

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

PRÄSIDIUM

Präsident	Prof. Dr. K. Lackner, Mainz
Vizepräsident	Prof. Dr. T. Deufel, Jena
Schriftführer	Prof. Dr. K. P. Kohse, Oldenburg
Schatzmeister	Prof. Dr. H. Patscheke, Karlsruhe
Weitere Präsidiumsmitglieder	Prof. Dr. B. H. Brandt, Hamburg Prof. Dr. J. Aufenanger, Ingolstadt

GESCHÄFTSSTELLE

Geschäftsführer	Dr. Jens Klabunde Geschäftsstelle der DGKL Im Mühlenbach 52b, D-53127 Bonn Telefon: 02 28 - 92 68 95-22 Telefax: 02 28 - 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 52a, D-53127 Bonn
Telefon: 02 28 - 92 68 95-0
Telefax: 02 28 - 92 68 95-29

Wissenschaftlicher Beirat

Vorsitz Prof. Dr. L. Siekmann, Bonn

MITTEILUNGEN

Schriftleitung

Prof. Dr. Dr. med. T. Demant, Dresden

INHALTSVERZEICHNIS

AUS DEM PRÄSIDIUM

- Die DGKL im Verbund internationaler Fachgesellschaften und OrganisationenL 137
Prof. Dr. Dr. K. P. Kohse; Oldenburg

AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

- DGKL-Homepage ab Herbst 2010 mit neuem Design und zusätzlichen Funktionalitäten 141
J. Leidheiser; Bonn

AUS DEM REFERENZINSITUT FÜR BIOANALYTIK

- Das Referenzinstitut für Bioanalytik - wir sichern Ihre Qualität! 142
Dr. R. Kruse, Dr. W. J. Geilenkeuser; Bonn

AUS DER GESELLSCHAFT

- Bericht zum Workshop „Aktuelle Probleme der Labordiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen“ 146
Prof. Dr. j. Kratzsch; Leipzig, Dr. M. Bidlingmaier; München
- Protokoll der Arbeitsgruppensitzung Labormanagement 149
vom 20./21. Juli und 09. November 2009 in München
Dr. B. Wiegel; Straubing
- Forschungsbericht: Role of the transcription factors C/EBP β and NF-kB in macrophage foam cell formation and atherosclerosis 154
Prof. Dr. K. Brand, Dr. C. Cappello; Hannover
- Forschungsbericht: Sprouty-related protein with an EVH1 domain (SPRED) reguliert die Hormonsekretion in Organen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse 156
Prof. Dr. K. Schuh; Würzburg
- Forschungsbericht: DGKL-Forschungsprojekte zum Data Mining in der Laboratoriumsmedizin 160
Prof. Dr. G. Hoffmann, Trillium GmbH; Grafrath

Das Projekt „Labs Are Vital“ in Kooperation mit der DGKL auf der Jahrestagung 2010 - Laborarbeit sichtbar machen! K. Stiefel; Wiesbaden	165
BUCHBESPRECHUNG	
Das Laborbuch für Klinik und Praxis von Walter G. Guder und Jürgen Nolte D. Hof und A. Wampfler; Zürich	166
VERANSTALTUNGEN	
19. Sächsisch-thüringische Laborkonferenz in Burgstädt Prof. T. Demant; Dresden	168
Grußwort von Prof. Dr. Annette Schavan - DGKL Jahrestagung 2010	180
Grußwort von Dr. Carola Reimann MdB - DGKL Jahrestagung 2010	181
Repetitorium Klinische Chemie 2010; Bremen Leukozytendifferenzierkurs; Bremen	182
Veranstaltungskalender	183
PREISE	
Dr. med. Andreas Peter erhält den Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis der DGKL für das Jahr 2010	184
Zusammenfassung der Arbeit: Modulation von Lipotoxizität und ektope Fettspeicherung im Menschen Dr. A. Peter; Tübingen	187
PERSONALIA	
Neue Mitglieder, Verschollene Mitglieder, Verstorbene Mitglieder	190
Das neue Mitgliederverzeichnis September 2010	191

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

HERAUSGEBER	Prof. Dr. med. Karl Lackner, Präsident der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V., Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstr. 1, Gebäude 605, 55101 Mainz, Tel: +49 (06131) 17-7190
SCHRIFTFLEITUNG UND REDAKTION	Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Friedrichstr. 41, 01067 Dresden, Tel: +49 (0351) 480-3900, e-Mail: demant-th@khdf.de
LAYOUT UND SATZ	Vanessa Dietrich, Geschäftsstelle der DGKL, Im Mühlenbach 52 b, 53127 Bonn, Tel: +49 (0228) 926895-22, e-Mail: geschaeftsstelle@dgkl.de
ANZEIGENVERWALTUNG	Büro-, Verlags- und Tagungsservice Dagmar Strebel, Belfortstraße 10, 76133 Karlsruhe, Tel: +49 (0721) 920-3436, e-Mail: bvt-dagmar-strebel@t-online.de
DRUCK UND VERSAND	Bonner Druck & Medien, Radzey & Wackerow GmbH, René Günther, Auguststr. 1, 53229 Bonn, Tel: +49 (0228) 467766, e-Mail: R.Guenther@bonner-druck-medien.de
AUFLAGE	ca. 1300 Stück
ERSCHEINUNGSWEISE	vierteljährlich
ISSN	0173-6647

Die DGKL im Verbund internationaler Fachgesellschaften und Organisationen

PROF. DR. DR. K. P. KOHSE, Oldenburg

Seit der Verschmelzung ihrer Vorgängergesellschaften DGKC und DGLM ist die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) die alleinige Vertreterin des gleichnamigen Faches in Deutschland. Wie die große Mehrheit aller nationalen Fachgesellschaften der gesamten Welt ist sie in internationalen Organisationen eingebunden, die ihrerseits wiederum in regionale Verbände untergliedert sind und sich zum Teil aus der historischen Entwicklung begründen.

Auch innerhalb Europas hat in den letzten Jahren eine Konsolidation der europäischen Verbände unseres Faches stattgefunden, die im Wesentlichen der politischen Entwicklung Europas zur heutigen Europäischen Union gefolgt ist. Ursprünglich als reine Vereinigung der nationalen klinisch-chemischen Fachgesellschaft der Staaten der Europäischen Gemeinschaft gegründet, bildete die „European Communities' Confederation of Clinical Chemistry“ (EC4) den Kern der heutigen europäischen Dachorganisation der Fachgesellschaften. Die damalige DGKC, die britische Association of Clinical Biochemists in the UK (ACB) und die niederländische NVKC spielten dabei eine Vorreiterrolle.

Motiv für den Zusammenschluss der klinisch-chemischen Fachgesellschaften zur EC4 war die gemeinsame Gesetzgebung für die Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft. Fragen der Weiterbildung des Faches, Regulationen zur Berufsausübung, zu gemeinsamen Standards in der Qualitätssicherung, zum Austausch und zur Mobilität zwischen den Mitgliedstaaten waren die treibende Kraft.

Parallel zur EC4 existierte bereits längere Zeit ein gesamteuropäischer Dachverband, das „Forum of the European Societies of Clinical Chemistry“ (FESCC), in dem die Fachgesellschaften aller europäischen Staaten, also auch der Nicht-EU-Mitglieder, vertreten waren. FESCC verstand sich als regionale Organisation der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), des Welt-Dachverbandes für Klinische Chemie.

Mit der stetig zunehmenden Zahl der Mitgliedsstaaten der EU auf nunmehr 27 und der damit verbundenen steigenden Schnittmenge von EC4 und FESCC war vor drei Jahren der Zeitpunkt gekommen, die beiden europäischen Verbände zur „European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine“

(EFCC) zu vereinigen. Ähnlich wie bei der Verschmelzung von DGKC und DGLM wurde der EFCC-Vorstand aus den Vorständen der beiden Ursprungsverbände zusammengesetzt. Derzeit sind 36 nationale Fachgesellschaften Mitglieder der EFCC. Der Begriff Europa wird hier übrigens relativ weit gefasst, so dass auch die israelische „Society for Clinical Laboratory Sciences“ sowie die türkische „Biochemical Society“ dazugehören.

Die 84 von der IFCC offiziell anerkannten nationalen Fachgesellschaften für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin sind auf fünf regionale Organisationen verteilt, die zuvor erwähnte EFCC, die Asian-Pacific Federation of Clinical Biochemistry (APFCB), die mittel-/südamerikanische Cooperation Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLA-BIOCLI), die Arab Federation of Clinical Biology (AFCB) und die im vergangenen Jahr neu gegründete African Federation of Clinical Chemistry (AFCC). Nordamerika besitzt keine regionale Organisation; die Schwestergesellschaften in den USA (AFCC) und Kanada (CACC) vertreten diese Region.

Für die inhaltliche Arbeit sind in EFCC und IFCC unterschiedliche Abteilungen eingerichtet worden. Die IFCC besitzt mehrere Divisions (die Scientific Division, die Education and Management Division und die Communications and Publications Division). Von den Divisions getrennt sind einige Committees (Congress and Conference Committee, Awards Committee, Nominations Committee und Finance Advisory Committee) sowie Task

Forces (Chronic Kidney Disease, Diabetes, Ethics, HbA1c, International Clinical Liaison, Paediatric Laboratory Medicine, Pharmacogenetics und Young Scientists) und Special Projects. Innerhalb der einzelnen Divisions erfolgt die Arbeit in Committees (z.B. Executive Committee) und Working Groups.

Analog zur Struktur der IFCC ist die EFCC in sechs Committees gegliedert (Public and Professional Relations, Science, Quality Management, Education and Training, Profession und Finance), in denen sich jeweils eine oder mehrere Working Groups wiederfinden. Zum Profession Committee gehört auch eine Working Group als Verbindung zu EC4RC, der Registerkommission für den European Specialist of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EurClinChem).

Ein weiterer wichtiger Aspekt der internationalen Zusammenarbeit betrifft die Standardisierung der Prozeduren und Prozesse im medizinischen Laboratorium, um die sich die Normungsorganisationen bemühen. Die horizontale Gliederung ist hier ebenfalls wiederum Staat – Kontinent – Welt, also DIN, EN und ISO. Ein sicherlich allen bekanntes Beispiel ist die ISO-Norm 15189 zur Akkreditierung medizinischer Laboratorien, die gleichzeitig Europäischer (EN) und deutscher (DIN) Standard geworden ist.

Für spezielle Aspekte unseres Faches existieren auch organisationsübergreifende Verbände, so etwa das „Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine“ (JCTLM), in

dem das International Committee of Weights and Measures (CIPM), die IFCC und die "International Laboratory Accreditation Cooperation" (ILAC) mit dem Ziel zusammenarbeiten, eine weltweite Plattform zu schaffen, um eine international anerkannte und auch akzeptierte Vergleichbarkeit von Bestimmungen in medizinischen Laboratorien sowie deren Rückführbarkeit auf geeignete und definierte Standards zu erreichen. In zwei Arbeitsgruppen werden hier Anforderungen an und Eigenschaften von Referenzmaterialien und Referenzmethoden (Working Group 1) sowie von Referenzlaboratorien (Working Group 2) festgelegt, die als Grundlagen für die Rückführbarkeit international verbreiteter Methoden in der Laboratoriumsmedizin dienen.

Die effiziente Arbeit der internationalen Verbände ist natürlich nur bei aktiver Mitarbeit der nationalen Fachgesellschaften in den jeweiligen Arbeits- und Entscheidungsgremien möglich. Zu besetzende Positionen werden durch Mitteilung an alle Fachgesellschaften ausgeschrieben und durch Votum des Präsidiums bestimmt. Neben der Fachkompetenz spielt hier bei der Auswahl eines Kandidaten auch die geographische Herkunft eine Rolle. Das Executive Board der IFCC mit seinem derzeitigen Präsidenten Dr. Graham Beastall aus Glasgow (Schottland, UK) legt großen Wert auf eine möglichst repräsentative Verteilung der Funktionsträger auf die verschiedenen Regionen bzw. nationalen Fachgesellschaften.

Die DGKL ist in vielen verschiedenen Positionen innerhalb von IFCC und EFCC sowie den anderen internationalen Organisationen vertreten, wie aus den nachstehenden Tabellen ersichtlich ist (ohne Gewähr für Vollständigkeit!). Die Arbeit in den einzelnen Gremien hier auch nur ansatzweise aufzulisten, würde jedoch den Rahmen dieser Übersicht erheblich sprengen. *(Siehe Tabellen S. 140)*

Die Arbeit aller diesen internationalen Organisationen trägt natürlich Früchte in Form von zahlreichen Vereinbarungen und Dokumenten, die alle im medizinischen Laboratorium tätigen Kolleginnen und Kollegen betreffen, also eine hohe Relevanz auch für die tägliche Arbeit besitzen. Diese Dokumente werden zwar immer noch regelmäßig in den Fachzeitschriften publiziert, so etwa im „Journal of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine“, das eine eigene Rubrik für diese offiziellen Publikationen unterhält, sie sind jedoch in großem Ausmaß in den jeweiligen Internet-Seiten der Organisationen enthalten. In diesen Internet-Auftritten findet man auch detaillierte Informationen über Strukturen, Inhalte und Personen der jeweiligen Verbände. Beispielhaft seien folgende Internet-Seiten genannt: www.efccim.eu, www.ifcc.org, www.waspalm.org oder www.uems.eu.

VERFASSER:

PROF. DR. MED. DR. KLAUS P. KOHSE

Schriftführer der DGKL, Klinikum Oldenburg, Institut für Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie, Rahel-Straus-Str. 10, 26131 Oldenburg

AUS DEM PRÄSIDIUM

Name	IFCC-Gruppe	Funktion
	Executive Board	
Th. Brinkmann	Executive Board	Corporate Representative
	Scientific Division	
L. Siekmann	Executive Committee	Mitglied
A. Kessler	Committee for Traceability in Laboratory Medicine	Vorsitzende
M. Bidlingmaier	Working Group "Growth Hormone"	Vorsitzender
M. Rotman	Working Group "Standardization of Thyroid function Tests"	Mitglied
E. Bissère	Working Group "HbA2"	Mitglied
P. Kaiser	Working Group "HbA2"	Mitglied
H. Reinauer	Working Group "HbA2"	Mitglied
A. van Dorsselaer	Working Group "HbA2"	Mitglied
T. Arndt	Working Group "Carbohydrate Deficient Transferrin"	Mitglied
H. Althaus	Working Group "Standardization of Cystatin C"	Mitglied
L. Siekmann	Working Group "Standardization of GFR Assessment"	Mitglied
	Education and Management Division	
M. Neumaier	Committee "Clinical Molecular Biology Curriculum"	Vorsitzender
G. Rothe	Working Group "Course on Flow Cytometry"	Vorsitzender
M. Maerer	Working Group "Course on Flow Cytometry"	Mitglied
	Communication and Publications Division	
F. Baumann	Executive Committee	Mitglied
J. Thiery	Working Group "Electronic Journal of the IFCC"	Mitglied
	Task Forces	
M. Neumaier	Task Force Pharmacogenetics	Mitglied
K. P. Kohse	Task Force Paediatric Laboratory Medicine	Vorsitzender

Name	EFCC-Gruppe	Funktion
	Executive Board	
P. Schuff-Werner	Executive Board	Treasurer
	Scientific Committee	
R. Kruse	Working Group Creatinine Standardization	Mitglied
Th. Brinkmann	Working Group Creatinine Standardization	Corporate Member
Hj. Baum	Working Group Cardiac Markers	Mitglied
	Professional Committee	
P. Schuff-Werner	Committee	Mitglied
Hj. Baum	EC4 Register Commission	Mitglied

Name	JCTLM	Funktion
	Working Group 1	
L. Siekmann	Working Group 1	Mitglied
G. Schumann	Working Group 1	Mitglied

DGKL-Homepage ab Herbst 2010 mit neuem Design und zusätzlichen Funktionalitäten

Ende September startet die neue Homepage der DGKL. Sie erhält ein neues modernes Design und eine einfachere Menüstruktur in Form eines „Drop-Down-Menüs“, wodurch alle Inhalte schneller erreichbar werden. Neben diesen vordergründigen Neuerungen wird sich auch im Hintergrund, also bei der Erstellung der Webseite einiges ändern. Die Weiterentwicklung und Verwaltung der neuen Homepage wird von der Geschäftsstelle der DGKL übernommen. Der Servercomputer, der die Webseite bereitstellt, steht dann nicht mehr in einem externen Rechenzentrum, sondern in unmittelbarem Zugriff in der Geschäftsstelle in Bonn.

Dank des neuen Content-Management-Systems, welches die Grundlage für den neuen Internetauftritt bildet, wird das Erstellen von neuen Webseiten stark vereinfacht. Die verantwortlichen Webmaster der Sektionen und Arbeitsgruppen können ihren Bereich der Webseite in einem vorgegebenem Rahmen selbst gestalten, beziehungsweise Änderungen vornehmen. Des Weiteren beinhaltet das Content-Management-System Funktionen zur teamorientierten Organisation und Durchführung von Veranstaltungen und Projekten. Dazu gehört u.a. ein integrierter Nachrichtendienst im „Twitter-Style“. Da diese neuen Web 2.0 Funktionalitäten nicht selbsterklärend sind, wird im Herbst

2010 in Bonn eine Einführungsveranstaltung für die Vorsitzenden und die Webmaster der Sektionen, AGs und der Weiterbildungskommission angeboten.

Das EDV-Team der DGKL ist überzeugt, dass Ihnen die neue DGKL-Homepage mit Ihren vielfältigen Funktionalitäten gefallen wird und dass die Webpräsenz der DGKL insgesamt deutlich aufgewertet wird.

Für Rückfragen und Feedback aller Art stehen wir Ihnen selbstverständlich jederzeit gern telefonisch (0228-926895-14) oder per E-Mail (j.leidheiser@dgkl-rfb.de) zur Verfügung.

JOHANNES LEIDHEISER
Dipl. Informatiker



Abb.1: Zukünftige Startseite der DGKL-Homepage

Das Referenzinstitut für Bioanalytik – wir sichern Ihre Qualität!

Medizinische Laboruntersuchungen tragen bereits jetzt zu mehr als 70% der klinischen Diagnosen bei und sie gewinnen in unserem Gesundheitssystem zunehmend an Bedeutung. Die Qualität des Untersuchungsergebnisses ist dabei von vergleichbarer Relevanz wie die Beurteilung des Laborwertes selbst. Insbesondere die analytische Qualität, d.h. richtige und präzise Laborergebnisse, steht im Vordergrund und deren strikte Kontrolle obliegt den von der Bundesärztekammer (BÄK) benannten unabhängigen Instituten.

Das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) in Bonn, dessen Träger die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL e.V. ist, ist eines dieser Institute, das von der Bundesärztekammer mit der Durchführung der externen Qualitätskontrolle medizinischer Laboratorien in Deutschland beauftragt wurde.

Der RiliBÄK entsprechend, führt das RfB für alle Bereiche der klinisch-chemischen Analytik externe Qualitätskontrollen durch. Dazu gehören Ringversuche für die Bestimmung von klassischen Analyten aus Serum, Urin, Liquor und Blut, aber auch für spezielle Messgrößen aus den Bereichen Allergologie, Bakteriologie, Drogenscreening, Entzündungsmarker und Rheumadiagnostik, um nur einige von ca. 50 unterschiedlichen Ringversuchen zu nennen.

Das Angebot an Ringversuchen wird dabei ständig erweitert und auf andere diagnostische Gebiete, wie aktuell die Infektionsdiagnostik und die molekulare Diagnostik, ausgedehnt.

Die innovative Darstellung der Ringversuchsauswertungen auf der RfB- Website www.dgkl-rfb.de ist für jeden Interessierten zugänglich und erlaubt einen schnellen Zugriff auf aussagekräftige Darstellungen aller Ergebnisse. Ferner ermöglicht sie die Einschätzung der Qualität der im eigenen Labor verwendeten Methode im Vergleich zu anderen Verfahren und gibt einen umfassenden Überblick über die Marktsituation, auch neuerer Analytik.

Um auch die eigene Qualität zu sichern bzw. das erworbene Wissen um die Qualitätssicherung weiterzugeben, ist das RfB in internationale Standardisierungsaktivitäten eingebunden, wird durch Mitglieder seines Wissenschaftlichen Beirats in zahlreichen nationalen und internationalen Gremien (IFCC, JCTLM, DIN, CEN, ISO, ZLG) vertreten und fördert Projekte zur Standardisierung und Qualitätssicherung von in-vitro-Untersuchungen. Dazu gehören insbesondere Vorhaben zur Verbesserung der internen und externen Qualitätskontrolle, wie z.B. die Entwicklung von Referenzmethoden, Zertifizierung von Kalibratoren und Kontrollproben,

die Herstellung geeigneten Kontrollmaterials und zukünftig das Angebot von Seminaren zum Qualitätsmanagement.

Zahlreiche Laboratorien sowie kooperierende Fachgesellschaften aus dem In- und weltweiten Ausland schätzen die Kompetenzen der renommierten Fachexperten sowie den Service und die Schnelligkeit des RfB bzw. seiner engagierten Mitarbeiter, die wir Ihnen im Folgenden kurz vorstellen möchten.

Verfasser:

DR. ROLF KRUSE

DR. WOLF-JOCHEN GEILENKEUSER

Referenzinstitut für Bioanalytik

Im Mühlenbach 52 a

53127 Bonn

www.dgkl-rfb.de

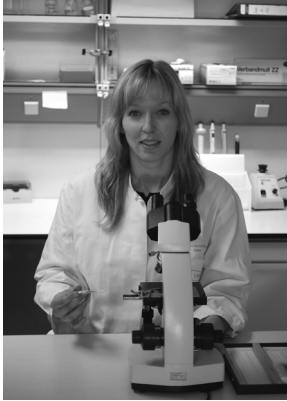
Geschäftsstelle des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB)



DR. ROLF KRUSE,
Dipl. Chemiker
Leiter der Geschäftsstelle des RfB



ELKE WÖRDEHOFF,
Chefsekretärin der Geschäftsstelle des RfB
Verantwortungsbereich: Schriftwechsel,
E-Mail-Verkehr, Verwaltung



FRAU ULLA SCHMITZ,
Biol.- Techn. Assistentin (BTA)
Verantwortungsbereich: EDV-Bearbeitung
von Ringversuchen, Herstellung von
Kontrollproben



ELKE PIWOWARSKY-BARION,
Med.-Techn. Assistentin (MTA)
Verantwortungsbereich: Anmeldewesen,
Verwaltung der Referenzmethoden-
wertermittlung, Herstellung von
Kontrollproben



MARLIES HEIDERICH,
Landw. - Tech. Assistentin (LTA)
Betriebswirtin (VWA)
Verantwortungsbereich: Verwaltung,
Versand, Einkauf

Informatikabteilung des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB)



DR. WOLF-JOCHEN GEILENKEUSER,
Facharzt für Laboratoriumsmedizin und
Dipl. Informatiker
Stellv. Leiter der Geschäftsstelle des RfB
und Leitung der EDV-Abteilung



UTE KRUPKE,
Fachinformatikerin
Anwendungsentwicklung
Verantwortungsbereich: Programmierung,
Ringversuchsablauf, Rechnungsschreibung,
Datenbankumstellungen



JOHANNES LEIDHEISER,
Dipl. Informatiker
Verantwortungsbereich: Web-Entwicklung
und Programmierung

Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik der DGKL

Bericht zum Workshop „Aktuelle Probleme der Labordiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen“

Im vergangenen Oktober ist auf der Jahrestagung der DGKL in Leipzig die Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik ins Leben gerufen worden. Ein bereits bei der konstituierenden Sitzung der Sektion geäußerter Wunsch der Mitglieder war es, Arbeitstreffen zu organisieren, bei denen fokussiert auf einen Themenbereich der Endokrinologischen Labordiagnostik aktuelle Fragestellungen interdisziplinär aus klinischer sowie analytischer Sicht dargestellt werden sollten. Ein erster solcher Workshop fand am 7. Mai 2010 in Leipzig zum Thema „Aktuelle Probleme der Labordiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen“ statt und stieß auf reges Interesse.

Die Zielstellung des Workshops war eine Bestandsaufnahme zu den klinischen und labordiagnostischen Problemen, aber auch zu den analytischen Möglichkeiten in der Diagnostik der Schilddrüsenfunktion. Zudem war eine aktuelle Erörterung der Anwendung von Calcitoninbestimmungen als Tumormarker für das Medulläre Schilddrüsenkarzinom geplant.

Im ersten Vortrag stellte FRAU FÜHRER vom Universitätsklinikum Leipzig das bunte klinische Bild von Schilddrüsenfunktionsstörungen

im Erwachsenenalter aus Sicht der klinisch tätigen Endokrinologin dar. Unbestritten ist, dass die TSH Serumkonzentration als validester Parameter zur Beurteilung einer primären Schilddrüsenerkrankung herangezogen werden sollte. Insbesondere die tageszeitliche Rhythmik des TSH, Interaktionen mit Medikamenten sowie der Erkrankungsverlauf selbst können aber die Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen beeinflussen. Zudem bemängelte Frau Führer fehlende cut off Werte für den TRH-Stimulationstest, der durchaus zur Differenzierung von sekundären Schilddrüsenfunktionsstörungen herangezogen werden kann. Weiterhin besteht Bedarf Laboratorien zu identifizieren, die seltene Laborparameter wie die alpha-Subunit zur TSHom Diagnostik in hoher und verlässlicher Qualität anbieten.

HERR KRUSE aus Bonn betrachtete analytische Probleme der Schilddrüsenhormonbestimmungen welche wiederholt bei der Auswertung von Ringversuchen auftraten. Da die analytische Qualität der einzelnen Teilnehmerlabors bei Ringversuchen sehr unterschiedlich ist, bereitet insbesondere die akkurate und präzise Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone große Schwierigkeiten. Dies muss vor allem bei der Beurteilung

von Wirkungen der thyreostatischen Therapie bei jungen Patienten mit Morbus Basedow durch den Kliniker berücksichtigt werden.

HERR WALLASCHOFSKI aus Greifswald diskutierte in seinem Vortrag kritisch die Etablierung von Referenzwerten für die Schilddrüsenhormondiagnostik. Er bemängelte, dass die Referenzwerte der Diagnostikaindustrie oftmals an klinisch unzureichend charakterisierten Probanden erstellt werden. Die Diskussion der Absenkung der oberen Grenze des TSH-Referenzwertes beruht im Wesentlichen auf nordamerikanischen Daten, die die speziellen Gegebenheiten der Jodversorgung und damit der Schilddrüsenhormonwerte in anderen Regionen der Welt nicht widerspiegeln. In eigenen Publikationen aus der SHIP-Studie wurde die Auswirkung von Variablen wie Alter, Schilddrüsenknoten und anti-TPO-Antikörpern auf die Referenzwerterstellung für das TSH gezeigt. Eine Veränderung der Jodsupplementation lässt in den nächsten Jahrzehnten eine weitere Veränderung der Referenzwerte erwarten und stellt somit eine entsprechende analytische wie interpretatorische Herausforderung dar. Eine Trennung der Diskussion um den TSH-Referenzbereich von der um entsprechende cut off Werte zur Diagnostik und Therapieentscheidung bei der subklinischen Schilddrüsenfunktionsstörungen ist anzustreben.

Schwerpunkt des Nachmittagsprogramms war die Beschreibung von neueren

methodischen Aspekten für die Bestimmung von Calcitonin (CT) als diagnostischen Marker des medullären SD-Karzinoms (MTC).

HERR RAUE aus Heidelberg sprach über spezifisch klinische Probleme in der Diagnostik des MTC. Er wies darauf hin, dass durch eine hohe Präzision in der Messung von niedrigen CT-Konzentrationen unnötige Bildgebung bzw. Pentagastrin-Teste vermieden werden können. Das in diesem Zusammenhang durchgeführte CT-Screening bei Struma nodosa ermöglicht eine frühzeitige Diagnostik des Tumors und verbessert damit die Prognose des MTC, wenn gut validierte Grenzwerte und potentielle Differentialdiagnosen berücksichtigt werden. Postoperativ definiert die CT-Konzentration den Heilungsprozess und ist damit für das Therapiemonitoring gut geeignet.

HERR WOOD aus Düsseldorf betrachtete analytische Probleme bei der Messung von Calcitonin aus der Perspektive von Ringversuchsauswertungen. Nach deren Ergebnissen ist die Streuung der CT-Werte aus automatisierten Bestimmungsverfahren nicht kleiner als die von manuellen Methoden. Die angegebenen Referenzbereiche verschiedener Kits sind z.T. deutlich unterschiedlich – was auf eine unterschiedliche Kreuzreaktivität der Antikörper mit CT-Isoformen zurückgeführt werden kann. Einheitlich ist die Beobachtung, dass Frauen im Durchschnitt niedrigere CT-Konzentrationen als Männer haben.

CT-Kits werden zurzeit einheitlich mit der Standardpräparation NIBSC 2. IS (89/620) kalibriert. Durch die Verwendung von Antikörperpaaren mit deutlichen Spezifitätsunterschieden führt dies jedoch nicht zur erwünschten Standardisierung und Vereinheitlichung der Ergebnisse.

Im abschließenden Beitrag präsentierte HERR KRATZSCH aus Leipzig eigene Erfahrungen zur Rolle von Einflussgrößen, Störfaktoren und Referenzbereichsdefinitionen. Er stützte sich dabei auf Ergebnisse einer multizentrischen Studie, die gemeinsam mit Frau Professor Führer aus der Inneren Klinik der Leipziger Universität und der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie initiiert wurde. Danach muss in der Präanalytik der Messung die relative Instabilität des CT-Moleküls im Serum berücksichtigt werden, Lagerzeiten über 2 Stunden bei Raumtemperatur führen demnach zu einer deutlichen Verminderung in der Konzentration des Analyten. Darüber hinaus besteht die dringende Notwendigkeit einer umfangreicheren analytisch/klinischen Validation von CT-Testen vor der Verwendung in der Routinediagnostik. So können Nierenerkrankungen und die Therapie mit Protonenpumpenhemmern zu erhöhten CT-Werten führen. Perspektivisch sollte deshalb auch über die Einbindung der Procalcitonin-Bestimmung zur als ergänzender Marker bei unklaren CT-Erhöhungen nachgedacht werden, da dieser Parameter weniger empfindlich auf derartige Einflussfaktoren reagiert.

Insgesamt hat sich das Format der kleineren, aber intensiven Diskussionsveranstaltung sehr bewährt. Der stark interdisziplinäre Charakter sowie die Einbindung der Veranstalter von Ringversuchen erlaubten breite und lebhaft Debatten der Teilnehmer. Als Konsequenz des Workshops wurden verschiedene Aktivitäten für die Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik angeregt, unter anderem die Erstellung eines Verzeichnisses von Laboratorien, die seltene endokrinologische Laborparameter anbieten.

Ähnliche Veranstaltungen zur Laboratoriumsdiagnostik bei anderen endokrinen Krankheitsentitäten sollen folgen.

VERFASSENDE:

DR. MARTIN BIDLINGMAIER
Ludwig-Maximilians-Universität
Medizinische Klinik Innenstadt
Neuroendokrinologie
Ziemssenstr. 1
80336 München

PROF. DR. JÜRGEN KRATZSCH
Universitätsklinikum Leipzig AÖR
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Klin.Chemie u. Molekulare Diagnostik
Liebigstr. 27
04103 Leipzig

Protokoll der Arbeitsgruppensitzung Labormanagement vom 20./21. Juli 2009

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die folgenden Zeilen mögen Ihnen einen Einblick in die Aktivitäten der Arbeitsgruppe Labormanagement im Jahre 2009 und in der Zukunft geben.

Ort:

Deutsches Herzzentrum München

Beginn: 20.07.09, 12:00h

Ende: 21.07.09 , 14:00h

Anwesend:

Prof. Dr. Jens Brümmer
Prof. Dr. Claus Heeg (21.7.09)
Dipl.-Kfm. Otto Henker
Prof. Dr. Dieter Neumeier
Prof. Dr. Hans Rodt (20.7.09)
Prof. Dr. Dr. Wolfgang Stein
Prof. Dr. Andreas Tiran (Vorstand GALP)
Prof. Dr. Wolfgang Vogt
Dr. Bernhard Wiegel

Entschuldigt:

Prof. Dr. Arnold von Eckardstein
(Präsident SGK)

TOP 1

BEGRÜSSUNG UND ERÖFFNUNG
DER SITZUNG

HERR VOGT eröffnet die Sitzung, die Tagesordnung wird ohne Änderung angenommen.

HERR VOGT berichtet zunächst über den Stand beim GenDG und die Arbeiten an den weiteren speziellen Teilen der RiliBÄK.

Da die Befolgung der Vorschriften der vom Bundestag verabschiedeten Fassung des GenDG die Versorgung der Patienten vor allem im Klinikbereich unmöglich macht, soll von der AG möglichst umgehend eine rechtskonforme Vorgehensweise dargelegt und z. B. in den Mitteilungen der DGKL veröffentlicht werden. Herr Vogt wird zur Vorbereitung des Papiers die Stellungnahme der DGKL an die Mitglieder der AG per Mail versenden.

Eine gekürzte und für den Laien verständlich formulierte Fassung soll in den GPK veröffentlicht werden, ebenso soll der Vorstand der DKG (HERR BAUM) mit den Problemen konfrontiert werden.

TOP 2

STAND VON LOINC

Da HERR HEEG wegen einer SFB-Sitzung erst am 21.7. anwesend sein kann, wird dieser TOP auf den nächsten Tag verschoben.

Leider konnten weder Herr Semmler, noch Frau Thun wegen der Terminabsprache erreicht werden.

TOP 3

BERICHT VON HERRN HEEG ÜBER SEINE ERFahrungen BEI DER ANWENDUNG VON LOINC

HERR HEEG berichtet über seine Erfahrungen beim Einsatz von LOINC in der Mikrobiologie. Seine Folien liegen im Anhang bei. Fazit ist, dass sich LOINC im angesprochenen Bereich lediglich zur Übertragung der Keimdiagnose eignet, für alle anderen Zwecke ist es wenig bis nicht geeignet. Dies deckt sich völlig mit der seit 15 Jahren vertretenen Meinung der AG.

TOP 4

ZUKÜNFTIGE ARBEIT DER AG (THEMENDEFINITION)

Am Vortag waren bereits verschiedene Themenbereiche als für die AG wichtig benannt worden. Dies waren:

- Entwicklung von Modellen für die Leistungshonorierung unter Vermeidung von Fehlanreizen
- Weiterverfolgung der seit Jahren diskutierten Thematik der Leistungsdefinition
- Cost-Benefit, Entscheidungsqualität
- Benchmarking
- Riskmanagement

Ziffer 1. wurde die höchste Priorität gegeben. Herr Henker und Herr Wiegel werden bis zur nächsten Sitzung einen Textentwurf vorbereiten.

TOP 5

ZUKUNFT DER ARBEITSGRUPPE, NEUER VORSITZ

Die Arbeitsgruppe soll nach einstimmiger Meinung der Mitglieder weiter bestehen.

HERR VOGT wird bei der nächsten Sitzung aus Altersgründen den Vorsitz abgeben.

TOP 6

SONSTIGES

Das nächste Treffen findet am 9. November 2009 im Klinikum rdI der TUM im Institut von HERRN NEUMEIER statt (Bau 552). Die Sitzung ist eintägig, sie beginnt um 10 Uhr und endet gegen 18 Uhr.

München, den 24. Juli 2009

PROF. DR. MED. W. VOGT

Protokoll der Arbeitsgruppensitzung Labormanagement vom 09. November 2009

Ort:
Institut für Klinische Chemie und Patho-
biochemie, TUM Klinikum rdI München

Beginn: 9.11.09, 10:00h
Ende: 9.11.09, 15:45h

Anwesend:
Prof. Dr. Jens Brümmer
Dipl.-Kfm. Otto Henker
Prof. Dr. Dieter Neumeier
Prof. Dr. Wolfgang Vogt
Dr. Bernhard Wiegel

Entschuldigt:
Prof. Dr. Arnold von Eckardstein
(Präsident SGK)C
Prof. Dr. Dr. Wolfgang Stein
Prof. Dr. Andreas Tiran (Vorstand GALP)
Prof. Dr. Claus Heeg
Prof. Dr. Hans Rodt

TOP 1
BEGRÜSSUNG UND ERÖFFNUNG DER
SITZUNG

HERR VOGT eröffnet die Sitzung, die Tages-
ordnung wird ohne Änderung angenommen.

TOP 2
FORTGANG DER ARBEITEN AN DEN WEI-
TEREN SPEZIELLEN TEILEN B2 BIS B5 DER
RILIBÄK

HERR VOGT berichtet über die Weiterentwick-
lung der RiliBÄK. Neu wurden seit der letz-
ten Sitzung der AG im Juli zwei weitere Ar-
beitsgruppen bei der BÄK eingerichtet, B3
(Qualitätssicherung des direkten Nachwei-
ses von Krankheitserregern) und B 5 (Qua-
litätssicherung laboratoriumsmedizinischer
Untersuchungen am menschlichen Genom).

TOP 3
GENDG

HERR VOGT berichtet zunächst über den
Stand beim GenDG nach Inkrafttreten (Be-
nennung von Vertretern für die Kommissi-
on beim RKI) und gibt die Antwort von FRAU
SCHNIEDERS, BGM, an HERRN LACKNER zur Kennt-
nis. HERR LACKNER hatte schriftlich für die DGKL
angefragt, ob die Bestimmung der Blut-
gruppenmerkmale eine Untersuchung sei,
die unter die Regelungen des GenDG fiel.
Frau Schnieders ging nicht auf die konkrete

Fragestellung ein, stellte aber fest, dass die HLA-Bestimmungen im Rahmen der Transplantationsdiagnostik nicht unter das GenDG fielen.

Die BÄK hat in der beim RKI einzurichtenden Kommission Gaststatus. Vertreter der Kammer sind HERR PROPPING, Bonn und HERR VOGT.

Der von der Arbeitsgruppe erarbeitete Text wurde von HERRN VOGT an verschiedene Interessenten weitergegeben, unter anderem auch Ministerien.

Die im Sommer beschlossenen weiteren Maßnahmen (eine gekürzte und für den Laien verständlich formulierte Fassung für eine Veröffentlichung in den GPK und die Information des Vorstands der DKG (HERR BAUM)) werden von den konkreten Ergebnissen der RKI-Kommission abhängig gemacht.

TOP 4

WAHL EINES NEUEN VORSITZENDEN DER AG

Zum neuen Vorsitzenden wird HERR WIEGEL gewählt. Er nimmt die Wahl an.

TOP 5

ZUKUNFT DER ARBEITSGRUPPE, NEUER VORSITZ

Die Arbeitsgruppe soll nach einstimmiger Meinung der Mitglieder weiter bestehen.

HERR VOGT wird bei der nächsten Sitzung aus Altersgründen den Vorsitz abgeben.

TOP 6

SONSTIGES

HERR WIEGEL schlägt vor, eine Veranstaltung der AG über Riskmanagement zu organisieren.

Zur nächsten AG-Sitzung sollte HERR POPP, Basel eingeladen werden. Er hat den Tarmed der Schweiz verfasst. Er hat angeblich ein Kalkulationsmodell entwickelt.

Das nächste Treffen soll im Frühjahr 2010 stattfinden.

München, den 10. November 2009

PROF. DR. MED. W. VOGT

AUSBLICK UND DANK

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

an dieser Stelle ist es Zeit für ein herzliches Dankeschön an HERRN PROF. VOGT für sein langjähriges hervorragendes Engagement.

Ich glaube, dass ich dies auch in Ihrem Namen aussprechen darf.

Vielfältige Engagements, insbesondere mehrfache Sitzungen der Kommission für den RiLiBAeK-Entwurf B3 (Erregernachweis) haben bis dato die Organisation einer erneuten Sitzung der AG Labormanagement verunmöglicht.

Den Arbeitsgruppenmitgliedern danke ich für das Verständnis hierfür.

Gleichwohl möchte ich stichwortartig das zukünftige Arbeitsfeld der AG Labormanagement umreißen. Es sind dies die Kongruenz bzw. die Unterschiede nationaler und europäischer labormedizinischer Gebührenordnungen, die Beschreibung laborärztlicher Leistungen ambulant und stationär nach Art, Inhalt und Erfordernis, die Beschreibung und Darstellung des Nutzens medizinischer Laboranalytik, die Beteiligung an der Weiterentwicklung der RiLiBAeK, die Umsetzung flächendeckender Qualitätssicherung auf der Basis einheitlicher Standards, die gemeinsame Darstellung labormedizinischer Erfordernisse über die Sektorengrenzen hinaus, dabei die Einbeziehung aller im Labor Schaffenden und des Umfeldes des Medizinischen Labors im weiteren Sinne.

Mit freundlichen Grüßen

DR. BERNHARD WIEGEL

KONTAKT:

DR. BERNHARD WIEGEL

Pointstraße 24

94315 Straubing

Tel: 0172 - 83 83 194

E-Mail: dr.bernhard.wiegel@t-online.de

Forschungsbericht

Role of the transcription factors C/EBP β and NF- κ B in macrophage foam cell formation and atherosclerosis

Supported by a grant from the „Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik“ of the DGKL

CHRISTIAN CAPPELLO ¹, SABRINA KANCLERSKI ¹, ANDREAS ZWERGAL ², BERND SAUGEL ³, ANDREAS ERTL ⁴, MOUSTAPHA ROUIS ⁵, KORBINIAN BRAND ¹. - ¹ Institute of Clinical Chemistry, Hannover Medical School, Hannover, Germany. ² Department of Neurology, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany. ³ II Medical Department, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany. ⁴ Institute of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany. ⁵ Unité Mixte de Recherche, Physiology and Physiopathology, Pierre et Marie Curie University, Paris, France.

The transcription factor C/EBP β (CCAAT/enhancer binding protein β) is involved in the regulation of genes which play an important role in inflammatory and metabolic processes like atherosclerosis. Modifications of low density lipoprotein (LDL) are known to play an important role in atherosclerosis. To study whether C/EBP β is involved in the macrophage foam cell formation, C/EBP β wild type and knock out macrophage-like cells were incubated with LDL, oxidized LDL (oxLDL) or acetylated LDL (acLDL) (10-50 μ g/ml). Incubation of C/EBP β wild type macrophages with oxLDL or acLDL significantly increased the intracellular level of several lipids including cholesterol and triglycerides. Remarkably, in the absence of C/EBP β (knock out cells) significantly reduced concentrations of total, free and particularly esterified cholesterol were observed (inhibition of

cholesterol esters accumulation: 73% for oxLDL and 66% for acLDL). This strongly suggests that C/EBP β is involved in foam cell formation in macrophage-like cells (1).

In parallel, the effect of lipoproteins on the expression of C/EBP β was examined. In monocytic THP-1 cells an incubation with oxLDL over 4 days lead to a dose-dependent increase of C/EBP β mRNA shown by real time PCR experiments. Additionally, THP-1 cells were incubated with increasing doses of oxLDL and protein levels of C/EBP β isoforms were detected by Western blot. Following exposure to oxLDL elevated levels of both the larger isoforms of C/EBP β , i.e. LAP* and LAP, and the smaller form LIP were found. Furthermore, an increased concentration of phosphorylated C/EBP β was found under these conditions. As a control, the expression

of actin was monitored, which stayed constant in all the above mentioned experiments. Additionally, the cells were incubated with phorbol esters (PMA). Treatment with PMA markedly increased the expression of C/EBP β -LAP. This was mirrored by an increase of the LAP/LIP value in PMA-treated cells. In comparison, incubation with LDL only slightly induced the expression of C/EBP β . Further experiments are underway to characterize the signaling pathways which are responsible for the oxLDL- as well as PMA-induced increase of C/EBP β expression.

In the literature a cross talk between the transcription factors C/EBP β and NF- κ B has been described. Therefore, we also further investigated the effect of modified LDL on the NF- κ B system (2). For these experiments a newly discovered form of modified LDL was applied. This new substance, i.e. ozonized LDL (ozLDL), is postulated to be present in the atherosclerotic lesion. OzLDL was characterized measuring TBARS and lipid cholesterol concentrations as well as by mass spectrometry. We showed that activation of NF- κ B by lipopolysaccharide (LPS), a prototypic inducer of innate immunity, was reversibly inhibited by ozLDL in monocytic THP-1 cells in a dose-dependent manner, whereas TNF signaling was not affected. This was not due to a direct ozone effect or solely the presence of lipoprotein, and neither required direct contact to LPS nor was accompanied by a change in LPS binding. Comparable inhibitory effects of ozLDL were observed in

human monocyte/macrophages and endothelial cells. The presence of ozLDL led to a decrease in LPS-induced I κ B- α proteolysis and a reduction of κ B-dependent transcription/target-gene expression. Furthermore, ozLDL markedly lowered stimulus-induced I κ B kinase (IKK) activity and phosphorylation/proteolysis of interleukin-1 receptor-associated kinase-1 (IRAK-1). Finally, cholesterol ozonization products were identified as effective ozLDL inhibitory compounds. Our study demonstrated that ozLDL inhibited NF- κ B and IRAK-1-associated signaling which may impair immune function and promote apoptosis. Further experiments are being performed to study the influence of ozLDL on the expression of C/EBP β and the accompanied C/EBP β target gene expression.

LITERATUR:

1. Cappello, C., S. Kanclerski, M. Rouis and K. Brand. Role of C/EBP β in atherosclerosis and foam cell formation. In Vorbereitung
2. Cappello, C., B. Saugel, K. C. Huth, A. Zwergal, M. Krautkrämer, C. Furman, M. Rouis, B. Wieser, H. W. Schneider, D. Neumeier, and K. Brand. 2007. Ozonized low density lipoprotein (ozLDL) inhibits NF- κ B and IRAK-1-associated signaling. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27: 226-232.

VERFASSER:

PROF. DR. MED. KORBINIAN BRAND

DR. CHRISTIAN CAPPELLO

Institut für Klinische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Tel.: 0511-532 6614, brand.korbinian@mh-hannover.de, cappello.christian@mh-hannover.de

Forschungsbericht

Sprouty-related protein with an EVH1 domain (SPRED) reguliert die Hormonsekretion in Organen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL von Jan. 2007 bis Dez. 2009

MELANIE ULLRICH, KARIN BUNDSCHU, ULRICH WALTER und KAI SCHUH, Institut für Klinische Biochemie und Zentrallabor sowie Physiologisches Institut I, Julius-Maximilians-Universität Würzburg

HINTERGRUND

In jüngerer Vergangenheit wurden die SPRED-Proteine identifiziert, eine Familie von membranassoziierten Proteinen, die Ähnlichkeiten mit den Proteinen der Sprouty-Familie aufweisen (1, 2). Die bislang bekannten Mitglieder der SPRED-Familie, SPRED1, -2 und -3, haben eine Sprouty-verwandte C-terminale cysteinreiche (SPR) Domäne, und eine weitere N-terminale Ena (*Drosophila enabled*)/VASP (Vasodilator Stimulated Phosphoprotein) homology (EVH) 1 Domäne, und wurden danach „Sprouty related EVH1 domain-containing proteins“ (Spred) benannt. Im Mittelstück von SPRED1 und -2 befindet sich eine etwa 50 Aminosäuren lange c-Kit Bindungsdomäne (KBD), die für die effiziente Phosphorylierung von SPRED benötigt wird. Ähnlich wie Sprouty-Proteine regulieren SPRED1 und -2 die Raf/ERK Signalgebung herunter. Es wurde gezeigt, dass SPRED mit Ras und Raf assoziiert ist und die Raf-Kinase

hemmt, ohne dabei die Ras-Aktivierung zu reduzieren. Dabei scheint SPRED die Aktivierung der MAP Kinase durch Unterdrückung der Phosphorylierung (an Serin 338) und damit die Aktivierung von Raf zu hemmen (1).

Über die Strukturverwandtschaft der EVH1-Domänen zwischen VASP und SPRED wurden parallel zur Veröffentlichung der murinen SPREDS sowohl die murinen als auch die entsprechenden humanen SPRED1- und SPRED2-cDNAs in unserem Labor kloniert. Anhand der murinen cDNA Sequenzen wurde über die EBI Datenbank des Sanger Instituts (<http://www.ensembl.org>) und die Datenbank von Baygenomics, USA (<http://baygenomics.ucsf.edu>) eine murine embryonale Stammzelllinie („XB228“) mit einem im SPRED2-Gen inserierten gene trap-Vektor identifiziert. Durch Blastozysten-Injektion wurde daraus eine SPRED2-defiziente Mauslinie erstellt.

ERGEBNISSE

In dem hier dargestellten Mausmodell inserierte der gene trap-Vektor in ein Intron des SPRED2-Gens und durch die beinhaltete splice acceptor site des Vektors wird ein *b*-geo Fusionsgen aus Neomycin-Resistenz und lacZ unter die Kontrolle des endogenen Promotors gebracht. Damit wurde ein Expressionsmuster des entsprechenden „trapped“ Gens mittels X-Gal-Färbungen im Ganztier und auf Ebene einzelner Organe erstellt. Dies erlaubt einen Vergleich des Expressionsprofils der immunologisch identifizierten SPRED2-exprimierenden Organe (3) und den mittels X-Gal-Färbung identifizierten SPRED2-mRNA-exprimierenden Organen, z.B. Hirn, Lunge, Leber, Prostata und Speicheldrüsen (4).

Bei den SPRED2-defizienten Mäusen wurde als erster Phänotyp ein Minderwuchs festgestellt (5). Dies war auf eine verminderte Inhibition des Ras/Raf/MAPK-Signalwegs zurückzuführen und ist in Analogie zu verschiedenen Formen des Zwergwuchses beim Menschen (z.B. Hypochondroplasie, Achondroplasie, Thanatophore Dysplasie), welche ebenfalls auf eine konstitutive Aktivierung des Ras/Raf/MAPK-Signalwegs, z.B. durch aktivierende Mutationen des Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3), zurückzuführen sind.

Neben dem bereits publizierten Zwergwuchs wurden an den SPRED knockout-Mäusen weitere schwerwiegende Auswirkungen

der genetischen Defizienz beobachtet, welche in diesem Projekt untersucht und hier beschrieben werden. Die Bestimmung einer Vielzahl von Serumparametern zeigte unter anderem signifikant erhöhte Konzentrationen von Na⁺ (152.1 vs. 146.3 mmol/l) and Cl⁻ (120.7 vs. 114.4 mmol/l) in den Seren der SPRED2-knockout-Mäuse, was begleitet war durch eine Hyperosmolalität (332.2 vs. 322.2 mosmol/kg; **p*<0.01). Assoziiert mit dieser Hyperosmolalität beobachteten wir eine beinahe verdoppelte Wasseraufnahme der knockout-Tiere (200.0 vs. 114.7 μ l**g*BW⁻¹*24h⁻¹; **p*<0.01). Es bleibt spekulativ, ob durch die vermehrte Wasseraufnahme (Polydipsie) und die gemessene Hyperosmolalität, die Nieren in den knockout-Tieren soweit geschädigt wurden, dass sie manifeste Anzeichen einer Hydronephrose zeigen, wie z.B. extrem dilatierte Nierenbecken, dilatierte Bowman'sche Kapseln, lymphatische Infiltration und starke Apoptose von Nierentubuluszellen.

Um abzuklären, was die Ursache für das abnorme Trinkverhalten und das Salz-/Wasserungleichgewicht in den knockout-Tieren ist, untersuchten wir systematisch Hormone der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren (HPA)-Achse und des Renin-Angiotensin-Systems. Aldosteron- (573.6 vs. 365.2 pg/ml; **p*<0.05) und Corticosteron-konzentrationen (578.2 vs. 321.2 ng/ml; **p*<0.01) waren erhöht, was einherging mit erhöhten CRH-Werten in Gehirn-Präparationen

(652.6 vs. 499.0 pg/mg protein; * $p < 0.01$). In der Folge davon war auch ACTH in SPRED2-/--Tieren erhöht (2.1 vs. 1.4 ng/ml), wohingegen Angiotensin II signifikant erniedrigt war (0.68 vs. 1.36 ng/ml; * $p < 0.01$). Western blot Analysen mit Gewebelysaten von Kontroll- und knockout-Mäusen zeigten eine erhöhte ERK-Phosphorylierung in den Gehirn-Präparationen, was die inhibitorische Wirkung von SPRED auf den MAPK-Signalweg auch in vivo bestätigt. Immunhistologische Untersuchungen und SPRED2 Expressionsstudien unterstrichen die Wichtigkeit von SPRED2 in Organen der HPA-Achse.

Wir schließen daraus, dass die SPRED2-Defizienz auch in vivo zu einer Hochregulation des MAPK Signalwegs führt, was auf noch unbekannt Weise die Hormonsekretion in Organen der HPA-Achse erhöht, wodurch Salz- und Wasserhomöostase aus dem Gleichgewicht geraten, was wiederum direkt oder indirekt zu schweren Nierenschäden führt.

Durch die Förderung der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL war es möglich, erste Erkenntnisse zur in vivo Funktion von SPRED2 zu gewinnen und zu publizieren. Darauf basierend konnte dann eine weitere Förderung durch die DFG für dieses Projekt erreicht werden.

LITERATUR

1. Wakioka, T., Sasaki, A., Kato, R., Shouda, T., Matsumoto, A., Miyoshi, K., Tsuneoka, M., Komiya, S., Baron, R., and Yoshimura, A. 2001. Spred is a Sproutry-related suppressor of Ras signalling. *Nature* 412:647-651.
2. Kato, R., Nonami, A., Taketomi, T., Wakioka, T., Kuroiwa, A., Matsuda, Y., and Yoshimura, A. 2003. Molecular cloning of mammalian Spred-3 which suppresses tyrosine kinase-mediated Erk activation. *Biochem Biophys Res Commun* 302:767-772.
3. Engelhardt, C.M., Bundschu, K., Messerschmitt, M., Renne, T., Walter, U., Reinhard, M., and Schuh, K. 2004. Expression and subcellular localization of Spred proteins in mouse and human tissues. *Histochem Cell Biol* 122:527-538.
4. Bundschu, K., Gattenlohner, S., Knobloch, K.P., Walter, U., and Schuh, K. 2006. Tissue-specific Spred-2 promoter activity characterized by a gene trap approach. *Gene Expr Patterns* 6:247-255.
5. Bundschu, K., Knobloch, K.P., Ullrich, M., Schinke, T., Amling, M., Engelhardt, C.M., Renne, T., Walter, U., and Schuh, K. 2005. Gene disruption of Spred-2 causes dwarfism. *J Biol Chem* 280:28572-28580.

PUBLIKATIONEN:

Bundschu K, Walter U, Schuh K. Getting a first clue about SPRED functions. *BioEssays* 2007, 29.9:897-907.

Ullrich M, Bundschu K, Freudinger, Water U, Schuh K. Phenotype puzzle in SPRED2-deficient mice. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2008, 46(9):A183.

Schuh K, Ullrich M, Walter U. Dysregulated HPA hormone secretion in SPRED2-deficient mice. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2009, 47(9):A38.

Ullrich M, Bundschu K, Freudinger R, Benz PM, Gattenlohner S, Abeßer M, Fischer T, Renné T, Walter U, Schuh K. SPRED2 regulates hypothalamic-pituitary-adrenal hormone secretion. 2010, submitted.

ANSCHRIFT DES VERFASSERS:

UNIV.-PROF. DR. KAI SCHUH

Universität Würzburg
Institut für Klinische Biochemie
und Zentrallabor
(mittlerweile Physiologisches Institut I)
Röntgenring 9
97070 Würzburg
Tel.: 0931-31-82740
Fax: 0931-31-82741
kai.schuh@uni-wuerzburg.de

Forschungsbericht

DGKL-Forschungsprojekte zum Data Mining in der Laboratoriumsmedizin

Hoffmann (1)* , Zapatka (2), Findeisen (3), Vogeser (4)

(1) Trillium GmbH, Grafrath, (2) Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, (3) Universitätsmedizin Mannheim, (4) Universitätsklinikum Großhadern, München

*Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, Trillium GmbH, Hauptstr. 12b, 82284 Grafrath, www.trillium.de

ZUSAMMENFASSUNG

Dank neuer analytischer Technologien gewinnen Laborprofile immer größere Bedeutung in der klinischen Forschung und Routinediagnostik. Die dabei anfallenden Datenmengen sind mit den herkömmlichen Strategien der Stufendiagnostik nicht immer zu bewältigen. Deshalb werden innerhalb der DGKL alternative Konzepte der Datenauswertung entwickelt. Sie erleichtern es unter anderem, komplexe Zusammenhänge in großen Datensätzen zu erkennen (sog. Data Mining). Entscheidend ist die fachgerechte Aufbereitung der Labordaten. Erste Programm-Prototypen stehen bereits zur Verfügung und liefern Erfolg versprechende Resultate.

DANKSAGUNG

Die Autoren danken PROF. DR. ALOYS BERG, Med., Universitätsklinikum Freiburg für die Überlassung von Studiendaten [1] und der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL für die Förderung eines Forschungs- und Entwicklungsprojekts [2].

EINLEITUNG

Labordiagnostik wird derzeit hauptsächlich im Sinne einer sequenziellen Stufendiagnostik betrieben: Ausgehend von einer diagnostischen Hypothese engt man den Suchraum durch gezielte Anforderungen schrittweise ein, bis die endgültige Diagnose gefunden ist. Allerdings wird dieses Verfahren mit zunehmender Anzahl der Analyte immer zeit- und aufwändiger und die Wahrscheinlichkeit einer Fehlbeurteilung immer höher [3].

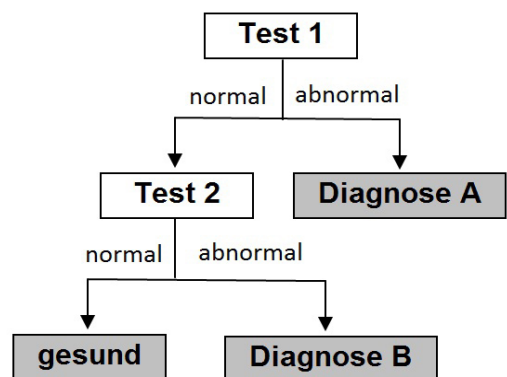


Abb. 1: Die klassische Stufendiagnostik basiert auf binären Entscheidungen, je nachdem ob ein Labortest normal oder pathologisch ausfällt. Diese Strategie ist bei geringer Tiefe der Entscheidungsbäume hoch effizient, führt aber mit steigender Zahl der Analyte zu immer mehr Fehlentscheidungen.

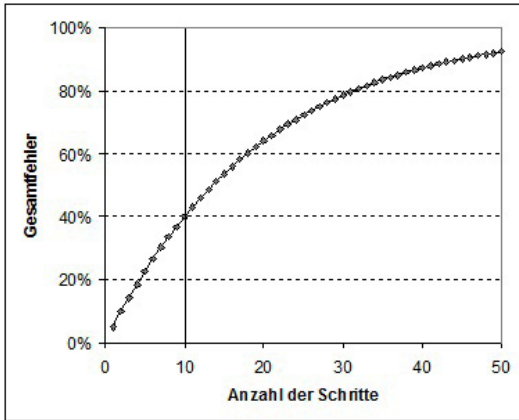


Abb. 2: Legt man bei der Stufendiagnostik pro Entscheidung einen durchaus üblichen α -Fehler von 5% für einen „falsch positiven Wert“ zugrunde, so besteht bereits nach zehn Schritten eine inakzeptable Irrtumswahrscheinlichkeit von 40%.

Deshalb sind zunehmend Testprofile als Alternative zur Stufendiagnostik in der Diskussion. Solche Ansätze wurden von der Arbeitsgruppe Bioinformatik auf Tagungen der DGKL in Tutzing 2009 und 2010 sowie der Jahrestagung 2009 in Leipzig präsentiert. Eine einschlägige Publikation erschien kürzlich in J Lab Med [4].

Technologische Unterstützung erhält der Trend zur Profildiagnostik durch die Entwicklung immer preisgünstigerer, hochparalleler Verfahren, die Tausende von Messwerten in einem einzigen Analysengang liefern (z.B. Hochdurchsatzsequenzierung, Genexpressionsarrays). Computer können über Data Mining-Algorithmen in solchen Datensätzen relevante Strukturen erkennen und deren Interpretation unterstützen.

Entscheidend für effizientes Data Mining (deutsch: Daten schürfen) ist die fachgerechte Datenaufbereitung; sie beansprucht bis zu 80% der gesamten Projektarbeit [4] und ist deshalb auch Kernpunkt des hier dargestellten Fördervorhabens. Dabei spielt die Normalisierung der Messwerte eine Schlüsselrolle, denn sie ermöglicht methoden- und skalenunabhängige Vergleiche (z.B. Glucose im mg/dL versus HbA1c in Prozent). Die Arbeitsgruppe Richtwerte der DGKL hat kürzlich einen an den Intelligenz-Quotienten (IQ) angelehnten „Ergebnis-Quotienten“ (EQ) vorgeschlagen, bei dem die Referenzintervalle auf 80 bis 120 Prozent standardisiert werden [5]. In den Naturwissenschaften ist es hingegen üblich, auf 0 ± 1 zu normalisieren [4], so dass erhöhte Werte positiv, erniedrigte Werte negativ werden.

Nach der Datenaufbereitung folgt das eigentliche Data Mining, das in der Labordiagnostik vor allem zwei Ziele verfolgt: In einem ersten Schritt testet man, ob überhaupt Strukturen und Zusammenhänge in den Daten erkennbar sind, die auf das Vorhandensein unterschiedlicher Klassen hinweisen; im zweiten Schritt ordnet man unbekannte Fälle einer bereits bekannten Klasse zu. Die Zuordnung von Messwerten zu Klassen (gesund/krank, Differenzialdiagnose A/B usw.) ist das Grundprinzip jeglicher Diagnostik – nicht nur in der Labormedizin.

ERGEBNISSE

Mit Hilfe von Excel-VBA-Prototypen konnte die Arbeitsgruppe Bioinformatik bereits auf ihrer Jahrestagung 2009 in Tutzingen zeigen, dass Data Mining in Labordatensätzen auch mit relativ einfachen Hilfsmitteln möglich ist. Das Programm „Tutzing 1“ führte die Datenaufbereitung durch, „Tutzing 2“ ordnete dann Analyte und Fälle so an, dass ähnliche Werte nebeneinander zu liegen kamen. In ungezielt ausgewählten Routinedaten einer Krankenhaus-Notaufnahme erkannte das Programm durch dieses sog. Clustering ohne jegliche medizinische Vorinformation relevante Zusammenhänge wie das gehäufte Auftreten von Anämien bei Nierenpatienten oder von Gerinnungsstörungen bei Leberkranken [4].

Wichtige Vorarbeiten zur Datennormalisierung wurden auch im Rahmen des DGKL-Förderprojekts SimChip [6] geleistet: Das im Internet frei zugängliche Programm simuliert Genexpressionsprofile bei maligner Entartung. Es erzeugt eine frei wählbare Anzahl von einigen Tausend Microarray-Signalen, die sich in zwei Klassen (Früh- und Spätstadium) gliedern. Da es für Microarrays keine Referenzbereiche gibt, wurde das in der Bioinformatik verbreitete Verfahren der sog. Pseudonormalisierung [4] angewandt: Man dividiert die Messwerte für jedes Gen durch einen Referenzwert und logarithmiert das Ergebnis. Auf diese Weise erhält man - ähnlich wie bei der echten Normalisierung - eine recht symmetrische Werteverteilung mit dem Mittelwert 0 (Abb. 3).

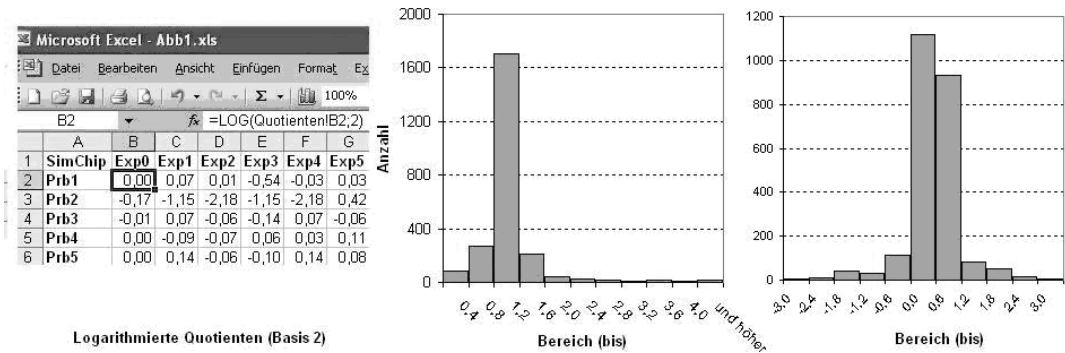


Abb. 3: Ausschnitt aus einem simulierten Genexpressions-Datensatz. Bei der sog. Pseudonormalisierung werden alle Messwerte durch einen geschätzten Referenzwert (z.B. den Median der Messreihe) dividiert. Die Quotienten haben einen Gipfel bei 1 und sind naturgemäß schief verteilt. Man erreicht eine symmetrische Verteilung, indem man die Quotienten logarithmiert (rechtes Histogramm). Alle überexprimierten Werte werden durch diese Transformation positiv, alle unterexprimierten Werte negativ.

In den aufbereiteten Daten erkannte der Computer die vorgegebenen zwei Klassen wieder: Früh- und Spätstadien wurden aufgrund der Abstände benachbarter Datensätze (Vektoren) korrekt getrennt und ein grenzwertiger Fall kam genau zwischen beide Klassen zu liegen.

Derzeit werden mit einem weiterentwickelten Programm diverse Normalisierungsverfahren [4] getestet. Aus der sog. ESTHER-Studie [7] standen uns für erste Experimente knapp 20.000 Laborwerte, erhoben an etwa 1.500 älteren Personen, zur Verfügung. An ihnen wurde eine verteilungsunabhängige Schätzung von Richtwerten auf Basis von Medianen und Quantilen erarbeitet, die mit den tatsächlich in der Studie verwendeten Referenzintervallen gut übereinstimmte (Tab.1).

	Referenzintervalle	geschätzt
ALAT	<50 U/l (m), <35 U/l (w)	9-25
Albumin	35- 52 g/l	36-53
Cholesterin	130-260 mg/dl	137-332
gamma GT	<85 U/l (m), <55 U/l (w)	9-53
Harnsäure	3,5-7,0 mg/dl	2,6-8,4
Harnstoff	16,7-45,8 mg/dl	14-67
HDL	35,0-55,0 mg/dl	31-103
Kreatinin	0,7- 1,3 g/dl	0,6-1,5
Triglyceride	<200 mg/dl	36-252

Tab. 1: Schätzung von Richtwerten aus Echtdaten einer Studie an klinisch gesunden älteren Menschen auf Basis von Medianen und Quantilen [2]. Die Übereinstimmung mit den in der Studie verwendeten Referenzintervallen ist für die Normalisierung beim Data Mining völlig ausreichend. Für Leberenzyme lagen die Bereiche etwas niedriger, für Blutfette (inkl. HDL) und Nierenwerte erwartungsgemäß höher. Diese Abweichungen sind für ältere Menschen durchaus typisch.

Ein weiterer Schwerpunkt lag bei der Aufdeckung von bislang unbekanntem Strukturen und Zusammenhängen in rund 3.000 Daten einer klinischen Studie [1]. Der Datensatz enthielt nicht nur Laborwerte des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, sondern auch klinische Daten wie Alter, Body Mass Index (BMI) und Blutdruck. Sie wurden sowohl nach Distanzen als auch nach Korrelationskoeffizienten geclustert und erbrachten bereits bekannte Zusammenhänge wie Blutzucker/HbA1c ($r=0,73$) oder Bauchumfang/BMI ($r=0,60$). Überraschend war ein bislang unbekannter Nebenaspekt: Einige Personen mit exzessiv erhöhten Proinsulinspiegeln wiesen auffällig niedrige LDL-C-Werte auf (Abb.4).

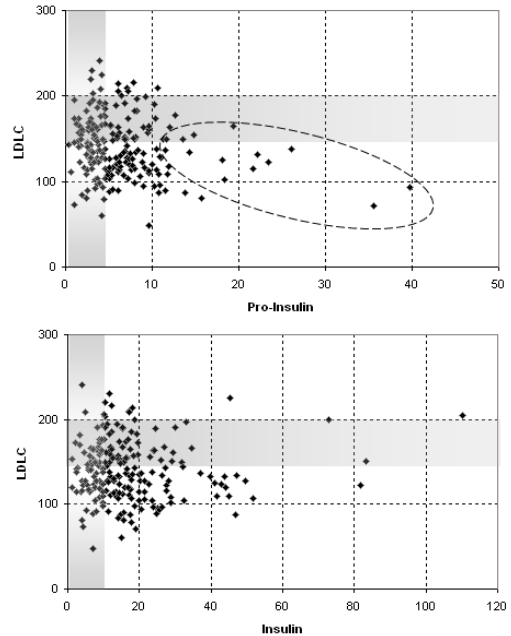


Abb. 4: Mit einem modifizierten Clusterverfahren wurde eine Subpopulation mit einem auffälligen Zusammenhang zwischen exzessiv hohen Proinsulin- und sehr niedrigen LDL-C-Spiegeln entdeckt. Für Insulin bestand dieser Zusammenhang nicht (Referenzintervalle grau).

Dieser Überraschende Zusammenhang könnte eine reine Zufallsbeobachtung ohne klinischen Wert sein, doch auch genetische Varianten im Proinsulin oder LDL-Rezeptor kommen als Erklärung in Betracht. Dieses Beispiel belegt die potenzielle Nützlichkeit des Data-Mining-Ansatzes bei der Auswertung klinischer Studien; der Befund soll nun in einer multizentrischen Studie überprüft werden.

Für die Weiterentwicklung des Programms wird noch etwa ein Jahr veranschlagt. Ihr Ziel ist letztlich ein lückenloser IT-gestützter Workflow. Er soll alle Schritte vom Einlesen der Rohdaten über die hier kurz beschriebene Vorverarbeitung und das Data Mining bis zur standardisierten Entwicklung so genannter „Klassifikatoren“ [8] für die Mustererkennung in Werteprofilen umfassen. Aus der Vielzahl von Klassifikationsverfahren (Regression, neuronale Netze, shrunken centroids usw.) sollen diejenigen ausgewählt werden, die als Ergänzung oder Alternative zur herkömmlichen Stufendiagnostik am geeignetsten sind. Das Projekt ist zwar ambitioniert, besitzt aber gute Realisierungschancen.

LITERATUR

1. Berg A, Frey I, Hamm M et al.: M.O.B.I.Ls – aktuelle Ergebnisse zur Evaluation. Adipositas Spektrum 2008; 4: 4-5
2. Hoffmann G: IT-Werkzeuge zur Auswertung großer labordiagnostischer Datensätze. Forschungs- und Entwicklungsvorhaben der Stiftung Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL vom 22.3.2010
3. Wosniok W: Multiples Testen in klinischen Studien. Vortrag auf der Jahrestagung der AG Bioinformatik 2010 in Tutzing (Publikation in Vorbereitung)
4. Hoffmann G, Zapatka M, Findeisen P, Wörner S, Martus P, Neumaier M: Data Mining in klinischen Datensätzen – Bericht der Arbeitsgruppe Bioinformatik der DGKL. J Lab Med 2010; 34: 227-32
5. Haeckel R, Wosniok W, Hoffmann G: Standardisierung von Laborergebnissen. J Lab Med 2010; 34: 95-8
6. www.simchip.de, publiziert in: Hoffmann G: Förderprojekt SimChip: Drei Grundaussagen über die Natur des Transkriptoms. Klin Chem Mitteilungen 2008; 39: 141-7
7. Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung, <http://esther.dkfz.org/esther/>
8. Zapatka M: Exploration und Klassifikation. Vortrag auf der Jahrestagung der AG Bioinformatik 2010 in Tutzing

VERFASSER:

PROF. DR. GEORG ERICH HOFFMANN
 Trillium GmbH
 Hauptstr. 12b
 82284 Grafrath

Das Projekt „Labs Are Vital“ in Kooperation mit der DGKL auf der Jahrestagung 2010

Laborarbeit sichtbar machen!

Bereits jetzt werden rund 70 Prozent aller klinischen Diagnosen unter Einbeziehung von Laboruntersuchungen gestellt. Und diese Zahl wird sich durch den rasanten Fortschritt in der Labordiagnostik vermutlich zukünftig noch erhöhen.

Labortests spielen aber nicht nur in der Diagnostik eine wesentliche Rolle, sondern dienen auch der Therapieüberwachung sowie zur Risikoabschätzung oder Prophylaxe. Beispiele hierfür: Herzinfarkte oder maligne Tumore.

Die Wichtigkeit und der Nutzen der klinischen Labordiagnostik für das Gesundheitssystem werden allerdings häufig unterschätzt. Ein Großteil der Patienten und der in der Krankenversorgung Tätigen nehmen die meist im Hintergrund von hoch spezialisierten Fachkräften erbrachten Laborleistungen – wenn überhaupt – nur in geringem Maße wahr.

Das möchte die von Abbott unterstützte Initiative Labs Are Vital™ zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL) ändern. Gemeinsam machen wir uns stark den Stellenwert des Labors zu verdeutlichen und den Menschen im medizinischen Labor ein Gesicht zu geben. Wir wollen den unverzichtbaren und häufig lebenswichtigen Beitrag der

Labordiagnostik für das Gesundheitswesen deutlich und öffentlich machen.

Erste Aktionen in dieser neuen Partnerschaft sind unser gemeinsamer Auftritt zur Jahrestagung vom 29. September bis 2. Oktober 2010 in Mannheim sowie die zeitgleiche Live-Schaltung der deutschsprachigen Internetseite www.LabsAreVital.de. Das Portal wird von beiden Partnern mit Beiträgen gefüllt und bietet neben interessanten Fachberichten über die Labortätigkeit und einem Kalender für Fachkongresse auch die Möglichkeit sich aktiv zu engagieren. Denn je mehr Menschen Labs Are Vital unterstützen, desto größer werden der Erfolg der Initiative und die Sichtbarkeit des Labors. Neben der Internetseite können Sie sich auch auf der Jahrestagung aktiv einbringen: Bewerben Sie sich als „Botschafter für Labs Are Vital“. Besuchen Sie uns am *Stand 39* und vielleicht reisen wir gemeinsam zur IFCC / EUROMEDLAB im Mai 2011 nach Berlin.

VERFASSER:

KATHARINA STIEFEL,
Sen. Program Manager „Labs Are Vital“
EMEA, Abbott GmbH & Co. KG,
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden,
Tel: +49 6122 582841,
E-Mail: Katharina.stiefel@abbott.com

Buchbesprechung

Das Laborbuch für Klinik und Praxis

herausgegeben von Walter G. Guder und Jürgen Nolte

Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 2. Auflage 2009, 1098 Seiten, 103 Abb., ISBN: 3437233416, Preis: EUR 103,- €

Vor kurzem erschien die 2. Auflage des Fachbuches „Das Laborbuch für Klinik und Praxis“, herausgegeben von WALTER G. GUDER und JÜRGEN NOLTE und verfasst mit Hilfe von über 40 renommierten Fachexperten aus Forschung und Praxis.

„Das Laborbuch“ setzt sich aus zwei etwa gleich grossen Teilen zusammen, einem klinischen Abschnitt und einem Laborteil. Der klinische Abschnitt zeigt ausgehend von einer Verdachtsdiagnose die relevanten Laboruntersuchungen für die Diagnosestellung. Der Laborteil besteht aus einem alphabetisch geordneten Nachschlagewerk für die einzelnen Parameter.

Als Einstieg in den klinischen Abschnitt werden in den ersten beiden Kapiteln die drei Phasen der Labordiagnostik -Präanalytik, Analytik und Postanalytik- beschrieben. -Welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein um den Qualitätsansprüchen in der Labordiagnostik genügen zu können? -Welche Faktoren sollten bei der Beurteilung von Laborergebnissen miteinfließen? Die nachfolgenden

Kapitel behandeln Erkrankungen der verschiedenen Organsysteme mit der zugehörigen Labordiagnostik. Soweit als möglich und sinnvoll haben alle Kapitel einen ähnlichen Aufbau: Nach einem kurzen Überblick über das Thema wird für jede themenassoziierte Erkrankung die Pathogenese und die klinische Symptomatik beschrieben. Es folgt die indizierte Labordiagnostik, eine Interpretation pathologischer Resultate und, falls nötig, Empfehlungen zu differentialdiagnostischen Untersuchungen und zu Kontrolluntersuchungen. Im Unterschied zu einem Lehrbuch der Inneren Medizin werden die Symptomatik, die Klassifikation, die Therapie und die Prognose weniger detailliert behandelt, dafür wird stärker auf die Labordiagnostik eingegangen. Andere diagnostische Verfahren als die Laboranalytik (z.B. EKG oder bildgebende Diagnostik) werden erwähnt, aber nicht näher besprochen. Die letzten beiden Kapitel des klinischen Abschnittes geben einen guten Überblick über die Pharmakologie beim „Therapeutic Drug Monitoring“ und über die Diagnostik bei Vergiftungsverdacht.

Am Ende jedes Kapitels folgt eine Zusammenstellung mit weiterführender Literatur.

Im Laborteil sind die Parameter alphabetisch aufgelistet und hinsichtlich Präanalytik, Analytik, Indikation und Interpretation ausführlich beschrieben. Referenz- und Normalwerte sind ebenfalls aufgeführt, jedoch ohne Quellenangaben. Die Liste der Laborparameter erscheint, bis auf vereinzelte Ausnahmen wie PAPP-A oder löslichen Transferrinrezeptor (sTFR), die nur im klinischen Teil kurz erwähnt werden, vollständig. Bei Medikamenten werden zusätzlich Therapieindikationen, Kontraindikationen, die therapeutischen Bereiche, die häufigsten Nebenwirkungen und die daraus folgenden Konsequenzen angegeben. Für einzelne Laborparameter wird weiterführende Literatur aufgeführt.

Erweitert wurde „das Laborbuch“ in der 2. Auflage mit Kapiteln über die molekulare Diagnostik und die Diagnostik bei Transfusionen. Neu sind auch die Zusatzinformationen im Internet, die mit einer persönlichen PIN-Nummer freigeschaltet werden können. Derzeit ist nur der Laborteil des Buches, das Kapitel Labormessgrößen, als PDF-Datei zum Herunterladen vorhanden. Allerdings soll das „Plus im Web“-Angebot regelmässig erweitert werden. Eine mögliche 3. Auflage könnte mit Themen wie Allergien, Organtransplantation und Laboranalysemethoden ergänzt werden. Wünschenswert wären Quellenangaben für die Referenz- und Normalwerte sowie

eine Zusammenstellung von weiterführender Literatur für die einzelnen Laborparameter.

„Das Laborbuch“ ist ein praktisches und angenehm zu lesendes Nachschlagewerk mit einer klar strukturierten Gestaltung und informativen Abbildungen und Tabellen. Die Abbildungen erläutern vor Allem das jeweilige diagnostische Vorgehen. Befundabbildungen sind nur wenige zu finden, z.B. für die Urinproteinelektrophorese. Da sich der Kapitelaufbau des ersten Teils an der Diagnosestrategie im klinischen Alltag orientiert, ist das Buch sehr praxisnah. Im Vergleich zum Standardwerk „Labor und Diagnose“ von L. Thomas ist „Das Laborbuch“ weniger detailliert. Für spezifische Fragestellungen ist die zusätzliche Konsultation von z.B. „Labor und Diagnose“ oder weiterführender Literatur empfehlenswert. „Das Laborbuch“ ist hilfreich als Nachschlagewerk für die einzelnen Laborparameter und als Ratgeber zur Findung der relevanten Diagnosestrategie für Ärzte, Medizinstudenten und (angehende) Labormediziner.

VERFASSER:

DANIËLLE HOF und ANDREA WAMPFLER
Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich, Ramistrasse 100, 8091 Zürich, e-mail: Danielle.Hof@usz.ch, e-mail: Andrea.Wampfler@usz.ch

Laborleiterbericht

19. Sächsisch-thüringische Laborkonferenz in Burgstädt 16./17. April 2010

PROF. THOMAS DEMANT, Städtisches Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Dresden

Das sächsisch-thüringische Labortreffen fand - wie in den zurückliegenden Jahren - im Hotel „Alte Spinnerei“ in Burgstädt bei Chemnitz unter der Leitung von PROF. DR. TH. DEMANT (Dresden), Frau Dr. I. Schauer (Erfurt) und PROF. DR. J. THIERY (Leipzig) statt. Abweichend von der bisherigen Praxis waren ab diesem Jahr nicht nur die Laborleiter sondern auch Akademiker und MTAs in leitender

Position insbesondere aus den großen labormedizinischen Instituten und Praxen eingeladen - daher auch die neue Bezeichnung als Laborkonferenz anstelle des bisherigen Laborleitertreffens.

Das Programm umfasste die folgenden Vorträge, die auf der Grundlage der vorgelegten Abstracts zusammengefasst werden.

Neue Entwicklungen in der Labordiagnostik des Diabetes

PROF. DR. MED. HABIL. M. HANEFELD, Zentrum für Klinische Studien, Forschungsbereich Endokrinologie und Stoffwechsel der GWT-TUD GmbH

Mit der Entwicklung und weltweiten Verfügbarkeit billiger Blutzuckermessmethoden wurde der Diabetes zu einer biochemischen Diagnose, was zu einem dramatischen Anstieg der diagnostizierten Fälle mit heute 6-8 % der Erwachsenen in Deutschland führte.

Während symptomatische Diabetiker im Regelfall bei Diagnose HbA1C-Werte > 8 % aufweisen, liegen die HbA1C-Werte bei asymptomatischen Patienten, die nach dem 2h-Wert des oGTT erfasst wurden, zumeist < 6,5 %, d.h. im Zielbereich einer optimalen

Diabetes-einstellung. Hinzu kommt, dass ein pathologischer oGTT im Sinne einer impaired glucose Toleranz (IGT) bei Wiederholung in 30 % einen Normalbefund aufweist.

Die HbA1C-Messmethoden haben den Vorteil, einen repräsentativen Wert der glykämischen Last über 6-8 Wochen zu ermitteln, sie sind unabhängig von dem Nüchternzustand und der Tageszeit und weisen nur minimale intraindividuelle Schwankungen auf. Die Internationale Föderation für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IFCC)

hat jetzt eine neue Referenzmethode entwickelt, die spezifisch die Konzentration nur einer molekularen Spezies des glykierten A1C misst. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Methode eine sehr zuverlässige Messung der chronischen Hyperglykämie ermöglicht und somit ein zuverlässiger Indikator der glykämischen Last bei Patienten mit Diabetes ist. Sie erfasst aber nicht die glykämische Variabilität und sagt nur wenig über das Hypoglykämierisiko aus. Deshalb bleiben Blutzuckerprofile und, soweit bezahlbar, die kontinuierliche Blutzuckerüberwachung (CGMS) unverzichtbare Bestandteile einer effektiven und sicheren Diabeteskontrolle. Für die Diagnose von Prädiabetes und Diabetes hat die amerikanische Diabetes-Association (ADA) im letzten Jahr der neuen

HbA1C-Methode den Rang eines diagnostischen Kriteriums zuerkannt, das gleichberechtigt neben den glykämiebasierten Werten steht. Danach liegt ein Diabetes auch dann vor, wenn das HbA1C $\geq 6,5$ % beträgt. Ein Prädiabetes wird bei Werten von $\geq 6,0$ - $6,4$ % angenommen. Erste Vergleiche ergeben, dass mit den HbA1C-Kriterien etwa 30-70 % weniger Diabetiker diagnostiziert werden. Evidenzbasierte Studien für die klinische Relevanz der arbiträren HbA1C-Grenzwerte fehlen. Alle prospektiven Studien für Nüchternplasmaglukose, 2h pp-Glykämie und HbA1C weisen vielmehr aus, dass sich das Risiko für diabetesbezogene Komplikationen und HbA1C entlang eines Kontinuums entwickelt, das bis tief in den zurzeit geltenden oberen Normalbereich reicht.

Einzelzellanalyse – prädiktives Diagnostikum in der Onkologie der Zukunft?

PROF. DR. BURKHARD BRANDT, Institut für Tumorbiologie, Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Neue technische Entwicklung haben insbesondere über die Nanotechnologie zu sensitiven und auch spezifischen Nachweisverfahren für Tumorzellen geführt. Die Erfüllung des alten Wunsches der Tumorummunologen, ausgesprochen durch den Nobelpreisträger Karl Landsteiner, aus dem Blut „Malignität“ zu bestimmen, scheint zum Greifen nahe zu sein. Es wurden Anreicherungs- und

molekulare Charakterisierungsmethoden basierend auf magnetischen Nanobeads konjugiert mit Antikörpern gegen epithelspezifische Strukturproteine (z.B. Zytokeratine, EpCAM) etabliert, die nicht nur den Nachweis von Tumorzellen im peripheren Blut ermöglichen, sondern auch die Analyse von mRNA Expression, chromosomaler Aberrationen und DNA-Mutationen in der einzelnen Zelle.

Parallel dazu wurde in den letzten 20 Jahren sowohl die Frühdiagnose als auch die systemische zytostatische Therapie von Karzinomen erheblich verbessert. Dennoch bleibt auch bei kleineren Tumoren ein nicht unerhebliches Metastasierungsrisiko durch im Körper ausgebreitete Tumorzellen bestehen. Auch modernste bildgebende Verfahren sind nicht in der Lage, diese Zellen nachzuweisen. Mit Hilfe der spezifischen Nachweisverfahren konnte jedoch die prognostische Relevanz ausgestreuter, sogenannter disseminierter Tumorzellen nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigten Studien zum Nachweis von Tumorzellen im Blut und der gleichzeitigen Bestimmung der Expression von onkogenen Rezeptoren, dass hierüber die Überwachung von neuen erfolgreichen Formen der Chemotherapie und gegen Onkoproteine

gerichteten Therapien, wie dem HER2 und EGFR, möglich sein wird. Da oft nur kleine Zellsubpopulationen in den heterogenen Tumoren eine Therapieresistenz zeigen, ist es notwendig, die Zellen im Blut zum einen sensitiv nachzuweisen und zum anderen durch molekulare Analyse spezifische Therapietargets in den einzelnen Zellen zu identifizieren. Um diese Ziele zu erreichen wurden z.B. neue nanostrukturierte tentakelartigen Hydrogeloberflächen entwickelt, die äußerst geringe unspezifische Adsorption von Biomolekülen aber auch von Zellen aufweisen, und stabil mit Antikörpern und anderen Proteinen bzw. Peptiden, aber auch Nukleinsäuren und niedermolekularen Substanzen konjugiert werden können. Dieser Ansatz wurde 2009 mit dem Innovationspreis des BMBF für Medizintechnik prämiert.

Neue Biomarker in der Frühdiagnose der akuten Nierenschädigung

PD DR. MICHAEL HAASE, Medizinische Klinik, Nephrologie und Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum

Im Zuge einer akuten Nierenschädigung werden innerhalb kürzester Zeit auch extrarenale Organe beeinträchtigt, so dass immer deutlicher wird, dass betroffene Patienten nicht nur mit sondern vor allem auch an einer akuten Nierenschädigung und ihren Folgen versterben. Bisherige Therapieansätze waren in der klinischen Praxis wenig erfolgreich. Die auf der Basis funktioneller

renalere Marker (z.B. Serumkreatinin) oft zu spät gestellte Diagnose kann zu dieser Situation beitragen.

Als neue Biomarker für akute Tubulusschäden, die einem renalen Funktionsverlust vorausgehen, werden Neutrophile Gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL), Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) und Interleukin 18 (IL-18) präsentiert.

NGAL ist ein nach ischämischen, toxischen oder inflammatorischen Noxen aus dem distalen Nephron freigesetztes protease-resistentes Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 25 kD. Das Molekül ist in die Differenzierung und Proliferation von Tubulusepithelzellen involviert und vermag über die Bindung von Siderophoren-Eisen-Komplexen bakterio-statische Effekte auszuüben. NGAL scheint auf der Grundlage tierexperimenteller und klinischer Studien ein früher, prädiktiver, renaler „Echtzeit“-Biomarker für akute strukturelle Nierenschäden nach kardiochirurgischen Eingriffen, bei kritisch kranken Patienten und nach Nierentransplantation zu sein. Eine ansteigende NGAL-Konzentration ist im Urin bzw. Plasma bereits wenige Stunden nach Auslösung eines renalen Schadens und damit 24-48 Stunden vor der Diagnose mittels derzeit etablierter Marker nachweisbar. Weiterhin scheint NGAL in der Differentialdiagnostik zur Unterscheidung einer akuten Nierenschädigung von einer chronischen Niereninsuffizienz und einer prärenalen Azotämie hilfreich zu sein.

KIM-1 ist ein Typ 1 Membranprotein vom Muzintyp mit einer Immunglobulin-Domäne und struktureller Verwandtschaft zum Hepatitis A Virus internalisierenden Rezeptor. Dieses ziliäre Protein wird in dedifferenzierten Zellen sowie in replizierenden Zellen stark exprimiert und ist beispielsweise an der Proliferation von T-Helferzellen beteiligt. Während die physiologische Funktion von KIM-1

in der Niere unklar bleibt und normales Nierengewebe nur geringe Mengen exprimiert, scheint die Abspaltung von KIM-1 von Zilien der luminalen Tubulusseite in den Urin eine Ischämie, ein Nierenzellkarzinom bzw. eine zystische Nierenerkrankung nachzuweisen, wobei die Urinkonzentration mit dem Ausmaß der Parenchymzerstörung korreliert. Bei eingeschränkter klinischer Datenlage weist KIM-1 eine recht hohe Spezifität für eine akute Nierenschädigung auf, dies jedoch bei limitierter Sensitivität. Das Molekül wird im zeitlichen Verlauf erst relativ spät nach dem Beginn eines akuten renal schädigenden Ereignisses nachweisbar.

IL-18 ist ein proinflammatorisches Zytokin mit einem Molekulargewicht von 18 kD und in die Stimulation von T1 Helferzellen und natürlichen Killerzellen aber auch an Apoptose- und inflammatorischen Prozessen beteiligt. Die vorrangige Funktion scheint somit in der Immunabwehr zu liegen. Neben einem Vorkommen in Makrophagen wurde IL-18 jedoch auch in renalen Tubuluszellen nachgewiesen. Zufriedenstellende klinische Eigenschaften fanden sich für die Detektion und Prädiktion renaler Schäden nach Nierentransplantation.

Zukünftig könnte das durch neue renale Biomarker gewonnene Zeitfenster einer früheren Diagnosestellung für die Einleitung einer individualisierten und zeitnahen Therapie, einschließlich der Anwendung von

potentiell nephroprotektiven Interventionen bzw. der konsequenten Vermeidung nieren-schädlicher Substanzen, genutzt werden. Ob auf diese Weise auch die Prognose dieser

Patienten verbessert oder Krankenhausres-sourcen effektiver genutzt werden können, sollten zukünftige Studien untersuchen.

POCT-Diagnostik: Stand der Technik, klinische Perspektiven

PROF. DR. MED. PETER B. LUPPA, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

In diesem Übersichtsreferat wird die pa-tientennahe Sofortdiagnostik (POCT) all-gemein definiert und die unterschiedlichen Gerätekategorien und Analysen-prinzipien erläutert. Weiterhin werden die Rahmen-bedingungen bezüglich der Qualitätssiche-rung auf Seiten der Anwender im Kranken-haus (Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung quantitativer Laboratoriums-untersuchungen) besprochen. Im Fokus ste-hen dann die spezifischen Anwendungsfelder in der Intensivmedizin und in (Diabetes)-Am-bulanzen, aber auch im Homecare-Bereich zusammen mit klinischen Aspekten der Evi-denz-basierten Medizin.

Der Vortrag skizziert für zukünftige Ein-satzgebiete von POCT-Verfahren zum ei-nen die aktuellen Trends im Gesundheits-wesen unter Einschluss der Entwicklungen im eHealth-Bereich. Zum anderen wird aber auch eine Reihe von neuen Geräten bespro-chen, die in nächster Zeit das Spektrum an POCT-Verfahren verbreitern werden. Dabei werden die zugrundeliegenden innovativen analytischen Technologien besonders erläu-tert.

Aktuelle Aspekte der Liquordiagnostik

DR. MANFRED WICK, Institut für Klinische Chemie am Klinikum der LMU, München

Trotz aller Fortschritte bildgebender Ver-fahren bleibt die Liquoranalytik die wichtigs-te Untersuchungsmethode zur Diagnose der meisten entzündlichen ZNS-Erkrankungen, sie behält eine ergänzende Bedeutung in der Diagnostik von Tumorbefall und Blutungen

und hat in jüngster Zeit für Demenzen ein zusätzliches Indikationsgebiet bekommen. Bei vielen akuten ZNS-Erkrankungen ist im Rahmen der Basisdiagnostik vor allem die mikroskopische Zytologie richtungsweisend.

Während *ambulant erworbene, eitrige bakterielle Meningitiden* bei immunkompetenten Patienten u. a. in Folge von Impfungen seltener geworden sind, bleiben sie dennoch der neuroinfektiologische Notfall schlechthin, der aus medizinischen und präanalytischen Gründen innerhalb von 2 Stunden einer Bestätigung durch die typischen Liquorbefunde sowie einer ersten Therapie bis zur endgültigen Erregeridentifikation bedarf. Bei abwehrgeschwächten Patienten ist ggf. mit einer sog. apurulenten Meningitis mit atypisch niedriger Zellzahl, jedoch höherer Erregerdichte zu rechnen.

Dank gewachsener Therapiemöglichkeiten, allerdings auch erhöhter Risiken u. a. bei hospitalisierten Patienten, vor allem aber unter Immunsuppression oder Immundefekten, stellen schwere *ZNS-Infektionen mit gemischter oder vorwiegend lymphozytärer Zellreaktion* eine zunehmende Herausforderung dar. Dies betrifft einerseits opportunistische Infektionen wie Pilzmeningoenzephalitiden, andererseits auch reaktivierte Erreger wie Tuberkulose, Toxoplasmose oder Viren der Herpes-Gruppe. Bei immungeschwächten Patienten ist mit atypischen Reaktionen zu rechnen. Neben dem frühen direkten Erregernachweis, häufig mit PCR oder Antigen-tests, ist ab der 2. Krankheitswoche auch die lokale humorale Immunantwort einschließlich erregerspezifischem Antikörper-Index zielführend. Eine Erregersuche ist bei lymphozytären Meningitiden mit gutartigem Verlauf

nur für spezifisch behandelbare Erreger wie z. B. Borrelien oder Viren der Herpes-Gruppe erforderlich.

Chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankungen bedürfen zumindest zur Erstabklärung einer intensiven Liquor- und Serumdiagnostik. Die MS muß dabei von der Neuromyelitis optica sowie Kollagenosen und Vaskulitiden mit ZNS-Befall (hierfür Autoantikörper-Stufendiagnostik im Serum!) und auch der chronischen Neuroborreliose abgegrenzt werden. Bei ansonsten ähnlichen Liquorbefunden wie z. B. oligoklonale IgG-Produktion ohne wesentliche Schrankenstörung hat die sog. „MRZ-Reaktion“ eine hohe Spezifität auch für die Frühdiagnose der MS. Die Häufigkeit chronischer Neuroborreliosen wird überschätzt („Borrelienneurose“); eine floride Erkrankung weist neben einer borrelienspezifischen lokalen Immunantwort auch eine entzündliche Pleozytose auf.

In der Tumordiagnostik bleibt zumindest die *Meningeosis neoplastica* die Domäne der Liquorzytologie (auch bei normaler Zellzahl!), die in Zweifelsfällen durch immunzytologische Verfahren und Tumormarkerbestimmungen (z. B. Nachweis einer lokalen CEA-Synthese) ergänzt werden kann. Für die Unterscheidung einer lymphozytären Entzündung von einer Meningeosis lymphomatosa kann insbesondere bei zellreichen Liquores auch die Durchflußzytometrie eingesetzt werden.

Da nur ca. 85% aller *Subarachnoidalblutungen (SAB)* im CT erkannt werden, stellt die Bestätigung oder vor allem auch der Ausschluss einer CT-negativen SAB eine Notfallindikation für eine Liquorpunktion dar, sofern ein erhöhter Hirndruck als Kontraindikation ausgeschlossen wurde. Richtungsweisend sind dabei als sicher geltende Blutungszeichen wie Xanthochromie bei Eiweiß < 1.000 mg/l, Nachweis von Erythro-/ Siderophagen, Ferritin >15 µg/l bei Ausschluss einer bakteriellen Meningitis, sowie ggf. die Dreigliäserprobe, die eine echte Blutung in die Liquorräume von einer evt. artifiziellen Blutkontamination unterscheiden lassen.

Während rasch progrediente *Demenzen* wie Prionerkrankungen sich durch eine starke Freisetzung von Tau-Protein sowie NSE und Protein S-100 in den Liquor zu erkennen geben, können inzwischen auch chronische primäre Demenzen wie z.B. vom Alzheimer-Typ durch die Vermehrung von Tau, ggf. auch Phospho-Tau, sowie Verminderung von β-Amyloid 1-42 frühzeitig erkannt werden, eine sichere Unterscheidung verschiedener Demenzformen ist allerdings noch nicht möglich. In jedem Fall muss auch eine chronische Encephalitis und eine vaskuläre Demenz ausgeschlossen werden.

Rili-BÄK 2008 – Umsetzung und Überwachung

GABRIELE SCHMIDT, Sächsisches Landesamt für Mess- und Eichwesen, Eichdirektion, Hohe Str. 11, 01069 Dresden

Seit 1. April 2010 ist die „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (Rili-BÄK 2008) mit Teil A und Teil B 1 verbindlich und in allen Einrichtungen anzuwenden, die laboratoriumsmedizinische Untersuchungen im Rahmen der Heilkunde durchführen. Mit der Änderung von § 4a der Medizinprodukte-Betreiberverordnung wurde dafür die rechtliche Grundlage geschaffen.

Anhand von ausgewählten Schwerpunkten bei der Umsetzung der Richtlinie durch die medizinischen Laboratorien bzw. bei der zukünftigen Überwachung der Laboratorien

durch das Sächsische Landesamt für Mess- und Eichwesen wird ein Überblick über die Rili-BÄK 2008 gegeben.

Die Auswahl umfasst unter Berücksichtigung von oft gestellten Fragen die Einführung eines Qualitätsmanagementsystems nach Teil A der Rili-BÄK 2008 in den medizinischen Laboratorien. In Bezug auf Teil B 1 werden Veränderungen bei der internen und externen Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen und fachliche sowie organisatorische Aspekte bei der patientennahen Sofortdiagnostik mit bzw. ohne Unit-use-Reagenzien behandelt.

Präanalytische Fehler als Kostenfaktor

DR. KATHIN SCHLÜTER, BD Diagnostics, Preanalytical Systems, 69126 Heidelberg

Einrichtungen im Gesundheitswesen stehen unter einem enormen Kostendruck und es wird immer wichtiger, Einsparungspotentiale prozessorientiert und budgetübergreifend zu identifizieren. Die Labordiagnostik ist im Krankenhaus eine zentrale Schaltstelle: 70-85% der klinischen Entscheidungen gehen auf Laborergebnisse zurück. Fehlerhafte Laborergebnisse können daher schwerwiegende Konsequenzen haben: von einer Verzögerung der angemessenen Therapie, über unnötige, zusätzliche Untersuchungen bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Mehrzahl der Fehler in der präanalytischen Phase des labordiagnostischen Prozesses geschehen – also außerhalb des hochstandardisierten Labors.

Die Ursachen für die Ablehnung von diagnostischen Proben in der präanalytischen Phase sind bereits gut untersucht, aber die Kosten präanalytischer Fehler ließen sich bisher nicht fassen. BD hat in Zusammenarbeit mit Gesundheitsökonomern von Frost & Sullivan ein Modell entwickelt, das eine valide Einschätzung der Kosten ermöglicht, die durch mindere Probenqualität entstehen. Dafür wurde ein Ansatz gewählt, bei dem statt des quantitativen Erfassens aller einzelnen Kostenkomponenten die Auswirkungen einer

abgelehnten Probe auf den gesamten Behandlungsprozess aus der Vogelperspektive betrachtet wird. Letztendlich leitet sich das Modell von der Auswirkung präanalytischer Fehler auf die Verzögerung der Krankenhausprozesse ab. Ein eingängiges Beispiel ist die unnötige Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes eines Patienten um eine Nacht, weil aufgrund eines präanalytischen Fehlers die für die Entlassung notwendigen Laborergebnisse nicht vorlagen.

Die in einer Studie ermittelte Größenordnung der Kosten präanalytischer Fehler offenbart ein enormes Potential für Einsparung, selbst wenn Fehler in dem äußerst komplexen Prozess der Präanalytik nicht komplett verhindert werden können. Mit der jetzt zur Verfügung stehenden methodischen Ausrüstung können die mit präanalytischen Fehlern verbundenen Kosten gemessen werden. Zusammen mit einem Diagnoseschritt zur Identifizierung von Optimierungspotential in der präanalytischen Phase und den richtigen Konzepten, diese Potentiale zielgerichtet zu bearbeiten, ermöglicht diese Herangehensweise die signifikante Verminderung von präanalytischen Fehlern und den damit verbundenen Kosten.

Vitamin D: Risikomarker für nicht-osteologische Erkrankungen

DR. STEFAN PILZ, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, 8036 Graz

Vitamin D Mangel zeigt in der Bevölkerung eine zunehmende Prävalenz. Dies ist in erster Linie auf eine reduzierte Sonnenexposition der Haut zurückzuführen, wobei die verminderte UV-B induzierte Vitamin D-Bildung in der Haut durch Vitamin D-haltige Nahrungsmittel nicht kompensiert werden kann. Die klassische Bedeutung des Vitamin D für die Regulierung des Mineral- und Knochenstoffwechsels wurde durch den Nachweis des Vitamin D-Rezeptors in nahezu allen menschlichen Geweben auf diverse nicht-osteologische Erkrankungen erweitert. In diesem Zusammenhang zeigte sich, dass Vitamin D-Mangel einen Risikofaktor für Herz-Kreislauferkrankungen, Malignome, Autoimmun- und Infektionserkrankungen darstellt. Die Kausalität für diese

Zusammenhänge muss teilweise noch durch randomisierte kontrollierte Studien nachgewiesen werden. Allerdings deuten die molekularen Wirkungen der Vitamin D-Metabolite, welche ca. 3 Prozent des menschlichen Genoms regulieren, auf eine pathophysiologische Rolle des Vitamin D-Stoffwechsels bei diversen nicht-osteologischen Erkrankungen hin. Des Weiteren zeigte eine Meta-Analyse, dass Vitamin D Supplementation im Vergleich zu Placebo die Mortalität signifikant reduziert. Zusammengefasst zeigt somit ein Vitamin D-Mangel ein erhöhtes Risiko für diverse osteologische und nicht-osteologische Erkrankungen an und es scheint hier im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit eine vermehrte Diagnostizierung und Behandlung dieses Mangelzustandes angezeigt zu sein.

Frühindikatoren für das AKS (hs-TnT, Copeptin)

PROF. DR. MED. EVANGELOS GIANNITSIS, Medizinische Klinik III,
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg

Kardiale Troponine (cTn) sind seit Jahren der Referenzstandard für die Klassifikation und für die Risikostratifizierung von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom. Erhöhte Troponinwerte erlauben zudem, Patienten zu identifizieren, die von einer

invasiven Therapiestrategie und einer intensiveren Antikoagulation und antithrombozytären Therapie profitieren. Kardiales Troponin ist myokardspezifisch und tritt daher auch bei Erkrankungen des Herzens auf, die nicht durch ein akutes Koronarsyndrom

bedingt sind, beispielsweise bei der akuten Lungenembolie, bei einer Myokarditis, bei einer schweren Niereninsuffizienz, bei dekompensierter Herzinsuffizienz oder hämodynamisch relevanter Aortenstenose, sowie bei Kardiomyopathien. Die Höhe der Troponin-freisetzung spiegelt den Schweregrad dieser Erkrankungen wieder und ist prognostisch relevant.

Eine Einschränkung der meisten kommerziell erhältlichen cTn Assays ist die fehlende Präzision an der unteren Nachweishgrenze. So war es bislang nicht möglich, Konzentrationen an der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation mit einer Trennschärfe von weniger als 10% Variationskoeffizient ($CV < 10\%$) zu messen. Von einigen Herstellern werden jetzt Troponin-Assays angeboten, die niedrige Konzentrationen messen

können (höhere analytische Sensitivität) und die Präzisionskriterien der neuen Infarktdefinition erfüllen. Andererseits ist zu erwarten, dass durch Erhöhung der Sensitivität die diagnostische Spezifität sinkt und jetzt vermehrt kardiale Erkrankungen erkannt werden, die bislang unerkannt geblieben waren. Zudem erlaubt die Verwendung sensitiver Troponin-Assays subklinische kardiale Erkrankungen (Lungenembolie, Lungenhochdruck, Herzinsuffizienz) früher zu erkennen und ist in den meisten Krankheitsbildern mit einer schlechten Prognose assoziiert.

Darüber hinaus wird der Nutzen einer Bestimmung von Copeptin, einem stabilen Peptid des Vasopressin, für die frühere Erkennung und dem frühen Ausschluß eines Myokardinfarkts bei gleichzeitiger Verwendung von kardialem Troponin T, dargestellt.

Bedeutung der Serumantikörper in der Differentialdiagnose der Zöliakie

PD. DR. WALBURGA DIETERICH, Universitätsklinikum Erlangen,
Medizinische Klinik 1, Hartmannstraße 14, 91052 Erlangen

Die Zöliakie des Kindes ist eine glutensensitive Enteropathie, die dem Krankheitsbild der einheimischen Sprue des Erwachsenen entspricht. Basierend auf serologischen Untersuchungen wurde in Westeuropa und den USA eine Prävalenz von ca 1% ermittelt. Damit stellt die Zöliakie die häufigste Autoimmunerkrankung dar.

Die diagnostischen Möglichkeiten umfassen den histologischen Nachweis der

charakteristischen Mukosaschädigungen, eine Verbesserung der klinischen Symptome unter einer glutenfreien Diät sowie den Nachweis von Serumantikörper gegen die Gliadine (Glutene des Weizens) und Autoantikörper gegen das Endomysium. Bei den herkömmlichen Serumtests zeigten sich die Antikörper der IgA-Klasse im Vergleich zu den Immunglobulinen der IgG-Klasse als die zuverlässigeren Marker. Patienten mit Zöliakie

besitzen jedoch 10-15-mal häufiger eine selektive IgA-Defizienz als die Normalbevölkerung (1,7-3 %), weshalb bei der Bestimmung der IgA AK gegen Gliadin bzw. Endomysium eine IgA-Defizienz ausgeschlossen werden muss.

Antikörper gegen Gliadin: Es werden aufgereinigte Gliadine aus Weizen als Antigene in Enzym-gekoppelten Immunassays (ELISA) eingesetzt. Ein Vergleich verschiedener Tests ergab für die IgA anti-Gliadine eine Sensitivität von 30-100% und eine Spezifität von 81-100%. Während die Sensitivität für die Antikörper der IgG-Klasse mit 93-100% deutlich höher lag, betrug die Spezifität nur 42-100%. Trotz dieser ungenügenden Zuverlässigkeit der Gliadin-Antikörper, wurden sie zur Diagnostik herangezogen, da anhaltend hohe Titer unter glutenfreier Diät relativ gut mit einer persistierenden Schädigung der Mukosa korrelieren. Heute ist die Bestimmung der Gliadin-Antikörper noch bei Säuglingen angezeigt, da Kleinkinder unter 2 Jahren häufig keine Antikörper gegen das Endomysium aufweisen.

Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide (DGP-AGA): Für ELISA-Tests, die synthetische, an bestimmten Glutaminresten deamidiert Gliadinpeptide verwenden, wurde für die IgA-Klasse eine Sensitivität und Spezifität von 74-83,6 % und 90,3-95 % und für die IgG-Klasse von 65-84,4 % und 98-98,5 % erzielt. Damit stellen diese Antikörpertests eine deutliche Verbesserung gegenüber den herkömmlichen Gliadintests dar.

Autoantikörper gegen Endomysium: Endomysium-Antikörper (EmA) binden an Bindegewebe, das die glatten Muskelfasern umgibt. Die Bestimmung der EmA erfolgt in der Immunfluoreszenz an Gewebeschnitten des Ösophagus von Affen, wobei ein charakteristisches, honigwabeförmiges Fluoreszenzmuster entsteht. Für die IgA-Klasse wurde eine Sensitivität von 94,5-98,5 % und eine Spezifität von 96,3-99,9 % beschrieben. Die EmAs können ebenfalls auf Kryoschnitten von humaner Nabelschnur nachgewiesen werden. Hierbei erhält man eine Fluoreszenz der Endothelzellen, die die glatten Gefäßwände umgeben. Auf Nabelschnurgewebe wurde ebenfalls eine hohe Spezifität von beinahe 100 % beschrieben, die Sensitivität erreichte Werte zwischen 87-100 %.

Autoantikörper gegen die Transglutaminase 2: 1997 konnte die Transglutaminase 2 (TG2) als endomysiales Autoantigen identifiziert werden. Basierend auf der Entdeckung der TG2 gelang die Entwicklung eines ELISAs, wodurch die Autoantikörper einfach und quantitativ nachweisbar sind. Die Sensitivität und Spezifität diverser IgA TG2-ELISAs wurden bei Erwachsenen mit 94-95,1 % und 98,3-99 % beschrieben. Dadurch erzielten die TG2-AK im ELISA ähnlich zuverlässige Werte, wie die EmAs in der Immunfluoreszenz. Der TG2-ELISA ist mittlerweile weit verbreitet und da er kostengünstiger und leichter durchzuführen ist, löste er die oben genannten Endomysium-Bestimmungen weitgehend ab.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Bestimmung der Serumantikörper bei der Diagnosesicherung und der Therapiekontrolle eine große Bedeutung hat. IgA TG2 weist die höchsten prädiktiven Werte auf. Eine IgA-Defizienz muss allerdings ausgeschlossen werden. Dazu erwies sich

die Kombination der IgA TG2 und IgG DGP-AGA als kostengünstigste Verfahrensweise. (Literatur bei der Autorin, E-Mail: walburga.dieterich@uk-erlangen.de).

Die rasanten Entwicklungen in verschiedenen Bereichen der Hochdurchsatz-Technologien

Nicht-kodierende RNA: Biomarker der Zukunft

PROF. DR. PETER F STADLER, Universität Leipzig

haben das Verständnis der Funktionsweise des menschlichen Genoms in den letzten 10 Jahren grundlegend verändert. Während kaum 2 % der genomischen DNA für Proteine kodieren, wird fast die gesamte nicht-repetitive Hälfte transkribiert, und selbst für die repetitiven Bereiche zeigt sich immer mehr, dass auch diese wesentliche Funktionen haben. Obwohl die Funktionsweise der meisten dieser Transkriptionsprodukte noch unbekannt ist, lassen die besser untersuchten Beispiele den Schluss zu, dass viele ncRNAs regulatorische Funktion aufweisen und unter anderem die Chromatin-Struktur beeinflussen. Andererseits dienen sie als Vorläufer

von verschiedenen Klassen kleiner RNAs, zu denen auch die bekannten MikroRNAs gehören. Eine Fülle von Daten zeigt, dass nicht-kodierende Transkripte in besonderem Maße spezifisch für bestimmte Gewebe oder Zelltypen exprimiert sind, was diese Moleküle insbesondere als Biomarker für pathologische Zustände interessant macht. Der Vortrag wird zunächst einen Überblick über den Stand der Forschung geben und dann auf das Potential von ncRNAs in der Diagnostik eingehen.

VERFASSER:

PROF. DR. DR. THOMAS DEMANT

Klinikum Dresden-Friedrichstadt, Institut für Klin. Chemie u. Laboratoriumsmedizin, Friedrichstr. 41, 01067 Dresden
Tel: 0351-480-3900,
E-Mail: demant-th@khdf.de

Grußwort von Prof. Dr. Annette Schavan für die Jahrestagung der DGKL 2010

Grußwort Jahrestagung Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Gesundheitsforschung muss den Patientinnen und Patienten nutzen und dafür sorgen, dass Erkenntnisse aus der Wissenschaft möglichst schnell und sicher in der Praxis ankommen. Gesundheitsforschung soll den Patienten so individuell wie möglich helfen, indem sie zu angemessenem Gesundheitsverhalten und passenden Therapien führt. Dafür muss man individuelle Risikofaktoren kennen. Dafür ist eine individuelle Diagnostik nötig.

Mit dem Titel Ihrer Jahrestagung, „Biomarker – Schlüssel zu Prävention und Früherkennung“, legen Sie den Schwerpunkt auf zentrale Aspekte der Labormedizin. Indem Sie neue Biomarker identifizieren und innovative Diagnostika entwickeln, tragen Sie nicht nur dazu bei, Krankheiten früher, schneller und präziser zu erkennen. Sie reduzieren auch die Krankheitslast und stärken das Gesundheitssystem.

Wir müssen die Ursachen von Krankheiten weiter intensiv erforschen und neue diagnostische Technologien entwickeln. Als Teil ihrer Hightech-Strategie unterstützt die Bundesregierung die Umsetzung dieses Wissens in Innovationen. Seit 2007 wurden rund 800 Millionen Euro bereitgestellt, um die Ergebnisse der Forschung zum Wohl der Patienten zu verwenden.

Auch die Rahmenbedingungen für eine Zusammenarbeit von Forschung, Entwicklung und Verwertung optimieren wir weiter. Mit der Gründung von sechs „Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung“ und dem Wettbewerb „Gesundheitsregionen der Zukunft“ schlagen wir Brücken zwischen Wirtschaft und Wissenschaft. Auf diese Weise beschleunigen wir Translation und Innovation.

Der Anteil forschungsintensiver Produkte und Dienstleistungen an der Wertschöpfung ist in unserem Land heute mit mehr als 45 Prozent so hoch wie in keinem anderen Industriestaat. Gleichwohl ist klar: Wir müssen als zukunftsweisender Wissenschaftsstandort für Labormedizin wettbewerbsfähig bleiben. So kann der Leitmarkt für dieses wichtige Feld wie prognostiziert weiter wachsen.

Ich wünsche Ihnen für Ihre Tagung einen anregenden Austausch neuer Erkenntnisse und viel Erfolg.



Prof. Dr. Annette Schavan, MdB
Bundesministerin für Bildung und Forschung



Grußwort von Dr. Carola Reimann MdB für die Jahrestagung der DGKL 2010

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich freue mich sehr, dass die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL) an mich herangetreten ist und mich gebeten hat, ein Grußwort anlässlich der diesjährigen Jahrestagung unter dem Motto „Biomarker – Schlüssel zu Prävention und Früherkennung“ zu verfassen.



Zum einen natürlich, weil mir als Gesundheitspolitikerin und Biotechnologin hochinnovative Bereiche des Gesundheitswesens wie die Laboratoriumsmedizin sehr am Herzen liegen, zum anderen – und das ist der entscheidende Punkt – weil ich fest davon überzeugt bin, dass die Labordiagnostik und der Einsatz von Biomarkern die Medizin von morgen entscheidend prägen werden.

Bereits heute zeigt sich unter anderem bei Diabeteserkrankten, wie durch Biomarker Therapien für den einzelnen Patienten optimiert werden können. Individualisierte Medizin wird in Zukunft nicht nur zu erhöhter Therapieeffizienz führen, sondern auch als treibende Kraft für erfolgreiche Prävention und Früherkennung fungieren können. Bereits in der symptomlosen Phase einer Erkrankung kann mit Hilfe von Biomarkern Diagnostik betrieben werden und eine gezielte Therapie zum Einsatz kommen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt von Biomarkern ist der gezieltere Einsatz von Medikamenten. Therapien können so schonender und wirksamer für die Patienten zur Verfügung gestellt werden. Dies bedeutet nicht nur eine sichere und bessere Behandlung mit geringeren Nebenwirkungen für die Patienten, sondern auch effizienteren Einsatz und damit Einsparungen für die Krankenkassen. Allein die Behandlung von Nebenwirkungen verschlingt jährlich zwei Milliarden Euro. Die höheren Kosten für den Einsatz von Biomarkern sind insofern gerechtfertigt, da sie durch ihre höhere Effizienz ermöglichen, an anderer Stelle Ausgaben zu reduzieren. Es muss dazu weiter geklärt werden, in welchem Umfang Biomarker unser Gesundheitsversorgungssystem verbessern können. Ich bin daher sehr froh, dass die DGKL sich der Forschung angenommen hat. Sie leisten einen wichtigen Beitrag für die Medizin von morgen, indem sie die Potenziale der Biomarker erforschen. Durch die Erkenntnisse der DGKL wird die Diskussion um Fortschritt und Innovation im Gesundheitssystem vorangetrieben. Gemeinsam können wir so unser Gesundheitsversorgungssystem Stück für Stück verbessern und weiterentwickeln. Die DGKL bewirkt mit ihrer Arbeit, dass eine effektive, individuelle und patientenorientierte Behandlung nicht bloße Zukunftsmusik bleibt.

Ich wünsche Ihnen viel Erfolg und allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine interessante und informative Jahrestagung.

Dr. Carola Reimann

Vorsitzende des Ausschusses für Gesundheit

1. REPETITORIUM KLINISCHE CHEMIE

Termin:	22.11.2010, 12 00 Uhr – 27.11.2010, 12.00 Uhr
Ort:	Klinikum Links der Weser, Visit-Academy, Bremen, Senator-Weßling Str. 1
Organisation und Leitung:	Prof. Dr. E. Gurr, Bremen
Inhalt:	Vorträge aus dem Gegenstandskatalog der DGKL von Referenten aus dem gesamten Bundesgebiet
Unkostenbeitrag:	€ 670,- für Nichtmitglieder der DGKL € 600,- für Mitglieder der DGKL

Im Beitrag sind die Kosten für Übernachtung (EZ), Verpflegung und die Tagungsunterlagen eingeschlossen.

Beide Fortbildungskurse werden mit Fortbildungspunkten der Bremer Ärztekammer zertifiziert.

2. LEUKOZYTENDIFFERENZIERKURS

Termin:	27.11.2010, 12.00 Uhr – 28.11.2010, 14.00 Uhr
Ort:	Klinikum Links der Weser, Visit-Academy, Bremen, Senator-Weßling Str. 1
Organisation:	Prof. Dr. E. Gurr, Bremen
Leitung:	Prof. Dr. med. Schuff-Werner, Rostock
Inhalt:	Praktische Übungen zur mikroskopischen Blutzellidifferenzierung
Unkostenbeitrag:	€ 190,-

Im Beitrag sind die Kosten für Übernachtung (EZ) und Verpflegung eingeschlossen.

Rückfragen zu beiden Veranstaltungen und schriftliche (verbindliche) Anmeldungen bitte an:

Frau K. Horstmann
Klinikum Links der Weser gGmbH
Zentrallabor
Senator-Weßling-Str. 1
D-28277 Bremen
Tel: 0421-879-1671 / Fax: 0421-879-1672
E-Mail: kathrin.horstmann@klinikum-bremen-ldw.de

Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
29.09. - 02.10.2010 Mannheim	7. Jahrestagung der DGKL
29.09. - 02.10.2010 Nürnberg	3rd EuCheMS Chemistry Congress
30.09. - 02.10.2010 Griechenland	5th Santorini Conference 2010 Functional Genomics towards Personalized Health Care
01.10. - 05.10.2010 Berlin	Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie 2010
05.10. - 07.10.2010 Hannover	Molecular Diagnostics Europe
13.10. - 16.10.2010 Lissabon	First European Joint Congress of EFCC and UEMS Laboratory Medicine in Healthcare
16.10.2010 Lissabon	Second Symposium on Quality Management in Laboratory Medicine
26.10.2010 Frankfurt am Main	Qualitätssicherung im analytischen Labor, Teil I, Akkreditierung, Zertifizierung und Anerkennung (gemeinsam veranstaltet mit EU-ROLAB/Deutschland)
27.10.2010 Frankfurt am Main	Qualitätssicherung im analytischen Labor, Teil II, Akkreditierung, Zertifizierung und Anerkennung (gemeinsam veranstaltet mit EU-ROLAB/Deutschland)
28.10.2010 Berlin	Innovationsforum Medizintechnik 2010
13.05. - 15.05.2011 Berlin	XIIth International Congress of Pediatric Laboratory Medicine
15.05. - 20.05.2011 Berlin	IFCC-WorldLab Berlin 2011

Weitere Informationen zu den Veranstaltungen finden Sie unter www.dgkl.de.

Preisverleihung

Dr. med. Andreas Peter erhält den Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis der DGKL für das Jahr 2010

„Die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin stiftet für Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler, die hervorragende Arbeiten auf dem Gebiet der Klinischen Chemie und Pathobiochemie erbracht haben, den Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis.“ Der Namensgeber unseres Preises, Ivar Trautschold, Arzt und Chemiker, war seit 1971 Inhaber des Lehrstuhls für „Klinische Biochemie“ an der Medizinischen Hochschule Hannover. Im Jahre 1984 ist er im Alter von 53 Jahren tödlich verunglückt. Ein bedeutender Schwerpunkt seiner vielfältigen und außerordentlich erfolgreichen Forschungstätigkeit war die Pathobiochemie des Diabetes mellitus. Zwei Beispiele aus seinen zahlreichen Publikationen mögen dies verdeutlichen: Schon 1958 beschrieb er in Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie einen direkten Insulineffekt auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel in der Leber, und 1984 veröffentlichte er in *Analytical Biochemistry* eine HPLC-Methode zur Analytik von jodmarkierten Insulin- und Glucagon-Derivaten mit online Gammastrahlen-Detektion.

Der Träger des Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreises im Jahre 2010 ist HERR DR. MED. ANDREAS PETER (*Siehe Bild, links*).



Er ist 34 Jahre alt, geboren in Essen und aufgewachsen in Hagen. Nach Abitur und Zivildienst in der Krankenpflege hat Herr Peter in Würzburg Medizin studiert und sein Praktisches Jahr in Sydney, Kathmandu, Würzburg und Zürich absolviert. Als „Arzt im Praktikum“ ging er an die gastroenterologische Klinik des Universitätsklinikums Leipzig. Ende des Jahres 2005 wechselte er in das Fach Laboratoriumsmedizin an die Medizinische Klinik IV (Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie) der Universität Tübingen. Seine dort durchgeführte Weiterbildung zum Arzt für Laboratoriumsmedizin und auch zum Klinischen Chemiker steht kurz vor dem Abschluss. In die laboratoriumsmedizinische Routinetätigkeit

im Zentrallaboratorium der Klinik ist HERR PETER voll eingebunden, und darüber hinaus auch in die studentische Lehre. Auf beiden Gebieten engagiert er sich in besonderer Weise.

Für die Wissenschaft hat HERR PETER bereits früh Begeisterung gezeigt, und die Beschäftigung damit hat sein Leben schon von Jugend an begleitet: Mit 14 Jahren war er Preisträger bei „Jugend forscht“ mit einer Arbeit über eine solarzellengespeiste Wasser-Elektrolyseanlage zur Wasserstoff-Produktion, ermutigt durch seinen Physiklehrer. In Würzburg ist er nach dem 1. Staatsexamen zur Arbeitsgruppe von Jochen Seufert in der Abteilung Endokrinologie, Metabolismus und Molekulare Medizin der Medizinischen Poliklinik gestoßen. Hier hat er über die transkriptionelle Regulation des Homeodomain-Transkriptionsfaktors „Islet/duodenum Homeobox-1“ (IDX-1) in insulinproduzierenden β -Zellen des endokrinen Pankreas gearbeitet. Idx-1 ist ein Protein, dessen Expression für die normale Entwicklung des funktionellen endokrinen Pankreas erforderlich ist und sich möglicherweise als Zielobjekt zur Diabetes-Therapie eignet. In diese Zeit fällt auch ein sicher wegweisender Forschungsaufenthalt im Laboratory of Molecular Endocrinology des Massachusetts General Hospital der Harvard University bei Joel Habener. Die Ergebnisse dieser Arbeiten, die Eingang in eine Publikation im Journal of Clinical Investigation fanden, bildeten die Basis

für HERRN PETERS Dissertation zum Doktor der Medizin.

Seit seinem Wechsel nach Tübingen liegt der Schwerpunkt von HERRN PETERS Forschungstätigkeit auf der Lipotoxizität, der fehlgesteuerten Aufnahme oder Produktion von Lipiden und Fettsäuren, die zu Entzündung und Dysfunktion von Zellen und Geweben führt, und deren Rolle bei der Entstehung des Typ 2-Diabetes. Die Tübinger Diabetesforscher und HERR PETER interessieren sich dabei insbesondere für die molekularen Mechanismen der Lipotoxizität, um ihre Bedeutung für die Entstehung von Insulinresistenz, Atherosklerose und ektope Fettspeicherung in Leber und Muskel aufzuklären.

HERR PETER hat in den letzten zwei Jahren eine Serie von hochinteressanten Arbeiten publiziert, die für das Verständnis der Pathobiochemie der Insulinresistenz von grundlegender Bedeutung sind und auch international starke Beachtung fanden. Sie sind auf das Schlüsselenzym der Synthese einfach ungesättigter Fettsäuren fokussiert, die Stearoyl-Coenzym A-Desaturase 1. Dieses Enzym, dessen Aktivität einem intensiven Regulationsprozess unterliegt, katalysiert die Einführung der Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 10 in die ungesättigten Fettsäuren Palmitinsäure und Stearinsäure, wobei Palmitoleinsäure bzw. Ölsäure entstehen. Die Arbeitsgruppe konnte

zeigen, dass eine niedrige Aktivität des Enzyms mit der Entwicklung der nicht alkoholinduzierten Fettleber und der Insulinresistenz bei Menschen mit Übergewicht assoziiert ist, dass eine Induktion des Enzyms das Endothel vor den inflammatorischen Effekten der Lipotoxizität schützt und dass die Expression des Enzyms den so genannten Stress des endoplasmatischen Retikulums und die Entzündung in Muskelzellen moduliert sowie mit der Fettspeicherung und der Insulinresistenz im Skelettmuskel assoziiert ist. Den für unser Fach bedeutenden Höhepunkt fanden die Arbeiten von Herrn Peter in der Entwicklung und Validation einer Methode zur Bestimmung der Expression der Stearoyl-Coenzym A-Desaturase 1 mit Hilfe der differentiellen Untersuchung der Fettsäuren in den VLDL des menschlichen Plasmas und der anschließenden Ermittlung des „Desaturationsindex“. Hier konnte in eleganter Weise gezeigt werden, dass man nicht auf Gewebeproben wie z. B. eine Leberbiopsie angewiesen ist, um die hepatische Lipid-Zusammensetzung zu bestimmen. Dieses Verfahren birgt somit das Potenzial zur nicht invasiven und empfindlichen Frühdiagnostik von Stoffwechselerkrankungen wie Hyperlipidämie, Entzündung, Insulinresistenz oder Atherosklerose.

Die methodischen Ansatzpunkte der Forschungsarbeiten von HERRN PETER reichen von primären Zellkulturuntersuchungen über die Identifikation von Markersubstanzen im Blut bis zu klinischen und genetischen Studien

an Risikokollektiven. Chromatographische, massenspektrometrische, molekularbiologische und enzymatische Techniken wurden angewendet.

Die Forschungsarbeiten berühren den Kern unseres Fachgebietes, der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin. Ziel und Zweck unserer diagnostischen Tätigkeit ist es ja, aus den Ergebnissen hochspezifischer und hochempfindlicher Analysen von Substanzen im Blut möglichst differenziert auf den Zustand des Organs Rückschlüsse ziehen zu können, das im Fokus des diagnostischen Interesses steht. Dass dieses auch im Fall der hepatischen Lipid-Zusammensetzung und der Expression der Stearoyl-Coenzym A-Desaturase 1 mit guter Berechtigung funktioniert, zeigen HERRN PETERS Arbeiten eindrucklich. Zusammengefasst und darüber hinaus auch auf Grund der Tatsache, dass HERR PETER in den letzten zwei Jahren auch einige weitere Arbeiten zu anderen Aspekten der Insulin-Resistenz in angesehenen Zeitschriften publizieren konnte, fiel es daher dem Preisrichterkollegium leicht, ihn als Träger des Ivar-Trautschold-Nachwuchspreises der DGKL 2010 auszuwählen.

Für seine Arbeiten in den letzten Jahren ist HERR PETER bereits einige Male ausgezeichnet worden, so mit dem Abstractpreis der DGKL auf der Jahrestagung 2009 in Leipzig. Seine Forschungsarbeiten werden auch durch die DGKL (Reisekosten-Stipendium 2007/2009)

und die Deutsche Diabetesgesellschaft gefördert. Mit dem Ivar-Trautschold-Preis findet dies eine logische und konsequente Fortsetzung.

VERFASSER:

PROF. DR. MED. DR. KLAUS P. KOHSE

Schriftführer der DGKL, Klinikum Oldenburg, Institut für Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie, Rahel-Straus-Str. 10, 26131 Oldenburg

Zusammenfassung der Arbeit

Modulation von Lipotoxizität und ektopter Fettspeicherung im Menschen

ANDREAS PETER, Medizinische Klinik IV, Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie; Universitätsklinikum Tübingen

Eine Fettspeicherung findet nicht nur in den Adipozyten des subkutanen Fettgewebes statt, sondern kommt auch als ektope Fettspeicherung in Organen wie der Leber, im Muskel, in Gefäßen und im viszeralen Fettgewebe vor. Eine solche ektope Fettspeicherung ist kennzeichnend für metabolische Erkrankungen und ist besonders ausgeprägt bei Stoffwechselsituationen, die zu einer Insulinresistenz, Mikroinflammation und der Entwicklung eines Typ-2 Diabetes führen. Als kausaler Faktor für die Entwicklung einer ektopten Fettspeicherung werden lipotoxische Wirkungen nicht veresterter freier Fettsäuren diskutiert. Unter Lipotoxizität versteht man, die Aufnahme oder Synthese von Fettsäuren, die die Verwertungskapazität der Zelle überschreitet und zur Aktivierung von Stresssignalwegen, Zerstörung von Zellorganellen und zum Zelltod führt. Für die toxische Wirkung freier Fettsäuren ist ihr

Sättigungsgrad von entscheidender Bedeutung. Während gesättigte Fettsäuren wie Palmitat (C16:0) und Stearat (C18:0) ausgeprägte lipotoxische Wirkungen haben, können einfach ungesättigte Fettsäuren wie Oleat (C18:1) und Palmitoleat (C16:1) diese Toxizität verhindern. Ein Grund dafür ist, dass gesättigte freie Fettsäuren in Anwesenheit von ungesättigten Fettsäuren durch Veresterung zu Triglyceriden umgewandelt werden und gespeichert werden können. Gesättigte Fettsäuren können alleine nur schlecht als Triglyceride gespeichert werden und führen daher zur vermehrten Bildung toxischer Lipidmetabolite und zur Aktivierung lipotoxischer Signalwege (Abb.1 A). Im Menschen ist das limitierende Enzym zur Synthese dieser einfach ungesättigten Fettsäuren die Stearoyl-CoA Desaturase 1 (SCD1), die eine Doppelbindung an der $\Delta 9$ -position der gesättigten Fettsäure einfügt und so Palmitat (C16:0)

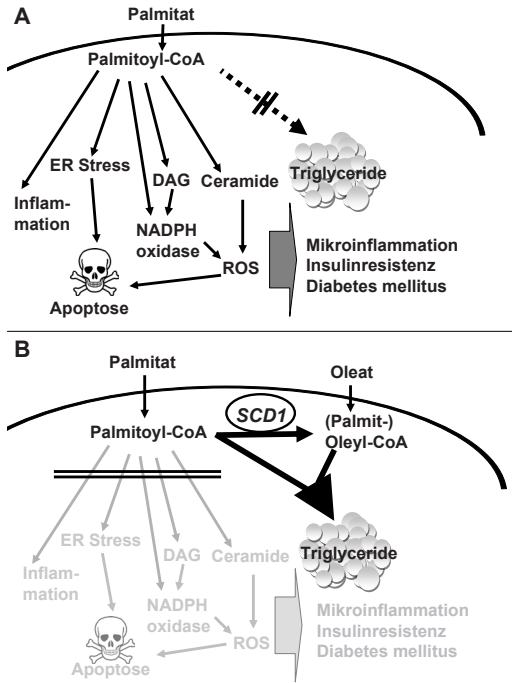


Abbildung 1:
Schematische Darstellung zur Modulation von Lipotoxizität durch Stearoyl-CoA Desaturase 1 (modifiziert nach 2). A. Die gesättigte Fettsäure Palmitat aktiviert zelluläre Stresssignalwege, die zu Inflammation, Zelltod und Insulinresistenz führen. B. In Anwesenheit monounsättigter Fettsäuren wie Oleat wird Palmitat in Form von Triglyceriden gespeichert und lipotoxische Effekte verhindert. Das Enzym Stearoyl-CoA Desaturase 1 kann gesättigte in einfachungesättigte Fettsäuren umwandeln und so die Speicherung von Palmitat in Triglyceriden ermöglichen. SCD1 kann dadurch lipotoxische Effekte gesättigter Fettsäuren reduzieren.

in Palmitoleat (C16:1) bzw. Stearat (18:0) in Oleat (C18:1) umwandeln kann. Aus diesem Grund spielt SCD1 eine entscheidende Rolle bei der Prävention toxischer Effekte durch gesättigte Fettsäuren (Abb.1 B). In einem in vitro Modell konnten wir zeigen, dass Überexpression von SCD1 die Zellen

vor palmitat-induziertem Stress des endoplasmatischen Retikulums (ER-Stress), der Induktion inflammatorischer Zytokine (IL-6, IL8, CXCL3, PAI-1) und Apoptose schützt. Diese protektiven Eigenschaften der SCD1 konnten in primären humanen Muskelzellkulturen, die von Probanden gewonnen wurden, bestätigt werden. Auch hier ließ sich ein Zusammenhang zwischen der individuellen SCD1-Expression in den humanen Muskelzellen und der Empfindlichkeit der Zellen gegenüber palmitat-induzierter Lipotoxizität anhand von ER-Stress Markern (ATF3, CHOP, XBP1) und inflammatorischen Zytokinen (IL6, IL8, CXCL3) nachweisen. Zusätzlich gab es eine inverse Korrelation zwischen der Insulinresistenz der Probanden, die als eine Folge von Lipotoxizität angesehen wird, und der SCD1-Expression in den von ihnen gewonnenen Muskelzellen. Daraus entstand die Hypothese, dass SCD1 auch im Menschen vor den schädlichen Wirkungen gesättigter Fettsäuren schützt. Die humane Leber als bedeutendes Organ des Fettsäurestoffwechsels exprimiert große Mengen an SCD1. Da Lebergewebe für klinische Studien kaum zur Verfügung steht, haben wir einen im Blut zugänglichen Marker der hepatischen SCD1 Aktivität evaluiert. Die Verhältnisse von gesättigten zu einfach ungesättigten Fettsäuren (C16:1/C16:0 und C18:1/C18:0), d.h. Substrat und Produkt der SCD1, werden als Aktivitätsindex bezeichnet und lassen einen Rückschluss auf die SCD1 Aktivität zu. Diese Indices können

aus der Fettsäurezusammensetzung einzelner Lipidfraktionen mittels Dünnschicht- und Gaschromatographie bestimmt werden. In einer kleinen Gruppe von 15 chirurgischen Patienten untersuchten wir die SCD1 mRNA Expression und die Fettsäurezusammensetzung in Leberbiopsien und verglichen diese mit der Fettsäurezusammensetzung in Plasma VLDL-Triglyceriden, die in der Leber gebildet und ins Blut abgegeben werden. Wir konnten zeigen, dass der SCD1 Aktivitätsindex in VLDL-Triglyceriden eine gute Abschätzung der hepatischen SCD1 Aktivität und Expression erlaubt. Mit dem so etablierten hepatischen SCD1 Aktivitätsindex stand uns ein für das Labor zugänglicher Parameter zur Verfügung, um die Rolle der SCD1 in einer größeren Gruppe genau charakterisierter Probanden zu untersuchen. In übergewichtigen Probanden, mit erhöhtem Risiko einen Typ-2 Diabetes zu entwickeln, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen niedriger hepatischer SCD1 Aktivität, vermehrter ektooper Fettspeicherung in der Leber und vermehrter Insulinresistenz. In schlanken Probanden war dieser Zusammenhang nicht nachweisbar.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass das Enzym SCD1 vor den lipotoxischen Wirkungen gesättigter Fettsäuren schützt und auch im Menschen einen Einfluss auf die Entwicklung von Insulinresistenz und ektooper Fettspeicherung hat. Mit dem hepatischen SCD1 Aktivitätsindex aus den Plasma VLDL-Triglyceriden steht ein für das Labor

zugänglicher Marker zur Verfügung um die pathophysiologische Bedeutung der SCD1 in klinischen Studien genauer zu untersuchen.

LITERATUR:

1. Peter A, Weigert C, Staiger H, Rittig K, Cegan A, Lutz P, Machicao F, Häring HU, Schleicher E. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Aug;295(2):E339-49.
2. Listenberger LL, Han X, Lewis SE, Cases S, Farese RV Jr, Ory DS, Schaffer JE. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Mar 18;100(6):3077-82.
3. Peter A, Weigert C, Staiger H, Machicao F, Schick F, Machann J, Stefan N, Thamer C, Häring HU, Schleicher E. *Diabetes.* 2009 Aug;58(8):1757-65.
4. Peter A, Cegan A, Wagner S, Lehmann R, Stefan N, Königsrainer A, Königsrainer I, Häring HU, Schleicher E. *Clin Chem.* 2009 Dec;55(12):2113-20.
5. Stefan N, Peter A, Cegan A, Staiger H, Machann J, Schick F, Claussen CD, Fritsche A, Häring HU, Schleicher E. *Diabetologia.* 2008 Apr;51(4):648-56.

VERFASSER:

DR. MED. ANDREAS PETER

Zentrallabor

Medizinische Klinik IV, Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nephrologie und Klinische Chemie

Universitätsklinikum Tübingen

Otfried-Müller Straße 10

72076 Tübingen

Tel. 0 70 71 / 29-85673

E-Mail: andreas.peter@med.uni-tuebingen.de


Geschäftsstelle der DGKL

Im Mühlenbach 52 b
53127 Bonn
Tel. 0228 – 92 68 95 - 17

- ANTRAG auf Mitgliedschaft
 ÄNDERUNG der Anschrift

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

Ich möchte folgender **DGKL-Sektion** beitreten: (Informationen auf www.dgkl.de, „Sektionen“)

Der Antrag wird befürwortet von den ordentlichen Mitgliedern:

1. _____
Name Datum Unterschrift

2. _____
Name Datum Unterschrift