

Inhaltsverzeichnis

Dr. Sigi-Ziering Gedächtnispreis – Zusammenfassung der mit dem Preis ausgezeichneten wissenschaftlichen Arbeit.

Ilya A Vinnikov, Thati Madhusudhan, Stefanie Herzog, Muhammed Kashif, Martin Zeier, Erwin Blessing, Jun Oh, Bruce Gerlitz, David T Berg, Brian W Grinnell, Triantafyllos Chavakis, Charles T Esmon, Hartmut Weiler, Angelika Bierhaus, Peter P Nawroth & Berend Isermann, Heidelberg

Das endotheliale Thrombomodulin-Protein C System schützt vor diabetischer Nephropathie durch Inhibition der Apoptose in Endothelzellen und Podozyten 129



Aus der Arbeit der Gesellschaft

Protokoll der Mitgliederversammlung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL) 136

Aus dem Mitgliederkreis

Eberhard Wieland, Stuttgart

70. Geburtstag von Herrn Prof. *Kruse-Jarres* 144

F Christian Götting, Bad Oeynhausen

Zur Biochemie und Pathobiochemie der humanen Xylosyltransferasen (Habilitationsschrift – Zusammenfassung) 146

Kongressbericht

R. Schreiner, Heidelberg; H. Kirchherr, Bremen; M. Vogeser, München

Das 5. LC-MS/MS Anwendertreffen, 1. Oktober 2007 149

Buchbesprechungen / CD-Besprechungen

Martin Fiedler, Leipzig

CD: Atlas des Harnsediments (Version 3.0) 151

Mathias Brügel, Leipzig

Kompendium Präanalytik „Fokus Patientenprobe“ (CD-ROM) 153

Nachrichten

Themenhefte „Klinische Chemie und molekulare Diagnostik“	155
--	-----

Preisausschreibung

PRIZE - BIOCHEMICAL ANALYSIS 2008	156
---	-----

Positionen	157
-------------------------	-----

Tagungs- und Kursankündigungen

Mini-Symposium - Zukunft der patientennahen Sofortdiagnostik (POCT), 10. April 2008	158
Hj. Staudinger Symposium, Kloster Banz, 15. bis 17. Juni 2008	159
5. Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), 21. bis 24. September 2008	161
6. Anwendertreffen LC-MS/MS in der Labormedizin, 24. September 2008	162



Personalia

Neue Mitglieder	163
Adressenänderungen	163
Adressenergänzungen	164
Titel- und Adressenänderungen	165
Namensänderungen	165
„Verschollene Mitglieder“	165

Veranstaltungskalender	V
-------------------------------------	---

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

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

Geschäftsstelle

Geschäftsstelle der DGKL
c/o Städt. Klinikum Karlsruhe
Moltkestr. 90
76133 Karlsruhe
e-mail: Geschaeftsstelle-DGKL@t-online.de

Ständige Kommissionen

Kommission für die Weiterbildung und Anerkennung als Klinischer Chemiker
Vorsitz Prof. Dr. I. Schimke, Berlin
Kommission für die Ausbildung
Vorsitz Prof. Dr. Dr. N.R. Katz, Gießen

Referenzinstitut für Bioanalytik

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

Wissenschaftlicher Beirat
Vorsitz

Prof. Dr. L. Siekmann, Bonn

Mitteilungen

Schriftleitung

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

DGKL im Internet:

<http://www.dgkl.de>

RfB im Internet:

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

Impressum:

Klinische Chemie - Mitteilungen

Herausgeber: Der Präsident der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V., Prof. Dr. med. K. Lackner, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz-Klinikum, Langenbeckstr. 1. D-55131 Mainz

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

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

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

Erscheinungsweise: zweimonatlich. Annoncenpreise auf Anfrage.

ISSN: 0173-6647

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

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

Im Verlauf des Gemeinsamen Kongresses der DGKL und der ÖGLMKC in Wien wurde der *Dr. Sigi-Ziering Gedächtnispreis* am 21.9.2007 an Herrn *Dr. Ilya A. Vinnikov* von der Abteilung Innere Medizin I und Klinische Chemie der Universität Heidelberg verliehen.

Der folgende Artikel ist eine Zusammenfassung der mit dem Preis ausgezeichneten wissenschaftlichen Arbeit.

Das endotheliale Thrombomodulin-Protein C System schützt vor diabetischer Nephropathie durch Inhibition der Apoptose in Endothelzellen und Podozyten

Ilya A Vinnikov^{1,9}, *Thati Madhusudhan*^{1,9}, *Stefanie Herzog*¹, *Muhammed Kashif*¹, *Martin Zeier*³, *Erwin Blessing*⁴, *Jun Oh*⁵, *Bruce Gerlitz*⁶, *David T Berg*⁶, *Brian W Grinnell*⁶, *Triantafyllos Chavakis*⁷, *Charles T Esmon*⁸, *Hartmut Weiler*², *Angelika Bierhaus*¹, *Peter P Nawroth*¹ & *Berend Isermann*¹

¹Department of Medicine I and Clinical Chemistry, University of Heidelberg, INF 410, 69120 Heidelberg, Germany. ²The Blood Research Institute, Blood Center of Wisconsin, 8727 Watertown Plank Road Milwaukee, Wisconsin 53226, USA. ³Department of Medicine I, Nephrology, University of Heidelberg, INF 162, ⁴Department of Medicine III, Cardiology, University of Heidelberg, INF 410, and ⁵Department of Pediatric Nephrology, University of Heidelberg, INF 153, 69120 Heidelberg, Germany. ⁶BioTechnology Discovery Research, Lilly Research Laboratories, Indianapolis, Indiana 46285, USA. ⁷Experimental Immunology Branch, National Cancer Institute, Building 10, Room 4B17, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA. ⁸Cardiovascular Biology Research Program, Oklahoma Medical Research Foundation, and Howard Hughes Medical Institute, 825 N.E. 13th, Room A-205, Mail Box 45, Oklahoma City, Oklahoma 73104, USA. ⁹Der Beitrag dieser Autoren war vergleichbar.

Die Entstehung und Progression diabetischer Folgeerkrankungen stellen die entscheidende Herausforderung bei der Langzeittherapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 dar. So trägt die diabetische Nephropathie entscheidend zur Morbidität und Mortalität bei Diabetikern bei und ist die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz in den westlichen Industrieländern¹. Erhöhte Plasmaspiegel von löslichem Thrombomodulin (TM) deuten auf eine endotheliale Dysfunktion

mit Verlust des membranständigen TM im Rahmen diabetischer Spätschäden hin, wurden bisher aber nur als Marker der Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus angesehen^{2,3}. Da die Thrombomodulin abhängige Protein C (PC) Aktivierung nicht nur die Gerinnung, sondern auch die Inflammation und die Apoptose reguliert⁴, stellte sich die Frage, ob der Verlust der endothelialen TM-Funktion zur Entstehung und der Progression vaskulärer diabetischer Komplikationen kausal beiträgt.

Diabetes mellitus induziert einen Funktionsverlust von Thrombomodulin

In gesunden, nicht-diabetischen Mäusen zeigt sich eine starke Expression von TM in den Kapillaren der Nierenglomeruli. Hingegen ist in diabetischen Mäusen die Expression deutlich vermindert (ca. 50% im Vergleich zu gesunden wild-typ Mäusen). Die verminderte Expression von TM in den Nierenglomeruli ist mit einer deutlich reduzierten *in vivo* PC-Aktivierung assoziiert (ca. 1/3 im Vergleich zu gesunden wild-typ Mäusen). Dies belegt, dass erhöhte Plasmaspiegel des löslichen TM *in vivo* mit einem Funktionsverlust der TM-abhängigen PC Aktivierung im Rahmen einer diabetischen Stoffwechsellaage assoziiert sind.

Aktiviertes Protein C schützt vor der diabetischen Nephropathie

Um zu testen, ob dieser Funktionsverlust der TM-abhängigen PC-Aktivierung die Pathogenese der diabetischen Nephropathie reguliert, wurden zwei komplementäre Mausmodelle verwendet. Mäuse mit einem Funktionsverlust der TM-abhängigen PC-Aktivierung (TM^{Pro/Pro} Mäuse⁵, „loss of function“) wurden mit Mäusen, die *in vivo* vermehrt PC aktivieren können (ein neu etabliertes Mausmodell, transgene APC^{high} Mäuse, „gain of function“), verglichen. APC^{high} Mäusen exprimieren leberspezifisch eine humane PC Mutante (D167F/D172K). Diese PC-Mutante kann direkt durch Thrombin aktiviert werden („hyperaktivierbar“) und ist

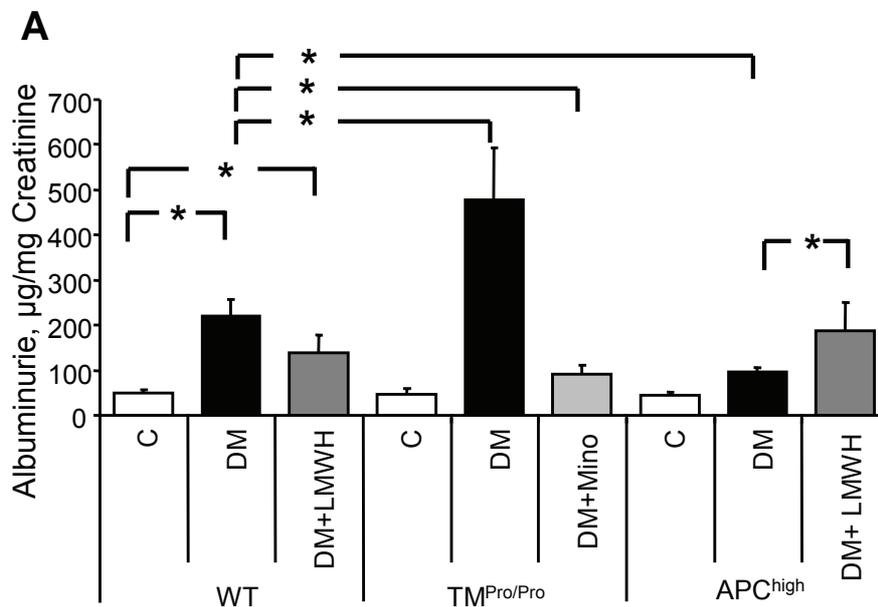


Abb. 1. Aktiviertes PC reguliert die diabetische Nephropathie:

A) Zur Quantifizierung der diabetischen Nephropathie wurde die Albuminurie bestimmt. In diabetischen wild-typ Mäusen (WT DM) ist die Albuminurie gegenüber nicht diabetischen Kontrollen (WT C) signifikant erhöht. In diabetischen Mäusen mit einer verminderten PC-Aktivierung (TM^{Pro/Pro} DM) ist die Albuminurie signifikant stärker erhöht als in diabetischen wild-typ Mäusen, wohingegen diabetische Mäuse mit erhöhter PC-Aktivierung (APC^{high} DM) geschützt sind; C: nicht diabetische Kontrollmäuse, DM: diabetische Mäuse, N≥10 pro Gruppe, *p < 0.005

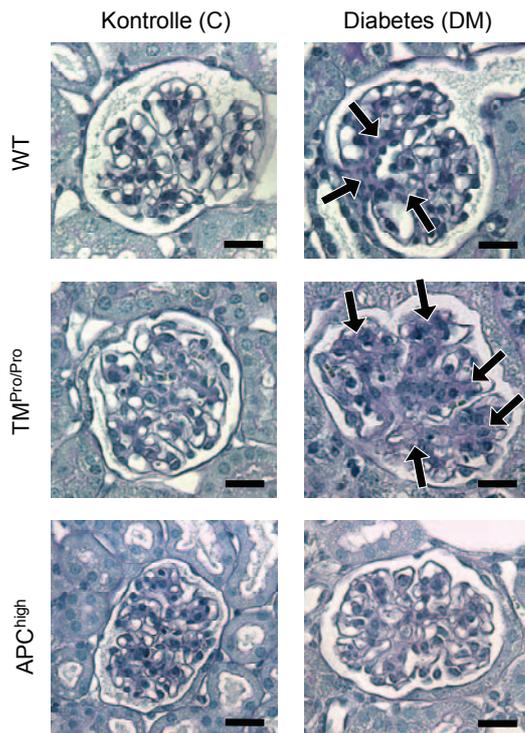


Abb. 1. Aktiviertes PC reguliert die diabetische Nephropathie:

B) PAS-Färbungen zu Quantifizierung der extrazellulären Matrixablagerung. In diabetischen wild-typ und insbesondere in diabetischen TM^{Pro/Pro} Mäusen zeigt sich eine vermehrte extrazelluläre Matrixablagerung, nicht aber in diabetischen APC^{high} Mäusen; Scale bar 15 μ m.

somit unabhängig von der endothelialen TM-Funktion. Der Plasmaspiegel von aktiviertem PC in APC^{high} Mäusen beträgt ca. 40 ng/ml. In wild-typ, TM^{Pro/Pro} und APC^{high} Mäusen wurde durch Streptozotocin eine diabetische Stoffwechsellage induziert. Die Mäuse wurden über 26 Wochen hyperglykämisch gehalten. Dabei waren die Blutzuckerwerte in den verschiedenen Mauslinien identisch.

In diabetischen TM^{Pro/Pro} Mäusen war die diabetische Nephropathie, gemessen an der Albuminurie, der Nierengröße, der extrazellulären Matrixablagerung und der glomerulären

Hypertrophie signifikant stärker ausgeprägt als in diabetischen wild-typ Kontrollmäusen (Abb. 1). In diabetischen APC^{high} Mäusen kam es hingegen zu keiner diabetischen Nephropathie. Somit schützt aktiviertes PC vor der diabetischen Nephropathie.

Aktiviertes PC ist nephroprotektiv unabhängig von den antikoagulanten Eigenschaften

Um herauszufinden, ob die nephroprotektiven Eigenschaften des aktivierten PC auf die antikoagulanten Eigenschaften zurückzuführen sind, wurden diabetische wild-typ Mäuse mit Enoxaparin (LMWH) antikoaguliert. Obwohl durch diese Antikoagulation die TAT- und D-Dimer-Plasmaspiegel sowie die renale Fibrinablagerung vollständig normalisiert wurde, ließ sich keine Nephroprotektion erzielen. Somit ist eine effektive Antikoagulation für die Nephroprotektion nicht ausreichend.

Um zu zeigen, dass die Antikoagulation in diabetischen APC^{high} Mäusen nicht ausreichend für eine Nephroprotektion ist, haben wir diabetischen APC^{high} Mäusen mit LMWH behandelt. Die Antikoagulation diabetischer APC^{high} Mäusen verhinderte die Thrombin-abhängige Aktivierung der PC-Mutante (niedrige Plasmawerte von aktiviertem PC, 2,2 ng/ml), ohne dass es zu einer vermehrten Gerinnungsaktivierung kommt (niedrige Plasmawerte von TAT und D-Dimere). Trotz einer effizienten Antikoagulation waren diese diabetischen APC^{high} Mäuse nicht mehr vor einer Nephropathie geschützt. Sowohl die Albuminurie als auch die morphologischen Indizes glichen denen von diabetischen wild-typ Mäusen und waren signifikant höher als in diabetischen APC^{high} Mäusen ohne Antikoagulation. Dies bedeutet, dass die aktiviertes PC vermittelte Nephroprotektion unabhängig von den antikoagulant Effekten des aktivierten PC ist.

Aktiviertes PC vermittelt auch anti-inflammatorische Effekte. Um die Bedeutung der Entzündungshemmung zu evaluieren, wurden Plasmazytokine in diabetischen APC^{high} und diabetischen wild-typ Mäusen mit Heparintherapie

quantifiziert. Sowohl aktiviertes PC als auch Antikoagulation mit LMWH normalisierten Plasmatytokinspiegel (IL-1 β und IL-6) in diabetischen Mäusen. Diese Befunde sprechen dafür, dass sich die aktiviertes PC abhängige Nephroprotektion nicht auf eine differentielle Regulation der Entzündungsreaktion zurückführen lässt.

Die Thrombomodulin abhängige Protein C Aktivierung schützt vor diabetischer Nephropathie durch eine Inhibition der Apoptose.

Neuere Untersuchungen ergaben, dass das aktiviertes Protein C die Apoptose inhibieren kann⁶⁻⁸. Wir haben deshalb untersucht, ob die Nephroprotektion auf die antiapoptotische Wirkung von aktiviertem PC zurückzuführen ist.

In diabetischen TM^{Pro/Pro} Mäusen war die Apoptosehäufigkeit in Vergleich zu diabetischen wild-typ Mäusen deutlich erhöht, wohin-

gegen in diabetischen APC^{high} Mäusen die Apoptosehäufigkeit in den Glomeruli nicht erhöht war (Abb. 2). Eine Behandlung von diabetischen wild-typ Mäusen mit LMWH vermittelte keinen antiapoptotischen Effekt. Somit ist die aktiviertes PC vermittelte Nephroprotektion mit einer Apoptoseinhibition assoziiert, die unabhängig von der Gerinnungshemmung ist.

Um zu zeigen, dass ein mechanistischer Zusammenhang zwischen der glomeruläre Apoptose und der Entstehung der diabetischen Nephropathie besteht, inhibierten wir die Apoptose mittels Minocyclin. Das semisynthetische Tetracyclin Minocyclin inhibiert die Caspase-1 und -3 Aktivierung und die Cytochrom C Freisetzung aus Mitochondrien. Diabetischen TM^{Pro/Pro} Mäusen wurde täglich Minocyclin i. p. injiziert⁹. Die Behandlung mit Minocyclin verhinderte die glomeruläre Apoptose und normalisierte die p53 und Bax Expression in den Nieren.

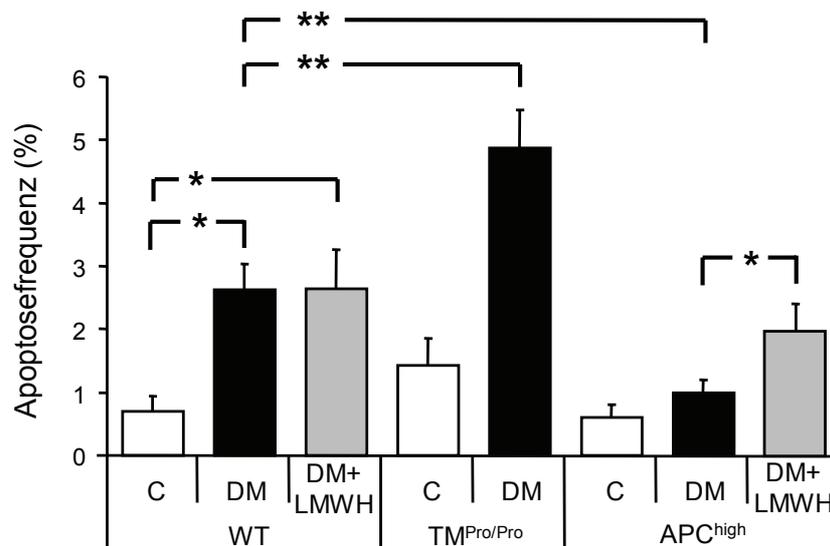


Abb. 2. Aktiviertes PC reguliert die glomeruläre Apoptose: Die Apoptosehäufigkeit glomerulärer Zellen wurde mittels TUNEL bestimmt und quantitativ ausgewertet. Es zeigte sich eine vermehrte glomeruläre Apoptose in diabetischen wild-typ Mäusen (WT DM) und insbesondere in TM^{Pro/Pro} Mäusen (DM TM^{Pro/Pro}). Die Mäuse mit erhöhten Plasmaspiegeln von aktivierten PC (APC^{high}-DM) sind gegen die Glukose-induzierte Apoptose geschützt. Auswertung von 60 Glomeruli von vier verschiedenen Mäusen je Gruppe. *p < 0.005.

Dieser antiapoptotische Effekt war mit einer Normalisierung der Albuminurie und der morphologischen Indizes einer Nephropathie assoziiert. Somit konnten wir zeigen, dass eine Inhibition der Apoptose ausreichend für eine Nephroprotektion ist.

Durch Kreuzung von diabetischen $TM^{Pro/Pro}$ Mäusen mit APC^{high} Mäusen konnten wir nachweisen, dass eine Normalisierung der Protein C Aktivierung ausreichend ist, um diabetische $TM^{Pro/Pro}$ Mäuse vor einer diabetischen Nephropathie zu schützen. Diabetische $TM^{Pro/Pro} APC^{high}$ Mäusen zeigten eine normale Albuminurie und normale Nephropathie-Indizes (Nierengröße, Glomeruligröße, extrazelluläre glomeruläre Matrixablagerung). Somit konnten wir zeigen, dass der Verlust der endothelialen Thrombomodulin abhängigen Protein C Aktivierung ursächlich für die glomeruläre Apoptose und die diabetische Nephropathie ist.

Aktiviertes Protein C inhibiert die Glukose-induzierte mitochondriale Apoptose

Um den zugrunde liegenden Mechanismus weiter zu untersuchen wurden *in-vitro* Versuche durchgeführt. Aktiviertes PC schützt *in-vitro* makro- und mikrovaskuläre Endothelzellen und Podozyten, nicht aber mesangiale Zellen vor der Glukose-induzierten Apoptose. Diese antiapoptotischen Eigenschaften von aktiviertem PC werden durch die Rezeptoren PAR-1 (Protease aktivierbarer Rezeptor 1) und EPCR (endotheliale PC Rezeptor) vermittelt.

Weitere Versuche wurden zu Charakterisierung der intrazellulären Signaltransduktion durchgeführt. Aktiviertes PC normalisiert die pro-apoptotische Bax/Bcl-2-Ratio in Glukose-gestressten Endothelzellen, verhindert die Glukose-induzierte mitochondriale Translokation von Bax und verhindert die mitochondriale Freisetzung von Smac und Cytochrome c in

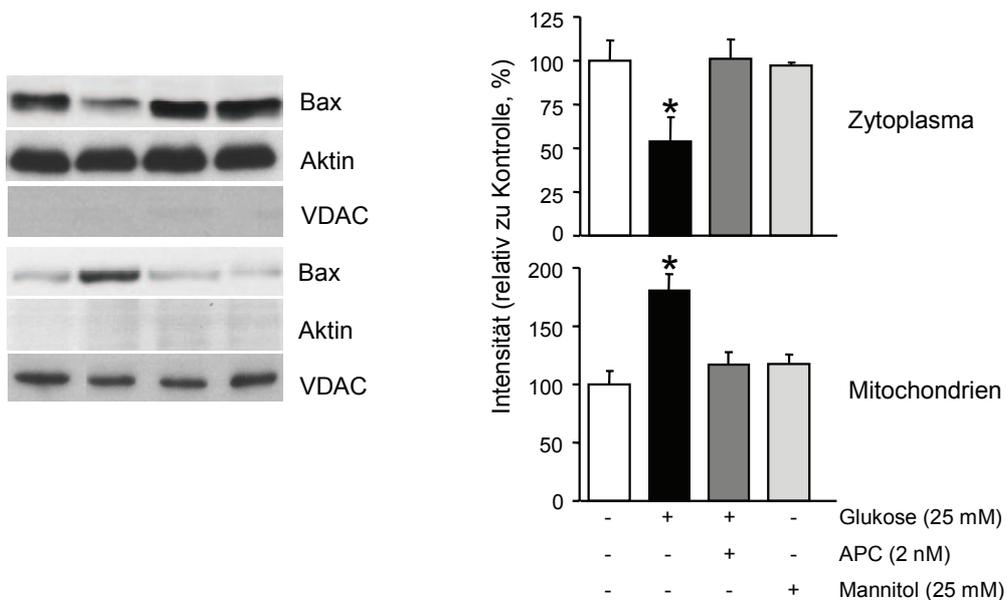


Abb. 3. Aktiviertes PC inhibiert mitochondriale Apoptose in Glukose-gestressten Endothelzellen: aktiviertes PC verhindert die glukose-induzierte mitochondriale Translokation von Bax in HUVECs. Aktin, zytoplasmischer Marker und VDAC, mitochondrialer Marker. *p < 0.005 vs. Kontrolle (5 mM Glukose, open bars).

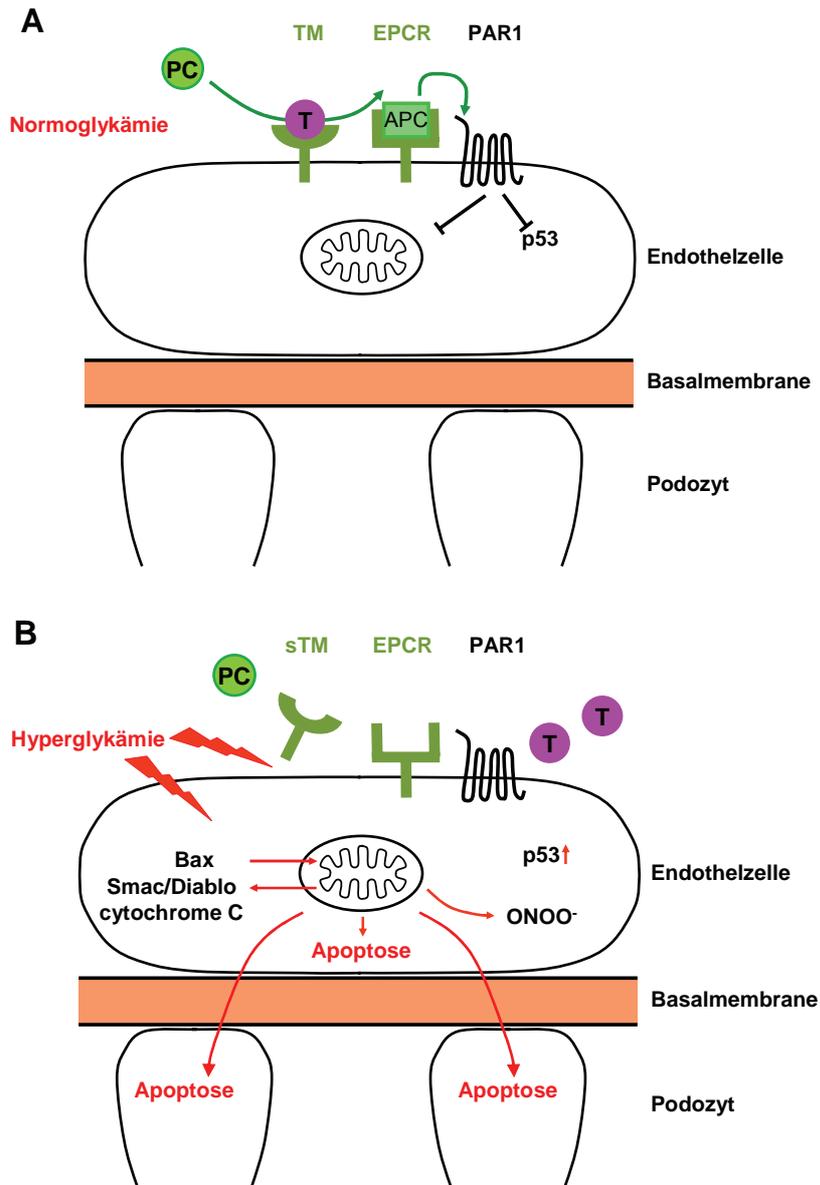
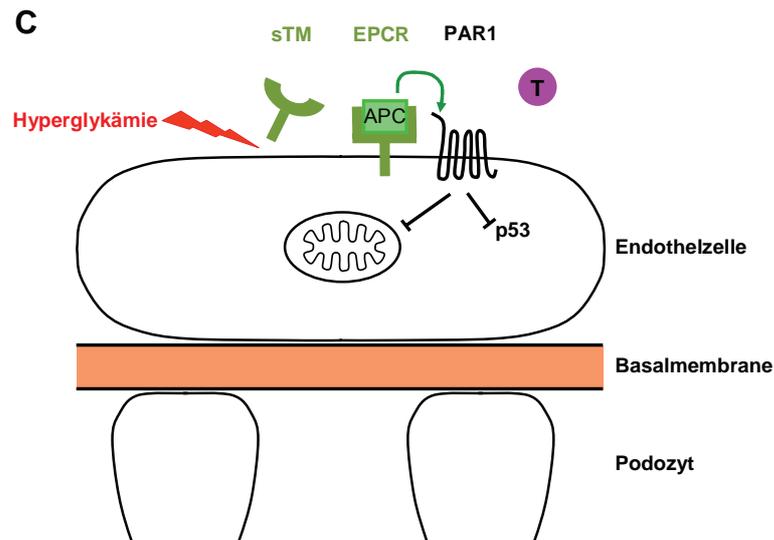


Abb. 4 Aktiviertes PC System schützt Endothelzellen und Podozyten vor der Glukose induzierten Apoptose (Schema).

A. In gesunden, normoglykämischen Gefäßen erfolgt eine TM abhängige PC-Aktivierung. Aktiviertes PC kann in Gegenwart von EPCR via PAR-1 die Zellfunktion regulieren. **B:** Hyperglykämie führt zu einer endothelialen Dysfunktion mit einem Verlust der TM abhängigen PC-Aktivierung. Die fehlenden zytoprotektiven Effekte des aktivierten PC führen zu einer mitochondrialen Apoptose der Endothelzellen und – durch einen noch nicht im Detail geklärten Mechanismus – der Podozyten.



C: Die Substitution von aktivierten PC ermöglicht eine Rezeptorabhängige Inhibition der mitochondrialen Apoptose und schützt so die Endothelzellen und die Podozyten vor der Glukose induzierten Apoptose. sTM, lösliches Thrombomodulin; T, Thrombin; EPCR, Endotheliale PC Rezeptor; PAR-1, Protease aktivierbarer Rezeptor 1.

das Zytoplasma (Abb. 3). Weder Thrombin noch das Zymogen PC konnten diese proapoptotischen Effekte verhindern. Diese Ergebnisse zeigen, dass der cytoprotektive Effekt von aktiviertem PC in Glukose gestressten Zellen zumindest teilweise auf eine Inhibition des mitochondrialen Apoptose-Pathways zurückzuführen ist.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Studie haben eine neue Funktion für das TM-PC System für die Modulation der diabetischen Nephropathie identifiziert. Der Mechanismus, durch den die TM-abhängige Protein C Aktivierung die Pathogenese der diabetischen Nephropathie verhindert, ist unabhängig von der Gerinnungsaktivierung und der Entzündungsreaktion. Aktiviertes Protein C schützt die Niere gegen die Hyperglykämie-induzierte Apoptose von Endothelzellen und Podozyten durch einen rezeptorabhängigen Mechanismus (Abb. 4). Letzteres etabliert einen Cross-Talk zwischen Endothel-

zellen und Podozyten, der für die Pathogenese der diabetischen Nephropathie entscheidend ist.

Die Ergebnisse dieser Studie haben weitreichende Implikationen. Diese Daten haben erstmals gezeigt, dass die Apoptose eine kausale Rolle für die Entstehung der diabetischen Nephropathie hat. Da der Mechanismus der glomerulären Apoptose auf den Verlust des endothelialen TM-PC Systems zurückzuführen ist, haben diese Studien erstmals nachweisen können, dass die endotheliale Dysfunktion kausal für die Entstehung der diabetischen Komplikationen ist. Aufbauend auf diesen Ergebnissen können neue Therapieansätze zur Vorbeugung und/oder Behandlung diabetischer Folgeerkrankungen entwickelt werden.

Anschrift der Verfasser

Dr. Ilya A. Vinnikov und Dr. Berend Isermann, Department of Medicine I and Clinical Chemistry, University of Heidelberg, INF 410, D-69120 Heidelberg.

Aus dem Mitgliederkreis

70. Geburtstag von Herrn Prof. *Kruse-Jarres*



Der ehemalige Ärztliche Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin am Katharinenhospital, Professor Dr. *Jürgen D. Kruse-Jarres*, feierte am 14. Dezember seinen 70. Geburtstag.

Professor *Kruse-Jarres* wurde 1937 in Köln geboren. Nach Beendigung des Gymnasiums in Duisburg und Neubeuern studierte er Medizin in Freiburg, Wien und Bonn, wo er 1965 das Staatsexamen ablegte. Im selben Jahr promovierte er an der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf. Seine ärztliche Weiterbildung führte ihn über München nach Mannheim wo er sich 1971 bei Professor *Klingmüller* habilitierte und die *Venia legendi* erhielt. Von einer Position als Oberarzt in

Mannheim wurde er 1971 zum Leiter der chirurgischen Laboratorien an der Universitätsklinik Freiburg bestellt. Die Ernennung zum apl. Professor durch die Universität Freiburg erfolgte 1974.

Der Stuttgarter Gemeinderat wählte Professor *Kruse-Jarres* 1980 zum Ärztlichen Direktor des Klinisch-Chemischen Instituts am Katharinenhospital als Nachfolger von Prof. *Haug*. Dort hat er die Laboratoriumsdiagnostik auf höchstem Niveau stetig weiterentwickelt, ohne die ökonomischen Rahmenbedingungen aus dem Auge zu verlieren. Er hat in Stuttgart die Zentralisierung der Laboranalytik an den städtischen Krankenhäusern richtungweisend vorangetrieben. Im Jahr 1999 hat er die mikrobiologische Diagnostik des städtischen Instituts für Mikrobiologie und Hygiene in das Institut integriert. Die ärztliche Leitung des Labors der Städtischen Frauenklinik und des Zentrallabors am Olgahospital hat er bereits Mitte der 90er Jahre übernommen. Das Institut hat unter der Leitung von Professor *Kruse-Jarres* als erstes Krankenhauslabor in Deutschland die offizielle Akkreditierung bei der Zentralstelle der Bundesländer für den Gesundheitsschutz erhalten.

Wissenschaftlich hat sich Professor *Kruse-Jarres* mit der Konstruktion einer künstlichen Bauchspeicheldrüse und der Analytik von Spurenelementen international einen Namen gemacht. Sein Engagement hat in über 140 Originalarbeiten und mehr als 20 Buchbeiträgen Niederschlag gefunden. Er ist Mitbegründer des *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, dessen Herausgeber er noch heute ist.

Als Leiter der MTA-Schule am Katharinenhospital und mit einem Block-Kurs für Studen-

ten der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen hat er sich über das normale Maß hinaus in der Ausbildung des akademischen und medizinisch technischen Nachwuchses engagiert.

Im Rahmen seiner zahlreichen ehrenamtlichen Funktionen war Prof. *Kruse-Jarres* in den Jahren 1983 bis 1995 als Erster Ärztlicher Direktor des Katharinenhospitals und Obmann der Chefärzte aller Kliniken der Stadt Stuttgart mit großem persönlichen Engagement tätig. Als Präsident der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin, der Gesellschaft für Mineralstoffe und Spurenelemente und der Deutschen Gesellschaft zur Förderung der Medizinischen Diagnostik MEDICA hat er nati-

onale und internationale Anerkennung gefunden.

Herr Professor *Kruse-Jarres* ging am 31.12.2002 nach 22 Jahren erfolgreicher Arbeit für die Stadt Stuttgart, das Klinikum Stuttgart und seine Patientinnen und Patienten in den Ruhestand. Im Ruhestand widmet er sich als Vorsitzender der Rotary Stiftung sozialen Aufgaben und wirkt als Schriftsteller. Der MTA-Schule ist er als Vorsitzender des Fördervereins weiterhin eng verbunden.

Prof. Dr. Eberhard Wieland, Katharinenhospital, Stuttgart

Zur Biochemie und Pathobiochemie der humanen Xylosyltransferasen

Habilitationsschrift aus dem Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin (Direktor Prof. Dr. med. K. Kleesiek), Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum

Christian Götting

Bad Oeynhausen

Glykane stellen Biopolymere mit dem größten natürlichen Verbreitungsgrad und einer hohen strukturellen Diversität dar. Sie sind essentieller Bestandteil von Glykokonjugaten, bei denen Glykanketten mit Proteinen oder Lipiden verknüpft vorliegen und die bei den meisten biologischen Prozessen eine essentielle Rolle spielen. Proteoglykane sind eine wichtige Gruppe von glykosylierten Makromolekülen, die zu den größten und komplexesten molekularen Strukturen von tierischen Zellen gehören. Sie sind in der peri- und extrazellulären Matrix aber auch intrazellulär in sekretorischen Granula lokalisiert und bestehen aus einem Core-Protein, das durch die O-glykosidische Addition von Glykosaminoglykan-Seitenketten modifiziert wird. An matrixbildenden und strukturgebenden Prozessen sind hauptsächlich Chondroitinsulfat- und Dermatansulfat-Proteoglykane beteiligt, die aufgrund ihres polyanionischen Charakters und der daraus resultierenden hydratativen Kapazität, Geweben und Zellverbänden Elastizität und mechanische Belastbarkeit geben. Heparansulfat-Proteoglykane sind primär auf Zelloberflächen und in der zellulären Matrix lokalisiert und an der Regulation einer Vielzahl von biologischen Prozessen wie der Immobilisierung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren oder der Internalisierung von Liganden beteiligt. Die Biosynthese der Glykosaminoglykan-Seitenketten erfolgt posttranslational im Golgi-Apparat durch die sukzessive Addition einzelner Saccharide aus aktivierten UDP-Monosacchariden, welche

durch Glykosyltransferasen mit sehr hoher Substratspezifität vermittelt wird.

Die Xylosyltransferasen katalysieren den initialen Schritt bei der posttranslationalen Biosynthese des uniformen Tetrasaccharid-Linkers $\text{GlcA-}\beta(1-3)\text{-Gal-}\beta(1-3)\text{-Gal-}\beta(1-4)\text{-Xyl-}\beta\text{-O-Ser}$, der als Basis für die Addition der alternierenden Disaccharide der Glykosaminoglykane Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Heparansulfat und Heparin dient. Dieser Transfer der Xylose von UDP-Xylose auf spezifische Serin-Reste des Core-Proteins stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Glykosaminoglykan-Biosynthese dar, was die Bedeutung der Xylosyltransferasen als entscheidende Regulatoren des Proteoglykan-Metabolismus bekräftigt. Lange Zeit war nur ihre enzymatische Aktivität bekannt, erst die im Jahr 2000 uns gelungene Isolierung der humanen Xylosyltransferasen XT-I und XT-II ermöglichten Untersuchungen zur Biochemie dieser Glykosyltransferasen und zu ihrer Rolle bei pathophysiologischen Prozessen, die mit einem alterierten Proteoglykan-Metabolismus assoziiert sind. Die dargestellten Untersuchungen zeigen die zentrale Rolle der Xylosyltransferasen während der Proteoglykan-Biosynthese, geben erstmals Aufschluss über Struktur-Funktionsbeziehungen dieser Enzyme und weisen auf ihr diagnostisches Potential bei zellulären Remodellierungsprozessen. Ihre Bedeutung bei physiologischen und pathologischen Prozessen, die mit einer veränderten Proteoglykan-Komposition einhergehen, konn-

te auf genomischer, transkriptioneller und enzymatischer Ebene gezeigt werden.

Die Xylosyltransferasen stellen Vertreter einer neuen Proteinfamilie dar, die keine Sequenzhomologien zu anderen Proteinen aufweist. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmalig Domänen und Sequenzmotive dieser Enzyme auf ihre funktionelle und strukturelle Bedeutung hin untersucht. Einen Schwerpunkt bildeten hierbei Arbeiten zu den DXD-Motiven, denen eine Rolle bei der kationvermittelten UDP-Saccharid-Bindung zugesprochen wird. Auch die seit langer Zeit kontrovers diskutierte intrazelluläre Lokalisation der Xylosyltransferasen wurde aufgeklärt.

Qualitative und quantitative Veränderungen der Proteoglykan-Zusammensetzung gehen oft mit einer Gewebisdysfunktion einher. Die Xylosyltransferasen werden, im Gegensatz zu den meisten anderen Glykosyltransferasen, zusammen mit Proteoglykanen in den Extrazellulärraum sezerniert und stellen einen Indikator der aktuellen zellulären Proteoglykan-Biosyntheserate dar. Daher wurde die Bedeutung der Xylosyltransferasen bei physiologischen und pathologischen Prozessen untersucht, die mit einem alterierten Proteoglykan-Metabolismus assoziiert sind. So konnte bereits die Quantifizierung der Serum Xylosyltransferase-Aktivität als biochemischer Marker zur Bestimmung der sklerotischen Aktivität bei systemischer Sklerodermie vorgeschlagen werden, der unabhängig von der glomerulären Filtrationsleistung ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurden erstmals Sequenzvariationen in den Xylosyltransferase-kodierenden Genen identifiziert und untersucht, ob Xylosyltransferase-Mutationen Risikofaktoren bei Proteoglykan-assoziierten Pathologien darstellen. Sequenzvariationen in den Xylosyltransferase-kodierenden Genen konnten als genetische Risikofaktoren für einen dysbalancierten Proteoglykan-Metabolismus identifiziert werden. Besonders die Bedeutung der Variationen c.343G>T im Xylosyltransferase I-Gen bei diabetischer Nephropathie und c.1569C>T im Xylosyltransferase II-Gen bei Manifestation und

Progression der Osteoarthrose kann zur Verwendung bei Risikostratifizierungsstrategien evaluiert werden.

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) ist eine hereditäre Erkrankung, die eine Mineralisierung und Fragmentierung der elastischen Fasern und einen alterierten Proteoglykan-Metabolismus zeigt. Für die eigenen Untersuchungen wurde die europaweit größte PXE-Blutbank aufgebaut, in der mittlerweile Proben von mehr als 400 PXE-Patienten und direkten Familienangehörigen archiviert sind. Der Fokus der Untersuchungen lag zum einen auf der Identifizierung von PXE-kausativen Mutationen im *ABCC6*-Gen und zum anderen auf der Erfassung eines veränderten Proteoglykan- und Kalzium-Metabolismus, um Hinweise auf den bislang noch völlig unverstandenen pathobiochemischen Mechanismus von PXE zu erhalten. Bei den untersuchten PXE-Patienten konnte eine große Zahl von Mutationen im *ABCC6*-Gen nachgewiesen werden, was die Kausalität von *ABCC6*-Sequenzvariationen und PXE endgültig zeigt. Insgesamt konnten in dieser Arbeit ca. 1/4 aller weltweit bekannten PXE-Mutationen erstmalig beschrieben werden. Die pathophysiologischen Zusammenhänge dieser Erkrankung sind hingegen noch unklar, allerdings konnten ein dysbalancierter Kalziummetabolismus und die Beteiligung von systemischen Kalzifizierungsinhibitoren bei PXE gezeigt werden. Erhöhte Serum-Xylosyltransferase-Aktivitäten spiegelten den veränderten Proteoglykan-Metabolismus wider. Außerdem konnte gezeigt werden, daß unterschiedliche XT-II-Aminosäuresubstitutionen mit einem schwereren Verlauf und einer früheren Manifestation von PXE assoziiert sind.

Insgesamt konnte durch die eigenen Untersuchungen bestätigt werden, daß die Xylosyltransferasen aufgrund ihrer exponierten Position bei der Proteoglykan-Synthese diagnostisch wie therapeutisch interessante Zielstrukturen darstellen, um Remodellierungen der extrazellulären Matrix zu diagnostizieren, ihre Progression zu quantifizieren und möglicherweise zukünftig therapeutisch zu modulieren.

Die gemeinsame Sekretion von Proteoglykan und Xylosyltransferase ermöglicht die Diagnose von Gewebsalterationen durch Quantifizierung der Xylosyltransferase-Aktivität im peripheren Blut. Somit stellt die Serum-Xylosyltransferase-Aktivität einen biochemischen Fibrosierungsmarker dar, der mittels Massenspektrometrie mit hoher Sensitivität und Präzision bestimmt werden kann und dessen Bedeutung in der klinisch-chemischen Diagnostik derzeit evaluiert wird.

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

Kongressbericht

Das 5. LC-MS/MS Anwendertreffen, 1. Oktober 2007

Dr. R. Schreiner, Labor Limbach, Heidelberg, Dr. H. Kirchherr, Medizinisches Labor Bremen, PD Dr. M. Vogeser, Klinikum der Universität München

Am 1. Oktober fand in Heidelberg zum fünften mal ein Treffen von LC-MS/MS-Anwendern aus dem Bereich der Labormedizin statt; das Treffen wurde diesmal von Herrn Dr. *Schreiner*, Labor Limbach, Heidelberg, ausgerichtet. Das Programm der eintägigen Veranstaltung mit ca. 70 Teilnehmern war in zwei Vortragseinheiten sowie in drei parallele Round-table Diskussionen zu speziellen Themen gegliedert.

In der ersten Vortrags-Session stellte Hr. Dr. *Buckenmaier* das neuartige „Lab on Chip“-Konzept der Firma Agilent dar. Hierbei ist auf einer etwa schekkartengroßen Kunststoff-Platine ein komplexes chromatographisches System aufgebracht, das direkt in einer Elektrospray-Kapillare mündet. Das System ist derzeit noch nicht für klinisch-chemische Anwendungen geeignet, bietet jedoch interessante Optionen für eine Miniaturisierung der Probenvorbereitung für LC-MS/MS-Methoden. Frau Dr. *Gundel* (Fa. Waters) gab anschließend eine systematische Übersicht über Wege, Matrix-Effekte in der Elektrospray-Ionisation zu erfassen, zu bewerten und durch geeignete Probenvorbereitungsverfahren zu minimieren. Herr Dr. *Lembcke* (Fa. Applied Biosystems) berichtete über die Anwendung der LC-MS/MS-Technologie in der toxikologischen Such-Analytik als Alternative zur etablierten GC-MS-Technologie. Für entsprechende Anwendungen sind inzwischen umfangreiche Datenbanken und Software-Systeme verfügbar, wobei diese Datenbanken (im Gegensatz zur GC-MS) weitgehend spezifisch für ein jeweiliges MS-System sind. In einem Beitrag der Firma Thermo Fisher stellte Herr Dr. *Zonder-*

mann ein Multiplex-LC-MS-System vor, das auf dem Probenvorbereitungsprinzip der Turbulent Flow-Chromatographie beruht; durch diese Technologie wird eine erhebliche Steigerung der Geräteauslastung und eine Reduktion der analytischen Laufzeiten möglich. Herr Dr. *Kirchherr*, Medizinisches Labor Bremen, gab in einem Übersichtsvortrag eine umfassende Darstellung über die vielfältigen Ansätze zur Probenvorbereitung in der LC-MS/MS. Frau *Milojkovic*, Universität München, stellte in ihrer Präsentation den sog. BloodLyser dar, ein neuartiges Verfahren für die direkte Injektion und Prozessierung von Vollblutproben. Herr Dr. *Vogeser*, LMU München, berichtete über die Messung der erst seit kurzem bekannten Endocannabinoide Anandamide und 2-AG mittels LC-MS/MS; für die Messung von 2-AG ist es unabdingbar, dass das biologisch inaktive 1-AG chromatographisch vom Zielanalyten abgetrennt wird, da beide Substanzen identische Desintegrationsspektren zeigen. Dies exemplifiziert eine typische potentielle Fehlerquelle von LC-MS/MS-Analysen in komplexen biologischen Proben. Herr Dr. *Kobold*, Roche Diagnostics Penzberg, gab eine Darstellung zur Quantifizierung von Serum-Peptiden mittels Micro-HPLC/MS/MS. Entsprechende Verfahren sind für die Diagnostika-Industrie vor allem für die Validierung von Routinetests von großer Bedeutung; dabei stellen die häufig überaus niedrigen Stoffkonzentrationen im atomolaren Bereich noch eine enorme Herausforderung für massenspektrometrische Meßverfahren dar. Am Ende der Veranstaltung stellte Hr. Dr. *Dammeier* die Firma Biocrates aus Innsbruck vor. Dieses Unternehmen befasst sich

mit Auftragsanalysen und Kit-Methodenentwicklungen im Bereich von „targeted metabolomics“. Mit dem Absolute IDQ soll in Kürze erstmals ein Kit für die halbautomatische massenspektrometrische Detektion von Metaboliten in biologischen Proben zur Verfügung stehen.

Im Rahmen der Veranstaltung wurde die Arbeitsgruppe *LC-MS/MS in der Laboratoriumsmedizin* der DGKL vorgestellt. Wesentliche Aktivitäten der Gruppe sind vor allem ein Internetbeitrag (www.lcms-medizin.de) sowie die weitere Ausrichtung der LC-MS/MS-Anwendertreffen. Die Reihe dieser Treffen wird voraussichtlich am 24.9.2008 in München fortgesetzt; eine Ankündigung wird frühzeitig in den Mitteilungen erfolgen.

Anschrift der Verfasser:

Dr. R. Schreiner, Labor Limbach, Im Breitspiel 15, D-69126 Heidelberg

Dr. H. Kirchherr, Medizinisches Labor Bremen, Haferwende 12, D-28357 Bremen

PD Dr. M. Vogeser, Klinikum der Universität München, Großhadern, Marchioninstr. 15, D-81377 München, e-mail: michael.vogeser@klch.med.uni-muenchen.de

Anmeldung zum 6. LC-MS/MS Anwendertreffen siehe Seite 162 in diesem Heft.

Buchbesprechung / CD-Besprechung

CD: Atlas des Harnsediments (Version 3.0)

einschließlich der Techniken der Analytik und einer ausführlichen Interpretation der Ergebnisse von Walter G. Guder. Zu beziehen vom Autor über w.g.guder@extern.lrz-muenchen.de

Die visuelle Beurteilung des Urins zählt zu den ältesten labormedizinischen Untersuchungsverfahren und ist auch heute noch ein unverzichtbarer Bestandteil der modernen Harndiagnostik. Die Beurteilung des Harnsediments ist wenig aufwendig und liefert gemeinsam mit den Befunden der Teststreifen- und Proteinuriediagnostik frühzeitig wertvolle Hinweise für die Erkennung und Verlaufsbeobachtung von Krankheitsprozessen in den Nieren und dem Urogenitaltrakt. Darüber hinaus ermöglicht der Nachweis von dysmorphen Erythrozyten, Akanthozyten und Zylindern im Harnsediment eine differentialdiagnostische Abgrenzung von Erkrankungen der Nieren gegenüber Erkrankungen der ableitenden Harnwege. Der Nachweis von Kristallen und amorphen Festkörpern (Harnsäure, Urate, Calciumoxalate, Tripelphosphate, Zystin etc.) im Harnsediment liefert zudem Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Stoffwechselstörung oder Entzündung und erlaubt Rückschlüsse auf die Natur vorhandener Konkrementen im Bereich des Nierenbeckens oder der distalen Harnwege. Bei Patienten mit zentralnervösen Symptomen und Nierenversagen unklarer Genese können briefumschlagförmige Oxalatkristalle im Harnsediment ein frühzeitiger Hinweis für das Vorliegen einer Ethylenglykolvergiftung sein. Diese wenigen Beispiele sollen die diagnostische Bedeutung des Harnsediments unterstreichen.

Der von Chronolab entwickelte „Atlas des Harnsediments“ ist angepasst an die Empfehlungen der NCCLS von 2001 und der „Europe-

an Urinalysis Guidelines“ von 2000. Der Inhalt der CD ist in die drei Hauptkapitel „Einleitung“, „Atlas“ und „Ergebnisse-Interpretation“ gegliedert. Das Hauptkapitel „Einleitung“ gibt zunächst einen sehr knappen Überblick über die Anatomie und Physiologie der Niere. In dem Kapitel „Verfahren“ folgt eine gut bebilderte Beschreibung aller wesentlichen Aspekte der präanalytischen, analytischen und postanalytischen Phase. Besondere Beachtung finden hierbei die Uringewinnung, der Transport und die Lagerung der Urinproben. Hervorgehoben werden die temperaturabhängige Stabilität verschiedener Harnbestandteile und die Veränderungen der Befunde bei zu langer Lagerung des Probenmaterials. Es folgt eine ausführliche Beschreibung der Probenvorbereitung einschließlich der Zentrifugation sowie der verschiedenen Färbemethoden. Der Verweis auf moderne Verfahren wie Videomikroskopie und Durchflusszytometrie fällt bedauerlicherweise sehr knapp aus. Die Beschreibung der präanalytischen Phase wird mit einem Algorithmus zur Prüfung bei Trübungen der Harnprobe abgeschlossen, der in der Praxis allerdings kaum Anwendung finden dürfte. Im Weiteren werden die Techniken der Licht-, Phasenkontrast- und Polarisationsmikroskopie ausführlich vorgestellt und alle Hauptbestandteile des Sediments übersichtlich tabellarisch zusammengefasst. Es folgt die kurze Beschreibung eines typischen Befundberichtes. Abschließend werden typische Befundkorrelationen sowie Ursachen für Befunddiskrepanzen tabellarisch dargestellt.

Im Hauptkapitel „Atlas“ werden die wichtigsten Zellen, Zylinder, Mikroorganismen, Kristalle, einschließlich Kristalle von Medikamenten und Artefakte des Harnsediments prägnant vorgestellt. Besonders hervorzuheben ist die klar strukturierte Einteilung des Kapitels und die einfache Menüführung, die einen raschen Wechsel zwischen verschiedenen Harnbestandteilen erlaubt und somit die vergleichende Betrachtung erleichtert. Die Darstellung der verschiedenen Harnbestandteile erfolgt immer nach dem gleichen Muster. Nach einer kurzen Einleitung folgt eine präzise Strukturbeschreibung mit Querverweis auf Störfaktoren und besondere methodische Aspekte. Anschließend werden die diagnostische Bedeutung und Medikamenteneinflüsse beschrieben sowie der Referenzbereich angegeben. Es folgt ein umfassendes und qualitativ sehr gutes Bildmaterial, das die Betrachtung verschiedener Variationen der einzelnen Harnbestandteile mit unterschiedlichen Färbungen und verschiedenen Mikroskopietechniken ermöglicht. Zudem werden Ähnlichkeiten zu anderen Harnbestandteilen dargestellt, die zu Verwechslungen führen könnten. Alle Bilder lassen sich durch Mausklick vergrößern. Besonders erwähnenswert ist, dass bei Betrachtung dysmorpher Erythrozyten teilweise zwischen den Einstellungen Hellfeld- und Phasenkontrastmikroskopie gewechselt werden kann. Hierdurch wird die Bedeutung der Phasenkontrastmikroskopie bei der Erfassung dysmorpher Erythrozyten und vor allem der

Akanthozyten verdeutlicht. In der abschließenden „Sammlung der Bilder“ ist das gesamte Bildmaterial übersichtlich und rasch zugänglich zusammengefasst.

Im letzten Hauptkapitel „Ergebnisse-Interpretation“ wird tabellarisch dargestellt, wie eine Vielzahl von Medikamenten und Chemikalien als Störfaktoren Einfluss auf das Harnsediment nehmen können. Des Weiteren findet sich ein umfangreiches Tabellenwerk zur Befundinterpretation, das eine wechselseitige Betrachtung typischer Befundkonstellationen des Harnsediments bei verschiedenen Erkrankungen und Zuständen ermöglicht.

Insgesamt ist der CD-Atlas eine gelungene und umfassende Darstellung der Diagnostik des Harnsediments. Aufgrund seines hohen Informationsgehaltes und der sehr guten Bildqualität ist er hervorragend als Einstieg in die mikroskopische Harndiagnostik, zur Auffrischung und als Nachschlagewerk geeignet. Er kann daher Ärzten, Naturwissenschaftlern, Studenten und technischen Mitarbeitern/-innen sehr empfohlen werden. Einziger Wehrmuts-tropfen ist der relativ hohe Preis.

Anschrift des Verfassers

Dr. med. Martin Fiedler, Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Paul-List-Str. 13/15, D-04103 Leipzig

Kompendium Präanalytik „Fokus Patientenprobe“ (CD-ROM)

von W. G. Guder, P. Hagemann, H. Wisser, B. Zawta.

Zu beziehen über BD-Deutschland, Tullastr. 8-12, 69126 Heidelberg.

(Tel. 06221 - 305 248) EUR 60,- + MwSt)

Die Ergebnisse labormedizinischer Untersuchungen spielen eine herausragende Rolle bei der Diagnostik, Therapieentscheidung- und -überwachung von Erkrankungen. Eine hohe Validität der Befunde ist wesentliche Voraussetzung für eine effiziente klinische Medizin. Während die Qualität der Analytik durch die Richtlinie der Bundesärztekammer definiert ist, fehlen solche Standards nach wie vor für die prä- und postanalytische Phase. Die überwiegende Anzahl der „fehlerhaften“ Laborbefunde ist jedoch auf Fehler im Rahmen der Prä- oder Postanalytik zurückzuführen. Mit der vorliegenden CD versuchen in diesem Themenbereich profilierte Autoren, wichtige Aspekte der Präanalytik in schnell verfügbarer Form zusammenzufassen.

Inhaltlich ist die CD klar strukturiert. Durch das Anklicken der einzelnen Ober- und Unterpunkte ist ein Bewegen durch das Menü möglich. Innerhalb der jeweiligen Kapitel sind Querverweise hervorgehoben und können ebenfalls durch Anklicken geöffnet werden. In den einzelnen Kapiteln werden die Grundlagen der Präanalytik, Definitionen und statistische Größen umfassend dargestellt. Für die klinische Labortätigkeit bedeutsame Informationen, wie beispielsweise die Stabilität verschiedener Analyte oder mögliche Veränderungen labormedizinischer Parameter bei Schwangerschaft, sind in Form von PDF-Tabellen in das Textformat eingefügt (Punkt „Probengewinnung und Vorbereitung“ > „Blut“ > „Materialien für die venöse Blutentnahme“ > als Verweis im Text „Qualität diagnostischer Proben“ > Probenmaterialien > Stabilität der Analyte). Die Verwendung dieser Tabellen in der Praxis könnte deutlich erleichtert werden, wenn diese

bereits in der Gliederung ersichtlich und schnell über das Menü erreichbar wären. Aktuell sind diese Darstellungen mit Kerninformation nur nach Durchsicht des gesamten Textmaterials ersichtlich.

Ein Mangel der vorliegenden CD besteht im weitgehenden Fehlen von praktischen Beispielen, insbesondere zum Effekt der präanalytischen Einflussgrößen oder Störfaktoren auf die Ergebnisse der labormedizinische Diagnostik. Bereits im Kapitel „Die Indikation“ wird auf die zentrale Bedeutung des Zeitpunktes der Laboranforderung hingewiesen, klinische Beispiele werden hierfür aber kaum gegeben. Veranschaulichende Befundbeispiele wären sowohl für labormedizinisch als auch klinisch tätige Personen, beides denkbare Zielgruppe für diese CD, sehr instruktiv und beispielsweise im Unterpunkt „spezielle präanalytische Aspekte“ auch gut zu integrieren. Konkret wären hier Makroenzyme, Calcium und ionisiertes Calcium bei Hypoproteinämie, Gerinnungsbefunde bei falschem Mischungsverhältnis, fehlerhafter Entnahme sowie unter oraler Antikoagulation oder auch die Beeinflussung von immunologischen Testen durch monoklonale Gammopathien zu nennen.

Ein entscheidender Vorteil einer Präanalytik-CD im Vergleich zu den vorhandenen labormedizinischen Fachbüchern oder Fachpublikationen sollte darin bestehen, mit Hilfe einer elektronischen Abfrage schnell und direkt, ohne Umwege und Querverweise, zu praktisch relevanten Informationen über präanalytische Einfluss- und Störgrößen und deren Bedeutung für verschiedene labordiagnostische Parameter zu gelangen. Dies könnte über eine entsprechende Suchfunktion mit Eingabe der

fraglichen Kenngrößen erreicht werden. Theoretische Abhandlungen z. B. zur Teststatistik und zur allgemeinen Probenhandhabung profitieren dagegen weit weniger von den Möglichkeiten eines elektronische Datenträgers verglichen mit einem gedruckten Text.

Als kleinere Unzulänglichkeiten sind zu benennen: Unter Punkt „warum Präanalytik“ > „Zeitbedarf“ ist der Abbildung 1 ein falscher Untertitel zugeordnet. Unter Punkt „Probengewinnung und Vorbereitung“ > „Blut“ > „Materialien für die venöse Blut-entnahme“ wird beschrieben, dass die Größe des Probengefäßes und das erforderliche Volumen aus der geg. Tabelle hervorgehen. Das ist hier jedoch nicht ersichtlich. - Unter Punkt „Durchführung der Blutentnahme“ > „Venöser Stau“ ist die gleiche Abbildung zweimal aufgeführt, jedoch als Abb 1 und 2 deklariert. - Unter Punkt „venöse Blutentnahme“ erscheint der Punkt „Erprobung neuer analytischer Verfahren“. Ein inhaltlicher Zusammenhang kann hier jedoch nicht hergestellt werden. - Unter Punkt „Stabilität“ könnte die Liste „Qualität diagnostischer Proben“ eingefügt werden. Unter Punkt „Probengewinnung und Vorbereitung“ > „Einfluss- und Störgrößen“ erscheint nach Klicken auf „in-vitro Einflussgrößen“ eine Beschreibung von Störgrö-

ßen. Hier sollte auf eine konsistente Verwendung der jeweiligen Begriffe geachtet werden.

Zusammenfassend präsentieren die Autoren mit der vorliegenden CD sehr ausführlich das Thema Präanalytik als wesentlichen Aspekt einer validen labormedizinischen Diagnostik. Für ein in der täglichen Laborroutine, beispielsweise in der technischen und medizinischen Validation, einsetzbares elektronisches Nachschlagewerk besteht sicher Bedarf, der aber von der hier besprochenen CD allenfalls partiell befriedigt werden kann. Insbesondere die Möglichkeit, mittels eines elektronischen Datenträgers wesentliche Informationen zur Präanalytik direkt und schnell zugänglich zu machen, wird nicht in dem wünschenswerten und technisch realisierbaren Umfang genutzt. Aufgrund der sehr ausführlichen theoretischen Ausarbeitung zum Themenkomplex Präanalytik kann die CD für Lehrzwecke empfohlen werden.

Anschrift des Verfassers

Dr. med. Mathias Brügel, Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Paul-List-Str. 13/15, D-04103 Leipzig

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>

Preisausschreibung



PRIZE

BIOCHEMICAL ANALYSIS 2008

The German United Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (DGKL) seeks applications and/or nominations for the prize **BIOCHEMICAL ANALYSIS 2008**. This prize, established in 1970, is awarded for outstanding and novel contributions in the areas of biochemical and molecular analysis, clinical chemistry or molecular medicine. The list of previous awardees includes 5 scientists who later received the Nobel Prize in their field (see www.DGKL.de). The Biochemical Analysis Prize of 50.000 €, sponsored by Sarstedt AG & Co., will be awarded September 21st, 2008 during the opening session of the annual DGKL Congress in Mannheim, Germany, followed by a lecture of the awardee.

Applications and /or nominations for the prize 2008 should include a short curriculum vitae, a maximal two page description of the work meriting this particular recognition, a list of publications, a short list of five key publications, and a complete copy of one key paper. These documents should be submitted electronically as pdf files before **March 10, 2008** to:

Prof. Dr. Ulrich Walter
Scientific Secretary of the prize BIOCHEMICAL ANALYSIS
uwalter@klin-biochem.uni-wuerzburg.de
University of Wuerzburg
Institute of Clinical Biochemistry and Pathobiochemistry
Josef-Schneider Str. 2
D-97080 Wuerzburg, Germany

Positionen

Tagungs- und Kursankündigungen

Mini-Symposium Zukunft der patientennahen Sofortdiagnostik (POCT)

10. April 2008

**Arbeitsgruppe POCT der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
und**

Institut f. Klinische Chemie u. Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der TU München
in Zusammenarbeit mit dem Verband der Diagnostica-Industrie e. V.

Tagungsort: Pavillon des Hörsaaltraktes des Klinikums
Eingang Einsteinstraße, Nähe Max-Weber-Platz

Programm

- | | |
|-----------------|--|
| 10:00 bis 10:30 | Kleine Erfrischungen |
| 10:30 bis 10:45 | Begrüßung
<i>Prof. Dr. Peter B. Lippa und Dierk Meyer-Lüerßen</i> |
| 10:45 bis 11:15 | POCT und Gesundheitsökonomie I: Klinisch-organisatorische Aspekte
<i>Josef Hollenhorst</i> |
| 11:15 bis 11:45 | POCT und Gesundheitsökonomie II: Gesundheitspolitische Aspekte
<i>Prof. Dr. Günter Neubauer</i> |
| 11:45 bis 12:15 | POCT in einem Klinikkonzern – Anforderungen, Vernetzung, Probleme
<i>Prof. Dr. H.-G. Lestin</i> |
| 12:15 bis 13:45 | Mittagspause |
| 13:45 bis 14:15 | POCT im KH II: Verbesserung der Funktionalität
<i>Dr. Karl-Heinz Pick</i> |
| 14:15 bis 14:45 | POCT im KH III: Die neue RiLiBÄK 2008
<i>Prof. Dr. Wolfgang Vogt</i> |
| 14:45 bis 15:15 | Neue POCT-Technologien I: Kontinuierliches Glucose-Monitoring
<i>Prof. Dr. Theodor Koschinsky</i> |
| 15:15 bis 15:45 | Kaffeepause |
| 15:45 bis 16:15 | Neue POCT-Technologien II Reflektometrische Interferenzspektroskopie
<i>Prof. Dr. Günter Gauglitz</i> |
| 16:15 bis 16:45 | Neue POCT-Technologien III: Lab-on-a-chip
<i>Prof. Dr. Michael Neumaier</i> |
| 16:45 bis 17:30 | Diskussion, Ende der Veranstaltung |

Anmeldung/Auskunft: Frau D. Merz, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Tel. 089-4140-4751, Fax 089-4140-4875 Email sekretariat@klinchem.med.tum.de

Teilnahmegebühr: 50,00 €. TU-Studenten haben, soweit Plätze vorhanden, freien Eintritt.

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-Trautshold-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

5. Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)

„Laboranalytik: Vom Labortisch ans Krankenbett“

in Kooperation mit:

Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC)

Berufsverband Deutscher Laborärzte (BDL)

Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik (BNLD)

Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH)

Datum:	21. – 24. September 2008
Ort:	Mannheim (Baden-Württemberg)
Inhalte:	Plenarsitzungen, Symposien, Industriesymposien, praktische Kurse, Postersitzungen
Fachbereiche:	Klinische Chemie, Labormedizin und angrenzende Berufsgruppen
Teilnehmer:	ca. 700
Aussteller:	ca. 50
Wissenschaftliche Leitung:	Prof. Dr. med. Karl J. Lackner Direktor Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Mainz
Organisation:	Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH Markt 8, D-07743 Jena +49 (0)3641 353 30 dgkl2008@conventus.de www.dgkl2008.de
Abstract Deadline	28. Mai 2008

Zertifizierung: CME-Punkte beantragt bei der Landesärztekammer Baden-Württemberg

6. Anwendertreffen LC-MS/MS in der Labormedizin

Die Arbeitsgruppe LC-MS/MS der DGKL veranstaltet am **24. September 2008** ein Treffen von Anwendern der LC-MS/MS-Technologie im Bereich der Labormedizin. Tagungsort ist die Evangelische Akademie in Tutzing am Starnberger See. Unsere Veranstaltungen haben einen informellen Charakter, sie dienen vor allem dem praktischen Erfahrungsaustausch und der offenen Diskussion. Detaillierte Informationen zu unserer Veranstaltung finden Sie auf der Homepage unserer Arbeitsgruppe (www.lcms-medizin.de).

Um die Planung möglichst gut auf die tatsächliche Teilnehmerzahl ausrichten zu können, bitten wir um eine möglichst frühzeitige Anmeldung.

U. Ceglarek, H. Kirchherr, U. Kobold, R. Schreiner, M. Rauh, B. Rolinski, M. Vogeser für die Arbeitsgruppe LC-MS/MS der DGKL

Kontaktadresse:

PD Dr. Michael Vogeser, Institut für Klinische Chemie
Klinikum Großhadern der LMU München, Marchioninistr. 15, 81377 München
Tel. 089-7095-3221, E-Mail: Michael.Vogeser@med.uni-muenchen.de

Veranstaltungskalender

2008

- 15. – 17. 06. 2008** **Staudinger Symposium**
Kloster Banz Sekr.: Prof. Dr. Ingolf Schimke, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie (CCM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Platz 1, D-10117 Berlin, Fax: 030 450 7513011, E-Mail: ingolf.schimke@charite.de
Germany
- 28. 6. – 3. 07. 2008** **“33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference” on Biochemistry of Cell Regulation**
Athen Sekr.: Congress’ website <http://www.febs-iubmb-2008.org>
Greece
- 21. – 24. 09. 2008** **5. Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)**
Mannheim in Kooperation mit:
Germany Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC), Berufsverband Deutscher Laborärzte (BDL), Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik (BNLD), Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH)
Skr.: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Markt 8, D-07743 Jena, +49 (0)3641 353 30, dgkl2008@conventus.de, www.dgkl2008.de

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.