

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

### PRÄSIDIUM

Präsident	Prof. Dr. K. Lackner, Mainz
Vizepräsident	Prof. Dr. J. Thiery, Leipzig
Schriftführer	Prof. Dr. K. P. Kohse, Oldenburg
Schatzmeister	Prof. Dr. H. Patscheke, Karlsruhe
Weitere Präsidiumsmitglieder	Prof. Dr. R. Lichtinghagen, Hannover Prof. Dr. J. Aufenanger, Ingolstadt

### GESCHÄFTSSTELLE

Geschäftsführer	Dr. Jens Klabunde Geschäftsstelle der DGKL Friesdorferstr. 153, D-53175 Bonn Telefon: 02 28 - 92 68 95-22 Telefax: 02 28 - 92 68 95-27 e-mail: <a href="mailto:geschaeftsstelle@dgkl.de">geschaeftsstelle@dgkl.de</a>
-----------------	--

### STÄNDIGE KOMMISSIONEN

Kommission für die Weiterbildung und Anerkennung als klinischer Chemiker	Vorsitz Prof. Dr. I. Schimke, Berlin
Kommission für die Ausbildung	Vorsitz Prof. Dr. C. Knabbe, Stuttgart

### REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Geschäftsstelle	Dr. R. Kruse Dr. W.- J. Geilenkeuser Friesdorferstr. 153, D-53175 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

- Vorwort des Präsidenten der DGKL 1  
Prof. Dr. K. Lackner; Mainz
- Vorwort des Vizepräsidenten der DGKL 3  
Prof. Dr. J. Thiery; Leipzig

## AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

- Labs are Vital gewinnt neue Kooperationspartner 5  
Dr. J. Klabunde; Bonn
- Internationale Fachgesellschaften beteiligen sich an einer einzigartigen Initiative  
für eine neue Sichtweise auf die Laboratoriumsmedizin 6  
Abbott GmbH; Wiesbaden, Prof. M. Oellerich; Göttingen
- BNLD und Labs Are Vital - Kooperation vereinbart 8  
Dr. C. Kaiser; Göppingen

## AUS DER GESELLSCHAFT

- Forschungsbericht: Identifizierung von regulatorischen Faktoren und  
Kandidaten-enzymen für die Generierung des löslichen Leptinrezeptors  
(sOb-R) und Einordnung der Bedeutung von sOb-R als diagnostisches  
Tool für metabolische Erkrankungen 10  
Michael Schaab; Leipzig
- Forschungsbericht: C/EBP $\beta$  enhances NF-kB-associated signalling by reducing  
the level of I $\kappa$ B-a 14  
Prof. Dr. K. Brand, Dr. C. Cappello; Hannover
- Über die Entwicklung des „Repetitorium Klinische Chemie“ 18  
Prof. Dr. E. Gurr; Bremen
- Arbeitsgruppe LC-MS/MS: Tätigkeitsbericht der Arbeitsgruppe LC-MS/MS in der  
Labormedizin für das Jahr 2010 23  
Prof. Dr. M. Vogeser; München

VERANSTALTUNGEN

Tagungsbericht: Banzer Minisymposium Klinische Toxikologie Dr. J. Hallbach; München	24
Diagnostica-Forum / DGKL Konzentrationsprozess und Qualität kein Widerspruch Thomas Postina, VDGH e.V.; Berlin	36
DGKL trommelt für IFCC WorldLab	38
Annual Assembly of the Swiss Society of Clinical Chemistry & Tri-National Congress of Laboratory Medicine	39
7. Immundiagnostisches Meeting, Hamburg IGLD/GFID-Workshops	40
9. Anwendertreffen der DGKL-Arbeitsgruppe LC-MS/MS in der Labormedizin	41
Veranstaltungskalender	42

PREISE

Preisverleihung Gábor Szász-Preis 2010 Preisträger Dr. Thorsten Hornemann	43
Forschungsbericht: Die Rolle der atypischen Sphingolipide 1-Deoxy-Sphingarin und 1-Amino-2-Hydroxy-n-Heptadecan bei der Hereditären Sensorischen Neuropathie Typ 1 (HSN1)  Preisträgerin Frau Felicitas Müller Forschungsbericht: Polyphosphaete-das natürliche Kaolin: Warum sind Thrombozyten eigentlich prokoagulant?	

PERSONALIA

Steht der DGKL Homepage aus Datenrechtlichen Gründen nicht zur Verfügung

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, Friesdorferstr. 153, 53175 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. 1200 Stück
ERSCHEINUNGSWEISE	vierteljährlich
ISSN	0173-6647

## Vorwort des Präsidenten der DGKL

PROF. DR. K. LACKNER, Mainz

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

das Jahr 2011 wird für die DGKL ganz maßgeblich von der IFCC-WorldLab in Berlin, die wir als deutsche Fachgesellschaft organisieren, bestimmt. Nach dem aktuellen Stand der eingereichten Abstracts und der Unterstützung durch Sponsoren zeichnet sich bereits jetzt ab, dass der Kongress alle Erwartungen, die wir damit verbunden haben, erfüllen kann. Mit diesem Weltkongress haben wir die einmalige Möglichkeit, uns als wissenschaftliche Fachgesellschaft weltweit zu präsentieren. Neben den internationalen Symposien und Workshops wird es einen deutschen Strang im Programm geben, der mit Hilfe einer Simultanübersetzung auch für Gäste aus dem Ausland offen steht. Aus diesem Grund haben wir eine Reihe von Themen ausgewählt, die die Arbeit der Fachgesellschaft und ihrer Mitglieder repräsentieren. So werden wir uns mit der Qualitätssicherung und der Entwicklung der Labormedizin als akademisches Fach in Deutschland befassen. Wir werden über die bemerkenswerte Förderung der Wissenschaft durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik berichten. Am Dienstag, den 17. Mai wird in einer eigenen Sitzung der Preis Biochemische Analytik vergeben. Dieser Preis wurde von

der damaligen DGKC in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts ins Leben gerufen und ist einer der renommiertesten Wissenschaftspreise auf dem Gebiet der Biochemie. Fünf Träger des Preises Biochemische



Analytik haben später auch den Nobelpreis erhalten. Die DGKL ist hier besonders dankbar für die großzügige Unterstützung der Firma Sarstedt, die durch ihre Förderung eine Fortführung des Preises ermöglicht hat. Die Preisverleihung mit dem Preisvortrag wird deshalb sicherlich einer der Höhepunkte der WorldLab werden, zu dem Sie alle ganz herzlich eingeladen sind.

Nicht vergessen möchte ich an dieser Stelle auch darauf hinzuweisen, dass wir unter Leitung von Herrn Kollegen Tauber im Rahmen der WorldLab eine Serie von Abendveranstaltungen in der Urania für die Öffentlichkeit vorbereitet haben, in der wir unser Fach mit allen seinen Möglichkeiten und Chancen dem breiten Publikum vorstellen werden. Auch dafür bietet die WorldLab einen hervorragenden Rahmen.

Ein weiterer wichtiger Punkt während des Kongresses wird auch die Mitgliederversammlung sein, in der wir über die Weiterentwicklung der Ausbildung zum Klinischen Chemiker diskutieren müssen. Einerseits verlangt die Reform der naturwissenschaftlichen Studiengänge eine Anpassung unserer Zulassungskriterien, für die die Weiterbildungskommission einen Vorschlag vorbereitet hat. Darüber hinaus müssen wir uns aber auch Gedanken über die zukünftige Bedeutung dieser Weiterbildung in Zeiten der Konkurrenz um junge Nachwuchskräfte machen. Auch wenn zu letzterem keine Beschlüsse anstehen, werden wir in diese Diskussion eintreten müssen.

Wir hoffen deshalb, Sie aus all diesen Gründen zahlreich in Berlin begrüßen zu dürfen.

KARL J. LACKNER

## Vorwort des Vizepräsidenten der DGKL

PROF. DR. J. THIERY, LEIPZIG

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

es ist für mich eine Ehre mich als neuer Vizepräsident unserer Fachgesellschaft direkt an Sie wenden zu dürfen. Das Präsidium wird sich gemeinsam mit Ihnen den aktuellen Herausforderungen stellen, um unser Fach der Klinischen Chemie und Labormedizin zukunftsfähig zu gestalten und nachhaltig zu entwickeln. Wir werden dazu unsere Kernkompetenz in biomedizinischer Diagnostik für den Patienten und die Gesundheitsforschung noch stärker sichtbar machen.

Die Labormedizin ist ein spannendes Fach um modernste Spitzentechnologie und Methoden der Grundlagenforschung für die medizinische Anwendung zu nutzen. Es ist ein anspruchsvoller systemmedizinischer, letztlich holistischer Ansatz der Krankheitsaufklärung den wir in der universitären Forschung vertreten, zum Beispiel ausgehend von Molekülen und Genen über intermediäre Phänotypen zum Krankheitsbild des Menschen eine translationale medizinische Anwendung in Diagnostik und Therapie zu erreichen. Die Labormedizin ist ein Zukunftsgebiet der Medizin und muß als solches auch erkannt und vorangetrieben werden.

Fast alle medizinischen Fächer leiden zur Zeit an einem strukturellen Nachwuchsmangel,

unser Fach macht da keine Ausnahme. Es bleibt daher zweifellos unsere wichtigste Aufgabe, die Attraktivität der Labormedizin und Klinischen Chemie für Ärz-

te und Naturwissenschaftler gleichermaßen sichtbar zu machen. Dies hat auch mit der Entwicklung von mehr Selbstbewusstsein zu tun,. Unser Fach benötigt eine verbesserte öffentliche Wahrnehmung. Wir sollten stolz auf herausragende Leistungen unserer Mitglieder für die medizinische Wissenschaft sein. Doch wird unser Fach als Motor für Sonderforschungsbereiche, Forschergruppen und Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren wirklich wahrgenommen? Sind wir über die wissenschaftlichen Leistungen unserer Kolleginnen und Kollegen informiert, über die anstehenden oder abgeschlossenen Habilitationen, über die sich in Weiterbildung befindenden Laborärzte und Klinischen Chemiker? Über das Engagement in wissenschaftlichen und klinischen Leitungsgremien? Die Medizin wird weiblich, ist dies in Leitungspositionen zu erkennen, haben wir



Förderprogramme zur Familienfreundlichkeit unseres Fachs? Sie werden mir zustimmen, dass all dies eher mit „nein“ zu beantworten ist. Das Präsidium wird zur Lösung dieser Fragen Ihre Informationen und Ihr Vertrauen benötigen. Nur durch Ihr Engagement wird die Labormedizin die wissenschaftlich und klinisch besten Mediziner anziehen. Naturwissenschaftler müssen in der klinisch chemischen Forschung und Diagnostik neue Perspektiven erhalten. Universitäre Standorte und Großkliniklabore müssen ihre privilegierte Leuchtturmfunktion wahrnehmen, damit in naher Zukunft mehr berufungsfähige Kandidatinnen und Kandidaten für leitende Positionen zur Verfügung stehen, auch der niedergelassene Bereich ist vermehrt auf das Angebot klinisch hervorragend weitergebildeter Labormediziner angewiesen. Die Zukunftschancen für junge Labormediziner, die jetzt ihre Weiterbildung aufnehmen oder in Weiterbildung stehen sind meines Erachtens als sehr gut einzuschätzen.

Medizinische Fakultäten und Universitätsklinika stehen heute unter einem dramatischen Leistungsdruck. Bei jeder Wiederbesetzung stellt sich die Frage, welchen wissenschaftlichen und klinischen Schwerpunkt eine Professur voranbringen wird und ob hierfür hervorragende Nachwuchskräfte eines Faches zur Verfügung stehen. Die Universitäten ringen heute in Exzellenzwettbewerben um die besten Köpfe. Es muss daher klarer werden, dass diese auch in der

Klinischen Chemie und Labormedizin zu finden sind. Es wird zugleich eine zentrale Aufgabe sein, unseren Nachwuchs auch in einer betriebswirtschaftlich effizienten Laborführung zu schulen, um in der Krankenversorgung als medizinisch kompetenter und ökonomisch handelnder Partner geschätzt zu werden. Mit einer Schwerpunktsetzung auf unsere Kernkompetenz in moderner medizinischer Diagnostik mit Berücksichtigung der wirtschaftlichen Rahmenbedingungen und mit einer gezielten Nachwuchsförderung durch attraktive Forschungsinhalte werden wir die Zukunft der Labormedizin und Klinischen Chemie nachhaltig sichern können.

JOACHIM THIERY

## Labs Are Vital gewinnt neue Kooperationspartner

Als erster großer Partner in Deutschland ist die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) im August letzten Jahres eine Kooperation mit der Initiative Labs Are Vital eingegangen.

Die Initiative Labs Are Vital kooperiert bereits seit einigen Jahren mit der IFCC und zeigt gute Erfolge in den USA und verschiedenen europäischen Ländern. Ziel von Labs Are Vital ist es, eine stärkere Wahrnehmung der Labordiagnostik in der medizinischen Fachwelt zu erreichen und damit den Stellenwert im Gesundheitssystem zu verbessern. Labs Are Vital möchte darüber hinaus die breite Öffentlichkeit über Laborarbeit aufklären, ein Forum für einen Austausch von Ideen und Informationen für Laborfachkräfte bieten und vielfältige Informationen und Hilfsmittel speziell für Laborfachkräfte bereitstellen. Um dies alles zu erreichen, ist es aber zunächst wichtig, möglichst viele Fachkräfte aus der Labordiagnostik zu mobilisieren und zur aktiven Mitarbeit zu bewegen.

Ende 2010 ist dazu in Deutschland ein Labs Are Vital-Exekutivkommittee eingerichtet worden, das zum einen die strategische Ausrichtung festlegt und zum anderen sich das Ziel gesteckt hat, weitere Fachgesellschaften und Verbände für Labs Are Vital zu begeistern und in die Initiative einzubinden. Wie Sie den nachfolgenden Mitteilungen

entnehmen können, tragen diese Bemühungen nun erste Früchte. In Deutschland hat sich neben der DGKL auch die Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik e.V. (BNLD) sowie international die World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WAS-PaLM) dazu entschlossen, die Initiative aktiv zu unterstützen. Weitere Gespräche laufen derzeit mit dem Berufsverband Deutscher Laborärzte e.V. (BDL) und dem Deutschen Verband Technischer Assistentinnen/Assistenten in der Medizin e.V. (dvta).

VERFASSER:

---

DR. JENS KLABUNDE  
Geschäftsführer der DGKL

Geschäftsstelle der DGKL  
Friesdorferstr. 153  
53175 Bonn  
Tel: 0228 92 68 95 22

## Internationale Fachgesellschaften beteiligen sich an einer einzigartigen Initiative für eine neue Sichtweise auf die Laboratoriumsmedizin

Die Arbeit von Laborärzten, Klinischen Chemikern und Medizinisch-Technischen Assistenten wird zwar oft unterschätzt, sie spielt jedoch eine wichtige Rolle innerhalb einer hochwertigen gesundheitlichen Versorgung. Die globale Zusammenarbeit zwischen Fachgesellschaften für Pathologie und Laboratoriumsmedizin mit einer weltweiten Gemeinschaft von medizinischem Laborpersonal bietet eine gute Gelegenheit, das Ansehen der Laboratoriumsmedizin zu fördern.

Laborpersonal aus der ganzen Welt beteiligt sich an unserer globalen Initiative, um die wichtige Rolle der Labordiagnostik und ihre Bedeutung bei der Behandlung von Patienten mehr ins öffentliche Bewusstsein zu rücken. Labs Are Vital™ freut sich, nun auch zusammen mit der internationalen Dachgesellschaft von Fachgesellschaften für Pathologie und Labormedizin (World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine, WASPaLM) das wenig beachtete Gebiet der Laboratoriumsmedizin auf innovative und proaktive Weise bekannter machen zu können.

Die Zusammenarbeit vergrößert die internationale Sichtbarkeit unserer Initiative Labs Are Vital und sorgt für größere Beteiligung und Unterstützung. So eröffnet die

Partnerschaft mit WASPaLM viele Werbemöglichkeiten, beispielsweise durch Online-Präsenz, Auftritte auf regionalen Treffen und Kapiteltagungen sowie die Werbung in WASPaLM-Veröffentlichungen. Vertreter von Labs Are Vital können auf Mitgliederversammlung Kontakt mit Mitgliedern von WASPaLM knüpfen, so ein größeres Publikum ansprechen und den Einfluss von laufenden Initiativen von Labs Are Vital vergrößern.

„Es ist eine große Freude und Ehre für Labs Are Vital, gemeinsam mit der renommierten WASPaLM das Ansehen der Labordiagnostik bei Medizinern und anderen Beschäftigten im Gesundheitswesen, bei Klinikleitungen, Gesundheitspolitikern und in der Öffentlichkeit zu stärken“, so Kathy Turner, Divisional Vice President von Abbott Diagnostics. „Diese starke und einflussreiche Zusammenarbeit fördert den Informationsaustausch zwischen Laborwissenschaftlern weltweit. Zudem soll eine neue Generation von Wissenschaftlern dazu ermutigt werden, eine Beschäftigung in der Laboratoriumsmedizin in Betracht zu ziehen.“

„WASPaLM umfasst 45 medizinische Fachgesellschaften in 34 Ländern weltweit. Die Partnerschaft mit Labs Are Vital eröffnet neue Möglichkeiten, um Pathologie und

Laboratoriumsmedizin mehr in den Blickpunkt zu rücken“, bestätigt Prof. Dr. Michael Oellerich, Präsident der WASPaLM. „Es gibt wichtige gemeinsame Ziele, beispielsweise die Förderung von Weiterbildung und Forschung, internationale Qualitätsstandards sowie der Informationsaustausch zwischen Pathologen und Laborwissenschaftlern. Beide Organisationen wollen die Gesundheitssituation weltweit verbessern, indem sie eine umfassende Weiterbildung und Berufsausbildung in der Pathologie und Laboratoriumsmedizin unterstützen. Die Partnerschaft mit Labs Are Vital ist eine hervorragende Gelegenheit für WASPaLM, diese Ziele zu verwirklichen.“

Die wachsende Unterstützung von Labs Are Vital ist ein starkes Signal an das Gesundheitswesen. Es besteht elementarer Bedarf, die Laboratoriumsmedizin zu fördern und auf ihre große Bedeutung hinzuweisen. Die Initiativen von Labs Are Vital werden sich auch in Zukunft mit den wichtigsten Themen des Laborpersonals und der Rolle der Laboratoriumsmedizin in der heutigen Gesundheitslandschaft befassen. Außerdem gehört es zu unseren grundlegenden Aufgaben, die positive Wahrnehmung des Labors zu stärken. Dies soll durch eine Reihe von Projekten erreicht werden, die den prophezeiten Fachkräftemangel verhindern sollen. Dazu gehören beispielsweise die Anwerbung von Studenten, die Zusammenarbeit zwischen

Fachkräften sowie der Aufbau einer Gemeinschaft.

Das Programm Labs Are Vital will durch Online-Auftritte, Veranstaltungen und öffentliche Projekte aktiv Aufmerksamkeit schaffen und Veränderung bewirken. Innerhalb der Labormedizin und der klinischen Pathologie sind bereits bestimmte Auswirkungen zu beobachten, die sich immer mehr durchsetzen. Es findet also tatsächlich ein Umdenken statt.

### VERFASSER:

---

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden  
Tel: +49 6122 582841  
E-Mail: [katharina.stiefel@abbott.com](mailto:katharina.stiefel@abbott.com)

PROF. DR. MICHAEL OELLERICH  
Universitätsmedizin Göttingen  
Georg-August-Universität  
Abteilung Klinische Chemie/Zentrallabor  
37099 Göttingen  
E-Mail: [michael.oellerich@med.uni-goettingen.de](mailto:michael.oellerich@med.uni-goettingen.de)

### BNLD und Labs Are Vital – Kooperation vereinbart

Die Initiative Labs Are Vital ist eine Plattform, die sich zum Ziel gesetzt hat, die Bedeutung der Labordiagnostik in der Öffentlichkeit deutlicher als bisher herauszustellen und eine Gleichstellung mit anderen Disziplinen innerhalb des Gesundheitswesens zu erreichen.

Die Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik e.V. (BNLD) bezieht seit ihrer Gründung im Jahr 1993 Stellung gegenüber Gesetzgeber und Behörden, um ihren von Objektivität und Sachverstand geprägten Einfluss auf politische Entscheidungen mit Tragweite für die gesamte Labordiagnostik geltend zu machen. Die Einflussnahme der Politik auf das Gesundheitswesen erfolgt einerseits über steuernde Gesetze, andererseits über die Art der Finanzierung. Die BNLD hat sich in verschiedenen Symposien ausführlich mit den gesetzlichen Rahmenbedingungen beschäftigt, die eine Berufsfreiheit der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik sicher stellen und gleichzeitig Vorschriften für die erforderliche Ausbildung enthalten oder die Rahmenbedingungen für die Berufsausübung präzisieren. Hierzu gehören das Transfusions-, das Infektionsschutz-, das Gewebe-, das Medizinprodukte-, das Gendiagnostik-, das Heilpraktiker- und das MTA-Gesetz ebenso wie die jeweils zugehörigen Verordnungen.

Veränderungen im Gesundheitswesen, wie etwa die Übernahme und Schließung von Krankenhäusern, die Bildung von Krankenhausketten, die Öffnung der Krankenhäuser in den ambulanten Bereich (Medizinische Versorgungszentren und Arzthäuser), aber auch Übernahmen, Schließungen und Bildungen von Laborketten im niedergelassenen Bereich führen zu gravierenden Veränderungen innerhalb des diagnostischen Laboratoriums.

Im Krankenhaus wurden die Liegetage mit der Einführung der DRGs zum Kostenfaktor und das Labor zu einer Einrichtung, die hohe Bedeutung für die Geschwindigkeit des Behandlungsprozesses besitzt. Da das Labor an der Gesundung des Patienten unabdingbar beteiligt ist, ist es zwingend erforderlich, dass der Gesetzgeber o. g. Veränderungen mitsteuert. Er muss jetzt entscheiden, ob die Labordiagnostik auf die Erstellung von Messwerten reduziert und damit eine industrielle Dienstleistung wird, oder aber weiterhin eine medizinischdiagnostische Dienstleistung bleibt. Da 62 % aller vergütungsrelevanten Nebendiagnosen und aus medizinischer Sicht zwei Drittel aller Diagnosen auf Laborwerte zurückzuführen sind, gehört die Labordiagnostik zu den Kernkompetenzen einer Klinik, auch wenn sie zu den sekundären Versorgungsbereichen zu rechnen ist. Der Trend zu

Übernahmen und Schließungen von labordiagnostischen Abteilungen in Krankenhäusern belegt die Fehleinschätzung der Bedeutung dieser Abteilungen. Obwohl der Anteil der Labordiagnostik an den Fallkosten im Krankenhaus unter 3 %, manchmal auch schon unter 2% liegt, entsteht der Eindruck, dass Einsparungen im Laborbereich die Gesamtkosten senken könnten. Das Gegenteil ist oft der Fall, weil Labordiagnostik dazu beiträgt, teure klinische und bildgebende Untersuchungen zu vermeiden oder Verdachtsdiagnosen mit minimalen Kosten auszuschließen.

Gleichzeitig müssen die Rahmenbedingungen so verändert werden, dass auch nicht-ärztliches Personal, wie in anderen europäischen Ländern üblich, mit entsprechender Fachkompetenz zur Leitung eines diagnostischen Laboratoriums eingesetzt werden

kann. Dies gilt ganz besonders für die in letzter Zeit häufig gegründeten MVZ's für den Bereich Labor, die die leitende Tätigkeit für Naturwissenschaftler deutlich erschweren.

Die BNLD und die Initiative Labs Are Vital ziehen damit an einem Strang in ihrem Bemühen, für die Labordiagnostik einen markt- und leistungsgerechten Stellenwert zu erreichen und die aktuellen Herausforderungen dieses Berufszweiges aufzuzeigen. Beide Partner haben vereinbart, bei Veranstaltungen und in der Öffentlichkeit gegenseitig aufeinander aufmerksam zu machen und sich zu unterstützen. Dazu ist erforderlich, dass jede Seite jeweils umfassend informiert ist, weshalb wir die BNLD-Mitglieder nochmals dazu auffordern, sich auf der Seite [www.labsarevital.de](http://www.labsarevital.de) zu registrieren.



### VERFASSER:

---

DR. CLEMENS KAISER

Institut und Praxis für Laboratoriumsmedizin  
Klinik am Eichert

Kliniken des Landkreises Göppingen gGmbH  
Postfach 660

Tel: 07161 64 2247

E-Mail: [clemens.kaiser@kae.de](mailto:clemens.kaiser@kae.de)

## Forschungsbericht

Identifizierung von regulatorischen Faktoren und Kandidaten-enzymen für die Generierung des löslichen Leptinrezeptors (sOb-R) und Einordnung der Bedeutung von sOb-R als diagnostisches Tool für metabolische Erkrankungen.

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL

MICHAEL SCHAAB (1), HENRIETTE KAUSCH (1), MARCIN NOWICKI (2), ULF ANDEREGG (3), STEFAN ROSE JOHN (4), JOACHIM THIERY (1), JÜRGEN KRATZSCH (1)

(1) Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum/Medizinische Fakultät, Universität Leipzig. (2) Institut für Anatomie, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig. (3) Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum/Medizinische Fakultät, Universität Leipzig. (4) Biochemisches Institut der Christian-Albrechts Universität Kiel

## HINTERGRUND

Das vorwiegend von Adipozyten produzierte Hormon Leptin wird als wichtiger pathogenetischer Faktor für die Entstehung der Adipositas und damit verbundenen metabolischen und vaskulären Störungen betrachtet. Nagetiere mit Defekten oder Mutationen im Leptin- bzw. Leptinrezeptor-Gen entwickeln morbid Fettleibigkeit und Diabetes (1,2). Der lösliche Leptinrezeptor (sOb-R) ist das Hauptbindungsprotein für Leptin im Blut und kann dessen Bioverfügbarkeit modulieren. Daten aus klinischen Studien unserer Arbeitsgruppe weisen daraufhin, dass erhöhte sOb-R Konzentrationen mit Stoffwechselzuständen, die durch Energiemangel

bzw. hohem Energiebedarf gekennzeichnet sind, korrelieren (3, 4, 5-9). All diese Arbeiten zeigten einen molaren Überschuss an sOb-R zu Leptin von bis zu 1000. Dieser hohe Überschuss an sOb-R könnte auch in vivo auf eine Hemmung der Leptinwirkung hinweisen. Der Mechanismus, dessen Regulation und die Proteasen für die Generierung des löslichen Leptinrezeptors sind bisher weitgehend unaufgeklärt. Bisher konnte nur gezeigt werden, dass der PKC-Aktivatoren Phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) zu einer vermehrten Bildung des löslichen Leptinrezeptors führt (10) und somit die Beteiligung PKC-assoziiierter Mechanismen eine Rolle zu spielen scheint. Da PMA Metalloproteasen

wie ADAM17 aktivieren kann, wird eine Beteiligung dieser Enzymfamilie am Sheddingprozess postuliert (10). Von der Norm abweichende sOb-R Konzentrationen sind assoziiert mit der Manifestation des Typ I Diabetes sowie Typ II Diabetes und Adipositas.

#### ARBEITSHYPOTHESEN

Erhöhte Konzentrationen an freien Fettsäuren (FFAs), wie sie bei der Neumanifestation des Typ I Diabetes vorkommen, üben lipotoxische Effekte auf alle Arten von Geweben, mit Ausnahme des Fettgewebes, aus. Desweiteren wird durch FFAs lokal, wie im Fall der beta-Zellen, Apoptose induziert. Ausgehend von der Tatsache, dass die Neumanifestation des Typ I Diabetes mit stark erhöhten sOb-R Konzentrationen einhergeht, die potentiell hemmend auf leptinvermittelte Prozesse wirken, ergaben sich folgende Hypothesen:

- Ob-R Shedding wird durch zelluläre Prozesse der Apoptose bzw. Lipotoxizität induziert
- Die proteolytische Abspaltung von Ob-R wird sowohl basal sowie als Folge einer Induktion durch Apoptose bzw. Lipotoxizität von Metalloproteasen wie ADAM10/17 realisiert

#### ERGEBNISSE UND DISKUSSION

#### CASPASE VERMITTELTE APOPTOSE SOWIE LIPOTOXIZITÄT INDUZIEREN DAS SHEDDING VON OB-R ISOFORMEN

Im Zellkulturmodell (HEK293) mit einer Überexpression der langen Ob-R Isoform (Ob-Rfl) oder der kürzesten Variante (Ob-R219.3) haben wir den Einfluß von Caspase-vermittelter Apoptose und lipotoxischen Bedingungen, induziert durch die gesättigte Fettsäure Palmitat, auf das Ob-R Shedding untersucht. Dabei zeigte sich, nach Induktion der Apoptose durch Staurosporin, eine signifikante Erhöhung der sOb-R Konzentration im Zellüberstand Ob-R219.3 transfizierter Zellen. Ob-Rfl transfizierte Zellen zeigten keine Veränderung bezüglich der gemessenen sOb-R Menge. Der Einsatz eines für aktivierte Caspase-3 spezifischen Western Blots und eines Pan-Caspase-Inhibitors (ZVAD-FMK), belegten die Induktion der Apoptose und Beteiligung von Caspasen am induzierten sOb-R Anstieg. Die Inkubation mit Palmitat führte neben dem signifikanten Anstieg an sOb-R im Zellüberstand Ob-R219.3 transfizierter Zellen auch zu einem Anstieg des sOb-R bei Ob-Rfl transfizierten Zellen. Dieser fiel im Vergleich allerdings deutlich geringer aus. Lipotoxizität, ausgelöst durch hohe Konzentrationen an freien Fettsäuren, sowie Apoptose sind systemisch bzw. lokal auftretende Prozesse, die mit der Manifestation des Typ I Diabetes einhergehen. Daher liefern unsere Untersuchungen einen Ansatzpunkt für die

Erklärung des gleichzeitigen und teils enormen sOb-R Anstiegs. Die Mehrzahl der publizierten Arbeiten postuliert eine überwiegend inhibitorische Wirkung für sOb-R auf die Leptinwirkung. Aus diesem Grund scheint es wahrscheinlich, dass er an der Entstehung der Leptinresistenz beteiligt ist. Weiterhin gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der sOb-R Konzentration im Serum und der Ob-R Membranexpression (11), welche ein Ausdruck der Leptinsensitivität ist. Dies eröffnet, bei genauer Kenntnis der Regulationsmechanismen des Ob-R Sheddings, die Möglichkeit sOb-R als ergänzendes diagnostisches Tool für die Bestimmung der Leptinsensitivität zu verwenden.

### **DIE METALLOPROTEASEN ADAM10 UND ADAM17 SIND AN DER GENERIERUNG VON sOB-R BETEILIGT**

Aus Voruntersuchungen unserer Arbeitsgruppe ist bekannt, dass sich sowohl das basale als auch das PMA-induzierte Shedding von Ob-R Isoformen durch den Einsatz von TAPI-I (Pan-Metalloproteaseinhibitor) hemmen lässt. Dies ließ, unter gleichzeitiger Berücksichtigung existierender Strukturanalogien zu anderen Rezeptoren (IL-6R, GHR) bzw. Co-Rezeptoren (gp-130), die durch ADAM10/17 gesheddet werden, auf eine Beteiligung von Metalloproteasen, vornehmlich aus der Gruppe der ADAMs, schließen. Unter Verwendung spezifischer ADAM10/17-Inhibitoren und eines ADAM10 bzw. ADAM17

spezifischen siRNA Knockouts konnten wir erstmalig zeigen, dass ADAM10 und ADAM17 am basalen wie PMA-induzierten Shedding der langen und kurzen Ob-R Isoformen beteiligt sind. ADAM10 stellt dabei die Hauptsheddase dar. Desweiteren konnten wir belegen, dass sowohl das Staurosporin- als auch das Palmitat-induzierte Shedding ADAM10-vermittelt realisiert werden.

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Der lösliche Leptinrezeptor ist das Hauptbindungsprotein von Leptin und ist der Lage dessen Bioverfügbarkeit zu modulieren. Der Mechanismus und die Regulation seiner Entstehung sind jedoch weitgehend unbekannt. Unsere Untersuchungen zeigten, dass ADAM10/17 sowohl das basale als auch das PMA-induzierte Shedding von membranständigen Ob-R Isoformen vermitteln. ADAM10 stellt dabei die Hauptsheddase dar. Des Weiteren konnten wir nachweisen, dass Caspase-vermittelte Apoptose, wie auch Lipotoxizität, induziert durch die gesättigte Fettsäure Palmitat, zu einer erhöhten sOb-R Bildung führen. Kurze Ob-R Isoformen sind dabei ein bevorzugtes Substrat. Weiterhin konnten wir zeigen, dass ADAM10 sowohl das Caspase- als auch Palmitat-induzierte Shedding vermittelt. Aus Untersuchungen an Mäusen mit Typ I Diabetes ist bekannt, dass eine alleinige Leptintherapie zur Verbesserung der metabolischen Gesamtsituation führt (12). Überträgt man die von uns erzielten Ergebnisse

auf diesen Therapieansatz, ließe sich unter Umständen bei gleichzeitigem Einsatz von ADAM10 Inhibitoren zur Leptintherapie eine potentielle Verbesserung der Leptinsensitivität erreichen.

#### LITERATURVERZEICHNIS

1. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269:546-9.
2. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995;83:1263-71.
3. Kratzsch J, Knerr I, Galler A, Kapellen T, Raile K, Körner A, Thiery J, Dötsch J, Kiess W. Metabolic decompensation in children with Type 1 Diabetes mellitus is associated with increased serum levels of the soluble leptin receptor *European Journal of Endocrinology*. 2006.
4. Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J, Hebebrand J, Kiess W. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4587-94.
5. Reinehr T, Kratzsch J, Kiess W, Andler W. Circulating soluble leptin receptor, leptin, and insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Int J Obes*. 2005;29:1230-5.
6. Stein K, Vasquez-Garibay E, Kratzsch J, Romero-Velarde E, Jahreis G. Influence of nutritional recovery on the leptin axis in severely malnourished children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1021-6.
7. Kratzsch J, Schubring C, Stitzel B, Bottner A, Berthold A, Thiery J, Kiess W. Inverse changes in the serum levels of the soluble leptin receptor and leptin in neonates: relations to anthropometric data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2212-7.
8. Schroth M, Kratzsch J, Groschl M, Rauh M, Rascher W, Dötsch J. Increased soluble leptin receptor in children with nephrotic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5497-501.
9. Chan JL, Bluher S, Yiannakouris N, Suchard MA, Kratzsch J, Mantzoros CS. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes*. 2002;51:2105-12.
10. Maamra M, Bidlingmaier M, Postel-Vinay MC, Wu Z, Strasburger CJ, Ross, RJ. Generation of human soluble leptin receptor by proteolytic cleavage of membrane-anchored receptors. *Endocrinology*. 2001;142:4389-93.
11. Sun Q, van Dam RM, Meigs JB, Franco OH, Mantzoros CS, Hu FB. Leptin and soluble leptin receptor levels in plasma and risk of type 2 diabetes in U.S. women: a prospective study. *Diabetes*. 2010 Mar;59(3):611-8. Epub 2009 Dec 3
12. May-yun Wang, Lijun Chen, Gregory O. Clark, Young Lee, Robert D. Stevens, Olga R. Ilkayeva, Brett R. Wenner, James R. Bain, Maureen J. Charron, Christopher B. Newgard, and Roger H. Unger. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Mar 16;107(11):4813-9. Epub 2010 Mar 1

#### ANSCHRIFT DES VERFASSERS

MICHAEL SCHAAB

Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum/Medizinische Fakultät Leipzig, Liebigstrasse 27, 04103 Leipzig, Tel.: 0341/97-22494

Email: michael.schaab@medizin.uni-leipzig.de

## Forschungsbericht

C/EBP $\beta$  enhances NF- $\kappa$ B-associated signalling by reducing the level of I $\kappa$ B- $\alpha$ 

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

CHRISTIAN CAPPELLO (1), ANDREAS ZWERGAL (2), SABRINA KANCLERSKI (1), SANDRA C. HAAS (1), JUDITH D. KANDEMIR (1), RENÉ HUBER (1), SHARON PAGE (3), 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) Institute of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany.

NF- $\kappa$ B and C/EBP $\beta$  proteins are involved in the regulation of genes which play a role in inflammation, immunity and malignant processes. The present study focuses on the question of how these systems cross talk "upstream" of the promoter level and investigates the regulation of NF- $\kappa$ B-associated signalling by C/EBP $\beta$ . Using luciferase reporter assays we could show that in C/EBP $\beta$  knock out macrophage-like cells stimulated with TNF or LPS a reduced 3 $\kappa$ B-dependent (minimal promoter) transcription was detected compared to the wild type (Fig. 1 A and B). These results indicate that C/EBP $\beta$  has an enhancing effect on NF- $\kappa$ B activation that is independent of binding to C/EBP DNA promoter motifs. Interestingly, exposure to TNF as well as LPS was associated with increased/prolonged nuclear levels of p65 and NF- $\kappa$ B

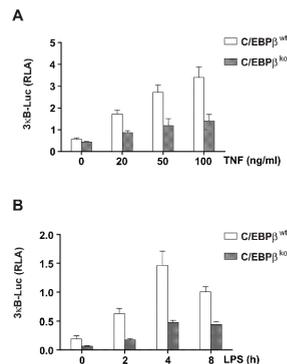


Figure 1: 3 $\kappa$ B-dependent transcription is reduced in C/EBP $\beta$ ko cells. A) C/EBP $\beta^{wt}$  or C/EBP $\beta^{ko}$  macrophage-like cells were cotransfected with pGL2-3 $\kappa$ B-Luc and pRL-TK Renilla plasmids, followed by TNF stimulation for 5 h with different doses. Whole cell extracts were harvested, and luciferase activity was determined. Data are presented as relative luciferase activity (RLA) (mean  $\pm$  SD, n=3). B) After transfection with the reporter plasmid pGL2-3 $\kappa$ B-Luc and the pRL-TK Renilla plasmid, the cells were stimulated up to 8 h with LPS (1  $\mu$ g/ml), luciferase assays were performed and relative lights units were measured. Representative data (mean  $\pm$  SD, n=2) of 3 independent experiments are shown.

activity in the presence of C/EBP $\beta$  which suggested that the positive effect of C/EBP $\beta$  on transcription is due to elevated p65 in the nucleus (Fig. 2 A and B).

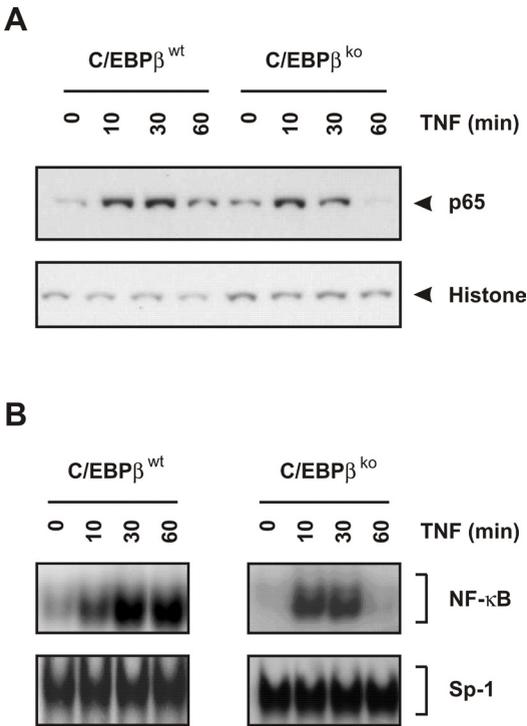


Figure 2: Nuclear p65 and NF- $\kappa$ B activity are increased in the presence of C/EBP $\beta$ . A) After incubation with TNF (50 ng/ml) the level of nuclear p65 was determined by Western blot analysis in C/EBP $\beta^{wt}$  or C/EBP $\beta^{ko}$  macrophage-like cells. As a loading control the level of histone was also measured. B) After stimulation with TNF, EMSA was performed to monitor for NF- $\kappa$ B activity as well as Sp-1 binding in C/EBP $\beta^{wt}$  or C/EBP $\beta^{ko}$  cells (representative results of 3 independent experiments are shown).

These results were supported by an independent approach which demonstrated that overexpression of C/EBP $\beta$  increased the nuclear presence of coexpressed p65 in HeLa cells. Furthermore, our experiments demonstrated a higher cytosolic level of the NF- $\kappa$ B inhibitor I $\kappa$ B- $\alpha$  in C/EBP $\beta$  knock out cells compared to the wild type before stimulation, and these different I $\kappa$ B levels in the two cell types are rapidly readjusted again following stimulus-mediated removal (Fig. 3 A and B).

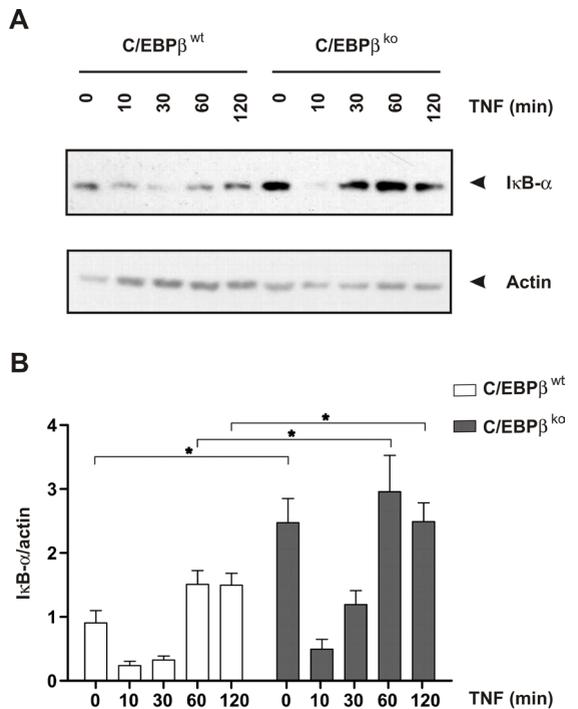


Figure 3: The levels of I $\kappa$ B- $\alpha$  are higher in C/EBP $\beta^{ko}$ . A) Wild type and knock out cells were incubated with TNF (50 ng/ml) for up to 120 min. The levels of I $\kappa$ B- $\alpha$  and actin (cytosol) were measured by Western blot analysis. B) 6 experiments performed as in A were analyzed by densitometry and the mean  $\pm$  SEM is depicted. The asterisks indicate statistical significance with  $p \leq 0.05$ .

C/EBP $\beta$ , on the other hand, did not appear to affect TNF- or LPS-induced proteolysis of I $\kappa$ B- $\alpha$  in C/EBP $\beta$  wild type and knock out cells. A similar stimulus-induced proteolysis pattern was also found when we overexpressed C/EBP $\beta$  in HeLa cells. The I $\kappa$ B- $\alpha$  stability was determined in the presence and absence of C/EBP $\beta$  using the translational inhibitor cycloheximide (CHX) to investigate if the increased level of I $\kappa$ B- $\alpha$  in the absence of C/EBP $\beta$  may be due to a difference in protein stability. Our experiments showed a similar decay of I $\kappa$ B- $\alpha$  in C/EBP $\beta$  wild type and knock out cells with a somewhat higher stability in unstimulated C/EBP $\beta$ ko cells. Incubation with TNF in our study induced higher I $\kappa$ B- $\alpha$  mRNA levels during the phase of autoregulatory resynthesis in C/EBP $\beta$ ko cells (Fig. 4A), suggesting that increased protein synthesis is one of the underlying mechanisms for the higher I $\kappa$ B- $\alpha$  protein in knock out cells compared to wild type. In experiments using the transcription inhibitor actinomycin D (ActD), the reappearance of I $\kappa$ B- $\alpha$  protein, following stimulus-induced proteolytic removal, could be significantly inhibited by ActD, regardless if C/EBP $\beta$  was present (Fig. 4B). Under the same conditions, the TNF-induced increase in I $\kappa$ B- $\alpha$  mRNA was completely blocked in both cell lines. Finally, we showed that C/EBP $\beta$  overexpression in HeLa cells blocked TNF-mediated inducibility of the I $\kappa$ B- $\alpha$  promoter indicating that under certain conditions C/EBP $\beta$

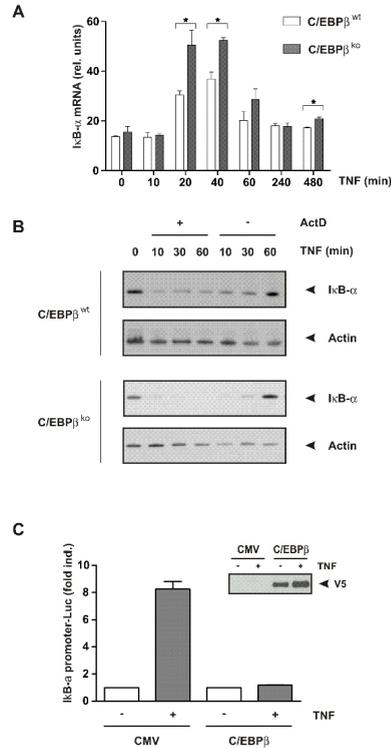


Figure 4: A) TNF induces higher I $\kappa$ B- $\alpha$  mRNA levels in C/EBP $\beta$  knock out cells. The expression of I $\kappa$ B- $\alpha$  mRNA was analyzed in C/EBP $\beta$ wt or C/EBP $\beta$ ko cells by RT-PCR following TNF stimulation (10 ng/ml) and the ratio of the I $\kappa$ B- $\alpha$  mRNA to GAPDH as loading control (relative units) was calculated (mean  $\pm$  SD). The asterisks show statistical significance ( $p \leq 0.05$ ). 3 independent experiments were performed. B) Effect of ActD on I $\kappa$ B- $\alpha$  protein levels. Following treatment with ActD (0.5  $\mu$ g/ml), C/EBP $\beta$ wt or C/EBP $\beta$ ko cells were stimulated with TNF (10 ng/ml) and the levels of I $\kappa$ B- $\alpha$  and actin were determined by Western blot analysis C) Overexpression of C/EBP $\beta$  blocks TNF-mediated inducibility of the I $\kappa$ B- $\alpha$  promoter. HeLa cells were cotransfected with pGL2-I $\kappa$ B- $\alpha$ -Luc and the pRL-TK Renilla plasmid in the presence of a V5-C/EBP $\beta$  expression plasmid or the pRc/CMV plasmid as control. After TNF stimulation (20 ng/ml), whole cell extracts were harvested, luciferase activity was determined in RLA and fold induction was calculated. Representative data (mean $\pm$ SD, n=3) of 6 independent experiments are shown. A representative blot of V5-C/EBP $\beta$  expression is depicted in the inset.

is able to negatively affect I $\kappa$ B- $\alpha$  transcription which would lead to lower mRNA levels (Fig. 4C).

Taken together, our results indicate that regulation of the I $\kappa$ B- $\alpha$  level is one of the underlying mechanisms by which C/EBP $\beta$  controls NF- $\kappa$ B-associated signalling. C/EBP $\beta$  may belong to the group of proteins in the regulatory machinery which adjusts the I $\kappa$ B- $\alpha$  level in different cell types under various conditions with physiological and pathophysiological implications.

#### LITERATURE:

---

Cappello, C., Zwergal, A., Kanclerski, S., Haas, S.C., Kandemir, J.D., Huber, R., Page, S., Brand, K. (2009). C/EBPbeta enhances NF-kappaB-associated signalling by reducing the level of IkappaB-alpha. *Cell. Signal.* 21:1918-24.

#### VERFASSER:

---

PROF. DR. MED. KORBINIAN BRAND

DR. CHRISTIAN CAPPELLO

Institut für Klinische Chemie

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1

30625 Hannover

E-Mail: brand.korbinian@mh-hannover.

de; cappello.christian@mh-hannover.de

## Über die Entwicklung des „Repetitorium Klinische Chemie“

Eberhard Gurr, Bremen

### ENTSTEHUNGSGESCHICHTE

Unbefriedigende Ergebnisse in den Abschlussprüfungen der Weiterbildung in Klinischer Chemie ließen schon seit Jahrzehnten viele Kommissionen für die Weiterbildung und Anerkennung in Klinischer Chemie darüber nachdenken, wie sie die Arbeit der in Klinischer Chemie weiterbildenden Laboratorien unterstützen könnten. Mitte der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurde im Norddeutschen Raum mit regionalen Fortbildungszirkeln experimentiert, in denen Teilbereiche des Faches in konzentrierter Form in Wochenendseminaren durchgeführt wurden. 1998 entschloss sich die Kommission für die Weiterbildung und Anerkennung in Klinischer Chemie, regionale Konzepte nicht mehr zu verfolgen, sondern stattdessen zu versuchen, den Weiterzubildenden eine zentrale Veranstaltung anzubieten, in der das Basiswissen unseres Faches vorgestellt werden sollte. Die Idee des Repetitoriums war geboren.

Das erste Repetitorium wurde unter dem Arbeitstitel „Crashkurs Klinische Chemie“ konzipiert. Es fand in der letzten Novemberwoche 1999 in Bremen statt. Genutzt wurden die Seminarräume des Klinikums Links der

Weser, übernachtet wurde im Atlantic Hotel Airport am Flughafen Bremen. Morgens und abends gab es eine Sonderfahrt der Bremischen Nahverkehrsbetriebe zwischen dem Klinikum und dem Hotel. Präsentiert wurden nahezu alle Teilgebiete unseres Faches in ein- oder zweistündigen Darstellungen. Das erste Repetitorium wurde am Montag, den 22. November 1999 von PROFESSOR DR. GRESSNER, dem damaligen Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie, und Herrn Dr. Hoppensack, damals Staatsrat beim Senator für Gesundheit der Hansestadt Bremen, eröffnet und dauerte insgesamt sechs Tage. Teilgenommen haben 22 Personen. Zur Präsentation wurden noch überwiegend Dias oder Folien genutzt, in Einzelfällen aber auch schon powerpoint-Darstellungen eingesetzt.

### INHALT

Auftrag des Repetitoriums war die Präsentation des aktuellen Wissensstandes der Teilgebiete des Faches Klinische Chemie, so wie sie im Gegenstandskatalog der Weiterbildung genannt sind. Für jedes Teilgebiet standen eine oder zwei Zeitstunden zur Verfügung. Erwartungsgemäß zeigte sich, dass die bei vielen Referenten vorhandenen Präsentationen für den Studentenunterricht, für die

MTA-Schulen oder für die Darstellung der eigenen Entwicklungen nicht geeignet waren und dass in vielen Fällen die zur Verfügung stehende Zeit nicht ausreichte. Eine Verlängerung der Gesamtdauer des Repetitoriums über fünf Werkstage hinaus war jedoch weder den Institutionen zuzumuten, die die Teilnehmer dienstfrei stellen mussten, noch den Teilnehmern selbst, für die mehr als 40 Stunden Frontalunterricht in einem Block schwer zu verkraften sind. Letztendlich kann auch in einem einwöchigen Kurs nicht das Wissen vollständig vorstellt werden, das in einer fünfjährigen Weiterbildung vermittelt werden soll. Gelöst wurden diese Probleme von den Referenten in den meisten Fällen durch die Entwicklung spezieller Präsentationen, die das Basiswissen im Überblick enthielten, exemplarisch in die Tiefe gingen und einen Ausblick in aktuelle Entwicklungen einschlossen.

Seit 2004 wird das Repetitorium durch einen zweitägigen Mikroskopierkursus ergänzt, der unmittelbar im Anschluß durchgeführt wird, aber separat gebucht werden kann. Dieser Kursus ist PROF. DR. SCHUFF-WERNER konzipiert und wird von ihm geleitet.

## TEILNEHMER UND REFERENTEN

Die bisherigen 12 Veranstaltungen (1999 bis 2010) hatten insgesamt 231 Teilnehmer. In der Regel wurde das Repetitorium zur Vorbereitung auf die Abschlussprüfung der Weiterbildung in Klinischer Chemie oder die Facharztprüfung genutzt. Teilnehmer, die am

Anfang ihrer Weiterbildung standen, waren die Ausnahme (und auch nicht die Zielgruppe). Die absolvierte Weiterbildungszeit der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Teilnahme am Repetitorium lag bei durchschnittlich etwa vier Jahren, wobei zum Teil schon Weiterbildungen in anderen Fächern (Facharzt für Mikrobiologie, Facharzt für Transfusionsmedizin) abgeschlossen waren. Die Verteilung der Eingangsstudiengänge änderte sich in den vergangenen Jahren nicht: etwa 1/3 hatten ein naturwissenschaftliches und 2/3 ein medizinisches Eingangsstudium. Von den Labormedizinern wollten neben der Facharztweiterbildung etwa 1/3 auch die Weiterbildung in Klinischer Chemie abschließen. Betrachtet man den Anteil der Repetitoriumsabsolventen an den Teilnehmern der Abschlußprüfung der Weiterbildung in Klinischer Chemie, so ist dieser Anteil in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen und liegt inzwischen bei ca. 80% (Abbildung 1).

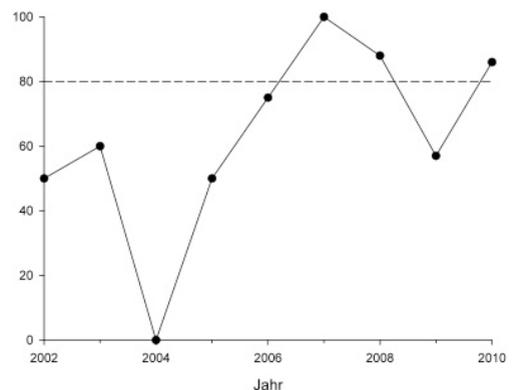


Abbildung 1: Der Anteil der Teilnehmer an der Abschlußprüfung in Klinischer Chemie, die vorher am Repetitorium teilgenommen haben.

In jeder Veranstaltung werden durchschnittlich 24 Themen aus dem Gegenstandskatalog von in der Regel 23 verschiedenen Referenten präsentiert. Dabei sollen die Referenten Meinungsbildner im Teilgebiet sein, ihren Beitrag überzeugend präsentieren können und selbst weiterbilden. In den meisten Fällen konnten diese Vorgaben erfüllt werden. Die Vorstellung, für jedes Teilgebiet zwei Referenten vergleichbarer Kompetenz zu finden, konnte dagegen nicht in allen Fällen verwirklicht werden.

#### ORGANISATION

Nach der Eröffnung des Hotel- und Seminarraumtraktes (visit Hotel am Klinikum Links der Weser) konnte das Repetitorium in nahezu idealen räumlichen Bedingungen durchgeführt werden. Hotel, Seminarräume und Restaurant auf einer Ebene ermöglichen effektive Abläufe ohne großen logistischen Aufwand. Die Teilnehmer können sich auf den Unterricht konzentrieren. Der Stundenplan beinhaltet in der Regel täglich acht Stunden Unterricht in ein- oder zweistündigen Blöcken und einhalbstündige Kaffeepausen für Diskussionen. Der enge Stundenplan fordert von den Referenten Disziplin in Vortrag, in Terminplanung, An- und Abreise. Bei der Konzeption des Repetitoriums wurden hier die größten Hürden vermutet. Erfreulicherweise haben sich alle Referenten immer sehr um die Einhaltung des organisatorischen Rahmens bemüht. Nur in seltenen Fällen führten

Probleme in der An- und Abfahrt zu einer Strapazierung des Stundenplans. Große Probleme entstanden durch eine durch Terminüberschneidungen bedingte Absage einige Tage vor Beginn der Veranstaltung und durch eine krankheitsbedingten Absage am Tag vor dem Referat. In beiden Fällen sprangen Kollegen kurzfristig und kompetent ein. Für diese Disziplin ist allen Referenten sehr herzlich zu danken; ohne ihr Engagement wäre das Repetitorium nicht durchführbar.

Die Zahl der Teilnehmer ist auf 20 beschränkt. Hierfür gibt es mehrere Gründe: ein so kompakter Kursus wie das Repetitorium würde bei einer höheren Teilnehmerzahl an Effizienz verlieren; die Kapazität von Hotel und Seminarraum erlauben keine höheren Teilnehmerzahlen; bei einer angestrebten jährlichen Veranstaltung besteht kein größerer Bedarf. Es kommt zwar gelegentlich zu kleinen Wartelisten. In der Regel kann aber immer eine Teilnahme am Repetitorium vor dem Abschluss der Weiterbildung ermöglicht werden.

Die Unkostenbeiträge der Teilnehmer sind so kalkuliert, dass mit ihnen die lokalen Kosten (Übernachtung, Mittagsbuffet und ähnliches) abgedeckt werden können. Die Referenten erhalten kein Honorar; ihre Fahrtkosten werden von der DGKL getragen. Die Präsentationen werden den Teilnehmer, wenn möglich, als Tischvorlage zur Verfügung gestellt.

## QUALITÄTSSICHERUNG

Bis 2003 endete das Repetitorium mit einer multiple-choice-Klausur. Die Klausur wurde von den Teilnehmern nach einer Woche Unterricht als sehr belastend und nicht effektiv eingeschätzt. Da aus den Ergebnissen der Klausuren nicht abgeleitet werden konnte, welche Präsentationen „angekommen“ waren, wurde im weiteren Verlauf auf sie verzichtet.

Von den Teilnehmern werden Validierungsbögen ausgefüllt, in denen jede Präsentation bewertet und kommentiert wird. Die Validierungsbögen werden von den Organisatoren des Repetitoriums durchgesehen und anschließend den Referenten zur Verfügung gestellt. Soweit möglich werden die Ergebnisse der Validierung von den Organisatoren bei der Planung der Folgeveranstaltungen und von den Referenten bei der Ausarbeitung der Referate berücksichtigt.

Das Repetitorium ist eine Veranstaltung der DGKL. In jedem Jahr sind Mitglieder des Vorstandes und der Anerkennungskommission unter den Referenten. Sie erhalten, wie alle Referenten, die im Stundenplan gelisteten Themen und Referenten sowie nach den Veranstaltungen alle Präsentationen und überwachen so die Übereinstimmung mit dem Gegenstandskatalog und den Aufgaben und Zielen der DGKL.

## DOKUMENTATION

Im ersten Repetitorium wurden überwiegend Diapositive für die Präsentation der Beiträge benutzt. Von den ersten Veranstaltungen gibt es daher nur fragmentarische Dokumente. Inzwischen sind Powerpoint-Präsentationen Standard. Referenten und den Teilnehmern erhalten alle Beiträge nach der Veranstaltung im pdf-Format. Der Wunsch der Teilnehmer, schon während der Veranstaltung über Vorabdrucke der Folien verfügen zu können, konnte bisher noch nicht in allen Fällen erfüllt werden.

## STÄNDIGE VERBESSERUNG

In den vergangenen zwölf Jahren hat sich das Repetitorium organisatorisch, technisch und inhaltlich fortentwickelt. Die technische Entwicklung ist am einheitlichen Präsentationsformat, an inzwischen mehrfarbigen Tischvorlagen und ähnlichem gut ablesbar. Eine personelle Entwicklung zeigt sich vielleicht am ehesten in der Gruppe der Referenten: zu ihnen gehören inzwischen Kollegen, die das Repetitorium schon als Teilnehmer kennen gelernt hatten. Inhaltlich wurden unter anderem auch Themen ergänzt, die in der Zwischenzeit in den Laboratorien Bedeutung erlangt haben. Hier sind zu nennen: Beiträge über Massenspektrometrie, über Erregernachweise mittels PCR und über Humanbiologie. Außerdem werden naturgemäß alle Beiträge von den Referenten aktualisiert. Bei

der Durchsicht der Beiträge der vergangenen Jahre ergibt sich so eine interessante Perspektive auf die Entwicklung einzelner Teilgebiete.

#### ZUKUNFT

Das nächste Repetitorium findet in der Zeit vom 21. November bis 26. November 2011, der Mikroskopierkurs vom 26. bis 27. November in Bremen statt. Anmeldungen für das Repetitorium sowie für den Mikroskopierkursus nimmt die Geschäftsstelle der DGKL entgegen.

#### VERFASSER:

---

PROF. DR. EBERHARD GURR  
Abteilung für Klinische  
Chemie und Zentrallabor  
Klinikum Links der Weser  
Senator-Weßling-Str. 1  
28277 Bremen  
email: eberhard.gurr@klinikum-bremen-ldw.de

## Arbeitsgruppe LC-MS/MS



Klinikum der Universität München - Institut für Klinische Chemie  
Marchioninstr. 15, 81377 München

An das  
Präsidium der DGKL  
Friesdorfer Straße 153  
53175 Bonn

Prof. Dr. med. Michael Vogeser  
Komm. Leiter des Instituts

Telefon +49 (0)89 7095 - 3221  
Telefax +49 (0)89 7095 - 8888  
Michael.Vogeser@med.uni-  
muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:  
Marchioninstr. 15  
D-81377 München

München, 7. Januar 2011

### Tätigkeitsbericht der DGKL Arbeitsgruppe *LC-MS/MS in der Labormedizin* für das Jahr 2010

Sehr geehrte Herren,

mit diesem Schreiben berichten wir – gemäß der Geschäftsordnung – über die Tätigkeit unserer Arbeitsgruppe 2010.

Auch 2010 hatte unsere AG eine Jahrestagung organisiert, federführend war dabei Dr. Schreiner. Die Tagung fand im Rahmen der DGKL-Jahrestagung am 2. Oktober in Mannheim statt; es wurden wieder etwa 70 Teilnehmer registriert. Programm und Einzelbeiträge sind über die Homepage der AG einzusehen. Im Rahmen der Jahrestagung hatte die AG außerdem ein Symposium unter dem Titel „LC-MS/MS: Schlüsseltechnologie der Biomarker-Quantifizierung“ ausgerichtet. Des Weiteren fand im Rahmen der Tagung ein Treffen der AG-Mitglieder statt. Alle Mitglieder betrachten die Ablehnung der von uns vorgeschlagenen und beantragten Sektion Klinische Massenspektrometrie als sehr bedauerlich. Es wird nun angestrebt, die Arbeit der Gruppe grundsätzlich neu zu strukturieren, im Sinne eines internet-basierten Forums. Daneben soll das jährliche Symposium weiterhin ein zentraler Pfeiler unserer Arbeit sein, deren globales Ziel das Networking von Massenspektrometikern in Labormedizin und Klinischer Chemie ist. Hierfür sollen die neu geschaffenen Internet-Ressourcen der DGKL genutzt werden. Ein diesbezügliches Planungstreffen der AG-Mitglieder ist für den 20. Januar 2011 in Fulda geplant. Dieses Treffen soll auch der Vorbereitung des jährlichen Symposiums dienen, das am 29. / 30. September in Kloster Banz stattfinden wird.

Mit freundlichen Grüßen,

  
Prof. Dr. med. Michael Vogeser  
für die DGKL-Arbeitsgruppe *LC-MS/MS in der Labormedizin*

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Komm. Leiter des Instituts:  
Stellvertreter:

Prof. Dr. med. Michael Vogeser  
Geschäftsführender OA Dr. med. Peter Cremer

Großhadern: Marchioninstr. 15, D-81377 München, Tel. +49 89 7095-0

Innenstadt: Ziemssenstr. 1, D-81336 München, Tel. +49 89 5160-0

## Tagungsbericht

### Banzer Minisymposium Klinische Toxikologie

Kloster Banz, 28. -29. Oktober 2010

Das diesjährige Minisymposium der Arbeitsgruppe Klinische Toxikologie der DGKL fand wieder im Kloster Banz in Bad Staffelstein am 28. und 29. Oktober 2010 statt.

Unter der wissenschaftlichen Leitung von DR. DEGEL (Nürnberg) und DR. HALLBACH (München) wurden interessante Themen die Klinik und Labor betreffen besprochen.

HERR DESEL (Universitätsmedizin Göttingen, GIZ-Nord) referierte einleitend über die Bedeutung von HCN bei Brandgas-Expositionen. Da die chemisch-physikalischen Bedingungen von Bränden stark variieren, sind auch sehr unterschiedliche Expositionen denkbar. In den letzten 14 ½ Jahren gab es knapp 1000 Anfragen zu Brandgasexpositionen beim GIZ-Nord. Zunächst mag die Anzahl der relevanten schweren Fälle niedrig erscheinen, aber bei genauerer Betrachtung sind zumindest die Patienten, die im Krankenhaus wegen Brandexpositionen behandelt wurden, in derselben Größenordnung wie Verletzte bei Verkehrsunfällen einzuordnen. Demgegenüber sind lediglich 11 Vergiftungen durch HCN beraten worden. Inwieweit diese Zahlen die Häufigkeit der stattgefundenen Vergiftungen widerspiegeln, ist Gegenstand aktueller Forschung am GIZ-Nord.

Dies ist eine hochrelevante Frage, da HCN-Vergiftungen durch Brandgas mit den entsprechenden Antidota, wie z. B. Natriumthiosulfat, 4-DMAP, oder dem neuen und besser verträglichen Hydroxocobalamin behandelt werden könnten. Hierzu hat HERR KAISER (Universitätsmedizin Göttingen, GIZ-Nord) verschiedene Studien über Brandgasexpositionen verglichen und zusätzlich eine eigene Studie ins Leben gerufen, in der die Bedeutung der HCN-Exposition dargestellt werden soll.

Schwere Schädigungen durch Brände gehen hauptsächlich auf den Rauch zurück. Dessen Inhaltsstoffe werden klassisch in 3 Gruppen eingeteilt: Zum einen die Gase mit Reiz- und Ätzwirkung, durch die Lungenödem und lokale Schädigungen der Atemwege hervorgerufen werden können, dann die Gruppe der erstickend wirkenden Gase, die den Luftsauerstoff verdrängen, und schließlich die „Giftgase“ im engeren Sinne mit systemisch-toxischen Wirkungen. Hierzu zählen schwergeschädigte Patienten die mitunter sogar reanimationspflichtig aufgefunden werden. Bisher war die vorherrschende Meinung, dass die Schwere von Brandgasvergiftungen hauptsächlich durch die CO-Vergiftung bestimmt sei.

Allerdings wurde in einer Studie aus Paris deutlich mehr HCN im Blut gefunden als früher von Obduktionen berichtet war, wenn das Blut direkt nach Auffinden der Patienten abgenommen und zeitnah analysiert wurde. Der typische zeitliche Verlauf der CO- und HCN-Konzentrationen im Brandrauch erklärt die Stimmigkeit von Messungen der Feuerwehr und der forensischen Befunde: Kohlenmonoxid ist in großen Mengen im Brandrauch enthalten, zudem ist die Konzentration über einen relativ langen Zeitraum stabil. Im Gegensatz dazu zeigt die Blausäure eine frühe Konzentrationsspitze und ist bei längerer Branddauer bzw. größerer Hitze kaum mehr nachweisbar. HCN zeigt im Blut des Patientenkollektivs eine große Konzentrationsstreuung: Hier gibt es auch sehr hohe Konzentrationen, die nicht zum Tode führten, wohingegen sehr hohe Konzentrationen von CO deutlich seltener überlebt zu werden scheinen.

Um genauere Daten für die Relevanz von HCN im Brandgas zu erhalten, wurde die Rauchvergiftungsstudie am GIZ-Nord ins Leben gerufen:

Hier wird zusätzlich zur frühzeitigen Probennahme ein strenges Temperaturregime (keine Unterbrechung der Kühlkette) eingehalten, es werden separate Untersuchungen von Erythrozyten und Plasma durchgeführt, sowie MetHb und Thiozyanat bestimmt. Außerdem werden Daten über die Bedingungen

und den Verlauf des Geschehens aus diagnostisch-therapeutischer Perspektive sowie epidemiologische und technisch-taktische Rahmendaten erhoben. Die Ergebnisse können ebenfalls zu der Diskussion beitragen, ob eine Akutbehandlung in einer Sauerstoffdruckkammer sinnvoll wäre. Deren Anwendung bei reinen CO-Vergiftungen ist gut erforscht, allerdings sind schwere reine CO-Vergiftungen vergleichsweise selten. Es stellt sich daher zunehmend die Frage nach der Notwendigkeit einer flächendeckenden Verfügbarkeit von Druckkammern mit ständiger Betriebsbereitschaft.

Zur Frage der Antidotbehandlung bei Rauchgasvergiftungen wurde diskutiert, dass Hydroxocobalamin zwar aus theoretisch-pharmakologischer Sicht das günstigste Wirkprofil aufweist, allerdings im Vergleich zu den herkömmlichen Antidota der Präparate-Kit verhältnismäßig teuer und aufwändiger zu handhaben ist. Fundierte Daten zur Indikation und Effektivität einer Hydroxocobalamintherapie bei Rauchgasvergiftungen erscheinen auch vor diesem Hintergrund notwendig. Zuletzt können die Daten der Göttinger Rauchvergiftungsstudie auch die Brandschutzbedarfsplanung der Feuerwehr unterstützen. Derzeit wird davon ausgegangen, dass eine im Brandraum eingeschlossene Person wegen der CO-Exposition innerhalb von 17 Minuten gerettet werden muss. Erweist sich HCN als für das Überleben relevantes Brandgas, müsste das Modell

angepasst werden, was eine Verkürzung der Rettungszeit bedeuten würde.

„Pitfalls der LC-MS/MS Analytik“, der zweite Vortrag an diesem Tag, wurde von HERRN SEGER (Zentralinstitut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik (ZIMCL), Universitätskliniken Innsbruck) vorgestellt.

Er zeigte, welche Tücken sich in den Routinemethoden einschleichen können, und wie man analytische Probleme erkennen und beheben kann.

Die LC-MS/MS bietet die Vorteile, dass sie sehr sensitiv, spezifisch, richtig, genau und schnell messen kann. Außerdem ist hiermit ein hoher Probendurchsatz realisierbar, und durch die offenen Systeme kann eine hohe analytische Diversität erreicht werden. Allerdings handelt es sich hierbei immer um lokale („in house“) Installationen, da die LC-MS Industrie bisher nur verhältnismäßig wenig Interesse am klinischen Markt zeigt.

Durch schlechte Assay-Planung und ungenügende Validierung kann es zu analytischen Problemen kommen, die im anschließenden Routinebetrieb oftmals nicht leicht erkannt und behoben werden können. An einem Fallbeispiel ging Herr Seger auf das 25-OH Vitamin D Monitoring ein. Bei dieser Messung kam es 2009 in den USA zu einem Skandal, als eines der größten kommerziellen Routinelaboratorien über mehrere Monate die 25-OH Vitamin D Spiegel systematisch unterschätzt hat, da das LC-MS/MS System falsch

kalibriert gewesen war. Die Kontroll-Instanzen Qualitätsmanagement und das Ringversuch-System haben in diesem Fall offensichtlich versagt. Als Konsequenz haben sich 6 Labore untereinander verglichen, einmal bei Verwendung eigener Kalibrationssystemen und einmal bei Verwendung eines kommerziellen harmonisierten Kalibrators. Durch diese Umstellung konnte der inter-Lab CV von 18 % auf 7 % gesenkt werden. Somit konnte gezeigt werden, dass bei chromatographischen „in house“ Methoden nur bei harmonisierter Kalibration eine ausreichende Richtigkeit zwischen Laboratorien garantiert werden kann. Darüber hinaus muss festgestellt werden, dass der geringe Automatisierungsgrad bei der LC-MS/MS der Präzision entgegen wirkt. Abhilfe können und müssen Harmonisierungen und die Erarbeitung von Standards geben.

Im zweiten Teil des Vortrages stellte HERR SEGER die Ionenunterdrückung in den Vordergrund: Bei der ESI-Technik kann nur eine bestimmte Menge von Ionen gebildet werden. Somit kommt es in der Ionenquelle zur Ionisierungs-Konkurrenz. Falls der ionisierbare Matrix-Hintergrund zu dominant wird, kommt es daher zu Verlusten des Analyt-Signals – eine Ionenunterdrückung tritt auf. Es kann in Folge zu Richtigkeitsproblemen kommen, dies wird z.B. beobachtet, wenn ungenügend selektive Probenvorbereitungen (z.B. Protein- Fällung mit ACN) mit zu geringer chromatographischer Selektivität

kombiniert werden. Speziell bei ungenügender Abtrennung von Phospholipiden, welche auch durch flüssig-flüssig Extraktionen von den oft lipophilen Analyten nicht abgetrennt werden können, wurden häufig Ionenunterdrückungen beobachtet. Daher sind hier selektive säulenchromatographische Verfahren von Nöten. Selbst beim Einsatz von stabil isotopen-markierten Standards konnte in der HPLC unterschiedliches Retentionsverhalten beobachtet werden, deren Einsatz schützt also nicht unbedingt vor Ionenunterdrückungseffekten. Schlussendlich kann es selbst beim Einsatz hochauflösender MS Technologien (TOF-MS) zu Interferenzen isobarer Analyte kommen - hier kann nur eine HPLC Trennung eine Lösung bieten.

HERR VOGESER (Klinikum der Universität München, Institut für Klinische Chemie) sprach im Anschluss über das Thema „TDM mit LC-MS/MS – 10 Jahre Anwendungserfahrungen im Routinelabor“. Etwa 200 Proben werden in diesem Labor täglich mittels LC-MS/MS analysiert, überwiegend zur Quantifizierung von Immunsuppressiva. Standardmethoden der Klinischen Chemie, v. a. Photometrie-basierte Tests, Immunoassays aber auch konventionelle HPLC-Methoden haben den Nachteil, dass sie eine häufig kritisch begrenzte Spezifität aufweisen. V.a. bei Immunoassays muss immer eine mögliche Kreuzreaktivität beachtet werden. Zudem kann es zu unvorhersehbaren, individuellen Matrixeffekten kommen. Bei konventionellen HPLC-Methoden

ist der Nachweis beschränkt auf bestimmte Analyten, abhängig von den jeweiligen molekularen Gegebenheiten. Außerdem bietet die zum Teil sehr aufwendige Probenvorbereitung im Labor Fehlerquellen und limitiert den Probendurchsatz.

Der Vorteil der LC-MS Analytik gegenüber den Standardmethoden in der Klinischen Chemie liegt zum einen in der Erfassung mehrere Substanzen gleichzeitig („Profiling“), z. B. auch der jeweiligen Metaboliten einer Zielsubstanz. Die LC-MS/MS Analytik besitzt eine hohe Spezifität und es ist relativ einfach, neue Methoden hierfür zu entwickeln und zu etablieren, ohne dass hierfür z. B. Antikörper hergestellt werden müssen. Im Bereich der Endokrinologie werden v. a. Analyten wie 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>/2, Metanephrene im Plasma, Kortisol und Androgene mittlerweile in einer gewissen Zahl von Labors mit LC-MS/MS bestimmt; dabei ist die Spezifität den verfügbaren Immunoassays gegenüber zweifellos überlegen. Zum Beispiel ist die Quantifizierung von Kortisol mittels Immunoassay bei Patienten mit Sepsis vermutlich aufgrund von Kreuzreaktivitäten z. T. erheblich verfälscht, wie Hr. VOGESER an eigenen Daten zeigen konnte.

Im größeren Umfang als in der endokrinen Labordiagnostik wird die LC-MS/MS derzeit für das therapeutische Drug Monitoring eingesetzt, im Moment vor allem für Immunsuppressiva, ZNS-aktive Medikamente,

wie Antiepileptika, Antidepressiva und Neuroleptika, sowie zum Drogennachweis in der klinischen Toxikologie.

Ein grundsätzliches Problem des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) besteht derzeit darin, dass die Diagnostika-Industrie praktisch keine neuen Tests entwickelt, obwohl für immer mehr Stoffe offensichtlich wird, dass die Verfügbarkeit einer analytischen Methode vorteilhaft ist.

Für den klinischen Bereich ist die Realisierung eines umfassenden TDM – also die Möglichkeit, alle in einer Klinik verwendeten Arzneistoffe in Patientenproben quantitativ bestimmen zu können – in der näheren Zukunft sicherlich legitim und sinnvoll. Neben der Möglichkeit, individuelle Normabweichungen der Pharmakokinetik erkennen zu können, würde ein umfassendes TDM auch die korrekte Applikation und Dosierung von Medikamenten im Einzelfall verifizierbar machen. Im Konzept eines künftigen umfassenden TDM stellt die LC-MS/MS zweifellos die Schlüsseltechnologie dar.

Die Grenzen der Anwendung von LC-MS/MS Analytik im klinischen Labor sind dadurch gegeben, dass zurzeit noch keine geschlossenen, „plug-and-play“ Systeme verfügbar sind; die Anwendungscharakteristika sind heute eher mit einem Forschungslabor vereinbar als mit einem klinischen Standard-Labor. Reagenzien-Kits gibt es nur für wenige Analyten; in-house-entwickelte Tests stellen

hohe Anforderungen an Qualitätssicherungsmaßnahmen. Außerdem ist die technische Unterstützung für die Geräte und die Reagenzien im Bereich der Massenspektrometrie noch weit vom Service-Niveau der konventionellen In-vitro-Diagnostika entfernt. Wenn diese Probleme angemessen adressiert werden sollten, könnte die LC-MS/MS in medizinischen Laboren in einer Perspektive von 10 Jahren auch in Standardlabors fester Teil der analytischen Routinetechnologien werden, komplementär zu Photometrie und Ligandenbindungsassays; dies legen die nun langjährigen Erfahrungen zur Robustheit dieser Technik im klinischen Labor auch von Hr. VOGESER nahe.

Anschließend folgte der Vortrag „Der Einfluss der Blut-Hirn-Schranke und seiner Transportproteine auf die Wirksamkeit und zentrale toxische Nebenwirkungen von zentral wirksamen Medikamenten“ von HERRN UHR (Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München).

HERR UHR untersucht den Einfluss des P-Glykoproteins auf die Blut-Hirn-Schrankenfunktion. P-Glykoproteine sind in den Endothelzellmembranen der kleinen Blutkapillaren lokalisiert und sind sogenannte Transportproteine. Diese besitzen eine Entgiftungsfunktion, da sie Substanzen vom Organ ins Blut zurück transportieren können. Dies ist zwar bei toxischen Substanzen erwünscht, allerdings verringert es bei zentral wirksamen

Medikamenten die Aufnahme, bzw. fördert die Medikamentenausscheidung. Ein Versuch mit Knock-out-Mäusen (*abcb1ab(-/-)*) und subkutaner Injektion von 1µg Citalopram/g Körpergewicht zeigten eine höhere Konzentration des freien Anteils des Medikamentes in der interstitiellen Flüssigkeit und somit eine stärkere Exprimierung und schnellere Intoxikation im Vergleich zu den Wildtyp Kontrollmäusen (FVB/N). Versuche mit Venlafaxin zeigten, dass der aktive Metabolit D-Venlafaxin ebenfalls exprimiert wird.

Dies ist gegensätzlich zu Mirtazapin und Fluoxetin, welche nicht von den P-Glykoproteinen transportiert werden.

Beim Menschen gibt es individuelle Unterschiede und Einflüsse bei der Funktion der P-Glykoproteine, dazu gehört die Ernährung, die Komedikation oder die Genetik.

Um die Bedeutung der Genetik zu untersuchen wurde eine humane SNP Assoziationsstudie durchgeführt. Hierzu wurden Daten von 443 Patienten mit Depression oder Bipolarer Affektiver Störung ausgewertet. Zum einen wurden die Probanden wöchentlich psychopathologisch mit der Hamilton Depression Rating Scale beurteilt, zum anderen wurde eine Genotypisierung von 95 Einzelnukleotidpolymorphismen im ABCB1 Gen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie sind: Patienten, die Medikamente bekommen hatten, die Substrate des P-Glykoproteins sind (N=114)

zeigten eine hohe Assoziation zwischen 11 SNPs und der Remission nach 4, 5 oder 6 Wochen. Patienten die Medikamente bekommen hatten, die nicht Substrate des P-Glykoproteins sind (N=85) zeigten keine Assoziation.

Die Konsequenzen dieser Studie auf Medikamenten- und Nebenwirkungen sind zum einen die Verschiebung des therapeutischen Fensters je nach Genotyp, und somit die Notwendigkeit des therapeutischen Drugmonitorings, sowie die Genotypisierung vom Patienten bei Therapieresistenz oder zentralen Nebenwirkungen, und eine Medikamentendosisanpassung bzw. Medikamentenumstellung auf Nicht-Substrate des P-Glykoproteins.

Eine weitere Fragestellung lautet, ob das P-Glykoprotein im Alter seine Funktion verändert, und ob auch im Alter ABCB1 genotypenabhängige zentrale Wirksamkeit und zentrale Nebenwirkungen bestehen. Hierzu wurden junge Mäuse (27 Wochen) und alte Mäuse (81 Wochen), denen über 10 – 12 tagelang Medikamente (Citalopram, Desmethyl-Citalopram) verabreicht wurden, verglichen. Die Plasmakonzentration und die Genexpression im Hirn unterschieden sich nicht zwischen alt und jung.

HERR UHR konnte zusammengefasst zeigen, dass eine Vielzahl der zentral wirksamen Medikamente Substrate des P-Glykoproteins an der Blut-Hirn-Schranke sind, und die Hirnkonzentrationen dann abhängig von der P-Glykoprotein-Funktion sind. Außerdem sind

Polymorphismen im humanen ABCB1 Gen mit der Remission in Patienten, die mit Antidepressiva behandelt wurden, assoziiert.

Dies führt durch die Genotypisierung in der Zukunft zu einer verbesserten Vorhersage über Therapieerfolge.

Zudem konnte HERR UHR zeigen, dass auch im höheren Alter die P-Glykoprotein-Funktion erhalten bleibt.

Die Funktion von weiteren Transportproteinen an der Blut-Hirn-Schranke für den Antidepressivatransport müssen noch geklärt werden.

FRAU KOLLER (Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr, Medizinische Spezialdiagnostik und Analytik) referierte über das Thema „Verifikation einer Exposition gegenüber chemischen Kampfstoffen: Übersicht über die analytischen Methoden“.

Verifikation bedeutet in diesem Fall die Bestätigung des Einsatzes von chemischen Kampfstoffen, bzw. den Ausschluss einer Exposition (z. B. beim „worried well“). Zu den chemischen Kampfstoffen zählen die Nerven-, Haut- Lungen- und Blutkampfstoffe, sowie Reizstoffe und Psychokampfstoffe.

Die Aufnahme von Nervenkampfstoffen erfolgt entweder über die Atmung, die Haut oder über den Magen/Darm-Trakt. Nach Inkorporation wird der größte Teil an Proteine gebunden (AChE, BuChE oder Serumalbumin), während der kleinere Teil über

Hydrolyse angebaut wird (enzymatisch und/oder wässrig, in jedem Fall 2-stufig).

VX kann direkt im Plasma bis zu 48 h nach Exposition mit GC-MS bestimmt werden. Phosphonsäuren können im Plasma einige Stunden nach Exposition, im Urin bis zu einigen Tagen (im Fall des Sarinanschlags in Tokyo 1995 war die max. IMPS-Ausscheidung nach 12 h festgestellt worden) nachgewiesen werden. Bestimmt werden können die O-Alkyl-methylphosphonsäuren mittels GC-MS, was allerdings eine aufwendige Derivatisierung erfordert. Eine Alternative bietet hier die direkte Bestimmung mit LC-MS/MS.

Wichtigster analytischer Nachweis ist allerdings die Rekonstruktion der an Butyrylcholinesterase gebundenen Organophosphate durch Zugabe von Fluorid im Überschuss oder der enzymatische Verdau der gehemmten BuChE, da dies bis zu 3 Wochen nach Exposition möglich ist. Bestimmt wird das fluoridierte Derivat mittels GC-MS, das OP-tragende Peptidfragment mittels LC-MS/MS.

Die Extraktion der Nervenkampfstoffe aus Plasma erfolgt über Festphasenextraktion, bei der Auswahl der Gerinnungshemmer für die Plasmagewinnung hat sich EDTA im Vergleich zu Heparin und Na-Citrat durchgesetzt. Zusätzlich zeigt sich eine höhere Stabilität der Proben, wenn sie bei der Aufarbeitung enteiweißt wurden und bei mindestens – 40 °C gelagert werden.

Für die Extraktion der Nervenkampfstoff-Metabolite aus Urin wurde eine neue überarbeitete Methode entwickelt, nach Ansäuern wird der Urin auf eine vorkonditionierte ENV+ Kartusche aufgetragen und mit Acetonitril eluiert. Das Eluat wird in der Vakuumzentrifuge bis „zur Trockene“ eingengt und anschließend in 1%iger Ameisensäure aufgenommen und an der LC-MS/MS vermessen.

Im Anschluss zeigte FRAU KOLLER anhand von S-Lost die Vorgehensweise bei Hautkampfstoffen. Nach Aufnahme wird S-Lost an Proteine (z.B. Hemoglobin), und an DNS gebunden. In diesem Fall bildet sich ein N7-Guanin-Addukt. Ein weiterer Abbauweg führt über die Aktivierung durch Glutathion zur Bildung von zwei sog.  $\beta$ -Lyase-Produkten und einem Acetylcysteinderivat. Die Hydrolyse von S-Lost mit anschließender Oxidation liefert die weniger spezifischen, weil auch endogen auftretenden Metabolite Thiodiglykol, (TDG), TDG-Sulfoxid und TDG-Sulfon.

Der direkte Nachweis von frei zirkulierendem S-Lost in Plasma bzw. des in Gewebe eingelagerten S-Lost kann bis zu 7 Tage nach Exposition über GC-MS geführt werden. Der Nachweis von TDG und TDG-SO kann mit LC-MS/MS erfolgen, wobei er für TDG nicht sehr empfindlich ist. Hier wäre der Nachweis mit GC-MS trotz aufwendiger Derivatisierung vorzuziehen. TDG-SO dagegen lässt sich mittels LC-MS/MS sehr empfindlich messen. Durch die Abspaltung des N-terminalen

Val von Hemoglobin mittels Edman-Abbau, kann das Val-Lost-Addukt mit Hilfe von LC-MS/MS im Vollblut bestimmt werden. Die Protein-Addukt-Bestimmung ist der Bestimmung des N7-Guanin-Lost-Adduktes mittels LC-MS/MS im Urin vorzuziehen, da die DNS aufgrund der körpereigenen Reparatursysteme schnell ersetzt wird, wohingegen die Protein-Addukte ca. 3 Wochen für die Analytik zur Verfügung stehen.

Der zweite Tag des Symposiums begann mit dem Beitrag "First Metabolite-based LC-MSn Urine Drug Screening" von HERRN WISSENBACH (Department für Experimentelle und Klinische Toxikologie, Universität Saarland, Homburg). Bisherige LC-MS Bibliotheken enthalten neben den Muttersubstanzen nur einzelne Hauptmetaboliten. Dies schränkt ihre Anwendbarkeit im Urin ein. Aus diesem Grund wurde eine Metabolitenbasierte LC-MSn Urin Screening Methode entwickelt und anhand der Antidepressiva exemplifiziert. Die Bibliothek wurde unter Verwendung einer LXQ linearen Ionenfalle mit Elektrospray Ionisation im positiven Modus, sowie einer full-scan informationsabhängigen Messung erstellt und besteht aus MS2 und MS3 Spektren. Die Spektren der Metaboliten wurden aus dem Urin von Raten gewonnen, denen das jeweilige Medikament verabreicht wurde. Nach der Identifizierung der Metaboliten wurden die Spektren in die Bibliothek übernommen. Verschiedene Medikamente und Metaboliten konnten mit der

entwickelten LC- Methode ausreichend getrennt werden. Die Aufarbeitung der Urinproben erfolgte mittels Proteinfällung. Recovery, Matrixeffekte, Process efficiency und Nachweisgrenzen von ausgewählten Medikamenten wurden ermittelt. Die Bibliothek umfasst zurzeit Daten zu über 700 Muttersubstanzen, davon 45 Antidepressiva und über 1600 Metaboliten. In der Studie von Herrn Wissenbach wurden die Software ToxID und SmileMS für die automatische Datenauswertung verwendet. Letztere erlaubt ein „untargeted screening“ basierend auf bekannten Fragmentstrukturen. Diese LC-MSn Methode ergänzt die im Arbeitskreis von Prof. Maurer etablierten GC-MS bzw. LC-MS Methoden (Weitere Details sind zu finden in: Wissenbach,D.K., Meyer,M.R., Remane,D., Weber,A.A., and Maurer,H.H. (2010) Development of the first metabolite-based LC-MSn urine drug screening procedure - exemplified for antidepressants. Anal.Bioanal. Chem., DOI 10.1007/s00216-010-4398-9).

Den zweiten Vortrag an diesem Tag hielt HERR BAKDASH (Institut für Rechtsmedizin der Charité Berlin) über die „Anwendung von LC-TOF-MS und LC-Q-TOF-MS in der Metaboliten Identifizierung“.

Metabolite sind in der klinischen und forensischen Toxikologie aus mehreren Gründen von Bedeutung, zum einen können manche toxischen Substanzen nur noch über ihre Metabolite in Körperflüssigkeiten oder Geweben

nachgewiesen werden, bzw. können Metabolite als zusätzliche Identifizierungskriterien dienen. Zudem lassen sie Abschätzungen der aufgenommenen Menge der toxischen Substanz zu, und es können, basierend auf dem First-Pass Metabolismus, Angaben über die Art der Aufnahme bei einmaliger Applikation (oral oder parenteral) gemacht werden.

Über das Konzentrationsverhältnis von Wirkstoff zu Metabolit oder den Metaboliten untereinander können außerdem Angaben zum zeitlichen Verlauf der Vergiftung getroffen werden.

Um Metabolite strukturell, anhand akkurater Molmassen und Fragmentspektren zu identifizieren, wurde eine Studie mit Proben von 430 Vergiftungsfällen durchgeführt, und mit Hilfe von LC-MS/TOF und HPLC-DAD ausgewertet. Hauptsächlich wurde Blut von postmortem als auch von klinischen Fällen untersucht.

Zur Identifizierung der Metabolite wurden in den HPLC-DAD-Kurven alle nicht anderweitig identifizierten Peaks überprüft, wobei regelmäßiges Auftreten bei Vergiftungen mit dem Wirkstoff besonders beachtet wurde. Übereinstimmende oder ähnliche UV-Spektren deuten auf einen Erhalt des Chromophoren hin. Außerdem wurden typische Verschiebungen der Retentionszeit im Vergleich zur Muttersubstanz ausgewertet. Mit der HPLC-DAD Methode ist allerdings kein eindeutiger Beweis der Struktur möglich.

Hierzu wurde zum einen mittels LC-MS/TOF die typische akkurate Massendifferenz gegenüber der Ausgangssubstanz ermittelt und die Übereinstimmung des Isotopenmusters mit der Metaboliten-Summenformel überprüft, zudem wurde ebenfalls die Retentionszeitverschiebung genutzt. Um zusätzlich zwischen Isomeren unterscheiden zu können, und um Hinweise auf die Position der Metabolisierung durch strukturelle Zuordnung der Hauptfragmente zu nutzen, wurden In-Source-CID-Fragmentspektren mittels LC-TOF/MS und MS-MS-Spektren mittels LC-QTOF/MS ausgewertet.

HERR BAKDASH zeigte anhand des Clozapins, dass mittels LC-TOF/MS und

LC-QTOF/MS sich insgesamt 27 Abbauprodukte des Clozapins nachweisen und strukturell zuordnen lassen.

Insgesamt wurden 47 Wirkstoffe in einer unterschiedlichen Anzahl von Fällen untersucht. Mittels HPLC-DAD konnten zwischen 1 und 13 Metabolite und mittels

LC-TOF/MS zwischen 1 und 28 Metabolite zugeordnet und soweit als möglich strukturell identifiziert und durch Spektren charakterisiert werden.

Der Einsatz von TOF/MS und QTOF/MS hat den Vorteil, dass sie hohe Massengenauigkeit und ein hohes Auflösungsvermögen besitzen, sowie keine a-priori Beschränkung auf bestimmte Substanzen aufweisen. Durch

CID-Spektren und MS-MS-Spektren können isomere Metaboliten unterschieden werden und weitgehend strukturell zugeordnet werden.

HERR STEIN (Asklepios Medical School, Hamburg) sprach über die „RiliBÄK 2008, Teil B2“. Die RiliBÄK wurde von Arbeitsgruppen erarbeitet, deren Mitglieder sich aus Bund, Ländern, ZLG, BfArM, KBV, Beirat der BÄK, dvta, VdGH, DKG und den Fachgesellschaften zusammensetzten. Für den qualitativen, quantitativen und gentechnischen Bereich wurden jeweils Fachgruppen gebildet.

Die neue RiliBÄK 2008 setzt sich aus dem allgemeinen Teil A, der die Elemente des Qualitätsmanagements Analytik, Struktur- und Prozess-Qualität enthält und den speziellen Teilen B1 bis B5 zusammen. Letztere regeln die quantitativen und qualitativen Untersuchungen (Teile B1 und B2), sowie die Untersuchungen zum Nachweis und zur Charakterisierung von humanpathogenen Krankheitserregern (B3), der Untersuchung von Spermien (B4) und der Untersuchungen am humanen Genom (B5). Die Teile C und D erläutern den Beirat und die Fachgruppen, Teil E, F, G ist für Ringversuche und Termine gedacht.

Bei den qualitativen Untersuchungen wurden die Festlegungen so eindeutig, und die Ausnahmen so wenig wie möglich gemacht. Der Begriff der Serie entfällt, dafür gibt es explizite Anweisungen, wann eine Kontrolle

durchzuführen ist. Außerdem enthält die Tabelle B2 sogenannte „Tracer-Analyte“. Dies ist eine Auswahl an Untersuchungen, die besonders häufig und an vielen Stellen durchgeführt werden, oder eine besondere Methodik erfordern.

Alle vom medizinischen Labor durchgeführten qualitativen Untersuchungen unterliegen der internen Qualitätskontrolle. Die Angabe des Ergebnisses im Befund bestimmt, ob es als quantitativ oder qualitativ zu bewerten ist.

Die Dokumentation der internen Qualitätskontrolle muss „umfassend“ sein, einschließlich Freigabe- und Sperrvermerken, ergriffener Maßnahmen, der Bewertung und einer Unterschrift.

Das Ziel der neuen RiliBÄK-Verordnung ist eine Sicherung der Mindestqualität bei labormedizinischen Untersuchungen. Sie stellt kein politisches Instrument dar, um Spezial- oder Einzellaboratorien zu fördern oder ihnen zu schaden.

Zum Abschluss des Symposiums hielt HERR PFAB (Toxikologische Abteilung, Klinikum rechts der Isar, München) einen Vortrag über „Pilze – alle Pilze kann man essen, manche aber nur einmal“, und gab damit eine Übersicht über die wichtigsten Pilzsyndrome. Eingeleitet wurde unter der Überschrift „Der Verzehr von Pilzen aus eigenem Garten und Erde ist oft gefährlich und macht Beschwerde“ mit einem Fall, bei dem ein Patient nach Konsum von Pilzen aus eigenem Garten ein Muskarin- und ein Psilocybin-Syndrom gleichzeitig hatte. Versursacht wurde das

durch zwei Pilze aus der Familie der Rißpilze (*Inocybe*). Die Symptome waren: Schwitzen, Tachykardie, Hypertonie und Farbhalluzinationen und verstärktes Grünsehen. An Hand dieses Falles wurden makroskopische Pilzmerkmale demonstriert. Mit einem weiteren Fallberichts wurde das potentiell lebensbedrohliche Orrelanus Syndrom besprochen und mikroskopische Pilzidentifizierungsmerkmale wie die Sporenmikroskopie erläutert: mehrere junge Männer wurden mit schlechtem Allgemeinzustand in eine Klinik im Allgäu aufgenommen, und berichteten, eine Woche zuvor „Magic Mushrooms“ verzehrt zu haben. Sie hatten deutlich erhöhte Kreatininwerte, die Urinanalytik zeigte eine unselektive Proteinurie und eine geringe Hämaturie. Die Nierenbiopsie war passend zu einer interstitiellen Nephritis mit intakten Glomerula, interstitiellen lymphogranulozytären Infiltraten und tubulären Ausfällungen und Tubulusnekrosen. Einer der Patienten war dialysepflichtig, ein anderer konnte konservativ behandelt werden. Der Verdacht lag nahe, dass *Cortinarius speciosissimus*, bzw. *Cortinarius* anstelle der gewünschten *psilocybin*-haltigen *Psilocybe semilanceata* verzehrt worden waren. Analytische Tests mit angeblich übriggebliebenen Pilzen der Männer entsprachen aber nicht den erwarteten orrelanin-haltigen Pilzen. Erst eine zweite, von einer Freundin der Patienten beigebrachte Pilzprobe bestand aus *Orrelana*-Spezies. Orrelanin konnte mit einer Farbreaktion nachgewiesen werden, die Sporenmikroskopie zeigte die typischen Sporen.

Beim nächsten Fallbeispiel wurde gezeigt, dass das lebensbedrohliche Amatoxin-Syndrom nicht nur von den bekannten Knollenblätterpilzen sondern auch von kleinen Pilzen, wie dem Gifthäubling *Galerina marginata* verursacht werden kann. Bei diesem Fall kam es nach der Verwechslung des Stockschwämmchens *Kühneromyces mutabilis* mit *Galerina marginata* zum transplantationspflichtigen Leberversagen. Vor dem Sammeln des beliebten Stockschwämmchens wurde wegen der Verwechslungsmöglichkeit gewarnt, da manchmal die beiden Pilze ohne mikroskopische Untersuchung nicht auseinandergehalten werden können. An Hand dieses Falles wurden die Limitierungen der Amatoxinanalytik bei klinischen Entscheidungen demonstriert. Das Amatoxin-Syndrom äußert sich zuerst in Erbrechen und vor allem langanhaltendem Durchfall 8 – 16 Stunden nach der Mahlzeit, infolge dessen kann es zu einer Kreatininerhöhung und Oligurie kommen. Unter symptomatischer Therapie kommt es dann zu einer trügerischen Besserung des Allgemeinbefindens und evtl. auch zu einer Erholung der Nierenfunktion. Allerdings zeigen sich dann nach etwa 36 Stunden Leberwertveränderungen. Nach ungefähr 3 Tagen verschlechtert sich die Leberfunktion zunehmend, und es kommt zum Nierenversagen. Amatoxine binden schon in sehr niedrigen Konzentrationen an die RNS Polymerase II der Eukaryonten und blockieren die Proteinsynthese, was zur Leberzellnekrose führt. Die Therapie besteht in der Gabe des Antidots Silibinin i.v. Der therapeutische Mechanismus von Silibinin ist noch nicht ganz

verstanden. Bekannt ist, dass Silibinin einerseits unspezifisch die Aufnahme von Amatoxin in die Hepatozyten hemmt, und zum anderen wird die Apoptose gegenüber der Leberzellnekrose gefördert.

Als ein Beispiel für die sogenannten „neuen Pilzsyndrome“ stellte HERR PFAB die Symptomatik bei Morcheln (*M. esculenta*, *M. conica*) vor. An sich gehören Morcheln zu den Speisepilzen, der Verzehr von größeren Mengen kann allerdings zu neurologischen Symptomen, wie Benommenheit, Schwindel, Ataxie, Tremor und manchmal Pupillenmotorikstörungen führen. Die Symptomatik verschwindet innerhalb weniger Stunden spontan.

Bei Pilzvergiftungen im Allgemeinen sollte man immer eine Pilzidentifizierung anstreben, und solange das Amatoxin-Syndrom als schlimmstes, behandelbares Pilzsyndrom nicht ausgeschlossen werden kann, sollte man solange davon ausgehen und behandeln, bis Klarheit besteht. Die Identifizierung sollte am besten durch geprüfte Pilzsachverständige durchgeführt werden, die über den Giftnotruf vermittelt werden können.

#### **Termininformation:**

#### **Nächstes Symposium**

**20. / 21. Oktober 2011 in Kloster Banz**

VERFASSER:

DR. JÜRGEN HALLBACH

Institut für Klinische Chemie, Krankenhaus Bogenhausen, Engelschalkingerstr. 77, 81925 München,  
E-Mail: juergen.hallbach@klinikum-muenchen.de

## Diagnostica-Forum / DGKL

### Konzentrationsprozess und Qualität kein Widerspruch

Berlin – Mit rund 150 Gästen hat das diesjährige „Diagnostica-Forum“ eine Rekordteilnehmerzahl erzielt. Spannendes Thema des Branchentreffs: Wie wirkt sich der Konzentrationsprozess im Labormarkt auf Labormedizin und Diagnostica-Branche aus? Eingeladen dazu zu diesem „Diagnostica-Forum“ hatte der Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH) Ende Januar nach Berlin eingeladen.

Weitgehend einig waren sich die Diskutanten in der Frage, ob das Engagement von Finanzinvestoren bei ärztlichen Laboren nicht zwangsläufig zu Lasten der Qualität in der Labormedizin gehe. Aus Sicht einer Beteiligungsgesellschaft gehe es im Labormarkt durchaus um langfristige Investments, erläuterte FLORIAN WENDELSTADT von der Caldec GmbH. Qualitätseinbußen drohten eher – so der Präsident der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin PROFESSOR DR. KARL LACKNER – durch die immer schwieriger

werdende Besetzung labormedizinischer Lehrstühle. DR. MICHAEL MÜLLER, 1. Vorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Laborärzte, warnte davor, im Rahmen der Novellierung der GOÄ das im internationalen Vergleich ohnehin niedrige Vergütungsniveau von Laborleistungen insgesamt weiter abzusenken.

Die im internationalen Vergleich extrem niedrigen Honorare für ärztliche Laborleistungen in Deutschland sind die wesentlich Ursache für die anhaltende Tendenz, ärztliche Labore zu immer größeren, international tätigen Laborketten zu verschmelzen. Angesichts des hierzulande erreichten hohen Grads an Rationalisierung und Automatisierung sei der durch Zusammenschlüsse sich ergebende Größeneffekt eine der wenigen verbliebenen Möglichkeiten, Effizienzreserven im Laborbereich zu erschließen, betonte der Unternehmensberater PROF. DR. PETER BORGES.

Der Vorstandsvorsitzende des VDGH, MATTHIAS BORST, sah diese Entwicklung mit gemischten Gefühlen: Die Konzentration der Nachfragemacht auf wenige Laborketten habe bei den Herstellern von Labordiagnostika und Laborgeräten zu dramatischen Preisverfall geführt, dem sie oft nur Entwicklung und Einführung innovativer Diagnoseverfahren entgehen könnten. Umso bedeutender



seien die Entwicklung und Einführung innovativer Laboruntersuchungen und deren rascher Marktzugang. BORST kritisierte die Verfahren zur Aufnahme neuer Labortests in die GKV-Finanzierung als zu langwierig und als schwerwiegende Marktzutrittschürde. Er forderte transparente und zügige Entscheidungen.

Der Leiter des KBV-Kompetenzzentrums Labor, DR. CHRISTIAN GÖTTING, gab sich zuversichtlich, dass sich diese Situation verbessert. Mit der Verfahrensordnung zur Beurteilung innovativer Laborleistungen, auf die sich der Bewertungsausschuss von Krankenkassen und Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) verständigt hatten, sei zum einen ein strukturiertes Verfahren für die Beurteilung neuer Labortests geschaffen worden. Zum anderen hätten auch die Hersteller Klarheit, welche Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen gestellt würden. Das KBV-Kompetenzzentrum ist innerhalb des Aufnahmeprozesses für die Beurteilung des Nutzens neuer Diagnoseverfahren zuständig. GÖTTING sicherte den Diagnostica-Firmen eine konstruktive Zusammenarbeit zu.



DR. DIETER AUCH, bei der KBV für den Laborbereich zuständig, verwies darauf, dass die Laborärzte Innovationen unter bestimmten Voraussetzungen als „Ähnliche Untersuchungen“ abrechnen können. Eine Änderung dieser Regelung sei nicht beabsichtigt.

DR. MANFRED PARTSCH, Leiter ambulante Versorgung beim GKV-Spitzenverband, machte deutlich, dass die Laborreform von 2008 bislang weder eine nachhaltige Veränderung des Volumens der abgerechneten Laborleistungen, noch wesentliche Einsparungen gebracht hätten und daher weitere Reformen nötig seien. Der GKV-Spitzenverband strebe dabei jedoch an, dass die dabei erzielten Einsparungen innerhalb des Laborbereichs umgeschichtet und etwa zur Finanzierung von Innovationen verwendet werden sollten.

Einen Überblick über den Stand der Reform der Gebührenordnung Ärzte (GOÄ) gab ALEXANDER GOLFIER. Die Bundesärztekammer (BÄK) habe ein umfassendes neues Gebührenordnungskonzept erarbeitet, das rund 25 Prozent mehr Positionen enthalte als die rund 30 Jahre alte bisherige GOÄ. Er sprach sich entschieden gegen jedwede Öffnungsklauseln aus und versicherte, vor einer Verabschiedung erhielten alle ärztlichen Berufsverbände die Gelegenheit zur Prüfung und Stellungnahme.

VERFASSER:

THOMAS POSTINA  
VDGH e.V., Pressestelle, Neustädtische  
Kirchstraße 8, 10117 Berlin  
E-Mail: presse@vdgh.de

DGKL trommelt für IFCC WorldLab

Berlin – Das Internationale Congresszentrum (ICC) in Berlin ist vom 15. bis 19. Mai 2011 der Schauplatz des wichtigsten Kongresses für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, die IFCC WorldLab 2011. Während dieser Kongress mit seinen speziellen Themen für die Fachwelt von hohem Interesse ist, muss die Aufmerksamkeit beim Laienpublikum erst geweckt werden. Daher hat sich die DGKL entschlossen, mit zwei

Aktionen, bei denen sie vom Verband der Diagnostica-Industrie unterstützt wird, an die Öffentlichkeit zu treten: am 15. Mai mit einer Pressekonferenz im Tagungszentrum der Bundespressekonferenz, und während der Kongresstage mit öffentlichen Veranstaltungen in der Berliner Urania. Im Mittelpunkt sollen jeweils politische oder populäre Aspekte der Laboratoriumsmedizin stehen.



IFCC-WorldLab and EuroMedLab • Berlin 2011 • 15-19 May

**21<sup>th</sup> International Congress of Clinical and Laboratory Medicine  
19<sup>th</sup> IFCC-EFCC European Congress of Clinical Chemistry  
and Laboratory medicine**

**8<sup>th</sup> Annual Meeting of the German Society of Clinical Chemistry and  
Laboratory Medicine**

International Congress Centrum, Berlin  
15-19 May 2011

**www.berlin2011.org**



## Annual Assembly of the Swiss Society of Clinical Chemistry & Tri-National Congress of Laboratory Medicine

**From Biomarker Discovery and Technology Development  
to Evidence-Based Laboratory Medicine**

**Save the Date**

**November 2<sup>nd</sup>–4<sup>th</sup>, 2011**  
Kongresshaus Zurich

The Annual Assembly is themed: «**From Biomarker Discovery and Technology Development to Evidence-Based Laboratory Medicine**».

The congress will focus on:

1. Epigenetics
2. Emerging targets in thrombosis and haemostasis
3. CSF-biomarkers of neurodegenerative and inflammatory diseases
4. Inflammation, infection, sepsis and critical illness
5. Cardio-renal syndrome
6. Academic role and future of laboratory medicine

Ample time is foreseen for free oral communications and poster presentations selected from abstracts.

**Submit your abstract!**

Please submit your **abstracts for oral presentations or posters**.

Abstracts must be submitted exclusively on the website [www.congress-info.ch/sscc2011](http://www.congress-info.ch/sscc2011).

**Abstract submission will be open until May 31<sup>st</sup>, 2011.**

We look forward to your contribution.

**Don't miss your chance!**

### Scientific Research Award of the SSCC 2011

At the Tri-National Congress 2011 the SSCC will allocate **a prize of CHF 5 000.- for outstanding scientific research** in the domain of clinical chemistry conducted in the past year. If you are a young member of the SSCC or hold an FAMH title in clinical chemistry or a pluridisciplinary FAMH title, take this opportunity to present your work and apply for the prize. For full details on the application process, please visit [www.sccc.ch](http://www.sccc.ch).

**Register now!**

**Take advantage of the early registration fee** until August 31<sup>st</sup>, 2011.

Register online at [www.congress-info.ch/sscc2011](http://www.congress-info.ch/sscc2011).

#### Congress Faculty

Fritz Boege, Düsseldorf, Germany  
Benjamin Dieplinger, Linz, Austria  
Alexander Haushofer, St. Pölten, Austria  
Denis Hochstrasser, Geneva, Switzerland  
Berend Isermann, Heidelberg, Germany  
Karl J. Lackner, Mainz, Germany  
Katharina Rentsch, Zurich, Switzerland  
Michael Tarzewski, St. Gallen, Switzerland  
Arnold von Eckardstein, Zurich, Switzerland (**Congress President**)  
Oswald Wagner, Vienna, Austria

#### Organisation

Healthworld [Schweiz] AG  
Stephan Knüsli/Kathrin Rosenberg Shareef  
Sennweidstrasse 46,  
CH-6312 Steinhausen  
[kathrin.rosenberg@healthworld.ch](mailto:kathrin.rosenberg@healthworld.ch)  
Tel.: +41 41 748 76 00

Organizing  
societies



Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie  
Société Suisse de Chimie Clinique  
Società Svizzera Chimica Clinica  
Swiss Society of Clinical Chemistry



Deutsche Gesellschaft  
für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.



Oesterreichische Gesellschaft  
für Laboratoriumsmedizin  
und Klinische Chemie



## 7. Immundiagnostisches Meeting

Hamburg, 25.-26. März 2011

### IGLD/GFID-Workshops

Hamburg, 27. März 2011



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Hiermit möchten wir sie ganz herzlich zu unserem **7. Immundiagnostischen Meeting**, welches gemeinsam mit der Jahrestagung der Interdisziplinären Gruppe Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V. (IGLD) vom 25.-26. März 2011 in Hamburg stattfinden wird, einladen. Während die Schwerpunkte des IGLD-Symposiums in der Onkologie (25. März) und Hämatologie (26. März) liegen, werden auf dem Immundiagnostischen Meeting der GFID vor allem aktuelle Aspekte der Allergie- und Autoimmun-diagnostik sowie der Therapie von Autoimmun-erkrankungen präsentiert. Die Teilnahme an beiden Symposien sowie am Get-Together am 25.03. ist kostenfrei.

Im Anschluss an das Meeting haben Sie die Möglichkeit, an zwei der 16 von der IGLD und der GFID angebotenen Workshops teilzunehmen und Ihr Wissen auf den Gebieten der Durchflusszytometrie, der Thrombozytenanalytik sowie der Autoantikörper-diagnostik zu vertiefen. Die Workshops finden in zwei Durchläufen am 27.03.2011 statt. Die Anmeldung beinhaltet die Teilnahme an zwei verschiedenen Workshops. Die Anzahl der Teilnehmer pro Workshop ist begrenzt. Die Teilnahmegebühr beträgt 90,-- €.

Weitere Informationen finden Sie auf der Homepage der GFID e.V. ([www.gfid-ev.de](http://www.gfid-ev.de)) sowie der IGLD e.V. ([www.igld.de](http://www.igld.de)). Die **Anmeldeformulare** für die Symposien und die Workshops sind auf den entsprechenden Webseiten hinterlegt.

Ansprechpartner:  
 PD Dr. Karsten Conrad  
 Institut für Immunologie der TU Dresden  
 Tel: 0351-458 6540; Fax: 0351-458 6308  
 e-mail: karsten.conrad@tu-dresden.de

Frau Dr. Silke Zwjatkow / Herr C.A. Schulze-Lohoff  
 Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e.V.  
 Tel: 0351-2632 279; Fax: 0351-2632 280  
 e-mail: lohoff@gfid-ev.de

Dr. Thorsten Krieger, AescuLabor Hamburg  
 e-mail: Thorsten.Krieger@aesculabor-hamburg.de

## 9. Anwendertreffen der DGKL-Arbeitsgruppe LC-MS/MS in der Labormedizin

Kloster Banz bei Bad Staffelstein

29. und 30. September 2011

Die Anwendersymposien der AG sollen das Networking der medizinischen LC-MS/MS-Anwender fördern; insbesondere bieten sie die Möglichkeit, Probleme und Herausforderungen in der massenspektrometrischen Analytik in zwangloser Atmosphäre zu diskutieren.

- Die Teilnehmerzahl ist auf 80 begrenzt
- Kosten inklusive Übernachtung ca. 170 €
- Abstracts für Kurzvorträge von Anwendern (5 bis 15 Minuten) als Diskussionsgrundlage können per email eingereicht werden

Anmeldung bei:

PD DR. MANFRED RAUH

**E-Mail: [manfred.rauh@uk-erlangen.de](mailto:manfred.rauh@uk-erlangen.de)**

Details zum Programm können in Kürze auf der Homepage der Arbeitsgruppe unter

**[www.dgkl.de](http://www.dgkl.de)** eingesehen werden.

Die Veranstaltung beginnt am Donnerstag den 29.09.2011 mittags und endet am Freitag den 30.09.2011 am frühen Nachmittag.

## Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
11.03. - 12.03.2011 Mannheim	1. Labormedizin-Update-Seminar
10.03. - 12.03.2011 Berlin	The 5th Glycan Forum in Berlin Weitere Informationen unter <a href="http://www.glyconet.de">www.glyconet.de</a>
25.03. - 27.03.2011 Hamburg	Hämatologie und Onkologie auf großer Fahrt Symposium & Workshops
30.03. - 27.03.2011 Bonn	Titel 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zellbiologie (DGZ)
11.04. - 14.04.2011 University of Manchester	First EuChemMS Inorganic Chemistry Conference Weitere Informationen unter <a href="http://www.rsc.org/EICC1">http://www.rsc.org/EICC1</a>
13.05. - 15.05.2011 Berlin	XIIth International Congress of Pediatric Laboratory Medicine
15.05. - 20.05.2011 Berlin	IFCC-WorldLab Berlin 2011 & 8. DGKL Jahrestagung
22.05. - 25.05.2011 Basel	4th European CLINAM-Conference for Clinical Nanomedicine with Nanomedicine University Village 2011 and Foyer-Exhibition

Weitere Informationen zu den Veranstaltungen finden Sie unter [www.dgkl.de](http://www.dgkl.de).

## Preisverleihung Gábor Szász-Preis 2010

Preisträger Dr. Thorsten Hornemann

### Die Rolle der atypischen Sphingolipide 1-Deoxy-Sphinganin und 1-Amino-2-Hydroxy-n-Heptadecan bei der Hereditären Sensorischen Neuropathie Typ 1 (HSN1)

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL

THORSTEN HORNEMANN, Institut für klinische Chemie, Unispital Zürich, 8091 Zürich, Schweiz

Die Hereditäre Sensorische Neuropathie Typ 1 (HSN1) ist eine dominant vererbte, progressive, sensori-axonale Neuropathie. Die Krankheit wird durch verschiedene Punktmutationen in der SPTLC1 Untereinheit des Enzyms Serin-Palmitoyltransferase (SPT) ausgelöst. SPT katalysiert den ersten Schritt in der de-novo Synthese von Sphingolipiden: die Kondensation von L-Serin und Palmitoyl-CoA zu Sphinganin. Im Rahmen unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass SPT anstelle von L-Serin alternativ auch L-Alanin und Glycine als Substrate metabolisieren kann. In Gegenwart der HSN1-assoziierten Mutationen ist die Aktivität mit Serin vermindert aber mit den alternativen Substraten stark erhöht. Die Konjugation von L-Alanin bzw. Glycin mit Palmitoyl-CoA führt zur Bildung zweier untypischer Deoxysphingolipide (Deoxysphingoid Basen - DSB), welche

im Gegensatz zu Sphinganine keine C1-Hydroxyl-Gruppe besitzen. DSBs können daher nicht zu komplexen Sphingolipiden metabolisiert werden aber auch nicht über den bekannten katabolen Stoffwechselweg abgebaut werden. Folglich akkumulieren diese Lipide in Zellen, welche die HSN1 mutierte SPT exprimieren. Stark erhöhte DSB Werte konnten wir sowohl in Lymphoblastenzelllinien von HSN1 Patienten als auch im Plasma von Patienten mit verschiedenen HSN1 Mutationen nachweisen. Erhöhte DSB Konzentrationen konnten wir auch im Plasma und neuronalem Gewebe von transgenen HSN1-Mäusen messen, welche die mutierte Form der SPT exprimieren. DSBs wirken zytotoxisch in verschiedensten Zelllinien und induzieren innerhalb weniger Stunden den Verlust von neu gebildeten Neuriten in kultivierten primären sensorischen Neuronen. Basierend auf

diesen Ergebnissen postulieren wir, dass die Bildung neurotoxischer Sphingolipide den pathologischen Hintergrund der HSN1 darstellt.

In enger Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe von Florian Eichler (Harvard Medical School) untersuchten wir auch das Gewebe und Plasma des HSN1 Mausmodells. Heterozygote SPTLC1 knock out Mäuse und transgene Mäuse, welche die SPTLC1 Wildtyp Form überexprimieren, zeigen weder erhöhte Plasma DSB Konzentrationen noch neurologische Symptome. Im Gegensatz dazu entwickeln transgene Mäuse, welche die HSN1-Form der SPT überexprimieren, eine Hypoalgesie im Alter von 12 Monaten und eine Hyperalgesie im Alter von 14 Monaten. Wir konnten signifikant erhöhte DSB Konzentrationen im Plasma und peripheren Nerven, nicht aber im Zentralnervensystem dieser Mäuse finden. Doppelt transgene Mäuse, welche parallel zum Wildtyp auch die mutierte SPT exprimieren, entwickeln keine Neuropathie und zeigten parallel dazu signifikant geringere DSB Konzentrationen in Plasma und Nerven. Diese Ergebnisse stützen unsere Hypothese, dass HSN1 auf der pathologischen Akkumulierung von DSBs basiert.

Zelluläre SPT Aktivität wird unter anderem durch die Verfügbarkeit ihrer Aminosäuresubstrate reguliert. Dabei konkurrieren L-Serin, L-Alanin und in einem gewissen Mass auch Glycine um die Bindung an die SPT, wobei aber Serin das bevorzugte Substrat ist. Wir konnten zeigen, dass im Rahmen

eines kompetitiven Mechanismus bereits geringe Konzentrationserhöhungen von L-Serin die intrazelluläre DSB Produktion signifikant unterdrücken. Dies ist auch der Fall bei den HSN1 Mutanten, da kinetische Analysen gezeigt haben, dass die Mutanten eine verringerte katalytische Aktivität aber keine erniedrigte Affinität zu L-Serin besitzen.

Diese Beobachtungen legen den Schluss nahe, dass eine Erhöhung der zellulären L-Serin Konzentrationen, zum Beispiel durch eine orale L-Serin Supplementation, die pathologische DSB Produktion unterdrücken und somit die neuronale Degeneration verlangsamen oder verhindern könnte. Dieser Ansatz wurde im HSN1 Mausmodell überprüft. Die Tiere erhielten eine L-Serin oder L-Alanin angereicherte Nahrung (10% w/w). Wir beobachteten eine deutliche Abnahme der DSB Konzentration im Plasma der L-Serin gefütterten Mäuse schon wenige Tage nach Beginn der Fütterung. Obwohl die Tiere die mutierte Form der SPT exprimierten, blieben die Serin gefütterten Mäuse gesund, während gleich alte, ungefütterte HSN1 Mäuse bereits deutliche neurologische Symptome zeigten. Die L-Serin supplementierten Mäuse zeigten keinen Anzeichen neuronaler Degeneration bis zu einem Alter von 20 Monaten (Ende der Studie). Im Gegensatz dazu zeigten die mit L-Alanin behandelten Mäuse schon in einem Alter von 6 Monaten schwere sensorische und motorische Beeinträchtigungen.

Diese viel versprechenden Resultate wurden nachfolgend in einer Pilotstudie mit 14 HSN1 Patienten überprüft. Die Probanden erhielten über einen Zeitraum von 10 Wochen eine orale Dosis von 200 mg bzw. 400mg L-Serin pro kg Körpergewicht und Tag. Wir beobachteten eine signifikante Abnahme der DSB Konzentrationen im Plasma und erreichten nach 6 Wochen Behandlung normale Plasmakonzentrationen in beiden Gruppen. Obwohl nicht zu erwarten war, dass sich in der zehnwöchigen Studie detektierbare neurologische Veränderungen ergeben, berichteten einige Patienten von signifikanten Verbesserungen im Haar, Nagelwachstum und der Hautstruktur (HSN1 ist assoziiert mit fragiler, sensible Haut und schlecht heilenden Wunden). Andere berichteten von verstärktem „Kribbeln“ in den Extremitäten und verstärkten Menstruationsschmerzen.

Basierend auf diesen Erkenntnissen planen wir momentan eine internationale L-Serin Langzeitstudie, um die Effizienz einer oralen L-Serin Supplementation als mögliche Therapie bei HSN1 zu untersuchen. In Zusammenarbeit mit den behandelnden Neurologen ist geplant, HSN1 Patienten in England, Amerika, Australien und Deutschland in diese Studie mit einzuschliessen. Hierbei ist die primäre Fragestellung, ob eine L-Serin Langzeittherapie ein Fortschreiten der Krankheit verhindert und möglicherweise auch zur Verbesserung der existierenden neuronalen Symptome bei HSN1 Patienten beiträgt.

Des Weiteren arbeiten wir daran, den exakten Pathomechanismus, über den die DSBs neurotoxisch wirken, besser zu verstehen.

Dank der Förderung dieses Projekts durch die DGKL war es uns erst möglich, diese interessanten Untersuchungen durchzuführen und wir freuen uns, dass die erzielten Resultate möglicherweise dazu beitragen, in Zukunft die Lebensqualität von Patienten mit HSN1 zu verbessern.

#### VERFASSER:

Dr. Th. Hornemann, Institut für klinische Chemie, Unispital Zürich, 8091 Zürich, Schweiz  
Tel: 0041 44 255 47 19, Fax: 0041 44 255 45 90, e-Mail: thorsten.hornemann@usz.ch

#### PUBLIKATIONEN IM RAHMEN DES GEFÖRDERTEN PROJEKTS:

1. Penno A, Reilly MM, Houlden H, Laura M, Rentsch K, Niederkofler V, Stoeckli ET, Nicholson G, Eichler F, Brown RH, Jr. et al: Hereditary sensory neuropathy type 1 is caused by the accumulation of two neurotoxic sphingolipids. *J Biol Chem* 2010, 285(15):11178-11187.
2. Hornemann T, Penno A, Rutti MF, Ernst D, Kivrak-Pfiffner F, Rohrer L, von Eckardstein A: The SPTLC3 subunit of serine palmitoyltransferase generates short chain sphingoid bases. *J Biol Chem* 2009, 284(39):26322-26330.
3. Hornemann T, Penno A, Richard S, Nicholson G, van Dijk FS, Rotthier A, Timmerman V, von Eckardstein A: A systematic comparison of all mutations in hereditary sensory neuropathy type I (HSAN I) reveals

that the G387A mutation is not disease associated. *Neurogenetics* 2009, 10(2):135-143.

4. Eichler FS\*, Hornemann T\*, McCampbell A, Kullis D, Penno A, Vardeh D, Tamrazian E, Garofalo K, Lee HJ, Kini L et al: Overexpression of the wild-type SPT1 subunit lowers Desoxysphingolipid levels and rescues the phenotype of HSN1. *J Neurosci* 2009, 29(46):14646-14651. \*contributed equally

meida-Souza, Kim Van Hoof, An Jacobs, Els De Vriendt, Beate Schlotter-Weigel, Wolfgang Löscher, Petr Vondráček, Pavel Seeman, Peter De Jonghe, Patrick Van Dijck, Alben Jordanova, Thorsten Hornemann, Vincent Timmerman: Mutations in the SPTLC2 subunit of serine palmitoyltransferase cause hereditary sensory and autonomic neuropathy type I, *American Journal of Human Genetics* (eingereicht)

- Hornemann and Eichler et al.: Oral L-Serine supplementation as a therapy in HSN1 (in Vorbereitung)
- Hornemann et al.: Deoxysphingoid bases as a plasma marker in the Metabolic Syndrome and Diabetes (in Vorbereitung)

#### NOCH NICHT VERÖFFENT- LICHTE MANUSKRIPTE:

---

- Mariana Berteza, Markus F. Rütli, Alaa Othman, Jacqueline Marti-Jaun, Martin Hersberger, Arnold von Eckardstein, Thorsten Hornemann: Deoxysphingoid bases as plasma markers in Diabetes mellitus, *Journal of Lipids in Health and Disease* (akzeptiert)
- Annelies Rotthier, Michaela Auer-Grumbach, Katrien Janssens, Jonathan Baets, Anke Penno, Leonardo Al-

## Preisträgerin Frau Felicitas Müller

### Polyphosphate – das natürliche Kaolin:

### Warum sind Thrombozyten eigentlich prokoagulant?

Dissertation (Dr. rer. nat.) von FELICITAS MÜLLER am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Karolinska Institut, Stockholm (Leiter: Prof. Thomas Renné), in der Graduate School of Life Sciences, Würzburg, 2009

Diese Arbeit wurde bereits im Heft 1, 2010 der Klinischen Chemie Mitteilung abgedruckt (Seite 48 - 51).



-----  
 GESCHÄFTSSTELLE DER DGKL  
 FRIESDORFERSTR. 153  
 53175 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](http://www.dgkl.de), „Sektionen“)

\_\_\_\_\_

Der Antrag wird befürwortet von den ordentlichen Mitgliedern:

1. \_\_\_\_\_  
 Name Datum Unterschrift

2. \_\_\_\_\_  
 Name Datum Unterschrift