

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: geschaeftsstelle@dgkl.de
-----------------	--

STÄNDIGE KOMMISSIONEN

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

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. M. Neumaier, Mannheim
---------	---------------------------------

MITTEILUNGEN

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

INHALTSVERZEICHNIS

AUS DEM PRÄSIDIUM

Amtswechsel des Schatzmeisters	177
Prof. Dr. Dr. K. P. Kohse; Oldenburg	

AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

Rückblick 2011	180
Dr. J. Klabunde; Bonn	
Labs are Vital: Die Initiative nimmt Fahrt auf	184
Dr. K.-H. Pick; Wiesbaden, H. Maier; Garching	

AUS DEM RFB

Aktuelles aus dem Referenzinstitut für Bioanalytik in Bonn	186
Dr. R. Kruse, Dr. W.-J. Geilenkeuser; Bonn	

AUS DER GESELLSCHAFT

Arbeitsgruppe POCT: Neue präanalytische Anforderungen bei der Diabetesdiagnostik: Diagnostik des Gestationsdiabetes gemäß eines neuen Leitlinien-Standards für die präanalytische Glykolysehemmung oder mit POCT-Glukose-Messverfahren	188
Prof. Dr. T. Koschinsky, Prof. Dr. P.B. Lippa; München	
Sektion Labormanagement: Gründung der Sektion „Labormanagement“ der DGKL	191
Dr. M. Orth, Stuttgart	
Protokoll der Mitgliederversammlung der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik	192
Dr. H. Wallaschofski; Greifswald	
Forschungsbericht: Rolle des Adrenomedullins und seines Rezeptors (CLR/RAMP2) bei der Erkrankung des Asthmas	194
Dr. S. Hagner-Benes; Marburg	

AUS DEM MITGLIEDERKREIS

Dissertation: Aufbau, Evaluierung und Anwendung sensitiver und spezifischer Methoden zur Bestimmung von Propofol und Propofolchinon in biologischen Flüssigkeiten mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) 200
 Dr. A. Scheel, Lübeck

Habilitation: Matrix-Metalloproteinasen-assoziierte Regulationsmechanismen in Leukämiezellen und humanen mesenchymalen Stammzellen 202
 C. Ries; München

VERANSTALTUNGEN

20. Sächsisch-thüringische Laborleitertreffen 206
 Prof. Dr. Dr. T. Demant; Dresden

Bericht über das 24. Norddeutsche Laborleitertreffen 218
 W. Hayen, Prof. Dr. E. Gurr; Bremen

Diagnostik Update 2012, Wiesbaden 224

Euromedlab Milano 2013 225

IFCC Worldlab Istanbul 2014 226

Veranstaltungskalender 227

PREISE

Ausschreibung Ivar-Trautshold-Nachwuchs-Förderpreis für Klinische Chemie und Pathobiochemie 228
 Prof. Dr. I. Schimke, Berlin

PERSONALIA

Neue Mitglieder, Verschollene Mitglieder 229

STELLENANSCHEIBUNGEN 231

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, Friesdorfer Str. 153, 53175 Bonn, Tel: +49 (0228) 926895-22, e-Mail: geschaeftsstelle@dgkl.de
ANZEIGENVERWALTUNG	Büro-, Verlags- und Tagungsservice Dagmar Strebelt, Belfortstraße 10, 76133 Karlsruhe, Tel: +49 (0721) 920-3436, e-Mail: bvt-dagmar-strebel@t-online.de
DRUCK UND VERSAND	Bonner Druck & Medien, Martin-Luther-Straße 2-6, 53757 Sankt Augustin, Tel: +49 (02241) 9133-0, e-Mail: guenter@sz-druck.de
AUFLAGE	ca. 1200 Stück
ERSCHEINUNGSWEISE	vierteljährlich
ISSN	0173-6647

Amtswechsel des Schatzmeisters

PROF. DR. K. P. KOHSE, Oldenburg

Mit Ablauf des Jahres 2011 geht für die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin eine Ära zu Ende: Nach fast 15 Jahren Amtszeit – sechs Jahre als Schatzmeister der DGKC und neun Jahre als Schatzmeister der DGKL, übergibt Herr PROFESSOR DR. MED. HEINRICH PATSCHEKE, ehemaliger Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin am Städtischen Klinikum Karlsruhe, das Amt des Schatzmeisters an seinen gewählten Nachfolger, Herrn PROFESSOR DR. MED. THOMAS DEMANT, Leiter des Instituts für Laboratoriumsmedizin am Krankenhaus Friedrichstadt in Dresden.

Auf die wesentlichen Entwicklungen der DGKL und ihrer Vorläufergesellschaft DGKC, die während seiner Amtszeit stattfanden, hat HERR PATSCHEKE bereits selbst in seinem Bericht zur Mitgliederversammlung 2011 in Berlin (DGKL Mitteilungen Heft 3/2011) hingewiesen. Aber hinter dieser ohnehin schon beeindruckenden Aufzählung der trockenen Zahlen und Fakten stehen letztlich die Resultate seines eigenen, auf höchstem Niveau betriebenen kontinuierlichen Engagements über eine Dauer von 15 Jahren.

Nur wenige haben unsere Fachgesellschaft in einem solchen Maß und über eine solch lange Zeitspanne geprägt wie HERR

PATSCHEKE. Anfang 1993 wurde er in die DGKC aufgenommen, auf der Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie am 19.11.1996 in Düsseldorf wurde er zum Schatzmeister gewählt und trat dieses Amt am 1. Februar 1997 an. Die damals neue Satzung sah erstmals eine – damals nicht unumstrittene – zeitliche Befristung des Schatzmeister-Amtes vor, das HERR DR. LAUE aus Köln zuvor über viele Jahre, seit Gründung der DGKC, innehatte.

Schnell wurde HERR PATSCHEKE in seinem Amt zum Spezialisten in wirtschaftlichen, juristischen und auch steuerrechtlichen Aspekten der Führung unserer Fachgesellschaft – und das selbstverständlich neben der nicht wenig anspruchsvollen Leitung des Instituts in Karlsruhe und seiner erfolgreichen Forschungstätigkeit in der Hämostaseologie, insbesondere über die Thrombozytenfunktion. Den wechselnden Präsidiumsmitgliedern wurde er dabei zum konstanten und kompetenten Berater in den grundsätzlichen Entscheidungen.

Das erste wichtige Vertragswerk, das unzweifelhaft seine klare Handschrift trägt, ist der zusammen mit Herrn PROFESSOR VOGT aus München im Jahre 1998 erarbeitete Kooperationsvertrag zwischen den damals noch

getrennten Fachgesellschaften DGKC und DGLM, der ein bedeutender Meilenstein auf dem Weg zur Entwicklung der gemeinsamen Fachgesellschaft wurde. Nach den klaren Voten aus den Mitgliederversammlungen war es HERR PATSCHEKE, der wiederum zusammen mit HERRN VOGT in der Kommission zur Fusion der beiden Fachgesellschaften den Verschmelzungsvertrag DGKC – DGLM vom 26.9.2002 ausarbeitete. Die neue „Vereinte“ Fachgesellschaft bezog im Jahre 2003 folgerichtig ihren Sitz in Karlsruhe.

HERR PATSCHEKE war auch wesentlich an der Umgestaltung der alten „Zentralen Referenzinstitution“ der DGKC zum heutigen „Referenzinstitut für Bioanalytik“ beteiligt, die auf der Basis des im Jahre 1998 zusammen mit Herrn PROFESSOR DR. HERRMANN WISSER aus Stuttgart erstellten Strukturgutachtens erfolgte. Die wissenschaftlichen Aktivitäten der Fachgesellschaft führten im Verlauf der Jahre zu steigenden Umsätzen in ihrem „Zweckbetrieb“. Um eine nachhaltige Förderung der Forschung in unserem Fach zu sichern, wurde im Jahr 1999 auf wesentliche Initiative von HERRN PATSCHEKE die Stiftung Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik gegründet. Ihm ist es auch gelungen, deren Kapital selbst durch die diversen Stürme der Weltwirtschaft zu bewahren und sogar zu mehren. Heute ist auch das Referenzinstitut für Bioanalytik eine Einrichtung dieser Stiftung.

Auch das für unser Fach wichtige Feld der durch Normen geregelten Qualitätssicherung wurde auf HERRN PATSCHEKES Initiative in unserer Fachgesellschaft institutionell verankert. Die DGKC erwarb im Jahre 2001 Gesellschaftsanteile an der DACH GmbH und somit befindet sich die DGKL heute in der Rolle eines Alt-Gesellschafters in der neu gegründeten einzigen nationalen Akkreditierungsstelle, der DAkkS, was doch einen gewissen Einfluss auf die Aktivitäten dieser Einrichtung ermöglicht.

In den Sitzungen des DGKC-Vorstands und des späteren DGKL-Präsidiums hat HERR PATSCHEKE immer wieder dazu beigetragen, dass die wesentlichen Aspekte eines Problems und die strategischen Seiten eines Themas ein großes Gewicht erhielten – manchmal auch gegen die vorherrschende Meinung anderer Präsidiumsmitglieder. Oberste Maxime war für ihn die Weiterentwicklung der Fachgesellschaft unter den doch immer schwieriger werdenden Bedingungen.

Die Besonderheiten der Gemeinnützigkeit der Fachgesellschaft und ihre Bewahrung beherrschte er wie kein zweiter, immer darauf achtend, dass die Aktivitäten der Gesellschaft und ihre Geschäfte unangreifbar in jeder Hinsicht sein würden. Im Ringen um Entscheidungen von größerer finanzieller Tragweite hat er die Präsidiumsmitglieder auch immer wieder auf die Überlegungen

hinsichtlich der Zukunftsfähigkeit der Folgen dieser Entscheidungen gebracht. HERR PATSCHEKE war als Schatzmeister stets darauf bedacht, das Geld der Gesellschaft zwar sparsam, aber vor allem zielgerichtet einzusetzen. Wenn er von einem Projekt überzeugt war, hat er es deshalb immer mit den nötigen Mitteln ausgestattet.

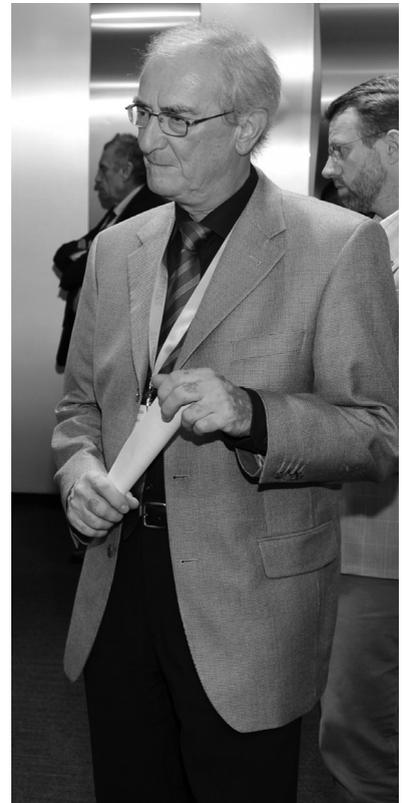
HERR PATSCHEKE sieht nach seinen eigenen Worten die Gesellschaft und ihre Stiftung zum Ende seiner Amtszeit in einer robusten ökonomischen Situation – die Bilanzsumme ist verfünffacht, das freie Vermögen mehr als verzehnfacht und die Forschungsförderung auf ca. 1 Million Euro pro Jahr angehoben – sowie in einer zukunftsweisenden strukturellen Verfassung – alle zentralen Aktivitäten von DGKL und Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik sind in einem neuen Gebäude in Bonn zusammengefasst, ein hauptamtlicher Geschäftsführer für die DGKL und ein hauptamtlicher Vorstand sowie ein Stiftungsrat für die Stiftung sind bestellt.

Vor allem das ökonomische Resultat wäre ohne das Referenzinstitut für Bioanalytik, aber auch ohne HERRN PATSCHEKE undenkbar. In seiner ihm eigenen Bescheidenheit nennt HERR PATSCHEKE in seinem Bericht viele Mitglieder der DGKL und ihrer Vorläufergesellschaften, ohne die das nicht gelungen wäre. Uns aber sei gestattet, auf seine großen Verdienste und seine entscheidenden Anteile an

dieser Entwicklung hinzuweisen und unsere tief empfundene Dankbarkeit auszudrücken.

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

PROF. K. LACKNER, Mainz
Präsident



Prof. H. Patscheke

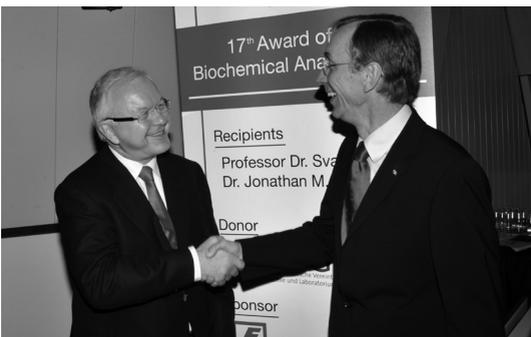
Rückblick 2011

Liebe Mitglieder der DGKL,

wie nicht anders zu erwarten, wurde die Arbeit der Geschäftsstelle in der ersten Hälfte dieses Jahres maßgeblich durch die Vorbereitungen und erfolgreiche Durchführung der IFCC WorldLab/EFCC EuroMedLab und der DGKL-Jahrestagung sowie der Verleihung des Preises „Biochemische Analytik“ in Berlin bestimmt.



Prof. K. Lackner Preisträger Dr. J. Rothberg



Prof. J. Thiery Preisträger Prof. S. Pääbo

Zeitgleich dazu fanden Anfang des Jahres die Vorbereitungen und schließlich der Umzug der DGKL-Geschäftsstelle und des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB) in die neuen Räumlichkeiten in Bonn statt. Beides parallel und ohne Unterbrechung des laufenden Geschäfts zu realisieren wäre ohne den enormen Einsatz aller Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter nicht möglich gewesen. Ihnen sei dafür an dieser Stelle nochmals herzlich gedankt.

ÖFFENTLICHKEITSARBEIT DER FACHGESELLSCHAFT

In den Vorworten des Präsidenten, PROF. LACKNER, und des Vizepräsidenten, PROF. THIERY, in Heft 1 dieses Jahres haben beide auf die Wichtigkeit hingewiesen, die in der Außendarstellung beziehungsweise der öffentlichen Wahrnehmung der DGKL liegt. Effektive Kommunikation seitens der DGKL und öffentliche Wahrnehmung der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin durch Patienten, Entscheider im Gesundheitswesen, Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen und Politiker ist für den Erhalt und die Weiterentwicklung des Faches essentiell.

Im Laufe dieses Jahres sind deshalb die Pressearbeit deutlich intensiviert und zahlreiche Gespräche mit Politikern, unter anderem mit DR. CAROLA REIMANN, der Vorsitzenden des



Jürgen Draxler im Interview mit Dr. C. Reimann

Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages, und mit DR. RUDOLF HENKE, dem Vorsitzenden des Marburger Bundes und Vorstandsmitglied der Bundesärztekammer, geführt worden.

Daneben hat die DGKL gemeinsam mit dem Verband der Diagnostica Industrie (VDGI) im Vorfeld der IFCC WorldLab einen parlamentarischen Abend und eine Pressekonferenz sowie parallel zur Tagung an vier Abenden in der Berliner Urania eine Vortragsreihe für interessierte Bürger veranstaltet, die alle auf reges Interesse stießen.

Die Herausforderungen werden also nicht weniger. Und das Interesse an der Labordiagnostik ist durchaus vorhanden. Allerdings muss die Fachgesellschaft regelmäßiger auftreten, an immer mehr Stellen aktiv werden und Inhalte breiter vermitteln als bisher.

Die DGKL wird aber nur dann erfolgreich sein, wenn auch ihre Mitglieder – im eigenen Interesse – aktiv werden. Erste Schritte in

die richtige Richtung waren in diesem Jahr die Neugründungen der AG „Öffentlichkeitsarbeit“ und der Sektion „Labormanagement“. Beide werden dem Präsidium zukünftig beratend und unterstützend zur Seite stehen.

PROJEKTE, AUFGABEN UND ZIELE

Das „neue“ Präsidium, bestehend aus PROF. THIERY (Präsident), PROF. NEUMAIER (Vizepräsident), PROF. DEMANT (Schatzmeister), PROF. KOHSE (Schriftführer) sowie den weiteren Präsidiumsmitgliedern, PROF. AUFENANGER und PROF. LICHTINGHAGEN, ist in den kommenden Jahren mehr denn je auf aktive Unterstützung aus den Reihen der Mitglieder angewiesen.

Denn zu den „alten“, aber dennoch brandaktuellen Themen, wie Gewinnung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses, Mitarbeit in den Gremien der BÄK oder der IFCC und vor allem dem Erhalt von Lehrstühlen, werden noch unterschiedlichste neue Themen hinzukommen. Als Beispiele seien die verstärkte Lobbyarbeit, die Schaffung neuer Perspektiven für Naturwissenschaftler in der klinischen Forschung und Diagnostik oder die Mitarbeit in den Gremien der Deutschen Akkreditierungsstelle (DAkKS) genannt.

Letzteres wird bereits aktiv verfolgt. Gemeinsam mit der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) und dem Verband der Chemischen Industrie (VCI) betreibt die DGKL ein engmaschiges kritisches Monitoring der Arbeit der DAkKS. Außerdem wird versucht,

durch strategische Besetzungen der wichtigen Gremien, wie Fachbeiräte und Aufsichtsrat, die Ausrichtung der DAkKS maßgeblich mitzubestimmen.

Beim Stichwort „strategische Besetzungen“ kommen einem unweigerlich wieder die bereits oben genannten Themen Nachwuchsgewinnung und (Wieder-) Besetzungen von Lehrstühlen und leitenden Positionen in den Sinn. Beides steht in unmittelbarem Zusammenhang und kann meines Erachtens nur im Schulterschluss mit den Berufsverbänden BDL und BNLD erfolgreich umgesetzt werden.

Auf Initiative von PROF. GURR und in Absprache mit dem Präsidium der DGKL sollte im September dieses Jahres eine Konferenz in Bremen stattfinden und sich genau diesem Thema widmen. Ziel der Konferenz war die Entwicklung von Strategien zur Nachwuchsrekrutierung und Nachwuchsförderung sowie die Verbesserung der Weiterbildungen selbst.

HERRN GURR wurde von allen Seiten bescheinigt, wie wichtig diese Veranstaltung sei und dass man sich dringend dieses zentralen Themas annehmen müsse. Doch bei diesen Lippenbekenntnissen ist es geblieben, so dass die Veranstaltung aufgrund mangelnden Interesses und ausgebliebener Anmeldungen leider wieder abgesagt werden musste!

Nichtsdestoweniger sind aber auch die jungen Labormediziner/innen und Naturwissenschaftler/innen selbst gefordert,

Perspektiven zu entwickeln und die Gestaltung ihrer beruflichen Zukunft in die Hand zu nehmen.

Es darf nicht so sein, dass man darauf wartet und vertraut, dass es die Altvorderen schon richten werden. Eine Anregung wäre beispielsweise die Einrichtung von Doktoranden- oder Habilitantengruppen, die sich unter anderem in Konferenzen auf den DGKL-Jahrestagungen austauschen, Förderprogramme mitentwickeln und wertvolle Kontakte knüpfen und vertiefen könnten.

INTERNE ALLIANZ UND STRATEGISCHE PARTNERSCHAFTEN

Wenn die Labormedizin als – wie PROF. THIERY sie bezeichnet hat – „Zukunftsgebiet der Medizin“ Bestand haben will, muss der Wille, gemeinsam voranzuschreiten, erkennbar sein. Das „Vereinte“ im Namen der DGKL muss zum Motto werden. Allerdings sind dafür Partikularinteressen auszublenden und traditionelle Zwistigkeiten hintanzustellen.

Gemeinsame Ziele für alle in der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin Tätigen müssen neu definiert und anschließend stringent verfolgt werden. Zwingende Voraussetzung dafür ist auch, dass ein gewisses Engagement aus der Labormedizin, sprich aus dem Kreis der DGKL-Mitglieder, selbst hervorgeht.

An einigen Stellen würde es zudem Sinn machen, die Fachgesellschaften benachbarter

labordiagnostischer Disziplinen (wie Pathologen, Mikrobiologen oder Virologen) ins Boot zu holen, um eine Erhöhung der „Schlagkraft“ und der Wahrnehmung der Labordiagnostik als Ganzes zu erreichen.

Der Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie (BÄMI) hat es auf der Ebene der Berufsverbände Mitte des Jahres mit dem Beitritt zur Arbeitsgemeinschaft Ärztlicher Methodenfächer (AGMF), die von den Berufsverbänden der Fachgebiete Radiologie, Pathologie, Nuklearmedizin und Laboratoriumsmedizin getragen wird, vorgemacht.

AUSBLICK

Insgesamt ist die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik – nicht zuletzt aufgrund ihrer soliden finanziellen Ausstattung – gut aufgestellt, um die bevorstehenden und durchaus breit gefächerten Aufgaben und Herausforderungen zu meistern. Aber Geld allein reicht nicht aus. Die Fachgesellschaft lebt vom Mitwirken ihrer Mitglieder!

Daher möchte ich – auch im Namen des Präsidiums – alle Mitglieder ermuntern, sich mit neuen Ideen einzubringen und sich durch Mitarbeit in Gremien, AGs und Sektionen oder durch Unterstützung der Öffentlichkeitsarbeit (zum Beispiel durch Repräsentation der DGKL auf regionalen Gesundheitsveranstaltungen oder „Tagen der offenen Tür“) auch im kommenden Jahr wieder aktiv an der

Arbeit der DGKL zu beteiligen. Je präsenter die DGKL ist, desto mehr kann sie für das Fach Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin durchsetzen und erreichen.

Ich persönlich danke den scheidenden Präsidiumsmitgliedern für die gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit in den vergangenen Jahren und freue mich auf das „neue“ Präsidium, das sicher mit frischem Elan spannende Projekte anstoßen und die bisherige, sehr effiziente und kooperative Präsidiumsarbeit in ähnlicher Weise fortsetzen wird.

DR. JENS KLABUNDE

Geschäftsführer DGKL

LABS ARE VITAL™

Die Initiative nimmt Fahrt auf

Derzeit werden die Aktionspläne für 2012 entwickelt. Labs Are Vital™ kann dafür nun auch auf den neu gewonnenen Partner dvta, den Deutschen Verband Technischer Assistentinnen/ Assistenten in der Medizin e.V. bauen, der seit Oktober 2011 aktives Mitglied ist. Auf der operativen Ebene ist seit Mitte des Jahres die Arbeitsgruppe „Öffentlichkeitsarbeit“ der DGKL eingebunden, deren Vorsitzender, Herr Prof. LICHTINGHAGEN, bereits an den letzten Treffen des Labs Are Vital Executiv Komitees teilgenommen hat.

Trotz aller Initiativen und Anstrengungen im vergangenen Jahr, wie der Teilnahme am IFCC WorldLab Kongress in Berlin und der Verleihung des gemeinsamen Förderpreises von EFCC und Lab Are Vital, bleibt noch viel zu tun, um die Leistung des medizinischen Labors und der dort tätigen Spezialisten einer breiteren Öffentlichkeit bekannt zu machen.

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

Das möchte die von Abbott unterstützte Initiative Labs Are Vital zusammen mit ihren nationalen Partnern, der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL), der Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik e.V. (BNLD) und dem Deutschen Verband Technischer Assistentinnen/ Assistenten in der Medizin e.V. (dvta) sowie den internationalen Partnern IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), EFCC (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) und WASPaLM (World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine) ändern.

Für 2012 wird Labs Are Vital deshalb seinen Schwerpunkt vermehrt auf die Kommunikation mit Multiplikatoren und Mittlern zwischen Labor und Öffentlichkeit richten. Ein weiteres Ziel ist die Gewinnung neuer Unterstützer, um die Breitenwirkung der Initiative zu stärken. Gemeinsam machen wir uns stark, den Stellenwert des Labors zu verdeutlichen und den Menschen im medizinischen Labor ein Gesicht zu geben. Wir wollen den unverzichtbaren und häufig lebenswichtigen Beitrag der Labordiagnostik für das Gesundheitswesen deutlich und öffentlich machen.

Neues über die Aktionen von Labs Are Vital erfahren Sie auf der deutschsprachigen Internetseite www.LabsAreVital.de. Das Portal wird von den Partnern mit Beiträgen gefüllt und bietet neben interessanten Fachberichten über die Labortätigkeit auch die Möglichkeit sich aktiv zu engagieren. Denn je mehr Menschen Labs Are Vital unterstützen, desto größer werden der Erfolg der Initiative und die Sichtbarkeit des Labors.

VERFASSER:

DR. KARL-HEINZ PICK
Abbott GmbH & Co.KG
Max-Plank-Ring 2
65205 Wiesbaden
Tel: 06122 58 17 44
e-Mail: karl.heinz.pick@abbott.com

HARALD MAIER
dvta
Schäferstr. 11
84518 Garching
Tel: 08634 77 60
e-Mail: harald.maier@dvta.de



Dr. K-H. Pick (Abbott)

Harald Maier (dvta)

Aktuelles aus dem Referenzinstitut für Bioanalytik in Bonn

NEUE RINGVERSUCHE 2012

SPERMATOLOGIE / EJAKULATUNTERSUCHUNGEN

Das RfB bietet in enger Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Andrologie und deren Qualitätskontrollorganisation QuaDe-Ga Ringversuche auf dem Gebiet der SpermatoLOGIE an.

Untersuchungsmaterial

- Fixierte Ejakulatproben und CD-ROM

Angebotener Analyt

Bestimmung der Konzentration und der Analyse der morphologischen Normalformen. Zusätzlich ist die Bestimmung der Motilität möglich.

URINSEDIMENT

Angebotene Analyte

- Erythrozytenzahl
- Leukozytenzahl
- Qualitative und quantitative Bestimmungen

Die morphologische Beurteilung von Zellen ist geplant.



AKTUELLES

2011 hat die Bundesärztekammer zwei weitere, spezielle Teile der Richtlinie zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen verabschiedet:

1. Ejakulatuntersuchungen, Deutsches Ärzteblatt 108, 1-2, 10. Januar 2011
2. Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen, Deutsches Ärzteblatt 108, 30, 29. Juli 2011

Damit verbunden sind auch weitere Verpflichtungen zur regelmäßigen Teilnahme an Ringversuchen.

Die Richtlinie mit den gesamten Ergänzungen finden Sie auch im Internet auf unserer Homepage (www.dgkl-rfb.de).

MITARBEITER IM RFB

Zum 01.04.2011 hat das RfB Frau MANUELA LÜTZ-LÖHR eingestellt, deren Tätigkeitsbereich schwerpunktmäßig an der Schnittstelle zwischen IT-Abteilung und Versandabteilung liegt. Einerseits übernimmt FRAU LÜTZ-LÖHR, die sowohl die Qualifikation zur medizinischen Fachangestellten als auch zur Kauffrau für Bürokommunikation innehat, damit einen Teil der Aufgaben von Frau UTE KRUPKE, die zum 30.6.2011 nach gut 35-jähriger Tätigkeit als EDV-Fachkraft in den verdienten Ruhestand gegangen ist. Auf der anderen Seite wird sich FRAU LÜTZ-LÖHR dann auch der zeitnahen Aktualisierung unserer Webinhalte widmen.



VERFASSER:

DR. R. KRUSE

DR. W.-J. GEILENKEUSER

Referenzinstitut für Bioanalytik

Friesdorferstr. 153

53175 Bonn

Arbeitsgruppenbericht POCT

Neue präanalytische Anforderungen bei der Diabetesdiagnostik: Diagnostik des Gestationsdiabetes gemäß eines neuen Leitlinien-Standards für die präanalytische Glykolysehemmung oder mit POCT-Glukose-Messverfahren

THEODOR KOSCHINSKY und PETER B. LUPPA

Für den Gestationsdiabetes mellitus (GDM, ICD-10: 024.4G) ist eine neue, interdisziplinäre, fachgesellschaftsübergreifende, evidenzbasierte S3-Leitlinie (AWMF-Leitlinie 057/008) im August 2011 veröffentlicht worden [1]. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) geben dabei Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des GDM. Damit sind diesbezügliche DDG-Empfehlungen von 2001 ersetzt worden und nicht mehr gültig.

Im diagnostischen Teil dieser Leitlinie wird ausführlich auf präanalytische Fehlermöglichkeiten bei Entnahme und Versand von venösen Vollblutproben eingegangen (Kapitel 5.5). Diese sind insbesondere in Deutschland von großer Relevanz, da hier die alleinige Glykolyse-Hemmung mit NaF überwiegend praktiziert wird. NaF allein führt erst nach 4 Stunden zu einer vollständigen Glykolysehemmung. Das kann bei einer Laboreinsendung zu einem Abfall der Blutglukose (BG)-Konzentration innerhalb der ersten Stunde

nach Entnahme im Mittel bereits um 6% und nach 4 Stunden im Mittel um 7% vom Ausgangswert führen und damit den Anteil falsch-negativer Ergebnisse erhöhen.

Dieser seit vielen Jahren bekannte und labormedizinisch unbefriedigende Sachverhalt hat international zur Erprobung anderer Möglichkeiten einer sofortigen, vollständigen und nachhaltigen Glykolysehemmung im Vollblut geführt. Zur Zeit am besten zu beurteilen ist ein Gemisch aus NaF und einem Zitratpuffer, das kommerziell mit entsprechenden Abnahmesystemen (ergänzt mit EDTA als Antikoagulant) erhältlich ist und eine verlässliche Ansäuerung der entnommenen Blutprobe bei korrekter Entnahmetechnik ermöglicht: der BG-Abfall beträgt nur 0,3% nach 2 Stunden und 1,2% nach 24 Stunden [2]. Ein solches Entnahmesystem ist zur Diabetesdiagnostik in Finnland seit 1996, in Dänemark seit 2003, in Polen seit 2005 und in Schweden seit 2007 im flächendeckenden Einsatz. Seit 2011 ist dieses Abnahmesystem auch in den entsprechenden gemeinsamen Empfehlungen der

American Association for Clinical Chemistry (AACC) und der American Diabetes Association (ADA) enthalten [3].

Diesbezüglich gibt die o.g. GDM-Leitlinie daher folgende Empfehlungen: "Bei Versand von venösen Vollblutproben in ein andernorts befindliches Zentrallabor soll die Glykolyse bis zur Messung im Labor – unter Vermeidung der dargestellten Fehler – minimiert werden. Zum Versand venöser Vollblutproben ohne signifikante Glykolyse ist nach bisher publizierten Ergebnissen das System "VenoSafe® Glycemia/Terumo geeignet, bei anschließender Glukosemessung im Labor innerhalb von 24 Stunden."

Das Blutentnahmesystem VenoSafe® Glycemia ist in Deutschland als Vakuumröhrchen für ein Blutvolumen von 2 oder 3 ml zugelassen und bereits im Einsatz. Es wird von Terumo Deutschland GmbH in 65760 Eschborn zusammen mit deren Vertriebspartner, der Firma MEDITA, angeboten. Bisher gibt es dazu kein alternatives Angebot von einer anderen Firma, obwohl die Patentschutzzeit dafür abgelaufen ist.

Nach Auskunft der Firma Sarstedt ist eine Eigenentwicklung nach dem o.g. Wirkprinzip in der Erprobungsphase und wird voraussichtlich im Laufe des nächsten Jahres als Alternative angeboten werden. Beckton & Dickinson Diagnostics und Greiner Bio-One machen derzeit noch keine Angaben.

Bei der Umsetzung der Empfehlungen des diagnostischen Teils der neuen GDM-Leitlinie sind für die mit den Gynäkologen kooperierenden Laborärzte Probleme aufgetaucht, die offensichtlich auf Unkenntnis der neuartigen Glykolyse-Hemmung beruhen und die Leitlinien-gerechte Diagnostik behindern können.

Alternativ ist gemäß der GDM-Leitlinie zwar der Versand von Plasma optimal, das innerhalb von 15 Minuten nach der Blutentnahme durch gekühltes Zentrifugieren und Abpipettieren gewonnen wird. Dieses Vorgehen scheint aber derzeit im Praxisalltag nicht praktikabel zu sein. Daher wird außerdem empfohlen: „Aus praktischen Erwägungen soll Glukose aus venös abgenommenen Vollblutproben sofort patientenseitig gemessen und mit dem Faktor 1,11 in Plasmaäquivalente umgerechnet oder ein entsprechend plasmakalibriertes Gerät verwendet werden (Entnahmegefäße in diesem Fall nur mit Gerinnungshemmer und ohne Glykolysehemmer versetzt).“ Auch so kann das Problem der Glykolyse-bedingten Messfehler weitestgehend vermieden werden.

Damit wird erstmals für die Primärdiagnostik einer Diabetesform auch der Einsatz von POCT-Glukose-Messsystemen als konkurrierendes Verfahren zur klassischen Labordiagnostik sanktioniert. De facto sind für die Messqualität die gleichen Bedingungen wie für Labor-Glukose-Messsysteme (Kapitel

5.4) einzuhalten: „BG-Messungen zur Diagnostik des GDM sollen die Anforderungen an die Messqualität nach RiliBÄK erfüllen. Bei Anwendung von Unit-Use-Reagenzien und dazugehöriger Messsysteme im Bereich des niedergelassenen Arztes soll zusätzlich die externe Qualitätssicherung nach RiliBÄK-Regeln, ggf. unter Verwendung von Kontrollproben mit methodenspezifischen Zielwerten, durchgeführt werden.“

Die Arbeitsgemeinschaft POCT innerhalb der DGKL appelliert daher an alle Kolleginnen und Kollegen, sich an den geschilderten Leitlinienempfehlungen zu orientieren, um unsere labormedizinische Kompetenz nicht nur im analytischen, sondern auch im präanalytisch-logistischen Bereich bei der fachübergreifenden Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Gynäkologen unter Beweis zu stellen.

VERFASSER:

PROF. DR. THEODOR KOSCHINSKY
Diabetologe DDG
Heilmannstr. 25
D-81479 München
Email: tkoschinsky@t-online.de

PROF. DR. PETER B. LUPPA
Institut für Klinische
Chemie und Pathobiochemie
Klinikum rechts der Isar
der TU München
Ismaninger Str. 22
D-81675 München
Email: luppa@klinchem.med.tum.de

REFERENZEN:

1. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C et al.: Gestationsdiabetes mellitus (GDM) Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der DDG und der DGGG. Diabetologie Stoffw 2011; 6: 290-328
2. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil T et al.: Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. Clin Chem 2009; 55: 1019-1021
3. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL et al.: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2011; 57: e1-e47

Sektionsbericht

Gründung der Sektion „Labormanagement“ der DGKL

DR. M. ORTH, Stuttgart

Bei nahezu jedem Patienten im Krankenhaus werden durch Laboruntersuchungen sehr wichtige medizinische Entscheidungen gefällt. Dank einem Team aus Ärzten, Naturwissenschaftlern und MTAs und einer ausgefeilten Organisation werden die notwendigen Untersuchungen in hoher Qualität und oft sogar rund um die Uhr erbracht. Obwohl die Labordiagnostik extrem effizient ist (so liegt der Anteil für die Diagnostik im ambulanten und im stationären Bereich in Deutschland nur zwischen 3 und 5% der Gesamtkosten), so werden Laboruntersuchungen oft nur als Kostenfaktor angesehen.

Mit der am 10.10.2011 neugegründeten Sektion „Labormanagement“ der DGKL sollen die bisherigen Aktivitäten der wissenschaftlichen Gesellschaft stärker aufeinander abgestimmt werden. Die Schwerpunkte der Sektion liegen dabei auf der Nachwuchssicherung und in der Fort- und Weiterbildung (z.B. durch Kongresse und Bücher und dem Erstellen von diagnostischen Leitlinien für eine symptomorientierte rationale Diagnostik). Weiter sollen auch gesundheitsökonomische Aspekte intensiv bearbeitet werden wie durch Strukturanalysen der derzeitigen labormedizinischen Versorgung an Krankenhäusern und Universitätskliniken und durch

(gesundheitsökonomische) Outcomestudien. Dabei soll in wissenschaftlichen Untersuchungen unter Einbindung von Krankenhauslaboren und niedergelassenen Laboren vor allem der medizinische und ökonomische Nutzen der in vitro Analytik erarbeitet werden. Weiter ist vorgesehen, dem wissenschaftlichen Nachwuchs in der Laboratoriumsmedizin und Klinischen Chemie Weiterbildungsangebote zur Workflowoptimierung und in der Gesundheitsökonomie durch eine Akademie anzubieten.

Die in der Sektion Labormanagement eingeschlossenen Arbeitsgemeinschaften Diagnostische Pfade, POCT, Labormanagement, Multimediale Lehre, Öffentlichkeitsarbeit und extraanalytische Qualitätssicherung werden auch künftig ihre spezifischen Aufgabengebiete weiter bearbeiten.

VERFASSER:

PRIV.-DOZ. DR.MED. MATTHIAS ORTH
Institut für Laboratoriumsmedizin
Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH
Marienhospital Stuttgart
Postfach 103163
70027 Stuttgart
Tel./mobil (0711) 6489-2760
e-Mail: matthiasorth@vinzenz.de

Protokoll der Mitgliederversammlung der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik

vom Donnerstag, den 29. September 2011; von 18:00-19:00 Uhr

anwesend: Prof. Dr. Nicolas von Ahsen; Prof. Dr. Sybille Bergmann; Dr. Martin Bidlingmaier; Dr. Hans-Viktor Bihlmaier; Dr. Renate Hiefinger-Schindlbeck; Dr. Torsten Hoff; Dr. Thorsten Klemm; Prof. Dr. Jürgen Kratzsch; Prof. Dr. Matthias Nauck; Dr. Frank Holger Perschel; Dr. Anja-Britta Sundermann; Prof. Dr. Henri Wallaschofski

TOP 1:

BERICHT DES LEITERS DER SEKTION:

HERR DR. BIDLINGMAIER berichtet zusammenfassend über die Aktivitäten der Sektion seit dem letzten Treffen im Rahmen der DGKL-Jahrestagung 2010:

- Der Aufbau der Homepage ist abgeschlossen. Die Sektion kann sieben neue Mitglieder hinzugewinnen (Stand 9/2011: 29 Mitglieder).
- Beteiligung am „Diagnostik update 2011“ (Vortrag Wallaschofski)
- Teilnahme an der Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats des RfB der DGKL im März 2011 (Bidlingmaier)
- Beteiligung an der Vorbereitung eines Methodenworkshops im Rahmen des IFCC

Schwerpunkt der Sektionsarbeit im Jahr 2011 war die Aufbereitung des Themas „Dynamische Testverfahren in der Endokrinologie“ und die Vorbereitung des am 30.09.2011 stattfindenden entsprechenden Workshops (Hypophysendiagnostik 1).

Beim geplanten Aufbau eines Verzeichnisses zur Abbildungen von seltenen endokrinologischen Laboranalysen und entsprechenden Einrichtungen mit Expertise gab es relativ wenig Rückmeldungen aus der Sektion. Mit den verfügbaren Daten wird bis Ende 2011 ein entsprechendes Verzeichnis auf der homepage der Sektion online gehen.

TOP 2:

PLANUNG DES NÄCHSTEN WORKSHOPS UND AUFTRETEN IM RAHMEN DER DGKL JAHRESTAGUNG

Insgesamt werden die Kontakte zur DGE als hilfreich und die Zusammenarbeit im Rahmen der Symposien als gelungen geschildert. Ausbaufähig sind z.B. die Kontakte zu den Gesellschaften der Andrologie und Frauenheilkunde. Hier sind Mitglieder Sektion aufgefordert auf persönlicher Ebene eine vertrauensvolle Basis für die zukünftige Zusammenarbeit zu etablieren. Die begonnene systematische Aufarbeitung der

dynamischen Testverfahren der Hypophyse soll mit einem weiteren Workshop (Hypophysendiagnostik 2) zur gonadotropen und zur laktotropen Achse sowie zum Hypophysenhinterlappen abgeschlossen werden. Insbesondere sollen hier Reproduktionsmediziner und Neurochirurgen Berücksichtigung finden. Als mögliche Termine werden der 19/20. April bzw. der 26/27. April 2012 ins Auge gefasst. Es wird darauf hingewiesen, dass der Termin zeitnah mit der AG LC-MS/MS abgestimmt werden muß, um eine Überschneidung mit deren Veranstaltungen zu vermeiden. Als Tagungsort wird Leipzig festgelegt. Die lokale Organisation übernimmt DR. THORSTEN KLEMM mit Unterstützung von PROF. DR. JÜRGEN KRATZSCH.

Die anwesenden Mitglieder begrüßen den Vorschlag, auf der Jahrestagung der DGKL 2012 ein Symposium zu dynamischen Testverfahren in der Endokrinologie zu veranstalten. Wie schon bei dem erfolgreichen Symposium zur Schilddrüsendiagnostik bei der Jahrestagung der DGKL 2010 sollen dabei die aus den Workshops der Sektion resultierenden Ergebnisse einem größeren Publikum vorgestellt werden. Eine zusammenfassende Publikation von Empfehlungen der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik zu dynamischen Testverfahren soll sich anschließen. Damit hätte die „AG Dynamische Testverfahren“ der Sektion ihre Aufgabe erfüllt.

Zudem wird beschlossen, dass der Vorstand der Sektion mit der AG LC-MS/MS in

der Laboratoriumsmedizin Kontakt aufnimmt um eine gemeinsame Veranstaltung zu Hormonbestimmungsmethoden („Pro- Con“) im Rahmen der nächsten DGKL Jahrestagung vorzuschlagen.

TOP 3:

ORGANISATORISCHES / NEUWAHL DER LEITUNG DER SEKTION ENDOKRINOLOGISCHE LABORATORIUMSDIAGNOSTIK

Die aktuelle Leitung (DR. MARTIN BIDLINGMAIER, PROF. DR. JÜRGEN KRATZSCH, PROF. DR. HENRI WALLASCHOFSKI) wurde vor zwei Jahren gewählt. Es müssen deshalb im Verlauf des Jahres 2011 Neuwahlen durchgeführt werden. Die anwesenden Mitglieder der Sektion plädieren für eine Briefwahl. Der Vorstand wird beauftragt, die Mitglieder zu bitten, innerhalb von zwei Wochen per email weitere Vorschläge für Vorstandsmitglieder an Herr Dr. Martin Bidlingmaier zu senden. Danach sollen Stimmzettel per email verschickt werden, die anonym an die Geschäftsstelle der DGKL zur Auszählung geschickt werden können.

Die nächste Veranstaltung der Sektion ist der o.g. workshop im April 2012 in Leipzig. Im Rahmen dieses Workshops soll auch wieder eine Mitgliederversammlung stattfinden.

PROTOKOLLFÜHRER:

PROF. DR. HENRI WALLASCHOFSKI

Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsdiagnostik
Ferdinand-Sauerbruch-Str.
17475 Greifswald

Forschungsbericht

„Rolle des Adrenomedullins und seines Rezeptors (CLR/RAMP2) bei der Erkrankung des Asthmas“

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL

DR. STEFANIE HAGNER-BENES, Marburg

EINLEITUNG

Allergisches Asthma ist eine chronische inflammatorische Erkrankung der Atemwege, welche durch eosinophile Inflammation, Th2-basierte Zytokin-Produktion und Atemwegshyperreaktivität charakterisiert ist. Eine Dysregulation der Interaktionen zwischen Atemwegsepithel und mukosalem Immunsystem wird als pathophysiologischer Schlüsselfaktor des Asthmas betrachtet, der mit einem Zusammenbruch der epithelialen tight junctions, einer erhöhten Permeabilität, einer beeinträchtigten angeborenen Immunität, einer reduzierten lokalen antioxidativen Protektion und einem defekten epithelialen Reparaturmechanismus einhergeht (1-5).

Adrenomedullin (AM) ist ein aus 50/52 AS (Maus/Mensch) (6) bestehendes Peptid, welches in bronchio-alveolar Epithelzellen, Alveolarmakrophagen, Endothel und glatten Muskelzellen exprimiert wird (7-9). Es gibt zunehmende Hinweise, dass das AM/CLR-System während einer Gewebeeinfektion oder Verletzung aktiviert ist, um inflammatorische und Gewebsreparaturprozesse zu modulieren

und so ein Zusammenbrechen der Gewebs-homeostase sowie die Entwicklung einer chronischen Entzündung zu verhindern (10, 11). Viele Oberflächenepithelien (wie z.B. bronchiale Magen - Epithelzellen und orale Hautkeratinozyten) exprimieren AM. So konnte z.B. gezeigt werden, dass humane gastrische Epithelzellen, nach Gabe verschiedener nicht-invasiver Bakterienstämme eine erhöhte AM-Expression und -Sekretion aufzeigten (12). Ähnliche Beobachtungen wurden gemacht, wenn die gastrischen Epithelzellen mit pro-inflammatorischen Zytokinen wie, IL-1 α , TNF- α , IL-6 oder LPS versetzt wurden. Auch in einem in vivo-Tierinfektionsmodell (Sepsis) konnte eine erhöhte AM-Gen und Peptid-Expression beobachtet werden. Diese Daten weisen auf eine starke Assoziation zwischen Epithel- Infektion, Entzündung und AM- Expression hin (13, 14).

AM übt seine biologische Funktion über sogenannte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, den ‚Calcitonin-like Receptors‘ (CLRs) aus. Der CLR zeichnet sich durch die Besonderheit aus, dass seine Affinität zu Adrenomedullin

die Assoziation mit einem Receptor-activity-modifying protein (RAMP), nämlich RAMP2 und/oder RAMP3, voraussetzt (15). In Verbindung mit RAMP1 entwickelt der CLR eine Spezifität für das Calcitonin-gene-related-Peptide (CGRP), ein dem AM strukturell verwandten Peptid. Die AM-Aktivierung über diesen Rezeptor kann kompetitiv durch den Inhibitor AM₂₂₋₅₂ antagonisiert werden.

HYPOTHESE

Die anti-inflammatorischen Eigenschaften des AMs sind gut beschrieben. Auch die Expression des Peptids und seines Receptor-systems in der Lunge sind bekannt. Dennoch gibt es wenig Informationen bezüglich seiner Rolle in der Atemwegsentzündung. Ziel dieser Studie war es deshalb, die Hypothese einer möglichen Einschränkung des AMs in den Atemwegen unter pathologischen Entzündungsbedingungen, wie z.B. beim Asthma bronchiale, zu untersuchen.

ERGEBNISSE

(1) Die Expression des AMs ist im humanen asthmatischen Atemwegsepithel erniedrigt

Zunächst wurden RNS-Proben zur Quantifizierung der AM-Expression aus Atemwegsepithel von nicht-atopischen gesunden und atopischen asthmatischen Kindern gewonnen. Interessanterweise konnten wir, wie in Abb.1 dargestellt, eine signifikant erniedrigte AM Expression in asthmatischen Kindern im Vergleich zu nicht-atopischen-gesunden Kindern aufzeigen.

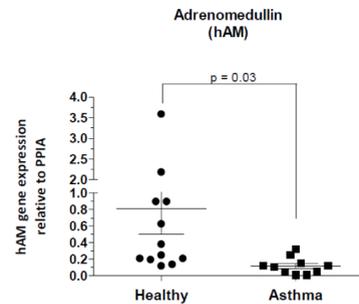


Abb.1: Bestimmung der AM Gen Expression mittels QPCR aus extrahierter Gesamt-RNS von gesunden - (Healthy) und atopischen asthmatischen Atemwegsepithelzellen (Asthma).

(2) Adrenomedullin mRNS und Peptid-Level sind in der Allergen-induzierten Atemwegsentzündung reduziert.

Um die mögliche Ursache dieser verminderten AM-Expression im Atemwegsepithel von Asthmapatienten herauszufinden, haben wir unsere weiteren Untersuchungen auf das Maus-Modell der allergischen Atemwegsentzündung erweitert. Dafür haben wir unser gut-etabliertes, adjuvant-freies Maus-Modell der Ovalbumin-induzierten Atemwegsentzündung verwendet. Hier konnten wir zunächst eine signifikante Reduktion der AM-Expression in der Lunge von „Asthmatieren“ im Vergleich zu „Kontrolltieren“ 48 h nach letzter Ovalbumin-Provokation nachweisen. Eine Herunterregulation der AM-Biosynthese wurde weiter durch eine erniedrigte AM-Expression in der BAL und im Plasma bestätigt. Weitere Untersuchungen bezüglich der Kinetik der

Allergen-erniedrigten AM-Expression konnten zeigen, dass die Expression des AMs am Tag 1 und 2 nach letzter Allergenprovokation am niedrigsten war und dann bis Tag 20 langsam zum basalen Level zurückkehrte.

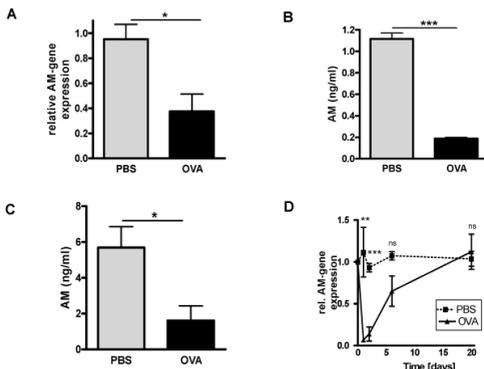


Abb.2: (A) AM-mRNS-Level in Lunge (QPCR); AM Protein-Level in BAL (B) und (Plasma) (C) (AM-EIA) von Kontrolltieren (PBS) und „Asthmatikern“ (OVA) 48h nach letzter Allergenprovokation; (D) Kinetik der AM mRNS Expression in Lunge (QPCR)

(3) Die Allergen-induzierte Reduktion in der Atemwegsexpression ist auf Epithel- und Endothelzellen beschränkt, während in inflammatorischen Alveolarmakrophagen die Expression unverändert ist.

Um herauszufinden, welcher Zelltyp für die reduzierte AM-Expression verantwortlich ist, wurde die AM-mRNS-Expression in isolierten bronchialen-Epithelzellen, Typ II Pneumozyten, Endothelzellen und Alveolarmakrophagen mittels QPCR bestimmt. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der

AM-Expression in strukturellen Zellen der Atemwege, nämlich den Epithelzellen (Abb. 3A, B, E) und Endothelzellen (Abb. 3C), aber nicht in den Aveolarmakrophagen (Abb. 3D). Dieses Ergebnis wurde auch durch eine weitere angewandte Methode („Laser assisted micro-dissection“) bestätigt (Fig. 3E + F).

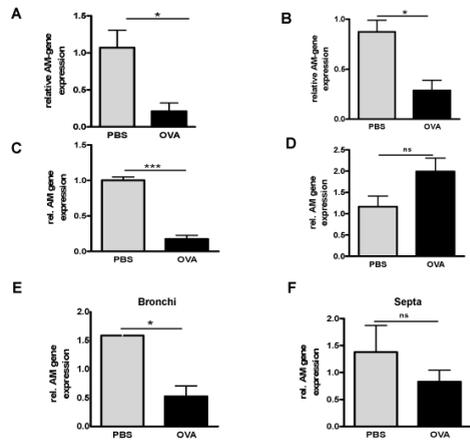


Abb.3: AM mRNS-Level sind reduziert in Atemwegsepithelzellen (A tracheal; B Typ II Pneumozyten) und Endothelzellen (C) aber nicht Alveolarmakrophagen (D) von „Asthmatikern“ (OVA) im Vergleich zu Kontrolltieren. (E, F) AM-mRNS-Level von Bronchien und Septen (Laser assisted microdissection).

(4) Die Allergen-induzierte Erniedrigung des AM-Expressionslevels konnte außerdem in zwei weiteren Maus-Modellen der Allergen-induzierten Atemwegsentzündung untermauert werden.

Zu analysieren, ob diese erniedrigte AM-Expression nur ein Phänomen während der akuten Phase der Entzündung darstellt, wurden diese Studien zunächst auf ein chronisches Ovalbumin-Modell erweitert. Wie in

Abb. 4A gezeigt, war die Expression des AMs auch während der chronischen Phase der Allergen-induzierten Atemwegsentzündung erniedrigt. Setzte man das Allergen ab, stieg die Expression des AM-Spiegels bereits nach 4 Wochen wieder an und erreichte nach 8 Wochen nahezu das basale Niveau (Abb. 4A). Außerdem konnte in einem weiteren Modell mit einem klinisch relevanteren Allergen, der Hausstaubmilbe, diese Ergebnisse bestätigt werden (Abb. 4B).

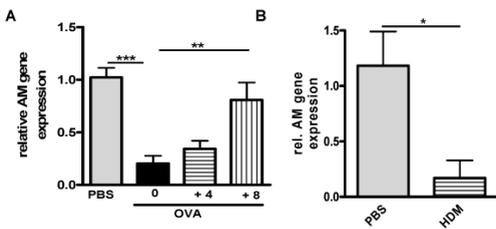


Abb. 4: (A) Chronisches OVA-Modell; (B) HDM-Modell: AM-mRNS-Level in Lunge (QPCR) von Kontrolltieren (PBS) und „Asthmatierern“ (OVA)

(5) Die intranasale Gabe von AM schwächt sowohl die Atemwegshyperreaktivität als auch das Plasma leakage ab, hat aber keine Effekte auf die Entzündungsparameter, wie proinflammatorischen Zellen und Zytokine

Basierend auf unserer Hypothese einer eingeschränkten AM Expression und der Kenntnis, dass AM protektive anti- inflammatorische Effekte ausübt, haben wir als nächstes untersucht, ob eine exogene Gabe von AM (durch Inhalation) die charakteristischen Parameter einer Allergen- induzierten

Entzündung beeinflusst. Die Ergebnisse zeigten, dass das inhalierte AM zu einer signifikanten Abschwächung der Atemwegshyperreaktivität führte (Abb. 5A), jedoch keinen Einfluss auf die Entzündungsparameter, wie den Anstieg von OVA- spezifischen Immunglobulinen (Abb. 5B), der Rekrutierung von Leukozyten (Abb. 5C) oder dem Anstieg von Th2-Zytokinen (IL-5) (Abb. 5D) hatte. Wir analysierten inwieweit die Inhalation von AM einen Einfluss auf die Plasma-Durchlässigkeit (Plasma leakage), einem begleitenden Phänomen der Allergen-induzierten Atemwegsentzündung, hatte. Albumin Messungen (als charakteristische Größe des ‚Plasma leakages‘) der BAL zeigten zunächst in einer Kinetik, dass diese bis 72h nach letzter Allergen Provokation in unserem Modell zu beobachten ist (Abb. 5E). Die Inhalation von AM führte zu einer signifikanten Reduktion

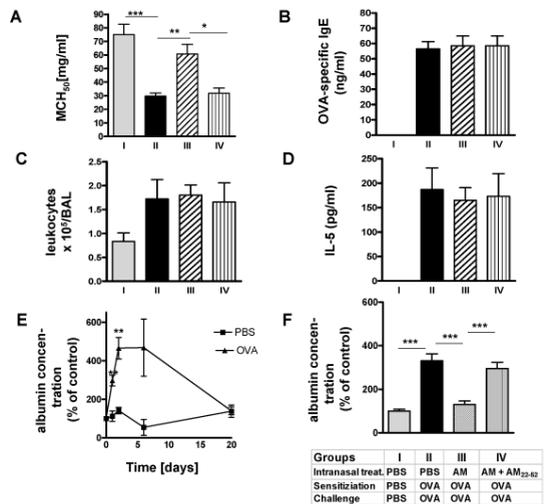


Abb. 5:(A) AHR (Head-out body Plethysmographie); (B) OVA-spezifisches IgE (Serum/ELISA); (C) Anzahl der Leukozyten (BAL/Zytospins); (D) IL-5 (BAL/ELISA); (E) Kinetik Albumin (BAL/ELISA); (F) Reduktion des BAL Albumin - Levels in „Asthma-Tieren“ im Vergleich zu Kontrolltieren

der BAL Albumin-Level (Abb. 5F). In allen Experimenten wurde auch ein AM-Antagonist (AM₂₂₋₅₂) eingesetzt, um die Spezifität AM-Rezeptor-spezifischer Effekte aufzuzeigen.

(6) AM unterstützt die Wundheilung von humanen und murinen Epithelzellen in vitro

Um Erkenntnisse zu bekommen wie AM die Atemwege vor einer Atemwegshyperreaktivität gegenüber Allergenen schützt, untersuchten wir, ob AM möglicherweise die physikalische Integrität des Atemwegsepithels wiederherstellen kann. Hierfür bestätigten wir zunächst sowohl in einer humanen als auch murinen Atemwegsepithelzelllinie (HBE; LA4) die Expression des Rezeptorsystems als auch des AMs selbst (Abb. 6A; 6B). Weiter konnten wir zeigen, dass nach Herstellung einer ‚künstlichen Wunde‘ im Zellrasen, AM signifikant und dosisabhängig die Wunde schließen kann. Der Einsatz des AM-Antagonisten AM₂₂₋₅₂ führte zu keinem Wundverschluss, was auf einen AM-Rezeptor-spezifischen Effekt schließen lässt (Abb. 6C-6E). Da eine Schließung der Wunden (Repair) eine Migration und/oder Proliferation der Epithelzellen beinhaltet, haben wir weiter untersucht, inwieweit AM darauf einen Einfluss ausübt. Wie in Abb. 6 F dargestellt, führte AM zu einem signifikanten Anstieg der Zellmigration. Unterschiedlich getestete AM-Konzentrationen (10^{-11} - 10^{-7} M) hatten jedoch keinen Einfluss auf die Proliferation.

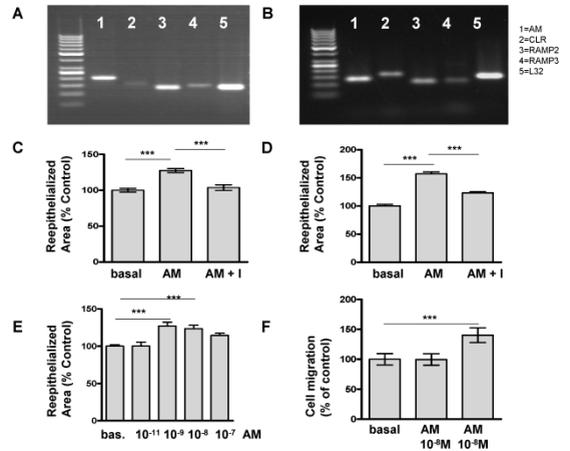


Abb. 6: Nachweis der AM und Rezeptor Expression in (A) HBE- und (B) LA4-Zellen; Beschleunigung der Wundheilung nach AM-Gabe in einem in vitro Wundheilungsassay (C) in HBE- und (D) LA4-Zellen; Dosis-abhängiger Effekt von AM auf die Wundheilung (HBE-Zellen); (F)-Effekt von AM auf die Migration von HBE-Zellen (Transmigrationsassay).

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Herunterregulation von Adrenomedullin in den Atemwegen einer Th2-assoziierten Erkrankung, wie die dem Asthma bronchiale, stellt ein wichtiges pathophysiologisches Ereignis dar. Es repräsentiert den Verlust eines Faktors, welcher während einer Entzündung sehr wichtig für die Erhaltung der Gewebsintegrität ist. Adrenomedullin und sein Rezeptorsystem stellen somit ein mögliches therapeutisches Ziel einer Asthmatherapie dar.

LITERATUR:

1. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic Cells and Epithelial Cells: Linking Innate and Adaptive Immunity in Asthma. *Nat Rev Immunol* 2008;8:193-204.
2. Holgate ST. Has the Time Come to Rethink the Pathogenesis of Asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:48-53.
3. Lloyd CM, Saglani S. Asthma and Allergy: the Emerging Epithelium. *Nat Med* 2010;16:273-274.
4. Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the Interface of Innate and Adaptive Immune Responses. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1279-1284.
5. Swindle EJ, Collins JE, Davies DE. Breakdown in Epithelial Barrier Function in Patients With Asthma: Identification of Novel Therapeutic Approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:23-34.
6. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide. *Endocr Rev* 2000;21:138-167.
7. Cameron VA, Fleming AM. Novel Sites of Adrenomedullin Gene Expression in Mouse and Rat Tissues. *Endocrinology* 1998;139:2253-2264.
8. Martinez A, Miller MJ, Unsworth EJ, Siegfried JM, Cuttitta F. Expression of Adrenomedullin in Normal Human Lung and in Pulmonary Tumors. *Endocrinology* 1995;136:4099-4105.
9. Marutsuka K, Hatakeyama K, Sato Y, Yamashita A, Sumiyoshi A, Asada Y. Immunohistological Localization and Possible Functions of Adrenomedullin. *Hypertens Res* 2003;26 Suppl:S33-S40.
10. Elsasser TH, Kahl S. Adrenomedullin Has Multiple Roles in Disease Stress: Development and Remission of the Inflammatory Response. *Microsc Res Tech* 2002;57:120-129.
11. Miyashita K, Itoh H, Sawada N, Fukunaga Y, Sone M, Yamahara K, Yurugi-Kobayashi T, Park K, Nakao K. Adrenomedullin Provokes Endothelial Akt Activation and Promotes Vascular Regeneration Both in Vitro and in Vivo. *FEBS Lett* 2003;544:86-92.
12. Allaker RP, Kapas S. Adrenomedullin Expression by Gastric Epithelial Cells in Response to Infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:546-551.
13. Dackor R, Caron K. Mice Heterozygous for Adrenomedullin Exhibit a More Extreme Inflammatory Response to Endotoxin-Induced Septic Shock. *Peptides* 2007;28:2164-2170.
14. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Varela N, Robledo G, Delgado M. Urocortin and Adrenomedullin Prevent Lethal Endotoxemia by Down-Regulating the Inflammatory Response. *Am J Pathol* 2006;168:1921-1930.
15. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, Solari R, Lee MG, Foord SM. RAMPs Regulate the Transport and Ligand Specificity of the Calcitonin-Receptor-Like Receptor. *Nature* 1998;393:333-339.

VERFASSENDE:

DR. STEFANIE HAGNER-BENES

Institut für Laboratoriumsdiagnostik und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik

Medizinische Fakultät,

Philipps Universität Marburg

Biomedizinische Forschungszentrum

Hans-Meerwein-Str. 2

35043 Marburg

Forscherguppe: PROF. DR. MED. HARALD RENZ, Institut für Laboratoriumsdiagnostik und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik, Marburg

Dissertationen

Aufbau, Evaluierung und Anwendung sensitiver und spezifischer Methoden zur Bestimmung von Propofol und Propofolchinon in biologischen Flüssigkeiten mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Dissertation aus dem Institut für Klinische Chemie Campus Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Direktor: Prof. Dr. med. M. Seyfarth) und der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck (Dekan: Prof. Dr. med. W. Solbach)

ANDREA SCHEEL, Lübeck

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Studie diente der Entwicklung einer praktikablen, zuverlässigen und empfindlichen HPLC-Methode zur Bestimmung von Propofol (2,6-Diisopropylphenol) und seinem oxidativen Metaboliten Propofolchinon in biologischen Flüssigkeiten.

Propofol konnte mittels Umkehrphasen-Chromatographie mit einem Fluoreszenz-Detektor (Anregung 270 nm / Emission 310 nm) in unter Narkose gewonnenen Vollblut-, Plasma- und Serumproben verschiedener Säuger zuverlässig bestimmt werden. Die eingesetzte Methode, in der Propofol nach Proteinfällung mit Methanol mit einer Retentionszeit von etwa 14 Minuten analysiert wurde, zeichnete sich durch einfache Handhabung und schnelle Durchführbarkeit aus. Das Hypnotikum konnte in einem Messbereich von 10 – 8000 µg/l reproduzierbar und mit

hoher Genauigkeit bestimmt werden. Vergleichende Messungen von Vollblut und Plasma (Mensch, Schwein, Schaf und Ziege) zeigten im Allgemeinen eine gute Präzision (Variationskoeffizienten < 5 %) und weitgehende Übereinstimmung der Konzentrationen, aber auch Spezies- und Subjekt-spezifische Unterschiede. Mittels zahlreicher Plasmaanalysen (Schaf und Schwein) über einen Zeitraum von 1,5 bzw. 4,5 Stunden konnten Änderungen der Narkoseführung anhand gemessener Propofol-Konzentrationen direkt nachvollzogen werden. Im Gegensatz zu den Blutproben konnte in unter Narkose gewonnenem Urin kein signifikantes Propofol-Signal ermittelt werden.

Die Untersuchung von Propofolchinon erfolgte mittels Normalphasen-Chromatographie mit einem UV-Detektor (255 nm) ebenfalls in unter Narkose gewonnenen

Plasma- und Serumproben von Schweinen und Schafen. Die zur Probenvorbereitung durchgeführte Proteinfällung erfolgte mit Methanol, woran sich eine Extraktion mittels n-Hexan anschloss. Mit dieser zeitlich und materiell aufwendigeren Methode konnte Propofolchinon mit einer Retentionszeit von etwa 5 Minuten zwischen 50 – 8000 µg/l mit hinreichend guter Präzision (Variationskoeffizienten < 16 %) reproduzierbar bestimmt werden. Die Plasmakonzentration des Metaboliten zeigte Subjekt-, vor allem aber Spezies-spezifische Unterschiede, mit deutlich höheren Konzentrationen in den Proben der Schafe. Änderungen im Narkoseverlauf konnten auch hier anhand gemessener Konzentrationen nachvollzogen werden. Zudem war es mit der für Propofolchinon optimierten Methode mittels seriell angeordnetem Fluoreszenz-Detektor möglich, die Muttersubstanz Propofol in einer Analyse mit einer Retentionszeit von etwa 8 Minuten zeitlich sicher getrennt bis zu Konzentrationen von etwa 2000 µg/l zuverlässig zu bestimmen.

VERFASSER:

Frau DR. MED. ANDREA SCHEEL
Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-23538 Lübeck
Email: Andrea.Scheel@uk-sh.de

Habilitation

Matrix-Metalloproteinasen-assoziierte Regulationsmechanismen in Leukämiezellen und humanen mesenchymalen Stammzellen

Habilitation (PD Dr. med. habil.) aus der Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (Leiterin: Prof. Dr. Marianne Jochum)

CHRISTIAN RIES, München

ZIELSETZUNG

Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und ihre endogenen Inhibitoren (TIMPs) spielen eine wichtige Rolle in vielen (patho-)physiologischen Prozessen, die u.a. mit Zellmigration und Gewebedestruktion, insbesondere mit dem Abbau der extrazellulären Matrix (EZM) verbunden sind. Von herausragender Bedeutung in diesem Zusammenhang ist die Fähigkeit von MMP-9 und MMP-2, Kollagen Typ IV, den Hauptbestandteil von Basalmembranen, zu degradieren. Der lokale Abbau von EZM-Strukturen stellt eine wesentliche Voraussetzung für Immun-, Stroma- und Stammzellen ebenso wie für Tumorzellen dar, um entsprechende Migrationsbarrieren überwinden zu können.

Die akute myeloische Leukämie gilt als Prototyp einer disseminierten Tumorerkrankung, da die Leukämiezellen unkontrolliert das Knochenmark verlassen und wie die metastasierenden Zellen solider Tumoren periphere Gewebe infiltrieren. Ähnlich wie

Leukämiezellen werden auch humane mesenchymale Stammzellen (hMSC) im Knochenmark gebildet und verlassen dieses gezielt, um in entzündete oder verletzte Organe zu wandern und dort zur Regeneration der Gewebe beizutragen.

Die Bedeutung von MMPs und TIMPs für das invasive Potential beider Zelltypen ist bisher kaum vergleichend untersucht worden. Unklar ist auch die Rolle inflammatorischer Zytokine und Chemokine oder zentraler Signaltransduktionen wie etwa die der MAP-Kinasen oder des kanonischen Wnt-Signalweges für das MMP/TIMP-abhängige Migrationsverhalten von Leukämiezellen bzw. mesenchymalen Stammzellen.

Die Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit waren daher:

- A) Aufklärung der molekularen Mechanismen der konstitutiven und stimulierten Freisetzung von MMP-9 aus Leukämiezellen.

B) Untersuchungen zur Rolle der MAP-Kinase-Signaltransduktion für die konstitutive und stimulierte Sekretion von MMP-9 aus Leukämiezellen.

C) Identifizierung und Charakterisierung einer bislang unbekanntes Zelloberflächen-assoziierten MMP-9-Variante bei Leukämiezellen.

D) Analyse der Beteiligung von MMPs und TIMPs an den invasiven Eigenschaften von hMSC und deren Regulation durch inflammatorische Zytokine.

E) Aufklärung der Bedeutung des kanonischen Wnt-Signaltransduktionsweges für das MMP-abhängige Invasionsverhalten von hMSC.

WESENTLICHE ERGEBNISSE

A) Die zymographische Analyse von Kulturüberständen der Leukämiezelllinie HL-60 zeigte, dass die Zellen konstitutiv MMP-9 freisetzen. Bei Zugabe des inflammatorischen Zytokins Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) erhöhte sich die basale MMP-9-Sekretion und nahm auch bei Applikation von Agenzien zu, die die endogene TNF- α -Expression in den Zellen stimulierten. Umgekehrt kam es zu einer Verminderung der basalen und stimulierten Freisetzung von MMP-9, wenn die HL-60-Zellen mit neutralisierenden Antikörpern gegen löslichen TNF- α oder mit Hemmstoffen der zellulären TNF- α -Biosynthese inkubiert wurden. Diese Resultate belegten erstmals

die Bedeutung von TNF- α für die Sekretion von MMP-9 in Leukämiezellen, die in einem parakrinen und autokrinen Mechanismus durch TNF- α moduliert wird und so möglicherweise die Invasivität der Zellen bei deren Dissemination im Organismus fördert.

B) In THP-1-Zellen konnte die Bedeutung der autokrinen und parakrinen TNF- α -vermittelten Regulationsmechanismen für die MMP-9-Sekretion in Leukämiezellen bestätigt werden. Darüber hinaus gelang auch der Nachweis, dass diese Vorgänge unter Beteiligung des TNF- α converting enzyme (TACE) und des TNF-Rezeptor-1 hauptsächlich über die MAP-Kinase-Signalwege von ERK1/2, p38 und JNK gesteuert werden. Ganz wesentlich war hierbei die Entdeckung, dass eine spezifische Hemmung der ERK1/2 Kinase-Aktivität zur Abnahme der Expression von MMP-9 führt, während Inhibitoren von p38 und JNK die Produktion und Freisetzung der MMP-9 stimulieren. Diese reziproke Regulation der MMP-9-Biosynthese durch MAP-Kinasen ist von grundlegender Bedeutung für die Auswahl geeigneter MAP-Kinase-Inhibitoren, deren Wirksamkeit für die Therapie verschiedener Tumorerkrankungen gegenwärtig in einer Reihe klinischer Studien überprüft wird.

C) Bei eingehender Untersuchung der Zellextrakte von THP-1-Zellen gelang erstmals die Identifizierung einer neuartigen Zellmembran-gebundenen proMMP-9-Variante mit

einer im Vergleich zur sezernierten 94-kDa-proMMP-9 verminderten Molekülmasse von 82 kDa. Die komparative biochemische Charakterisierung der gereinigten proMMP-9-Formen ergab, dass sich die Membran-assoziierte proMMP-9 durch ein verändertes Glykosylierungsmuster und eine Verkürzung am N-Terminus auszeichnet. Interessanterweise degradiert ihre mit 35 kDa ungewöhnlich kleine aktive Form zwar typische MMP-9-Substrate, weist aber eine deutlich reduzierte Hemmbarkeit durch den natürlichen MMP-9-Inhibitor TIMP-1 auf. Diese besonderen Eigenschaften der Zellmembran-gebundenen 82-kDa proMMP-9 dürften möglicherweise das Invasionsverhalten der Leukämiezellen begünstigen. Durch Applikation synthetischer niedermolekularer MMP-Inhibitoren konnten jedoch die sezernierte und die Membran-assoziierte MMP-9-Form gleichermaßen effizient gehemmt werden, was die Wirksamkeit derartiger Inhibitoren in der Anti-Tumortherapie wahrscheinlich macht.

D) Humane mesenchymale Stammzellen (hMSC) müssen für die Erfüllung ihrer Aufgaben bei der Erneuerung von Zellen und Geweben ähnlich wie metastasierende Tumorzellen ein ausgeprägtes Invasionsverhalten aufweisen. Für Untersuchungen der gerichteten Wanderung von Zellen wurde nun ein *in vitro*-Assay etabliert, der als Migrationsbarriere erstmals auf der Verwendung humaner extrazellulärer Matrix (EZM)

basiert, die in ihrer Zusammensetzung den Basalmembranen entspricht. Anhand dieses Modells ließ sich zeigen, dass hMSC im Stande sind, diese Barriere einem chemotaktischen Gradienten folgend zu durchwandern. Unter Verwendung selektiver MMP-Inhibitoren und der RNA-Interferenz gelang der Nachweis, dass die Biosynthese von MMP-2, MT1-MMP und TIMP-2 ausschlaggebend ist für die Fähigkeit der hMSC, Basalmembranstrukturen zu durchdringen, während MMP-9 – im Gegensatz zu Tumorzellen – in hMSC keine Rolle zu spielen scheint.

Eine deutliche Verstärkung der MMP-abhängigen invasiven Eigenschaften von hMSC war unter Einwirkung der inflammatorischen Zytokine TGF- β , IL-1 β , und TNF- α sowie des Chemokins SDF-1 α zu beobachten, die auf hMSC als starke chemotaktische Lockstoffe wirken. Diese Resultate beschreiben einen potentiellen Mechanismus, der unter physiologischen Bedingungen eine Mobilisierung von hMSC aus dem Knochenmark in verletzte oder entzündete Bereiche von Organen erlauben könnte, um so die Regeneration der Gewebe zu fördern.

E) Der kanonische Wnt/ β -Catenin-Signaltransduktionsweg ist nicht nur für diverse Charakteristika von Tumorzellen von Bedeutung, sondern steuert auch zahlreiche Stammzeleigenschaften wie Selbsterneuerung, Proliferation und Differenzierung dieser Zellen bei regenerativen Prozessen. In unseren Studien gelang erstmals der Nachweis,

dass die Invasionsfähigkeit von hMSC durch vorausgehende Aktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalweges mittels Wnt3a deutlich verbessert wird und eng mit der Induktion des Wnt-Zielgens MT1-MMP in den Zellen korreliert. Durch Abschalten des intrazellulären Wnt-Mediators β -Catenin bzw. des Wnt-Korezeptors LRP5 mittels RNA-Interferenz ließen sich die Expression von MT1-MMP sowie die Invasivität der hMSC signifikant verringern. Diese Daten weisen auf eine bedeutende Rolle des kanonischen Wnt-Signalweges und seines Zielgens MT1-MMP bei der Wanderung von hMSC im Organismus hin.

Zusammenfassend spiegeln die erhobenen Resultate sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede zwischen MMP/TIMP-vermittelten Migrationsprozessen in Leukämie- und Stammzellen wider. Die gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich der Beteiligung von MMP-9 lassen den Schluss zu, dass eine selektive Inhibition von MMP-9 im Rahmen einer Krebsbehandlung die invasiven und metastasierenden Eigenschaften von Leukämie- und anderen Tumorzellen blockieren könnte, ohne die Mobilität regenerativer Stammzellen einzuschränken, die im wesentlichen auf der Aktivität von MMP-2, MT1-MMP und TIMP-2 beruht.

PUBLIKATIONEN:

A) Ries C, Kolb H, Petrides PE.: Regulation of 92-kDa gelatinase release in HL-60 leukemia cells: Tumor necrosis factor- α as an autocrine stimulus for basal- and phorbol ester-induced secretion. *Blood* 83:3638-3646, 1994.

B) Heidinger M, Kolb H, Krell HW, Jochum M, Ries C.: Modulation of autocrine TNF- α -stimulated matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) expression by mitogen-activated protein kinases in THP-1 monocytic cells. *Biological Chemistry* 387:69-78, 2006.

C) Ries C, Pitsch T, Mentele R, Zahler S, Egea V, Nagase H, Jochum M.: Identification of a novel 82-kDa variant of proMMP-9 associated with the surface of leukaemic cells: (auto-)catalytic activation and resistance to inhibition by TIMP-1. *Biochemical Journal* 405:547-558, 2007.

D) Ries C, Egea V, Karow M, Kolb H, Jochum M, Neth P.: MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2 are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: differential regulation by inflammatory cytokines. *Blood* 109:4055-4063, 2007.

E) Neth P, Ciccarella M, Egea V, Hoelters J, Jochum M, Ries C.: Wnt signaling regulates the invasion capacity of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 24:1892-1903, 2006.

VERFASSER:

PD DR. RER. NAT. CHRISTIAN RIES

Abteilung für Klinische Chemie und

Klinische Biochemie

Klinikum Innenstadt der LMU München

Nussbaumstraße 20

80336 München

E-Mail: christian.ries@med.uni-muenchen.de

20. Sächsisch-thüringische Laborleitertreffen

Burgstädt 08./09. April 2011

Das sächsisch-thüringische Labortreffen fand auch in diesem Jahr wieder im Hotel „Alte Spinnerei“ in Burgstädt bei Chemnitz unter der Leitung von PROF. DR. TH. DEMANT (Dresden), FRAU DR. I. SCHAUER (Erfurt) und PROF. DR. J. THIERY (Leipzig), sowie - neu hinzugekommen - PROF. DR. M. KIEHTOPF (Jena) statt. Auf Wunsch der Teilnehmer im vorangegangenen Jahr wurde das Programm auf neun Beiträge beschränkt, um damit der Diskussion der Fachbeiträge und dem Gespräch unter Kollegen mehr Zeit einzuräumen. Die Kurzfassungen der Beiträge werden im Folgenden wiedergegeben:

LIPOPROTEIN(A) - ENDLICH RISIKOFAKTOR!

EMER. PROF. DR. GERD UTERMANN, Institut für Humangenetik, Universität Innsbruck

Lipoprotein (a) ist ein quantitatives genetisches Merkmal im menschlichen Plasma. Es ist ein kovalenter Komplex aus LDL und dem Apolipoprotein(a). Apo (a) enthält 10 verschiedene Kringel(K)-Domänen von denen eine in unterschiedlichen Kopienzahlen im LPA-Gen vorkommt. Der resultierende genetische Polymorphismus ist auf DANN- (als Copy Number Variation = CNV), RNA- und Protein-Ebene (als Isoformen) nachweisbar.

Schon kurz nach seiner Entdeckung wurde

postuliert, dass Lp(a) ein Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK) ist. Nachdem die ersten prospektiven Studien (insbesondere die Physicians Health Study) keinen Zusammenhang mit der KHK zeigten, geriet diese Auffassung allerdings trotz unterstützender Resultate genetischer Studien in Misskredit. Erste genetische Untersuchungen nach dem Prinzip der sog. „Mendelian Randomization“ zeigten einen signifikanten Zusammenhang der K-IV-2 CNV sowohl mit Lp(a) Konzentrationen als auch dem Risiko für KHK. Sie lieferten damit einen starken Hinweis auf eine kausale Rolle von Lp(a) als KHK-Risikofaktor. Grosse genetische Studien der letzten Zeit, in denen die K-IV-2 CNV bzw. entsprechende SNPs im LPA-Gen zu Lp(a)-Konzentrationen und zum KHK-Risiko in Bezug gesetzt wurden, haben dies überzeugend bestätigt. Weitere Unterstützung kam von einer Lipoprotein-Apherese Studie. Die genetischen Untersuchungen legen auch nahe, dass ausschlaggebend für das KHK-Risiko die Lp(a) Konzentrationen und nicht strukturelle Varianten(SNPs) im LPA-Gen sind.

Obwohl inzwischen Empfehlungen der EAS existieren, besteht immer noch keine Einigkeit, wann Lp(a) gemessen und wann und wie es gesenkt werden sollte.

Die beschriebenen Zusammenhänge gelten für Populationen europäischer Abstammung. Andere ethnische Gruppen unterscheiden sich zum Teil deutlich im Lp(a) vermittelten KHK-Risiko und der genetischen Achitektur von Lp(a). Relevante Besonderheiten bestehen auch bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie und mit terminaler Nierenerkrankung.

MALDI-TOF ALS EIN NEUES DIAGNOSTISCHES PRINZIP IN DER MIKROBIOLOGIE

PD DR. THOMAS ADAM, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Charite, Berlin

In der mikrobiologischen Diagnostik ist grundsätzlich zwischen kulturbasierten und nicht-kulturbasierten Verfahren zu unterscheiden. Nicht-kulturbasierte Verfahren zur direkten und indirekten Identifizierung von Erregern wie z. B. Antigennachweise sowie der Nachweis erregerspezifischer Nucleinsäuren sind verfügbar, aber noch immer starken Einschränkungen unterworfen, so dass die kulturbasierten Verfahren bisher nicht abgelöst werden konnten. Neben technischen Aspekten und ökonomischen Faktoren ist dies vor allem darauf zurückzuführen, dass bisher kein kulturunabhängiges Verfahren als Ersatz für die klassische phänotypische Resistenztestung validiert werden konnte. Beispielsweise lassen sich bei den Gram-negativen Erregern auf der Basis molekulargenetischer Analysen kaum Vorhersagen für das Resistenzverhalten bei

β-Lactam-Antibiotika treffen. Da die kulturbasierten Verfahren insbesondere in der Bakteriologie nicht zu ersetzen sind, liegt es nahe, auch die Erregeridentifikation kulturbasiert durchzuführen, zumal eine Zuordnung von Identifizierungs- und Resistenztestungsergebnis derzeit anders kaum realisierbar ist. Während die Zeit für die Anzucht wesentlich durch die biologischen Eigenschaften des Erregers vorgegeben ist und insofern kaum zu beeinflussen ist, sollte die Identifizierung des kultivierten Erregers schnell und kostengünstig erfolgen, zumal die klinische Interpretation von Resistenztestungen die Kenntnis der Erregeridentität voraussetzt. Darüber hinaus erlaubt die Kenntnis des Erregers bei Kenntnis lokaler Resistenzprofile in vielen Fällen bereits eine gute Vorhersage des Resistenzverhaltens. Klassisch-mikrobiologische Verfahren dauern teilweise länger als die in-vitro-Resistenztestung und sind dann zeitlich limitierend für den mikrobiologischen Befund. Insbesondere in Verbindung mit modernen, automatisierten Verfahren der Resistenztestung haben schnelle Identifizierungsverfahren in der Bakteriologie einen hervorragenden Stellenwert.

Während prinzipiell verschiedene Verfahren zur schnellen Identifizierung kultivierter Bakterien geeignet sind, hat sich in den letzten Jahren die Massenspektrometrie im MALDI-TOF-Verfahren gegenüber anderen Techniken durchgesetzt, nicht zuletzt wegen der inzwischen recht guten Datenbasen,

der Einfachheit der Durchführung, sowie der prinzipiellen Offenheit des Verfahrens für sämtliche Mikroorganismen. Darüber hinaus spricht für das Verfahren, dass phylogenetisch relevante Information erhalten wird, sodass häufig zumindest die Identifizierung auf Gattungsebene von Erregern gelingt, die noch nicht in der Datenbank hinterlegt sind. Weiter zeichnet sich das Verfahren dadurch aus, dass eine falsche Identifikation durch Addition von Massen aus unterschiedlichen Spezies („unsaubere Kultur“) praktisch nicht vorkommt. Neuere Extraktionsverfahren zur direkten Identifizierung von gewachsenen Blutkulturen versprechen einen möglicherweise entscheidenden Zeitgewinn bei der Identifikation von Sepsiserregern. Herausforderungen für die Zukunft stellen die Automatisierung des Verfahrens, Extraktionsprotokolle für verschiedene klinische Materialien mit hoher Erregerlast, die Charakterisierung besonderer Erreger-Phänotypen, sowie die Verwendung des Verfahrens für die Resistenztestung dar.

VON ZECKEN ÜBERTRAGENE ERKRANKUNGEN IN DEUTSCHLAND: BORRELIOSE UND CO.

DR. VOLKER FINGERLE, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, München

Jedes Jahr aufs Neue sorgen Zecken und durch Zecken übertragene Erkrankungen – speziell die Lyme-Borreliose – für

Schlagzeilen in den öffentlichen Medien. Nahezu jeder hat Berührungspunkte mit dem „Problem Zecke“ und viele kontroverse Vorstellungen werden diskutiert: Die häufigste von Zecken übertragene Erkrankung in Deutschland ist die Lyme-Borreliose (LB) mit geschätzten 60.000-100.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Bei Vorliegen wegweisender klinischer Befunde – Falldefinitionen aus Leitlinien sind dafür sehr hilfreich - stehen für die diagnostische Substantiierung Antikörpernachweis, PCR und für seltene Fälle auch die Anzucht des Erreger, *Borrelia burgdorferi*, zur Verfügung. Speziell für späte Erkrankungsformen – chronische Neuroborreliose, Acrodermatitis chronica atrophicans und Lyme-Arthritis – ist die Sensitivität des erregerspezifischen IgG-Nachweises hervorragend, bei negativem IgG ist eine Spätform der Lyme-Borreliose praktisch auszuschließen. Probleme bereitet hier die Abgrenzung von anamnestischen Titern bei hoher Seroprävalenz in der Bevölkerung. Bei Neuroborreliose ist immer der Liquor auf intrathekale borrelienspezifische Antikörperproduktion zu untersuchen. PCR und evtl. auch der kultureller Nachweis sind bei diagnostisch unklaren Erkrankungen indiziert, geeignetes Untersuchungsmaterial sind Hautbiopsien und Gelenkpunktate. Wichtige Befunde können auch gelegentlich auch histologische bzw. zytologische Untersuchung ergeben. Untersuchungsmethoden wie der Lymphozyten-Transformationstest, die Bestimmung des

CD57+/CD3- Lymphozytenverhältnisses, der Visual Contrast Sensitivity Test oder der lichtmikroskopischen Direktnachweis von *B. burgdorferi* sind wegen unzureichender Validierung oder fehlender wissenschaftlicher Grundlagen nicht indiziert.

Für die Therapie werden in Abhängigkeit von der klinischen Manifestation insbesondere Monotherapien mit Doxycyclin, Amoxicillin, Cefuroxim, Ceftriaxon oder Cefotaxim, ggf. auch Penicillin G oder Azithromycin für 10-30 Tage empfohlen. Zu beachten sind neben Placebowirkungen auch „positive“ Nebenwirkungen: So wirkt Ceftriaxon nervenstabilisierend, Makrolide und Tetracycline antiphlogistisch oder Doxycyclin wirkt hemmend auf Gelenkschmerzen. Kein oder ein nur passagerer Therapieerfolg sollte deshalb immer Anlass für eine kritische Überprüfung der Diagnose sein. Nicht zu empfehlen sind deutlich längere oder höher dosierte Antibiotikagaben, eine sog. gepulste Therapie, Kombinationstherapien oder andere Substanzen wie Vancomycin, Fluconazol, Trimethoprim oder Quensyl.

Eine ebenfalls durch Zecken übertragene Erkrankung ist die durch ein Flavivirus verursachte Frühsommermeningoencephalitis (FSME) mit etwa 300 gemeldeten Fällen pro Jahr. Fälle finden sich insbesondere in Bayern und Baden Württemberg. In unseren Breiten verläuft die FSME meist subklinisch oder leicht. Etwa 30% entwickeln neurologische

Symptome bis hin zu Zeichen der Enzephalomyelitis. Die mikrobiologische Diagnostik basiert auf dem Antikörpernachweis, ggf. auch Virusnachweis mittels PCR. Gegen die Infektion gibt es einen gut wirksamen Impfstoff, die Therapie ist rein symptomatisch.

Humane Babesiosen sind als Rarität zu betrachten: Aus Deutschland existieren bislang zwei Fallberichte. Die Diagnostik dieser durch *Babesia* spp. verursachten akut fieberhaften Erkrankung meist bei Splenektomierten basiert auf dem Erregernachweis mittels Blutausstrich – intraerythrozytäre Erreger – oder dem molekulargenetischen Nachweis mittels PCR. Typischerweise finden sich Zeichen der hämolytischen Anämie und Erhöhung der Leberwerte. Für die durch *Anaplasma phagocytophilum* hervorgerufene humane Anaplasmoze findet sich noch kein humaner Fall aus Deutschland, während der Erreger in der Veterinärmedizin gut bekannt ist. Diese influenzaartige Erkrankung wird durch den Nachweis intragranulozytärer Morula oder mittels PCR diagnostiziert. Die Therapie wird überwiegend mit Doxycyclin, ggf. Rifampicin durchgeführt.

WER SIND WIR? NEUESTE PERSPEKTIVEN AUS DER PALÄOGENETIK

DR. M. MEYER, Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie, Leipzig

Die Entwicklung neuer DNA-Sequenzier-technologien hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass komplette Genome tausender

lebender Menschen sequenziert werden konnten. Solche Daten sind nicht nur aus Sicht der biomedizinischen Forschung von Interesse, sondern liefern auch Einblicke in die jüngere Evolutionsgeschichte des Menschen. Alle bisher von modernen Menschen erhobenen Sequenzdaten zeigen eindeutig, dass die genetische Diversität unter Afrikanern am größten ist, und dass alle anderen Menschen nur einen kleinen Ausschnitt dieser Diversität in sich tragen. Daraus folgt, dass der moderne Mensch in Afrika entstanden sein muss, bevor er vor ca. 50.000 bis 100.000 Jahren auswanderte, um zuerst Eurasien und dann die ganze Welt zu besiedeln.

Fossilienfunde belegen, dass Europa und Asien bereits lange vor der Ankunft des modernen Menschen von einer anderen Frühmenschform, den Neandertalern, bewohnt wurden. Es ist davon auszugehen, dass sich Neandertaler und moderne Menschen bereits vor ca. 80.000 Jahren im Nahen Osten und später auch in Eurasien begegneten, bevor der Neandertaler schließlich vor ca. 30.000 Jahren ausstarb. Ob sich die beiden Menschenformen paarten und vielleicht sogar fortpflanzungsfähige Nachkommen zeugten, war lange Zeit ein äußerst umstrittene Frage.

Seit dem Erscheinen der ersten Hochdurchsatz-DNA-Sequenzieretechnologie 2005 wurde am Leipziger Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie an dem ehrgeizigen Projekt gearbeitet, das gesamte Erbgut

des Neandertalers zu sequenzieren. Bis zur Fertigstellung einer vorläufigen Fassung im vergangenen Jahr waren dabei enorme Schwierigkeiten zu überwinden. Im Gegensatz zu modernen Proben ist nur in wenigen eiszeitlichen Knochen genügend DNA für die Sequenzierung enthalten. Auch in den besten Neandertaler-Proben ist diese DNA in sehr kurze Stücke zerbrochen (im Mittel meist nicht länger als 50 bp) und chemisch verändert. Zudem stammen die meisten DNA-Sequenzen, die aus Neandertaler-DNA-Extrakten gewonnen werden, nicht von der Probe selbst, sondern von Mikroorganismen, die den Knochen nach dem Tod besiedelten. Besonders problematisch sind außerdem Verunreinigungen mit moderner menschlicher DNA, die sich kaum von Neandertaler-DNA unterscheidet. Es war deshalb nicht nur notwendig, eine Vielzahl von Proben zu beschaffen und zu analysieren, sondern auch von Grund auf neue Methoden zu entwickeln, die es überhaupt erst möglich machten, DNA-Sequenzen aus hochgradig degradiertem Material zu gewinnen.

Vergleicht man das Neandertaler-Genom mit verschiedenen Genomen moderner Menschen ergeben sich keine auffälligen Ähnlichkeiten zwischen Neandertalern und Afrikanern, aber deutliche Ähnlichkeiten von Neandertalern und allen Nicht-Afrikanern. Ein bis vier Prozent des Erbguts können gleichermaßen in den Genomen von Europäern und Asiaten auf den genetischen Beitrag

von Neandertalern zurückgeführt werden. Genfluss vom Neandertaler muss demnach stattgefunden haben bevor sich die menschlichen Gruppen in Europa und Asien trennten, möglicherweise direkt während der ersten Auswanderung aus Afrika.

Während der Suche nach geeigneten Proben für das Neandertaler-Genomprojekt, wurden in Proben aus der Denisova-Höhle in Südsibirien DNA-Sequenzen entdeckt, die sich deutlich von denen aller anderen bislang untersuchten Neandertaler unterscheiden. Durch den außergewöhnlich guten Erhaltungszustand einer der Proben, konnte das Genom der „Denisovaner“ relativ schnell sequenziert werden. Der Vergleich mit Genomen moderner Menschen zeigt überraschend, dass die Denisovaner keine Spuren im Erbgut von Europäern und Asiaten hinterließen. Stattdessen wurde Genfluss von den Denisovanern in das Erbgut von Melanesiern festgestellt. Die Analysen der Genome von Neandertaler und Denisovaner deuten demnach auf sehr komplexe Verwandtschaftsbeziehungen zwischen modernen Menschen und verschiedenen Frühmenschenformen hin. Weitere spektakuläre Entdeckungen scheinen daher nicht ausgeschlossen. Neben einer Ausweitung der Sequenzierung auf weitere Proben, konzentrieren sich die Arbeiten im Moment auf funktionelle Untersuchungen an den Teilen des menschlichen Genoms, in denen wir uns von unseren ausgestorbenen Verwandten unterscheiden. Möglicherweise

können dabei einige genetische Grundlagen für die einzigartigen Fähigkeiten des modernen Menschen aufgedeckt werden.

HEPATOLOGIE UND LABOR - EIN UP-DATE

PROF. DR. THOMAS BERG, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universität Leipzig (KEIN ABSTRACT!)

DIE NEUEN ORALEN ANTIKOAGULANTIEN: MONITORING UND INTERFERENZEN ALS HERAUSFORDERUNG FÜR DAS GERINUNGLABOR

PD DR. DIRK PEETZ, Institut für Labormedizin, Helios-Klinikum, Berlin-Buch

In den nächsten Jahren wird eine massive Veränderung der antikoagulatorischen Therapie stattfinden. Die neuen oralen Antikoagulantien Dabigatran und Rivaroxaban sind bereits für die prophylaktische Therapie nach Gelenkersatzoperationen zugelassen und die Zulassung zur therapeutischen Anwendung bei venösen Thrombembolien, beim Vorhofflimmern und bei internistischen Indikationen wird in Kürze erfolgen. Zusätzlich stehen weitere direkte, orale Faktor Xa- bzw. Faktor IIa-Inhibitoren kurz vor Abschluss der klinischen Prüfungen und werden, soweit vorhersagbar, ebenfalls die Zulassung erreichen. Der große Vorteil dieser neuen Substanzen liegt darin, dass die Therapie in den meisten klinischen Situationen, im Gegensatz zur Therapie mit Cumarinderivaten, kein labordiagnostisches Monitoring erfordert.

Das Labor ist jedoch trotzdem stark von der bevorstehenden, breiten Einführung betroffen, da die Ergebnisse nahezu jedes Gerinnungstests durch diese Substanzen bei therapeutischer Dosierung in teilweise massivem Ausmaß beeinflusst werden. In abgeschwächter Form gilt dies auch für prophylaktische Dosierungen, die bereits angewendet werden und zu falsch hohen oder niedrigen Messergebnissen führen können.

Es soll das Ausmaß der Testbeeinflussung der beiden Substanzen auf alle gängigen Routine- und Spezial-Gerinnungsuntersuchungen vorgestellt werden, wie wir es in einer in-vitro- Untersuchung an gesunden Blutspendern, Patienten unter oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon und Patienten einer internistischen Intensivstation erheben konnten. Das Wissen um Art und Umfang der Interferenzen erlaubt es, Fehldiagnosen zu vermeiden. Bis dato fehlen jedoch geeignete alternative Testmethoden oder Testmodifikationen, die realistische, d.h. die in-vivo Situation widerspiegelnde Ergebnisse, liefern. Von den vorhandenen Tests werden nur wenige, wie z.B. D-Dimer oder von Willebrand Faktor-Antigen, nicht beeinflusst.

In bestimmten klinischen Situationen wird auch ein Monitoring der neuen Antikoagulantien notwendig sein. Hierfür stehen bereits einige Testkits bzw. Kalibratorsets zur Verfügung. Die klinischen Erfahrungen sind aufgrund der fehlenden Zulassung für die

therapeutische Anwendung der Substanzen jedoch noch gering.

Zukünftig muss sich daher das diagnostische Procedere bei Patienten unter Therapie mit neuen oralen Antikoagulantien unter anderem an folgenden Punkten orientieren: welche Substanz wurde verabreicht, welche Tests werden nicht oder nur wenig beeinflusst, welche Tests können bei Talspiegelkonzentrationen der Substanzen hinreichend zuverlässig durchgeführt werden, in welchen Situationen ist ein Monitoring notwendig und welcher Test sollte dann angewendet werden?

HBA1C: EIN NEUES DIAGNOSEKRITERIUM FÜR DEN DIABETES MELLITUS?

PROF. DR. ERWIN SCHLEICHER, Klinische Chemie und Pathobiochemie/Zentrallabor, Universitätsklinikum Tübingen

Seit mehreren Jahrzehnten ist das HbA1c ein etablierter Parameter für die Kontrolle der Diabeseinstellung. Gemäß den Leitlinien der deutschen Diabetesgesellschaft wird die Diagnose Diabetes mellitus aber anhand der Nüchternplasma- bzw. Nüchternblutglucosewerte oder anhand der Glucosewerte nach oraler Glucosebelastung (oGTT) gestellt. Für die Praxis hat die Bestimmung von Glucose im Blut/Plasma eine Reihe von gravierenden Nachteilen:

1. *Präanalytik:* Die Glucosekonzentration ist im venösen Blut und Kapillarblut

unterschiedlich und sie ist auch vom Probenmaterial abhängig; Plasmaglukosewerte sind ca. 11% höher als die Vollblutwerte und zusätzlich erschwerend für die Praxis ist, dass die Glucose im Vollblut weiter metabolisiert wird und deshalb ein spezielles Blutabnahmeröhrchen verwendet werden muss.

2. *Die Patientenvorbereitung:* der Patient muss für die Blutabnahme nüchtern sein und für die Durchführung des oGTT sind weitere Vorschriften zur Vorbereitung des Patienten zu beachten. Außerdem ist die Durchführung eines oGTTs sehr aufwändig und das Ergebnis wird von vielen Faktoren beeinflusst.

Aus diesen Gründen ist der oGTT in den USA in der Praxis bereits abgeschafft und dort wurden auch die Nachteile der Nüchternblutglucose als Diagnosekriterium kritisiert. Da das HbA1c diese Nachteile nicht aufweist, wurde vorgeschlagen, das HbA1c für die Diabetesdiagnostik zuzulassen. Allerdings wurde das bislang vor allem mit Hinweis auf die nicht standardisierten Methoden zur HbA1c-Bestimmung, die unterschiedliche Werte ergeben, abgelehnt. Seit eine Referenzmethode für das HbA1c international etabliert wurde, ist dieser gravierende Nachteil beseitigt worden. Daher wurde ein internationales Expertenkomitee eingesetzt, das HbA1c als Parameter zur Diagnose des Diabetes zu etablieren. Das Komitee empfahl

auf der Grundlage epidemiologischer Studien einen „cut-off“ Wert von 6.5% HbA1c für die Diagnose eines Diabetes mellitus. Die Experten betonen ausdrücklich, dass dieser cut-off Wert, wie jeder Surrogat-Parameter für die Glykämie, ein willkürlicher Wert ist, da das Risiko für einen Diabetes mellitus ein kontinuierlich zunimmt. Der Bereich zwischen 5.7 und 6.5% HbA1c wurde als „prädiabetischer“ Bereich vorgeschlagen, d.h. Personen mit HbA1c-Werten in diesem Bereich haben ein erhöhtes Risiko in Zukunft einen Diabetes zu bekommen und gegebenenfalls auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Solche sehr genau festgelegten „cut-off“ Werte stellen natürlich hohe Anforderungen an die Laboranalytik. Die amerikanischen Kriterien für die Diagnose des Diabetes mellitus wurden in die Leitlinien der deutschen Diabetesgesellschaft übernommen.

Den Vorteilen des HbA1c stehen auch einige Nachteile gegenüber: pathologische Hämoglobine können sowohl die Erythrozytenüberlebenszeit beeinflussen als auch zu analytischen Problemen führen. In der Praxis bedeutender sind die verschiedenen Einflüsse auf die Erythrozytenüberlebenszeit, z. B. durch Eisenmangel und Eisensupplementierung, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, starker Blutverlust, Leberzirrhose, exzessiver Alkoholgenuss und Splenektomie. In weiteren Studien u. a. an Zwillingen konnte gezeigt werden, dass der HbA1c-Wert von Nichtdiabetikern zu etwa 50% genetisch

beeinflusst wird. Eine Reihe von internationalen Studien, in denen die gültigen Kriterien für die Diagnose eines Typ 2 Diabetes verglichen wurden, zeigten eindeutig, dass die drei Parameter HbA1c, Nüchternplasmaglucose und oGTT sehr unterschiedliche Ergebnisse liefern. Insbesondere wenn die Diagnose Diabetes aufgrund des oGTT gestellt wurde, führte das zu einer wesentlichen höheren Anzahl an Diabetesdiagnosen (ca. doppelt so viele) verglichen mit dem Diagnosekriterium HbA1c > 6.5%.

FRÜHERKENNUNG DES PROSTATAKARZINOMS: NEUES ZUM PSA, WERTIGKEIT DES PCA3

PD DR. ALEXANDER HAESE, Martini-Klinik am UKE, Hamburg-Eppendorf

Die Frühentdeckung des Prostatacarcinoms (PCa) hat sich in den vergangenen zwei Dekaden umfassend verändert. Bis Anfang der 80er Jahre war der suspekte Tastbefund bei der digitalen rektalen Untersuchung als wesentlicher Parameter für die Verdachtsdiagnose PCa und die Diagnosestellung durch die Prostatabiopsie entscheidend. Heute ist das PSA der mit Abstand wichtigste Tumormarker in der Urologie, wenn nicht sogar in der gesamten Onkologie und hat Früherkennung, Staging, Behandlung und Nachsorge des PCa in jeder Beziehung revolutioniert. Trotz dieser Verdienste treten Unzulänglichkeiten immer deutlicher zutage. In der Früherkennung ist entscheidend, dass das

PSA trotz hoher Organspezifität kein Marker für das PCa ist. Benigne Prostatahyperplasie, Prostatitis oder prostatistische Manipulation erhöhen ebenfalls die Serumkonzentration des PSA. Dies bedeutet, dass in der Früherkennung eines PCa bei der erforderlichen hohen Sensitivität die Spezifität des PSA nicht zufrieden stellend ist. In Zahlen ausgedrückt werden bei einem PSA-Wert bis 10 ng/ml vier Patienten biopsiert und nur bei einem Patienten ein Karzinom gefunden. Die Bestimmung des %fPSA hat zwar eine Verbesserung der Spezifität ermöglicht, dennoch werden auch mittels %fPSA noch zwei von drei Patienten unnötigerweise biopsiert. In den übrigen Fällen unterstreichen die mit der Biopsie verbundene Morbidität, die psychische Belastung bis zum Eintreffen des Biopsieergebnisses und die durch unnötige Biopsien entstehenden substantiellen Kosten die Bedeutung einer Erhöhung der Spezifität. Einer der Schwerpunkte der Forschung in der Frühentdeckung des PCa ist daher die Suche nach alternativen Markern oder Markerkombination, die sensitiv und zugleich spezifisch für das PCa sind. Neuere Daten legen den Schluss nahe, dass PSA-Veränderungen bereits viel früher als traditionell angenommen Hinweise auf das spätere Auftreten eines Prostatakarzinoms geben können: Bereits in der 3-4. Lebensdekade wäre demnach eine Früherkennung möglich. Gleichzeitig lassen sich möglicherweise sehr früh Risikogruppen von Patienten identifizieren, die intensiver

überwacht werden müssen, während ein Großteil aller Männer mit sehr weitmaschigen Screeningintervallen ausreichend sicher kontrolliert werden können. Somit wäre auch unter ökonomischem Aspekt eine effektivere, PSA-basierte Früherkennung möglich, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass durch geburtenstarken Jahrgänge und die steigende Lebenserwartung immer mehr Männer mit einem Prostatakarzinom diagnostiziert werden.

Neben dem PSA-Wert versuchen weitere Marker die fehlende Spezifität des PSA-Wertes zu verbessern. Der urinbasierte PCA3-Test hat in den letzten Jahren eine zunehmende Akzeptanz erfahren. Im Gegensatz zum PSA-Wert ist PCA3 eher prostatakarzinom-spezifisch, es findet eine bis zu 66-fach höhere Expression in Karzinomgewebe im Vergleich zu normalem oder gutartig verändertem Prostatagewebe; auch die Entzündung der Prostata scheint keinen wesentlichen Einfluß auf die PCA3-Menge zu haben. Dieses bildet den Hintergrund für die Annahme, das PCA3 in der Lage sein könnte, unnötige Prostatabiopsien aufgrund von PSA-Erhöhungen zu vermeiden, also die Spezifität zu erhöhen. Die Wertigkeit des PCA3-Testes in der Früherkennung ist in mittlerweile zahlreichen Studien gut belegt. Darüber hinaus kann der PCA3-Test aber auch zur Vorhersage weiterer pathologischer Parameter und möglicherweise auch zur Identifikation von insignifikanten PCA –solchen PSA die nicht

behandelt werden müssen, da sie für die weitere Lebenserwartung des Mannes keine Bedeutung haben, herangezogen werden.

RILIBÄK 2008: TEILE A, B .. UND FAQ

PROF. DR. WOLFGANG STEIN, Asklepios Medical School, Hamburg

Obwohl die Bundesärztekammer bereits am 23.11.2007 die neue „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RiLiBÄK) beschlossen und in Heft 7 (2008) des Deutschen Ärzteblattes bekannt gemacht hat, sind nach wie vor erhebliche Kenntnisdefizite festzustellen. Die aus meiner Sicht wichtigsten Änderungen der neuen RiLiBÄK resultieren aus nur zwei kleinen Worten: „Heilkunde“ und „alle“. Mit „Heilkunde“ wird der Personenkreis benannt, für den die RiLiBÄK gilt. Mit „alle“ werden die Untersuchungen definiert, bei denen die RiLiBÄK anzuwenden ist.

Um schon bestehende Vorgaben für Medizinprodukte zu erfüllen und die politisch gewollte Sicherheit laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen zu verbessern, erhielt die BÄK den ministeriellen Auftrag die Richtlinien zu überarbeiten. Dabei sollten die bestehenden veralteten Richtlinien (Labormedizin, Mikrobiologie, Immunhämatologie) aktualisiert und zusammengefasst werden, ohne dass den Laboratorien in der Praxis zusätzliche hohe Folgekosten („Zwangssakkreditierung“) entstünden.

Die Arbeitsgruppen der BÄK lassen sich von folgenden Grundsätzen leiten:

- Erweiterung der Qualitätskontrolle (bisher beschränkt auf die Analytik) unter Einbeziehung von Elementen des Qualitätsmanagements (QM) auf Struktur- und Prozess-Qualität. Es handelt sich um Mindestanforderungen angelehnt an DIN ISO 15189.
- Festlegungen so eindeutig wie möglich: Durchführung der Kontrollen zeitgesteuert und systembedingt.
- Klare Definitionen: quantitative/qualitative Verfahren, Unit-use-Reagenzien, patientennahe Sofortdiagnostik.
- Ausnahmen so wenig wie möglich.
- Aufnahme von Analysen in die Tabellen nach dem Tracer-Konzept.

Die neue RiLiBÄK gliedert sich in einen allgemeinen Teil A und einen speziellen Teil B, der seinerseits wieder unterteilt ist: B1: Quantitative Untersuchungen von körpereigenen oder körperfremden Substanzen und körpereigenen Zellen (in Kraft seit 2008), B2: Qualitative labormedizinische Untersuchungen (*der BÄK zur Verabschiedung vorgelegt*), B3: laboratoriumsmedizinische Untersuchungen zum direkten Nachweis und zur Charakterisierung von Infektionserregern (*in Arbeit*), B4: Ejakulatuntersuchungen (*in Kraft seit 1.1.2011*), B5: molekular- und zytogenetische Untersuchungen (*in Arbeit*), des

weiteren Teil C Beirat, Teil D Fachgruppen, Teile E F G: Ringversuche, Termine, Regelmäßige Information zu Fragen aus der Anwendungspraxis.

Der Teil B 2 beschreibt die Vorgaben für die qualitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen. Die Einordnung einer Messgröße als „quantitativ“ oder „qualitativ“ wird von der RiLiBÄK nicht vorgegeben. Das Laboratorium kann hier in gewissem Maß steuern: ausschlaggebend ist, ob das Ergebnis im Befund qualitativ (z. B.: +, -, neg. pos.) oder quantitativ (Zahlenwert und Einheit) dargestellt wird. Im Aufbau folgt Teil B 2 so weit wie möglich der bewährten Gliederung des Teils B 1. Auch hier gilt, dass alle im Rahmen der Heilkunde vom medizinischen Laboratorium durchgeführten qualitativen laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen der internen Qualitätskontrolle unterliegen.

Die interne Qualitätskontrolle ist nach den Vorgaben des Herstellers (Art und Häufigkeit) durchzuführen. Unabhängig davon gelten für die Häufigkeit der internen Qualitätskontrolle bei Untersuchungsverfahren, die in Tabelle B 2-1 aufgeführt sind, die Angaben in dieser Tabelle. Für Untersuchungen, die nicht in Tabelle B 2-1 gelistet sind, ist die Kontrollhäufigkeit entsprechend der medizinischen Notwendigkeit und der Untersuchungsfrequenz zu wählen. Außerdem ist die interne Qualitätssicherung nach Eingriffen in das Untersuchungsverfahren durchzuführen um das Messsystem wieder frei zu geben.

Bei der Bewertung der internen Qualitätskontrolle liegt das Gewicht auf „zeitnah“. Es gelten die Zielvorgabe des Kontrollmaterials. Eine retrospektive Auswertung entfällt. Externe Qualitätskontrolle: In Tabelle B 2-2 sind Teilnahme an Ringversuchen, die Häufigkeit und die betroffenen Untersuchungen aufgeführt.

VERFASSER:

PROF. DR. DR. MED. T. DEMANT
Klinikum Dresden-Friedrichstadt
Institut für Klin. Chemie und
Laboratoriumsmedizin
Friedrichstr. 41
01067 Dresden

Bericht über die 24. Norddeutschen Gespräche in Klinischer Chemie

06. und 07. Mai 2011, Bremen

Das Treffen der Leiter Norddeutscher Krankenhauslaboratorien gehört zu den ältesten Treffen dieser Art in Deutschland. Traditionell wandert der Austragungsort durch Norddeutschland, wobei den Teilnehmern in der Regel Gelegenheit gegeben wird, das Laboratorium des Veranstalters kennen zu lernen. Als Teilnehmer sind heute, anders als in früheren Jahren, auch die Kolleginnen und Kollegen aus Mecklenburg-Vorpommern, niedergelassene Kolleginnen und Kollegen und Kolleginnen und Kollegen, die keine leitende Funktion haben, willkommen. Das 24. Norddeutsche Gespräch in Klinischer Chemie fand am 6. und 7. Mai 2011 in Bremen statt; PROF. GURR führte durch die Veranstaltung.

Es war geplant, in dieser Veranstaltung die neue Laborstruktur, die die vier Krankenhäuser der Gesundheit Nord (Gesundheit Nord ist der Konzern, in dem die vier kommunalen Krankenhäuser Bremens zusammengefasst sind) mit labormedizinischen Leistungen versorgen soll, vorzustellen. Nun ist eine endgültige Entscheidung über die Struktur noch nicht getroffen worden. PROF. GURR erläuterte, es sei beabsichtigt, die bisherigen Zentrallaboratorien in einem konzerneigenen Konstrukt zusammenzufassen. Offen sei noch, ob und in welcher Art mit einem externen Laboratorium zusammengearbeitet werden

wird. Neben der Krankenversorgung gibt es in Bremen Möglichkeiten zu Forschung und Lehre, obgleich an der Universität Bremen eine medizinische Fakultät nicht vorhanden ist. Die Kooperation mit verschiedenen Fächern der Universität ist in einem Zentrum „Kooperation in Medizin“ (KOM) organisiert. Geforscht wird zu den unterschiedlichsten Fragestellungen (vom Diabetes bis zu Klinischen Studien), gelehrt wird zum Beispiel im Masterstudiengang „Biometrie und Biostatistik“. Die Mitglieder dieses Zentrums sind Mitglieder des Lehrkörpers der Universität mit allen Rechten und Pflichten. Viele Kliniken und Abteilungen der kommunalen und der freien gemeinnützigen Krankenhäuser Bremens und damit auch der Zentrallaboratorien dieser Häuser nehmen diese Möglichkeit zu Forschung und Lehre wahr.

Der wissenschaftliche Teil der Veranstaltung begann mit zwei Vorträgen, in denen über den Zugang von Pharmazeutika und Diagnostika zum Markt berichtet wurde. PROF. DR. BERND MÜHLBAUER aus dem Institut für Klinische Pharmakologie des Klinikums Bremen Mitte berichtete unter dem Titel „Medizin und Markt – Wunsch und Wirklichkeit“ über Arzneimittelentwicklung im Spannungsfeld zwischen Zulassungs- und Erstattungsanforderungen. Die Zulassung ist

zwar die gesetzliche Grundlage zum Vertrieb der Arzneimittel, sie basiere aber lediglich auf einer vergleichenden Risikobetrachtung. Der Nachweis eines therapeutischen Zusatznutzens muss für die Zulassung eines neuen Präparates nicht erbracht werden.

Instrument für den Nachweis des Nutzens sind klinische Studien. Für eine realistische Betrachtung von Studienergebnissen neuer Arzneimittel muss man zwischen Begriffen wie Absolute Risiko-Reduktion (ARR), Relative Risiko-Reduktion (RRR) und Number Needed Treat (NNT) zu unterscheiden wissen. So wird zum Beispiel für die Wirksamkeit des Arzneistoffs Trastuzumab zur Behandlung von Brustkrebs eine Mortalitätsreduktion von 30% (RRR) in der Presse angegeben. Die absolute Risikoreduktion beträgt hingegen nur 0,5% (ARR), was bedeutet, dass 200 Patienten behandelt werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern.

HERR MÜHLBAUER berichtete weiterhin, dass auch die zusätzlichen Nebenwirkungen neuer Medikamente dem Nutzen bei der Zulassung nicht ausreichend gegenübergestellt werden würden, d.h. es würde nicht ausreichend geprüft, ob ein potentieller zusätzlicher Nutzen die zusätzlichen Nebenwirkungen rechtfertige. In vielen anderen Ländern gibt es bereits seit den 90er Jahren Institutionen, die für die Prüfung des Nutzens und seiner Nebenwirkungen neuer Medikamente zuständig sind. In Deutschland ist 2004 das IQWiG für die

Durchführung solcher Prüfungen eingerichtet worden.

Im Prinzip können ähnliche Überlegungen wie für Pharmaka auch für Diagnostika anstellt werden. Allerdings ist ein entsprechender Prozess in Deutschland nicht vorgeschrieben. Über einen Teil der erforderlichen Arbeiten berichtete FRAU DR. VOGEL-ZIEBOLZ, Firma Roche Diagnostics unter dem Thema „*Wie kommen neue Analyte zum Patienten?*“ Potentielle neue Analyte werden nach ihrem medizinischen Nutzen in zwei Sparten unterteilt – den Diagnostics, d.h. einer rein diagnostisch ausgerichteten Sparte, und den ‚Companion Diagnostics‘, d.h. einer Sparte, in der sich die Analysen befinden, die z.B. zur Überwachung einer Therapie herangezogen werden. Am Beispiel der Diagnostik eines Colon-Carcinoms stellte sie den Zuhörern den Ablauf in der Diagnostischen Sparte von der Bedarfsermittlung über die Identifizierung eines Markers und das Anlegen einer Probenbank bis hin zur Bewertung des Markers und zur Validierung dar. Hierbei kann es während des Marker-Identifikations-Programms auch zur Entwicklung eines Testpanels kommen, sofern Einzelanalysen keine ausreichende Aussage treffen können. Das Ziel bei den ‚Companion Diagnostics‘ hingegen ist, mit Hilfe von Biomarkern bzw. Begleit-Diagnostik diejenigen Patienten zu identifizieren, die auf ein Medikament ansprechen und von der Behandlung wirklich profitieren. In jedem Fall steht am Ende der Evaluierungen immer die

Entwicklungsphase, in der die für die Analyse am besten geeigneten Geräte und Reagenzien aufeinander abgestimmt und erprobt werden.

Im letzten Vortrag des ersten Tages berichtete HERR DR. EDELHÄUSER von der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) über „*Anerkennung und Akkreditierung in Zeiten der RilibÄK 2007*“. Mit Einführung der neuen RilibÄK 2008 ist die Einrichtung eines Qualitätsmanagementsystems für medizinische Laboratorien obligatorisch geworden. Das Arbeiten mit einem Qualitätsmanagementsystem wird in § 4a der Medizinproduktebetriebsverordnung gefordert; ein ordnungsgemäßes Qualitätsmanagement wird nach § 4a immer dann vermutet, wenn der Teil A der RilibÄK beachtet wird. Die Akkreditierung ist dagegen ein freiwilliger Kompetenznachweis, in dem durch eine nationale Akkreditierungsstelle die Einhaltung von in festgelegten Normen geforderten Anforderungen bestätigt wird. Geregelt ist der Akkreditierungsprozess im Akkreditierungsstellengesetz. Wenn jedoch medizinische Laboratorien im Sinne von Klinischen Prüfungen oder von Leistungsbewertungsprüfungen tätig werden, so wird in der 4. Novelle des Medizinproduktegesetzes die Benennung, Überwachung, Anerkennung und Beauftragung von Prüflaboratorien durch eine zuständige Behörde gefordert (§15 MPG). Inhaltlich wird für die Benennung und Anerkennung zur

Durchführung klinischer Prüfungen ein obligates Qualitätssicherungssystem gefordert, das in Teilen mit dem für Akkreditierungen geforderten System deckungsgleich ist, aber zusätzliche Anforderungen stellen würde. Zuständig für die Anerkennung ist die ZLG.

Der zweite Tag begann mit drei Vorträgen zu aktuellen klinisch-chemischen Fragestellungen. Im ersten Vortrag stellte HERR PROF. WALLASCHOFSKI aus Greifswald den aktuellen Stand der *Schilddrüsendiagnostik* dar. HERR WALLASCHOFSKI begann mit einer Veranschaulichung der nach wie vor bestehenden, teilweise erheblichen Unterschiede in der Bestimmung von TSH, fT3 und fT4 mit Hilfe verschiedener Immunoassays und dem Versuch einer Standardisierung der Werte. Im Anschluss daran ging er ausführlich auf die Problematik der Referenzbereiche in der Schilddrüsendiagnostik ein. So werden die Referenzpopulationen von den verschiedenen Herstellern nicht so sorgfältig zusammengestellt und gegebenenfalls stratifiziert wie es vermutlich erforderlich wäre. TSH unterliegt einer pulsatilen Ausschüttung und kann als Streßhormon besonders in der Notaufnahme starken Schwankungen unterliegen. Dazu kommen Einflüsse wie die ethnische Herkunft, regional unterschiedliche Jodversorgung und Schwangerschaft, so dass Referenzbereiche nicht einfach aus einer anderen Region übernommen werden dürften. Für die Erstellung von Referenzbereichen in verschiedenen Regionen sei zu

fordern, dass in der untersuchten Population keine Schilddrüsenerkrankung bekannt sein darf, dass für allen Teilnehmern ein normaler Schilddrüsen-Ultraschallbefund vorliegen muss, dass kein Proband TPO-Antikörper aufweisen und dass sich im Follow-up der nächsten 5 Jahre keine Schilddrüsen-Erkrankung zeigen darf. Herr Wallaschofski zeigte, dass bereits subklinisch vorhandene Knoten oder auch TPO-Antikörper bei scheinbar euthyreoter Stoffwechsellage die Referenzbereiche verschieben können. In der Diskussion über die neuen, wesentlich engeren Referenzintervalle des TSH wurde auch die zurückhaltende Akzeptanz der Klinischen Endokrinologen eingegangen. Es wurde empfohlen, auf die Unterschiede von Referenzintervall und Entscheidungsgrenze respektive Aktionsgrenze hinzuweisen.

Abschließend berichtete HERR WALLASCHOFSKI kurz über die empfindliche Präanalytik und über Kreuzreaktivitäten bei der Bestimmung von Calcitonin und ging auf die Rolle des Procalcitonins ein.

Über „*Aktuelle Aspekte in der Diagnostik des Antiphospholipidsyndroms*“ sprach PROF. DR. VON LANDENBERG aus Olten (Schweiz). Antikörper gegen Phospholipide wurden erstmals 1906 bei Patienten mit Syphilis nachgewiesen. Allerdings dauerte es noch bis zum Jahr 1980, bis eine erste Verbindung zu thromboembolischen Ereignissen und dem heutigen Krankheitsbild hergestellt werden konnte. Die grundlegende Klassifikation des

Anti-Phospholipid-Syndroms basiert nach wie vor auf den ‚Sapporo-Kriterien‘ von 1998 bzw. ihrer späteren Revision (Sydney-Kriterien, 2008), die sowohl klinische als auch diagnostische Nachweise erfordern.

Pathophysiologisch wurde auf die Rolle parainfektöser Anti-Phospholipid-Antikörper (APLAK) hingewiesen, da im Prinzip jede Form von Infektion die Synthese von APLAK induzieren kann. Eine mögliche Rolle der APLAK in der Infektabwehr kann experimentell wahrscheinlich gemacht werden: in Monozyten wird bei Kontakt mit monoklonalen APLAK der Toll-like-Rezeptor 8 hochreguliert. Dies führt zur vermehrten Ausschüttung von TNF- α und einer Stimulation von Tissue Factor. Auf diese Weise könnten sich aus Infektionen Thrombosen entwickeln. Ungeklärt bleibt, wann und warum APLAK nur in Einzelfällen nach Infektionen persistieren.

In der Diagnostik gibt es nach wie vor ungelöste Probleme in der Standardisierung von insbesondere Cardiolipin-Antikörpernachweisen. Weiterhin gibt es immer wieder klinische Hinweise auf Anti-Phospholipid-Syndrome ohne nachweisbare APLAKs. Neue Tests könnten sich hier als nützlich erweisen: der Nachweis von Antikörpern gegen Phosphatidylserin sowie Prothrombin zeigte sich in ersten Untersuchungen als sehr aussagekräftig. Zum Abschluss wurde ebenfalls noch eine mögliche Therapie mit TNF- α -Blockern für die Zukunft diskutiert.

Im letzten Vortrag des Blocks zu aktuellen Aspekten der Klinischen Chemie sprach Herr PROF. DR. SCHUFF-WERNER aus Rostock über: *Altes Eisen – Neues zur primären und sekundären Hämochromatose*. Nachdem zunächst über die Grundlagen zum Eisenstoffwechsel wie Speicher, Verteilung und Umsatz berichtet wurde, wurde auf einzelne Regulationsproteine des Eisenstoffwechsels eingegangen. Hepcidin und Hephaestin sind wichtige Regulatoren, die durch Modulation des Ferroportins an der Resorption und Ausscheidung von Eisen beteiligt sind. Für die Genexpression des Hepcidins sorgen wiederum weitere Proteine, unter ihnen das HFE-(Hämochromatose-)Protein. Mutationen im HFE-Gen würden durch zu niedrige Hepcidinspiegel im Blut zur Eisenüberladung führen. Insbesondere zwei Mutationen im HFE-Gen, C282Y (80-90%) und H63D (15%) würden bei der Hämochromatose eine Rolle spielen. Dabei findet man die klinische Ausprägung am häufigsten bei einer homozygoten C282Y-Mutation, wobei jedoch bei weitem nicht jede homozygote Mutation zur klinischen Ausprägung einer Hämochromatose führen würde. Pathophysiologisch scheint nach neueren Erkenntnissen die C282Y Mutation die Bindungsfähigkeit des Genprodukts an β 2-Mikroglobulin zu beeinträchtigen. Normalerweise bindet der HFE- β 2-Mikroglobulin-Komplex an den Transferrinrezeptor 1 und begünstigt die zelluläre Aufnahme von Transferrin-gebundenem Eisen. Die Mutation stört die Bindung dieses Komplexes, es verbleibt

mehr Eisen im Plasma. Klassifiziert werden die hereditären Hämochromatosen nach der ‚Online Medelian Inheritance in Man (OMIM)‘, nach der 4 Typen von Hämochromatose zu unterschieden sind. Lediglich der Typ 1 resultiert aber aus einer Mutation im HFE-Gen, die drei anderen Typen sind durch Mutationen in den Genen von Hepcidin, Ferroportin oder des Transferrin-Rezeptors bedingt.

Im letzten Vortrag der Veranstaltung berichtete PROF. DR. GEORG HOFFMANN, München, über *„Data mining – die Suche nach verborgenen Schätzen“*. Instrumente, mit denen innerhalb von Datensätzen nach Clustern gesucht werden kann, erhalten zunehmende Bedeutung. Eingesetzt werden hierfür keine statistischen Methoden, sondern Verfahren der künstlichen Intelligenz. Angewendet werden die Instrumente bisher überwiegend in wissenschaftlichen Fragestellungen, bei denen zu wenigen Individuen viele Daten vorliegen. In die Zukunft wies Prof. Dr. Georg Hoffmann mit dem Vorschlag, diese Verfahren auf labormedizinische Datensätze anzuwenden. Voraussetzung hierfür ist eine Normalisierung der einzelnen Ergebnisse, die zum Beispiel ähnlich wie beim Intelligenzquotienten erfolgen kann. Nach Datenfilterung werden dann mittels Explorationsverfahren Muster erkannt und – gegebenenfalls auch mehrdimensional - klassifiziert. Verglichen mit stufendiagnostischen Ansätzen ist dieses Verfahren schneller und vermeidet die Probleme der Fehlerfortschreibung.

Die 24. Norddeutschen Gespräche in klinischer Chemie fanden bei strahlenden Sonnenschein und sommerlichen Temperaturen statt. Mit der traditionellen Unterstützung der Fa. Roche erhielt die Veranstaltung einen Rahmen, der sowohl interessante Referate als auch zwanglose kollegiale Gespräche ermöglichte. Erfreulich war, dass in diesem Jahr eine größere Zahl jüngerer Kolleginnen und Kollegen nach Bremen gekommen war. Eine kleinere Gruppe der Teilnehmer konnte nach der Veranstaltung gemeinsam in das Weserstation fahren, den neuen Deutschen Fußballmeister Borussia Dortmund kennenlernen und den Abstieg von Werder Bremen in die 2. Liga verhindern helfen.

VERFASSER:

WIEBKE HAYEN und EBERHARD GURR

Klinikum Links der Weser, Bremen

Für die Autoren:

PROF. DR. EBERHARD GURR

Klinikum Links der Weser

Abteilung für Klinische Chemie und
Zentrallabor

Senator-Weßling-Str. 1

28277 Bremen

Tel: 0421/8791670

e-mail: eberhard.gurr@klinikum-bremen-ldw.de



**20th IFCC - EFCC European Congress of
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**

**45th Congress of the Italian Society of
Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology
(SIBioC)**

Milan, Italy
Milano Convention Centre - MICplus
19-23 May 2013

www.milan2013.org

See you in Milan 2013



**Balkan
Clinical
Laboratory
Federation**



IFCC WORLDLAB ISTANBUL 2014

**22nd International Congress of Clinical Chemistry
and Laboratory Medicine (IFCC Worldlab 2014)**

**22nd Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation
(BCLF 2014)**

**26th National Congress of the Turkish Biochemical
Society (TBS 2014)**

**22-26 June 2014
ISTANBUL, TURKEY**

ISTANBUL CONGRESS CENTER

www.istanbul2014.org

See you in Istanbul 2014

Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
01.02.-04.02.2012 St. Gallen	56. Jahrestagung der deutsch-österreichisch-schweizerischen Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH)
05.03.-08.03.2012 Leipzig	Advances and Controversies in B-Vitamins and Choline
09.03.-10.03.2012 Wiesbaden	Diagnostik Update 2012
14.03.-17.03.2012 Essen	22nd Annual Meeting of the Society for Virology
15.03.-17.03.2012 Essen	8. Immundiagnostisches Meeting
18.03.-21.03.2012 Tübingen	Jahrestagung der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie



9. JAHRESTAGUNG

Fortschritt in der Labormedizin und klinischer Chemie-Translation
biomedizinischer Forschung für den Menschen

Schirmherrschaft:



26. – 29. September 2012
Congress Center Rosengarten, Mannheim

www.dgkl2012.de

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

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

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

IVAR-TRAUTSCHOLD-NACHWUCHS-FÖRDERPREIS

aus.

Der Preis ist mit **5000 EUR** dotiert. Eine Teilung ist nicht möglich. Es können sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bis zur Vollendung des 36. Lebensjahres bewerben. Einzureichen sind publizierte bzw. zur Publikation angenommene wissenschaftliche Arbeiten, die zum Zeitpunkt der Bewerbung nicht älter als zwei Jahre sein dürfen.

Die Arbeiten sind zusammen mit einer Kurzdarstellung des beruflichen Werdeganges **bis zum 15.03.2012** an Herrn Prof. Dr. Ingolf Schimke unter folgender Anschrift einzureichen:

Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.
Geschäftsstelle
Friesdorfer Str. 153
53175 Bonn

Der Preis wird anlässlich des „Staudinger Symposiums“ vom 24.06.-26.06.2012 in Kloster Banz verliehen. Zur Teilnahme an diesem Symposium ergehen über die Gesellschaft gesonderte Einladungen.

PROF. DR. INGOLF SCHIMKE
Charité – Universitätsmedizin Berlin (CCM)
Charité Platz 1
10117 Berlin

Unser international arbeitendes Institut sucht im
Bereich Chromatographie / Toxikologie einen qualifizierten

■ **Wiss. Mitarbeiter m/w**

Interessante Perspektive für Diplom-Chemiker m/w

Sie übernehmen Verantwortung für den selbstständigen Aufbau sowie die Validierung von LC-MS/MS-Analysen und unterstützen die Laborleitung bei allen anfallenden Routineaufgaben.

Sie haben Ihr Chemiestudium (Uni) erfolgreich abgeschlossen und umfassende Erfahrung in instrumenteller Analytik, besonders Massenspektrometrie. Sie sind bereit, eine Weiterbildung zum Klinischen Chemiker (DGKL) bzw./und zum Forensischen Chemiker (GTFCh) m/w zu absolvieren.

Sie arbeiten selbstständig und präzise und haben ein hohes Maß an Einsatzbereitschaft sowie Flexibilität.

Wenn Sie ferner an Mitarbeiter- bzw. Teamführung interessiert sind, freuen wir uns auf Ihre schriftliche Bewerbung.

Vorabinfos erteilen Ihnen gerne Frau Immig, Telefon 0 61 32 / 781 244, und Herr Prof. Dr. Arndt, Telefon 0 61 32 / 781 349.

BIOSCIENTIA · Institut für Medizinische Diagnostik GmbH
Personalabteilung · Konrad-Adenauer-Str. 17 · 55218 Ingelheim · service@bioscientia.de · www.bioscientia.de

Unser international arbeitendes Institut für Laboruntersuchungen gehört zu den führenden Einrichtungen auf dem Gebiet der Medizinischen Labordiagnostik.

Wir sind tätig für Krankenhäuser im In- und Ausland, für niedergelassene Ärzte aller Fachrichtungen, Laborgemeinschaften, wissenschaftliche Institute, betriebsärztliche Dienste aller Industriezweige und für die pharmazeutische Industrie.



bioscientia

...das Labor in Ihrer Nähe

a member of Sonic Healthcare

MITGLIEDSCHAFTSANTRAG



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, „Sektionen“)

Der Antrag wird befürwortet von den ordentlichen Mitgliedern:

1. _____
 Name Datum Unterschrift

2. _____
 Name Datum Unterschrift