verfügung, mit dem die XT-Aktivität präzise, hochempfindlich und schnell quantifizierbar ist [17]. Anders als bei erhöhten Cyfra 21-1-Werten fanden wir in Patientenseren mit erhöhten NSE-Werten signifikant erniedrigte XT-Aktivitäten. Insgesamt sind einerseits die signifikante Erhöhung der XT-Aktivität in Patientenseren mit erhöhten Cyfra21-1-Werten bzw. die signifikante Erniedrigung in Patientenseren mit erhöhten NSE-Werten interessante Befunde, die zu weiteren Untersuchungen Anlass geben.

Desweiteren konnte eine Korrelation zwischen der Serum-XT-Aktivität und der Alkalischen Phosphatase-Aktivität nachgewiesen werden. Um diesen Befund zu erhärten, wurden XT-Aktivität, die Gesamt-Alkalische Phosphatase und die Knochen-spezifische Alkalische Phosphatase bei 140 juvenilen Patienten quantifiziert. Es konnten hierbei signifikant erhöhte XT-Aktivitäten nachgewiesen werden, die besonders mit der Knochen-spezifische Alkalische Phosphatase korrelierten, was den Augenmerk auf die Rolle der Proteoglykane im Rahmen der osteogenen Mineralisierung legt. Der Anstieg der XT-Aktivität im Rahmen der Osteogenese konnte ebenfalls im SaOS2-Zellmodell auf molekularer Ebene nachgewiesen werden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass XT-I und nicht XT-II im Rahmen der osteogenen Mineralisierung verstärkt exprimiert wird. Als Induktoren konnten die Wachstumshormone *Human Growth Factor* und *Insulin-like Growth Factor I* identifiziert werden. Derzeit werden Untersuchungen durchgeführt, um die responsiven Elemente im XT-I-Gen zu identifizieren.

Danksagung

Wir danken der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin für die finanzielle Unterstützung.

Literatur

1. Kjellen, L., Lindahl, U. (1991) Proteoglycans: structures and interactions. *Annu Rev Biochem* 60: 443-475.
2. Götting, C., Kuhn, J., Kleesiek, K. (2007) Human xylosyltransferases in health and disease. *Cell Mol Life Sci* 64: 1498-1517.
3. Kuhn, J., Götting, C., Schnölzer, M., Kempf, T., Brinkmann, T., Kleesiek, K. (2001) First isolation of human UDP-D-xylose: proteoglycan core protein beta-D-xylosyltransferase secreted from cultured JAR choriocarcinoma cells. *J Biol Chem* 276: 4940-4947.
4. Götting, C., Kuhn, J., Zahn, R., Brinkmann, T., Kleesiek, K. (2000) Molecular cloning and expression of human UDP-d-Xylose:proteoglycan core protein beta-d-xylosyltransferase and its first isoform XT-II. *J Mol Biol* 304: 517-528.
5. Götting, C., Müller, S., Schöttler, M., Schön, S., Prante, C., Brinkmann, T., Kuhn, J., Kleesiek, K. (2004) Analysis of the DXD motifs in human xylosyltransferase I required for enzyme activity. *J Biol Chem* 279: 42566-42573.
6. Müller, S., Disse, J., Schöttler, M., Schön, S., Prante, C., Brinkmann, T., Kuhn, J., Kleesiek, K., Götting, C. (2006) Human xylosyltransferase I and N-terminal truncated forms: functional characterization of the core enzyme. *Biochem J* 394: 163-171.
7. Müller, S., Schöttler, M., Schön, S., Prante, C., Brinkmann, T., Kuhn, J., Götting, C., Kleesiek, K. (2005) Human xylosyltransferase I: functional and biochemical characterization of cysteine residues required for enzymic activity. *Biochem J* 386: 227-236.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Pönighaus, C., Ambrosius, M., Carrera Casanova, J., Prante, C., Kuhn, J., Esko, J. D., Kleesiek, K., Götting, C. (2007) Human xylosyltransferase II is involved in the biosynthesis of the uniform tetrasaccharide linkage region in chondroitin sulfate and heparan sulfate proteoglycans. *J Biol Chem* 282: 5201-5206.
12. Voglmeir, J., Voglauer, R., Wilson, I. B. (2007) XT-II, the second isoform of human peptide-O-xylosyltransferase, displays enzymatic activity. *J Biol Chem* 282: 5984-5990.
13. Cuellar, K., Chuong, H., Hubbell, S. M., Hinsdale, M. E. (2007) Biosynthesis of chondroitin and heparan sulfate in chinese hamster ovary cells depends on xylosyltransferase II. *J Biol Chem* 282: 5195-5200.
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.
16. 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.
17. 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.

Anschrift des Verfassers

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

Aus der Arbeit der Gesellschaft

Einsatz der Genchiptechnologie in der Erregerdiagnostik

Molekulare Techniken in der Bakteriologie: Erste klinische Anwendungen bereits vorhanden aber noch kein Ersatz für die konventionelle Kultur¹

Paul Cullen^{1}, Harald Funke^{2*}, Hanns-Georg Klein^{3*}, Thomas Langmann^{4*}, Michael Neumaier^{5*#}*

¹⁾ Medizinisches Versorgungszentrum für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Infektionsepidemiologie und Hygiene Dr. Lör, Dr. Treder und Kollegen, Hafenweg 11, 48155 Münster (Vorsitzender)

²⁾ Stiftungsprofessur Molekulare Hämostaseologie, Universitätsklinikum Jena, Bachstr. 18, 07743 Jena

³⁾ Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin Dr. Klein und Dr. Rost, Lochhamer Str. 29, 82152 Martinsried

⁴⁾ Institut für Humangenetik der Universität Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

⁵⁾ Institut für Klinische Chemie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

* Arbeitsgruppe Chipdiagnostik

Arbeitsgruppe Bioinformatik

Fazit

Die Erkenntnis, dass Massenerkrankungen durch die Übertragung winziger Lebewesen verbreitet werden, ist etwas mehr als 100 Jahre alt. In dieser Zeit haben sich die Grundlagen der bakteriologischen Diagnostik überraschenderweise kaum geändert. Erst in den letzten Jahren verspricht der Einsatz von molekularbiologischen Methoden, Verbesserungen bei der Diagnose, Verbesserungen bei der Diagnose, Überwachung und Therapie von Infektionskrankheiten zu bringen. Thema der diesjährigen gemeinsamen Jahrestagung der Arbeitsgruppen für Chipdiagnostik und Bioinformatik

der DGKL² war es, dieses Anwendungsgebiet in Hinblick auf ihre praktische Anwendbarkeit im Routinelabor zu überprüfen. Ein vollständiger Bericht dieser Tagung wird an anderer Stelle in Kürze erscheinen. Hier sollen die Ergebnisse der Tagung zusammengefasst werden.

Einige hochparallele Ansätze, insbesondere die DNA-Chip-Technologie, haben theoretisch die Fähigkeit, große Bereiche der konventionellen Diagnostik auf zeitsparende Weise zu ersetzen und bergen auf lange Sicht die Perspektive der Vollautomatisierung und der Entwicklung von vor-Ort-Anwendungen (point-

¹ Bericht zur 6. Jahrestagung der Arbeitsgruppe Chipdiagnostik und 2. gemeinsame Jahrestagung der Arbeitsgruppen Chipdiagnostik und Bioinformatik der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V., Evangelische Akademie in Tutzing am Starnberger See, 10. und 11. Mai 2007

of-care diagnostics). Die Entwicklung von Systemen dieser Art, die in der Lage sind, aus Primärmaterial auf breiter Front eine vollständige Keimidentifizierung und Resistenzbestimmung durchzuführen, liegt jedoch noch in der Zukunft obwohl einige Pioniersysteme bereits am Markt sind (Septifast der Fa. Roche) bzw. in der Erprobung stehen. Die Gründe hierfür liegen einerseits in den hohen technischen Anforderungen, andererseits in unserer derzeit noch unzureichenden Kenntnis der

teilweise sehr komplexen genetischen Grundlagen der Resistenzentwicklung, in einer noch unzureichenden Sensitivität, sowie in der prinzipiellen Unfähigkeit solcher Systeme festzustellen, ob vorhandenes genetisches Material aus noch vitalen oder aus bereits abgetöteten Bakterien stammt. Die Vor- und Nachteile der hauptsächlich derzeit verfügbaren molekularbiologischen Methoden in der Bakteriologie sind in der Tabelle dargestellt.

Tabelle: Anwendung von Verfahren der molekularen Diagnostik in der Bakteriologie

Technologie	Anwendungsgebiet	Vorteile	Nachteile	Zeit bis zum Befund	Klinische Applikation vorhanden
DNA-Sequenzierung	Keimidentifizierung (Resistenzbestimmung)	• Genaue Identifizierung • Liefert Information über Resistenzen (bei bekannten Genen)	• Setzt Kulturverfahren voraus • Relativ teuer	2-3 Tage	Ja
Massenspektrometrie	Keimidentifizierung	• Hohe Parallelität • Sehr schnell, • Preiswert • Automatisierbar	• Setzt Kulturverfahren voraus • Genaue Identifizierung oft nicht möglich, • Hohe Anschaffungskosten, • Meistens keine Information zum Resistenzverhalten	2 Tage	Ja
DNA-Mikroarray-Technologie	Keimidentifizierung, Resistenzbestimmung	• Hohe Parallelität • Genaue Keimidentifizierung • Liefert Information über Resistenzen (bei bekannten Genen) • Kulturverfahren nicht notwendig. • Theoretisch in der Lage, Keimidentifizierung mit Resistogramm innerhalb weniger Stunden zu liefern • Automatisierbar • Geeignet für <i>point-of-care</i>-Applikationen	• Technisch anspruchsvoll und teuer in der Entwicklung • Setzt umfassende Kenntnisse über bakterielle Gensequenzen inklusive alle Resistenzgenen voraus • Nur bereits bekannte Gene können erfasst werden. • Mutationen im 16S-ribosomalen Genen oder in Resistenzgenen werden nicht erfasst • Fehlender Nachweis eines Gens für Resistenz gegen ein Antibiotikum bedeutet nicht, dass dieses Antibiotikum automatisch wirksam sein wird. • Möglicherweise unzureichende Sensitivität • Fehlender Vitalitätsnachweis • Derzeit noch teuer	2-4 Std.	Ja

² Die Sprecher bei dieser Tagung waren: PD Dr. S. Schubert, LMU München; PD Dr. G. Werner, Robert Koch-Institut Wernigerode; Prof. Dr. Th. Miethke, TU München; Dr. M. Wehrmann, Roche Diagnostics; PD Dr. T. Bachmann, School of Biomedical Sciences, Edinburgh University; Prof. Dr. J. Pleiss, Universität Stuttgart; Dr. C. Henne, Eppendorf Biochip Systems; Prof. Dr. S. Bauer, Universität Marburg; Dr. G. Jäger, Max von Pettenkofer-Institut, München; Dr. H.-G. Klein, Martinsried; Dr. M. Gut, Rotkreuz, Schweiz; Prof. Dr. G. Hoffmann, Martinsried; Dr. P.-A. Binz, GeneBio, Schweiz; Dr. P. Findeisen, Mannheim.

Labordiagnostik im Netz

– Schwerpunkt der AG Multimediale Lehre –

¹ Mariam Klouche

für die Arbeitsgruppe Multimediale Lehre: ² Lutz Binder, ³ Martina Deinzer, ⁴ Rudolph Gruber, ⁵ Andreas Lun, ³ Thomas Nebe, ⁶ Matthias Orth, ⁷ Sven Schimanski

¹ Bremer Zentrum für Laboratoriumsmedizin GmbH am Klinikum Bremen Mitte gGmbH; ² Abteilung Klinische Chemie und Zentrallabor Georg-August-Universität Göttingen; ³ Institut für Klinische Chemie und Zentrallabor Universitätsklinikum Mannheim; ⁴ Medizinisches Versorgungszentrum für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie, Synlab Weiden; ⁵ Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Charité Centrum für diagnostische und präventive Labormedizin, Campus Virchow-Klinikum Berlin; ⁶ Institut für Laboratoriumsmedizin, Marienhospital Stuttgart Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH und ⁷ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg.

Die Arbeitsgruppe Multimediale Lehre der DGKL verfolgt zwei Arbeitsschwerpunkte im Bereich der IT-vermittelten Labordiagnostik (1) die Förderung der elektronischen Lehre mit instruktiven Fallberichten und e-Tutorials, und (2) die Erstellung und kontinuierliche Erweiterung eines webbasierten Informationsportals zur Labordiagnostik. Zentrales Anliegen der Arbeitsgruppe ist die Erarbeitung und Aufbereitung von instruktivem Lehr- und Informationsmaterial zum einen für unsere Fachkollegen, zum anderen aber auch für Ärzte aller Fachrichtungen, Beschäftigte im Gesundheitswesen, Patienten und andere an der Labormedizin interessierte Personen.

e-Lehre Labordiagnostik

Ein erstes erfolgreich von der AG Multimediale Lehre eingeführtes Projekt ist das über die homepage der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin www.dgkl.de zugängige Lehrportal-Labor zur Unterstützung der Internet-basierten Lehre in der Laboratoriumsmedizin und Klinischen Chemie. Das Portal für die Internet-basierte Lehre umfasst mittlerweile 276 instruktive Klinische Fälle in Form von paper-

cases mit dem Schwerpunkt Labordiagnostik, mehr als 280 klinische Bilder und 20 komplette teils interaktive e-learning Programme. Alle Inhalte wurden von den Mitgliedern der AG evaluiert und eine Klassifikation in die Eignung für die Lehre von Studierenden oder für Kollegen zu Weiterbildungszwecken vorgenommen. Die instruktiven klinischen Fälle und die Bilder wurden übersichtlich alphabetisch in 19 Kategorien nach Erkrankungen (von Allergie bis Tumormarker) gegliedert, um eine rasche Orientierung zu erlauben (Abb. 1). Wie am Beispiel des Bereichs Hämostaseologie illustriert, finden sich in tabellarischer Form schlagwortartig gekennzeichnete instruktive klinische Fälle (von Willebrand Syndrom bis Faktor XIII Defekt), die direkt über Hyperlinks für die Verwendung in der Problem-orientierten Lehre genutzt werden können (Abb. 2).

Mit dem erstellten Portal steht ein speziell für die Bedürfnisse unsere Fachkollegen in der Laboratoriumsmedizin und Klinischen Chemie konzipiertes umfangreiches Internet-basiertes Lehrmaterial zur Verfügung. Gerade auch bei kurzfristiger Vorbereitung bietet das Lehrportal-Labor umfassende Hintergrundinformationen und didaktisch gut aufbereitete klinische

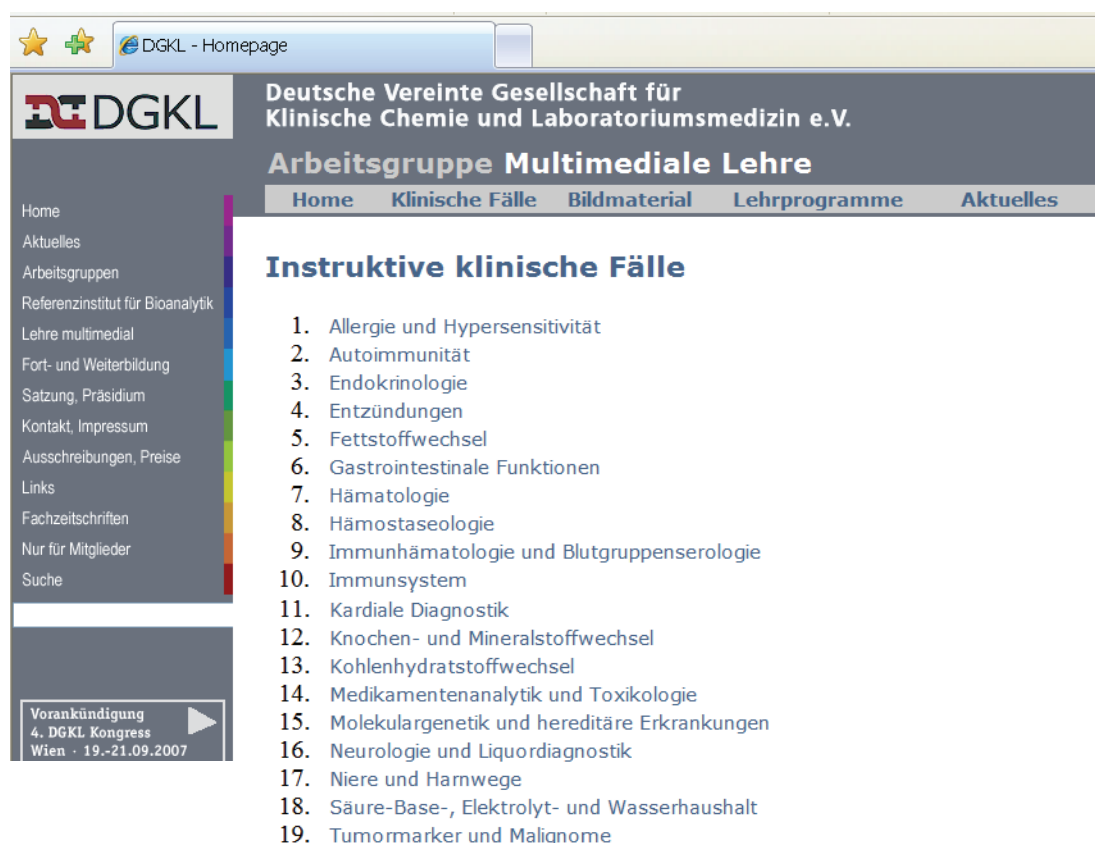


Abb. 1.

Fälle mit labordiagnostischem Schwerpunkt. Aufgrund der neuen Approbationsordnung für Ärzte vom 27.06.2002 müssen vermehrt interdisziplinäre Tutorials und Problem-orientierte Lerngruppen organisiert werden, in denen die instruktiven Fälle mit dem Schwerpunkt Labordiagnostik eine Unterstützung bieten. Diese können zusätzlich gut mit praktischen Übungen im Kurs bzw. Praktikum kombiniert werden. Zur Umsetzung der ebenfalls in der neuen Approbationsordnung geforderten Anleitung zum Selbststudium sind 20 webbasierte Tutorials und e-learning Programme mit dem Schwerpunkt Labordiagnostik, die für Studierende empfohlen werden können, enthalten.

Die elektronischen Tutorials umfassen Programme zum Training der Anwendung labordiagnostischer Algorithmen z.B. für die Diagnostik von Diabetes oder Myokardinfarkten, während die interaktiven Selbstlernprogramme beispielsweise Übungen zur Differentialdiagnostik bei Ikterus und bei Hyperglykämien beinhalten. Zusätzlich erlaubt die Verwendung der Bildmaterialien, die sowohl Photos wichtiger klinischer Manifestationen als auch Abbildungen typischer labordiagnostischer Verfahren, z.B. von Immunfixationselektrophoresen, Blutaussstrichen oder Agarosegelen enthalten, eine plastische Ergänzung für Vorlesungen und Kurse.

DGKL Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

Arbeitsgruppe Multimediale Lehre

Home Klinische Fälle Bildmaterial Lehrprogramme Aktuelles

Hämostaseologie

Host	WWW-Link	Evaluation
Ass Clin. Biochemists UK	Von Willebrand Syndrom (DD verlängerte orale Blutung)	S, W
Ass Clin. Biochemists UK	Kasabach-Merritt Syndrom (DD Thrombozytopenie)	S, W
Ass Clin. Biochemists UK	Erworbene Faktor VIII-Inhibitoren (DD verlängerte postoperative Blutung)	S, W
Ass Clin. Biochemists UK	Hyperfibrinolyse	S, W
Ass Clin. Biochemists UK	Lupus-Antikoagulans (DD akute arterielle Thrombose)	S, W
Essentials of Clinical Immunology	Primäres Antiphospholipidsyndrom	S
Bloodline.net	Thrombozytopenie und Antiphospholipidsyndrom	S
Ass Clin. Biochemists UK	Hämolytisch-urämisches Syndrom (DD Thrombozytopenie, Anämie, Nierenversagen)	S, W
Ass Clin. Biochemists UK	Homozygote Faktor VII Defizienz (DD Intrakranielle Blutung)	S, W
Ass Clin. Biochemists UK	Disseminierte intravasale Koagulopathie - Meningokokkensepsis	S, W
Tulane University	Fall 3 Eklampsie (DD Thrombozytopenie, Proteinurie, Hypertension)	S, W
Bloodline.net	Thrombose bei Lupus Erythematoses	W
Bloodline.net	Heparinresistenz bei Z.n. Lungenembolie	W
Bloodline.net	DD Faktor V Leiden, kombinierter Protein C und S Defekt	W
Bloodline.net	Thrombose nach langer Autofahrt (DD und Therapie)	W
Bloodline.net	Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie und vW-Faktor Defekt	W
Bloodline.net	Postoperative Thrombophilie und Thrombozytopathie	W
Bloodline.net	Indikation der Faktor V Leiden Untersuchung bei Erstthrombose über 60	W
Bloodline.net	Faktor XIII Defekt	W

Zurück zur Hauptseite

Abb. 2

Internetbasiertes Informationsportal Labtestsonline

Das zweite Kernthema und gegenwärtiges Hauptprojekt der AG Multimediale Lehre ist die Entwicklung des labordiagnostischen Informationsportals www.labtestsonline.de. Labtestsonline ist ein neues unabhängiges und frei verfügbares praxisorientiertes online Informationsportal für labordiagnostische Tests und deren Anwendung in der Medizin (Abb. 3). Für den deutschsprachigen Raum wurde das von der AG Multimediale Lehre erarbeitete Informationsportal www.labtestsonline.de am 18.

April 2007 im Haus der Bundespressekonferenz in Berlin im Internet zur freien öffentlichen Nutzung freigeschaltet. Nach nur 3 Monaten seit der öffentlichen Freischaltung wird das Portal bereits mit etwa 11.000 Zugriffen genutzt. Zur Zeit bietet labtestsonline kompakte Informationen zu über 80 labordiagnostischen Tests und 21 Erkrankungen. Daneben steht ein umfangreiches Glossar von 350 medizinischen und labordiagnostischen Begriffen zur freien online Nutzung zur Verfügung. Die beschriebenen Labortests umfassen sowohl einfache Parameter wie Blutbild oder Blutzucker, als auch die Infektionsdiagnostik z.B. von HIV

HOME ES IT PL UK US

Lab Tests Online^{DE}®

Ein öffentliches Informationsportal zur medizinischen Labordiagnostik von Fachexperten

Von Experten geprüft Praxisorientiert Nicht-kommerziell

► NACHRICHTEN
► STRUKTUR DER SEITE
► ÜBER LABTESTSONLINE
► LABORTESTS IM GRIFF
► IM LABOR
► GLOSSAR
► HOME
► LABORTESTS

Labtestsonline.de wird produziert durch:

In Assoziation mit der

Start von Labtestsonline Europa

Labtestsonline.de ist ein neues online Recherchesystem für medizinische Labortests für Patienten und im speziellen Teil für Ärzte, das praxisrelevante Informationen von der Bedeutung jedes Labortests bis hin zu speziellen Fragen, wie z. B. Störfaktoren oder spezielle Transportbedingungen, bietet. Der Start und öffentliche Zugang erfolgen am 18. April 2007 im Rahmen der Vorstellung des neuen Informationsportals für Labortests im Bundespressehaus in Berlin.

Aktuelle Entwicklungen in der Labordiagnostik

Erweiterung des Glossars
Im Juli 2007 wurde das Verzeichnis der medizinischen und labormedizinischen Fachbegriffe erheblich erweitert, so daß jetzt mehr als doppelt so viele Fachausdrücke allgemein verständlich erläutert werden.

Neuigkeiten und Termine
Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) organisiert zahlreiche Kongresse, Seminare, Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen. Die nächste

Suche

Labortests

- ACE
- ACTH
- AFP
- Albumin
- Alpha1-Antitrypsin

Erkrankungen und Syndrome

- Allergien
- Anämie
- Angina Pectoris
- Arthritis
- Autoimmunerkrankungen

Screening-Tests
coming soon

Abb. 3

und Hepatitis, bis hin zu Untersuchungen von Risikogenen für Thrombosen. Derzeit sind weitere 100 Tests und Erkrankungen in fachlicher Bearbeitung, die kontinuierlich ergänzt werden. Unser Ziel ist es, bis Ende diesen Jahren Informationen zu 100 verschiedenen Labortests online zur Verfügung zu stellen.

Zielgruppen

Das online Recherchesystem für medizinische Labortests richtet sich an Patienten, interessierte Laien sowie an Beschäftigte im Gesundheitswesen. Im speziellen Teil sind weitergehende Informationen zur Beurteilung und Bewertung von Labortests für Ärzte integriert, die unter anderem einen raschen Informationsabruf für Test-spezifische Besonderheiten oder spezielle Transportbedingungen erlauben, die in der täglichen Routine genutzt werden können.

Koordination des Projekts

Ausgehend von dem im Juli 2001 gestarteten Informationsportal www.labtestsonline.org der American Association of Clinical Chemistry (AACC), wurden Kooperationsverträge zwischen den beteiligten Europäischen Fachgesellschaften für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (für Deutschland die DGKL), der European Diagnostic Manufacturers Association (EDMA) sowie der AACC geschlossen. Diese beinhalteten die Nutzung und Übertragung der bereits vorhandenen Inhalte durch die Europäischen Fachgesellschaften, andererseits den kontinuierlichen Austausch von Korrekturen, Aktualisierungen und neu erstellten Inhalten zwischen den Herausgebern aller beteiligten Fachgesellschaften der Länder. Auf diese Weise soll eine einheitliche Webseite für Informationen zur Labordiagnostik in unterschiedlichen Sprachen erstellt werden. Gleichzeitig aber unterscheiden sich die nationalen Portale inhaltlich entsprechend der jeweiligen Gesetze, Richtlinien, Verordnungen sowie Gepflogenheiten der beteiligten Länder. Die inhalt-

liche Verantwortung für die fachliche Qualität wird durch die nationalen Fachgesellschaften garantiert. Für die DGKL ist die Arbeitsgruppe Multimediale Lehre das verantwortliche Herausgeberteam.

Die Arbeitsgruppe Multimediale Lehre hat daher 2005 beginnend zunächst über die Rekrutierung von Studierenden höherer Semester und junger Ärztinnen und Ärzte Fachübersetzer gewonnen, die die englischsprachigen Texte ins Deutsche übertragen haben. Diese Rohtexte wurden anschließend jeweils durch zwei Fachkollegen der AG Multimediale Lehre korrigiert und auf den in Deutschland üblichen Stand gebracht. Dabei fielen teils erhebliche Unterschiede im Einsatz von Labortests in den USA und Europa auf, teils die inhaltlich sehr dünnen Informationen in der Originalversion zu zahlreichen Labortests. Die AG Multimediale Lehre ist übereingekommen, neben der Übertragung zunächst wesentliche Aspekte zu ergänzen und bereits von Anfang an die überwiegend an Nichtmediziner gerichteten Tests durch Ergänzung einer speziellen die Präanalytik und Interpretation betreffenden neuen Kategorie „Hinweise und Störungen“ für Ärzte attraktiver zu gestalten. Daneben wurde das Glossar auf das doppelte erweitert, um auch bei Nicht-Medizinern ein besseres Verständnis zu erlauben. In einem weiteren Schritt wurde eine didaktische Anpassung durch einen Medizinjournalisten vorgenommen. Die technische Seite der Einstellung der überarbeiteten, ergänzten und mit inhaltlich völlig neuen Kategorien versehenen Tests, Erkrankungen und Fachbegriffe wurde durch eine vom dem Geschäftsführer des VDGh, Herrn Meyer-Lüerßen, zur Verfügung gestellten Mitarbeiterin übernommen. Die AG Multimediale Lehre trug wesentlich zur Strukturierung der Erstellung der Europäischen Webseite bei, die im Unterschied zur der US-Version keine Werbung enthält und eine für alle Europäischen labtestsonline Seiten einheitliche klarere und übersichtlichere Form aufweist.

Organisatoren & Verantwortliche

Labtestsonline Deutschland ist Teil einer europäischen Initiative, die zum Ziel hat qualitativ hochwertige verständliche Information zu Laboruntersuchungen online öffentlich verfügbar zu machen. Labtestsonline Europa wurde 2005 als gemeinsames Projekt von sechs europäischen wissenschaftlichen und medizinischen Fachgesellschaften der Laboratoriumsmedizin und Klinischen Chemie in Kooperation mit den nationalen und dem Europäischen Verband der Diagnostikaindustrie (EDMA) und der US-amerikanischen Gesellschaft für Klinische Chemie initiiert. *Labtestsonline.de* ist ein gemeinsames Projekt der Deutschen vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL) und des Verbands der Diagnostica-Industrie (VDGH). Die DGKL trägt die wissenschaftliche Verantwortung für den Inhalt von *Labtestsonline.de*, die verantwortlichen Herausgeber sind die Mitglieder der Arbeitsgruppe Multimediale Lehre. Zusammen mit der DGKL sind die Italienische (SIBioC), Polnische (PTDL), Spanische (SECQ), Ungarische (MLDT), sowie die Großbritannienische (ACB) Fachgesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie jeweils mit vergleichbaren Arbeitsgruppen im Bereich IT-Management und Lehre wissenschaftlich verantwortliche Partner von labtestsonline Europa. Gegenwärtig tritt die portugiesische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie dem Europäischen Herausgeber-Team bei. Daneben finden über unterschiedliche Mitglieder und die EDMA direkte Kontakte mit weiteren Europäischen Fachgesellschaften, wie z.B. der Französischen (der Francophonen AG in der IFCC), der Niederländischen, Tschechischen und Slovenischen Fachgesellschaft statt. Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin gehört zusammen mit den ent-

sprechenden Fachgesellschaften aus Großbritannien, Italien und Spanien zu den Gründungsmitgliedern.

Funktionalität & Service

Ziel von Labtestsonline ist es, praxisrelevante Informationen zu Labortests in Form eines rasch abrufbaren aktuellen Internet-basierten Recherchesystems anzubieten. In Labtestsonline finden sich sachgerecht aufbereitete Informationen zu Labortests, die in der jeweiligen Landessprache der beteiligten europäischen Länder die nationalen spezifischen Richtlinien und Empfehlungen und Antworten auf häufige medizinische Fragen beinhalten. Die standardisierte und europaweit einheitliche Struktur von Labtestsonline erlaubt einen unmittelbaren Abruf von spezifischen Informationen zu Labortests sowohl über alphabetisch sortierte Listen als auch eingebettet in den typischen klinischen Kontext. Die Suche über alphabetische Listen kann mit *pull-down* Menüs oder direkter Eingabe in Suchfelder erfolgen (Abb. 4). Dieses Angebot erlaubt es, Labortests direkt abzurufen oder ausgehend von Krankheiten und Syndromen die jeweils relevanten Laborparameter für die Diagnose oder die Therapieüberwachung zu betrachten. Daneben werden Labortests bei typischen Screening- und Vorsorgeuntersuchungen dargestellt. Zwischen den Bereichen bestehen umfangreiche Verknüpfungen, so dass unabhängig vom Startpunkt der Suche - ausgehend von Krankheiten oder von den Labortests selbst - Hyperlinks weiterhelfen. Gegenwärtig stehen die Informationen neben Deutsch (www.labtestsonline.de), auf Spanisch (www.labtestsonline.es), Polnisch (www.labtestsonline.pl), Italienisch (www.labtestsonline.it), Ungarisch (www.labtestsonline.hu) und Englisch (www.labtestsonline.org.uk; sowie www.labtestsonline.org) zur Verfügung (Abb. 5).

Abb. 4

Abb. 5

Qualitätssicherung

Die in Labtestsonline Europa enthaltenen Informationen werden in der Verantwortung der jeweiligen nationalen Fachgesellschaften veröffentlicht. Die Herausgeber von *Labtests-online.de* sind Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) an Universitätskliniken, Lehrkrankenhäusern sowie medizinischen Versorgungszentren. Sie vertreten das gesamte Gebiet der Laboratoriumsdiagnostik inklusive der Klinischen Chemie, der medizinischen Mikrobiologie und der Transfusionsmedizin und stellen so ein aktuelles, praxisrelevantes und wissenschaftlich fundiertes Wissen zur Verfügung.

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe Multimediale Lehre sind gegenwärtig weiter aktiv dabei, beide internetbasierten Portale weiter zu entwickeln, den Inhalt zu komplettieren und

kontinuierlich zu aktualisieren. Mit dieser Arbeit hoffen wir einen wichtigen Beitrag zur verbesserten und stärkeren Wahrnehmung der Laboratoriumsmedizin als zentrales Fach in der Medizin sowohl im Rahmen der Lehre in der Humanmedizin, als auch bei unseren ärztlichen Kollegen und nicht zuletzt auch in der Öffentlichkeit zu leisten.

Kontaktadresse

Prof. Dr. med. Mariam Klouche
- Vorsitzende AG Multimediale Lehre der DGKL -
Bremer Zentrum
für Laboratoriumsmedizin GmbH
LADR GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum Bremen
Klinikum Bremen Mitte
Friedrich-Karl Straße 22
D-28205 Bremen
Fon 0421/ 4307 233 – Fax 0421/ 4307 534

Aus dem Mitgliederkreis

Etablierung und Bewertung von Knochenstoffwechselfparametern im Labor eines Krankenhauses mit Maximalversorgung

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin, aus der Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Klinikum Links, Bremen, vorgelegt an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Franziska Lindemann, Bremen

Zusammenfassung

Metabolische Knochenerkrankungen stellen sowohl volkswirtschaftlich als auch klinisch ein steigendes Problem dar. Wünschenswert sind klinisch-chemische Parameter zur Diagnose metabolischer Knochenerkrankungen und zur Überwachung vorhandener Therapieansätze. In der vorliegenden Arbeit wurden hierzu die Saure Knochenphosphatase 5b (TRAP®) und die Kollagen-I-Telopeptide (β -Crosslaps®) als katabole Parameter sowie die Alkalische Knochenphosphatase (Ostase®) und das Osteocalcin als anabole Parameter untersucht. Alle Reagenzien waren kommerziell erhältlich. Teil der Fragestellung war eine analytische Bewertung aus der Sicht eines Routinelabors in Form einer Kurzevaluation.

Die Impräzisionen in der Serie und zwischen den Serien lagen für die manuelle Bestimmung der Sauren Knochenphosphatase um 10%, für alle anderen Parameter unter 10%. Eine circadiane Rhythmik wurde nur für die Kollagen-I-Telopeptide nachgewiesen. Die intraindividuelle Varianz lag zwischen 7,7% beim Osteocalcin und 22% bei den β -Crosslaps.

Die Plausibilität der Referenzbereiche wurde mit einer Gruppe gesunder männlicher Probanden geprüft, von denen die Hälfte Hochleistungssportler waren. Die Ergebnisse der Nicht-Sportler lagen in den von den Herstellern

deklarierten Bereichen. Die Hochleistungssportler zeigten mit häufiger niedrigeren Konzentrationen bei der sauren Phosphatase und höheren Konzentrationen bei der alkalischen Phosphatase ein in den anabolen Bereich verschobenes Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau.

Da Vitamin-K-Antagonisten auch die γ -Carboxylierung von Osteocalcin reduzieren, wird die Ausbildung einer Osteoporose durch Langzeitmarcumarisierung diskutiert. In einer klinischen Fragestellung wurde daher der Einfluss einer Marcumartherapie auf den Knochenstoffwechsel bei Patienten vor Marcumarisierung und direkt nach Einstellung sowie nach Langzeittherapie mit Marcumar untersucht. Erwartungsgemäß konnte eine signifikante Erniedrigung des Osteocalcinspiegels durch die Marcumartherapie gezeigt werden; Hinweise auf signifikante Veränderungen der anderen hier untersuchten Parameter des Knochenstoffwechsels durch Marcumar wurden jedoch nicht erhalten. Die Ausbildung einer Osteoporose durch Langzeitmarcumarisierung, wie sie in der Literatur diskutiert wird, erscheint aufgrund dieser Daten eher unwahrscheinlich zu sein. In einer weiteren klinischen Fragestellung sollte geprüft werden, ob bei Patienten mit szintigraphisch nachgewiesenen Knochenmetastasen Veränderungen der Knochenstoffwechselfparameter nachzuweisen sind. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt

werden. Allerdings war die Zahl der Patienten mit Filiae, die innerhalb der Laufzeit der Studie eingeschlossen werden konnten, zu klein für eine valide Aussage. Da berichtet wurde, dass β -Crosslaps, α -Crosslaps und Osteoprotegerin auf Knochenmetastasen hinweisen können, sollten weitere Untersuchungen zu dieser Fragestellung durchgeführt werden.

Anschrift der Verfasserin

Dr. med. Franziska Katharina Lindemann, Abteilung für Klinische Chemie und Zentrallabor, Klinikum Links der Weser, Senator-Weßling-Str. 1, D-28277 Bremen

NT-proBNP – Etablierung eines neuen klinisch-chemischen Analyten in ein Routinelabor und Anwendung auf Patienten mit Aortenklappenstenosen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin, aus der Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Klinikum Links, Bremen, vorgelegt an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Jochen Havliza, Bremen

Zusammenfassung

Nach der Entdeckung der natriuretischen Peptide haben sich BNP und NT-proBNP im Rahmen der Herzinsuffizienz immer mehr als die Substanzen mit der größten diagnostischen und prognostischen Aussagekraft herauskristallisiert. In der vorliegenden Arbeit wurden 26 Patienten mit einer Aortenklappenstenose und Indikation zum Aortenklappenersatz (AKE) untersucht, um die prognostische Bedeutung des NT-proBNP bei diesem Krankheitsbild zu evaluieren. Dazu wurde zunächst die Bestimmung von NT-proBNP im Labor etabliert und die analytische und diagnostische Plausibilität der Ergebnisse geprüft. In der Studiengruppe wurde prä- und postoperativ NT-proBNP bestimmt und in Bezug zu den echokardiographisch ermittelten Parametern gesetzt. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die Bestimmung von NT-proBNP erwies sich analytisch und diagnostisch als plausibel.
2. Die präoperativ signifikant erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen bei den AKE-Patienten sind zum einen durch einen erhöhten Herzinnendruck und einer damit verbundenen vermehrten BNP-Expression, zum anderen durch eine erhöhte Anzahl BNP-exprimierender Zellen im Rahmen der Linksherzhypertrophie bedingt. Diese Tatsache spiegelt sich in dem biphasischen Rückgang der postoperativen NT-proBNP-Konzentrationen wieder.
3. NT-proBNP korrelierte sowohl präoperativ als auch 2 Monate und 6 Monate nach der Operation mit der Ejektionsfraktion. Weiterhin bestand präoperativ eine negative Korrelation zwischen NT-proBNP-Werten und der Öffnungsfläche der Aortenklappe. Außerdem korrelierte NT-proBNP mit dem

linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVES) vor der Operation sowie 2 und 6 Monate nach der Operation.

4. Mit den logarithmierten NT-proBNP-Werten konnte prognostiziert werden, ob sich eine Hypertrophie im Septumbereich innerhalb von 6 Monaten nach der Operation um mindestens 2 mm zurückbilden wird oder nicht. Mit 80.8% besaß das NT-proBNP dabei eine höhere Vorhersagegenauigkeit als die Ejektionsfraktion (62.2%) und die linksventrikulären Durchmesser LVES und LVED (jeweils 65.4). Die postoperative Normalisierung der Ejektionsfraktion auf über 60% konnte durch das NT-proBNP nicht vorausgesagt werden.

Wenn eine möglichst ausgeprägte Rückbildung der Septumhypertrophie durch den Aortenklappenersatz erreicht werden soll, hat NT-proBNP einen größeren Einfluss auf die Operationsindikation als die echokardiographischen Parameter, vorausgesetzt, die Ergebnisse können in einer prospektiven Studie bestätigt werden.

Anschrift des Verfassers

Herr Dr. med. Jochen Havliza, Abteilung für Klinische Chemie und Zentrallabor, Klinikum Links der Weser, Senator-Weßling-Str. 1, D-28277 Bremen, E-Mail: Jochen.Havliza@web.de

Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von D-Dimer-, TAT- und Prothrombinfragment F 1+2-Bestimmungen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin, aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM), Universitätsklinikum Leipzig.

Stefanie Hübner, Leipzig

Zur klinisch orientierenden Diagnostik und zur Verlaufskontrolle bei Gerinnungsstörungen werden im Klinikalltag häufig labormedizinische Profile zur Beurteilung der Gerinnungsaktivierung eingesetzt. Eine Bestimmung mehrerer Parameter wird vor allem dann durchgeführt, wenn aufgrund eines einzigen Aktivierungsmarkers keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Gerinnungsaktivierung möglich ist. Mit der vorliegenden Arbeit soll erstens die Frage beantwortet werden, ob die quantitative simultane Bestimmung mehrerer Aktivierungsmarker der Gerinnung (D-Dimere, Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT) und Prothrombinfragment F 1+2 (F 1+2)) additive Informationen gegenüber der Bestimmung eines einzelnen Markers liefert oder ob es sich

lediglich um eine redundante und unökonomische Diagnostik handelt. Als zweites soll mit dieser Arbeit untersucht werden, wie aussagekräftig diese Aktivierungsmarker zur Überprüfung der Gerinnungsaktivierung bei Schwangeren, nach operativen Eingriffen, bei Patienten mit malignen Tumoren, bei Patienten ohne thrombembolisches Ereignis und ohne Hinweis auf eine Gerinnungsaktivierung und bei Patienten unter (oralen) Antikoagulantien sind. Durchgeführt wurde die Arbeit in einem retrospektiven Design mit einer Erfassung sämtlicher angeforderter Aktivierungsmarker der Gerinnung im Zentrallabor des Universitätsklinikums Leipzig im Zeitraum von November 2000 bis März 2001 und einer Auswertung der Patientenakten. Wir folgern aus diesen Untersu-

chungen, dass die Bestimmung der Aktivierungsmarker nur unter Berücksichtigung der Begleitdiagnosen des Patienten sinnvoll ist. Nur bei einzelnen klinischen Diagnosen ist ein ausgewählter Aktivierungsmarker den übrigen Aktivierungsmarkern in seiner Aussagekraft signifikant überlegen. So sollte zum Ausschluss eines thrombembolischen Ereignisses in der Schwangerschaft, unter oraler Antikoagulation und unter Heparintherapie TAT bestimmt werden. Eine generelle Parallelbestimmung der Aktivierungsmarker ist weder medizinisch noch wirtschaftlich sinnvoll. Da nur die

D-Dimer-Bestimmung als Notfallbestimmung verfügbar ist, wäre ein notfalltauglicher Test für die Bestimmung des Thrombin-Antithrombin-III (TAT) zum Monitoring der Antikoagulation und der Thrombophilie in der Schwangerschaft wünschenswert.

Anschrift der Verfasserin

Dr. med. Stefanie Hüfner, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM), Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstr. 27, D-04103 Leipzig

Der Nachweis des Zytomegalievirus in Leukozyten des peripheren Blutes organtransplantierte Patienten mit Hilfe der in-situ reverse Transkriptase Polymerasekettenreaktion

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin, aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM), Universitätsklinikum Leipzig.

Susanne Bosse, Leipzig

Der Langzeiterfolg der allogenen Organtransplantation ist wesentlich von dem effizienten Einsatz einer immunsuppressiven Therapie abhängig. Trotz der Entwicklung neuer Immunsuppressiva, wie zB der Gruppe der TOR2 Inhibitoren bleibt die hohe Infektionsgefahr infolge der Immunsuppression neben dem Risiko für Neoplasien eine ständige Bedrohung der transplantierten Patienten. Eine herausragende Rolle nimmt hier die Infektion mit dem Zytomegalievirus (CMV) ein. Klinisch manifeste CMV Infektionen sind mit schweren Abstoßungsreaktionen des Transplantats und mit einer frühen Mortalität der Patienten verbunden. Mehr als 50% der leber-, herz-, oder nieren-transplantierten Patienten entwickeln eine symptomatische CMV Infektion bereits während der ersten drei Monate nach Transplantation. Die Infektion ereignet sich vorwiegend

durch die Transfusion von Blut oder Blutprodukten, sowie durch das Spender-Organ selbst. Durch die Immunsuppression kann jedoch auch eine vorbestehende, aber klinisch noch inapparente CMV Infektion manifest werden. In einigen Transplantationszentren wird daher präventiv eine antivirale Therapie zusätzlich zur Immunsuppression durchgeführt. Eine allgemeine antivirale Prophylaxe ist jedoch in ihrem klinischen Nutzen umstritten, sie ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden und zudem sehr teuer. Es besteht daher ein dringender Bedarf für möglichst hochsensitive und spezifische Methoden zur frühzeitigen Diagnostik einer CMV-Infektion, um rechtzeitig eine gezielte Therapie einzuleiten.

Frau Susanne Bosse hat sich in ihrer Dissertation nun die Aufgabe gestellt, einen klinisch anwendbaren molekulardiagnostischen

Test für CMV mit Hilfe eines in-situ RT-PCR Verfahrens in Leukozyten zu entwickeln und in einer klinischen Untersuchung an transplantierten Patienten zu validieren. Sie hat hierzu die direkte in-situ RT-PCR und die DNA-PCR neu etabliert und die Effizienz der Diagnostik mit etablierten Verfahren (pp65 Antigennachweis, Serologie) überprüft. Es gelang Frau Bosse die molekulardiagnostischen Assaybedingungen so zu optimieren, dass es ihr möglich war, die reverse Transkription und PCR nur in einem Schritt durchzuführen. Dies reduzierte erheblich die Gefahr einer laborseitigen Kontamination und konnte insgesamt den sonst erheblichen methodischen Arbeitsaufwand senken. In sorgfältig gewonnenen Blutproben zum Verlauf von 20 transplantierten Patienten konnte Frau Bosse klar zeigen, dass die Sensitivität, die Spezifität und der positive prädikative Wert der nested PCR für virale DNA und für mRNA vergleichbar war, allerdings finden sich Unterschiede zu dem direkten Nachweis des viralen Antigens pp65. Der negative prädikative Wert der nested PCR lag gegenüber dem immunologischen pp65 Nachweis nur bei 54%, dem gegenüber steht eine sehr hohe Sensitivität. Frau Bosse konnte in ihren Untersuchungen schlüssig zeigen, dass durch die nested RT-PCR besser als mit anderen von ihr getesteten Methoden zwischen einer latenten und akuten CMV-Infektion unterschieden werden kann. Die Ergebnisse ihrer Arbeit haben durch eine Publikation in einem angesehenen Journal der Transplantati-

onsmedizin eine besondere Würdigung erfahren (Lassner D, Bosse S et al. Transplant Int 366-371, 2000).

Die von Frau Bosse vorgelegte Dissertation ist sorgfältig gestaltet. Die Einleitung führt zielgerichtet auf das Thema hin. Die komplexen molekulardiagnostischen Untersuchungen sind nachvollziehbar beschrieben und die Patienten sehr gut charakterisiert. Die Ergebnisse werden klar strukturiert und im Detail angemessen präsentiert. Die Diskussion der Ergebnisse zeigt, dass Frau Bosse das von ihr selbständig bearbeitete Gebiet überblickt und kritisch zu würdigen weiß.

Aufgrund der komplexen molekularbiologischen Untersuchungen, der besonderen klinischen

Relevanz der Ergebnisse für die Transplantationsmedizin, sowie auf Grundlage der wissenschaftlichen Publikation fällt es mir leicht, der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig zu empfehlen, die von Frau Susanne Bosse vorgelegte Dissertation anzunehmen und mit dem Prädikat

Anschrift des Verfassers

Dr. med. Susanne Bosse, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM), Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstr. 27, D-04103 Leipzig

Kongressbericht

Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, 15. – 16. Juni 2007

Das diesjährige, fünfzehnte, Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern fand am 15./16. Juni 2007 unter der wissenschaftlichen Leitung und Organisation von Herrn Dr. K. Fritz, Güstrow, Herrn Dr. J. Muche, Cottbus, sowie Herrn Dr. K.-G. Heinze, Berlin, in Teltow statt; die LÄK Brandenburg vergab 9 Fortbildungspunkte.

Frau Dr. rer. nat. Annelie Siegemund, Labor Dr. Reising-Ackermann & Partner, 04289 Leipzig, behandelte in Ihrem Vortrag „**Endogenes Thrombinpotential: Ein wichtiger Parameter der Gerinnungsdiagnostik?**“, die sich aktuell abzeichnenden diagnostischen Möglichkeiten, welche sich aus der Messung der Thrombingenerierung (TG) ergeben. Die Basis hierfür wurde schon 1993 durch die Arbeitsgruppe um H. C. Hemker gelegt, wobei als TG im klassischen Sinn die Aufnahme der Thrombinbildungskurve nach Zugabe eines langsam reagierenden thrombinspezifischen Substrates beschreibt. Während Routineparameter wie Quick und aPTT nur einen Ausschnitt aus der Gerinnungskaskade messen (ca. 2% des gebildeten Thrombins), erfasst die TG als globaler Parameter den gesamten Thrombinbildungsprozess. Als kritische Größen, welche die Durchführung und Interpretation der TG beeinflussen, sind vor allem die tissue factor Konzentrationen, die Herkunft der Phospholipide, die Verwendung von Plättchenreichem oder Plättchen-armem Plasma sowie generell die fehlende Standardisierung auch der Auswertung zu nennen. Wenngleich viele hämostaseologische Fragestellungen (Thrombophilie, Hämophilie, Therapiemöglichkeiten) durch die TG besser beantwortet werden können, ist der unkritische Einsatz dieser Metho-

de in der Routine noch fragwürdig; die klinische Evaluierung steht noch aus.

Die Messung der TG hat das Potential, sich zu einer universellen Methode im Gerinnungslabor zu entwickeln und die Gerinnungsdiagnostik zu revolutionieren: aber noch nicht 2007.

Herr Prof. Dr. med. Volker Kiefel, Abteilung für Transfusionsmedizin, Universität Rostock, 18057 Rostock, widmete seinen Vortrag dem „**Nachweis von thrombozytären Antikörpern und der Behandlung von Immuthrombopenien**“. Die schon seit Jahren etablierte Bestimmung der zugrunde liegenden Autoantikörper erlaubt die Sicherung der Diagnose. Als Problem erweist sich der Umstand, dass im Serum häufig keine freien Antikörper nachweisbar sind; auf der anderen Seite finden sich in der Immunfluoreszenzdarstellung oft auch kreuzreagierende HLA-Klasse 1-Antikörper, die eben keine Thrombopenie hervorrufen. Spezifische Antikörper sind meist gegen die Glykoproteine IIb/IIIa (Fibrinogenrezeptor) sowie Glykoprotein Ib/IX/V (von Willebrand Rezeptor) gerichtet. Die therapeutischen Optionen können grob in „erprobte“ und eher „experimentelle“ eingeteilt werden. Zu ersteren gehört die Gabe von Corticosteroiden, hochdosiertes i. v. IgG, bei Rh-D-positiven Patienten die Gabe von Rhesus Anti-D, ggfls. andere Immunsuppressiva; bei Nichtansprechen kann evtl. die Splenektomie erwogen werden. Das führt dann in den Bereich der experimentellen Ansätze die durch Anti-CD20-Aktivität eine B-Zelldepletion hervorrufen (Rituximab®) oder auch Thrombopetin-Rezeptor-Antagonisten wie AMG 531.

Thrombozytäre Alloantigene, in Analogie zu Erythrozytenantigenen, können die Bildung von Allo-Antikörpern auslösen, z. B. die fetale, neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT); hierbei spielen Antikörper gegen HPA-1a und HPA-5b die prominente Rolle. Die Gabe von mütterlichen Thrombozyten oder als kompatibel getestete Fremd-Thrombozyten ist als A-kuttherapie geeignet; die Gabe von i. v. IgG ab der 20. Schwangerschaftswoche bei der Mutter (mit oder ohne Steroide) sowie ggfls. Sectio sind als vorbeugende Maßnahmen zu werten. Weitere Immunthrombozytopenien wie die medikamenteninduzierte Form vom Chinin-Typ, die posttransfusionelle Purpura, die passive alloimmune Thrombopenie direkt nach Plasmagabe durch präformierte Antikörper im Spenderplasma, ergänzten den Vortrag. Die heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ 2 stellt immer noch ein Gebiet der Immunthrombozytopenien mit hohem Gefährdungspotential dar, das umgehendes therapeutisches (Absetzen der Heparine und alternative Antikoagulation) sowie diagnostisches Handeln erfordert. Die differentialdiagnostische Abgrenzung der Immunthrombozytopenien von anderen Ursachen einer Thrombozytopenie (erhöhter Verbrauch, angeborene Störungen u. a.) konnte nur am Rande erfolgen. Artefakte wie das Satellitenphänomen oder die EDTA-induzierte Pseudothrombopenie müssen erkannt werden, um überflüssige, teure oder gar gefährliche invasive diagnostische Maßnahmen zu vermeiden.

Herr Professor A. Salama, Universitätsklinikum-Charité, Institut für Transfusionsmedizin, 13353 Berlin, stellte Vorgehensweisen bei der **„Differentialdiagnose und Behandlung der Immunhämolyse“** vor. Die Immunhämolyse ist im Regelfall eine benigne Erkrankung, die erst durch unzureichende Kenntnis der Diagnostiker und/oder Therapeuten zur Gefährdung des Patienten mit potentiell fatalem Ausgang führt. Dieses sei vor allem auch in Bezug auf neue therapeutische Maßnahmen (z. B. den CD-20-Antagonisten Rituximab) zu bedenken, die aufgrund noch unzulänglicher Datenlage nicht genau bzgl. seiner Nutzen-

/Risiko-Ratio bei diesen Erkrankungen einzuschätzen seien. Die Therapie darf auf keinen Fall gefährlicher sein als die Erkrankung selbst!

Generell sind die autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA) in der Zwischenzeit gut charakterisierte Erkrankungen, die durch die Bildung von Autoantikörpern gegen Erythrozytenantigene entstehen können. Bei AIHA vom Wärmetyp sind Cortikosteroide relativ schnell wirksam; langfristig werden jedoch häufig Kombinationen nötig, welche dann Azathioprin oder Mycophenolatmofetil enthalten; oftmals ist jedoch auch Cyclophosphamid nicht zu vermeiden. Die höchstdosierte i. v. IgG-Gabe ist ebenso wie die Gabe von Rituximab eher als Reserve zu sehen. Der Plasmatausch oder die Immunadsorption werden praktisch nicht mehr eingesetzt und auch die Splenektomie kommt nicht zum Tragen. Trotzdem kam der eindringliche Hinweis, dass die Patienten nicht an den Folgen ihrer Anämie sterben dürfen: die schnellstwirksame Therapie bei lebensbedrohlicher AIHA ist die Transfusion! Dieses gilt auch in Fällen mit serologisch „schockierend“ positiver Kreuzprobe – es kommt überwiegend zur extravasalen Hämolyse und „die Makrophagen sind satt“. Die meisten Patienten sterben an den Folgen einer unterlassenen Transfusion. Schwierig kann die Abgrenzung von medikamenten-abhängigen Antikörpern, medikamenten-induzierten Antikörpern von „echten“ AIHA werden. Wichtigste Maßnahme bei V. a. medikamentenabhängigen Antikörpern ist das Weglassen des Medikaments, ggfls. Dialyse bis hin zur Austauschtransfusion; die Reexposition ist unbedingt zu vermeiden. Bei AIHA vom Kältetyp ist Wärme die vordringliche therapeutische Maßnahme; bei Bedarf Transfusionen mit vorgewärmten Präparaten oder, da hier andere Therapien nur unzulänglich wirken, selten indiziert dann die Gabe von Rituximab. Verschiedene Formen, wie die Donath-Landsteiner-AIHA (paroxysmale Kälthämoglobinurie), haben ein spontane Rückbildungstendenz innerhalb kürzester Zeit.

Herr Dr. B. Ivandic, Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin III, 69126 Heidelberg, gab einen Überblick hinsichtlich „**labor-diagnostischer Möglichkeiten zum Nachweis von angeborenen und erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen**“. Neben der klassischen Differentialdiagnostik hämorrhagischer Diathesen steht heute zunehmend die Diagnostik einer Plättchenhyperreaktivität und ihre Beeinflussbarkeit im Mittelpunkt. Traditionell ist die optische Aggregometrie nach Born etabliert (seit ca. 1962). Die Bestimmung der in vivo Blutungszeit in allen ihren Variationen ist ebenfalls nur ein unzulängliches Werkzeug. Neuerdings erfährt die Thrombelastografie mit Einsatz des Rotem-Analysators eine Renaissance und bei entsprechender apparativer Ausstattung ist auch die Flowcytometrie mit Quantifizierung der entsprechenden Aktivierungsparameter ein gutes Werkzeug. Die Quantifizierung von Parametern wie β -Thromboglobulin oder auch des Plättchenfaktors IV im Plasma ist aufgrund der äußerst kritischen Präanalytik eher als nicht routinefähig einzustufen. Generell muss man

diesen Verfahren eine schlechte Standardisierung, oft komplizierte und an spezielle Ausstattung gekoppelte Durchführung sowie schlechte Präzision bescheinigen. Einige neuere Entwicklungen wie z. B. das Verify Now (Ultegra), Platelet-works (Helena), Impact Analyzer (Diamed), PFA-100 (Dade-Behring), Hemo-Status (Medtronic) werden Verbesserungen ergeben, wobei in der Regel nicht alle Aspekte der Plättchenfunktion wie Aktivierung bei hohen oder niedrigen Scherkräften geprüft werden können. Ausführlicher wurde die Impedanz-Aggregometrie vorgestellt und beispielhaft das Thema der Aspirin- sowie Clopidogrelresistenz behandelt, wo mit Hilfe der Impedanz-Aggregometrie sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Resistenzen erkannt werden können.

Entgegen der vorgesehenen Vortragsreihenfolge eröffnete Herr Dr. Heinze den Samstag mit der Verabschiedung von Herrn Dr. Muche, der sich aus Altersgründen aus dem Organisatorenteam zurückziehen würde; seine Nachfolge wird Herr PD Dr. Bühling antreten.



Herr Prof. Dr. H. Schmidt-Gayk, Labor Limbach & Partner, 69126 Heidelberg, ging mit seinen Ausführungen zu „**Calcium, Fluor, Jod, Vitamine & Co: Rolle der Labordiagnostik in der Prävention von Mangelerkrankungen**“ auf den wichtigen Beitrag des Labors im Bereich der individuellen Risikoabschätzung ein. Beim Knochenstoffwechsel wurde hier der überaus positive Wert einer transdermalen Applikation mit niedrig dosiertem Östrogen (bspw. Pflaster mit 25 µg Östradiolabgabe pro Tag) beschrieben. Im Gegensatz zu hochdosierten oralen Präparationen, wo vermehrt Herzinfarkte, Schlaganfälle, Lungenembolien und Brustkrebs auftraten, ist hierbei kein erhöhtes Thromboserisiko und wahrscheinlich auch kein erhöhtes Brustkrebsrisiko nachweisbar. Das grobe Fazit lautete: Durch etwas zu wenig Vitamin D im (bspw. im Winter) trifft etwas zuviel Parathormon auf ein durch zu wenig Östradiol gefährdetes Skelett, was einen allmählich zunehmenden Hyperparathyreoidismus fördert. Orale Östradiol- und Progesteron-Präparate (und somit der Weg über die Leber) sind zu vermeiden; hierfür stehen transdermale Systeme zur Verfügung. Der Wert von Selen beim Prostata-Ca und die diagnostischen Möglichkeiten mit der PSA wurden diskutiert, wobei erniedrigte Selenspiegel mit einem erhöhten Prostata-Ca-Risiko vergesellschaftet sind. Auch beim Jod zählt die Bundesrepublik als Mangelgebiet. Die Jodausscheidung liegt praktisch in ganz Deutschland unter dem von der WHO geforderten Minimum von 150 µg/g Kreatinin pro Tag. Zur Kropfprävention sind generell ca. 100 – 200 µg Jod pro Tag zusätzlich zuzuführen. Die Überwachung der Schilddrüsenfunktion mittels des TSH hilft, abweichende Werte frühzeitig zu erkennen und therapeutisch zu korrigieren. Kurz ging Herr Prof. Schmidt-Gayk noch auf die effektive Kariesprophylaxe durch Fluor, die erhöhte Natriumausscheidung als Risikoparameter für Herz-, Kreislauferkrankungen (anzustrebender Wert ca. 3 – 6 g Natrium im Urin pro Tag) sowie die Rolle der E6/E7-mRNA-Bestimmung des HPV beim Cervix-Karzinom ein.

Herr Prof. Dr. M. Nauck, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, 17487 Greifswald, konnte nun praktisch nahtlos mit seinem Vortrag „**Homocystein – ist sein Platz im Spektrum anderer Arteriosklerosemarker gesichert?**“ anknüpfen, da in der Großzahl der Fälle mit Hyperhomocysteinämie die Mangelversorgung mit den Vitaminen B12, B6 und/oder Folsäure ursächlich ist. Nach einer kurzen Darstellung der wichtigsten Stoffwechselwege und ihrer Abhängigkeit von den zuvor genannten Vitaminen wurde der Wert des Homocysteins (HCY) im Rahmen der Prädiktion für einige weit verbreitet Krankheiten wie der koronaren Herzkrankheit (KHK) oder dem ischämischen Schlaganfall erläutert. Bis zu diesem Zeitpunkt erschien es nur folgerichtig, HCY als Risikofaktor für thromboembolische Erkrankungen überwiegend im arteriellen System zu begreifen. Umso enttäuschender war dann die Darstellung verschiedener Folgestudien (FACIT, VISP, HOPE-2, NORVIT) aus denen sich kein positiver Effekt durch die Reduktion der HCY-Werte ableiten ließ; vielmehr war teilweise sogar eine erhöhte Sterblichkeit in der mit Vitaminen behandelten Studienpopulation zu verzeichnen. Fazit: HCY besitzt zwar eine hohe Wertigkeit als *Risikoindikator*, ist aber kein *Risikomarker*, der generell aktiv behandelt werden sollte. In der Diskussion wurde dieser Punkt jedoch bezweifelt bzw. relativiert, da viele Studien bzgl. der HCY-Senkung im Rahmen der Sekundärprävention bzw. an relativ alten Patientengruppen durchgeführt wurden. Bei diesen sei das Gefäßsystem schon stark geschädigt, so dass sich der positive Einfluss gesenkter HCY-Werte nicht mehr manifestieren kann. Abschließend wurde noch die vor allem im niedergelassenen Arztbereich kritische Präanalytik beim HCY hingewiesen. Die Abnahme von EDTA-Blut, gekühlt und innerhalb von 30 Minuten zentrifugiert sei das zu bevorzugende *procedere*, um den artefiziellen Anstieg des HCY im Plasma, das einen echten metabolischen Prozess des Erythrozyten (Bildung von HCY aus Adenosylmethionin) und nicht eine reine Diffusion aus dem Erythrozy-

ten ins Plasma darstellt, zu vermeiden. Im separierten Plasma ist HCY auch bei Raumtemperatur über viele Tage stabil.

Herr Dr. B. Köppen, Landesamt für Mess- und Eichwesen Berlin- Brandenburg, Arbeitsgruppe 2.2, sowie Herr Dr. Niederau, Laborpraxis in 44147 Dortmund, stellten gemeinsam einige **wichtige Punkte der neuen RiliBÄK**, vornehmlich des Teils B vor. Herr Dr. Köppen wies in seinem Part: „**Die neuen RiliBÄK – Vorstellung aus der Sicht der Eichbehörden**“ darauf hin, dass ein wesentlichen Aspekt der neuen RiliBÄK ihr Anspruch darstellt, durch Ausweitung der Regelungen das bisher nur eng gefasste statistische Kontrollprobensystem zu einem echten Qualitätsmanagement incl. Präanalytik zu ergänzen; darüber hinaus unterliegen nun alle quantitativen Untersuchungen der internen Qualitätssicherung. Der Serienbegriff ist zugunsten der Regelung fallen gelassen worden, dass mit Ausnahme von Analysen mit niedriger Frequenz, in 24 Stdn. zwei Kontrollen zu erfolgen haben; die erste nach dem Start, die zweite spätestens nach 16 Stdn. Laborseitig wird nach zweimaligem Überschreiten der Fehlergrenzen eine Meldung an die Bundesoberbehörde notwendig, wenn die Ursachen nicht in der Verantwortung des Labors liegen.

Erwähnt wurden auch die Ausnahmeregelungen des POCT mit unit-use Reagenzien und entsprechenden Messgeräten, die generell keiner Ringversuchspflicht in Arztpraxen und bei medizinischen Diensten ohne Zentrallabor unterliegen. Herr Dr. Niederau kommentierte zunächst den Titel seines Vortrags: „**Die neuen RiliBÄK 2007 – die Büchse der Pandora?**“. Nach der griechischen Mythologie brach nach dem Öffnen der Büchse der Pandora alles Schlechte über die Welt herein – würde das beim Inkrafttreten der neuen RiliBÄK auch so sein? Zur Beantwortung der Frage stellte er einige wesentliche Schwachpunkte der alten RiliBÄK zusammen. Eine Arbeitsgruppe bei der Bundesärztekammer hatte zum Ziel, mit den Erfahrungen von sechs Jahren alter RiliBÄK, deren Ungereimtheiten, Ärgernis-

se und Unzulänglichkeiten zu bearbeiten, um die berechtigten Ansprüche der Patienten an die Qualität von Laboruntersuchungen bei gleichzeitiger Berücksichtigung der praktischen Umsetzbarkeit und der finanziellen Angemessenheit zu erfüllen. Der Dokumentationsaufwand wird für einige Labors steigen und auch finanzieller Mehraufwand wird nicht zu vermeiden sein. Die neuen RiliBÄK stellen jedoch nach übereinstimmender Meinung der Mitglieder der Arbeitsgruppe der Bundesärztekammer die im Vergleich mit einer Zwangsakkreditierung nach DIN EN ISO 15189 zu bevorzugende Alternative dar. Fazit: Die neuen RiliBÄK werden sicher nicht die Büchse der Pandora sein, „alles Schlechte über die Welt“ zu bringen; vielmehr liegt hier eine Chance, den anerkannt hohen Qualitätsstandard deutscher medizinischer Laboratorien noch weiter zu steigern.

Herr Dr. Ostapowicz, forderte im letzten Vortrag dieser Veranstaltung „**Dialog Klinik ↔ Labor, Befundung durch das Labor?**“, noch einmal die Aufmerksamkeit des Publikums. Die Laboratoriumsmedizin spielt in vielen Bereichen der Medizin eine immer größere Rolle, und es existiert kaum eine klinische Leitlinie, die nicht Laborbefunde als Entscheidungshilfe beinhaltet. Der klinisch tätige Arzt mit immer komplexeren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten kann die immer differenziertere Laboranalytik in ihrer Tiefe nicht mehr sinnvoll einsetzen. Andererseits kann eine echte Befundung durch den Laborarzt oftmals gar nicht erfolgen, da ihm viele klinische sowie anamnestische Daten sowie auch das spezielle Wissen der klinischen Relevanz seiner Ergebnisse im immer komplexer werdenden Kontext fehlt. Es sollte möglichst viel vom theoretischen Wissen der Labormedizin beim Empfänger ankommen, damit der Kliniker im konkreten Behandlungsfall davon Nutzen ziehen kann. Beim Klinker besteht oftmals die Gefahr, ohne genaue Kenntnis der Methodik, der Referenzwertangaben, der cut-offs, der Dynamik der Werte bei verschiedenen Erkrankungen und Verläufen, die Aussagekraft der labormedizinischen Be-

funde zu unter- oder überschätzen. Das generelle Problem beim Dialog „Klinik mit Labor“ resultiert zum großen Teil aus den Sparzwängen der Medizin. Es fehlt das, was zum Dialog zwingend notwendig ist: Zeit! Leider hat die Entwicklung geeigneter EDV-Systeme, welche Teile dieser Informationsdefizite ausgleichen könnten, da bspw. Arbeitsdiagnosen, Angaben zum Patienten, Medikation, Störfaktoren etc. stark zeitsparend übermittelt werden könnten, nicht mit den wachsenden Anforderungen Schritt gehalten. Der Übergang des „MTLA-Systems“ zum echten „Laborarzt-System“ ist ausgeblieben. Wir brauchen geeignete Arbeitsmittel, den immer schwieriger aber auch immer wichtiger werdenden fachlichen Dialog zwischen Klinik und Labor zu optimieren.

In einem kurzen Schlusswort dankte Herr Dr. *Heinze* im Namen der wissenschaftlichen Leiter der Veranstaltung den Gästen für ihr Interesse, den Vortragenden für ihre Mühe und nicht zuletzt auch den Sponsoren, BD Preanalytical Systems- und hier allen voran Frau *Rothermel*, die in gewohnter Manier den reibungslosen Ablauf der Veranstaltung garantiert hatte, sowie Roche Diagnostics und Siemens Medical Solutions Diagnostics für ihre Unterstützung.

Anschrift des Verfassers:

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



Nachruf

Prof. Dr. med. Dr. hc. *Heinrich E. Schmidt-Gayk*

Heinz Juergen Roth, Heidelberg



Prof. Dr. med. Dr. hc. *Heinrich E. Schmidt-Gayk* wurde am 9. Juli 1944 in Bremervörde, Niedersachsen geboren. Nach Ablegen der Hochschulreife in Stade studierte er in Erlangen und Marburg Medizin. Es folgten 1968 Staatsexamen und Promotion mit anschließender Medizinalassistentenzeit und Approbation als Arzt 1970. Bis 1973 arbeitete er als wissenschaftlicher Assistent am Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg um anschließend seine Ausbildung zum Facharzt

für Laboratoriumsmedizin an den verschiedenen Abteilungen der Universität Heidelberg abzuleisten u.a. bei Prof. *Seidel* am Klinisch-Chemischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik. Bereits ein Jahr nach seiner Facharzt-Anerkennung habilitierte er sich 1978 im Fach Laboratoriumsmedizin und übernahm die Leitung des Klinisch-Chemischen Laboratoriums, 1979 die Leitung des klinischen Laboratoriums der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg. 1985 wurde er zum „außerplanmäßigen Professor“ ernannt.

Nach seiner Niederlassung im Jahre 1987 als Leiter der Abteilung für Endokrinologie und Onkologie des Labors Dr. Limbach und Kollegen blieb er der Wissenschaft und der Universität Heidelberg eng verbunden. Zahlreiche Doktoranden der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg wurden von ihm geleitet und begleitet und sind heute in angesehenen Positionen tätig. Die Verleihung der Ehrendoktorwürde der Semmelweis Universität Budapest in 2006 würdigt seine hohe wissenschaftliche Kompetenz.

Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt, der Calcium-Knochenstoffwechsel, verknüpfte Basis-Forschung mit praktischer Umsetzung der gewonnenen Erkenntnisse zum Wohle des Patienten. Die von ihm vorangetriebene Entwicklung immunologischer Methoden zur sicheren Erkennung okkultur Blutungen hat die Vorsorgediagnostik des Kolorektalen Karzinoms entscheidend beeinflusst. Mehr als 200 Publikationen, Herausgeber der Buchreihe „Calcium Regulating Hormones“, Co-Autorenschaft bei 20 Fachbüchern, Herausgeber der Zeitschrift „Clinical Laboratory“, Mitglied im Editorial Board der Zeitschrift „Clinical Nephrology“

spiegeln seine wissenschaftliche Reputation wider.

Durch seine wissenschaftliche und fachliche Arbeit beeinflusste er in besonderem Maße die tägliche Arbeit im Labor Dr. Limbach und Kollegen, wohin ihm einige Mitarbeiter aus den Laboratorien der Universität Heidelberg gefolgt sind.

Herr Prof. *Schmidt-Gayk* verstarb am 18.09.2007 nach kurzer, schwerer Krankheit.

Er hatte für alle Mitarbeiter stets ein offenes Ohr. Seine Freundlichkeit und sein Interesse an den Menschen, die mit ihm und für ihn arbeiteten, wird uns immer in Erinnerung bleiben.

Prof. Dr. Heinz Juergen Roth, Limbach Laboratory, Dept. of Endocrinology/Oncology, Im Breitspiel 15, D-69126 Heidelberg.

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>

Positionen

Preisausschreibung

Ivar-Trautschold-Nachwuchs-Förderpreis für Klinische Chemie und Pathobiochemie

Die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. schreibt für Nachwuchswissenschaftler, die hervorragende Arbeiten auf dem Gebiet der Klinischen Chemie und Pathobiochemie erbracht haben, den

Ivar-Trautschold-Nachwuchs-Förderpreis

aus.

Der Preis ist mit 5000 EUR dotiert. Eine Teilung ist nicht möglich. Es können sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bis zur Vollendung des 36. Lebensjahres bewerben. Einzureichen sind publizierte bzw. zur Publikation angenommene wissenschaftliche Arbeiten, die zum Zeitpunkt der Bewerbung nicht älter als zwei Jahre sein dürfen. Die Arbeiten sind zusammen mit einer Kurzdarstellung des beruflichen Werdeganges bis zum **01.03.2008** an Herrn Prof. Dr. Ingolf Schimke, Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. einzureichen.

Der Preis wird anlässlich des "Staudinger Symposiums" vom 15.6. – 17.6.2008 in Kloster Banz verliehen. Zur Teilnahme an diesem Symposium ergehen über die Gesellschaft gesonderte Einladungen.

Prof. Dr. Ingolf Schimke
Charité – Universitätsmedizin Berlin (CCM)
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Kardiologie, Angiologie
Charité Platz 1
10117 Berlin

Tagungs- und Kursankündigungen

Hj. Staudinger Symposium Kloster Banz, 15. bis 17. Juni 2008

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

wir möchten Sie zum Hj. Staudinger Symposium der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. einladen. Auf dieser Konferenz, die im Kloster Banz stattfindet, sollen die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der DGKL e.V. ihre aktuellen Forschungsergebnisse in der Klinischen Chemie und Pathobiochemie vorstellen. Während der Tagung wird durch die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. der „Ivar-Trautschold-Nachwuchs-Förderpreis für Klinische Chemie und Pathobiochemie“ verliehen.

Wie bei den vorangegangenen Staudinger-Symposien wird das wissenschaftliche Programm wieder aus den Vorschlägen der Teilnehmer erstellt, wobei die gesamte Breite des Fachgebietes berücksichtigt werden soll. Wegen des zeitlichen Rahmens muss die Zahl der Vorträge auf etwa 25 begrenzt bleiben. Deshalb wird gegebenenfalls eine Auswahl der geeignetsten Beiträge vorgenommen. Wir möchten Sie nun bitten, uns bis 01.März 2008 die vortragenden Mitarbeiter(innen) aus Ihrem Institut zu benennen und diese bitten, uns einen Abstract des Beitrages zuzusenden.

Wir würden uns freuen, wenn Sie und Ihre Mitarbeiter(innen) an der Tagung teilnehmen könnten. Nach Zusammenstellung des Programms werden wir Sie und die ausgewählten Vortragenden über weitere Details informieren.

Wir freuen uns auf anregende Diskussionen im Kloster Banz und verbleiben

mit herzlichen Grüßen

Ihre



Prof. Dr. Ingolf Schimke



Prof. Dr. Erwin Schleicher

Prof. Dr. Ingolf Schimke
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie (CCM)
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charité Platz 1
10117 Berlin
Fax: 030 450 7513011
E-Mail: ingolf.schimke@charite.de

Anmeldung zum Hj. Staudinger-Symposium
15. –17.06.2008 in Kloster Banz
(Bitte bis 1. März 2008 zurücksenden)

Am Hj. Staudinger Symposium 2008 nehme ich teil
 nicht teil

Als Redner schlage ich vor:

.....
.....

Vorgeschlagene Vortragsthemen (ca. 15 min.):

.....
.....
.....
.....

Absender:

Ort, Datum

Unterschrift

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.