

Inhaltsverzeichnis

Aus der Geschäftsstelle

Die neue DGKL-Geschäftsstelle hat ihre Arbeit in Bonn aufgenommen	99
Neuer Internet-Auftritt der DGKL ab Mitte November '08 online	101

Originalarbeit

<i>Christopher Bachran, Romy Urban, Diana Bachran, Rudolf Tauber, Hendrik Fuchs, Berlin</i> Der Nachweis von Diphtherietoxinaktivität durch einen hoch sensitiven colorimetrischen Festphasenassay	106
---	-----

Aus dem Mitgliederkreis

Prof.Dr.rer.nat.habil. <i>Dieter Meißner</i> zum 75. Geburtstag	115
<i>Krzysztof Wandzik, Berlin</i> Untersuchungen zum Eisenmetabolismus während der megakaryozytären Differenzierung und Proliferation der K562-Zellen (Dissertationsschrift – Zusammenfassung)	117

Kongressbericht

<i>K.-G. Heinze, Berlin</i> Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern 2007	119
--	-----

Buchbesprechung	124
------------------------------	-----

Nachrichten

Themenhefte „Klinische Chemie und molekulare Diagnostik“	126
--	-----

Nachruf

Univ.-Professor Dr. med. habil. <i>Wolfgang Rotzsch</i> (1930-2008)	127
Dr. med <i>Holger Müller</i> , Klinik am Eichert, Göppingen Ein Pionier der Bioinformatik	129

Tagungs- und Kursankündigungen

3 rd Technology Forum Diagnostics & Bioanalytical Devices 09.-10.12.2008, DECHEMA, Frankfurt am Main	131
XXV World Congress of Pathology and Laboratory Medicine, 13.-15. March 2009	132

Positionen	133
-------------------------	-----

Personalia



Neue Mitglieder	134
Adressenänderungen	134
Adressenergänzungen	135
Namensänderungen	136
„Verschollene Mitglieder“	136

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

Geschäftsführer	Dr. Jens Klabunde Geschäftsstelle der DGKL Im Mühlenbach 52 b, D-53127 Bonn Telefon: 0228-92 68 95-22 Telefax: 0228-92 68 95-27 e-mail: geschaeftsstelle@dgkl.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: 0228-92 68 95 -0; Telefax: 0228-92 68 95 -29
-----------------	---

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, Kämpfelestraße 10, D-76131 Karlsruhe

Aus der Geschäftsstelle

Die neue DGKL-Geschäftsstelle hat ihre Arbeit in Bonn aufgenommen

Seit dem 1. April 2008 befindet sich die neue Geschäftsstelle der DGKL e.V. in Bonn. Nachdem die Räumlichkeiten, die sich im gleichen Gebäude wie das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) befinden, eingerichtet waren, wurde unmittelbar damit begonnen nicht nur Akten und Dateien, sondern auch Wissen, Ideen und Ziele von der Geschäftsstelle in Karlsruhe, von aktuellen und ehemaligen Präsidiumsmitgliedern sowie vielen engagierten DGKL-Mitgliedern nach Bonn zu transferieren und dort zu sammeln.

Das neue Geschäftsstellen-Team, ist seit dem 01. Oktober 2008 komplett und besteht, neben mir (Dr. Jens Klabunde, Geschäftsführer der DGKL) aus zwei weiteren neuen Mitarbeiterinnen, die ich Ihnen im Folgenden kurz vorstellen möchte.



Frau *Vanessa Dietrich* ist Betriebswirtin (VWA) und hat Ihre Stelle als Assistentin der Geschäftsführung am 01.09.2008 angetreten. Sie wird die Aufgaben von Frau *Kreichgauer*, die bisher die Geschäftsstelle in Karlsruhe un-

terstützt hat, übernehmen und ist für alle administrativen Aufgaben, für die Erledigung der Korrespondenzen und die Koordination von Terminen verantwortlich. Zudem wird Frau *Dietrich* maßgeblich in die Projektarbeit im Bereich „Marketing- u. Veranstaltungen“ eingebunden sein. In der Bonner Geschäftsstelle ist sie die primäre Ansprechpartnerin für die DGKL-Mitglieder ebenso wie für DGKL-externe Kontakte, wie z.B. andere wissenschaftliche Fachgesellschaften, Verbände und Industrievertreter.

Zu erreichen ist Frau *Dietrich* vormittags telefonisch unter +49-(0)228-92 68 95-22 oder per email unter geschaeftsstelle@dgkl.de.



Frau *Ulrike Steuernagel* ist Diplom-Betriebswirtin (FH), hat am 01. Oktober 2008 als Buchhalterin begonnen und wird sich verstärkt um das „Controlling“ kümmern. Sie arbeitet eng mit dem Schatzmeister der Fachgesellschaft zusammen und steht den Mitgliedern für Fragen rund um das Thema Finanzen (Mitgliedsbeiträge, Budgets, Reisekosten u.ä.) zur Verfügung. Frau *Steuernagel* ist ebenfalls

vormittags unter Tel.: +49-(0)228-92 68 95-23 bzw. per email unter buchhaltung@dgkl.de zu erreichen.

Parallel zum Aufbau der „Infrastruktur“ wurden gemeinsam mit dem Präsidium erste Projekte, hauptsächlich aus den Bereichen Marketing und PR identifiziert und angestoßen. Im Fokus stehen die Darstellung der DGKL (-Ziele) nach innen und außen, z.B. durch Einrichtung eines Newsletters und dem Betreiben einer systematischen Pressearbeit sowie der kontinuierliche Dialog mit politischen und gesellschaftlichen Entscheidungsträgern und Meinungsbildnern, sprich die Lobbyarbeit.

Um die Interessen der DGKL-Mitglieder adäquat vertreten zu können, sind sowohl das Präsidium als auch wir, die DGKL-Geschäftsstelle, auf die Meinungen und Anregungen aus den Reihen der Mitglieder angewiesen. Nur wenn Sie Ihre Interessen und Bedürfnisse uns gegenüber deutlich zum Ausdruck bringen, sind wir in der Lage diese Interessen zu bündeln und nach außen als „DGKL-Ziele“ zu kommunizieren bzw. zu vertreten. Und genau aus diesem Grund sind Sie

herzlich eingeladen an unseren Mitgliederbefragungen teilzunehmen und uns per Email, Telefon oder Fax Ihre Wünsche mitzuteilen. Außerdem möchte ich Sie ermuntern die Geschäftsstelle als Multiplikator zu nutzen, um wichtige und für alle DGKL-Mitglieder relevante Informationen schnell und gezielt im Mitgliederkreis zu verbreiten. Nur wenn alle gleich gut informiert sind, kann die DGKL geschlossen in der Öffentlichkeit auftreten und Ihre Ziele einheitlich durchsetzen.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich darauf hinweisen, dass wir planen einen email-Newsletter einzurichten, uns aber von vielen Mitgliedern keine aktuellen email-Adressen vorliegen. Bitte überprüfen Sie im online-Mitgliederverzeichnis (www.dgkl.de >> „Nur für Mitglieder“ >> „Liste der DGKL-Mitglieder“) Ihre Adressdaten und teilen Sie uns ggf. die fehlenden oder geänderten Daten mit.

Wir hoffen auf Ihre Unterstützung und freuen uns auf eine fruchtbare und abwechslungsreiche Zusammenarbeit mit allen Mitgliedern der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin!

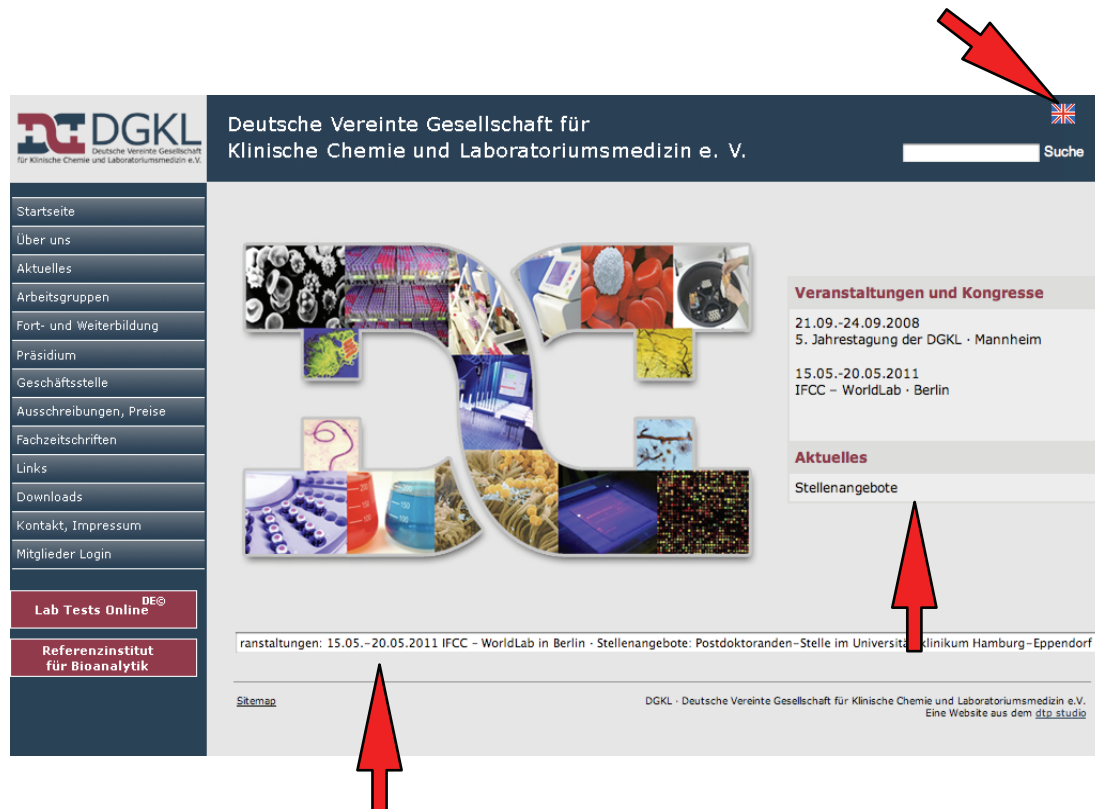
Ihr DGKL-Geschäftsstellen-Team
Geschäftsstelle der DGKL
Im Mühlenbach 52b, D-53127 Bonn
Tel.: +49-(0)228-926895-22 Fax: +49-(0)228-926895-27
email: Geschaeftsstelle@dgkl.de



Neuer Internet-Auftritt der DGKL ab Mitte November '08 online

Ab Mitte November 2008 finden Sie unter der Ihnen bekannten Internet-Adresse www.dgkl.de den optisch und inhaltlich über-

arbeiteten Webauftritt der DGKL, übrigens auch in einer englischen Version.



Auf der Startseite sind ein Newsticker und eine Box „Veranstaltungen und Kongresse, Aktuelles“ eingerichtet worden, wo links zu aktuellen Veranstaltung, Informationen aus der DGKL und zusätzlich aus dem Interessenumfeld der Fachgesellschaft platziert werden können, damit relevante Informationen schnell identifiziert und aus dem Internet heruntergeladen werden können. Vorgesehen sind u.a.

aktuelle Berichte zur Arbeit des Präsidiums, wie Treffen mit anderen Verbänden, Industrievertretern o.ä. und die Bereitstellung von Informationen zu Gesetzesvorhaben, Anhörungen in Ministerien, Aktivitäten von benachbarten Verbänden, wichtigen Gremien, Kooperationen und eventuell von neuen Industrieprojekten.

Um den Nutzen der Homepage als Informationsquelle für unsere Mitglieder zu steigern, ist es immens wichtig, daß Neuigkeiten wie z.B. Neubesetzungen von Lehrstühlen, Zusammenschlüsse von Krankenhäusern oder Labors, erfolgreiche Projekte aus der eigenen Arbeit, Stellenangebote, wichtige Treffen und Termine, DFG-Projekte, Forschungsvorhaben, Netzwerke,... der breiten DGKL-Öffentlichkeit zeitnah präsentiert werden. Die Homepage lebt von ihrer Aktualität und nur wenn Informationen und Termine top-aktuell gehalten werden, bietet sie einen echten Nutzen. Daher meine Bitte vor allem an die Verantwortlichen der Arbeitsgruppen, Kommissionen, Beiräte und Gremien: Schauen Sie öfter mal auf die Homepage und lassen Sie Dokumente, Veranstaltungs- und Prüfungstermine regelmäßig aktualisieren.

Nutzen Sie, und damit sind alle Mitglieder der DGKL gemeint, unsere Internet-Plattform

als Multiplikator und erhöhen Sie so die „Schlagkraft“ der Fachgesellschaft!

Letztendlich kommt es Ihnen wieder zugute, wenn die DGKL wichtige Entscheidungen mit beeinflussen und so zum Erhalt und Ausbau des Faches beitragen kann. Nur wer den Informationsvorsprung für sich nutzt, kann strategisch geschickt agieren.

Weitere Neuheiten sind auf der Startseite in der Buttonleiste auf der rechten Seite eingefügt worden. Neben den bereits bestehenden Rubriken wurden folgende Rubriken neu eingeführt:

„Über uns“ - hier finden Sie einen kurzen Abriss der jüngeren DGKL-Geschichte, eine Beschreibung der Ziele und Zwecke der Fachgesellschaft, Fotostrecken der DGKL-

Jahrestagungen sowie eine Verbandspräsentation in verschiedenen Formaten zum Download.



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

Über uns

Geschichte der DGKL | Ziele und Zwecke | Verbandspräsentation

Geschichte der DGKL

Die Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL) ist im Jahre 2003, nach einer 12-jährigen Annäherungs- und Verschmelzungsphase, durch die Fusion der beiden medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften DGKC (Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie) und DGLM (Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin) entstanden. Am 08. Mai 2003 erfolgte die Eintragung der neuen Vereinten Gesellschaft, rückwirkend zum 01. Juli 2002, in das Vereinsregister der Stadt Frankfurt am Main.

Der Gründungsvorstand setzte sich paritätisch aus Mitgliedern der Altvorstände von DGKC und DGLM zusammen.



(v.l.n.r. Prof. I. Schimke, Prof. U. Merten, Prof. W. Vogt, Prof. K. Kleesiek, Prof. M. Oellerich, Prof. H. Patschke)

Die erste Herausforderung des neuen DGKL-Präsidiums, bestehend aus dem Präsidenten Prof. Michael Oellerich (vorher DGLM), dem Vize-Präsidenten Prof. Knut Kleesiek (vorher DGKC), dem Schriftführer Prof. Wolfgang Vogt (vorher DGLM), dem Schatzmeister Prof. Heinrich Patschke (vorher DGKC) und den weiteren Präsidiumsmitgliedern Prof. Ingolf Schimke (vorher DGKC) und Prof. Utz Merten (vorher DGLM) war die faktische Fusion beider Fachgesellschaften und die Schaffung einer „Corporate Identity“, als Basis eines einheitlichen Erscheinungsbildes der Vereinten Fachgesellschaft nach innen und außen.

Praktisch bedeutete dies u.a. die Kreation eines neuen Logos, die Zusammenführung der Kongresse und Preise sowie die Weiterführung des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB) als etablierte und von der Bundesärztekammer bestellte Ringversuchsorganisation.

Die Verbandspräsentation wird ständig aktualisiert bzw. ergänzt, sodass Sie selbst die Möglichkeit haben, aktiv zur Bekanntmachung der DGKL und somit auch zur Mitglieder- und Nachwuchs-Gewinnung beizutragen.

„Geschäftsstelle“ - in dieser Rubrik werden die Mitarbeiter der Geschäftsstelle mit Bild und einer Beschreibung Ihrer Verantwortlichkeiten kurz vorgestellt.



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

Die Geschäftsstelle der DGKL

Im Mühlenbach 52 b
53127 Bonn

Telefon: 0228-92 68 95 22
Telefax: 0228-92 68 95 27
Kontakt: geschaeftsstelle@dgkl.de

Öffnungszeiten: Montags bis Freitags 08:30 - 14:30 Uhr

Ihre Ansprechpartner

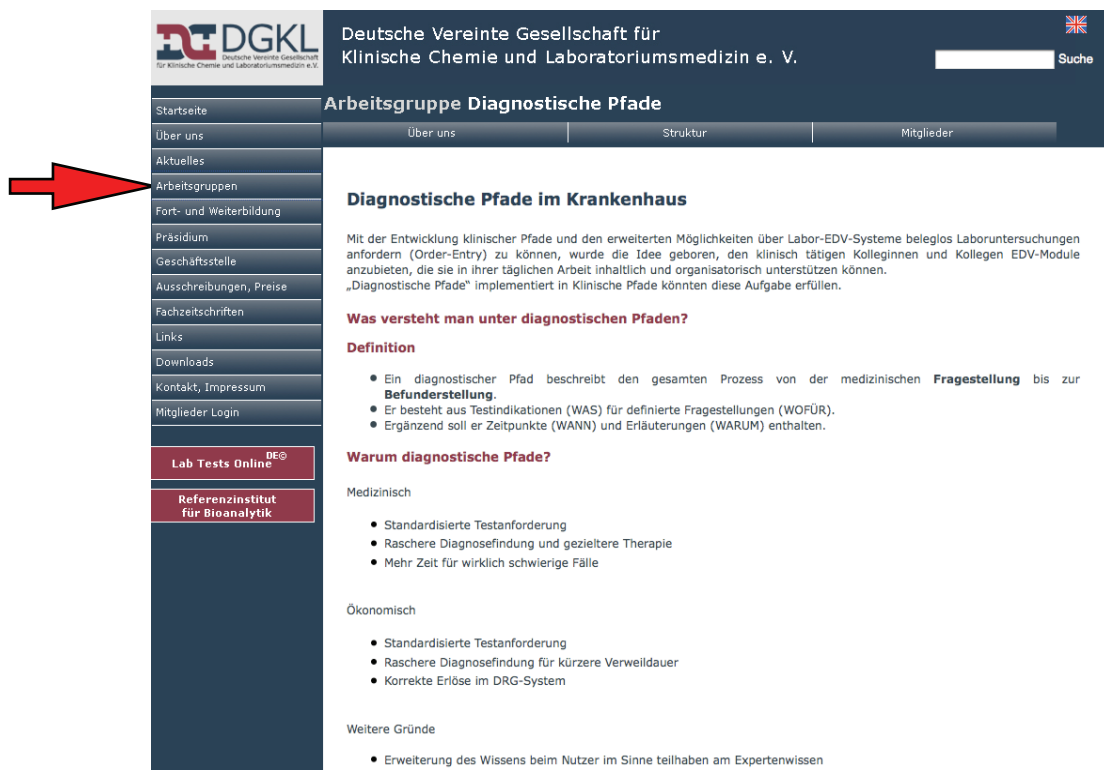
		
Dr. Jens Klabunde Geschäftsführer	Vanessa Dietrich Assistentin der GF	Ulrike Steuernagel Buchhalterin
	Ansprechpartner für • Belange der Mitglieder • Korrespondenz • Marketingprojekte & Veranstaltungen	Ansprechpartner für • Mitgliederbeiträge • Budgets • Reisekosten • Rechnungen • Controlling

Hier werden wir Sie auch über aktuelle Projekte der DGKL-Geschäftsführung informieren und Ihnen die Gelegenheit geben, über Kommentare und Anregungen die Arbeit der Geschäftsstelle und unseren Internetauftritt indirekt mitzugestalten.

„Arbeitsgruppen“ - diese Rubrik ist nicht neu, allerdings sind die Internetseiten der einzelnen AGs in ein einheitliches Layout gebracht worden. Gleiche oder zumindest ähnliche Strukturen vereinfachen jetzt für Besucher die Navigation und die gezielte Suche nach Informationen.

Neu hinzugekommen sind die Internetseiten der Arbeitsgruppe „Diagnostische Pfade“ und weitere Webauftritte anderer Arbeitsgruppen sind bereits in Vorbereitung.

Um die Arbeit der AGs transparent und relevante Informationen für alle Mitglieder zugänglich zu machen, möchte ich an dieser Stelle die AGs ohne eigenen Webauftritt bzw. deren Leiter einladen, uns Ihre Inhalte zu schicken; das Erstellen der Internetseiten übernehmen wir gerne für Sie!

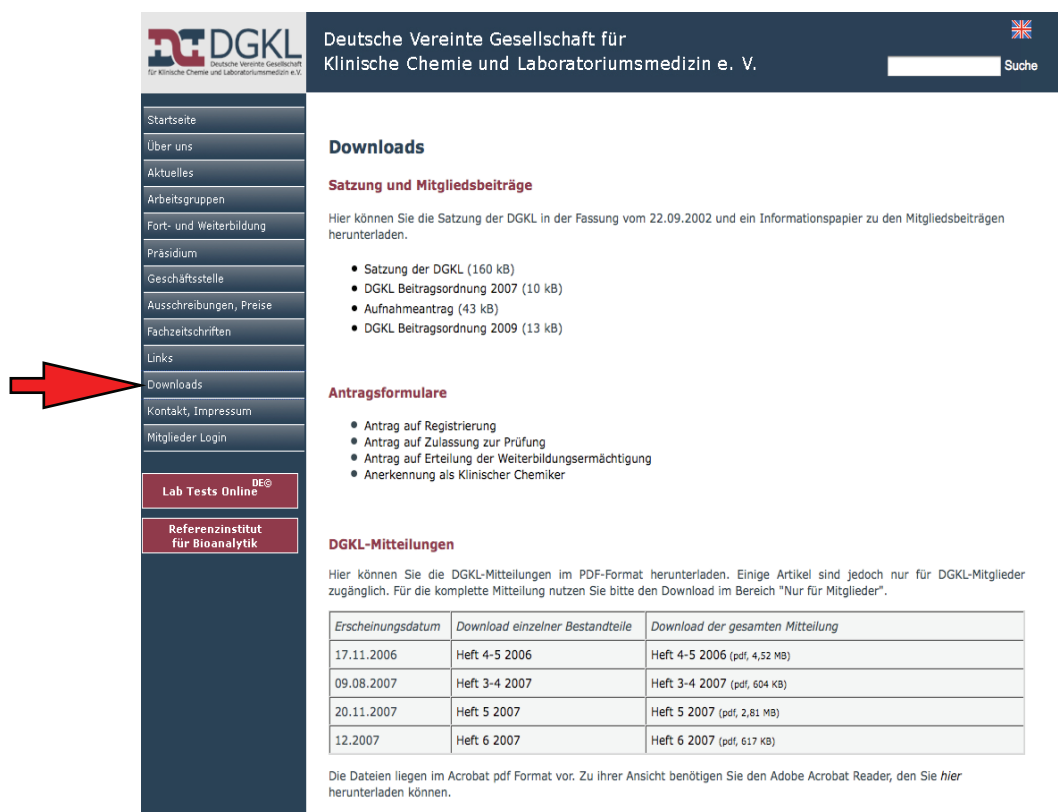


The screenshot shows the website of the Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL). The left sidebar contains a navigation menu with the following items: Startseite, Über uns, Aktuelles, Arbeitsgruppen, Fort- und Weiterbildung, Präsidium, Geschäftsstelle, Ausschreibungen, Preise, Fachzeitschriften, Links, Downloads, Kontakt, Impressum, and Mitglieder Login. A red arrow points to the 'Downloads' link. Below the navigation menu are two buttons: 'Lab Tests Online' and 'Referenzinstitut für Bioanalytik'. The main content area is titled 'Arbeitsgruppe Diagnostische Pfade' and contains the following sections: 'Diagnostische Pfade im Krankenhaus', 'Was versteht man unter diagnostischen Pfaden?', 'Definition', 'Warum diagnostische Pfade?', 'Medizinisch', 'Ökonomisch', and 'Weitere Gründe'.

Downloads - auf dieser Seite finden Sie alle wichtigen Dokumente, wie die Satzung der DGKL, Informationen zu den Mitgliedsbeiträgen, Antragsformulare für die Weiterbildung zum „Klinischen Chemiker“, Vordrucke zur Reisekostenabrechnung und die „Klinische Chemie Mitteilungen“ als pdf-Dateien zum Herunterladen.

„Downloads“ - auf dieser Seite finden Sie alle wichtigen Dokumente, wie die Satzung der DGKL, Informationen zu den Mitgliedsbeiträgen, Antragsformulare für die Weiterbildung zum „Klinischen Chemiker“, Vordrucke zur Reisekostenabrechnung und die „Klinische Chemie Mitteilungen“ als pdf-Dateien zum Herunterladen.

Für den Bereich „internet-basierte Medien“ sind auch zukünftig noch weitere Projekte geplant, über die wir Sie ständig auf dem Laufenden halten werden und wofür wir Ihren Input, ggf. auch Ihre aktive Mithilfe und Mitgestaltung erhoffen.



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

Startseite
Über uns
Aktuelles
Arbeitsgruppen
Fort- und Weiterbildung
Präsidium
Geschäftsstelle
Ausschreibungen, Preise
Fachzeitschriften
Links
Downloads
Kontakt, Impressum
Mitglieder Login
Lab Tests Online
Referenzinstitut für Bioanalytik

Downloads

Satzung und Mitgliedsbeiträge

Hier können Sie die Satzung der DGKL in der Fassung vom 22.09.2002 und ein Informationspapier zu den Mitgliedsbeiträgen herunterladen.

- Satzung der DGKL (160 kB)
- DGKL Beitragsordnung 2007 (10 kB)
- Aufnahmeantrag (43 kB)
- DGKL Beitragsordnung 2009 (13 kB)

Antragsformulare

- Antrag auf Registrierung
- Antrag auf Zulassung zur Prüfung
- Antrag auf Erteilung der Weiterbildungsermächtigung
- Anerkennung als Klinischer Chemiker

DGKL-Mitteilungen

Hier können Sie die DGKL-Mitteilungen im PDF-Format herunterladen. Einige Artikel sind jedoch nur für DGKL-Mitglieder zugänglich. Für die komplette Mitteilung nutzen Sie bitte den Download im Bereich "Nur für Mitglieder".

Erscheinungsdatum	Download einzelner Bestandteile	Download der gesamten Mitteilung
17.11.2006	Heft 4-5 2006	Heft 4-5 2006 (pdf, 4,52 MB)
09.08.2007	Heft 3-4 2007	Heft 3-4 2007 (pdf, 604 KB)
20.11.2007	Heft 5 2007	Heft 5 2007 (pdf, 2,81 MB)
12.2007	Heft 6 2007	Heft 6 2007 (pdf, 617 KB)

Die Dateien liegen im Acrobat pdf Format vor. Zu Ihrer Ansicht benötigen Sie den Adobe Acrobat Reader, den Sie [hier](#) herunterladen können.

Über redaktionelle Beiträge Ihrerseits würden wir uns auch jetzt schon freuen. Die Auswahl der Themen bleibt dabei ganz Ihnen überlassen. Vielleicht findet sich auch der ein oder andere kreative Kopf, der regelmäßig mit Kolumnen über die Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin einen Beitrag leisten möchte.

Besonders wertvoll könnte die Homepage für die Gewinnung von Nachwuchs werden. Aber auch und gerade hierbei sind wir auf Anregungen aus den Reihen der „alten Hasen“ angewiesen. Erfahrene Labormediziner, Lehrstuhlinhaber, naturwissenschaftliche Laborleiter und Forscher aller Couleurs können aus dem Fach berichten und dem Nachwuchs durch redaktionelle Beiträge, später vielleicht

auch in einem „Laborforum“, aus der Arbeit dieses interessanten und vor allem breit aufgestellten Querschnittsfaches berichten.

Ich freue mich auf die Interaktion mit Ihnen und bin für Anregungen, konstruktive Kritik oder redaktionelle Beiträge jederzeit für Sie telefonisch, per email oder über das Kontaktformular auf der Homepage zu erreichen.

Ihr



Jens Klabunde

Originalarbeit

Der Nachweis von Diphtherietoxinaktivität durch einen hoch sensitiven colorimetrischen Festphasenassay

Dieses Projekt wurde gefördert von der DGKL-Stiftung für Pathologie und Molekulare Diagnostik

Christopher Bachran, Romy Urban, Diana Bachran, Rudolf Tauber, Hendrik Fuchs

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Berlin

Diphtherie

Diphtherie ist eine hoch infektiöse, aerogen übertragene Erkrankung. Es handelt sich um eine bakterielle Infektion mit *Corynebacterium diphtheriae*, einem stäbchenförmigen, unbeweglichen, aeroben, nicht sporulierenden, grampositiven und unbekapselten Erreger. Im Zuge der Erkrankung sind vor allem die oberen Atemwege betroffen und im Falle von Komplikationen kann es auch zu Myokarditis, Polyneuritis und Obstruktionen des Respirationstraktes kommen. Die Letalität von Diphtherieerkrankungen liegt bei 5–10 % und wird in der Regel durch Atemwegsobstruktion oder Herzversagen verursacht. Je nach Lokalisierung des Infektionsherdes werden verschiedene Formen der Diphtherie unterschieden, darunter neben den drei Formen der Diphtherie im Bereich der Atemwege (Mandel- und Rachen-diphtherie, Nasendiphtherie und Kehlkopf-diphtherie) die Hautdiphtherie und die Bindehautdiphtherie. Die meisten Primärinfektionen treten jedoch im Respirationstrakt auf und betreffen hauptsächlich die Tonsillopharyngealregion. Die Primärinfektionen in laryngealen, nasalen oder tracheobronchialen Bereichen sind wesentlich seltener und In-

fektionen der Haut sind im Wesentlichen auf tropische Regionen beschränkt. Die Inzidenz für Diphtherie ist gerade in Osteuropa besonders hoch. Nach besonders vielen Infektionen in den 1990er Jahren ist die Anzahl aufgrund von Impfaktionen zwar stark zurückgegangen (50434 Fälle im Jahr 1995 in den ehemaligen Republiken der Sowjetunion und etwa 1500 Fälle im Jahr 2000 (Kelly und Efstratiou, 2003)), jedoch haben gerade Lettland und Russland weltweit noch immer die dritt- und vierthöchste Rate neuer Erkrankungsfälle (Lettland 0,85 Erkrankte/100.000 Einwohner, 2005) (Sing, 2007). Aufgrund der hohen Ansteckungsgefahr bei Diphtherie stellt die relativ hohe Anzahl von Diphtheriefällen in Osteuropa auch für Westeuropa eine große Gefahr dar, da durch erhöhte Mobilität eine Übertragung der Krankheit erleichtert wird. Zwar wurde in Deutschland der letzte Todesfall durch Diphtherie 1997 registriert, jedoch sind Impfungen gegen Diphtherie nicht mehr mit der notwendigen Nachhaltigkeit durchgeführt worden, so dass die notwendige Immunität in der Bevölkerung in Westeuropa zurückgeht und damit die verstärkte Möglichkeit von neuen Infektionen eröffnet. Tatsächlich ergab eine Studie in Österreich, dass unter den 18 bis

70-jährigen 27 % überhaupt keinen und weitere 27 % nur einen geringen Schutz gegenüber Corynebakterien besaßen (Hoshino et al., 2005, Rubina et al., 2005), in Deutschland sind gar nur noch ein Drittel der Erwachsenen ausreichend geschützt (Rucker et al., 2005), so dass hier eine erhebliche latente Gefahr besteht. Mit der verschlechterten Impfsituation in Westeuropa kommt es auch entsprechend häufiger zu Infektionen: Zwischen 1997 und 2002 wurden im Vereinigten Königreich 36 Fälle einer Infektion mit Corynebakterien festgestellt, 1993 trat in Finnland der erste Fall seit 30 Jahren auf und im Jahr 2002 die ersten Fälle in Frankreich und Italien seit Ende der 80er Jahre. Selbstverständlich stellt eine Impfung die beste Prävention gegen eine Infektion mit Corynebakterien dar, jedoch müssen auch Maßnahmen bei einer vorhandenen Erkrankung getroffen werden. Die Behandlung erfolgt üblicherweise mit Antibiotika. Da *C. diphtheriae* jedoch ein hochwirksames Exotoxin, das Diphtherietoxin, exprimiert, muss außerdem noch mit Antikörperseren gegen das Toxin behandelt werden. Das Diphtherietoxin ist maßgeblich für die Pathogenität von Diphtherie verantwortlich.

Diphtherietoxin

Das Diphtherietoxin ist ein Exotoxin, das im Genom eines spezifischen Corynephagen kodiert ist. Durch die Infektion der Corynebakterien durch Phagen, die für Diphtherietoxin kodierende DNA tragen, erhalten die Bakterien die Fähigkeit das Toxin zu bilden (Uchida et al., 1972). Diphtherietoxin wird kotranslational in Form einer Peptidkette sekretiert, die später durch Spaltung in eine über eine Disulfidbrücke verbundene Form mit zwei Peptidketten prozessiert wird (Smith et al., 1980). Funktionell besteht es aus einer katalytischen Domäne, einer Membrantransferdomäne und einer Rezeptorbindungsdomäne (Choe et al., 1992). Letztere bindet an den heparinbindenden epiderma-

len Wachstumsfaktor ähnlichen Precursor auf der Oberfläche eukaryoter Zellen (Naglich et al., 1992). Diphtherietoxin wird durch Rezeptor vermittelte Endocytose in Zielzellen aufgenommen (Keen et al., 1982). Dort erfolgt die Prozessierung durch eine Protease der Furinfamilie, die das Toxin in einem Protease sensitiven Loop zwischen der katalytischen Domäne und der Membrantransferdomäne spaltet (Tsuneoka et al., 1993). Die dabei entstehende A-Kette (DTA) enthält die katalytische Domäne, die beiden anderen Domänen bilden die B-Kette; beide Ketten sind weiterhin über eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft. In der sauren Umgebung der Endosomen dringt die Membrantransferdomäne in die endosomale Membran ein und vermittelt den Transfer der A-Kette ins Cytosol. Dies erfolgt unter Mithilfe eines cytosolischen Translokationsfaktorkomplexes der Zielzelle, der auch eine Thio-redoxinreduktase enthält, die vermutlich in die Spaltung der Disulfidbrücke involviert ist (Faines et al., 1994, Papini et al., 1993, Ratts et al., 2003).

DTA ist ein ADP-ribosylierendes Enzym, das ADP-Ribose aus NAD^+ unter Freisetzung von Nicotinamid auf den eukaryotischen Elongationsfaktor 2 (eEF2) überträgt. Substrat im eEF2 ist ein posttranslational modifizierter Histidinrest, das Diphthamid-715 (Chung und Collier, 1977). Da ein DTA-Molekül eine Vielzahl an eEF2-Molekülen ADP-ribosylieren und damit inaktivieren kann, reichen meist wenige Toxinmoleküle aus, um die zelluläre Proteinbiosynthese zu inhibieren, wodurch schließlich Apoptose erfolgt (Kochi und Collier, 1993). Dies erklärt auch die enorme Toxizität des Diphtherietoxins; rund 100–150 ng/kg Körpergewicht gelten als letal (Gill, 1982).

Möglichkeiten zum Nachweis von Diphtherietoxin

Aufgrund der hohen Toxizität des Diphtherietoxins müssen Patienten schnell behandelt werden. Darüber hinaus wird Diphtherie häufig mit anderen Krankheitsbildern verwechselt, insbesondere in Westeuropa, wo Diphtherie nur selten auftritt. Verwechslungen anhand klinischer Parameter kommen mit Streptokokken bedingter Angina tonsillaris, Plaut-Vincent-Angina oder dem Pfeifferschen Drüsenfieber zustande. Eine genaue mikrobiologische Diagnose ist daher von besonderer Wichtigkeit (Efstratiou und Maple, 1994). Die Basis dieser Diagnostik ist das Ausstreichen von Patientenproben (üblicherweise Rachenabstriche) auf speziellen Tellurit-Nährmedien, die das Wachstum der Begleitflora hemmen. Allerdings können auf diesem Medium neben den Diphtheroiden auch Hefen oder Staphylokokken wachsen (Bisgard et al., 1998). Die Anzucht dieser Kulturen auf den Selektivmedien ist die Voraussetzung für weitere Untersuchungen, bei denen getestet wird, ob die angewachsenen Kulturen von *C. diphtheriae* Diphtherietoxin produzieren. Jedoch ist die notwendige Anzucht der Kulturen sehr zeitaufwendig und setzt erfahrenes Laborpersonal voraus. Deshalb ist es wichtig, hoch sensitive Methoden zu entwickeln, die auch aus einer Patientenprobe ohne vorherige Anzucht einer Kultur den Nachweis für Diphtherietoxin erlauben.

Neben *C. diphtheriae* gibt es noch weitere Arten von Corynebakterien, die ebenfalls Diphtherietoxin bilden können und somit potentiell letal wirken können: *C. ulcerans* und *C. pseudotuberculosis*. Der Nachweis dieser Arten kann über die Anwesenheit von Cystinase bei gleichzeitiger Abwesenheit von Pyrazinamidase geführt werden (Colman et al., 1992). Von *C. diphtheriae* gibt es außerdem vier Biotypen (var. *gravis*, var. *mitis*, var. *bel-fanti*, var. *intermedius*), die aufgrund weiterer

biochemischer Parameter unterschieden werden können. Die Biotypencharakterisierung ist für die medizinische Beurteilung jedoch sekundär, da alleine eine Infektion mit tox-positiven Corynebakterien zur Bildung von Diphtherietoxin führt. Die Untersuchung einer verdächtigen Probe auf Diphtherietoxin muss sehr schnell durchgeführt werden. Alle bislang angewendeten Tests weisen jedoch zahlreiche Nachteile auf, so je nach Test unter anderem Unzuverlässigkeit, Langsamkeit, hoher technischer Aufwand und gehobene Laboranforderungen (Efstratiou et al., 2000).

Zwar gibt es prinzipiell Nachweissysteme, um die Enzymaktivität von Diphtherietoxin für Forschungszwecke nachzuweisen (Colier und Kandel, 1971), es existiert jedoch bislang kein diagnostischer Test, der direkt die schnelle Messung der Enzymaktivität des Diphtherietoxins ermöglicht, obwohl dies der unmittelbare Nachweis für eine potentiell letale Diphtherie wäre. Der Virulenztest *in vivo* an Meerschweinchen, bei dem eine Patientenprobe ins Versuchstier injiziert wurde, wird seit über 50 Jahren nicht mehr verwendet. Jedoch war dieser Test ein eindeutiger Nachweis von aktivem und letalem Diphtherietoxin.

Die größte Bedeutung hat derzeit der nach S. D. Elek benannte und bereits 1949 veröffentlichte Immundiffusionstest (Elek, 1949), der auch bei einer am 29.04.2002 in Deutschland aufgetretenen Diphtherieerkrankung zur Diagnose verwendet wurde (Maassen und Pfaff, 2002). Beim Elek-Test werden die Erreger auf Proteose-Peptonagar senkrecht zu einem darauf liegenden, mit einem anti-Diphtherietoxin getränkten sterilen Papierstreifen aufgeimpft. Nach 24- bis 48-stündiger Bebrütung treten Präzipitationsstreifen an den Berührungstellen zwischen diffundiertem Toxin und dem Antitoxin auf. Der Test ist jedoch zeitaufwändig und fehleranfällig, da beispielsweise

die Reinheit des Antitoxins und der Abstand zum Inoculum von entscheidender Bedeutung sind (Engler et al., 1997, Reinhardt et al., 1998). Neben dem Elek-Test kann Diphtherietoxin durch Immunoblots, Enzym gekoppelte Immunadsorptionstests (ELISA) und immunochromatografische Streifentests nachgewiesen werden (Efstratiou et al., 1998, Efstratiou et al., 2000, Engler et al., 2002). Diese Methoden beruhen alle auf einem immunologischen Nachweis des Proteins und stellen Verbesserungen des ursprünglichen Elek-Tests in Bezug auf Durchführbarkeit, Sensitivität und Schnelligkeit dar. Weitere hochsensitive Varianten wurden in den letzten Jahren entwickelt, die aufgrund des großen Aufwands bei der Durchführung wahrscheinlich keine Bedeutung in der Diagnostik erfahren werden. So wurden Antikörper gegen Diphtherietoxin mit fluoreszierenden Nanokristall-Quantum-dots markiert und mittels totaler interner Reflexionsfluoreszenzmikroskopie nachgewiesen (Hoshino et al., 2005) und das Toxin durch Antikörper in einem Kompetitionsassay in Mikroarrays nachgewiesen (Rucker et al., 2005). Ein weiteres Verfahren beruht auf der Verwendung von Hydrogel basierten Proteinmikrochips (Rubina et al., 2005) zum Nachweis. Ebenfalls auf Antikörper-Antigenreaktionen beruhende Testverfahren wie der Latexagglutinationstest, der passive Hämagglutinationsassay und der Verozellenassay können zwar auch zum Nachweis von Diphtheriatoxin genutzt werden, haben ihre Bedeutung aber eher in der Titerbestimmung von Diphtheriatoxin-Antikörpern (Walory et al., 2000).

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) bietet die Möglichkeit eines schnellen und sensitiven Nachweises des Toxins in Patientenproben (Mothershead et al., 2002 und Übersicht in Efstratiou et al., 2000). Zwar werden auch für die PCR in der Regel zunächst Kulturen angelegt, jedoch ist ein Nachweis direkt aus dem klinischen Material möglich,

so dass in diesem Fall die Nachweiszeit deutlich verkürzt werden kann (Efstratiou et al., 1998). Der Nachteil eines Nachweises durch PCR liegt darin, dass nicht alle von tox-positiven Corynebakterien infizierten Corynebakterien das Diphtherietoxin exprimieren. Solche Isolate ohne Toxinexpression wurden zunächst vor allem in Nordamerika gefunden, neuere Studien aus Russland und der Ukraine zeigen auch dort eine zunehmende Zahl an nicht toxischen Stämmen, die positiv in der PCR sind (Efstratiou et al., 1998, Efstratiou et al., 2000, Groman et al., 1983, Pallen, 1991, Pallen et al., 1994). Während ein negatives Ergebnis einer validierten PCR zwar eine Behandlung gegen Diphtherietoxin unnötig macht, ist ein positiver Nachweis nicht als alleinige Nachweismethode ausreichend, um das potentiell letale Toxin nachzuweisen. Zudem ist gerade in vielen der Länder, in denen Diphtherie endemisch auftritt, die für die sensible PCR-Methode erforderliche Ausstattung nicht in ausreichendem Maße verfügbar.

Die beschriebenen Detektionsmöglichkeiten für Diphtherietoxin beruhen auf drei Prinzipien, (i) dem direkten Nachweis der Enzymaktivität von Diphtherietoxin, (ii) immunologische Nachweise mittels Antikörpern und (iii) der molekularbiologische Nachweis des Toxins. Der direkte Nachweis aktiver Toxine gibt die notwendige Information über die unmittelbar diagnostisch relevante Problematik, wird jedoch in keinem diagnostischen Verfahren verwendet. Aus diesem Grund haben wir uns das Ziel gesetzt, ein solches Verfahren zu entwickeln, um der bestehenden Problematik entgegenzuwirken.

Nachweis von Diphtherietoxinaktivität im Festphasenassay

Da Diphtherietoxin ausschließlich eEF2 als Substrat erkennt, musste für die Untersuchungen zum Nachweis der Diphtherietoxinaktivität eEF2 bereitgestellt werden. Um

ausreichend große Mengen zu gewinnen, wurde das Protein in rekombinanter Form aus *Saccharomyces cerevisiae* aufgereinigt. Es handelte sich dabei um endogenen eEF2 aus *S. cerevisiae*, der durch einen N-terminalen His-Tag modifiziert wurde (Jorgensen et al., 2002). Das Protein wurde nach Aufschluss der Hefen durch immobilisierte Metallchelate-Affinitätschromatographie (IMAC) aufgereinigt.

Unter Verwendung von biotinyliertem NAD⁺ ist es möglich, die Übertragung von ADP-Ribose auf eEF2 durch Diphtherietoxin nachzuweisen, indem man den eEF2 nach erfolgter Reaktion elektrophoretisch aufträgt und nach einem Westernblot immunologisch mit einem Antikörper gegen Biotin nachweist (Zhang, 1997). Das Reaktionsschema ist in Abbildung 1A dargestellt. Diese Methode ist zwar gegenüber autoradiographischen Methoden wegen des einfacheren Umgangs von Vorteil, hat jedoch für den diagnostischen Nachweis von aktivem Diphtherietoxin eine zu hohe Nachweisgrenze und verfügt außerdem nicht über die Möglichkeit der Quantifizierung. Daher haben wir ein ähnliches Prinzip auf einen Festphasenassay übertragen, der diese beiden Probleme überwinden sollte.

Der Festphasenassay zum Nachweis der Diphtherietoxinenzymaktivität wurde in Mikrotiterplatten oder einzelnen Mikrowellstreifen mit 100 µl Reaktionsvolumen durchgeführt, um einerseits mit geringen Probenmengen arbeiten zu können und andererseits mit den Versuchen möglichst nah an einer späteren Anwendung zu diagnostischen Zwecken zu sein. Zunächst wurde ein Fängerantikörper an der Festphase gekoppelt, der in einem zweiten Schritt einen murinen Antikörper gebunden hat, der gegen den His-Tag des eEF2 gerichtet ist. Die ADP-Ribosylierungsreaktion (Abbildung 1A) wurde mit kommerziell gereinigtem Diphtherietoxin durchgeführt, um die Eignung des Sys-

tems zu untersuchen. Nach Ablauf der Reaktion wurde der gesamte Reaktionsansatz in die mit Antikörpern vorbehandelten Vertiefungen gegeben und nach Entfernung nicht gebundener Bestandteile des ADP-Ribosylierungsansatzes Peroxidase konjugiertes Streptavidin dazugegeben, um Biotin-ADP-Ribose am gebundenen eEF2 zu detektieren. Die Durchführung nach dem beschriebenen Prinzip erlaubte die Bestimmung der konzentrationsabhängigen ADP-Ribosylierung von eEF2 durch Diphtherietoxin in einem Festphasenassay. Es ergab sich ein von der Toxinkonzentration abhängiger Signalanstieg (Abbildung 1B). Dabei wurde die niedrigste zu detektierende Diphtherietoxinkonzentration, die über dem dreifachen Wert der Standardabweichung des Hintergrundwertes lag, mit 300 ng/l ermittelt. Durch eine separate Quantifizierung der Menge des ADP-ribosylierten eEF2 in einem Reaktionsansatz konnte ermittelt werden, dass bei einem Ansatz mit 100 ng/l Diphtherietoxin 11 % des eingesetzten eEF2 ADP-ribosyliert vorliegen. Unter Verwendung der Definition von Collier und Kandel (1971) (1 Unit Diphtherietoxin überträgt 1 pmol ADP-Ribose in 15 min) konnten wir somit die niedrigste zu detektierende Diphtheriemenge mit 50 mU/l bestimmen. Diese sehr hohe Sensitivität des Assays sollte sogar ausreichen, um ohne vorherige Anlage einer Kultur aus einem Patientenabstrich direkt Diphtherietoxinaktivität nachweisen zu können. Um an die Proteine aus den Abstrichen zu gelangen, müssten die für die Abstriche verwendeten Tupfer in einem geeigneten Puffer gewaschen werden und zelluläre Bestandteile durch Zentrifugation abgetrennt werden. Nach den Angaben von Engler und Efstratiou (2000) können 1×10^7 *C. diphtheriae* 1 µg/l Diphtherietoxin produzieren. Für eine solche Toxinmenge wäre der Aktivitätsnachweis durch den hier vorgestellten colorimetrischen Festphasenassay ausreichend. Sollte die Aktivität von Diphtherietoxin aus isolierten Patientenabstrichen zu

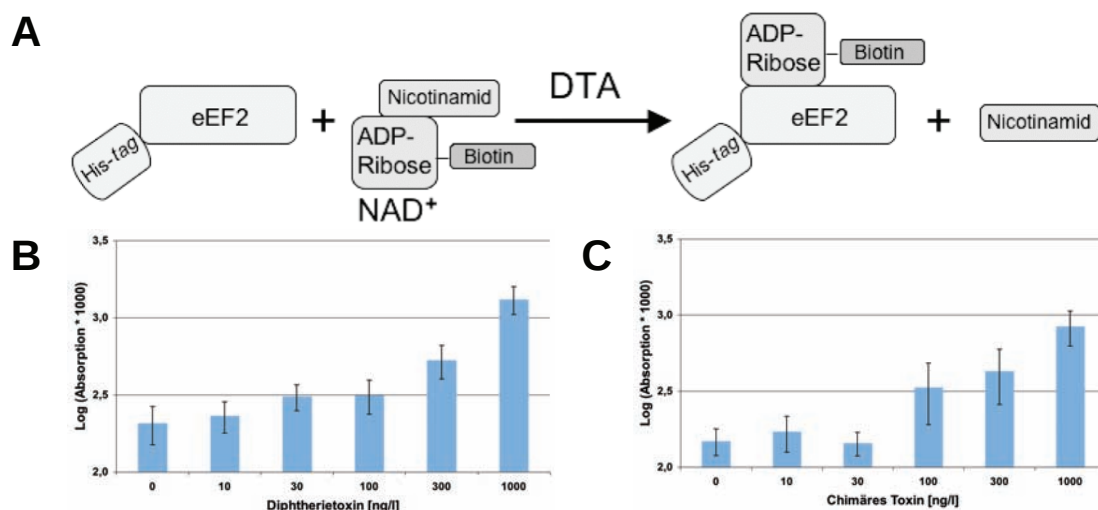


Abbildung 1: Prinzip des ADP-Ribosylierungsassays unter Verwendung von His-Tag markiertem eEF2 und biotinyliertem NAD⁺ (A). Ergebnisse des colorimetrischen Festphasennachweises in Abhängigkeit der Konzentration von Diphtherietoxin (B) und der Konzentration eines chimären Toxins, das die katalytische Domäne von Diphtherietoxin enthält (C).

gering sein, so müssten vor dem Nachweis Kulturen angelegt werden und die Enzymaktivität nach erfolgter Vermehrung der Corynebakterien durchgeführt werden. Der Nachweis entweder direkt aus Patientenabstrichen oder auch Kulturen von Abstrichen muss mittels positiver und negativer Kontrollen überprüft werden. Die Analyse von Patientenproben auf der Basis der Enzymaktivität von Diphtherietoxin im Gegensatz zur Bestimmung seiner Menge könnte relevant sein, da es Hinweise auf Stämme von *C. diphtheriae* gibt, die zwar Diphtherietoxin produzieren, jedoch in einer inaktiven Variante, von der keine Gefährdung eines Patienten ausgeht (Hoshino et al., 2005, Pallen, 1991). Um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden, wäre daher die Bestimmung der Enzymaktivität von Diphtherietoxin unerlässlich.

Zur Überprüfung der Spezifität wurde der Assay sowohl mit Hitze inaktiviertem Diphtherietoxin als auch mit Cholera-

durchgeführt. Cholera-toxin ist zwar ebenfalls ein bakterielles ADP-ribosylierendes Exotoxin, jedoch ADP-ribosyliert Cholera-toxin die G_o-Untereinheit des heterotrimeren GS-Proteins und nicht eEF2. Weder für Hitze inaktiviertes Diphtherietoxin noch für Cholera-toxin wurden für Konzentrationen bis zu 1000 ng/l signifikant erhöhte Signale festgestellt (Daten nicht gezeigt). Dagegen haben Versuche mit *Pseudomonas* Exotoxin A, das als einziges bislang bekanntes Toxin ebenfalls eEF2 ADP-ribosyliert, ebenso wie für Diphtherietoxin eine konzentrationsabhängige ADP-Ribosylierung ergeben. Jedoch waren die durch *Pseudomonas* Exotoxin A erreichten Signale schwächer als die für Diphtherietoxin (Daten nicht gezeigt). Zur Quantifizierung der Diphtherietoxinaktivität in unbekannten Proben ist jeweils die parallele Messung einer Standardreihe erforderlich, wie sie hier exemplarisch mit Diphtherietoxin vorgestellt wurde, da die Bedingungen der Durchführung aufgrund leichter Variationen

der Nachweisreagenzien (eEF2 oder biotinyliertes NAD⁺) etwas unterschiedliche Werte ergeben können.

Aufgrund seiner außerordentlich starken cytotoxischen Wirkung wird Diphtherietoxin auch für neuartige tumortherapeutische Wirkstoffe verwendet (Frankel et al., 2008). Dazu wird die Rezeptorbindungsdomäne von Diphtherietoxin entfernt und gegen einen Antikörper oder andere Tumor spezifische Liganden ausgetauscht. Da für die Forschung an diesen Fusionsproteinen und auch für die spätere Herstellung der Wirkstoffe sicherzustellen ist, dass die katalytische Domäne des Diphtherietoxins noch vollständig funktionsfähig ist, muss die Qualität ständig überprüft werden. Auch zu diesem Zweck eignet sich die Verwendung des hier beschriebenen colorimetrischen Festphasenassays, da er aufgrund seiner hohen Sensitivität für einen genauen Vergleich nur geringe Probenvolumina benötigt. Dieser Vorteil ist wichtig, da die Herstellung solcher therapeutisch relevanter Fusionsproteine sehr aufwändig und teuer ist. Um die Eignung des Assays für diese Zwecke zu testen, haben wir ein chimäres Toxin, das die katalytische Domäne von Diphtherietoxin enthält, für den Assay verwendet. Es ergab sich ebenfalls ein konzentrationsabhängiger Anstieg der Signale, jedoch waren die bei 1000 ng/l erreichten Signale ungefähr um ein Drittel verringert (Abbildung 1C).

Mit dem hier vorgestellten colorimetrischen Festphasenassay ist es uns gelungen, einen innerhalb eines Tages durchführbaren Assay zu entwickeln, der über eine ausreichend hohe Sensitivität verfügt, um möglicherweise auch direkt aus Rachenabstrichen von Patienten die Enzymaktivität von Diphtherietoxin zu bestimmen. Durch die Möglichkeit, direkt die enzymatische Wirkung zu messen, ergeben sich gegenüber den bisher üblichen Methoden wie PCR oder Elek-Test eindeutige Vorteile, da das Anle-

gen einer Kultur nicht unbedingt erforderlich ist und außerdem falsch positive Ergebnisse von nicht toxischen *C. diphtheriae*-Stämmen vermieden werden. Außerdem bietet der Assay die Möglichkeit mit hoher Sensitivität zu messen, während der apparative Aufwand im Vergleich zu anderen Methoden gering bleibt. Neben seiner Möglichkeiten in der Diagnostik von Diphtherie ist der Assay auch für die Qualitätssicherung bei der Herstellung und der Erforschung von chimären Toxinen sehr gut geeignet.

Danksagung

Wir danken der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik für die großzügige finanzielle Unterstützung unserer Arbeit und Karin Hensel-Wiegel für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Literatur

- Bisgard, K. M., Hardy, I. R., Popovic, T., Strebel, P. M., Wharton, M., Chen, R. T., and Hadler, S. C. (1998). Respiratory diphtheria in the United States, 1980 through 1995. *Am J Public Health* 88, 787-791.
- Choe, S., Bennett, M. J., Fujii, G., Curmi, P. M., Kantardjieff, K. A., Collier, R. J., and Eisenberg, D. (1992). The crystal structure of diphtheria toxin. *Nature* 357, 216-222.
- Chung, D. W., and Collier, R. J. (1977). The mechanism of ADP-ribosylation of elongation factor 2 catalyzed by fragment A from diphtheria toxin. *Biochim Biophys Acta* 483, 248-257.
- Collier, R. J., and Kandel, J. (1971). Structure and activity of diphtheria toxin. I. Thiol-dependent dissociation of a fraction of toxin into enzymically active and inactive fragments. *J Biol Chem* 246, 1496-1503.
- Colman, G., Weaver, E., and Efstratiou, A. (1992). Screening tests for pathogenic corynebacteria. *J Clin Pathol* 45, 46-48.
- Efstratiou, A., and Maple, P. A. C.: Manual for the laboratory diagnosis of diphtheria. Copenhagen: ICP/EPI; 1994.
- Efstratiou, A., Engler, K. H., Dawes, C. S., and Sesardic, D. (1998). Comparison of phenotypic and genotypic methods for detection of diphtheria

- toxin among isolates of pathogenic corynebacteria. *J Clin Microbiol* 36, 3173-3177.
- Efstratiou, A., Engler, K. H., Mazurova, I. K., Glushkevich, T., Vuopio-Varkila, J., and Popovic, T. (2000). Current approaches to the laboratory diagnosis of diphtheria. *J Infect Dis* 181 Suppl 1, S138-145.
- Elek, S. D. (1949). The serological analysis of mixed flocculating systems by means of diffusion gradients. *Br J Exp Pathol* 30, 484-500.
- Engler, K. H., Glushkevich, T., Mazurova, I. K., George, R. C., and Efstratiou, A. (1997). A modified Elek test for detection of toxigenic corynebacteria in the diagnostic laboratory. *J Clin Microbiol* 35, 495-498.
- Engler, K. H., and Efstratiou, A. (2000). Rapid enzyme immunoassay for determination of toxigenicity among clinical isolates of corynebacteria. *J Clin Microbiol* 38, 1385-1389.
- Engler, K. H., Efstratiou, A., Norn, D., Kozlov, R. S., Selga, I., Glushkevich, T. G., Tam, M., Melnikov, V. G., et al. (2002). Immunochromatographic strip test for rapid detection of diphtheria toxin: description and multicenter evaluation in areas of low and high prevalence of diphtheria. *J Clin Microbiol* 40, 80-83.
- Falnes, P. O., Choe, S., Madshus, I. H., Wilson, B. A., and Olsnes, S. (1994). Inhibition of membrane translocation of diphtheria toxin A-fragment by internal disulfide bridges. *J Biol Chem* 269, 8402-8407.
- Frankel, A., Liu, J. S., Rizzieri, D., and Hogge, D. (2008). Phase I clinical study of diphtheria toxin-interleukin 3 fusion protein in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Leuk Lymphoma* 49, 543-553.
- Gill, D. M. (1982). Bacterial toxins: a table of lethal amounts. *Microbiol Rev* 46, 86-94.
- Groman, N., Cianciotto, N., Bjorn, M., and Rabin, M. (1983). Detection and expression of DNA homologous to the tox gene in nontoxigenic isolates of *Corynebacterium diphtheriae*. *Infect Immun* 42, 48-56.
- Hoshino, A., Fujioka, K., Manabe, N., Yamaya, S., Goto, Y., Yasuhara, M., and Yamamoto, K. (2005). Simultaneous multicolor detection system of the single-molecular microbial antigen with total internal reflection fluorescence microscopy. *Microbiol Immunol* 49, 461-470.
- Jorgensen, R., Carr-Schmid, A., Ortiz, P. A., Kinzy, T. G., and Andersen, G. R. (2002). Purification and crystallization of the yeast elongation factor eEF2. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 58, 712-715.
- Keen, J. H., Maxfield, F. R., Hardegree, M. C., and Habig, W. H. (1982). Receptor-mediated endocytosis of diphtheria toxin by cells in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79, 2912-2916.
- Kelly, C., and Efstratiou, A. (2003). Seventh International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria - Vienna, June 2002. *Euro Surveill* 8, 189-195.
- Kochi, S. K., and Collier, R. J. (1993). DNA fragmentation and cytolysis in U937 cells treated with diphtheria toxin or other inhibitors of protein synthesis. *Exp Cell Res* 208, 296-302.
- Maassen, and Pfaff: Neu erfasste Erkrankungsfälle von besonderer Bedeutung. In: *Epidemiologisches Bulletin*, Robert-Koch-Institut. vol. 2002; 2002: 188.
- Mothershed, E. A., Cassidy, P. K., Pierson, K., Mayer, L. W., and Popovic, T. (2002). Development of a real-time fluorescence PCR assay for rapid detection of the diphtheria toxin gene. *J Clin Microbiol* 40, 4713-4719.
- Naglich, J. G., Metherall, J. E., Russell, D. W., and Eidels, L. (1992). Expression cloning of a diphtheria toxin receptor: identity with a heparin-binding EGF-like growth factor precursor. *Cell* 69, 1051-1061.
- Pallen, M. J. (1991). Rapid screening for toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* by the polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 44, 1025-1026.
- Pallen, M. J., Hay, A. J., Puckey, L. H., and Efstratiou, A. (1994). Polymerase chain reaction for screening clinical isolates of corynebacteria for the production of diphtheria toxin. *J Clin Pathol* 47, 353-356.
- Papini, E., Rappuoli, R., Murgia, M., and Montecucco, C. (1993). Cell penetration of diphtheria toxin. Reduction of the interchain disulfide bridge is the rate-limiting step of translocation in the cytosol. *J Biol Chem* 268, 1567-1574.
- Ratts, R., Zeng, H., Berg, E. A., Blue, C., McComb, M. E., Costello, C. E., vanderSpek, J. C., and Murphy, J. R. (2003). The cytosolic entry of diphtheria toxin catalytic domain requires a host cell cytosolic translocation factor complex. *J Cell Biol* 160, 1139-1150.
- Reinhardt, D. J., Lee, A., and Popovic, T. (1998). Antitoxin-in-membrane and antitoxin-in-well assays for detection of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. *J Clin Microbiol* 36, 207-210.
- Rubina, A. Y., Dyukova, V. I., Dementieva, E. I., Stomakhin, A. A., Nesmeyanov, V. A., Grishin, E. V., and Zasedatelev, A. S. (2005). Quantitative immunoassay of biotoxins on hydrogel-based protein microchips. *Anal Biochem* 340, 317-329.

Rucker, V. C., Havenstrite, K. L., and Herr, A. E. (2005). Antibody microarrays for native toxin detection. *Anal Biochem* 339, 262-270.

Sing, A.: Diphtherie in Europa. In: *Epidemiologisches Bulletin*, Robert-Koch-Institut. vol. 2007; 2007: 1-2.

Smith, W. P., Tai, P. C., Murphy, J. R., and Davis, B. D. (1980). Precursor in cotranslational secretion of diphtheria toxin. *J Bacteriol* 141, 184-189.

Tsuneoka, M., Nakayama, K., Hatsuzawa, K., Komada, M., Kitamura, N., and Mekada, E. (1993). Evidence for involvement of furin in cleavage and activation of diphtheria toxin. *J Biol Chem* 268, 26461-26465.

Uchida, T., Pappenheimer, A. M., Jr., and Harper, A. A. (1972). Reconstitution of diphtheria toxin from two nontoxic cross-reacting mutant proteins. *Science* 175, 901-903.

Walory, J., Grzesiowski, P., and Hryniewicz, W. (2000). Comparison of four serological methods for the detection of diphtheria anti-toxin antibody. *J Immunol Methods* 245, 55-65.

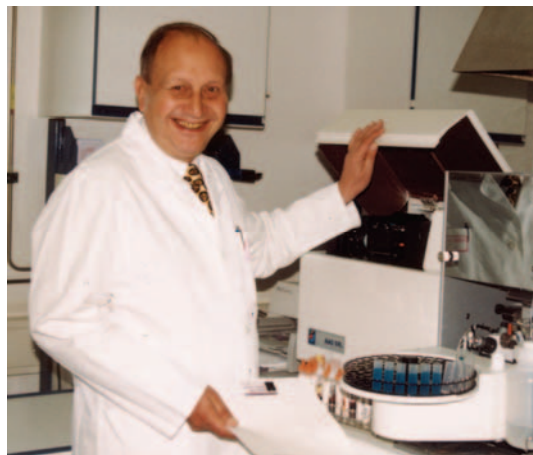
Zhang, J. (1997). Use of biotinylated NAD to label and purify ADP-ribosylated proteins. *Methods Enzymol* 280, 255-265.

Anschrift des Verfassers

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Hendrik Fuchs, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, D-12200 Berlin, E-Mail: hendrik.fuchs@charite.de

Aus dem Mitgliederkreis

Prof.Dr.rer.nat.habil. *Dieter Meißner* zum 75. Geburtstag



Dieter Meißner ist ein echter Sachse, der sein ganzes Berufsleben in Dresden verbracht hat. Er hat sich als junger Dr. rer. nat. der Medizin verschrieben und mit all seinen Fähigkeiten das Brückenfach zwischen Naturwissenschaften und Medizin, die Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, im Osten Deutschlands mit aufgebaut und sich für dessen Fortentwicklung mit seinem ganzen Engagement eingesetzt.

Dieter Meißner wurde am 30. 9. 1933 in Zschieren, einem Vorort von Dresden, geboren. Dort ging er zur Grundschule, danach zur Oberschule nach Dresden. Er studierte bis 1959 Chemie an der Technischen Universität Dresden. Nach erfolgter Diplomprüfung arbeitete er 5 Jahre als Wissenschaftlicher Assistent am Anorganischem Institut der TU Dresden, wo er 1963 promoviert wurde. Danach wechselte er in die Medizin und wurde wissenschaftlicher Mitarbeiter im Zentrallabor der Inneren Klinik der Medizinischen Akademie Carl Gustav Carus in Dresden. Er arbeitete an der Zentralisierung aller klinischen Laboratorien der Medizinischen Akademie aktiv mit und

wurde nach Gründung der selbständigen Abteilung Klinische Laboratorien, dem späteren Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Oberassistent und Stellvertreter des Leiters. Hier erwarb er die Lehrbefähigung und den Fachchemiker in der Medizin und legte die Grundlagen für die Promotion B (Habilitation), die er 1984 erwarb. 1982 wurde er zum Direktor des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik am Städtischen Klinikum Dresden-Friedrichstadt berufen. Er erhielt einen Lehrauftrag der Akademie für Ärztliche Fortbildung Berlin und wurde Honorarprofessor. 1997 wurde er von der Nachfolgeeinrichtung der Medizinischen Akademie, der Medizinischen Fakultät der TU-Dresden zum außerordentlichen Professor für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin berufen. Prof. *Meißner* hat das von ihm geleitete Institut zu einer führenden Einrichtung unseres Fachgebietes entwickelt bis er 1999 in den Ruhestand trat.

Dieter Meißner ist ein begabter Lehrer, der mit Begeisterung, großer Klarheit und Systematik Wissen vermitteln kann. Viele Jahre hat er aktiv in der MTA- Aus-, Weiter- und Fortbildung mitgearbeitet und sie als Mitglied oder Vorsitzender der Prüfungskommission mit geprägt. In der studentischen Ausbildung hat er sich aktiv bei der Ausgestaltung des Laborkurses für Medizinstudenten eingebracht und über mehrere Semester die Vorlesung Klinische Chemie für Studenten der Stomatologie gelesen. Er war an der Organisation des fachbezogenen Berufspraktikums der Medizinstudenten in den Laboratorien der Krankenhäusern maßgeblich beteiligt und hat mehrere Jahre die die Komplexprüfung Klinische Chemie / Pathobiochemie an der Medizinischen Akademie / Med. Fakultät der TU- Dresden mitgetragen. Sein Engagement für die regionale Fort- und Weiterbildung der Klinischen Chemiker war über viele Jahre sowohl vor als auch nach

der Wende außerordentlich, wovon auch die Berichte über Laborleitertreffen in jüngster Zeit in unserem Mitteilungsblatt Zeugnis ablegen.

Dieter Meißner ist wissenschaftlich sehr interessiert. Sein ganz besonderes Interesse galt seit seiner Assistentenzeit im Anorganischen Institut der TU-Dresden den anorganischen Stoffen im menschlichen Körper. Er hat zur Analytik mit modernen physikalischen Methoden, insbesondere zur Spurenelementanalytik mittels Atomspektroskopie, zahlreiche aktive Beiträge geleistet und in diesem Rahmen eng mit der Industrie zusammengearbeitet. Er hat die Standardisierung entsprechender Methoden in der DDR fachlich und organisatorisch geleitet. Die metabolischen Effekte der Spurenelemente waren ein besonderes Anliegen. Die Promotion B (Habilitation) hatte die Beziehung einiger Spurenelemente zur Hyperproteinämie und Arteriosklerose zum Inhalt. Meißners Publikationen über spezifische Vergiftungen mit Spurenelementen waren nicht nur für den Spezialisten interessant. Die Umweltbelastung und Gefährdung der Bevölkerung durch Spurenelemente im Raum Freiberg wurde in enger Kooperation mit Kollegen aus Leipzig zu DDR-Zeiten exakt untersucht und publiziert, was zu erheblichen Konflikten in der damaligen Zeit führte. Als wissenschaftlicher Leiter hat Dieter Meißner zahlreiche Weiterbildungsveranstaltungen zu diesem Thema sowie Jahrestagungen der entsprechenden naturwissenschaftlichen Fachgesellschaft geleitet. Eine besondere Ehre war seine Beauftragung mit der organisatorischen Leitung des Spurenelement-Weltkongresses in Dresden. Die Mehrzahl der 120 Publikationen in wissenschaftli-

chen Zeitschriften sowie in seinen zahlreichen Vorträgen betreffen die Analytik und den Stoffwechsel der Spurenelemente. Er ist Alleinherausgeber einer Monographie und Mitherausgeber bzw. mit Beiträgen Beteiligter mehrerer Monographien. Prof. *Meißner* hat sich darüber hinaus an der Organisation mehrerer Internationaler Dresdner Lipidsymposien beteiligt.

Wenn man das Berufsleben unseres Jubilars betrachtet, so ist besonders seine Bereitschaft zum gesellschaftlichen Engagement herauszuheben. Die langjährige Mitgliedschaft im Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und die aktive Mitarbeit bei der Überarbeitung der Satzungen der DGLM sind hierbei besondere Höhepunkte.

Die Freunde kennen den Jubilar auch von der Sonnenseite des Lebens. Er feiert gern und ausgiebig. Manch Abend wurde beim Kartenspiel verbracht und *Dieter* trug zur guten Laune aktiv bei. Die Kultur unserer Stadt ist ihm stets gegenwärtig und man trifft ihn häufig im Konzertsaal. Als Ruheständler hat er indessen viel Zeit für seine Kinder und Enkel, die ihm das herzlich danken.

Wir gratulieren unserem Jubilar in großer Verbundenheit ganz herzlich und danken für viele schöne gemeinsame Jahre. Wir wünschen ihm viele weitere gute Jahre bei bester Gesundheit, Freude in der Familie, Interesse an der Wissenschaft und alles erdenkliche Gute.

Prof. Dr. med. habil. Dipl.-Chem. Werner Jaroß

Untersuchungen zum Eisenmetabolismus während der megakaryozytären Differenzierung und Proliferation der K562-Zellen

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalis (Dr. rer. nat.) aus dem Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie (Direktor Prof. Dr. med. R. Tauber), Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, vorgelegt am Fachbereich Biologie, Chemie und Pharmazie der Freien Universität Berlin.

Krzysztof Wandzik, Berlin

Zusammenfassung

Frühe Stadien der Megakaryopoese, die im Knochenmark zur Bildung von Megakaryozyten führen, können auch *in-vitro* studiert werden, indem man die erythroleukämische Zelllinie K562 mit dem Phorbol-12-myristoyl-13-acetat (PMA) stimuliert. Dies führte zur Zunahme der megakaryozytären Eigenschaften dieser Zellen, was anhand der Zellmorphologie (Vergrößerung der Zellen, Abnahme des Kern: Cytoplasma Verhältnisses) und der Expressionszunahme des megakaryozytären Markers CD 41/61 festgestellt wurde. Gleichzeitig wurde die Abnahme der erythroiden Eigenschaften anhand der reduzierten Expression des erythroiden Markers γ -Globin und die Zunahme der Acetylcholin-esteraseaktivität beobachtet. Die megakaryozytäre Differenzierung der K562-Zellen war von der umfangreichen Reorganisation des intrazellulären Eisenmetabolismus begleitet. K562-Zellen, die im eisenfreien Medium differenzierten, besaßen nach 72 Stunden einen signifikant höheren absoluten Eisengehalt als Kontrollzellen, die unter diesen Bedingungen proliferierten. Das zeigt, dass in den Zellen während der *In-vitro*-Megakaryopoese Eisenakkumulation stattfindet. Die Ursache dafür lag in der Abnahme der Eisenfreisetzung, mit der die Expressionsreduktion von Transkripten des Eisenexporters Ferroportin (Fpn1) korrelierte. Der Einbau der akkumulierten Eisenionen in Hämoglobinmoleküle resultierte in der Zunahme des absoluten Hämoglobingehalts. Wegen

der differenzierungsbedingten Zunahme der Proteinsynthese wurde aber die Abnahme des relativen Hämoglobingehalts (Hb: Protein Verhältnisses) festgestellt. Unter Bedingungen der erhöhten Eisenverfügbarkeit (Eisenammoniumcitrat im Zellkulturmedium) konnte der reduzierte Hämoglobingehalt in differenzierenden K562-Zellen kompensiert werden, was auf die Eisenabhängigkeit des Prozesses der Reduktion der erythroiden Eigenschaften hinweist. Die Differenzierung war ebenfalls begleitet durch die Reduktion der transferrinabhängigen Eisenaufnahme. Das wurde in Experimenten nachgewiesen, in denen K562-Zellen während der PMA-Behandlung oder Proliferation mit 4 mg/ml Ferritransferrin beladen wurden. Die Reduktion der Aufnahme von Ferritransferrin war durch die Expressionsabnahme des Transferrinrezeptor-1-Proteins (TfR1) verursacht, welches für die Internalisierung von Transferrineisen verantwortlich ist. Gleichzeitig wurde die modulierte Expressionszunahme von Hämochromatose-Protein HFE festgestellt, das die Internalisierung von TfR1-Tf-Komplexen behindert. Die Experimente mit Beladung der K562-Zellen mit 100 μ M Eisenammoniumcitrat während der PMA-Behandlung oder Proliferation ergaben, dass in differenzierenden Zellen der posttranskriptionale, eisenabhängige Feedback-Mechanismus der Expressionsegregation der TfR1-Transkripte durch die eisenunabhängige, transkriptionale Regulation ersetzt wurde. Andere Prozesse, die die Membranpräsenz des TfR1 verändern, wie

dessen Shedding oder Einsortierung in die Exosomen, wurden im Zuge der Differenzierungsbedingten Proteinkinase C (PKC)-Aktivierung nicht beeinflusst. Auf RNA-Ebene wurde auch die Expressionsreduktion des TfR2 festgestellt, der neben dem TfR1 in die transferrinabhängige Eisenaufnahme involviert ist, sowie die Expressionsabnahme der Transkripte der Isoformen A und B vom *divalent metal transporter-1* (DMT1), die entsprechend für die transferrinunabhängige Eisenaufnahme und den Transport von Eisenionen aus dem Lumen der endozytotischen Vesikel ins Cytoplasma verantwortlich sind. Weil in differenzierenden Zellen die Eisenregulierbarkeit der H-Ferritin-mRNA festgestellt wurde, spiegelt die Expressions-suppression dieser Transkripte gleichzeitig die Konzentrationsabnahme der freien, cytoplasmatischen Eisenionen (*labile iron pool*) wider. Die transkriptionale Heraufregulation der L-Ferritin-mRNA-Expression und die daraus resultierende Abnahme des Ferritin H / L-Verhältnisses auf

RNA-Ebene sprechen für den Ferritinmolekülbau während der megakaryozytären Differenzierung.

Die 72-stündige PMA-Behandlung der K562-Zellen führte auch zur Expressionsreduktion der Präprohepcidin-mRNA. Die stabile Überexpression der Präprohepcidin-cDNA in K562-Zellen beeinflusste den Eisenmetabolismus dieser Zellen kaum, was anhand der unveränderten Expression der TfR1-Transkripte festgestellt wurde. Die endogene Präprohepcidin-mRNA-Expression war in Präprohepcidin-cDNA-Transfektanten unterdrückt, was ein Hinweis für die Autoregulation der Hcpdinxpression in erythroiden Zellen darstellt.

Anschrift des Verfassers

Krzysztof Wandzik, Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin, E-Mail: krzysztof.wandzik@charite.de

Kongressbericht

Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern 2007

K.-G. Heinze, Berlin

Das diesjährige, sechzehnte, Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern fand am 20./21. Juni 2008 unter der wissenschaftlichen Leitung und Organisation von Herrn PD Dr. *Bühling*, Cottbus, sowie Herrn Dr. *K.-G. Heinze*, Berlin, in Potsdam statt; die LÄK Brandenburg honorierte die Veranstaltung mit 10 Fortbildungspunkten.



Der erste Tag des Treffens stand in diesem Jahr unter dem Zeichen der hämatologischen Diagnostik und umfasste Themen von der Qualitätssicherung über die Vorstellung klassischer Verfahren wie der optischen, „manuellen“ Blutbildanalyse mittels Mikroskop über die Durchflusszytometrie bis hin zur Synopsis möglichst aller Informationen im Rahmen modernster telemedizinischer Verfahren.

Herr Dr. *H. Diem*, Würmtal Labor, Gauting, behandelte anhand verschiedener Beispiele die Frage „**Hämatologie: Was können wir aus verschiedenen Ringversuchen lernen?**“. Dem langjährigen Ringversuchsleiter bei INSTAND zeigte sich, dass nicht nur die Teilnehmer von den Ergebnissen der Ringversuche profitieren, sondern auch die Veranstalter in einer Art Rückkopplung die potentiellen Schwächen/Lücken der Ringversuche ausbessern können. Auch schwer zu erkennende Veränderungen bzw. kaum zu stellende Diagnosen werden bewusst ausgewählt, um den Blick für das Differentialblutbild zu schärfen, da es oftmals bei schnell proliferierenden Lymphomen oder Leukämien essentiell für den Patienten ist, innerhalb kürzester Zeit in eine hämatologische Spezialklinik überwiesen bzw. wie z. B. im Rahmen von Thallassämien oder bei im Blutbild erkennbaren Infektionserkrankungen umgehend optimal therapiert zu werden. Oftmals werden aber auch bei korrekt beschriebenen Zelltypus die klinischen Diagnosen nicht konsequent abgeleitet oder zumindest als Verdacht mit dem Kliniker diskutiert, was in der Praxis fatale Folgen für den Patienten haben kann. Leider sind nicht immer allgemein akzeptierte Definitionen vorhanden, was selbst im Expertenkreis zu Problemen führt. Beispielhaft wurde hierzu die Einordnung der lymphatischen Zellen in Lymphozyt (=„Standardlymphozyt“), lymphatische Reizform (z. B. im Rahmen von Virusinfekten), atypische lymphatische Zelle (mit Malignitätshinweis) bzw. „nicht einzuordnende Zelle“ diskutiert. Der INSTAND-Ringversuch „Knochenmarkzytologie“ hat aktuell durch das parallele Versenden von Knochenmarkquetschpräparaten und peripheren Blutaussstrichen einen Qua-

litätsschub erfahren, da hierdurch die Verhältnisse der täglichen Routine besser nachgeahmt werden können.

Herr Dr. A. Stich, Missionsärztliche Klinik gGmbH, Würzburg, belegte die Wichtigkeit einfacher diagnostischer Maßnahmen fernab jeglicher high-tech-Maßnahmen zur Erkennung tropischer Infektionskrankheiten, an denen jedes Jahr weltweit hunderte von Millionen erkranken und die mehrere Millionen Todesopfer fordern. Seine Präsentation „**Der Blutstropfen in der Diagnostik tropischer Infektionskrankheiten**“ spannte mit anschaulichen Bildern den Bogen von den verschiedenen Formen der Malaria über Barthonellen, Babesien, Borrelien, Trypanosomen, Leishmanien, Filarien/Mikrofilarien und anderen mikroskopisch zu diagnostizierenden/differenzierenden Infektionskrankheiten bis hin zu den Vorteilen sowie Schwächen möglicher alternativer Diagnostikverfahren wie Enzymimmunoassays, anderer „Schnellteste“ oder gar molekularbiologischen Verfahren wie der PCR. Für viele Teilnehmer war seine Einschätzung des sog. „dicken Tropfens“ im Rahmen der Malariadiagnostik als diagnostische Sekundärmaßnahme im Vergleich mit der intensiven Musterung des nach Giemsa-Pappenheim gefärbten Blutaussstrichs von besonderem Interesse. Der dicke Tropfen stelle lediglich ein Konzentrationsverfahren dar, welches aber vor allem in der Hand Ungeübter deutliche Probleme von der Herstellung des Präparats bis hin zur Beurteilung biete. Speziell in Notfallsituationen sei die sorgfältige Musterung des Ausstrichs das Verfahren der Wahl und der dicke Tropfen könne auch, wenn überhaupt, „am nächsten Tag“ noch ausgewertet werden. Eine Malaria tropica, die den Patienten durch eine hohe Plasmodiendichte akut gefährde, entgehe einem auch im dünnen Ausstrich nicht. Bei niedrigen Dichten ist die regelmäßige Durchmusterung frischer Ausstriche alle 8 bis 12 Stunden bis zum Nachweis/Ausschluss der Diagnose natürlich nach wie vor notwendig; der Vorteil von Kapillarblut gegenüber Venenblut bis hin zum Zentralvenenblut sein hierbei jedoch eher akademisch.

Herr Dr. A. Weimann, Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin, kontrastierte den Vortrag seines Vorredners durch die Vorstellung hochmoderner, vernetzter telemedizinischer Möglichkeiten: „**Implementation eines kosteneffektiven, konsolidierten und verbesserten telehämatologischen Services der drei Universitätskrankenhäuser der Charité Universitätsmedizin Berlin**“. Provokativ stellte Herr Weimann „das Dogma der klassischen Hämatologen“ in Frage: die individuelle Musterung des Blutaussstrichs im Mikroskop könne selbst in kritischen Fällen bald der Vergangenheit angehören. Aktuell sei die manuelle Musterung der Blutaussstriche in seiner Universitätsmedizin trotz hämatologischer Spezialfälle auf ca. 5% gesunken; Tendenz fallend. Telehämatologie bedeutet nicht einfach nur die Übertragung von Bildern der digitale Morphologie automatischer Mikroskope; durch die komplexe Verarbeitung numerischer Daten, Scattergrammen, Histoplots, morphologischen Informationen, Graphen und Kommentaren, die von verschiedenen Stellen validiert, kommentiert, interpretiert werden können, ist eine zeitnahe Versorgung der ca. 3500 Betten der Charité Universitätsmedizin Berlin incl. angeschlossener Einheiten, Ambulanzen und MVZ möglich. In der „erweiterten Telehämatologie“ sind auch andere Flüssigkeiten wie Liquor, Ergüsse oder BAL zu bearbeiten; der „virtual slide mode“ lässt auch die Interpretation von Präparaten mit Spezialfärbungen, Knochenmark oder gar Gewebeschnitten zu. Die Potenz der Telehämatologie erläuterte Herr Weimann an eindrucksvollen klinischen Beispielen wie der Mortalitätsprädiktion auf Intensivstationen und Erkennung von Abstoßungsreaktionen durch quantitativ zuverlässige Erfassung der kernhaltigen roten Blutzellen, von Sichelzellanämien, Bleivergiftungen / basophilen Tüpfelungen. Die Differentialdiagnose der Hyperfragmentationssyndrome (HUS, TTP, Klappenersatz etc.), der Leukämien, Lymphome oder die Anämie-Diagnostik erfährt durch die Synopsis der Daten im Bereich der Telehämatologie eine deutliche Verbesserung. Die Labor-turn-around-time vom Probeneingang bis

zur Befundübermittlung incl. spezieller hämatologischer Untersuchungsverfahren reduziert sich vom Stunden- bis in den Minutenbereich. Zusätzlich wird eine intensivierte Kooperation von Laborärzten und Klinikern ermöglicht, die Daten können „für immer“ archiviert, neu befundet, verglichen oder für Fortbildungszwecke verwendet werden.

Herr Dr. T. Nebe, Onkologikum, Frankfurt/Main, stellte mit seinem Beitrag „**Durchflusszytometrie in der hämatologischen Diagnostik**“ die attraktiven Möglichkeiten seines Spezialgebiets vor. Letztlich betreiben heutzutage alle Labore Durchflusszytometer in unterschiedlichen Differenzierungsstufen. Vom ersten Typ des Tyndall-Durchflusszytometers von 1877 über elektronisch/optisch vordifferenzierende Hämatologiegeräte bis hin zu kompakten Immunfluoreszenz-Multimarker-Geräten haben sie ihren Platz in der hämatologischen Stufendiagnostik gefunden. Diese sieht nach dem anfänglichen Blutbild, das maschinelle Differential-BB sowie das manuell-optisch differenziert Blutbild vor. Nun folgen ggfls. die Immunphänotypisierung, die Zytochemie, zytogenetische Ansätze (z. B. FISH) oder letztlich molekulargenetische Verfahren mittels PCR. Die Immunphänotypisierung vermag in der Zwischenzeit simultane 8-Farbummunfluoreszenzdarstellungen zu liefern, die neben der Wichtigkeit für Diagnostik und Therapieverlauf auch als Referenzmethode für das Differentialblutbild gelten kann, da die Linienzugehörigkeit der dort detektierten Zellen zweifelsfrei bestimmt wird. Herr Nebe streifte dann die Expressionsmuster B- und T-Zell-assoziierten Marker, die Veränderungen im Laufe der Reifung/Prägung der Zellen in Knochenmark, Thymus sowie Geweben und zeigte immunologische Kriterien der Reaktivität, Proliferation bzw. Malignität. Vor allem die Differentialdiagnose reaktiver (EBV-/CMV-Infektion) versus maligner Veränderungen (Leukämie, Lymphom), die exakte Klassifizierung hämatologischer Neoplasien, Verlaufsbeobachtungen verschiedener Zellpopulationen bei immun-kompromittierenden Erkrankungen und Therapiekontrollen stellen einen großen Teil der An-

forderungen zur durchflusszytometrischen Analyse. Translokationsnachweise mittels FISH, Klonalitätsnachweise bzw. andere Beweise genetischer Abberationen werden dann noch mittels molekulargenetischer, PCR-basierter Verfahren geführt. Auch bei der weiteren Differenzierung von Anämien (Retikulozyten, Normoblasten, Auto-Ak, CD55, 59 auf Erythrozyten und CD16 auf Granulozyten bei der PNH), Klärung einer Thrombozytopenie (Zahl, RNA-Gehalt, Auto-Ak, Thrombozytenaktivierungsmarker wie CD62) ist die Durchflusszytometrie schon heute als Routinemethode hilfreich.

Den zweiten Tag eröffnete Herr Dr. Heinze mit einer kurzen Einführung in ein mehr „gemischtes“ Programm, welches neben dem medizinisch-wissenschaftlichen ersten Vortrag zur Hämostaseologie eine Art „Mini-Workshop“ zur Fragen des Labormanagements umfasste.

Herr Prof. Dr. H. Riess, Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Universitätsklinikum-Charité, grenzte seinen Vortrag „**Ist eine intensive Thrombophiliediagnostik heute noch indiziert?**“, gleich zu Beginn auf die rein venöse Seite ein. Zusätzlich stellte er die provokative Frage in den Raum: „War sie denn schon jemals indiziert?“. Schaut man sich die extrem hohe Inzidenz venöser Thrombosen, konsekutiver Lungenembolien und Folgeerkrankungen wie das postthrombotische Syndrom an, wird klar, warum man bestrebt sein wird, Faktoren zu finden, die das Risiko zu beschreiben helfen und dazu dienen, eine effektive Prophylaxe (im Idealfall eine echte Primärprophylaxe) durchführen zu können. Nur für wenige Thrombophiliefaktoren wie die Faktor V-Leidenmutation oder die Prothrombinmutation G20210A liegen größere prospektive Studien vor. Die genannten Mutationen haben eine vergleichsweise hohe Prävalenz bei niedriger prothrombogener Potenz/klinischer Penetranz, wohingegen Faktorenmangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S in ihrer heterozygoten Form schon deutlich höhere thrombotische Manifestationsrate haben, dafür aber wesentlich seltener sind. Höhergradige Evidenzen, die ein modifiziertes Vorgehen im

Rahmen der Thromboembolieprophylaxe oder selbst beim Vorliegen manifester venöser Thromboembolien belegen, fehlen. Trotzdem lassen sich im Individualfall klinisch relevante Schlüsse auf Behandlungsdauer und -intensität schließen. Ein Beispiel hierfür ist die Entscheidung zur längerfristigen oralen Antikoagulation auf der Basis des D-Dimer Werts vier Wochen nach Beendigung der „Standard-Antikoagulation“: normale Werte bestätigen die Entscheidung zur Unterbrechung während erhöhte Werte mit einem deutlich erhöhten Rethromboserisiko einhergehen und für eine längerfristige Antikoagulation sprechen. Darüber hinaus finden sich immer mehr prothrombotische Risikomarker, die aber natürlich mit den ebenfalls vorhandenen potentiell „prothä-mophilen“ Faktoren verrechnet werden müssten, um wirklich eine Risikoabschätzung zu ermöglichen. Nimmt man dann noch das Risiko der Blutung unter oraler Antikoagulation (abhängig von Intensität und Monitoring derselben) sowie die in immer größerer Zahl auf den Markt kommenden neuen, auch oralen, Antikoagulanzen (Faktor Xa- oder IIa-Inhibitoren, Kombinationen mit plättchenwirksamen Substanzen u. a.) hinzu, ist das Gebiet dermaßen vielschichtig, dass für eine generelle, unselektive und breit gestreute Thrombophiliediagnostik oder gar eine davon abgeleiteten Therapie aktuell keine evidenzbasierte Indikation besteht; oder, um die selbst gestellte Frage zu beantworten – auch niemals bestand. Das darf nicht dahingehend misinterpretiert werden, dass es gar keine Indikationen zur laborgestützten Thrombophilie-Diagnostik gäbe: die Therapie mit low-dose ASS und niedermolekularen Heparinen im Rahmen des Antiphospholipidsyndroms bei Schwangerschaft sowie die schon erwähnte D-Dimer-gesteuerte Indikation zur Langzeitantikoagulation sind entweder schon etablierte Indikationen zur oder Folgerungen aus der Diagnostik bzw. werden im Rahmen laufender Studien ihren Stellenwert als „evidenzbasierte Maßnahme“ belegen müssen.

Herr H. A. Jopp, Jopp und Wilkens Management Consulting GmbH, Königstein, faszi-

nierte die Teilnehmer mit einem ca. zweieinhalbstündigen Vortrag zum Thema „**Laborleitung – Managementaufgabe von der Problemerkennung bis zur -lösung**“. Probleme und Entscheidungen, die von vielen Teilnehmern im täglichen Leben als Laborleiter mehr intuitiv angegangen werden, wurden von Herrn Jopp in ein systematisches Schema gebracht, das mit der Situationsanalyse (Situation erkennen, zergliedern, Prioritäten setzen, Methodenwahl) die Vergangenheit (Problemanalyse „Was ist die Ursache?“), die Gegenwart (Entscheidungsanalyse „Was ist die beste Alternative?“) und die Zukunft (Analyse potentieller Probleme „Was könnte passieren?“) umfasst. Immer wieder zeigte er mit plakativen Beispielen aus dem täglichen Leben aber auch konkret an Problemen aus verschiedenen Wirtschaftssektoren die hohe Praxisrelevanz seiner Vorgehensweise auf, die auch hervorragend im Medizin-, Krankenhaus- bzw. Laborbereich anwendbar sind. Natürlich umfasst der gesamte Prozess auch die handelnden Personen, von deren Verhaltensstilen (und die eigenen Reaktionen darauf) der Ausgang von Verhandlungen entscheidend abhängen kann und manchmal rein faktische Belange zu überwiegen vermag. Anhand eines Diagramms, das den Typus des „Machers“, des „Extroverts“, des „Vermittlers“ sowie des „Analytikers“ beschrieb, erläuterte er die speziellen Eigenschaften, Stärken und Schwächen der Charaktere. In einem kleinen Selbsttest wurden die Teilnehmer (nachdem sie von Herrn Jopp in vier große Gruppen geteilt wurden) aufgefordert, unterschiedliche Vorgehensweisen der vier verschiedener Verhaltensstile zu beschreiben und sich anschließend einer Selbstanalyse zu unterziehen, deren Ergebnis grafisch sichtbar gemacht werden konnte. Die daraus ablesbaren Stärken und Schwächen sollten dazu genutzt werden, den eigenen Verhaltensstil ggfs. zu modifizieren und der jeweiligen Situation angepasster zu machen. Abschließend wurde exemplarisch ein Kriterienkatalog präsentiert, der das Gebiet der Prozess- und Ressourcen-Optimierung im Labor hinsichtlich immunologischer und klinisch-

chemischer Analysen behandelte und die Schritte von der „Definition der Entscheidungssache“ über den Katalog der „Muss-Kriterien“ sowie der „Wunsch-Kriterien“ auch ein System zu Gewichtung derselben umfasste. Die hervorragenden Tischvorlagen von Herrn Jopp sowie seine in der Zwischenzeit bereits eingehaltene Zusage, die wichtigsten Bewertungstabellen allen Teilnehmern in EDV-gängiger, selbst zu bearbeitender Version zugänglich zu machen, rundeten das Bild dieses hervorragenden Beitrags ab.

In einem kurzen Schlusswort dankte Herr Dr. Heinze im Namen der wissenschaftlichen Leiter den ca. 70 Gästen für ihr Interesse, den Vortragenden für ihre Mühe und nicht zuletzt auch den Sponsoren, BD Preanalytical Systems- und hier allen voran Frau E. Rothermel, die in diesem Jahr durch den Umzug der Veranstaltung von Teltow nach Potsdam zusätz-

lich gefordert worden war und trotzdem den reibungslosen Ablauf der Veranstaltung sicherstellte, sowie Roche Diagnostics und Siemens Medical Solutions Diagnostics für ihre Unterstützung.

Er bat alle Anwesenden um die Bewertung der Veranstaltung, der Organisation incl. der Unterbringung, um Themenvorschläge sowie weitere Anregungen, damit das Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern auch für die nächsten Jahre als attraktiver Termin, fast schon als „feste Institution“, Bestand haben kann.

Anschrift des Verfassers:

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



Buchbesprechung

„Chemisches Denken in der Medizin. Die Geschichte des Laboratoriums der 1. Medizinischen Klinik der Universität Kiel“ (Band 1)

von Johannes Büttner und Hans Dietrich Bruhn.

Verlag Traugott Bautz GmbH, Nordhausen 2007. 225 Seiten. ISBN 978-3-88309-377-2. (EUR 55,-)

Wenn ich in ein modernes medizinisches Laboratorium gehe, bin ich immer wieder beeindruckt von der raschen Innovationsrate, mit der immer mehr Analyte in immer kürzerer Zeit zu immer wirtschaftlicheren Bedingungen zur Verfügung gestellt werden. Dabei stehen oft technische Neuerungen und Softwareerweiterungen im Vordergrund, die kaum noch die Chemie im „Inneren“ einer medizinischen Laboruntersuchung erkennen lassen.

Da tut es gut, ein Werk zu lesen, das die Entwicklung der Laboratoriumsdiagnostik von Ihren Anfängen beschreibt, um sich bewusst zu werden, welche Motivationen damals die Entwicklung der Laboratoriumsmedizin vorantrieben. Dieser medizinhistorische Ausflug wurde von Kollegen geschrieben, die beide in Kiel als Leiter des Laboratoriums über viele Jahre gearbeitet haben. Auch wenn dies als Motivation schon genügen würde, ist der vorliegende Band 1 in keiner Weise von persönlichen Erinnerungen geprägt. In einer Mischung aus streng historischer Dokumentation und Darstellung des jeweiligen wissenschaftlichen Rahmens wird die Zeit von 1915 bis 1962 behandelt. Nach einer kurzen Einführung in die Geschichte der chemischen Denkweise in der Medizin und der Laboratoriumsuntersuchungen in der Universität Kiel seit 1850 werden detailliert die Methoden, organisatorischen und baulichen Bedingungen wie das medizinische Umfeld für die Entstehung eines Laboratori-

ums für Forschung und „ärztliche Routine“ dargelegt. Die führenden Internisten als Leiter des Laboratoriums waren hoch motiviert, die neuen Erkenntnisse der chemischen Analytik und Kenntnisse über Krankheitsmechanismen in praktische diagnostische Verfahren umzusetzen. Unter Zitierung aller relevanten Originalarbeiten und Abbildung wichtiger Geräte und Personen kann man so am Beispiel Kiel nachvollziehen, wie die Spektroskopie, Polarimetrie, Spektrophotometrie und chemische Methoden eingeführt und durchgeführt wurden. Daneben sind sämtliche im Laboratorium durchgeführten wissenschaftlichen Arbeiten und Ihre Themen mit Zitaten kurz behandelt. Schittenhelm, Löhr, Reinwein als Leiter der Klinik sowie Edgar Wöhlisch, Hilmar Wilmanns, Manfred Kiese, Jens Alslev, Friedrich Leupold, Hermann Frank und Walter Appel und viele andere als Labormitarbeiter oder –leiter werden mit Ihren wesentlichen wissenschaftlichen Arbeiten dargestellt. Der Anhang enthält eine komplette Publikationsliste der in Kiel entstandenen Laborarbeiten, die neben einer allgemeinen Bibliographie das Buch zum Nachschlagewerk für Medizingeschichtler nicht nur aus Kiel macht.

Auch wenn das Werk aufgrund seiner lokalen Beschränkung zunächst für den Kieler Kreis von besonderem Interesse erscheint, ist die Allgemeingültigkeit der dargestellten Vorgänge doch in Ihrer Tiefe und Genauigkeit von

allgemeiner Gültigkeit. Vor allem aber ist dem Buch zu wünschen, dass die Freude beim Lesen des immer klaren Textes nicht nur dem Pensionär, sondern vielen Kolleginnen und Kollegen aus dem täglichen Alltag des medizinischen Labors hilft, die beschriebenen ärztlichen und wissenschaftlichen Motivationen der Vergangenheit in das akademische Leben moderner Laboratorien zu vermitteln und lebendig zu halten.

Prof. Dr. Walter G. Guder, München

Nachrichten

Themenhefte „Klinische Chemie und molekulare Diagnostik“

Heft 1: Leistungsverzeichnis des Medizinischen Laboratoriums

W. Vogt, Herausgeber; 62 Seiten, 1997, brosch., € 10,90 (für DGKL-Mitglieder € 8,00)

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

M. Neumaier, A. Braun, Th. Deufel, A. Roscher und Ch. Wagener, 62 Seiten, 1997, brosch., € 17,90 (für DGKL-Mitglieder € 15,00)

Heft 3: Die Vergütung ärztlicher Leistungen im medizinischen Laboratorium

S. Appel, Herausgeber, 58 Seiten, 1997, brosch., € 12,90 (für DGKL-Mitglieder € 10,00)

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

W. Vogt, Herausgeber, 216 Seiten, 2000, brosch., € 35,90 (für DGKL-Mitglieder € 30,00)

Weitere Informationen und Bestellungen bei:

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

Nachruf

**Univ.-Professor Dr. med. habil. *Wolfgang Rotzsch*
(1930-2008)**

Am 10. Mai 2008 verstarb im Alter von 78 Jahren Prof. Dr. med. habil. *Wolfgang Rotzsch*, Gründungsdirektor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig. Mit ihm verlieren wir einen hochgeschätzten Arzt, Forscher und Hochschullehrer, der die Entwicklung der Klinischen Chemie und die experimentelle Altersforschung in Deutschland entscheidend mitgeprägt hatte.

Am 2. März 1930 in Meißen / Sachsen geboren, studierte *Wolfgang Rotzsch* Medizin an der Universität Leipzig, habilitierte am Institut für Physiologische Chemie, wurde 1966 zum Professor mit Lehrauftrag an diesem Institut ernannt und mit dessen Leitung beauftragt. Er

wandte sich dem Fachgebiet Klinische Chemie zu und wurde 1969 zum Professor für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik berufen. Er entwickelte das für die damalige Zeit äußerst moderne System einer labordiagnostischen Versorgung, das über die Universität Leipzig hinausgehend, das Gesundheitswesen im Stadtgebiet und in der näheren Region einschloss. Als Direktor der von ihm 1970 gegründeten Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik am ehemaligen Bereich Medizin der Universität Leipzig bzw. des sich hieraus entwickelnden Instituts und gleichzeitig auch als Leiter eines Bezirkslaboratoriums für die Region Leipzig, verstand er es weitsichtig, günstige organisatorische Rahmenbedingungen für eine effektive und zentralisierte Laboratoriumsdiagnostik zu schaffen. Das Kernstück dieses „Laborsystems Leipzig“ stellte das Zentrallaboratorium dar, das nicht nur für die Krankenversorgung am Klinikum der Universität, sondern auch überregional wirksam sein konnte und so für den effektiven Einsatz der sich entwickelnden modernen Gerätetechnik beispielgebend war.

1971 organisierte und leitete Professor *Rotzsch* die IX. Jahrestagung der Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik in Leipzig. Er verstand es in hervorragender Weise, die Möglichkeiten der Klinischen Chemie mit Lehraufgaben an der Universität und mit Fragestellungen pathobiochemisch orientierter Forschungsarbeiten zu verbinden. Ausgehend von den Leipziger Arbeiten Professor *Max Bürgers*, einem Begründer der wissenschaftlichen Altersforschung in Deutschland, galt sein besonderes Interesse den altersbedingten Veränderungen des Stoffwechsels, verbunden mit der Entwicklung des damals neuen Fachgebiets der Klinischen Chemie. So rief er gemeinsam mit dem Bio-

physiker Prof. *Walter Beier* und dem Anatomen Prof. *Gerald Leutert* das interdisziplinäre Forschungsprojekt „Experimentelle Gerontologie“ ins Leben.

Nach der Wiedervereinigung Deutschlands wandte sich Prof. *Rotzsch* als Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie – Zentrallaboratorium mit ganzer Kraft neuen Aufgaben der Etablierung einer modernen patientenorientierten Laboratoriumsdiagnostik zu und stellte seine Kenntnisse als Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin zur Verfügung. Bis zu seiner Emeritierung 1995 förderte Wolfgang Rotzsch die Zusammenarbeit mit führenden Zentren der Lipoproteinstoffwechsel – und Arterioskleroseforschung in Deutschland und die Durchführung von Lipidscreening – Untersuchungen auf Bevölkerungsebene ebenso wie gerontologisch orientierte Forschungsaktivitäten des Fachgebiets. Als Leiter des Seniorenkollegs der Universität Leipzig – eine Aufgabe, die er von dem Leipziger Internisten und Gerontologen Prof. *Werner Ries* übernommen hatte – entwickelte er dieses unter hoher öffentlicher Ausstrahlung bis 1997 zu einem Forum der Begegnung mit profilierten Persönlichkeiten aus Wissenschaft, Kultur und Politik in Partnerschaft mit anderen Universitäten, so mit der Universität Lyon / Frankreich.

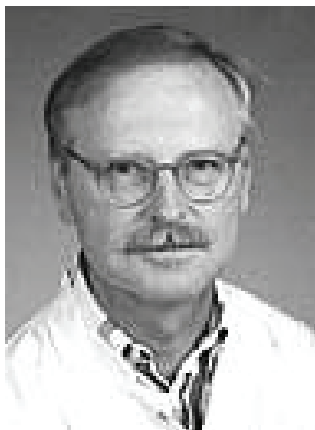
In seinem gesamten beruflichen Wirken kommt die herausragende Fähigkeit von Prof. *Rotzsch* zur Integration zum Ausdruck, seine große Aufmerksamkeit um zwischenmenschliche Belange – Eigenschaften und humanitäre Einstellungen, die ihn in besonderer Weise auszeichneten. Unvergessen sind seine Vorträge, die er mit seiner ihm gegebenen Rhetorik und persönlichen Kompetenz immer zu einem besonderen Ereignis werden ließ. Als Vorsitzender des Fördervereins der Medizinischen Berufsfachschule am Universitätsklinikum hat er sich bis wenige Monate vor seinem Tode für junge Menschen in der Ausbildung engagiert.

Der viel zu frühe Tod von *Wolfgang Rotzsch* ist ein großer Verlust für das Fachgebiet Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin und er wird seinen Kollegen und ehemaligen Mitarbeitern in steter Erinnerung bleiben.

Prof. Dr. Joachim Thiery
Prof. Dr. Volker Richter

Dr. med *Holger Müller*, Klinik am Eichert, Göppingen

Ein Pionier der Bioinformatik



Am 28. Oktober 2008 verstarb unser hoch geschätzter Kollege Dr. *Holger Müller*, Chefarzt des Instituts für Laboratoriumsmedizin der Klinik am Eichert, Göppingen, nur wenige Wochen nach Vollendung des 60. Lebensjahrs. Sein Tod auf der Höhe der Schaffenskraft kam nicht nur für Angehörige und Mitarbeiter überraschend, sondern ist gerade auch für die DGKL und hier insbesondere die Arbeitsgruppe Bioinformatik ein schwerer Verlust.

Sein enormer Einsatz für die Bioinformatik als essenziellem Bestandteil unseres Fachs wird allein schon beim Durchblättern der letzten Ausgaben der Publikationsorgane deutlich, die die DGKL e.V. an alle ihre Mitglieder verteilt:

Müller H, Neumaier M, Hoffmann G: Genexpressionsstudien mit Microarrays und SAGE – Biologische und analytische Grundlagen. *J Lab Med* 2008;32:308-16

Müller H, Neumaier M, Hoffmann G: DGKL-Arbeitsgruppe „Bioinformatik“ – Genexpressions-Profile und Laborbefunde. *Klin Chem Mitteilungen* 2008;39:69-71

Müller H: Mit „Open Source“ durch die Galaxien der Gene – Bioconductor & Co. *Trillium-Report* 2008;6(3):92

Vielen Labordiagnostikern, die sich für aktuelle Entwicklungen unseres Fachs interessieren, dürften diese Publikationen noch in frischer Erinnerung sein.

Sein Hauptverdienst war es, die zumeist schwierige Materie anschaulich und verständlich darzustellen und das Augenmerk auf die klinische Anwendbarkeit zu legen. Daneben leistete er aufgrund seiner jahrzehntelangen persönlichen Erfahrung im Umgang mit Software und Programmiertechniken unschätzbare Dienste bei Testung und Bewertung von Werkzeugen, Datenbanken und Publikationen. Die Texte und Vorschriften, die auf der Website der AG (www.dgkl.de/bioinformatik) unter „Grundlagen“ und „Software“ verfügbar sind, tragen ganz wesentlich seine Handschrift.

Dr. med. *Holger Müller*, Jahrgang 1948, studierte von 1967 bis 1973 Humanmedizin als Stipendiat der Deutschen Studienstiftung an den Universitäten Hohenheim und Heidelberg, promovierte über die elektromechanische Koppelung am Froschherzen und absolvierte seine Facharztausbildung von 1973 bis 1978 in Stuttgart und Ludwigsburg. 1978 wurde er mit 30 Jahren zum kommissarischen Ärztlichen Direktor des Klinisch-Chemischen Instituts am Katharinenhospital Stuttgart berufen, 1989 zum Chefarzt für Laboratoriumsmedizin der Klinik am Eichert in Göppingen. 1996 erwarb er die Anerkennung als Facharzt für Biochemie.

Innerhalb unserer Fachgesellschaft war er Mitglied der Sektion Hämatologie (1991-1994), Sprecher der Sektion Statistik (1991-1996) und Gründungsmitglied der Arbeitsgruppe Bioinformatik (seit 2003). Neben der DGKL war er auch Mitglied von DGHM, AACC, ASM, NCCLS/CLSI und ISAG.

Sein Lebensplan für die nächsten Jahre beinhaltete u.a. eine verstärkte wissenschaftliche Fokussierung auf die Bioinformatik und Molekulardiagnostik. Um diese Mission ohne den Druck des täglichen operativen Geschäfts verwirklichen zu können, hatte er sogar seine Chefarztposition in Göppingen ab Frühjahr 2009 zur Verfügung gestellt. Dass sein

Wunsch nicht mehr in Erfüllung geht, ist ein besonders bewegender Aspekt dieses Nachrufs.

Für die DGKL Arbeitsgruppe Bioinformatik
Prof. Dr. Georg Hoffmann,
Prof. Dr. Michael Neumaier (Vorsitz)

Tagungs- und Kursankündigungen

3rd Technology Forum Diagnostics & Bioanalytical Devices 09.-10.12.2008, DECHEMA, Frankfurt am Main

Moderne Diagnostika sind für die Medizin unverzichtbar und als empfindliche Nachweissysteme in Forschung und Entwicklung von zentraler Bedeutung. Das Technology Forum bringt Forscher, Industrie und Anwender zusammen, um die Zukunft der medizinischen Diagnostik aus der Sicht der Biowissenschaften und molekularen Medizin zu diskutieren. Ziel des Forums ist, die Zusammenarbeit zwischen Forschungseinrichtungen und Industrie bzw. innerhalb der Industrie zu fördern, um so neueste Entwicklungen in der Diagnostikforschung schnellstmöglich in die Anwendung zu bringen. In 40 Kurzvorträgen werden Kooperations- und Patentangebote zu marktnahen oder marktreifen Forschungsergebnissen, Verfahren, Dienstleistungen und Produkten auf dem Gebiet der Diagnostik präsentiert. Die Frist für die Einreichung von Vorträgen ist der 13.10.2008.

Neben den Technologievorträgen, Posterpräsentationen und der Industrieausstellung geben vier Plenarvorträge einen Einblick in die aktuellen Trends der Point-of-Care-Diagnostik, Metabolomik und Theranostik.

- Point-of-care Diagnostics: State-of-the-art & Perspectives
P. Lippa, TU München, D
- Point-of-care Diagnostics: Experiences from the US
J.H. Nichols, Springfield, MA, USA
- Metabolomics: Impact on Diagnostics
G. Zurek, Bruker Daltonik, Bremen, D
M. Spraul, Bruker Biospin, Rheinstetten, D
- Theranostics: Ways to a better Therapy
W. Fischer-Knuppertz, EDMA, Bruxelles, B

Die Online-Partnering-Plattform bietet den angemeldeten Teilnehmern die Möglichkeit, ihre Angebote und Gesuche gezielt im Internet zu präsentieren und 20-minütige Besprechungen mit potentiellen Kooperationspartnern bereits im Vorfeld zu vereinbaren. Die Plattform gibt einen Überblick über marktnahe Forschungsergebnisse und Produkte. Sie ermöglicht eine zielgerichtete Kontaktaufnahme mit anderen Teilnehmern und damit eine effektive Kooperationsanbahnung. Nach der Veranstaltung wird das Online-Partnering-System den angemeldeten Teilnehmern für die Kooperationspartnersuche noch für weitere 6 Monate zur Verfügung stehen.

Das von der Vereinigung deutscher Biotechnologie-Unternehmen (VBU) und der DECHEMA organisierte Forum wird in diesem Jahr von mehr als 20 nationalen und internationalen Organisationen unterstützt. Erstmals haben die European Diagnostic Manufacturers Association (EDMA), die European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFCC), die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) und die World Association of Societies of Pathology & Laboratory Medicine (WASPaLM) die Schirmherrschaft des Technology

Forums übernommen und dokumentieren damit den Wert der Veranstaltung für die internationale Diagnostik-Community. In Deutschland werden der Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH), die Deutsche Vereinigte Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), die Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Laboratoriumsmedizin e.V. (BNLD), der Berufsverband deutscher Laborärzte (BDL), der Bundesverband deutscher Pathologen e.V. (BV Path), die German Society for Biochemistry and Molecular Biology (GBM), der Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland e.V. (VBio), die Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM), das Enterprise Europe Network (EEN), das Diagnostik-Net Berlin-Brandenburg und die Patenverwertungsagenturen Ascenion GmbH, Max-Planck-Innovation GmbH und TechnologieAllianz e.V. die Veranstaltung unterstützen. Das BMBF und Hessen Biotech fördern den Event finanziell.

Mehr Informationen erhalten Sie unter www.dechema.de/techforum08 oder direkt von Dr. Andreas Scriba (Tel.: 069-7564-124, scriba@dechema.de).

XXV World Congress of Pathology and Laboratory Medicine 13.-15. March 2009

Ort: Sydney Convention and Exhibition Center
Darling Harbour, Sydney, Australia

Deadlines: Accommodation and Transfer form: Monday, 8 December 2008
Early Bird Registration: Tuesday, 27 January 2009
Abstract Submission: Friday, 28 November 2008

Online Registration: www.rcpa.edu.au

Positionen

Veranstaltungskalender

2008

09. – 10. 12. 2008
Frankfurt am Main
Germany

3rd Technology Forum Diagnostics & Bioanalytical Devices
Skr.: www.dechema.de/techforum08 oder Dr. Andreas Scriba (Tel.: 069-7564-124, scriba@dechema.de)

2009

13. – 15. 03. 2009
Sydney
Australia

Pathology Update 2009 in conjunction with XXV WASPaLM - World Congress of Pathology and Laboratory Medicine.

Skr.: The Royal College of Pathologists of Australasia, Durham Hall, 207 Albion Street Surry Hills 2010 AUSTRALIA, Telefon: +61 2 8356 5858, Telefax: +61 2 8356 5828, Email: pathologyupdate@rcpa.edu.au, www.rcpa.edu.au/pathologyupdate

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.