

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

PRÄSIDIUM

Präsident	Prof. Dr. med. Joachim Thiery, Leipzig
Vizepräsident	Prof. Dr. med. Michael Neumaier, Mannheim
Schriftführer	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus P. Kohse, Oldenburg
Schatzmeister	Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Dresden
Weitere Präsidiumsmitglieder	Prof. Dr. rer. nat. Ralf Lichtinghagen, Hannover Prof. Dr. med. Johannes Aufenanger, Ingolstadt

GESCHÄFTSSTELLE

Beauftragter des Präsidiums für die Geschäftsführung	Prof. Dr. med. Heinrich Patscheke, Karlsruhe
---	--

Geschäftsstelle der DGKL

Friesdorfer Str. 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. Ingolf Schimke, Berlin

Kommission für die Ausbildung

Vorsitz Prof. Dr. Cornelius Knabbe, Bad Oyenhausen

REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Geschäftsstelle

Dr. Rolf Kruse

Dr. Wolf-Jochen 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. med. Michael Neumaier, Mannheim

MITTEILUNGEN

Schriftleitung

Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Dresden

INHALTSVERZEICHNIS

AUS DEM PRÄSIDIUM

- Budgeterhöhung für die Sektionen und Arbeitsgruppen der DGKL 89
Prof. Heinrich Patscheke, Bonn

AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

- DGKL-Jahrestagung: Schnittstelle zwischen Neuentwicklungen 91
in der Diagnostik und ihrer Umsetzung in die Praxis
- Clinical Chemistry Trainee Council - 92
ein Service der AACC für Mitglieder und Abonnenten
Prof. Dr. med. Lothar Thomas, Frankfurt am Main

AUS DEM REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

- Neues aus dem Referenzinstitut für Bioanalytik in Bonn 93
Dr. Wolf-Jochen Geilenkeuser, Bonn

AUS DER GESELLSCHAFT

- Sektionsbericht
Bericht zur Mitgliederversammlung der Sektion Immundiagnostik 95
PD Dr. Karsten Conrad, Dresden; Prof. Dr. Ulrich Sack, Leipzig
- Sektionsbericht
Bericht zur 11. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik 99
der DGKL vom 10. bis 11. Mai 2012 in Tutzing
Dr. med. Hanns-Georg Klein, Martinsried
- Sektionsbericht
Jahrestagung 2012 der Sektion Molekulare Diagnostik 102
(Session III AG Bioinformatik) - Klassifikationsverfahren zur Erfassung der
menschlichen Individualität in Gesundheit und Krankheit
Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, Grafrath; Dr. Peter Findeisen, Mannheim;
Prof. Dr. Thomas Rattei, Wien
- Kurzmitteilung AG Bioinformatik 108
Die Kosten der Fehlkalkulation
Prof. Dr. Frank Klawonn, Wolfsburg
- AG-Bericht
Normalisierte Darstellung von Referenzintervallen und andere Excel-Tools 110
der Arbeitsgruppe „Richtwerte“ der DGKL
Bernd Wolters, Bremerhaven; Rainer Haeckel, Bremen

Forschungsbericht	
„Polyphosphate - ein Biomarker für Thrombosen und Entzündungen“	117
Dr. Felicitas Müller, Prof. Dr. Dr. Thomas Renné, Stockholm	
AUS DEM MITGLIEDERKREIS	
Niedersachsenprofessur für Professor Dr. Dr. Michael Oellerich	125
Meldungen aus Benghazi 2012	126
Prof. Dr. Eberhard Gurr, Achim	
VERANSTALTUNGEN	
Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern 2012	132
Dr. Klaus-Günter Heinze, Berlin	
Forum Labordiagnostik an der Universität zu Lübeck	138
Priv.-Doz. Dr. med. Jan Kramer, Lübeck	
19. Deutscher Krankenhaus-Controller Tag - 19./20. April 2012 in Potsdam	139
Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Orth, Stuttgart	
Kongressbericht „11. HJ. Staudinger-Symposium der DGKL „- 24./26. Juni 2012	144
Dr. rer. nat. Doris Hendig, Bad Oeynhausen	
40 Jahre Laboratoriumsmedizin am Klinikum Oldenburg	148
- Von Handarbeit zur Hightech Medizin	
Prof. Dr. Dr. Klaus P. Kohse, Oldenburg	
Symposium: Point-of-Care-Testing - Neue Herausforderungen an analytische Qualität und klinische Effizienz; 08./09. November 2012 in München	150
WasPalm Veranstaltung in Quebec City 08./11. Juni 2013	151
10. Anwendertreffen LC-MS/MS in der Labormedizin am 05./06. November 2012	152
Veranstaltungskalender	153
PREISE	
Leipziger Laborarzt Dr. Ralph Burkhardt erhält Nachwuchsförderpreis der DGKL	154
Abstract des Preisträgers	156
PERSONALIA	
Neue Mitglieder, Verschollene Mitglieder, Verstorbene Mitglieder	157
Stellenausschreibung	159

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

HERAUSGEBER	Prof. Dr. med. Joachim Thiery, Präsident der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V., Universitätsklinikum Leipzig AöR Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Liebigstraße 27; 04103 Leipzig, Tel +49 (341) 97 22200; Fax +49 (341) 97 22209,
SCHRIFTFÜHRUNG 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 ANZEIGENVERWALTUNG	Vanessa Dietrich, Geschäftsstelle der DGKL, Friesdorfer Str. 153, 53175 Bonn, Tel: +49 (0228) 926895-22, e-Mail: geschaeftsstelle@dgkl.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

Budgeterhöhung für die Sektionen und Arbeitsgruppen der DGKL

Prof. Heinrich Patscheke

Eine aktive Fachgesellschaft erkennt man daran, dass sich viele ihrer Mitglieder in die Verbandsarbeit einbringen und in Gremien, auf Kongressen und in der Öffentlichkeit zu Wort kommen. Würde sich das auf die wenigen Präsidiumsmitglieder - in der Regel vielbeschäftigte Professoren, die dies neben ihrem Beruf leisten müssen - und die Geschäftsstelle beschränken, wäre das gewiss zu wenig. Deshalb kommt den Sektionen und den Arbeitsgruppen als operativen Armen der Gesellschaft eine unverzichtbare Rolle zu. Sie fokussieren bestimmte Themen, zu denen sich jeweils mehrere interessierte und besonders kompetente Kollegen zusammenfinden, um gemeinsam neben wissenschaftlichen auch fach- und berufspolitische Projekte voranzubringen. Viele dieser Projekte münden in Publikationen, die so wichtige Themen wie die Empfehlungen zur Präanalytik, Managementfragen bis zu den diagnostischen Pfaden aufgreifen. Das Präsidium möchte die Arbeit der Sektionen und Arbeitsgruppen stärken und hat daher mit Wirkung zu diesem Jahr deren Budgets um jeweils 500 € auf 3.500 € für die Sektionen und 2.500 € für die Arbeitsgruppen erhöht. Außerdem wurde festgelegt, dass die Arbeitsgruppen bis zu drei der letzten Jahresbudgets und die Sektionen bis zu fünf der

letzten Jahresbudgets kumulieren dürfen, um aus ihren Budgets beispielsweise größere Veranstaltungen zu bestreiten. Diese Regelung trägt auch der Tatsache Rechnung, dass die Aktivitäten oft nicht in jedem Jahr mit gleicher Intensität betrieben werden.

Dessen ungeachtet bleibt es dabei, dass alle Sektionen und Arbeitsgruppen jährlich an die Geschäftsstelle bzw. das Präsidium über ihre Arbeit berichten. Nur so kann sichergestellt werden, dass die Ergebnisse optimal in die Arbeit der Gesellschaft integriert und nach innen und außen vertreten werden können. Es hat sich längst erwiesen, dass der Öffentlichkeitsarbeit einer Fachgesellschaft größte Bedeutung für die Wahrnehmung des Faches zukommt. Deshalb ist ihr auch ein eigener Arbeitsbereich in der Geschäftsstelle gewidmet, der seine Aufgabe jedoch nur dann erfüllen kann, wenn er über die Arbeitsergebnisse aus allen Bereichen der Fachgesellschaft gut und rechtzeitig informiert ist. Deshalb werden insbesondere die Vorsitzenden der Arbeitsgruppen und die Sprecher der Sektionen gebeten, die Geschäftsstelle (Ansprechpartnerin FRAU STEINBACH) stets auf dem Laufenden zu halten und ggf. auch die Unterstützung von FRAU WIESEMANN für die Presse- und Medienarbeit in Anspruch zu nehmen.

Leider ist festzustellen, dass manche Sektionen und Arbeitsgruppen bisher nur zögerlich und nach wiederholter Aufforderung ihrer Berichtspflicht nachkommen, während sich andere vorbildlich an die Geschäftsordnung halten. Hier sind die Arbeitsgruppen Bioinformatik, Diagnostische Pfade, Klinisch-Toxikologische Analytik, LC-MS/MS in der Labormedizin, Laboratoriumsmanagement, POCT sowie Porphyrien positiv hervorzuheben, die stets ihre Berichte zeitnah an die Geschäftsstelle gesandt haben. Nach der Geschäftsordnung der Arbeitsgruppen endet deren Laufzeit automatisch nach 2 Jahren, wenn kein Verlängerungsantrag gestellt und regelmäßig berichtet wurde. Die Sektionen können vom Präsidium aufgelöst werden, wenn sie über ein Jahr keine Aktivitäten gezeigt haben. Glücklicherweise ist dieser Fall bei den Sektionen bisher nicht eingetreten. Arbeitsgruppen, deren Tätigkeit grundsätzlich auf die Bearbeitung umschriebener Fragestellungen ausgerichtet ist, enden ohnehin nach Erreichen der gesetzten Ziele.

Alle Mitglieder der DGKL sind eingeladen, sich an der Arbeit der bestehenden Sektionen aktiv zu beteiligen und ggf. Neugründungen anzuregen. Die Mitgliedschaft in den Sektionen wird im Mitgliederverzeichnis genannt, damit mögliche Ansprechpartner für deren Arbeitsgebiete erkennbar sind. Für umschriebene Fragestellungen sind weiterhin die bewährten Arbeitsgruppen tätig. Die Einzelheiten sind in den Geschäftsordnungen

für die Sektionen und für die Arbeitsgruppen beschrieben. Bei allen Fragen steht selbstverständlich stets die Geschäftsstelle in Bonn gern Rede und Antwort.

PROF. HEINRICH PATSCHEKE

Beauftragter des Präsidiums
für die Geschäftsführung

DGKL-Jahrestagung: Schnittstelle zwischen Neuentwicklungen in der Diagnostik und ihrer Umsetzung in die Praxis

In einem Fach wie der Klinischen Chemie, in dem modernste Spitzentechnologie mit Methoden der Grundlagenforschung aufeinander treffen, ist eine rasante Entwicklung vorprogrammiert. Umso wichtiger ist es, an dieser Stelle „am Ball zu bleiben“.

Besonders gut, um einen breiten Überblick über neueste Entwicklungen, Forschungstrends und Diagnostikmethoden zu erhalten, eignet sich die Jahrestagung der DGKL, die vom 26. bis 29. September im Congress Center Rosengarten in Mannheim stattfindet.

Wichtiger Themenschwerpunkt ist daher auch in diesem Jahr die Schnittstelle zwischen neuen Entwicklungen der Labordiagnostik und ihrer Umsetzung in die Praxis. Im Mittelpunkt stehen die Ergebnisse aktueller Studien zu Stoffwechsel, Epigenetik und häufigen Volkskrankheiten sowie bioanalytische Methoden und moderne Vorsorgediagnostik.

Neben dem dicht gefassten Programm, das mit namhaften Referenten aus dem In- und Ausland aufwartet, bleibt aber auch für den persönlichen Austausch mit Kolleginnen und Kollegen ausreichend Zeit, zum Beispiel im Rahmen der Eröffnungsveranstaltung, beim

Get-Together während des Abends der Industrie oder beim Gesellschaftsabend im Schloss Heidelberg, dem traditionellen Ausklang der Jahrestagung, bevor sich die praktischen Kurse am 29. September im Institut für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Mannheim anschließen.

Einen umfassenden Überblick über das vielfältige Programm, das Tagungspräsident Professor Joachim Thiery in Zusammenarbeit mit Privatdozentin Dr. Uta Ceglarek vom Universitätsklinikum Leipzig als Kongresssekretärin zusammengestellt hat, erhält man auch auf der Homepage der Jahrestagung unter www.dgkl2012.de. Dort erfolgt auch die Online-Teilnehmerregistrierung. Unter dem Link „Teilnehmerregistrierung“ finden sich zudem Informationen über ein spezielles Angebot der Deutschen Bahn zur Anreise nach Mannheim sowie ein Ansprechpartner für die Teilnehmerregistrierung und die Hotelvermittlung.

Die DGKL freut sich auf Ihre Teilnahme bei der Jahrestagung!

www.dgkl2012.de

Clinical Chemistry Trainee Council - ein Service der AACC für Mitglieder und Abonnenten

Die Zeitschrift Clinical Chemistry hat für Mitglieder der AACC und /oder Abonnenten der Zeitschrift Clinical Chemistry das Clinical Chemistry Trainee Council seit nahezu drei Jahren eingerichtet.

Angeboten werden Fachbeiträge zur Weiterbildung und zu aktuellen Themen, Literatur zu klinisch-chemischen, labordiagnostischen und klinischen Fragestellungen, Meinungen und Vorträge von Experten. Ebenfalls enthalten sind 15-minütige Präsentationen zu Labortests. Wird z.B. der Begriff „glomerular filtration rate“ eingegeben, so bietet das Programm die neueste Literatur und Expertenmeinungen nicht nur zur GFR, sondern auch zur Standardisierung von Creatinin usw. an. Im Vergleich zu Google oder pubmed ist der Rahmen an Publikationen so ausgewählt, dass nur wenig für unser Fachgebiet nicht relevante Literatur angegeben wird.

Die Anwahl des Programms ist kostenlos. Die Anmeldung erfolgt über **www.traineecouncil.org**.

Man erhält dann eine costumer ID, mit der man jederzeit Zugang zum Trainee Council hat.

Das Programm ist dem Weiterzubildenden und dem langjährig tätigen Laborarzt und Klinischen Chemiker zu empfehlen. Da das Trainee Council von Deutschland aus nur wenig angewählt wird, erfolgt auf diesem Wege die Bekanntmachung.

VERFASSER:

PROF. DR. MED. LOTHAR THOMAS
Expert Consultant Laboratoriumsmedizin,
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe
Universität
Frankfurt/Main



Neues aus dem Referenzinstitut für Bioanalytik in Bonn



Im Rahmen der Umsetzung weiterer Teile der RiliBÄK wird das Ringversuchsprogramm des RfB laufend an neue Anforderungen angepasst. Der folgende Beitrag soll einen Überblick über aktuelle Neuerungen geben.

BAKTERIOLOGIE

In 2012 haben wir die Auswertung der Bakteriologie-Ringversuche (BA, BM) um die Erfassung der benutzten Methoden erweitert (konventionell, MALDI-TOF und Sequenzierung). Zusätzlich soll bei der Anwendung von mehreren Methoden die zielführende Methode gekennzeichnet werden. Bei steigenden Teilnehmerzahlen haben schon die bisherigen 2 Ringversuche eine z. T. bemerkenswerte Abhängigkeit der identifizierten Species von der benutzten Methode gezeigt.

GRAM-PRÄPARAT

Im aktuellen Entwurf des Teils B3 der RiliBÄK („Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern“) ist die Verpflichtung zur Teilnahme an einem halbjährlich zu veranstaltenden Ringversuch zur Gramfärbung vorgesehen. Das RfB wird ab 2013 einen entsprechenden Ringversuch anbieten, in dem 2 fixierte Ausstriche zu färben und zu beurteilen sind hinsichtlich Färbeverhalten und Morphologie. Die genauen Termine entnehmen Sie bitte unserem

Programmheft 2013, welches Mitte September erscheint.

TOXIKOLOGIE

Das Konzept für toxikologische Untersuchungen wurde grundsätzlich schon in diesem Jahr geändert und umfasst jetzt 3 Ringversuchstypen:

- **DS** - *Drogenscreening im Urin (4x jährlich)*
Dieser Ringversuch ist nun vornehmlich für Immunoassay-Tests konstruiert und verlangt von Anwendern chromatographischer Methoden lediglich den Nachweis einer Leit-Substanz bei positivem Immunoassay.
- **SX** - *Systematische toxikologische Analyse (STA) (2x jährlich)*
In diesem neuen Ringversuch wird eine umfassende chromatographische Analyse erwartet, die aus 2 Urin-Proben die Identifikation von jeweils 6-8 Substanzen aus einer Liste von 30 Substanzen erfordert.
- **TX** - *Toxikologische Analytik (2x jährlich)*
Dieser Ringversuch wird wie bisher angeboten. Die Proben (Serum und Urin) enthalten ein oder mehrere Arznei- oder Giftstoffe, deren Nachweis zusammen mit einer Fallgeschichte zu interpretieren ist.

URINSEDIMENT

In 2012 wurden erstmals 2 Ringversuche zum Urinsediment angekündigt, von denen der erste nun abgeschlossen werden konnte.

In diesem Ringversuch, der schon über 300 Teilnehmer hatte, wurde in verschiedener Hinsicht Neuland betreten. Dies betraf einerseits den Versand von flüssigen Zellpräparationen, in denen durchflusszytometrisch oder automatisiert mikroskopisch die Erythrozyten- und Leukozytenzahl zu bestimmen waren. Aufgrund von Stabilitätsproblemen waren die Ergebnisse der ca. 50 Teilnehmer für die Erythrozyten noch nicht zufriedenstellend, die Leukozyten hingegen konnten mit dem normalen Konzept ($\pm 60\%$) bewertet werden. Für den zweiten Ringversuch des Jahres werden wir voraussichtlich verbessertes Material verschicken können.

Der wesentliche Teil des Ringversuchs bestand andererseits aus der morphologischen und semi-quantitativen Beurteilung zweier Urinsedimente, die mittels virtueller Mikroskopie im Webbrowser zu betrachten waren. Wenn auch die Färbung der Präparate ungewohnt war, so haben doch die allermeisten Teilnehmer die wesentlichen Dinge erkannt. Erfreulich, dass das benutzte Betrachtungsmodul sowohl in Qualität als auch im Handling nur wenig Anlass zur Kritik gab. Aber auch hier bemühen wir uns um Verbesserung für den nächsten Ringversuch, um vielleicht die gebräuchlichen Nativpräparate zur Befundung verfügbar zu machen.

LIQUORZyTOLOGIE

- **ZZ**

Nach dem ersten rein web-basierten Ringversuch zur Liquorzytologie plant das RfB einen weiteren Pilot-Ringversuch dazu im Herbst 2012. Es gab viele positive Rückmeldungen zu diesem Ringversuch und auch etliche Anregungen zur Verbesserung. Davon wird im geplanten Ringversuch einiges umgesetzt werden. Der Ringversuch wird separat rechtzeitig angekündigt werden, die Teilnahme wird wieder kostenlos sein.

Alle fertigen Auswertungen sind wie immer über unser Webportal www.dgkl-rfb.de abrufbar.

VERFASSER:

DR. WOLF-JOCHEN GEILENKEUSER
Referenzinstitut für Bionalytik
Friesdorfer Str. 153
53175 Bonn

Sektionsbericht

Bericht zur Mitgliederversammlung der Sektion Immundiagnostik

Am 15. März 2012 fand im Rahmen des 8. Immundiagnostischen Meetings in Essen (Colosseum Theater Essen, Altendorfer Str. 1, 45127 Essen) die diesjährige Sektionssitzung statt, an welcher 9 Sektionsmitglieder teilnahmen. Diskutiert wurden die in 2011 erreichten Ergebnisse sowie die Vorhaben für 2012 und 2013.

Jahresbericht 2011: Nach Gründung der Sektion Immundiagnostik am 30. September 2010 mit dem Ziel der Etablierung eines Kompetenznetzwerkes für immunologische Diagnostik wurden Aktivitäten von der Sektion für die Bereiche „Fortbildung/Kongresse/Publicationen“ (Leitung: DR. ROBERT LANGE, Bernau), „Qualitätsmanagement/Standardisierung“ (Leitung: PROF. DR. ULRICH SACK, Leipzig; DR. THORSTEN KRIEGER, Hamburg) sowie „Studien/Projekte/Biobanken“ (Leitung: DR. JÖRG HOLLIDT, Hennigsdorf) gestartet.

Im Bereich Qualitätssicherung und Standardisierung wurde ein erster Versuch zur Versendung von Ringversuchen mit frischen Zellen durchgeführt. Damit konnten erstmalig Ringversuche für die Diagnostik angeborener Immundefekte und zum Nachweis tuberkuloseaktiver T-Zellen mit nicht stabilisiertem Material angeboten werden.

Im Bereich Fortbildung ist es gelungen, bereits mit mehreren wissenschaftlichen

Konferenzen an die Öffentlichkeit zu treten. So wurden 2011 in Kooperation mit der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e. V., dem Institut für Immunologie der TU Dresden sowie dem Diagnostik Netzwerk Berlin-Brandenburg folgende Veranstaltungen durchgeführt: das 7. Immundiagnostische Meeting in Hamburg (25.-27. März 2011), die 13. Autoimmuntage in Bernau (19.-20. Mai 2011) und das 10th Dresden Symposium on Autoantibodies (22.-25. September 2011).

Im Mittelpunkt des 7. Immundiagnostischen Meetings standen aktuelle Aspekte der Diagnostik von Allergien (In-vitro-Allergiediagnostik – Wissenschaftlich begründete Bewertung verfügbarer Testsysteme, Ergänzende zelluläre In-vitro-Diagnostik bei Hymenopterengift-Allergie, Bedeutung kreuzreaktiver Kohlenhydratepitope für die allergologische In-vitro-Diagnostik, Autoallergische Erkrankungen, Funktionelle Allergologie, Allergenfamilien und molekulare Diagnostik IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien, Diagnostik von Nahrungsmittelallergien im Kindes- und Jugendalter) und von autoimmunen neurologischen (immunvermittelte Erkrankungen des ZNS und der neuromuskulären Signalübertragung, paraneoplastische neurologische Syndrome) sowie gastroenterologischen Erkrankungen

(Morbus Crohn, aktive präatrophische Autoimmungastritis, Zöliakie). Weitere Themen waren Qualitätsmanagement in der Immun Diagnostik, Therapie Autoantikörper-vermittelter Erkrankungen (Plasmapherese und spezifische Immunadsorption, IvIG bei Autoimmundermatosen, Nutzen und Risiken einer B-Zell gerichteten Therapie, Immunreaktionen gegen Biologika), Labordiagnostik der Entzündung, Glukokortikoid-Resistenz während der autoimmunen Entzündung und die pathophysiologische Relevanz von Autoantikörpern gegen Komplementfaktoren und -regulatoren. In einer gemeinsamen Session mit der IGLD e. V. wurden immunhämatologische und onkologische Aspekte der Immun Diagnostik (Thrombozytopenie, autoimmunhämolytische Anämien, autoimmune thrombotische Mikroangiopathien, Autoantikörper bei Tumoren) vorgestellt und diskutiert. Die sich dem Meeting anschließenden Workshops beschäftigten sich mit praktischen Aspekten der indirekten Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen sowie der Multiplex-Autoantikörperdiagnostik.

Schwerpunktthemen der Autoimmuntage in Bernau waren Autoantikörper in der Endokrinologie sowie die Biomarkerentwicklung. Ein intensiver Erfahrungsaustausch unterstrich die immer wichtiger werdende Bedeutung von Biomarkern in Diagnostik und Therapie von zahlreichen Erkrankungen. Beiträge von Mitglieder unserer Sektion trugen maßgeblich zum Erfolg bei.

Das Rahmenthema des 10th Dresden Symposium on Autoantibodies ("From Prediction to Prevention of Autoimmune Diseases") spannte den Bogen von der Prädiktion der Krankheitsentwicklung bis hin zu neueren Erkenntnissen hinsichtlich Prophylaxe und kausaler Therapie von Autoimmunerkrankungen. Als Modellbeispiele hierfür wurden die Forschungsergebnisse der rheumatoiden Arthritis (RA) sowie des Typ 1 Diabetes (T1D) präsentiert und diskutiert. Zusätzlich wurden auch seltenere Autoimmunopathien wie autoimmune thrombotische Mikroangiopathien, Myositiden und Kardiomyopathien sowie die Mechanismen der autoimmun bedingten Transplantatabstoßung vorgestellt. Neben diesen krankheitsbezogenen Topics lag der Schwerpunkt der Veranstaltung auf methodischen Aspekten der Bestimmung von Autoantikörpern (Herausforderungen und Perspektiven, ANA- und ANCA-Analytik, Einsatz synthetischer Peptide) sowie diagnostischen Strategien für Autoimmunerkrankungen (Automatisierung, Stufendiagnostik, Multiparameteranalytik).

Forschungen zur Vorhersage einer Krankheitsentwicklung mittels Autoantikörper werden mit der Zielsetzung vorangetrieben, klinische Manifestationen von Autoimmunerkrankungen zu verhindern oder aber im frühen Stadium kausal zu therapieren. Bei der Mehrzahl der Erkrankungen mit einer autoimmunen Pathogenese ist das über Monate bis mehrere Jahre verlaufende präklinische

Stadium mit der Produktion von krankheits-spezifischen Autoantikörpern assoziiert, was Möglichkeiten eröffnet, den zur Erkrankungs-manifestation führenden Autoimmunprozess zu stoppen. Hierfür sind jedoch große pro-spektive Studien zur Evaluierung der prä-diktiven Bedeutung von Autoantikörpern (gegebenenfalls in Kombination mit ande-ren Biomarkern) in Bezug auf entsprechen-de Krankheitsentwicklungen erforderlich, wie im Falle des Typ 1 Diabetes gezeigt werden konnte. Beim autoimmunen Diabetes ist mit-tels Autoantikörper-Profilanalytik bereits eine relativ präzise Risikostratifizierung als Vor-aussetzung für Prophylaxe- und Interventi-onsstudien möglich. Eine ähnliche Entwick-lung scheint sich bei der RA anzubahnen, sodass beide Erkrankungen als Modelle zur Krankheitsprävention und Entwicklung neu-er Therapiestrategien angesehen werden können. Die Grundvoraussetzung für der-artige Präventions- und Therapiestudien ist eine sichere prädiktive bzw. Frühdiagnostik. Die Suche nach neuen klinisch relevanten Autoantikörpern sowie die Verbesserung, Optimierung und Standardisierung der Au-toantikörperanalytik als auch der Evaluie-rungsstudien können in diesem Prozess eine entscheidende Rolle spielen. Das Dresdener Jubiläumsmeeting hat hierfür wertvolle Ak-zente gesetzt und Impulse geliefert (s. a. Kongressbuch „From Prediction to Preventi-on of Autoimmune Diseases“, Pabst Science Publishers, Berlin 2011).

Auf der Sektionssitzung am 25. März 2011 in Hamburg (im Rahmen des 7. Immundiagnostischen Meetings) diskutierten 18 Teil-nehmer die Struktur der Sektion (Beibehal-tung der bei der Gründungsversammlung diskutierten Struktur) und die Verantwort-lichkeiten der Aufgabenbereiche (s.o.) so-wie Möglichkeiten der Optimierung von Ring-versuchen, Synergieeffekte in der Aus- und Weiterbildung und der Standardisierung der Immundiagnostik bei Zusammenarbeit mit anderen Gesellschaften (z.B. DGfI, DGAKI, DGRh, EASI, GFID).

Vorhaben 2012-2013: Vorbehaltlich der finanziellen Sicherstellung sollen 2012 und 2013 folgende Veranstaltungen organisiert und durchgeführt werden: Session im Rah-men der Jahrestagung der DGKL (Mannheim, 27. oder 28.09.2012), 16. Interdisziplinäres Kinderimmunologisches Arbeitstreffen in Ko-operation mit der Arbeitsgemeinschaft Pädia-trische Immunologie und der GFID sowie dem TRM Leipzig (Leipzig, Villa Ida, 12.10.2012), 9. Immundiagnostisches Meeting (Dresden, 15.-17.03.2013), 11th Dresden Symposium on Autoantibodies (01.-04.09.2013). Es wurden zahlreiche Themenvorschläge für die Pro-grammgestaltung dieser Veranstaltungen diskutiert, wobei auf Grund der gegenwärtigen Mitgliederstruktur v.a. Aspekte der Au-toimmun-, Allergie-, Immundefekt- und Kom-plementdiagnostik im Vordergrund standen. Bei künftigen Veranstaltungen einbezogen werden sollten auch die Anforderungen an

die Akkreditierung immunologischer Laboratorien sowie an eine immunologische Point of Care Diagnostik und die Problematik immunologische Biomarker für Theranostik und Monitoring.

Auch Fragen der Standardisierung bzw. Harmonisierung der Immundiagnostik und Diagnosestrategien sollen verstärkt in den Fokus gerückt werden. Dabei wird zunehmend mit europäischen Partnern zusammengearbeitet, insbesondere mit der ESCCA auf dem Gebiet der Immunphänotypisierung. Zu diesem Schwerpunkt gehört auch die verstärkte Aktivität zur Etablierung neuer Ringversuche für die zelluläre Diagnostik (Initiative von PROF. ULRICH SACK in Kooperation mit der in.vent Diagnostika GmbH: Diagnostik angeborener Immundefekte, Nachweis tuberkulosereaktiver T-Zellen) sowie Komplementdiagnostik. Auf Initiative von PROF. KIRSCHFINK wird INSTAND e. V. neue Komplementparameter in das Ringversuchspanel aufnehmen (zunächst Autoantikörper gegen C1q und C3Nef, später auch andere Funktionsparameter und Komplement-Spaltprodukte).

Ein weiterer Schwerpunkt der Diskussion war die Problematik der immer schwieriger werdenden Finanzierung von Veranstaltungen zur Immundiagnostik (u.a. durch Konzentrations- und Fusionsprozesse bei den Diagnostikfirmen, aber auch durch den mangelnden Bezug von Pharmafirmen zu diagnostischen Fragestellungen).

Um die Arbeit der Sektion weiter mit Leben zu erfüllen, sind die aktive Mitarbeit der Mitglieder sowie die Gewinnung weiterer Mitglieder (v. a. für bestimmte Spezialgebiete wie Immungenetik, Immundefektdiagnostik, Infektionsserologie) erforderlich. Derzeit zählt die Sektion 24 Mitglieder.

VERFASSER:

PD DR. KARSTEN CONRAD
Medizinische Fakultät der TUD
Institut für Immunologie
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

PROF. DR. ULRICH SACK
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Institut für Klinische Immunologie und
Transfusionsmedizin
Johannisallee 30
04103 Leipzig

Sektionsbericht

Bericht zur 11. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL vom 10. bis 11. Mai 2012 in Tutzing

Die Sektion Molekulare Diagnostik setzt sich aus den Arbeitsgruppen Genomics (Vorsitz PROF. DR. MED. CULLEN), Bioinformatik (Vorsitz PROF. DR. MED. HOFFMANN), Proteomics (Vorsitz PROF. DR. MED. WAGENER) und Biobanking (Vorsitz PD DR. MED. KIEHNTOFF) zusammen. Themenschwerpunkte in diesem Jahr waren einmal mehr Qualitätskriterien und Qualitätsmanagement bei den sich rasch entwickelnden neuen Technologien. Die Tagung war mit etwa 120 Teilnehmern aus den verschiedensten medizinischen Fachdisziplinen erneut ausgebucht. Insgesamt 4 Sitzungen wurden von den jeweiligen Arbeitsgruppen-Vorsitzenden organisiert und geleitet.

Im Themenbereich Genomics referierte PROFESSOR SCHUNKERT (Lübeck) über genetische Marker für koronare Herzerkrankung (KHK). Die Odds Ratio (OR) der meisten Marker, welche durch Genome-wide Association Studies (GWAS) identifiziert wurden, liegt zwischen 1,05 und 1,20, d.h. eine prädiktive genetische Risikoabschätzung für KHK anhand von genetischen Polymorphismen ist weiterhin äußerst fraglich. In einem Fallbericht wurde über eine Familie mit zahlreichen, an KHK erkrankten Personen berichtet, deren molekulargenetische Aufarbeitung eine digene Erkrankung mit Mutationen im GUCY1A3- und

CCT7-Gen zeigte. Anlageträger, bei denen zwei der vier krankheitsassoziierten Allele beider Gene Mutationen aufwiesen, waren zu 100% erkrankt. DR. AHMAD-NEJAD (Mannheim) berichtete über das Ringversuchsangebot der DGKL in der molekulargenetischen Diagnostik, welches unter dem Dach von EuroGen-test angeboten wird. Die Nachfrage nimmt nicht nur in Deutschland, sondern auch im Ausland weiterhin zu, was sich an der steigenden Zahl internationaler Teilnehmer zeigt. Das RV-Programm soll erweitert werden, um zukünftig auch neue Technologien wie Next Generation Sequencing (NGS) zu erfassen.

Zum Themenschwerpunkt Biobanken stellte PROFESSOR SCHIRMACHER (Heidelberg) ein Konzept zur Qualitätssicherung einer Gewebekbank vor. Die größte Herausforderung bei der Präanalytik von Gewebe ist die intraoperative Zeitspanne bis zur Gewebeentnahme, d.h. die warme Ischämiezeit. HERR DR. ÖLMÜLLER (Fa. Qiagen, Hilden) berichtete über die Bedeutung des SPIDIA (standardisation and improvement of generic pre-analytical tools and procedures for in vitro diagnostics) Projektes für Biobanken, welches im Rahmen eines EU-Projekts (FP7) bearbeitet wird. HERR KÜHL (Fa. Askion) sprach ebenfalls zum Thema Qualitätssicherung von Blutproben

im Zusammenhang mit Biobanking. Besonders wichtig sei eine sichere Probenlogistik. Mit definierten Temperaturgradienten ist ein kontrolliertes Einfrieren der Probe unter Vermeidung von Vereisung gewährleistet. PRIVATDOZENT KIEHNTOPF (Jena) berichtete zum Thema Probenaustausch zwischen Biobanken sowie organisatorischen, technischen und qualitativen Rahmenbedingungen. Wichtig sind demnach präanalytische Faktoren wie Zentrifugations- und Transportbedingungen aber auch unterschiedliche Blutabnahmesysteme. Für die Vergleichbarkeit der Probenqualität aus unterschiedlichen Biomaterialsammlungen sei eine entsprechende Harmonisierung über ein zentrales Biobankregister notwendig. PROFESSOR KRAWCZAK (Kiel) referierte über rechtliche und ethische Aspekte des Probenaustausches zwischen Biobanken. Viele Aspekte sind in Band 2 der Schriftenreihe der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) mit Titel „Biomaterialbanken - Rechtliche Rahmenbedingungen, Wildwuchs verhindern, langfristige Nutzung ermöglichen“ zusammengefasst.

Im Schwerpunkt Bioinformatik stellte PROFESSOR MARTUS (Tübingen) die Konstruktion von sog. niedrigdimensionalen Klassifikatoren vor. PROFESSOR RATTEI (Wien) sprach zu Klassifikatoren in höherdimensionalen Datenräumen, z.B. der Klassifikation von maritimen Mikroorganismen aufgrund von Transkriptomdaten. Es sei absehbar, dass

Fortschritte in der Miniaturisierung z.B. durch sog. Nanopore Sequencing nach Datenreduktion auch für höchstdimensionale Datensätze eine robuste Klassifikation möglich macht. PROFESSOR KLAUONN (Braunschweig) berichtete über Vergleich und Evaluation höherdimensionaler Klassifikatoren. Demnach ist die Aufteilung in Test- und Trainings-Datensätze sowie eine unabhängig prospektive Validierung des Klassifikators obligat, um sog. Overfitting – eine falsch zu hohe Klassifikationsgenauigkeit – zu vermeiden bzw. zu erkennen. FRAU DR. KASTENMÜLLER (München) ging in ihrem Vortrag auf die metabolische Individualität des Menschen als Klassifikationsproblem ein. Für Metabolomanalysen gelten aufgrund der Volatilität der Analyten spezielle Bedingungen für die Präanalytik. So werden viele Untersuchungen entweder an Tiermodellen oder unter gut standardisierten Bedingungen an Probanden durchgeführt.

Im Themenbereich Proteomics wurde von DR. FINDEISEN (Mannheim) eine Massenspektrometrie-basierte Strategie zur Qualitätssicherung von Blutproben vorgestellt. Da in Serumproben eine zeitabhängige Modellierung von Peptidfragmenten stattfindet, ist mittels LC/MS eine multiparametrische Klassifikation der Proben bezüglich der Dauer der präanalytischen Phase möglich. Solche Decay-Profile können z.B. zur Qualitätssicherung von Biobankproben genutzt werden. PROFESSOR MISCHAK ging auf die Nutzung von Peptidprofilen bei der erweiterten

Labordiagnostik von Nephropathien ein. Die Peptidprofile im Urin wiesen anders als im Serum eine hohe präanalytische Stabilität auf, welche eine wesentliche Voraussetzung für die gute Reproduzierbarkeit der CE/MS Methode sei. Neben chronischen Nierenerkrankungen (z.B. diabetische Nephropathie) lassen sich auch Glomerulopathien und akute Krankheitszustände (z.B. Transplantatabstoßung) nichtinvasiv überwachen. Entsprechende Peptidprofile sind in großen unabhängigen Studien prospektiv validiert worden und in laufenden Untersuchungen auch Entscheidungsgrundlage für diagnostegesteuerte Therapieoptionen. FRAU DR. BURKHART (Düsseldorf) referierte zum Thema Qualitätssicherung in der Proteom-Analyse. Beispielhaft wurde gezeigt, dass insbesondere die präanalytische Phase der Probenaufarbeitung (z.B. tryptischer Verdau) einen erheblichen Einfluss auf die Qualität der Ergebnisse haben. Die präanalytische Variabilität sei eine viel stärkere Einflussgröße als analytische und postanalytische. Durch eine geeignete interne und externe (NIST, ABRF) Qualitätskontrolle kann die präanalytische Phase jedoch wirkungsvoll überwacht werden.

Die 12. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik zum Thema „Molekulare Signaturen in der in-vitro Diagnostik“ findet **vom 6. bis 7. Juni 2013** (Beginn bereits am Vormittag!) erneut in **Tutzing** statt.

Einen ausführlicheren Bericht zu der diesjährigen Tagung finden Sie in der Zeitschrift für **Laboratoriumsmedizin Heft 4, 2012.**

VERFASSTER:

DR. MED. HANNS-GEORG KLEIN
AG Genomics

Facharzt für Laboratoriumsmedizin und
Medizinische Genetik
Zentrum für Humangenetik u.
Laboratoriumsmedizin
Lochhamer Str. 29
82152 Martinsried

Sektionsbericht

Jahrestagung 2012 der Sektion Molekulare Diagnostik (Session III AG Bioinformatik)

Klassifikationsverfahren zur Erfassung der menschlichen Individualität in Gesundheit und Krankheit

HOFFMANN GEORG (GRAFRATH) FINDEISEN PETER (MANNHEIM), RATTEI THOMAS (WIEN)

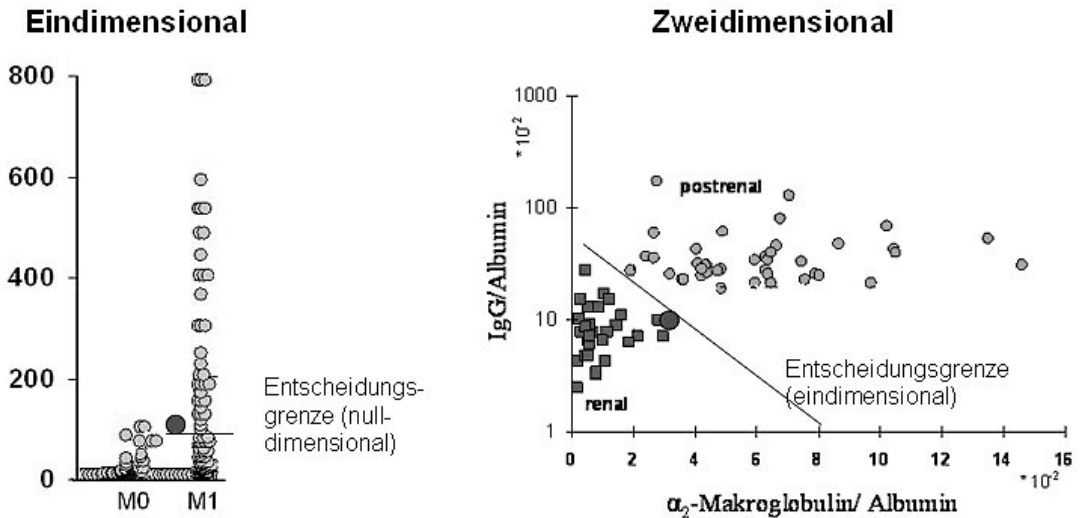
Klassifikation auf Basis von Messdaten ist die methodische Grundlage jeglicher Diagnostik. Mit neuen Verfahren erhält man im Zeitalter der „omics“ Hunderte bis Millionen von Messwerten pro Patient, auf die die bisher üblichen Kriterien der Statistik wie Sensitivität und Spezifität nicht anwendbar sind. Für ihre Auswertung entwickelt die Bioinformatik neue Auswerteverfahren, die die (patho-) biochemische Individualität des Menschen erfassen und - trotz aller Komplexität - praktisch nützliche Erkenntnisse liefern.

EINLEITUNG

Jede Form von Diagnostik benötigt Klassifikationsverfahren, mit denen man Individuen anhand ähnlicher Merkmale (zum Beispiel Laborwerte) in Klassen wie gesund und krank oder Krankheiten A, B und C einteilt. Das spezifische Ziel der medizinischen Klassifikation ist es, Patienten entsprechend der Zuordnung zu einer solchen Klasse richtig zu behandeln.

Bei der Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik, die vom 10. bis 11. Mai 2012 in Tutzing am Starnberger See stattfand,

wurden hochkomplexe genomische und proteomische Datensätze diskutiert. Passend dazu stellten die Referenten der Bioinformatik-Session unter der Überschrift „Signaturen der Individualität“ Klassifikationsverfahren für niedrig- und hochdimensionale Datenräume vor. Einleitend erläuterte G. HOFFMANN (Grafrath) den Begriff der „Dimensionalität“ anhand vertrauter Beispiele aus der Labor-diagnostik (Abbildung 1). Auf einem zweidimensionalen Papierausdruck oder Bildschirm kann man nur ein oder zwei unterschiedliche Analyte gleichzeitig darstellen. Liegen mehr Messwerte pro Fall vor, so behilft man sich zum Beispiel bei der Durchflusszytometrie zur Visualisierung oft mit paarweiser Auftragung in getrennten Diagrammen. Doch bei vielen neueren Verfahren, die Tausende von Werten in einem Analysengang liefern, stoßen solche – dem menschlichen Vorstellungsvermögen angepasste – Darstellungsformen an ihre Grenzen. Für den Computer sind „tausenddimensionale Datenräume“ (Arrays) hingegen kein grundsätzliches Problem, sondern nur eine Frage der Rechenleistung und -kapazität.



CEA beim CRC

Differenzierung einer Hämaturie

Abb.1: Für die Klassifikation der Tumorstadien M0 und M1 anhand eines einzelnen Markers wie CEA ordnet man die Laborwerte auf einer eindimensionalen Werteskala an und wählt als Entscheidungsgrenze (Klassifikator) einen Punkt, der die beiden Kollektive optimal trennt. Zu Klassifikation von Hämaturien in renale und postrenale Formen werden dagegen drei Messgrößen IgG, A2M und Albumin im Urin benötigt. Daraus ergibt sich theoretisch ein dreidimensionaler Datenraum, der sich durch Quotientenbildung (IgG/Alb und A2M/Alb) auf eine zweidimensionale Fläche reduzieren lässt. Als Klassifikator eignet sich hier eine Trennlinie zwischen den beiden Punktwolken (sog. linearer Klassifikator der Form $y = ax + b$). Quelle P. Stieber und W. Hofmann, München.

THEORETISCHE GRUNDLAGEN

P. MARTUS (Tübingen) stellte Verfahren zur Bildung linearer und nicht-linearer Klassifikatoren für niedrig-dimensionale Daten vor. Zur ersten Gruppe gehören u. a. Diskriminanzanalyse, logistische Regression und einschichtige neuronale Netze, zur zweiten stückweise Polynome (Splines), Support Vector Machines („gekrümmte Hyperflächen“) und mehrschichtige neuronale Netze.

In der Regel versucht man zunächst, die Dimensionalität durch Auswahl der trennschärfsten Messgrößen zu reduzieren. Eine Faustregel besagt, dass man am besten

solche Analyte kombiniert, die zwar über den gesamten Messbereich Gesunder und Kranker gut, innerhalb der Gesunden (also im Referenzintervall) aber eher schlecht korrelieren. Ferner sollten die Messgrößen möglichst unterschiedliche Charakteristika der gesuchten Krankheit erfassen, zum Beispiel biochemische und klinische Zeichen.

Die Qualität eines Klassifikators wird durch die Begriffe Sensitivität und Spezifität (Anteil der richtig Positiven und Negativen) bestimmt. Gegenwärtiger Standard ist die AUC (area under curve) der ROC-Analyse. Bei geringer Prävalenz der gesuchten Krankheit

gehen die richtig Positiven jedoch in der Masse der falsch Positiven unter. Mit diesem Problem schlechter prädiktiver Werte haben vor allem Vorsorgeuntersuchungen an vorwiegend Gesunden zu kämpfen, wenn nur ein einziger Labortest verwendet wird. Sogenannte Signatures, bei denen viele Analyte erfasst werden, können hier besser abschneiden.

Klinische Studien zur Evaluierung neuer Testverfahren müssen stets an Kollektiven mit realitätsnaher Zusammensetzung durchgeführt werden, sonst täuschen Sensitivitäts- und Spezifitätsangaben zu optimistische Ergebnisse vor. Seit rund zehn Jahren wählt man anstelle prädiktiver Werte zunehmend den therapeutischen Outcome als Qualitätskriterium, wenn ein neues diagnostisches Verfahren eingeführt werden soll.

F. Klawonn (Braunschweig) erweiterte die genannten Ansätze auf höherdimensionale Klassifikatoren, wie sie in der molekularen Diagnostik üblich sind. Er wies nach, dass Messpunkte, die in einer eindimensionalen Verteilung (zum Beispiel Normverteilung) mehrheitlich in der Mitte des Kollektivs liegen, beim Hinzufügen weiterer Dimensionen zunehmend an den Rand gedrängt werden. In einem „hochdimensionalen Datenraum“ gibt es im Zentrum praktisch überhaupt keine Punkte mehr; bildhaft gesprochen sinkt die Wahrscheinlichkeit, ein völlig normales Individuum zu finden, je mehr Merkmale man misst.

Die größte Gefahr hochdimensionaler Daten mit Tausenden von Messwerten ist das sog. Overfitting. Das heißt, dass der an einer Studienpopulation ermittelte Klassifikator diese zwar optimal in die gewünschten Klassen einteilt, in anderen Kollektiven jedoch völlig falsche Ergebnisse liefert. Abhilfe schafft eine Aufteilung der Studiengruppe in zwei gleich große Kollektive, von denen eines zur Ermittlung, die andere zur Validierung des Klassifikators benutzt wird. Stehen aus Kostengründen nicht genügend Individuen zur Verfügung, empfiehlt sich die Kreuzvalidierung, bei der in einem iterativen Verfahren kleine Subpopulationen aus der Gesamtheit ausgegliedert, validiert und wieder zurückgeführt werden.

Ist eine Klassifizierung nach herkömmlichen statistischen Kriterien nicht möglich, so sollte man laut Klawonn die „Kosten“ einer Fehlklassifizierung in die Überlegungen einbeziehen (*siehe nachfolgende Kurzmitteilung*). In der Regel wiegt zum Beispiel eine falsch positive Zuordnung bei einem preisgünstigen Screeningtest weniger schwer als eine falsch negative: Im ersten Fall kann man den Verdacht durch weiterführende Tests entkräften, im zweiten wird der Patient irrtümlich für gesund erklärt, erhält keine Therapie und bezahlt möglicherweise mit dem Leben. In einer Kostenmatrix werden für diese Art der Analyse die Fehler mit den Kosten multipliziert.

PRAKTISCHE ANWENDUNGEN

T. RATTEI (Wien) zeigte am Beispiel der Metagenomik, also der Genomanalyse komplexer Mikroorganismengemische im Darminhalt, Meerwasser, Erdboden etc., welche enormen Herausforderungen hochdimensionale Daten in der Praxis bedeuten. Mit Verfahren wie Next Generation Sequencing, Genexpressionschips und Protein-Massenspektrometrie erhält man Tausende oder Millionen von Messwerten aus einer einzigen Probe, die im Prinzip alle Informationen enthalten, um die Zusammensetzung der jeweiligen Flora (zum Beispiel bei Darmerkrankungen oder bestimmten diätetischen Bedingungen) zu analysieren.

Da solche Datenfluten mit herkömmlichen statistischen Verfahren nicht mehr klassifiziert werden können, spricht man in der Bioinformatik vom „Fluch der Dimensionalität“ (curse of dimensionality): Die statistische Aussagekraft jedes einzelnen Parameters nimmt bis nahe Null ab, während das gesamte Netzwerk immer informationshaltiger wird. Das Problem für die klassische Statistik: Ab einer bestimmten Komplexität ist nahezu alles mit allem korreliert, so dass die Forderung nach Unabhängigkeit der betrachteten Variablen untereinander nicht mehr gegeben ist. Dazu kommen Inhomogenitäten in der Probenzusammensetzung, zum Beispiel unterschiedliche Bakterienpopulationen im Darminhalt oder nicht-klonale Zelltypen in Tumoren, die allgemeingültige Aussagen unmöglich erscheinen lassen.

Trotz aller Limitierung der klassischen Statistik kann man auch aus hochkomplexen Daten valide Erkenntnisse gewinnen, indem man sich zum Beispiel auf wenige aussagekräftige Größen fokussiert (feature selection) und nicht-statistische Lernverfahren (machine learning) anwendet. So gelang es, die Sekretion bakterieller Proteine aus Sequenzdaten vorherzusagen, indem man eine minimale Menge an Eigenschaften herausfilterte, die die gesuchte Funktion bestimmten.

Für den Vergleich von Mikrobiomdaten aus dem menschlichen Darm hingegen kamen Methoden der multivariaten Statistik zum Einsatz. So konnte eine signifikante Korrelation von Übergewicht mit abnehmender Diversität des Mikrobioms gezeigt werden. In einem anderen Experiment konnte die Herkunft von Mikroorganismen aus Meerwasser versus Erdboden allein aufgrund von DNA-Sequenzen durch eine Clusteranalyse bestimmt werden; dabei identifizierte man die Sequenzen, die innerhalb eines solchen „Mikrobioms“ die größten, zwischen den beiden Populationen aber die geringsten Ähnlichkeiten aufwiesen.

Im abschließenden Referat berichtete Frau G. KASTENMÜLLER (München) über die Ergebnisse einer Metabolom-Studie am Menschen. Darin ging es in erster Linie um die Frage, inwiefern individuelle Unterschiede im menschlichen Stoffwechsel genetisch bedingt sind. Die Daten stammten von rund 1.800 Personen aus der süddeutschen KORA-Kohorte

und rund 1.100 aus der britischen TwinsUK-Kohorte. Die Blutproben dieser für die jeweilige Bevölkerung repräsentativen Probanden, wurden mit Microarrays auf ca. 650.000 SNPs und mit LC-MS-MS auf ca. 700 verschiedene Metabolite (u. a. Lipide, Aminosäuren, Zucker) untersucht.

Die Wissenschaftlerin des Münchner Helmholtz-Zentrums zeigte, wie aus der Datenflut eine ganz bestimmte Punktmutation im

FADS1-Gen (Fettsäuresdesaturase) als Risikofaktor für erniedrigte Spiegel der (kardioprotektiven) Arachidonsäure herausgefiltert werden konnte (Abb. 2). Die Analyse aller gefundenen SNPs und aller gemessenen Metabolite ergab 36 weitere genetisch determinierte Assoziationen, von denen knapp die Hälfte mit bekannten Risikofaktoren verknüpft war.

Eine dieser Assoziationen legt den Verdacht

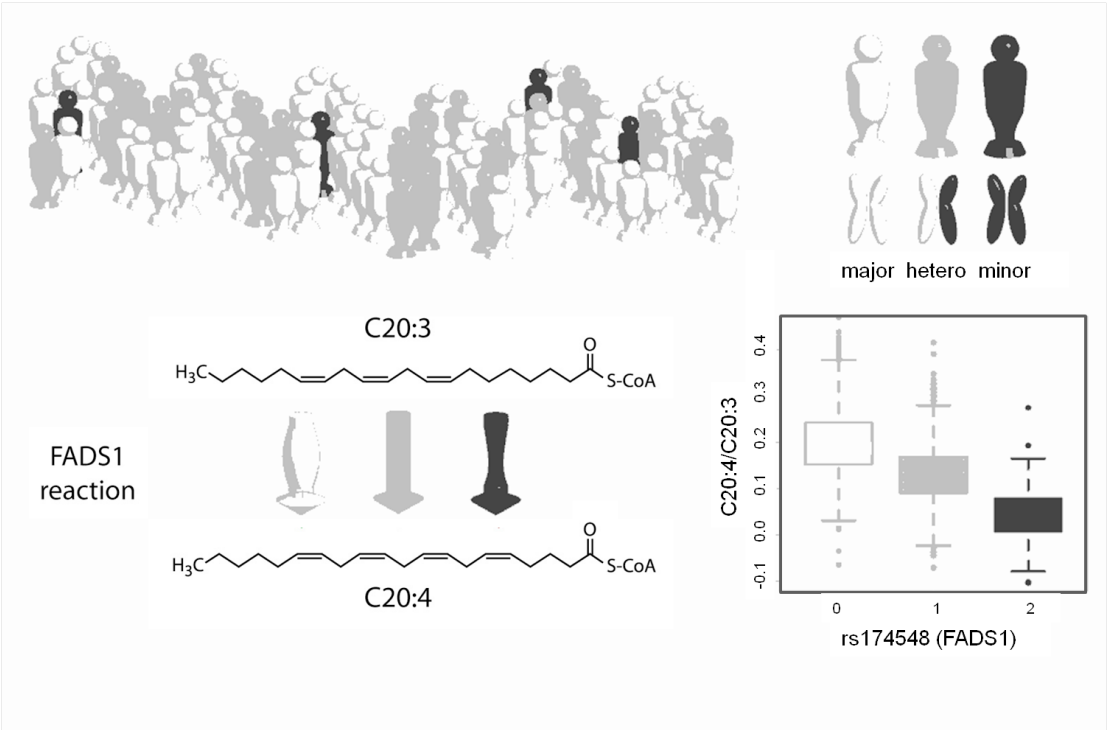


Abb.2: Ein Beispiel für genetisch bedingte, chemische Individualität im menschlichen Stoffwechsel: Die Fettsäuresdesaturase 1 (FADS1) katalysiert die Umsetzung von Dihomo-γ-Linolensäure (C20:3) zur Arachidonsäure (C20:4). Eine in der Bevölkerung relativ häufig vorkommende Punktmutation in dem kodierenden FADS1-Gen (44% heterozygote und 8% homozygote Träger) führt zu erniedrigten Spiegeln der kardioprotektiven Arachidonsäure im Serum. Homozygote Träger der Mutation weisen dabei den deutlichsten Effekt auf (rechter Reaktionspfeil und rechte Box).

nahe, dass die Acetylierung der Aminosäure Ornithin im Zusammenhang mit chronischen Nierenerkrankungen stehen könnte, und eine weitere Assoziation, nämlich zwischen Carnitin und einer Punktmutation in einem zuvor nicht näher beschriebenen Transporter-Gen (SLC16A9), führte zur Charakterisierung und experimentellen Validierung dieses Gens als Carnitintransporter.

VERFASSENDE:

PROF. DR. MED. GEORG HOFFMANN

Verlag Trillium GmbH

Hauptstraße 12 b

82284 Grafrath

www.trillium.de

DR. PETER FINDEISEN

Universitätsmedizin Mannheim gGmbH

Institut für Klinische Chemie

PROF. DR. THOMAS RATTEI

Department of Computational Systems

Biology, Fakultät für Lebenswissen-

schaften der Universität Wien

Kurzmitteilung AG Bioinformatik

Die Kosten der Fehlkalkulation

PROF. DR. FRANK KLAWONN

Department of Computer Science Ostfalia University
of Applied Sciences, Wolfenbüttel

Bei jeder Klassifikationsaufgabe stellt sich die Frage: Wie sollte der Schwellenwert definiert werden, ab dem ein Datensatz als „positiv“ eingestuft wird? Je höher der Schwellenwert, desto niedriger ist die Anzahl der falsch Positiven (die Spezifität steigt). Gleichzeitig sinkt die Anzahl der richtig erkannten Positiven (die Sensitivität nimmt ab).

Die optimale Wahl des Schwellenwertes sollte nicht ausschließlich an diesen rein statistisch definierten Kriterien ausgerichtet werden. Sie hängt auch davon ab, ob falsch

Negative schlimmer als falsch Positive zu bewerten sind. Dazu wurde in der Abbildung das Kostenverhältnis c (Abszisse) verwendet, das angibt, wie viel schwerwiegender ein falsch Negativer als ein falsch Positiver ist. Für $c=1$ ($\log c = 0$) sind Fehlklassifikationen falsch Negative genauso zu bewerten wie falsch Positive. Für $c=3$ ist ein falsch Negativer dreimal so schlimm wie ein falsch Positiver. Für $c=1/2$ bzw. $\log_2(c) = -1$ ist ein falsch Negativer halb so schlimm wie ein falsch Positiver (siehe Abbildung 1).

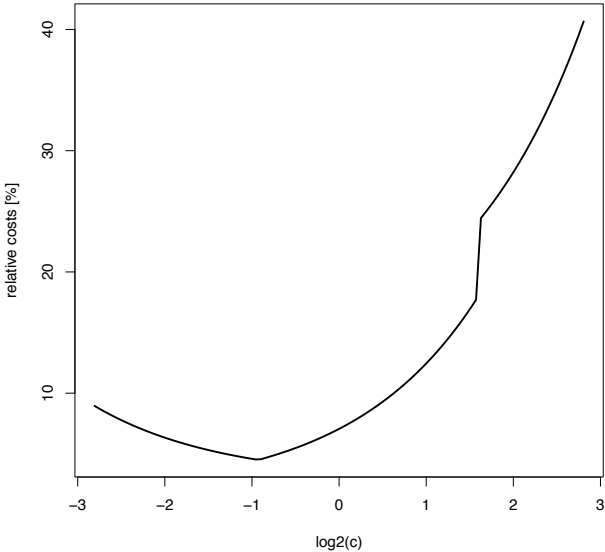


Abb. 1: Visualisierung der Güte eines Klassifikators anhand der Kostenfunktion. Im dargestellten Beispiel eines Brustkrebs-Scores sind die Kosten einer Fehlklassifikation am geringsten, wenn ein falsch negatives Ergebnis als halb so schlimm bewertet wird wie ein falsch positives.

Als Datensatz liegt der Abbildung 1 der im UCI Machine Learning Repository (<http://archive.ics.uci.edu/ml/>) verfügbare Wisconsin Breast Cancer Datensatz zugrunde. Anhand von 9 Attributen sollen die zwei Klassen „malignant“ (positiv) und „benign“ (negativ) unterschieden werden. Der Datensatz enthält 458 Positiv- und 241 Negativbeispiele. Es wurde ein neuronales Netz trainiert, das im Idealfall für jeden negativen Fall den Wert 0 und für jeden positiven den Wert 1 ausgeben sollte. Tatsächlich gibt das neuronale Netz aber Zahlen zwischen 0 und 1 aus. Je höher dieser Ausgabewert (Score) ist, desto eher spricht das für die Klasse „positiv“.

In Abhängigkeit des Kostenverhältnisses wird der optimale Schwellenwert für den Klassifikator gewählt. Die so entstehenden „Fehlklassifikationskosten“ werden verglichen mit denen eines „naiven Klassifikators“, der abhängig von den Kosten immer dieselbe Klasse vorhersagt. Bei $c=1$ würde sich der „naive Klassifikator“ beispielsweise immer für die Klasse entscheiden, die die Mehrheit in den Trainingsdaten hat.

Die relativen Fehlklassifikationskosten (Ordinate) des neuronalen Netzes im Vergleich zum „naiven Klassifikator“ sind in Abhängigkeit vom Kostenverhältnis c aufgetragen. Für das Kostenverhältnis wurde eine logarithmische Skala gewählt, so dass der Wert 0 gleichen Kosten für falsch Negative wie

falsch Positive entspricht. Im negativen Bereich sind Kosten für falsch Positive höher, im positiven Bereich die Kosten für falsch Negative.

Zu den Rändern hin wird der Klassifikator (hier: das neuronale Netz) dem „naiven Klassifikator“ immer ähnlicher. In den Extremfällen $c=0$ (entspricht minus unendlich auf der Abszisse) und $c=\text{unendlich}$ (entspricht unendlich auf der Abszisse) würde man immer die Klasse „positiv“ bzw. immer die Klasse „negativ“ vorhersagen, gleichgültig wie der Score aussieht. Daher ergibt sich für jeden Klassifikator eine U-Form, die sich an den Rändern 100 Prozent nähert.

VERFASSTER:

PROF. DR. FRANK KLAWONN

Salzdahlumer Straße 46-48
38302 Wolfenbüttel

AG Bericht

Normalisierte Darstellung von Referenzintervallen und andere Excel-Tools der Arbeitsgruppe ‚Richtwerte‘ der DGKL - ein Arbeitsgruppenbericht

BERND WOLTERS und RAINER HAECKEL für die Mitglieder der AG Richtwerte

Die Arbeitsgruppe Richtwerte ist eine interdisziplinär arbeitende Gruppe von Wissenschaftlern sowohl aus den Bereichen der Medizin als auch der Statistik und Mathematik. Sie trifft sich regelmäßig in Bremen und hat in den vergangenen Jahren zahlreiche Werkzeuge erarbeitet, die neben dem Kernthema ‚Richtwerte‘ auch weitere Gebiete wie z.B. Präanalytik, Methodenvergleiche und die Auswertung der Qualitätskontrollwerte betreffen.

Mehrere Excel-Tools wurden von den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe entwickelt und validiert. Sie sind als Einzelanwendung nutzbar. Für eine breitere Anwendung im klinischen Labor scheint es notwendig, dass die Anwender diese in ihre Laborinformationssysteme (LIS) integrieren. Daher pflegt die Arbeitsgruppe Kontakt zu verschiedenen LIS-Anbietern. Nach einem Kontakt mit der OSM-Gruppe wurde die Arbeitsgruppe um die Vorstellung seiner Tools auf dem letzten swisslab Anwendertreffen in Mainz im März 2012 gebeten. Der folgende Bericht stellt eine inhaltliche Zusammenfassung dieser Vorstellung dar.

TERMINOLOGIE

Obwohl kein neues Thema, ist die Terminologie der Richtwerte für viele Anwender noch immer etwas unklar. Unter dem Überbegriff ‚Richtwerte‘ werden Referenzgrenzen, Entscheidungsgrenzen, Aktionsgrenzen und die therapeutischen Grenzen unterschieden [1]. Der Begriff der ‚Normalwerte‘ sollte aus heutiger Sicht nicht mehr verwendet werden. Die **Referenzgrenzen** (reference limits) umschließen mit der oberen und unteren Grenze das Referenzintervall. Die Referenzgrenzen legen fest, ob ein Ergebnis im Bereich einer im Vorfeld zu definierenden Referenzgruppe liegt. Sollen bei der Bestimmung viele Subpopulationen berücksichtigt werden (z.B. Alter, Geschlecht, Hautfarbe, etc.), müssen manchmal sehr große Kollektive untersucht werden, um zuverlässige Referenzgrenzen in jeder Untergruppe bestimmen zu können. Bei den **Entscheidungsgrenzen** (decision limits) erfolgt eine möglichst genaue Diskrimination zwischen erkrankten und nicht-erkrankten Personen. Weil die Untersuchungen sich in der Regel auf bestimmte Erkrankungen beziehen, wird der Begriff „gesund“ hier

möglichst nicht verwendet. Dagegen haben die **Aktionsgrenzen** direkte diagnostische und therapeutische Konsequenzen. **Therapeutische Grenzen** werden bei der Überwachung bestimmter Medikamente benötigt um korrekte Wirkspiegel zu erreichen.

ERGEBNISQUOTIENT (EQ)

Ergebnisse aus verschiedenen Laboratorien sind oft nur schwer miteinander zu vergleichen, da unterschiedliche analytische Verfahren, Kalibrierungen, Messeinheiten und auch unterschiedliche Referenzgrenzen angewendet werden. Ohne auf die konventionellen Ergebnisse zu verzichten, kann die Vergleichbarkeit verbessert werden, wenn diese zusätzlich transformiert und als Ergebnisquotient (EQ) [2, 3] dargestellt werden. In Anlehnung an den Intelligenzquotienten wird das Referenzintervall transformiert, so dass 95% des Referenzkollektivs in dem Bereich von 80 – 120 liegt (Formelblock). Es hat sich als praktikabel erwiesen, einen umschließenden Grenzwertbereich von 70 – 130 zu definieren, der 99,7% des Kollektivs abdeckt. Da die Parameter in der Laboratoriumsmedizin meist einer schiefen Verteilung folgen, berücksichtigt das Verfahren den Modalwert statt des bei Normalverteilungen einfach zu verwendenden Mittelwerts. In der Transformation wird die biologische Variabilität (SDe = empirical standard deviation) berücksichtigt, die sich aus der Differenz der oberen und unteren Referenzgrenze ableitet.

Die so transformierten Werte haben zahlreiche Vorteile für den Beurteiler wie eine leichtere Erkennung von Veränderungen zu den Vorergebnissen. Gerade bei sehr breiten und sehr engen Referenzintervallen werden die Laborergebnisse bei der Verwendung konventioneller Einheiten oft falsch eingeschätzt. Der EQ kann auch innerhalb des Labors verwendet werden, beispielsweise bei der medizinischen Validation.

Die grafische Darstellung von Laborwerten erleichtert die Verwendung des Ergebnisquotienten noch zusätzlich und wird von der Arbeitsgruppe empfohlen. Das *Bild 1* zeigt ein Darstellungsbeispiel für den Ergebnisquotienten und integriert noch eine farbliche Kennzeichnung der Bereiche. Da bei der Transformation die biologische Variabilität berücksichtigt wird, kann der beurteilende Arzt leichter die Relevanz der Laborwerte erkennen. Auch die kritische Differenz (DC) kann in das Modell eingebaut werden.

Bild 1 – Ergebnisquotient (EQ) ergänzt um eine farbliche Kennzeichnung

	RL _{2,5}	RL _{97,5}		Einheit	Kritische Differenz	01.11.09 9:00	02.11.09 9:00	03.11.09 9:00	04.11.09 9:00	05.11.09 9:00	06.11.09 9:00	07.11.09 9:00
ALT/GPT (4)	6	48	IFCC.w. Plasma	U/l		6	17	48	65	100	200	1000
Cholesterin (4)	3,9	7,8	m > 50Jahre	mmol/l	3	80	100	120	130	150	206	661
Creatinin (5)	64	104	m, <50J.Jaffé	µmol/L	4	80	100	120	130	138		
Glucose, ven. Plasma (N)	70	115	nüchtern	mg/dl	8	80	100	120	130	159		
Natrium (5)	135	145	Plasma	mmol/l	5	25	120	127	131	184		
PSA (7)	0,20	1,20	Plasma	µg/l	19	80	101	120	128	139		
					4	61,0	70,0	80	120	190	339	

grün = 80 - 120 gelb = 70 - 79 und 121 - 130 rot = unter 70 und über 130

Formelblock - Ergebnisquotient (EQ) bei schiefer Verteilung

$$SD_{e,low} = (Modalwert - RL_{2,5}) / 1,96$$
$$SD_{e,high} = (RL_{97,5} - Modalwert) / 1,96$$

[SD_e = empirische Standardabweichung = biologische Variabilität]

$$EQ = 100 + 10,2 (Modalwert - x_i) / SD_{e,low}$$

für Werte unterhalb des Modalwertes

$$EQ = 100 + 10,2 (x_i - Modalwert) / SD_{e,high}$$

für Werte oberhalb des Modalwertes

BERECHNUNG LABORINTERNER
REFERENZGRENZEN

Aufgrund des sehr hohen Aufwands bei der Berechnung von Referenzgrenzen verwenden die meisten diagnostischen Laboratorien hier die Angaben der Hersteller. Allerdings ist damit keineswegs sichergestellt, dass diese Angaben im eigenen Laboratorium sinnvoll eingesetzt werden können (sog. Transferproblematik). Im von der Arbeitsgruppe entwickelten Tool wird ein kombiniertes Modell für die retrospektive Ermittlung von Referenzgrenzen aus dem großen Pool der Routinemessdaten eingesetzt [4]. Die Grundidee ist dabei, dass für viele Messgrößen sowohl ,kranke' als auch ,nicht-kranke' Patienten in jedem Labor untersucht werden und dabei

die Messungen bei ,nicht-kranken' Patienten überwiegen. Dann entspricht der Modalwert der gesamten untersuchten Population dem Modalwert der ,nicht-kranken' Subpopulation. Durch komplexe mathematische Berechnungen ist es möglich, aus dem sehr großen Datenpool sowohl obere als auch untere Referenzgrenzen zu errechnen.

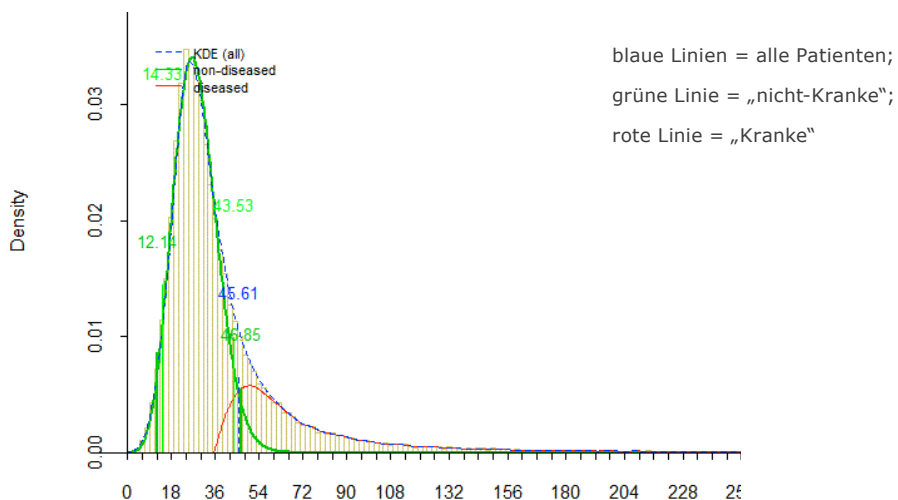
Alle Berechnungen wurden in der freien und kostenlosen Software R programmiert und in ein Excel-Programm integriert. Somit benötigt der Anwender lediglich Grundkenntnisse in der Bedienung der Tabellenkalkulation. Das Tool kann in der aktuellen Version Geschlecht, Alter und auch zwischen ambulant und stationär unterscheiden (Bild 2).

Bild 2 – Excel-Tool zur Berechnung laborinterner Referenzgrenzen – Einstellungen

1	Name of quantity and units	name, NA	CRP
2	data name (with csv-format)		wo_crp_2010.csv
3	header (names of variables as its first line)	TRUE, FALSE	TRUE
4	column of value		L
5	column of age		G
6	column of gender		C
7	min age (integer)	a number, NA	NA
8	max age (integer)	a number, NA	NA
9	male (character)	M, Mann,...	M
10	female (character)	W,F, Frau,...	W
11	number of decimal places(integer)		1
12	decimal separator	"."	"."
13	model: Gaussian, power normal	G, PN	PN
14	number of MC-simulation(integer)		1
15	main folder		c:/test/
16	data file		parameters_and_data/
17	1. result file (summary statistics)		results/result1
18	2. result file (RLs)		results/result2
19	window of operation, higher limit (for males)	a number, NA	NA
20	window of operation, higher limit (for females)	a number, NA	NA
21	window of operation, higher limit (for all)	a number, NA	NA
22	window of operation, lower limit (default,0)	a number, NA	NA
23	x1: min value of x-axis (for graphical scope)	a number, NA	NA
24	x2: max value of axis (for graphical scope)	a number, NA	NA
25	column of hospitalized, ambulatory	Letter, NA	NA
26	hospitalized, ambulatory	S, A, NA	NA
27	alpha error percent (integer)		5
28	factor to define min of truncation point		1
29	factor to find start value of sigma		1
30	min value of transformation parameter		0
31	start value for number of transformations (integer)		10
32	grade of search of lambda for MC-simulation		0,01

Das Tool berechnet die Referenzgrenzen der gewünschten Subpopulationen als Zahlenwerte und liefert gleichzeitig einen Dichteplot mit Differenzierung der ‚Kranken‘ und ‚nicht-Kranken‘ (Bild 3).

Bild 3 – Dichteplot – Berechnung laborinterner Fehlergrenzen (Beispiel GPT)



Dieses neue Excel-Tool wurde von der Arbeitsgruppe an mehreren Analyten beispielhaft validiert [4, 5, 6, 7]. Es funktioniert sowohl bei weitgehend normalverteilten (z. B. Natrium) als auch bei schiefen Verteilungen (z. B. Enzyme, Kreatinin, etc.). Die Berechnungen und auch die Bedienungselemente werden kontinuierlich fortentwickelt.

In der DIN EN ISO 15189 (Kapitel 5.5.5) wird eine periodische Überprüfung der Referenzintervalle durch das Labor gefordert. Das beschriebene Programm eröffnet erstmals dem diagnostischen Labor die Möglichkeit dies anhand seiner eigenen Laborroutinedaten umzusetzen.

AMPELTABELLE ZUR MONATLICHEN QUALITÄTSSICHERUNG

Zwei unterschiedliche Konzepte wurden in der Laboratoriumsmedizin entwickelt, um die erlaubten Grenzen der analytischen Unpräzision zu ermitteln. Zum einen auf der Basis der technischen Möglichkeiten der Messtechnik und zum anderen auf der Basis der biologischen Variabilität. Die Arbeitsgruppe Referenzgrenzen versucht, beide Konzepte zu kombinieren.

Im medizinisch-diagnostischen Laboratorium werden monatlich die erhobenen Daten aus der Qualitätskontrolle retrospektiv analysiert und mit den Vorgaben der aktuellen Richtlinie der Bundesärztekammer (RiliBÄK) verglichen. Von der Arbeitsgruppe wurde dieses System so ergänzt, dass es bei der

Beurteilung die biologische Variabilität berücksichtigt [4].

Nach den Kriterien der biologischen Variabilität werden 6 Klassen gebildet. Hintergrund ist, dass bei geringer biologischer Variabilität eines Parameters (z. B. Natrium) entsprechend hohe Anforderungen an die analytische Variabilität gestellt werden müssen. Je größer die analytische Variabilität ist, desto häufiger wird ein Messergebnis außerhalb des Referenzbereichs liegen obwohl es - ohne analytische Variabilität - innerhalb des Referenzbereichs gelegen hätte. Entspricht der Referenzbereich 95% der Referenzpopulation, dann liegen ohne analytischen Fehler 2,5% oberhalb der oberen Referenzgrenze (FPR = false positive rate). Wie stark sich die 2,5% in Abhängigkeit eines analytischen Fehlers verändern, lässt sich berechnen und wird als Differenz ausgegeben (= Δ FPR).

Das aktuelle Tool gibt eine Darstellung aus, bei dem die Werte grün dargestellt werden, wenn die Vorgaben der RiliBÄK erreicht werden (*Bild 4*). Rot werden solche Parameter unterlegt, die die geforderten Werte nicht erfüllen. Damit kann auf einen Blick die gesamte retrospektive Monatsauswertung überblickt und gleichzeitig die Qualitätsklasse berücksichtigt werden. Messgrößen, die in Klasse 1 und 2 eingeordnet werden (meistens mit großer biologischer Variabilität wie z. B. Enzymaktivitäten und Triglyzeride), werden bereits mit einer für diagnostische Zwecke

Bild 4 – Ampeltabelle zur monatlichen Qualitätssicherung (Beispiel)

Three-signal table for a monthly summary of internal quality assurance																	Version		26.01.11			
Name of laboratory: example																	month of control cycle: january					
Name of control material (CM): 1. Clin Chem medium 2. Clin Chem high 3. Hema low 4. Hema medium 5. Hema high 6. Immunochemistry																						
Lot number of control material: 1.123456 2.789999																						
Analyte	lower RL	higher RL	remark	unit	pCV _A	CV _A	class	target value	mean value	No.CM (line 3)	class 1 achieved	limit 0.2	class 2 achieved	limit 0.5	class 3 achieved	limit 0.412	class 4 achieved	limit 0.648	class 5 achieved	limit 0.924	class 6 achieved	limit 1.157
a) External permissible limits																						
alkaline phosphatase (T)	30	90,0	IFCC.adults	U/l	7,0	4,2	2	100,0	105,0	1	4,2				7,0							
alkaline phosphatase (T)	30	90,0	IFCC.adults	U/l	7,0	4,2	2	200,0	208,0	2	4,2				7,0							
AST/GOT (T)	10	35,0	IFCC.women	U/l	6,0	3,6	2			1	3,6				6,0							
AST/GOT (T)	10	35,0	IFCC.women	U/l	6,0	3,6	2			2	3,6				6,0							
ALT/GPT (T)	10	35,0	IFCC.women	U/l	6,0	3,6	2			1	3,6				6,0							
ALT/GPT (T)	10	35,0	IFCC.women	U/l	6,0	3,6	2			2	3,6				6,0							
calcium (N)	2,17	2,5		mmol/l	3,0	1,8	5			1							1,8				3,0	
calcium (N)	2,17	2,5		mmol/l	3,0	1,8	5			2							1,8				3,0	
cholesterol (N)	3,9	7,8	men > 50y	mmol/l	4,0	2,4	2			1	2,4				4,0							
cholesterol (N)	3,9	7,8	men > 50y	mmol/l	4,0	2,4	2			2	2,4				4,0							
creatinine (T)	49	97,0	men, enzymatic	μmol/L	6,0	3,6	3			1			3,6				6,0					
creatinine (T)	49	97,0	men, enzymatic	μmol/L	6,0	3,6	3			2			3,6				6,0					
glucose, ven.plasma (T)	3,9	6,4	fasting	mmol/L	5,0	3,0	3			1							5,0					
glucose, ven.plasma (T)	3,9	6,4	fasting	mmol/L	5,0	3,0	3			2							5,0					
haemoglobin (T)	123	153,0	women	g/l	2,0	1,2	3			3					1,2		2,0					
haemoglobin (T)	123	153,0	women	g/l	2,0	1,2	3			4					1,2		2,0					
haemoglobin (T)	123	153,0	women	g/l	2,0	1,2	3			5					1,2		2,0					
leucocytes (T)	4,4	11,3		10 ⁹ /l	4,0	2,4	1			3	2,4		4,0									
leucocytes (T)	4,4	11,3		10 ⁹ /l	4,0	2,4	1			4	2,4		4,0									
leucocytes (T)	4,4	11,3		10 ⁹ /l	4,0	2,4	1			5	2,4		4,0									
magnesium (T)	0,77	1,0	women	mmol/l	5,0	3,0	5			1					3,0						5,0	
magnesium (T)	0,77	1,0	women	mmol/l	5,0	3,0	5			2					3,0						5,0	
potassium (T)	3,6	4,8	plasma	mmol/l	2,5	1,5	3			1			1,5				2,5					
potassium (T)	3,6	4,8	plasma	mmol/l	2,5	1,5	3			2			1,5				2,5					
phosphate (T)	0,84	1,5		mmol/l	5,0	3,0	3			1					3,0							
phosphate (T)	0,84	1,5		mmol/l	5,0	3,0	3			2					3,0							
sodium (T)	135	145,0		mmol/l	1,8	1,2	6			1									1,2			1,8
sodium (T)	135	145,0		mmol/l	1,8	1,2	6			2									1,2			1,8
total protein (T)	66	83,0		g/l	3,0	1,8	4	70,0	71,0	1					1,8		3,0					1,8
total protein (T)	66	83,0		g/l	3,0	1,8	4	100,0	110,0	2					1,8		3,0					1,8
triglycerides (N)	0,45	2,6	fasting	mmol/l	5,0	3,0	1			1	3,0		5,0									

sehr guten Präzision bestimmt. Andererseits ist die Inpräzision von Messgrößen in den Klassen 5 und 6 (meistens mit kleiner biologischer Variabilität, wie z. B. Natrium) noch verbesserungsbedürftig.

FAZIT

Die Vorstellung der bislang entwickelten Werkzeuge bei den verschiedenen LIS-Anbietern hat sich als sehr sinnvoll erwiesen. In der Zwischenzeit wurden erste Prototypen entwickelt. Die Arbeitsgruppe Richtwerte wird auf der diesjährigen Jahrestagung der DGKL in Mannheim über ihre Arbeit in einem eigenen Workshop berichten.

REFERENZEN

1. Haeckel R, Wosniok W, Arzideh F. Proposed classification of various limit values (guide values) used in assisting the interpretation of quantitative laboratory test results. Clin Chem Lab Med 2009; 47(4): 484-497.
2. Haeckel R, Wosniok W, Hoffmann G. Standardisierung von Laborergebnissen: Ergebnisquotient. J Lab Med 2010; 34(2): 95-98.
3. Haeckel R, Wosniok W. Quantity quotient reporting. A proposal for a standardized presentation of laboratory results. Clin Chem Lab Med 2009; 47(10): 1203-1206.
4. Arzideh F, Wosniok W, Haeckel R. A plea for intra-laboratory reference limits. Part 2. A bimodal retrospective concept for determining reference limits from intra-laboratory data bases demonstrated by catalytic activity concentrations of enzymes. Clin Chem Lab Med 2007; 45(8): 1043-1057.

5. Arzideh F, Brandhorst G, Gurr E, Hinsch W, Hoff T, Roggenbuck L, Rothe G, Schumann G, Wolters B, Wosniok W, Haeckel R. An improved indirect approach for determining reference limits from intra-laboratory data bases exemplified by concentrations of electrolytes. *J Lab Med* 2009; 33(2): 52-66.
6. Wolters B, Arzideh F, Hartung K. Determination of intra-laboratory reference limits for six electrolytes from German blood donors. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(9): A158.
7. Arzideh F, Wosniok W, Haeckel R. Reference limits of plasma and serum creatinine concentrations from intra-laboratory data bases of several German and Italian medical centres – comparison between direct and indirect procedures. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 215-221.
8. Haeckel R, Wosniok W. A new concept to derive permissible limits for analytical imprecision and bias considering diagnostic requirements and technical state-of-the-art. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(4): 623-635.

VERFASSTER:

DR. MED. BERND WOLTERS

Institut für Laboratoriumsmedizin und
Infektionsdiagnostik
St. Joseph-Hospital
Wiener Str. 1
27568 Bremerhaven

PROF. DR. MED. RAINER HAECKEL
Katrepeler Landstrasse 45e
28357 Bremen

Forschungsbericht

„Polyphosphate – ein Biomarker für Thrombosen und Entzündungen“

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL

DR. FELICITAS MÜLLER, PROF. DR. DR. THOMAS RENNÉ

Karolinska Universitätsklinikum und Karolinska Institut, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, SE-17176 Stockholm, Schweden

1 ZUSAMMENFASSUNG

Das Faktor XII-getriebene Kontaktphasesystem ist eine Proteasenkaskade des Blutplasmas, die durch „Kontakt“ des Faktors XII zu negativ geladenen Oberflächen aktiviert wird. Die Aktivierung des Faktors XII durch Polyanionen wie Kaolin, wird im diagnostischen Labor zur Bestimmung eines wichtigen Blutgerinnungsparameters, der aktivierten partiellen Thromboplastin Zeit (aPTT) eingesetzt. Obwohl viele Polyanionen identifiziert wurden, die das Kontaktphasesystem in vitro starten können, war bislang nicht bekannt, wie Faktor XII in vivo aktiviert wird. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass langkettige anorganische Polymere, sogenannte Polyphosphate, Faktor XII effizient aktivieren. Wir konnten nachweisen, dass aktivierte Thrombozyten Polyphosphate sekretieren, dass die Polymere über die Faktor XII-getriebene intrinsische Blutgerinnungskaskade im Plasma, in genetisch-veränderten Mausmodellen und bei Patienten Fibrin

bilden und dass Polyphosphate eine essentielle Rolle bei der Pathologie von Thrombosen einnehmen. Im laufenden Projekt wurde der Mechanismus der Polyphosphat-getriebenen Thrombinbildung und deren Inhibition im Detail aufgeklärt, was neue Anwendungen zur Antikoagulation und Blutstillung eröffnet

2 EINLEITUNG

2.1 DAS KONTAKTPHASESYSTEM

Die Serinproteasen Faktor XII (Hageman-Faktor, FXII) und Plasmapräkallikrein (PPK), sowie der nicht-enzymatische Kofaktor hochmolekulares Kininogen (HK) bilden das Kontaktphasesystem des Blutplasmas. Die Bezeichnung „Kontaktphasesystem“ leitet sich vom Aktivierungsmechanismus von FXII ab. Ein Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen induziert eine Konformationsänderung im FXII Zymogen, wodurch das Protein eine Proteasenaktivität entwickelt und sich nachfolgend autokatalytisch durch limitierte Proteolyse selbst aktiviert. Dadurch entsteht

der aktive FXII (FXIIa). FXIIa aktiviert nachfolgend an Oberflächen PPK ebenfalls durch limitierte Proteolyse. Aktives Kallikrein (PK) generiert in einem positiven Feedback-Mechanismus neuen FXIIa. Diese gegenseitige Aktivierung von PK und FXIIa ist essenziell für die Generierung einer ausreichenden Proteaseaktivität, um FXII-nachgeschaltete Signalwege zu aktivieren. Durch das Kontaktphasesystem werden vier wichtige Kaskadensysteme im kardiovaskulären System aktiviert (Abb. 1).

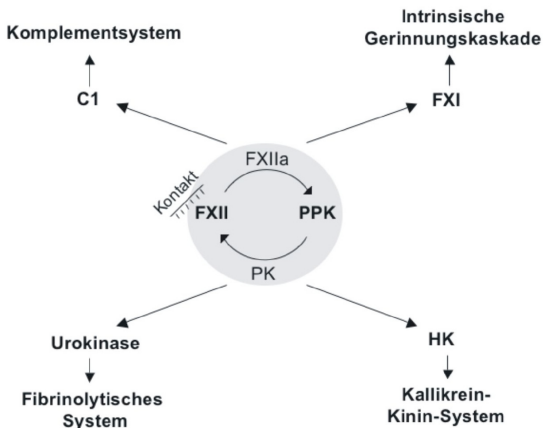


Abbildung 1: Das Kontaktphasesystem. Das Kontaktphasesystem besteht aus Faktor XII (FXII), Plasmapräkallikrein (PPK) und hochmolekularem Kininogen (HK), der PPK an Zellen bindet. Nach Kontakt mit einer negativ geladenen Oberfläche kommt es zur reziproken Aktivierung von FXII und PPK unter Bildung von Kallikrein (PK) und aktivem FXII (FXIIa). Durch FXIIa und PK können vier Kaskadensysteme gestartet werden: Das Komplementsystem, das Fibrinolytische System, das Kallikrein-Kinin-System und die intrinsische Blutgerinnungskaskade.

FXIIa kann über den Komplementfaktor C1 den klassischen Weg des Komplementsystems starten. Weiterhin kann PK das fibrinolytische System initiieren. Hierbei bildet PK entweder direkt Plasmin aus Plasminogen oder aktiviert Fibrin-auflösende Mechanismen indirekt über Aktivierung von Urokinase. Als dritten FXIIa-abhängigen Signalweg ist das Kallikrein Kinin-System bekannt. Nach Aktivierung durch FXIIa, setzt PK das proinflammatorische Peptidhormon Bradykinin (BK) aus HK frei. BK stimuliert Nocizeptoren, stellt Blutgefäße weit und erhöht die Gefäßpermeabilität, welche zur Bildung von Ödemen führt. Das vierte durch FXIIa initiierte System stellt die intrinsische Blutgerinnungskaskade dar. FXIIa aktiviert sein Substrat Blutgerinnungsfaktor XI (FXI), welcher über Faktor IX zur Bildung von Thrombin und Fibrin führt. Die Aktivität aller dieser Proteasekaskaden wird durch den C1-Esterase Inhibitor (C1INH) reguliert. Dieses Serpin ist der wichtigste Regulator des Kontaktphasesystems, indem es FXIIa und PK irreversibel inaktiviert [1, 2]

2.2 DIE BLUTGERINNUNGSKASKADE 2012

Die Blutgerinnung ist ein komplex regulierter Prozess, bei dem die Gefäßwand, Thrombozyten und plasmatische Gerinnungsfaktoren miteinander interagieren. Die plasmatische Gerinnung kann entweder durch den „extrinsischen“ oder „intrinsischen“ Weg gestartet werden, verläuft über

eine kaskadenartige Aktivierung von Gerinnungsfaktoren und führt zur Bildung von Fibrin. Die extrinsische Blutgerinnungskaskade wird nach Verletzung durch Exposition von Tissue Factor (TF) auf subendothelialen Zellen ausgelöst. TF bildet mit Faktor VII (FVII) oder aktiviertem FVII (FVIIa) Komplexe, die die Bildung von aktivem Faktor IX und Faktor X katalysieren. Faktor Xa kann Prothrombin aktivieren, welches dann zur Fibrinbildung führt. Neben TF in der Gefäßwand scheint auch TF Aktivität im Plasma zu existieren [3]. Die wichtigste TF Quelle im Blut stellen Mikropartikel dar. Aktuelle Daten zeigen, dass TF auf thrombozytären Mikropartikeln redoxabhängig durch die Protein Disulfid Isomerase (PDI) aktiviert werden kann [4]. Diese Hypothese ist jedoch nicht unumstritten, da neue strukturelle Untersuchungen nahe legen, dass PDI in intakten Thrombozyten vollständig intrazellulär lokalisiert ist und so nicht mit der Zelloberfläche, wo sein putatives Substrat das transmembrane TF Protein lokalisiert ist, in Kontakt kommen kann [5]. Die relative Bedeutung von zirkulierendem TF und TF in der Gefäßwand für die Fibrinbildung bei Thrombosen ist Gegenstand aktueller Untersuchungen und nicht abschliessend geklärt [6, 7]. Während ein Mangel an Faktoren der extrinsischen Kaskade, FVII und TF, zu schweren Blutungsneigungen führt, zeigen Patienten mit einer Defizienz des FXII zwar eine verlängerte aPTT, aber keine Spontanblutungen oder ein erhöhtes Blutungsrisiko

[8]. Dies zeigt, dass die Fibrinbildung bei Verletzungen hauptsächlich, wenn nicht gar ausschließlich, durch den extrinsischen Weg vermittelt wird. Aktuelle Arbeiten mittels genetisch veränderten Mausmodellen demonstrieren, dass FXII eine zentrale Funktion bei der Thrombusbildung einnimmt. Wie auch FXII-defiziente Mensch haben auch FXII-defiziente Mäuse eine verlängerte aPTT, jedoch keine gesteigerte Blutungsneigung. Entgegen der bisherigen Lehrmeinung einer hämostatischen Balance zeigte sich, dass die Thrombusbildung bei FXII-Defizienz defekt ist und diese Tiere in erheblichem Umfang vor thrombotischen Erkrankungen, wie z.B. ischämischem Schlaganfall geschützt sind [9, 10]. Aus diesen Ergebnissen folgt, dass sich die fibrinbildenden Mechanismen bei der Hämostase und der Thrombusbildung prinzipiell unterscheiden und dass ein pathologischer Thrombus vermutlich nicht eine überschießende Reaktion der "physiologischen" Hämostase ist. Die FXII-getriebene Fibrinbildung ist somit selektiv wichtig für die Thrombusbildung und spielt keine Rolle bei der Hämostase (Blutstillung bei Verletzungen, *Abb. 2, Seite 120*).

Die wichtige Funktion der intrinsischen Blutgerinnungskaskade für die Thrombusbildung scheint nicht auf Mausmodelle beschränkt zu sein. In aktuellen Studien aus Israel zeigt sich, dass Patienten mit kompletter FXI Defizienz (<1%) in erheblichem Umfang vor Thrombosen geschützt sind und

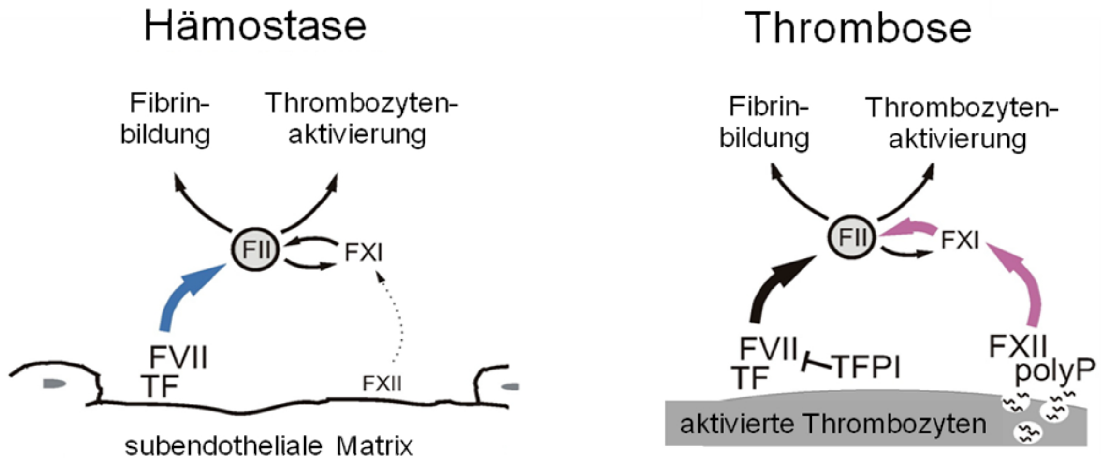


Abbildung 2: Beitrag der FXII-getriebenen intrinsischen Gerinnung zur pathologischen Thrombusbildung. Nach Gefäßwandverletzungen initiiert exponierter TF auf der subendothelialen Matrix die Blutstillung (Hämostase), indem er aktivierten FVIIa bzw. FVII im Blut bindet. Für die Blutstillung hat die FXII-getriebene FXI-Aktivierung keine Bedeutung. Zur Propagation eines Thrombus ist zusätzliches Thrombin nötig. Dieses wird durch die FXIIa-getriebene FXI-Aktivierung gebildet. Hierbei wird FXII durch polyphosphate, welche von aktivierten Thrombozyten sekretiert werden, aktiviert. Sowohl FXII- als auch FXI Defizienz führt zu Defekten der Thrombusbildung.

keine ischämischen Schlaganfälle erleiden [11]. Noch gibt es keine Studie, die komplette FXII Defizienz und Thromboserisiko korreliert, aber eine umfangreiche Kohortenstudie aus Österreich zeigte, dass niedrige FXII Spiegel das Mortalitätsrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen reduzieren. Erstaunlicherweise ist aber die Mortalität von Menschen mit kompletter FXII Defizienz annähernd identisch wie im Kontrollkollektiv, so dass sich eine umgekehrt U-förmige Korrelation zwischen FXII Aktivität und kardiovaskulärer Mortalität ergab [12]. Neben der klassischen Aktivierung von FXI durch FXII kann im revidierten Modell der Blutgerinnung

FXI auch über Thrombin aktiviert werden. Die Relevanz der Thrombin-getriebenen FXI Aktivierung in vivo ist nicht abschließend geklärt und Gegenstand neuer Studien.

2.3 AKTIVIERUNG VON FXII

In vitro wurden zahlreiche Kandidaten identifiziert, die FXII durch Kontakt aktivieren. Hierzu gehören natürliche Materialien wie z.B. Kollagene und Bestandteile der Basalmembran, Sulfatide, Lipopolysaccharid (LPS), Ureat-Kristalle und Nukleinsäuren. Effiziente Kontaktaktivatoren sind auch körperfremde Substanzen mit negativen Oberflächenladungen, wie verschiedene Polymere,

OSCS (oversulfated chondroitin sulfate), Dextransulfat, Glas und Kaolin [13]. Seit mehr als 25 Jahren ist bekannt, dass die Aktivierung von FXII auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten stattfindet [14]. Auch im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass FXII auf aktivierten Thrombozyten in FXI-Ia konvertiert wird [10]. Im humanen Plasma führt die Aktivierung von Thrombozyten FXII-abhängig zur Fibrinbildung [15]. Welche thrombozytären Substanzen FXII aktivieren und die Fibrinbildung im wachsenden Thrombus vorantreiben, war bislang nicht bekannt. Kandidaten für die Aktivierung der FXII-getriebenen Gerinnungskaskade auf Thrombozytenoberflächen sind Polyphosphate (polyP). Thrombozytäre polyP stellen langkettige lineare Polymere aus durch Phosphorsäureesterbindungen verknüpften Orthophosphaten (Pi) dar. Smith et al. konnten zeigen, dass synthetische polyP die Fibrinbildung in in vitro-Gerinnungstests beschleunigen. Zugabe von polyP zu humanem Plasma führte zu einer gesteigerten Aktivität des Blutgerinnungsfaktors V (FV) [16]. Neue Studien dieser Arbeitsgruppe zeigen, dass polyP auch die Fibrinbildung in Faktor VIII und Faktor IX defizientem Plasma fördern [17] und die Fibrinstruktur im Thrombus modulieren können [18], sowie zusätzlich die Aktivierung von FXI über Thrombin fördern [19]. Aufgrund dieser Arbeiten erscheinen polyP attraktive Kandidaten für die FXII Aktivierung auf Thrombozyten und möglicherweise der wichtigste

Aktivator des Kontaktphasesystems sozusagen das „natürliche“ Kaolin zu sein.

3 ERGEBNISSE

Ausgehend von unseren Vorarbeiten, in denen wir zeigen konnten, dass aktivierte Thrombozyten langkettige Polyphosphate (polyP) sekretieren, die im Plasma mit annähernd gleicher Aktivität wie Kaolin zeit- und konzentrationsabhängig FXIIa und FXII-abhängig Thrombin generieren, haben wir analysiert, wie man die polyP-getriebene FXII-vermittelte Fibrinbildung spezifisch inhibieren kann. Methodisch haben wir sowohl (1.) den Abbau von polyP mit Phosphatase sowie (2.) die Blockade von FXII auf ihren thromboprotektiven Effekt im Plasma und im Mausmodell analysiert.

(1.) In einem ersten Ansatz haben wir verschiedene Phosphatasen auf ihre Effizienz polyP abzubauen untersucht. Wir konnten zunächst in vitro zeigen, dass alkalische Phosphatase (Psp) aus dem Kälberdarm die FXI-Ia-vermittelte Fibrinbildung (chromogener assay für FXIIa, und Thrombin, endogenes Thrombinpotentiel, aPTT) im Plasma blockiert (*Abb 3, S. 122*).

Die antikoagulatorische Eigenschaft der alkalischen Phosphatase konnte auch in vivo in einem Lungenemboliemodell bei Mäusen bestätigt werden. Hierbei wurde die Sekretion von polyP durch geeignete Thrombozytenaktivatoren (Trap6), die nicht direkt FXII aktivieren können, ausgelöst und dann

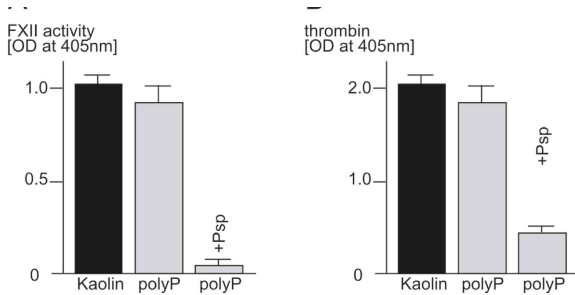


Abbildung 3: Im chromogenen Assay generieren Polyphosphate (polyP) im Pasma mit annähernd gleicher Aktivität wie Kaolin FXIIa (A) und Thrombin (B). Eine Behandlung der Polyphosphate mit alkalischer Phosphatase (Psp) inhibiert die FXIIa-, sowie Thrombinbildende Aktivität thrombozytärer polyP.

untersucht, ob Behandlung mit Phosphatase (die sekretierte polyP abbaut) anti-thrombotisch wirkt. Phosphatase behandelten Tiere waren im Gegensatz zu unbehandelten Mäusen vor einer PolyP-vermittelten Lungenembolie geschützt (*Abb 4A, Seite 123*).

(2.) Der Einsatz eines Protein-basierten rekombinanten FXII-Inhibitors (CSL829), der gut in vitro und in vivo charakterisiert ist [20], wirkte protektiv in einem Polyphosphat-induzierten Lungenembolie Mausmodell. Hierbei wurden Wildtyp Tiere (WT) vor einer intravenösen Applikation einer letalen Dosis an Polyphosphaten mit dem FXII-Inhibitor CSL829 vorbehandelt. 12 von 15 Inhibitor vorbehandelten WT-Tiere waren vor einer Polyphosphat-induzierten Lungenembolie geschützt (*Abbildung 4B*).

Sowohl der Einsatz einer alkalischen Phosphatase, als auch eine direkte Inhibition von FXII Aktivität, demonstrierte einen

vielversprechenden Schutz vor einer FXII-vermittelten Lungenembolie im Mausmodell. Bemerkenswerterweise verlängert sowohl Phosphatase als auch FXII-Inhibitor Therapie die Blutungsneigung bei Versuchstieren nicht.

Mit diesen Ergebnissen erhoffen wir eine neue sichere Therapieoption identifiziert zu haben, mit der man pathologische Thrombusbildung spezifisch und ohne Blutungsrisiken inhibieren kann.

4. FORTLAUFENDE ARBEITEN

In derzeit anstehenden Arbeiten wird die Funktion des neuen prothrombotischen (und proinflammatorischen) Mediators Polyphosphat in vivo weiter untersucht und wir hoffen mit diesen Arbeiten einen neuen Biomarker und Therapieformen etablieren zu können. Wir danken der DGKL für ihre Unterstützung!

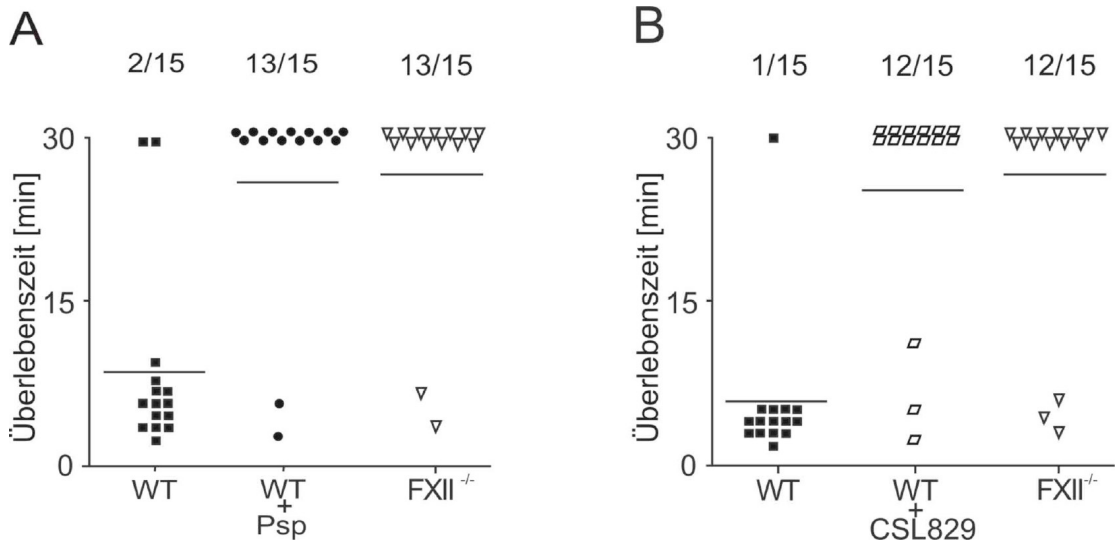


Abbildung 4: Polyphosphat führt FXII-abhängig zur letalen Lungenembolie in Mäusen. (A) Venöse Applikation eines Thrombozytenaktivators führt FXII-abhängig zur letalen Lungenembolie. Wildtyp (WT), FXII-defiziente (FXII^{-/-}), WT-Mäuse die mit alkalischer Phosphatase (Psp) vorbehandelt wurden, wurde über die vena cava inferior Trap6 appliziert und die Überlebensrate der behandelten Tiere für 30min dokumentiert. (B) Überlebenszeit von Polyphosphat behandelten WT-, FXII^{-/-}-Mäusen und WT-Tieren die mit einem FXII-Inhibitor (CSL829) vorbehandelt wurden.

RESULTIERENDE PUBLIKATION:

- Mueller, F., Mutch, N.J., Schenk, W.A., Smith, S.A., Esterl, L., Spronk, H.M., Schmidbauer, S., Gahl, W.A., Morrissey, J.H., and Renne, T. (2009). Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell* 139, 1143-1156.
- Mueller, F., Gailani, D., Renné T. (2011). Factor XI and XII as antithrombotic targets. *Curr Opin Hematol* (5), 349-355.

LITERATURVERZEICHNIS

- Renne, T., The procoagulant and proinflammatory plasma contact system. *Semin Immunopathol*, 2012. 34(1): p. 31-41.
- Leeb-Lundberg, L.M., et al., Classification of the Kinin Receptor Family: from Molecular Mechanisms to Pathophysiological Consequences. *Pharmacol Rev*, 2005. 57(1): p. 27-77.
- Giesen, P.L., et al., Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(5): p. 2311-5.
- Reinhardt, C., et al., Protein disulfide isomerase acts as an injury response signal that enhances fibrin generation via tissue factor activation. *J Clin Invest*, 2008. 118(3): p. 1110-22.
- van Nispen Tot Pannerden, H.E., et al., Platelet protein disulfide isomerase is localized in the dense tubular system and does not become surface expressed after activation. *Blood*, 2009. 114(21): p. 4738-40.
- Chou, J., et al., Hematopoietic cell-derived microparticle tissue factor contributes to fibrin formation during thrombus propagation. *Blood*, 2004. 104(10): p. 3190-7. Epub 2004 Jul 27.
- Day, S.M., et al., Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood*, 2005. 105(1): p. 192-8.

8. Ratnoff, O.D. and J.E. Colopy, A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. *J Clin Invest*, 1955. 34(4): p. 602-13.
9. Kleinschnitz, C., et al., Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med*, 2006. 203(3): p. 513-8.
10. Renne, T., et al., Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med*, 2005. 202(2): p. 271-81.
11. Salomon, O., et al., Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood*, 2008. 111(8): p. 4113-7.
12. Endler, G., et al., Evidence of a U-shaped association between factor XII activity and overall survival. *J Thromb Haemost*, 2007. 5(6): p. 1143-8.
13. Maas, C., C. Oschatz, and T. Renne, The plasma contact system 2.0. *Semin Thromb Hemost*, 2011. 37(4): p. 375-81.
14. Walsh, P.N. and J.H. Griffin, Contributions of human platelets to the proteolytic activation of blood coagulation factors XII and XI. *Blood*, 1981. 57(1): p. 106-18.
15. John, J., et al., Platelets promote coagulation factor XII-mediated proteolytic cascade systems in plasma. *Biological Chemistry*, 2006. 387(2): p. 173-8.
16. Smith, S.A., et al., Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(4): p. 903-8.
17. Smith, S.A. and J.H. Morrissey, Polyphosphate as a general procoagulant agent. *J Thromb Haemost*, 2008. 6(10): p. 1750-6.
18. Smith, S.A. and J.H. Morrissey, Polyphosphate enhances fibrin clot structure. *Blood*, 2008.
19. Choi, S.H., S.A. Smith, and J.H. Morrissey, Polyphosphate is a cofactor for the activation of factor XI by thrombin. *Blood*, 2011. 118 (26): p. 6963-70.
20. Hagedorn, I., et al., Factor XIIa inhibitor recombinant human albumin Infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus formation without affecting bleeding. *Circulation*, 2010. 121(13): p. 1510-7.

ANSCHRIFT DES VERFASSERS:

DR. FELICITAS MÜLLER
 Karolinska Universitätsklinikum und
 Karolinska Institut
 Institut für Klinische Chemie und
 Laboratoriumsmedizin
 S-17 176 Stockholm, Schweden
 E-mail: felicitas.muller@ki.se

Niedersachsenprofessur für Professor Dr. Dr. Michael Oellerich

Das Land Niedersachsen hat unter dem Motto „exzellente Forschung kennt keine Altersgrenzen“ das Förderprogramm „Die Niedersachsenprofessur – Forschung 65 plus“ ins Leben gerufen. Seit 2008 ermöglicht dieses Programm, herausragenden Wissenschaftlern auch über die gesetzliche Altersgrenze hinaus in Forschung und Lehre an niedersächsischen Hochschulen zu arbeiten. In diesem Jahr wurde PROFESSOR DR. MED. DR. H.C. MICHAEL OELLERICH FACB, FFPPath (RCPI), FRCPPath, Direktor des Instituts für Klinische Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen eine solche Niedersachsenprofessur übertragen. Die niedersächsische Ministerin für Wissenschaft und Kultur, PROFESSOR DR. JOHANNA WANKA, gratulierte OELLERICH in einem persönlichen Schreiben und sagte ihm für die nächsten drei Jahre Fördermittel zu, um seine Arbeiten zu dem Thema „Biomarkers in transplantation and proteomic studies“ fortsetzen zu können.

„Wissenschaftliche Leistungsfähigkeit und Forschungsaktivität muss nicht zu festgelegten Stichtagen enden. Aus diesem Grund freue ich mich ganz besonders, dass sich in



diesem Jahr mit MICHAEL OELLERICH ein Vertreter aus dem Bereich der Klinischen Chemie in einem hochkarätig besetzten Bewerberfeld für die Niedersachsenprofessur durchgesetzt hat. Dies stärkt nicht nur den Standort Göttingen, sondern das Fach der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin insgesamt. Mit PROFESSOR OELLERICH kann damit ein international überaus anerkannter Kollege seine Forschungsarbeiten fortsetzen“, würdigte auch DGKL-Präsident Professor Dr. JOACHIM THIERY die Auszeichnung.

Die Niedersachsenprofessur wird ausschließlich an Wissenschaftler mit sehr hoher nationaler und internationaler Sichtbarkeit verliehen. Eine Bewerbung ist nur in enger Abstimmung mit der jeweiligen Hochschule möglich. Den Universitäten stehen die Teilnehmer an dem Förderprogramm als zusätzliche Kraft zur Verfügung. Sie erhalten eine nebenberufliche Professur, so dass die bisherige Stelle durch die Hochschule regulär für jüngere Wissenschaftler ausgeschrieben werden kann. Das Programm wird jährlich ausgeschrieben und vom Land Niedersachsen sowie der VolkswagenStiftung getragen.

Meldungen aus Benghazi 2012

Als ich im August des letzten Jahres nach dem Erreichen der Altersgrenze in Ruhestand trat, sah ich einen Lebensabschnitt vor mir, in dem ich mit meinen Enkelkindern spielen, meine Hobbies pflegen, mehr gemeinsame Zeit mit meiner Frau haben und ein Fachbuch schreiben wollte – ich plante so wie wohl viele Pensionäre. Überraschenderweise erreichte mich im Dezember des letzten Jahres der Anruf eines klinisch tätigen Kollegen, den ich seit einigen Monaten in Ruhestand wähnte. Man sei in Benghazi beim Aufbau eines kleinen privaten Krankenhauses und ob ich nicht Lust hätte, mich um das Labor zu kümmern. Ich könne doch im Januar für eine Woche kommen und mir Situation und Aufgabe vor Ort ansehen. Inzwischen bin ich dreimal dort gewesen. Wir planen jetzt gemeinsam ein größeres Einsendelabor, das zwei kleinere private Krankenhäuser mit jeweils etwa 60 Betten, OP und Intensivstationen sowie nach Möglichkeit weitere Einsender versorgen soll.

Das Gesundheitswesen in Libyen ist zurzeit für die Bevölkerung nicht ausreichend leistungsfähig. Insbesondere speziellere und komplexere Untersuchungen und Eingriffe werden nicht durchgeführt. Außerdem fehlt es an Kapazität in der Basisversorgung. Erhebliche Mittel gehen für medizinische Leistungen ins Ausland. 2011 wurden allein 150

Millionen Euro an jordanische Krankenhäuser bezahlt, im ersten Halbjahr 2012 betrug der Betrag 300 Millionen Euro. Medizinische Leistungen sind in Libyen in öffentlichen Krankenhäusern frei – in Benghazi gibt es etwa 1600 öffentliche und etwa 400 private Krankenhausbetten bei etwa einer Millionen Einwohnern. Die Bevölkerung bevorzugt private Einrichtungen, obgleich hier vor jeder Behandlung bezahlt werden muss. Die ärztliche Ausbildung wird in englischer Sprache durchgeführt und folgt dem englischen System. Die Weiterbildung zum Facharzt ist nicht immer optimal. Augenscheinlich haben – insbesondere bei Frauen – Adipositas, Diabetes mit allen Spätschäden und Osteoporose eine sehr hohe Prävalenz.

Das al Marwa-Krankenhaus ist eines der beiden Häuser, an deren Laborentwicklung ich mich beteilige. Hier werden Patienten sowohl stationär in 60 Betten als auch ambulant (etwa 500 Patienten pro Tag) versorgt. Das zweite Haus, das Libyan-German Hospital (LGH, siehe Abbildung 1) ist neu erbaut, hat eine ähnliche Größe und ist ähnlich konzipiert. Wenn es fertig ist, wird es modern eingerichtet sein – ausgestattet mit MRT, Röntgeneinrichtungen, drei OP-Sälen, Intensivstation, Entbindungsstation und geleitet von einem deutschen Management (www.libyan-german-hospital.com). Konzeptionell

ist es ein Belegarzthaus. Es wird ein überwiegend deutsch geprägtes Ärzte- und Pflegeteam haben und am 16. September in Betrieb gehen. Al Marwa Hospital und LGH liegen etwa 500 m voneinander entfernt. Hinsichtlich der laboratoriumsmedizinischen Versorgung wird ein lokales Akutlabor für die Versorgung beider Häuser ausreichen. Für alle weitergehenden Untersuchungen, die entweder aufwendiger sind oder keine schnellen Antwortzeiten benötigen, ist in einem etwa einen Kilometer entfernten Haus ein Einsendelabor geplant. Das Haus ist vorhanden, es ist bereits leer und wartet auf den Einzug des Labors.

Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin unterscheiden sich in zwei wesentlichen Punkten vom hier Gewohnten: es fehlt zum einen eine ausreichende Qualitätssicherung, zum anderen kommen alle ambulanten Patienten zur Blutabnahme ins Labor. Das klinisch-chemische Untersuchungsspektrum wird in der Regel auf einem Integra und einem Elecsys abgebildet. Bei Blutgruppenbestimmungen beschränkt man sich auf etwas, was hier ein bedside-Test wäre – Serumgelegenprobe, Antikörpersuchtest und Vier-Augen-Prinzip habe ich bisher nicht gesehen. Komplexere Untersuchungen werden weggeschickt, z.B. nach Frankreich (Pasteur-Institut). Durchgeführt werden die Untersuchungen von technischen Mitarbeitern, die entweder aus dem Land oder von den Philippinen kommen. Der Ausbildungsstand

der philippinischen Mitarbeiter(innen) ist sehr gut, sie sind allerdings über das, was sie tun müssen, nicht immer glücklich.

Das Laborkonzept war letztlich schnell zu erstellen, die Umsetzung hingegen läuft schon etwas langsamer ab. So ergeben sich Möglichkeiten, auch Benghazi und die Umgebung, soweit sie zugänglich ist, näher kennenzulernen. Seit meinem zweiten Aufenthalt im März wohne ich nicht mehr im Hotel, sondern in einer Wohnung im Mittelschichtstadtteil „Tapalino“, der in den letzten 10 bis 15 Jahren entstanden ist. Das Mittelmeer kann man von dort aus sehen, man kann es jedoch nicht direkt erreichen, weil sich zwischen Haus und Meer ein privates Sportgelände befindet. Die Häuser des Stadtteils sind typisch für das lokale mittelständische Bürgertum. Die Straßen sind rudimentär, ohne Straßenbelag – das gilt jedoch auch für Straßen in älteren und vom besser situierten Bürgertum bewohnten Gebieten. Die Hauptverkehrsstraßen Benghazis sind gut ausgebaut, vier- bis sechsspurig und sehr befahren. Gefahren wird schnell und optimistisch; eine Geschwindigkeitsregulation erfolgt zuverlässig nur durch ruppige Schwellen auf der Fahrbahn quer zur Fahrtrichtung. Die Mobilfunkdichte ist sehr hoch, Libyen ist das einzige Land, in dem mehr Telefone angemeldet sind als das Land Einwohner hat. Bei Bedarf telefoniert der Fahrer während der Fahrt notfalls auch mit zwei Telefonen. Da es keine öffentlichen Verkehrsmittel gibt und die Stadt sehr

flächig angelegt ist, ist jeder Einwohner auf ein Auto angewiesen. Das Autofahren ist für unsere Verhältnisse sehr günstig: ein Liter Benzin kostet etwa 8 Cent, Steuer und Versicherung kennt man nicht. Mit einem eigenen Auto wäre es sehr viel einfacher, seinen Tagesablauf zu organisieren. Wegen der voraussehbaren Komplikationen im Schadensfall verzichten wir jedoch darauf.

Benghazi ist unter dem Regime von GADDAFI sehr stark vernachlässigt worden. Hierdurch ist die ohnehin latent vorhandene Abneigung gegen ihn immer größer geworden. Erst in den letzten fünf Jahren seiner Zeit wurde merklich investiert. Sympathien hat ihm das nicht mehr eingebracht, das Misstrauen war schon zu groß. Es gibt aus diesen letzten Jahren viele angefangene Baustellen: unter anderem für einen größeren Flughafen, eine lange und repräsentative Strandpromenade, ein großes Sportstadion und für ein Wohngebiet für etwa 40.000 Einwohner. Die meisten dieser Projekte wurden von ausländischen Firmen geplant und ausgeführt, aber alle diese öffentlichen Baustellen stehen seit Beginn der Revolution still. Die Silhouette der Stadt ist daher mehr von Baukränen als von Minaretten geprägt. Im öffentlichen Bereich sind nach dem Ende der Revolution bisher erst zwei Vorhaben in Angriff genommen: der antike Leuchtturm, das Wahrzeichen von Benghazi, wurde frisch gestrichen und das Gerichtsgebäude hat, wohl zum Zweck der Renovierung, ein Gerüst

erhalten. Private Bauherren investieren seit März wieder: kleine und große Baustellen werden eingerichtet und angefangene Projekte fortgesetzt.

Letztlich hat Gaddafi dieses Engagement nicht mehr gerettet: die Revolution nahm trotzdem hier ihren Anfang. Bis auf wenige Gebäude, die dem Gaddafi-Clan gehörten und ausgebrannt sind, ist die Stadt – anders als der Rest Libyens – nicht in der Revolution zerstört worden. Es gab hier keinen merklichen Anteil von Gaddafi-Anhängern. Eine Wiederbesetzung Benghazis durch Gaddafis Truppen, die zu Kämpfen in der Stadt geführt hätte, verhinderte die Nato, der man dafür sehr dankbar ist. Wegen des Abstimmverhaltens im UNO-Sicherheitsrat gab es daher große Ressentiments gegenüber Deutschland, die bei meinem Besuch im Januar durchaus noch deutlich spürbar waren. Vom Namen Libyan-German Hospital, der schon vor der Revolution auf dem Dach des Krankenhausrohbaus montiert war, ist in dieser Zeit das „German“ aus Sicherheitsgründen demontiert worden, nachdem deshalb auf das Haus geschossen wurde. Inzwischen hat es sich etwas beruhigt, „German“ befindet sich wieder auf dem Dach und auch das deutsche Ansehen ist weitgehend wiederhergestellt.

Als ich im Januar zum ersten Mal hier war, war die Revolution erst knapp drei Monate vorbei. Die Bevölkerung war sichtlich stolz,

optimistisch und durch die Ereignisse zusammengewachsen. Die Stimmung ließ sich am besten als eine Mischung aus „Wir sind das Volk“ und Fußballweltmeisterschaft 2006 beschreiben. An allen großen Kreuzungen standen noch Pick-ups mit aufgeschweißten Dreibeinen und Maschinengewehren oder Schnellfeuerkanonen (Abbildung 2) und Soldaten in Tarnanzügen kontrollierten die Verkehrsteilnehmer. Die Krankenhäuser und die wenigen Hotels wurden bewacht. Inzwischen ist das Militär tagsüber aus dem Stadtbild weitgehend verschwunden. An den Kreuzungen stehen zunehmend Polizisten (sichtlich stolz, lässig und in schicken Uniformen), das Militär kontrolliert systematisch nur noch alle Einfallstraßen, vorwiegend auf der Suche nach Waffen und nach Gaddafi-Anhängern aus der Wüste. In Benghazi befand sich ein sehr großes Waffenlager des Gaddafi-Regimes überraschenderweise in den großen Kellern des Universitätskrankenhauses, das kurz vor der Revolution gerade einen Teilbetrieb aufgenommen hatte (nach 30 Jahren Bauzeit). Die Waffen haben den Revolutionären sehr genützt; heute stellt ihre weite Verbreitung ein großes Problem dar. Durch die Neigung zu persönlichen Auseinandersetzungen müssen im Unfallkrankenhaus täglich mehrere Personen mit Schussverletzungen behandelt werden. Der Umgang mit häufig bewaffneten Angehörigen ist für das Sicherheitspersonal des Unfallkrankenhauses nicht einfach. Im täglichen Leben spüren wir von

diesen Auseinandersetzungen glücklicherweise nichts, wir fühlen uns, zumindest innerhalb des Bereiches, in dem wir uns aufhalten, vollständig sicher.

Gut funktioniert der Handel, ein typisch libysches Betätigungsfeld. In den Geschäften ist alles zu bekommen: tief ausgeschnittene Abendkleider und die neuesten Nike-Kreationen, barocke Kristallluster oder Schweizer Käse. Der Fischfang und die Fischrestaurants sind in ägyptischer Hand, andere Restaurants werden vorwiegend von Türken oder Italienern betrieben. Restaurants, in denen libysch gekocht wird, gibt es nicht. Alkohol gibt es ebenfalls nicht (auch in den wenigen Hotels nicht), man wird bei der Einreise im Übrigen recht streng darauf kontrolliert. Natürlich gibt es doch „Schwarzgebranntes“ unter dem Tisch, glücklicherweise wurde mir bisher nichts davon angeboten. In den Restaurants gibt es zwei Räume, einen für Männer (in den auch westliche Frauen in Männerbegleitung gehen können) und einen für Familien. Es läuft immer mindestens ein Fernseher, die Esskultur ist etwas gewöhnungsbedürftig. Zu den „Errungenschaften“ der Nach-Gaddafizeit gehören die Abschaffung der Monogamie (es sind wieder zwei Ehefrauen zulässig (wenn man sie sich denn leisten kann) und ein vorher nicht gekannter Drogenmissbrauch bei Jugendlichen, wohl in erheblichem Umfang.

Gewöhnungsbedürftig für Mitteleuropäer ist auch das kaufmännische Verhalten, das ich zum Beispiel bei der Beschaffung von Laborgeräten kennenlernen durfte. Eine Abwicklung über Deutschland – auch wenn eine deutsche Firma wie Lieferant und der Auftraggeber eine Gesellschaft mit Sitz in Deutschland ist, ist in der Regel nicht möglich. Aufgrund der erforderlichen Provisionen für alle Beteiligten (außer für mich) sind die Investitionskosten deutlich höher als in Deutschland, obgleich keine Umsatzsteuer erhoben wird. Das Tempo bei der Umsetzung von Beschlüssen ist kaum abschätzbar. Man braucht Geduld und Zeit. Für uns Gastarbeiter ist das Warten manchmal etwas mühsam, da unser Bewegungsbereich begrenzt ist – wir fahren nicht im eigenen Auto, Tourismus ist ein halbes Jahr nach dem Ende der Revolution nicht vorhanden, Kneipen, Theater, Kino oder ähnliches gibt es nicht. Die Wüste ist aus Sicherheitsgründen gesperrt, innerlibysche Flüge (zum Beispiel nach Tripolis) versucht man wegen der Flugbedingungen eher zu vermeiden.

So beschränkt man sich auf die Arbeit, das Internet und die Hoffnung auf bessere Zeiten. Voraussetzung für eine positive Entwicklung ist vor allem, dass es den Libyern gelingt, Exekutive, Legislative und Jurisdiktion auf Basis einer demokratischen Grundordnung zu schaffen und durchzusetzen. Der Islamismus ist hierfür grundsätzlich kein Hindernis, solange es sich nicht um

seine fundamentalistische Form handelt. Die Menschen habe ich als sehr angenehm kennengelernt: tolerant, offen, freundlich, hilfsbereit und kontaktfreudig. Das Land hat beinahe 2000 km Mittelmeerküste, es verfügt über erhebliche Einnahmen aus Ölvorkommen und ist von Mitteleuropa nicht weiter als Kreta entfernt. Die Landschaft ist großartig, mit vielen Sehenswürdigkeiten; Kyrene habe ich inzwischen besucht – sehr eindrucksvoll, aber das wäre ein neuer Bericht.

Benghazi, im Juni 2012

VERFASSTER:

PROF. DR. EBERHARD GURR
Espanstr. 17
28832 Achim



Abbildung 1: Das „Libyan-German Hospital“
(nach der Revolution wieder mit vollständiger Bezeichnung auf dem Dach).



Abbildung 2: Der Autor (links) im März zusammen mit Managern des „Libyan-German-Hospital“ vor einem Pick-up der Revolutionstruppen. Der Bruder des Fahrers ist der Sicherheitschef des al Marwa-Hospitals.

Laborleitertreffen

Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern 2012

Als kleine Jubiläumsveranstaltung fand das 20. Laborleitertreffen unter der Leitung und wissenschaftlichen Organisation von Herrn PROF. DR. F. BÜHLING (Cottbus) sowie Herrn Dr. K.-G. HEINZE (Berlin) in Potsdam statt. Für die Veranstaltung konnten wieder namhafte Referenten gewonnen werden, was von der LÄK Brandenburg mit 9 Fortbildungspunkten honoriert wurde.

Nunmehr schon einer Tradition folgend wurde der erste Tag des Treffens von HERRN PROF. BÜHLING moderiert, der zweite von HERRN DR. HEINZE.

HERR PROF. DR. H. RIESS (Universitätsklinikum Charité, Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin) behandelte die Frage „Wieviel neue orale Antikoagulanzen brauchen wir wirklich noch?“. Von den neuen oralen Antikoagulanzen (NOACs), die überwiegend als Alternative zu den Vitamin K-Antagonisten gedacht sind, befinden sich derzeit drei Präparate für unterschiedliche Zulassungsindikationen auf dem deutschen Markt. Die zwei Faktor Xa-Antagonisten (Rivaroxaban, Apixaban) sowie der Thrombininhibitor Dabigatran sind überwiegend gegen Warfarin in ihren jeweiligen Indikationsgebieten getestet; head-to-head-Vergleiche fehlen. Insgesamt sind die NOACs zumindest

vergleichbar bis überlegen und zeigen im klinischen Alltag einen hohen Grad an Wirksamkeit sowie Sicherheit bei deutlich vereinfachtem Management, was sich auch bei Operationen oder Interventionen (fehlende Bridging-Notwendigkeit) widerspiegelt. Auch wenn die NOACs einen Fortschritt in der praktischen Antikoagulanzen-therapie darstellen, darf durch die limitierten klinischen Erfahrungen bei schweren Blutungskomplikationen, der noch nicht etablierten Laborkontrolle, das begrenzte Wissen ärztlicherseits sowie die relativ kurze Halbwertszeit mit der dringend notwendigen regelmäßigen Medikamenteneinnahme durch den Patienten das potentielle Gefährdungspotential nicht unterschätzt werden.

FRAU PROF. DR. M. SESTER aus der Abteilung für Transplantations- und Infektionsimmunologie des Instituts für Virologie der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg, diskutierte „IGRAs in der Tuberkulosedagnostik: Top oder Flop?“. Interferon-gamma release assays (IGRAs) sind in zwei kommerziell erhältlichen Systemen durchführbar, wobei einer die Interferon-Gamma-produktion quantifiziert, der andere die Zahl der Interferon Gamma-produzierenden Zellen; auch die durchflusszytometrische Bestimmungen aktivierter Zellen ist möglich.

Im Vergleich mit den klassischen Hauttesten sind die IGRAs bezüglich der Sensitivität und Spezifität überlegen, was auch für eingeschränkte Immunkompetenz (z. B. bei Calcineurin-Inhibitoren, Corticoiden oder immunsuppressiven Therapien bei Transplantierten, Patienten mit HIV oder schweren rheumatischen Erkrankungen etc.) gilt; wobei hier auch bei den IGRAs Einschränkungen gemacht werden müssen. Untereinander sind die IGRAs weitgehend vergleichbar und können durch spezifische Stimulation der Gamma-Interferon-produzierenden Zellen Patienten mit BCG-Impfungen ausschließen; das Problem der Differentialdiagnose zwischen Tuberkulose-Latenz mit protektiver Immunität (ca. 90% der positiven Fälle), Patienten mit noch lebenden Tuberkeln bisher ohne aktive Erkrankung (ca. 10% der Fälle) und den ca. 1% mit sich entwickelnder aktiver Tuberkulose kann aber auch nicht gelöst werden. Mit Ausnahme der kindlichen Population (hier Hauttest allein oder direkt in Kombination mit IGRAs) wird aktuell keine Stufendiagnostik (erst Hauttest, dann ggfls. IGRA) mehr empfohlen - es kommen IGRAs zum Einsatz. Zusammen mit klinischen, anamnестischen, radiologischen und ggfls. anderen labordiagnostischen Daten sollte bei IGRAs idealerweise die „intention-to-test“ gleich der „intention-to-treat“ sein.

Nach einer kurzen Kaffeepause ermöglichte HERR PROF. DR. M. KIST vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des

Universitätsklinikums Freiburg einen Blick in „Die Neuauflage der MiQ9: Bewährtes und Neues zur mikrobiologischen Diagnostik der Magen-Darm-Infektionen“. Die „Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik“ (hier MiQ9) tragen dem Umstand Rechnung, dass sich seit der ersten Auflage der MiQ9 im Jahre 2001 das Spektrum der infektiösen Ursachen von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes sowie die diagnostischen Möglichkeiten enorm verändert/verbreitert haben. Norovirus- und Clostridium difficile-Infektionen haben deutlich an Bedeutung gewonnen; ein weiteres Beispiel war die Epidemie darmpathogener E. coli im Jahr 2011, als ein bisher unbekanntes Erregermosaik aus einem enterohämorrhagischen und einem enteroaggressiven E.coli auftrat. Auch Helicobacter pylori als Ursache häufiger Infektionen wurde aufgrund zunehmender Resistenzentwicklung erstmals gesondert in die MiQ9 aufgenommen. Neben der Beschreibung verschiedener Erreger wird jeweils eine Stufendiagnostik vorgestellt, die auch moderne Möglichkeiten auf molekularbiologischer Ebene umfasst. Auch einer kritischen Bewertung serologischer Methoden, Wirtschaftlichkeitsaspekten und konkreten Hinweisen zur Qualitätssicherung sowie der ICD-Kodierung wird Rechnung getragen.

Im Gegensatz zum Vorredner beleuchtete HERR PROF. DR. C. BAUMGART (Universitätsklinikum Charité, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie und Hepatologie,

Berlin) speziell die „Diagnostik chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen“ (bspw. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) ohne bzw. nicht primär im Vordergrund stehende mikrobielle Causa. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass sich die meisten Lymphozyten im Darmtrakt befinden (nicht in der Milz oder den Lymphknoten), zeigte er die Wichtigkeit immunologischer Geschehnisse in diesem Zusammenhang; ebenso dürfe man anamnestisch nicht vergessen, dass Zeichen des M. Crohn sich vom Mund bis zum Anus zeigen und nicht jeder M. Crohn mit Durchfällen (dafür durchaus gelegentlich mit unklaren Rückenschmerzen) imponiert. Hier steht die Labordiagnostik neben radiologischen sowie endoskopischen/bioptischen Verfahren nicht nur zur Diagnosefindung oder Aktivitätsbeurteilung (Autoantikörper Nachweise, Lactoferrin, Calprotectin, „Entzündungsparameter“ ect.) zur Verfügung, auch pharmakogenetische Vortestungen (bspw. Bestimmung der Thiomethylpurintransferase Aktivität) können die Steuerung einer Therapie mit entsprechend metabolisierten Immunsuppressiva erleichtern und potentiell fatale Nebenwirkungen dieser Substanzen reduzieren helfen. Es muss aber bedacht werden, dass derartige Diagnostik – aber auch die hochdifferenzierte Therapie mit verschiedensten monoklonalen Antikörpern, Immunsuppressiva, antiinflammatorischen Substanzen über Antibiotika wie Refaximin, Präbiotika, Probiotika, Lactobacilli, Mesalazin, Leukozyten

(Lymphozyten, Monozyten, Granulozyten)-Apherese und Stammzelltherapie oder anderen neu entwickelten Substanzen/Therapieansätzen – häufig selbst im universitären Bereich an die Grenzen der finanziellen Möglichkeiten stößt.

Leider machte das Wetter den geplanten Aperitif sowie das Abendessen auf der Terrasse zunichte; nichtsdestotrotz kam auch in den Räumen des Hotels eine gute Stimmung mit regen Gesprächen zustande.

HERR DR. HEINZE eröffnete mit einer kurzen Einführung den zweiten Tag der Veranstaltung, welcher wie gewohnt eine Zusammenstellung verschiedener Themenkreise der Labordiagnostik darstellte.

HERR PROF. DR. H. WALLASCHOFSKI, Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, beleuchtete einige spezielle Probleme der endokrinologischen Hypophysendiagnostik („Die Hypophyse im Zentrum der Labordiagnostik“) mit Fokus auf nur mangelhaft standardisierte und in ihrer Leistungsfähigkeit oftmals nicht ausreichende hormonanalytischen Methoden. Assay-spezifische Probleme (mangelnde Präzision vor allem in den Entscheidungsbereichen, fehlende Standardisierung mit einheitlichen Kalibratoren, keine Vergleichbarkeit untereinander, mangelhafte Erstellung assay-spezifischer Referenzbereiche etc.) erschweren die valide klinische Interpretation sowie die Vergleichbarkeit zwischen den

Testsystemen. Am Beispiel der GH- und IGF-1-Assays wird daher empfohlen, nur noch die neuen, rekombinanten Standardpräparationen zur Kalibration zu verwenden, eine ausreichende Präzision am Entscheidungsbereich (Beispiel des GH bei 0,05 µg/l ein VK von < 20%) zu erreichen, potentielle Interferenzen bzw. Bindungen an Trägerproteine zu testen und Referenzbereiche anhand gut definierter Populationen zu erstellen. Die Etablierung interner wie externer Qualitätssicherungsmaßnahmen in klinisch relevanten Bereichen ist selbstverständlich.

HERR DR. V. FINGERLE (Nationales Referenzzentrum für Borrelien am Bayrischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim) behandelte einen Dauerbrenner der Infektiologie/Laboratoriumsmedizin „Diagnostik der Borreliosen: Nicht neu – aber immer aktuell“. Eindrücklich zeigte er die für die Namensgebung des vollgesogenen Holzbocks (*Ixodes ricinus*) verantwortliche Ähnlichkeit mit der Rizinusbohne und demonstrierte die unterschiedlichen Erscheinungsformen von Larve, Nymphe, sowie adulter (männlicher wie weiblicher) Form. Neben praktischen Tipps zur Zeckenentfernung (z. B. Zeckenzange oder Zeckenkarte) wies er darauf hin, dass die Hinweise, eine Zecke infiziert den Wirt schneller mit Borrelien, wenn man Klebstoff, Öl oder ähnliches bei der Entfernung verwendet, auf dünner wissenschaftlicher Basis beruhen und das schleunige Handeln auf jeden Fall wichtiger

sei. Die Anamnese sei ebenfalls vorrangig wichtig, da *Borrelia burgdorferi* nur zwischen grob dem 40 – 60- nördlichen Breitengrad vorkommt; auf der anderen Seite gibt es natürlich andere Borreliosen (z. B. Rückfallfieber durch *Borrelia recurrentis*). *Borrelia burgdorferi* sensu lato umfasst 18 Arten, von denen nur fünf menschenpathogen sind. Neben der Beobachtung der Eintrittsstelle der Borrelien (Rötung, dann ggfls. Erythema migrans), stellte er die Wertigkeit der Suchteste ELISA, IFT, dann ggfls. Blot, spezieller auch Untersuchung der Liquor/Serum-Paare bei V. a. Neuroborreliose vor. Mikroskopische Untersuchungen sind primär nicht indiziert, die Erregeranzucht ist problematisch und kann vermutlich durch PCR-Methoden als praktikabler Goldstandard abgelöst werden. Methoden wie Untersuchung der Zecke selbst bzw. den Lymphozytentransformationstest stellte er als überflüssig dar. Bei eindeutiger Anamnese (Zecke selbst entfernt, typisches Erythema migrans) kann eine wirksame orale Therapie mit bspw. Tetrazyklinen oder Cefuroxim durchaus auch ohne serologischen Nachweis erfolgen. In den späteren Stadien muss neben der Diagnostik eine längerdauernde Therapie mit bspw. parenteralem Ceftriaxon durchgeführt werden.

Der Erholung nach Kaffee und Kuchen folgte der Beitrag „PCA3 Test – Alternative oder obligatorische Ergänzung zu PSA, fPSA, cPSA?“, von HERR PROF. DR. A. HAESE, Martini Klinik am Universitätsklinikum Hamburg

Eppendorf. Der Moderator leitet den Vortrag mit der leicht zynischen Bemerkung ein, dass sich auf jeden Fall zumindest 50% der Bevölkerung für das Thema interessieren müsse, da sich bei der „Zeitbombe im Gesäß des Mannes“ neue diagnostische, therapeutische und prognostische Methoden/Strategien aufgetan haben. Das prostate cancer gene 3 (PCA3) wird über die transkribierte mRNA in Urinproben nach standardisierter Prostata-massage nachgewiesen und mit der gleichzeitigen Bestimmung der PSA mRNA (ebenfalls im Urin) und einem Faktor als PCA3-score berechnet. Die Präanalytik ist einfach und Unterschiede bei der obligatorischen Prostatapalpation werden durch die Quotientenbildung PCA3 zu PSA ausgeglichen. PCA3 wird nicht durch inflammatorische Prozesse beeinflusst und Prostatakarzinome exprimieren das PCA3-Gen 60 – 100-fach stärker als nicht-karzinomäses Prostatagewebe; darüber hinaus besteht eine lineare Beziehung zwischen PCA3-score und Malignität. Auch wenn es nach-wie-vor keinen Einzelmarker zur sicheren Erkennung eines Prostatakarzinoms gibt, verbessert doch die Aufnahme des PCA3-Tests die Aussagekraft verschiedener Scoringsysteme/Berechnungsmodelle. Gegen die weite Verbreitung des PCA3-Tests steht der mit ca. 300 bis 350 € hohe Preis, welcher nicht von gesetzlichen Kassen übernommen wird und im Regelfall vom Patienten selbst aufgebracht werden muss.

Den Abschlussvortrag übernahm HERR PROF. DR. R. TAUBER, Charité-Universitätsmedizin

Berlin, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie, Pathobiochemie und Labor Berlin der Charité-Vivantes GmbH: „Labormediziner und Klinischer Chemiker – Perspektiven im Wandel“. PROF. TAUBER nahm die etwas entmutigenden Einleitungsworte des Moderators auf und konterte: „Warum eigentlich Krise der Labormedizin?“. Das Untersuchungsspektrum wächst, die Untersuchungs-menge steigt, die Umsätze des in vitro Diagnostica Marktes erhöhen sich und viele Erkrankungen können sicher nur labormedizinisch bewiesen werden. Leider existieren aber auch in der Tat die negativen Aspekte: Einzellabore in Krankenhäusern und mittelgroße Labore sind durch Outsourcing-Maßnahmen bedroht; selbst große universitäre Institutionen (als „Bollwerke“ der Laboratoriumsdiagnostik bezeichnet; s. Universität Aachen) werden aus kommerziellen Beweggründen privatisiert. Das Folge-Szenario ist klar: Funktionierende Weiterbildungsstätten, aktive Forschungsstandorte, die schnelle Patientenversorgung und attraktive Leitungspositionen werden zerstört und vermindern so die Attraktivität aber auch das Ansehen des Faches. Der dramatische Einbruch wissenschaftlicher Tätigkeit wurde von PROF. TAUBER u. a. dadurch bewiesen, dass er die Publikationen aus mehreren der großen Laborkonzerne darstellte. Es waren von allen zusammen derart geringe Mengen, die eine normale wissenschaftliche universitäre Arbeitsgruppe allein hervorgebracht hätte. Das Wissen um die Stärken und die Gefahren

für unser Fach muss aber nicht zur Resignation führen; PROF. TAUBER zeigte in einem Organigramm die künftige Struktur des Labor Berlin der Charité- Vivantes GmbH und erläuterte ihre Vorteile. Das sei auch keine „Eigenkreation“ sondern vielmehr basierend auf dem erprobten Erfolgskonzept des Karolinska Hospitals in Schweden. Auch wenn sich das zukünftige Berufsbild zumindest der Laborleiter mehr vom Arzt zum Labor-/Gesundheitsmanager entwickelt, bestehen hier Chancen, die Stellung der Labormedizin und Klinischen Chemie zu stärken und fest in die Medizin der jeweiligen Krankeneinrichtungen zu integrieren ohne dem finanziellen Optimierungswahn mit oftmals deutlichen Qualitätseinbußen, die letztlich zu Lasten der Patienten gehen, zu erliegen. Die Rückbesinnung auf ärztliche Maßnahmen, der Kontakt zu Patienten, Kollegen, Hilfe bei der Interpretation, in Konsilen, der Beweis ärztlich/naturwissenschaftlicher Kompetenz, Entwicklung/Einführung neuer Methoden, Steigerung der Außenwirksamkeit analog zum derzeitigen Slogan der Pathologen „Der Pathologe als Lotse der Therapie in der Onkologie“, sowie neue Aufgabenfelder in der personalisierten Medizin und Humangenetik – all das sind Felder, unser Fach auch für die Zukunft zu rüsten.

In einem kurzen Schlusswort dankte HERR DR. HEINZE allen Referenten für Ihre Mühe, den Zuhörern für Ihr Interesse und den Sponsoren (BD Preanalytical Systems, allen voran FRAU E. ROTHERMEL, die für alle Wünsche schon lange im Vorfeld der Veranstaltung

offen war, Roche Diagnostics sowie Sysmex Deutschland GmbH) für Ihre Unterstützung. Für das nächste Jahr wurde bereits ein Termin (Freitag, 31.05.2013; Samstag, 01.06.2013) angedacht, welcher sich nicht mit den Ferien sowie größeren Veranstaltungen überschneidet; evtl. Änderungen werden frühzeitig bekannt gegeben. HERR DR. HEINZE bat noch einmal nachdrücklich um die Bewertung der Veranstaltung, der Organisation inkl. der Unterbringung, sowie um Themenvorschläge und weitere Anregungen, damit das Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern auch im nächsten Jahr einen festen Platz in den Terminkalendern finden wird, dem man mit Freude entgegensieht.

VERFASSER:

DR. KLAUS-GÜNTER HEINZE, Berlin



Dr. Klaus-Günter Heinze (Berlin)

Prof. Dr. Frank Bühling (Cottbus)

FORUM LABORDIAGNOSTIK an der Universität zu Lübeck

Im Jahr 2011 wurde durch PD DR. MED. JAN KRAMER (Medizinische Klinik I) und PD DR. RER. NAT. DAGMAR WILLKOMM (Institut für Medizinische Mikrobiologie) an der Universität zu Lübeck eine unabhängige Veranstaltung ins Leben gerufen, die Studentinnen und Studenten der Medizin interessante Perspektiven des Fachgebiets Laboratoriumsmedizin näher bringen möchte. 2011 konnte PROF. DR. MED. LOTHAR THOMAS, Frankfurt/Main, zu einem Vortrag über Anämiediagnostik gewonnen werden, im Jahr 2012 referierte PROF. DR. MED. HARALD RENZ, Gießen/Marburg, über die moderne Allergiediagnostik. Die ärztlichen Darstellungen der Labormediziner wurden von den Studentinnen und Studenten als gut beurteilt.

Wesentlicher Teil der Veranstaltungen ist auch die Möglichkeit für die Studentinnen und Studenten im Rahmen einer Ausstellung von in vitro-Diagnostika-Herstellern, neue Testverfahren und Geräte kennen zu lernen. Für viele Teilnehmer ist dies der erste Kontakt mit wichtigen Industrievertretern des Gesundheitsmarktes.

Aus Sicht des Organisators der Veranstaltung, DR. MED. JAN KRAMER, Facharzt für Innere Medizin und Facharzt für Laboratoriumsmedizin, bleibt es aber insbesondere die ärztliche Labormedizin, die als interdisziplinäre Schnittstelle zu vielen klinischen Fachgebieten das Berufsbild für den Nachwuchs interessant macht.

Für zukünftige Veranstaltungen des FORUM LABORDIAGNOSTIK an der Universität zu Lübeck sollen daher mehr im Labor tätige Ärztinnen und Ärzte aus verschiedenen Laboratorien für die Teilnahme gewonnen werden und den Studentinnen und Studenten für den persönlichen Austausch zur Verfügung stehen sowie Erfahrungsberichte aus ihrer ärztlichen Tätigkeit abgeben. Ein wichtiger Aspekt, um das Interesse des Nachwuchses am Fachgebiet zu wecken, kann dabei auch die Darstellung der Familienfreundlichkeit des Berufs durch die Möglichkeit flexibler Arbeitszeiten sein. Das FORUM LABORDIAGNOSTIK an der Universität zu Lübeck wird sowohl vom Berufsverband Deutscher Laborärzte als auch von der Deutschen Vereinigten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin unterstützt.

VERFASSER:

PRIV.-DOZ. DR. MED. JAN KRAMER
Medizinische Klinik I, Universität zu
Lübeck, Ratzeburger Allee 160,
23538 Lübeck
e-mail: j.kramer@uksh.de



19. Deutscher Krankenhaus-Controller Tag

19./20. April 2012 in Potsdam

Am 19. und 20. April 2012 hat der Deutsche Verein für Krankenhaus-Controlling (DVKC) im Kongresszentrum in Potsdam seinen 19. Deutschen Krankenhaus-Controller Tag veranstaltet. Nach einer Reihe von Plenarvorträgen zur aktuellen Politik der Gesundheitswirtschaft und den Strategien der Krankenhäuser wurde das aktuelle Thema Personalcontrolling und Management diskutiert. Der letzte Block stand unter dem Thema Finanzierung und Effizienz.

Es war Konsens auf der Tagung, dass im gegenwärtigen DRG-System die wirtschaftlichen Grenzen erreicht sind. Die Kombination von Verminderung der Liegezeit, Erhöhung der Auslastung und Aufnahme kränkerer Patienten führt flächendeckend zu einer starken Belastung der Krankenhäuser und somit auch der dort Beschäftigten. So führt alleine der sog. DRG-Katalogeffekt dazu, dass zum Halten des Case Mix jedes Jahr ca. 2% mehr Leistungen gegenüber dem Vorjahr erbracht werden müssen. Ursache des Katalogeffektes sind Änderungen in der Kalkulation der DRG, die aufgrund der jährlichen Vorgaben durch das InEK erfolgen. Da die jährlichen Steigerungsraten in der Vergütung unter den Inflationsraten und den Steigerungsraten der Vergütung der Krankenhausmitarbeiter liegen, versuchen die Krankenhäuser,

über eine Arbeitsverdichtung der Mitarbeiter (ohne Personalabbau aber mit einer Zunahme von Schwere und/oder Anzahl der behandelten Patienten), die Wirtschaftlichkeit zu erhalten. In verschiedenen Vorträgen wurde klargestellt, dass eine Belegung von 80% wegen der kurzen Liegedauer einer de facto Vollbelegung gleich kommt und nicht weiter gesteigert werden kann. Sehr bedeutsam für die Krankenhäuser ist auch die ungebremste Zunahme der Lebenserwartung, die sehr eindrücklich in einem Vortrag von DR. CHRISTOPH ROTT, Uni Heidelberg, dargestellt wurde. Seit 1840 hat sich die Lebenserwartung pro Jahr um 3 Monate verlängert, d.h. die Lebenserwartung ist von 45 Jahren auf ca. 87 Jahre gestiegen. Realistische Schätzungen gehen von einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 96 Jahren bei den heute geborenen Mädchen aus. Verbunden mit dieser Zunahme der Lebenserwartung waren bislang vor allem die Lebensjahre in guter Gesundheit („healthy life years“). Dieser Trend hat sich seit kurzem allerdings verändert: Während in der Vergangenheit vor allem die Kindersterblichkeit und die Sterblichkeit im mittleren Alter beeinflusst wurde, beruht die Zunahme der Lebenserwartung in den letzten Jahren und in der nahen Zukunft in erster Linie auf einer verminderten

Sterblichkeit der alten und sehr alten Personen. Als eine Konsequenz daraus wird der Anteil der unter 60 Jährigen an den Krankenhauspatienten von 50,3% in 2008 auf 37,7% in 2030 abnehmen. Gleichzeitig mit der Zunahme der Lebensjahre in guter Gesundheit führt dies auch zu einer im Vergleich zu früher dramatischen Zunahme der Pflegebedürftigkeit: So ist beispielhaft bei 90-jährigen Frauen der Anteil der Lebensjahre in guter Gesundheit von 34% in 1999 auf 5% in 2005 gesunken. Die Kombination von deutlich gestiegener Lebenserwartung und sehr hohem Anteil von Kranken an den sehr alten Personen wird auch zu einem gegenüber heute sehr stark gestiegenen Bedarf an Krankenhausbetten führen. Ein Abbau von Krankenhausbetten mache daher keinen Sinn.

HERR SCHÜTZ aus Köln hat die Methode des praxisorientierten Führens (POF) vorgestellt. Diese Managementmethode nutzt in allererster Linie die eigenen Ressourcen der Einrichtung und der Weg zur Veränderung ist ausdrücklich Teil des Projektes. Beim POF kommen Elemente zum Einsatz, die auch aus anderen Managementprozessen bekannt sind. Die Kombination von Darwinprinzip („Survival of the fittest“), des kybernetischen Prinzips im Management, des Prinzips des Minimumfaktors, des Prinzips von Ursache und Wirkung, der Fähigkeit loszulassen, der Bereitschaft zur Veränderung, des Denkens in Lösungen, dem Prinzip der

Wertschätzung, dem Fokus auf die Zukunft und die Berücksichtigung „menschlicher Schwächen“ kann gerade in Zeiten von Personalverknappung eine gute Möglichkeit sein, die Einrichtung an die sich ändernde Umwelt anzupassen und zu optimieren.

HERR FASTENMEIER, Augsburg, hat vorgestellt, dass am Klinikum Ingolstadt mit einer Vielzahl von Maßnahmen die Bindung der Mitarbeiter an das Klinikum verbessert werden konnte. Er betonte, dass für verschiedene Generationen (Schlagwort Generation Y) die Erwartungen an den Arbeitgeber wie auch die Entscheidung für oder gegen einen bestimmten Arbeitgeber sehr unterschiedlich sind. Bei einer Personalkostenquote im Krankenhaus von 58% und der Feststellung, dass das Personal der entscheidende Erfolgsfaktor war und ist, kommt der guten Beziehung zwischen Mitarbeitern und Unternehmen eine herausragende Rolle zu. Zuverlässigkeit, Transparenz und Verständigungsfähigkeit müssen von Seiten der Geschäftsführung vorhanden sein, damit Kliniken im Wettbewerb untereinander und auch mit anderen Arbeitgeber erfolgreich agieren können.

PROF. DAHLGAARD, Hamburg, stellte die Funktionen und Aufgabenbereiche des Human Resource Managements (HRM) vor. Dazu gehört die Personalbereitstellung (Personalbedarfsermittlung, Personalbeschaffung, Personaleinsatz, Personalentwicklung) die

Verhaltensbeeinflussung (durch Gestaltung des Anreizsystems und durch Personalführung) und als Hilfsfunktionen zur Unterstützung und Information die Personalverwaltung und das Personalcontrolling. Er betonte, dass die personalwirtschaftlichen Aktivitäten auf die ökonomischen Zielgrößen ausgerichtet sein müssen. Wichtig ist eine Flexibilisierung (Anpassungsmöglichkeit an Unvorgesehenes), Individualisierung (Freiraum für die Mitarbeiter) und eine Kundenorientierung des HRM. Wichtig ist auch beim HRM, dass Managemententscheidungen anhand harter Kennzahlen getroffen werden. DAHLGAARD plädierte dafür, sich auf weniger, dafür aber valide Kennzahlen zu fokussieren und auf überzüchtete Lösungen zu verzichten („Zielvereinbarungsmoloch“, „Personalentwicklungsmonster“).

HERR DAHMANN, Bad Neustadt, stellte die konzerninterne Personalentwicklung vor. Bei der Rhön AG durchlaufen Nachwuchsführungskräfte ein spezielles Traineeprogramm, bevor sie selber Leitungsfunktionen übernehmen. Dieses Traineeprogramm erfolgt in erster Linie vor Ort in verschiedenen Einrichtungen und ist sehr hochgradig strukturiert. Dadurch sollen die künftigen Führungskräfte in ausreichend langen Zeitabschnitten den unmittelbaren Kontakt zum Tagesgeschäft erhalten. Wichtig ist schon in der Trainee-phase die Betonung der Zugehörigkeit zum Unternehmen, was durch Intranet, eine ausführliche Infomappe und durch persönliche

Kontakte zwischen den Trainees und den Ausbildern aktiv gefördert wird. Mittels dieses Programms ist es der Rhön AG möglich, die freiwerdenden Leitungspositionen mit internen Bewerbern zu besetzen und so eine Kontinuität des Managements sicherzustellen.

HERR KRÜGER, Köln, stellte die Möglichkeiten zur Finanzierung von Investitionen in den Krankenhäusern vor. Während sich die Großbanken, Realkreditinstitute und Landesbanken in den letzten Jahren mit Finanzierungen von Krankenhäusern stark zurückhielten, steigerten die Sparkassen und noch stärker die Kreditgenossenschaften die Vergabe von Krediten. Ebenso wie bei anderen Wirtschaftszweigen ist auch im Krankenhaus ein zukunftsfähiges Geschäftsmodell notwendig, um niedrige Kreditzinsen zu erhalten. Für die Kommunikation mit den Banken sind daher besonders Personalkosten, Sachkosten, Erlöse, die Gesamtfallzahl, der Casemix, Casemixindex, das Gesamtbudget, das Ergebnis und der Cashflow wichtig.

HERR MIEDKE, Mannheim, stellte das neue Vergütungssystem für die Psychiatrie vor. Dieser Bereich war bislang bei den DRG nicht abgebildet und es wurde über Tagessätze abgerechnet. Hier wird jetzt eine neue Systematik verwendet, bei der der tatsächliche Aufwand für jeden Patienten dokumentiert und entsprechend vergütet wird. Es wird erwartet, dass sich die Vergütungssumme

dadurch nicht ändert. Allerdings wird es in der Anfangsphase durch die notwendige, sehr differenzierte Leistungserfassung und einer Reihe von Unschärfen in der Definition von Maßnahmen bei einigen Häusern zu Unterschieden in der Vergütung kommen.

PD DR. ORTH, Stuttgart, hat zunächst einen Überblick über die labormedizinische Versorgung in Deutschland gegeben. Den Krankenhäusern stehen dafür verschiedene Möglichkeiten zur Leistungserbringung wie eigenes Zentrallabor, Fremdversand und POCT zur Verfügung. Diese medizinischen Leistungen werden mit einem sehr niedrigen Kostenaufwand (ca. 5% des Krankenhausumsatzes) erbracht. Der Wert der Labordiagnostik für das Krankenhaus und die Patienten ist vielfach: So führt die Labormedizin zu einer schnellen Diagnostik und so zu einer kurzen Verweildauer. Die Labordiagnostik ermöglicht oft ein Verzicht auf teure weiterführende Diagnostik, einen verbesserten (und kostengünstigen) Einsatz von Medikamenten und eine Erlössteigerung im DRG-System durch „rightcoding“. Weiter können vor allem durch die Hygieneuntersuchungen wie das MRSA-Screening medizinische Katastrophen vermieden werden und die korrekte Patientenbehandlung führt zu niedrigen Haftpflichtprämien (Kosteneffizienz). Die Kombination von angemessener medizinischer Versorgung durch die Labormedizin und dem Vermeiden von Katastrophen ergibt letztlich auch unmittelbar eine hohe Patientenzufriedenheit. Die

Stärken und Schwächen von Stufendiagnostik, Diagnostischen Pfaden und Anforderungsprofilen wurden gegenübergestellt. Anhand einiger externer Benchmarkingprojekte wurde auf die Fallstricke solcher Laborvergleiche eingegangen. Der Vortrag schloss mit einer Reihe Hypothesen zur Kosteneffizienz der Krankenhauslaboratorien. So benötigt die Labormedizin nur einen marginalen Kostenrahmen, ist aber unabdingbar für die Mehrzahl der Diagnosen. Einsparungen im Laborbereich können ein defizitäres Krankenhaus nicht sanieren, aber unüberdachte Reorganisationen im Labor können ein Krankenhaus medizinisch und wirtschaftlich gefährden. Prozessverbesserungen müssen individuell für jedes Haus/jede Struktur erfolgen, wobei weite Bereiche der Labordiagnostik bereits höchst effektiv und effizient sind. Notwendig ist in den Krankenhäusern die Förderung der internen Kompetenz in der in-vitro Diagnostik. Labordiagnostik ist extrem heterogen und komplex, was für ein dezentrales Controlling spricht, und die derzeitigen Benchmarks im Laborbereich sind wegen sehr heterogener Strukturen der Häuser und Ungereimtheiten der Datenerfassung meist ungeeignet zum Vergleich von Häusern.

PROF. NEUBAUER, München, hat die Rolle des Krankenhauscontrollers zusammengefasst. Er betonte dabei die Notwendigkeit verschiedener Ebenen (operatives, dispositives und strategisches Controlling und die

verschiedenen Bereiche Erlöse, Kosten, Finanzen und Personal). Auch außerhalb des Krankenhauses sehr interessant kann beim Personal-Controlling die Untersuchung der krankheitsbedingten Ausfallquote nach Dienstarten sein. Gerade wenn Aufgaben zwischen verschiedenen Dienstarten umverteilt werden, kann der gewünschte finanzielle Effekt durch eine hohe Krankenquote zunichte gemacht werden.

VERFASSTER:

PRIV.-DOZ. DR.MED. MATTHIAS ORTH
Arzt für Laboratoriumsmedizin
Hämostaseologie
Adlerstr. 7
D-70199 Stuttgart

Chefarzt des Instituts für
Laboratoriumsmedizin, Vinzenz von Paul
Kliniken gGmbH, Marienhospital Stuttgart,
Postfach 103163, D-70027 Stuttgart
Tel./mobil (0711) 6489-2760 FAX (0711)
6489-2763 www.laborstuttgart.de

Kongressbericht „11. HJ. Staudinger-Symposium der DGKL vom 24.06. bis 26.06.2012“

Das 11. HJ. Staudinger-Symposium fand wie in den zurückliegenden Jahren in Kloster Banz in Oberfranken unter der Leitung von PROF. DR. I. SCHIMKE (Berlin), und PROF. DR. E. SCHLEICHER (Tübingen) statt und wurde erneut durch die Firma Becton Dickinson gesponsert. Das Forschungssymposium gehört zu den wichtigsten Veranstaltungen der DGKL und bietet Nachwuchswissenschaftlern die Möglichkeit ihre Forschungsaktivitäten in einer ausgewählten Runde vorzutragen und zu diskutieren. Für das HJ. Staudinger-Symposium 2012 gingen so viele Bewerbungen aus den Instituten unserer Fachgesellschaft ein wie noch nie zuvor. Das Programm umfasste somit 36 Beiträge, die im Folgenden auf der Grundlage der vorgelegten Abstracts zusammengefasst werden. Die vollständigen Kurzfassungen finden sich in einem separaten Booklet, welches ebenfalls auf der Internet-Seite der DGKL heruntergeladen werden kann (<http://dgkl.de/PA106680>).

Der kurzen Begrüßung der Teilnehmer durch PROF. SCHIMKE folgten zunächst Beiträge zu neuen Analyseverfahren. Im ersten Vortragsblock „Neue Analyseverfahren I“ gestaltete L. Formichella von der Technischen Universität München den Auftakt des Symposiums und berichtete über die Entwicklung eines Testsystems zur Früherkennung von

Patienten mit hohem Magenkarzinomrisiko bei chronischer Infektion mit *Helicobacter pylori*. Im zweiten Vortrag stellte C. GERECKE von der Universität Potsdam ein hochsensitives Verfahren zum Nachweis von Genmutationen zum Zwecke der Krebsfrüherkennung in bis zu 10.000-fachem Wildtyp-DNA-Überschuss vor. B. HENSCHEL vom Städtischen Klinikum München referierte über die Entwicklung und Prüfung eines LC-ESI/MS/TOF-Verfahrens für die toxikologische Analytik im Akutkrankenhaus. Über die Anwendung des Next Generation Sequencing in der Aufklärung mitochondrialer Erkrankungen berichtete M. JACOBS vom Klinikum Ludwigshafen. Die zweite Vortragsreihe „Neue Analyseverfahren II“ begann mit einem Beitrag von R. SALZER vom Universitätsklinikum Jena, der sich mit der Anwendung der Raman-Spektroskopie für die Qualitätskontrolle zytotoxischer Arzneimittelpreparationen befasste. Darauf folgte ein Beitrag von J. SISTONEN vom Inselspital Bern, die sich in ihren Forschungsarbeiten mit der Vorhersage der Toxizität von Opioiden anhand genetischer Marker beschäftigt. J.O. THUMFART von der Medizinischen Fakultät Mannheim präsentierte seine Arbeiten zur Qualitätssicherung von Blutproben über das Monitoring Protease-vermittelter dynamischer Peptid-Variationen. Der letzte Beitrag

in dieser Reihe von N. FRIEDRICH, Universitätsmedizin Greifswald, befasste sich mit der Anwendung NMR-basierter Verfahren zur Detektion von metabolischen Veränderungen nach bariatrischer Chirurgie.

Für den Festvortrag am Sonntagabend konnten die Veranstalter PROF. DR. W. KRÄMER von der Universität Dortmund gewinnen, der mit seinem sehr eindrucksvollen Beitrag „So lügt man mit Statistik“ über die Manipulation und Interpretationsfehler von Statistiken referierte. Den Höhepunkt des Tages bildete die Verleihung des Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreises durch den Präsidenten der Fachgesellschaft PROF. DR. J. THIERY. Der Preis ging in diesem Jahr an HERRN DR. R. BURKHARDT von der Universität Leipzig für seine Forschungsarbeiten zur Aufklärung der Funktion des Regulationsproteins Trib-1 im Triglyzeridstoffwechsel sowie bei der koronaren Herzerkrankung. Insbesondere würdigte der Vorsitzende des Preisrichterkollegiums, PROF. DR. B. ISERMANN, die Qualität der Veröffentlichungen von DR. BURKHARDT (siehe dazu auch die Pressemitteilung der DGKL, <http://dgkl.de/PA100163>, Juni 2012). Der erste Tag des Staudinger-Symposiums klang mit einem festlichen Abendessen aus.

Am Folgetag umfasste die 3. und 4. Session des Staudinger-Symposiums Forschungsarbeiten, die unter dem Topic „Pathobiochemie und Klinik der Entzündung“ zusammengefasst wurden. Den Anfang machte T. FUCHS

aus der Universitätsmedizin Mannheim. Die Referentin stellte ihre Arbeiten über den zweiten variablen Immunrezeptor auf Monozyten und Makrophagen vor. O. GROSS vom Klinikum rechts der Isar, München, berichtete über die Rolle von Inflammasomen bei der Immunantwort. Hierbei stand die Regulation von Interleukin-1 Alpha im Vordergrund. V. HASELMANN, Universitätsmedizin Mannheim, referierte im Anschluss über die nukleäre Funktion von TRAIL-Rezeptoren. Den Abschluss der ersten Reihe bildete der Vortrag von N. VOGT von der Medizinischen Hochschule Hannover. HERR VOGT stellte Forschungsarbeiten zur TNF-Toleranz humaner Monozyten vor. Vortragsreihe vier startete mit dem Bericht von M. BRÜGEL, Klinikum der Universität München, über seine Arbeiten zur differentiellen Eicosanoidantwort bei der Sepsis und der Eignung dieser Metabolite als diagnostische Marker. S. NEUGEBAUER, Universitätsklinik Jena, berichtete über den Einsatz gezielter Metabolom-Analytik zur Diskriminierung systemischer Entzündungen bei Intensivpatienten. Anschließend referierte ihre Kollegin D. SCHMERLER über das differentialdiagnostische Potential der massenspektrometrischen Quantifizierung von Alpha-1-Antitrypsin-Fragmenten bei Intensivpatienten. D. HINSE, Herz- und Diabeteszentrum NRW, präsentierte im letzten Beitrag dieser Themenreihe seine Arbeiten zur molekulargenetischen Charakterisierung eines Erregers

der infektiösen Endokarditis, *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*.

Den Montagnachmittag füllten acht Beiträge zum Schwerpunkt „Mechanismen der Malignität“. Als erste Referentin trug V. BLANCHARD, Berlin, ihre Ergebnisse zu Veränderungen des Serum-Glycoms beim Ovarialkrebs vor. A. LEICHTLE, Inselspital Bern, präsentierte bioinformatische Methoden zur Erstellung von metabolischen Signaturen bei gastrointestinalen Tumoren. Referent K. BARTKOWIAK vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zeigte Anpassungsstrategien disseminierter Tumorzellen des Knochenmarks unter Hypoxie. Abschließend hörten die Teilnehmer von S. ROTH, Klinikum rechts der Isar, München, wie Vav-Proteine Cytokin-Antworten über C-Typ-Lectin-Rezeptoren vermitteln. Der zweite Teil der Vortragsreihe begann mit dem Vortrag von K. NICKEL, Karolinska Institut, Stockholm, welcher sich mit der Rolle des Koagulationsfaktors XII bei Prostata-Karzinom bedingter Thrombose befasste. B. ARNETH, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, stellte anschließend die Regulation der Expression vom Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 in gesunden Prostatazellen und im Prostatakarzinomzellen in Relation zur Expression der Urokinase vor. Der Beitrag von H. HABISCH, Universitätsklinik Ulm, behandelte die Regulation von Matrix-Metalloproteinasen während der Interaktion von Krebs- und Stern-Zellen beim Pankreaskarzinom.

Den Abschluss dieser Beitragsreihe machte D. YEPES, Medizinische Fakultät Mannheim. HERR YEPES berichtete über die diagnostische Relevanz von tumor-assoziierten Proteasen.

Den Abschluss des zweiten Symposium-Tages bildeten drei Vorträge zu „Seltenen Erkrankungen“. Die Reihe begann mit einem Beitrag von J. BJÖRKQIST, Karolinska Institut, Stockholm, über Mechanismen, Diagnose und Therapie des erblichen Angioneurotischen Ödems vom Typ II. H. BODE vom Universitätshospital Zürich, berichtete über Plasma-Deoxysphingolipide als Biomarker der autonomen hereditären sensorischen Neuropathie vom Typ 1 (HSAN1). D. HENDIG, Herz- und Diabeteszentrum NRW, referierte über die Identifizierung genetischer Interaktionen sowie genetischer Kofaktoren der seltenen autosomal-rezessiven Erkrankung Pseudoxanthoma elasticum.

Beim Fränkischen Buffet am Abend hatten die Teilnehmer die Gelegenheit, die Diskussionen des Tages weiterzuführen.

Am letzten Tag des Staudinger-Symposiums stand die „Pathobiochemie des Vasculären Systems“ im Fokus der Referate. Die Teilnehmer hörten von F. BEUTNER, Universitätsklinikum Leipzig, über Metabolische Muster der Koronaren Herzkrankheit. R. BIEMANN, Martin Luther Universität Halle, präsentierte seine Ergebnisse zur Wirkung endokriner, aktiver Lebensmittel-Kontaminanten, wie Bisphenol A, auf die Adipogenese

mesenchymaler Stammzellen. R. MARCULESCU, Medizinische Universität zu Wien, referierte über die Rolle des Lipid-Metabolismus beim Gilbert-Syndrom. Bei der Referentin M. HOENE vom Universitätsklinikum Tübingen ging es um die sportliche Leber. Ihr Vortrag gab den Teilnehmern Antworten auf die Frage „Was uns rennende Mäuse und markierte Fettsäuren über den Lipid-Metabolismus verraten?“. In einem weiteren Vortrag dieser Themenreihe illustrierte M. EHLKEN, Mainz, die Interaktion zwischen Koagulationsfaktor XI und Angiotensin II bei vaskulärer Dysfunktion und Inflammation. L. LOACKER, Medizinische Universität Innsbruck, referierte über den Einfluss von Thrombin-Inhibitoren auf die APC-Resistenz-Diagnostik und die mögliche Antagonisierung. Der letzte Beitrag des diesjährigen Staudinger-Symposiums kam von F. BOCK von der Universität Heidelberg. Der Referent präsentierte seine Erkenntnisse über einen neuen Schutzmechanismus der Diabetischen Nephropathie, bei der aktiviertes Protein C die Expression des Adaptorproteins p66shc kontrolliert.

Zusammengefasst zeigte sich unser Fach auf dem Staudinger-Symposium mit einem sehr weiten Themenspektrum, das von Entwicklung und Einsatz neuer Analyseverfahren in der Diagnostik bis zu weitgefächerten Themen der Grundlagenforschung reichte. Letztere befasste sich vorwiegend mit der Aufklärung der Pathobiochemie von Entzündungsprozessen, des vaskulären Systems

und seltenen Erkrankungen sowie Mechanismen der Malignität. Allen Beiträgen folgte eine lebhafte und anregende Diskussion aus der zahlreiche neue Ideen gewonnen werden konnten. Viele Ergebnisse der exzellenten Beiträge der Nachwuchswissenschaftler wurden jüngst in namenhaften Journalen, u.a. in Nature, Lancet, Blood veröffentlicht. Dieses zeigt einmal mehr die hohe wissenschaftliche Qualität der Forschungsaktivitäten der Nachwuchswissenschaftler und das Innovationspotential unseres Faches. Das Symposium wurde von 76 Teilnehmern aus Deutschland, Schweden, Österreich und der Schweiz besucht. Dieses zeigt, dass sich die Mitglieder unserer Fachgesellschaft nicht mehr allein auf Standorte in Deutschland beschränken.

VERFASSTER:

DR. RER. NAT. DORIS HENDIG
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinik der Ruhr-Universität
Bochum
Institut für Laboratoriums- und
Transfusionsmedizin
Georgstrasse 11
D-32545 Bad Oeynhausen
E-Mail: dhendig@hdz-nrw.de

40 Jahre Laboratoriumsmedizin am Klinikum Oldenburg - Von Handarbeit zur Hightech Medizin

An seine ehemalige Wirkungsstätte kehrte im Juni das Team des Instituts für Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie des Klinikums Oldenburg zurück: Anlass war das 40jährige Bestehen des Instituts, das mit einem Festakt und anschließendem Symposium im ehemaligen Peter Friedrich Ludwigs-Hospital, dem Vorläufer des heutigen Klinikums, gefeiert wurde.

Dort wurde mit damals 15 Mitarbeitern das „Klinische Labor“ unter der Leitung von Chefarzt Dr. HERO GOLDHAMMER zu einer eigenständigen Abteilung für Laboratoriumsmedizin. Heute sind es knapp 60 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, die unter der Leitung von PROFESSOR DR. DR. KLAUS KOHSE rund um die Uhr die notwendigen Untersuchungen schnellstmöglich durchführen und die Befunde analysieren. Geschätzte 40 Millionen Untersuchungsergebnisse waren es seit der Gründung des Instituts, allein im Jahr 2011 circa 4 Millionen. „In den 70er Jahren dauerte eine komplette Untersuchung aller Organsysteme mehrere Tage, heute liegen die meisten Ergebnisse innerhalb einer Stunde vor“, so KOHSE in seiner Ansprache vor etwa 100 Gästen, darunter auch DGKL-Präsident PROFESSOR DR. JOACHIM THIERY.

Was früher in Handarbeit ausgeführt wurde, wird heute dank Hightech-Geräten schnell, präzise und differenziert geliefert. Und dies nicht nur für das Klinikum Oldenburg. Zusätzlich versorgt das Institut auch die Patienten der beiden anderen Oldenburger Krankenhäuser und führt mikrobiologische Untersuchungen sowie spezielle Analyseverfahren für verschiedene andere Kliniken der Region durch.



Von links: Henk Heidekamp (ERIBA Groningen), Dr. Michael Müller (BDL, MVZ Medizinisches Labor Oldenburg), Prof. Dr. Eckhart Hahn (Gründungsdekan, Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften, Universität Oldenburg), Prof. Dr. Klaus Kohse (Klinikum Oldenburg), Prof. Dr. Joachim Thiery (Universitätsklinikum Leipzig), Dr. Sven Schimanski (Klinikum Bayreuth), Prof. Ulrich Walter (CTH, Universitätsklinikum Mainz).

Mit Stolz blickt PROFESSOR KOHSE auch in die Zukunft seines Instituts, denn dort wird es noch in diesem Jahr international und akademisch zugehen: Studenten der „European Medical School Oldenburg – Groningen“ (EMC) werden im Rahmen ihres Medizinstudiums hier in der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin ausgebildet. „Die Labormedizin ist eine zentrale Notwendigkeit für die Patientenversorgung. Wir sind deshalb sehr froh, dass dieses Institut für unsere Studenten zur Verfügung steht“, sagte der Gründungsdekan der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften an der Universität Oldenburg, PROFESSOR DR. ECKHART HAHN.

Im wissenschaftlichen Teil des Symposiums ging es unter anderem um die Zukunft der Laboratoriumsmedizin, wobei verschiedene Facetten der laboratoriumsmedizinischen Diagnostik beleuchtet wurden. DGKL-Präsident JOACHIM THIERY präsentierte neueste Erkenntnisse und Entwicklungen in der Personalisierten Medizin am Beispiel der großen Leipziger Patienten- und Bevölkerungsstudien zur molekularen und genetischen Erforschung von Gefäßerkrankungen und Stoffwechselstörungen. DR. MICHAEL MÜLLER, Vorsitzender des Bundesverbandes Deutscher Laborärzte und Leiter des MVZ Medizinisches Labor Oldenburg, stellte überzeugend die große Bedeutung der Laboratoriumsmedizin für die regionale Patientenversorgung dar. PROFESSOR DR. ULRICH WALTER, Wissenschaftlicher Direktor des Centrums

für Thrombose und Hämostase der Universitätsmedizin Mainz, gab einen Überblick über aktuelle Highlights in der Hämostaseologie in der Forschung und ihre Bedeutung für die Krankenversorgung. DR. SVEN SCHIMANSKI vom Klinikum Bayreuth berichtete über den methodischen Umbruch in der mikrobiologischen Diagnostik, der mit MALDI-TOF und PCR Einzug ins Labor gehalten hat, und HENK HEIDEKAMP vom „European Research Institute for Biology of Ageing“ (ERIBA) am University Medical Center Groningen stellte die beeindruckende Architektur sowie die breite wissenschaftliche und methodische Ausrichtung dieses neu eingerichteten Instituts vor.

VERFASSER:

PROF. DR. DR. KLAUS P. KOHSE
Klinikum Oldenburg gGmbH
Institut für Laboratoriumsdiagnostik und
Mikrobiologie
Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg



Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München



SYMPOSIUM

Point-of-Care Testing – Neue Herausforderungen an analytische Qualität und klinische Effizienz

Arbeitsgruppe POCT

Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) und

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

08.–09. November 2012

Sehr geehrte Damen und Herren!

Die weiter fortschreitende Verbreitung des Point-of-Care Testings sowohl in Krankenhäusern als auch in Ambulatorien und Praxen niedergelassener Ärzte gebietet es, sich über analytische Grundlagen, klinische Anwendungen sowie über organisatorische und qualitätssichernde Vorgaben Gedanken zu machen. Aus diesem Grund gibt es auch die Arbeitsgruppe für POCT innerhalb der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Sie hat es sich zum Ziel gesetzt, die klinisch-diagnostischen, technologisch-analytischen und gesellschaftlichen Aspekte des POCT kritisch zu begleiten. Daraus wurde die Idee geboren, in einem Symposium die Möglichkeiten und Grenzen dieser zentrallaborfernen Technologie darzustellen und zu diskutieren.

Zusammen mit INSTAND und dem VDPGH laden wir Sie daher herzlichst zu unserem November-Symposium ins Klinikum rechts der Isar ein: Viele Aspekte zum Thema POCT, präsentiert ohne Parallelsessions und innerhalb eines überschaubaren Zeitrahmens. Wir hoffen, dass Ihnen dieses Konzept und das Thema Point-of-Care Testing – Neue Herausforderungen an analytische Qualität und klinische Effizienz, zusagen!

Peter Bruno Lupp
Michael Spannagl
Martin Walger



Veranstalter

Prof. Dr. med. Peter Bruno Lupp
Leiter des Zentrallabors mit Blutdepot
Institut für Klinische Chemie und
Pathobiochemie
Klinikum rechts der Isar der
Technischen Universität München

Schwerpunkthemen

- Qualitätsmanagement für das Krankenhaus – POCT
- Kontinuierliche Messungen von Metabolismusmarkern
- POCT im Intensivbereich
- Neue Technologien für POCT
- Neue Konzepte für POCT-Anwendungen:
POCT – pHHealth in Telemedizin und AAL

Quebec City

8-11 June 2013

64th Annual Meeting of the **Canadian Association of Pathologists** held jointly with the 27th World Congress of the World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine

Conference Office

#310- 4 rue Cataragui Street

Kingston, Ontario, K7K 1Z7

Canada

Tel: (613) 531-9210

Fax: cap@eventsmgt.com

<http://www.pathologyconference.com>

Conference Deadlines

Abstract submission: February 28, 2013

Abstract Acceptance Notices: March 31, 2013

Early Registration Discount: April 30, 2013

Conference Venue

Quebec City Convention Centre

Conference Hotel

Hilton Quebec

Reservations: +1 418 647 6500



Visit us at

www.pathologyconference.com

10. Anwendertreffen LC-MS/MS in der Labormedizin

am 5. / 6. November 2012

Kloster Banz bei Bad Staffelstein



Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

wir möchten Sie auch dieses Jahr wieder herzlich zu unserem klinischen LC-MS/MS-Anwendertreffen einladen; es findet dieses Jahr zum zehnten Mal statt. Nach den guten Erfahrungen vom vergangenen Jahr haben wir uns wieder für Kloster Banz als Tagungsort entschieden. Die Veranstaltung wird mit einem Mittagessen am Montag dem 5. November beginnen und ebenfalls mit einem Mittagessen am nächsten Tag enden.

Das vorläufige Programm beinhaltet eine Session zum Thema „Regulatorisches“ und Akkreditierung von LC-MS/MS-Labors, einen Übersichtsvortrag zu physikalisch-chemischen Grundlagentheorien der ESI, sowie einen Überblick über technische Neuerungen der Gerätehersteller. Am zweiten Tag der Veranstaltung können methodische Neuerungen der Anwender dargestellt und diskutiert werden; wir möchten Sie bitten, entsprechende Beiträge mit einem knappen Abstract einzureichen. Außerdem sind wieder offene, moderierte Diskussionsrunden vorgesehen. In bewährter Weise lässt das Programm genügend Raum für den persönlichen Austausch.

Sie können sich per Email anmelden (michael.vogeser@med.uni-muenchen.de); bitte warten Sie damit nicht zu lange, da die Teilnehmerzahl auf 80 begrenzt ist.

Der Tagungsbeitrag beträgt 180 €; dies beinhaltet die Unterbringung im Bildungszentrum (<http://www.hss.de/bildungszentren/kloster-banz.html>) sowie die Mahlzeiten.

Die Zahlung erfolgt bitte auf das Konto 100 200 40 bei der Bayrischen Landesbank München, BLZ 700 500 00, Kontoinhaber: Klinikum der Universität München, Grosshadern, Finanzreferat, Verwendungszweck: Finanzstelle 81322000-G, Name des Überweisenden, Anwendertreffen 2012. Eine Teilnahmebestätigung mit Zahlungsnachweis wird bei der Veranstaltung ausgegeben.

Anmeldeschluss ist der 30. August 2012; sollten mehr Anmeldungen eingehen als Tagungsplätze zur Verfügung stehen, gilt das Datum der Überweisung.

Wir freuen uns wieder auf eine interessante und angenehme Tagung mit Ihnen,

für die Arbeitsgruppe LC-MS/MS der DGKL

U. Ceglarek, H. Kirchherr, U. Kobold, R. Schreiner, M. Rauh, B. Rolinski, Ch. Seger, M. Vogeser

Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
01.10. - 02.10.2012 Singapur	Clinical Chemistry Conference on „Impact of Biomarkers on Cardiovascular Disease“
10.10. - 12.10.2012 Bonn	22nd Annual Conference of the DGfZ (Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zytometrie)
10.10. - 13.10.2012 Dubrovnik (Kroatien)	2nd EFCC-UEMS European Joint Congress
05.11. - 06.11.2012 Bad-Staffelstein	10. LC-MS-Anwendertreffen
08.11. - 09.11.2012 München	Symposium: Point-of-Care Testing - Neue Herausforderungen an analytische Qualität und klinische Effizienz
15.11. - 16.11.2012 Kiev (Ukraine)	International Conference of National Strategies for TORCH complex, Chlamydia Trachomatis and Human Papillomavirus
17.11. - 20.11.2012 Kuala Lumpur (Malaysia)	IFCC General Conference
29.11. - 30.11.2012 Leipzig	7th Annual Congress of the German Society for Stem Cell Research

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

Leipziger Laborarzt Dr. Ralph Burkhardt erhält Nachwuchsförderpreis der DGKL

Der junge Leipziger Labormediziner DR. RALPH BURKHARDT ist mit dem renommierten Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL) ausgezeichnet worden. Beim Staudinger Symposium in Kloster Banz nahm DR. BURKHARDT die Auszeichnung aus den Händen des DGKL-Präsidenten, PROFESSOR DR. JOACHIM THIERY, entgegen.

Seine wissenschaftliche Leistung, für die DR. BURKHARDT den Ivar-Trautschold-Preis erhalten hat, liegt in der Aufklärung eines neuen Regulationsproteins Trib-1, das im Triglyceridstoffwechsel bei der koronaren Herzerkrankung eine wesentliche Rolle spielt. „Aus seinen Befunden sind völlig neue Ansätze für die Diagnostik und Therapie von Lipidstoffwechsel- und Gefäßerkrankungen zu erwarten“, hob Professor Thiery in seiner Laudatio hervor. DR. BURKHARDT, der im Frühjahr seine Anerkennung als Facharzt für Laboratoriumsmedizin erhalten hat, ist seit Januar 2003 am Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Leipzig, tätig. Von 2007 bis 2011 hat sich DR. BURKHARDT mit Förderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) an der

renommierten Rockefeller University in Populationsgenetik und funktioneller Genetik von Stoffwechsel- und Gefäßerkrankungen weiter wissenschaftlich qualifizieren können.

Die Qualität der Veröffentlichungen von DR. BURKHARDT würdigte auch der Vorsitzende des Preisrichterkollegiums, PROFESSOR DR. BEREND ISERMANN (Magdeburg), und unterstrich vor allem die Kontinuität seiner exzellenten wissenschaftlichen Arbeit in der Klinischen Chemie und Labormedizin, durch die DR. BURKHARDT dem „Anspruch des Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreises in hervorragender Weise gerecht wurde“. Der Preis ist mit 5.000 Euro dotiert und wird alle zwei Jahre im Rahmen des Staudinger Symposiums verliehen.

Die Entscheidung für eine Karriere innerhalb der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin erfolgte bei DR. BURKHARDT aus der Möglichkeit eine ärztliche Tätigkeit auszuüben, die „zum einen aus klinischbezogener Grundlagenforschung besteht, aber auch die Beteiligung an der Patientenversorgung erlaubt“, so der Preisträger, der zurzeit eine wissenschaftliche LIFC-Nachwuchsgruppe des Leipziger Forschungszentrums für Zivilisationserkrankungen zum Thema „Molekulare Lipidgenetik“ leitet.

Das Staudinger Symposium in Kloster Banz ist die zentrale Veranstaltung der DGKL für den wissenschaftlichen Nachwuchs der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin. Dort präsentieren junge Nachwuchswissenschaftler in Gegenwart der führenden Fachvertreter an den Universitäten ihre aktuellen Forschungsarbeiten.

VERFASSER:

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

SILKE WIESEMANN

Presse- & Öffentlichkeitsarbeit

Friesdorfer Straße 153, 53175 Bonn

Tel. 0228 / 92689520

E-Mail: wiesemann@dgkl.de



Feierliche Auszeichnung mit dem Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis: Professor Dr. Joachim Thiery (l.) und Dr. Ralph Burkhardt im Kutschensaal von Kloster Banz.

Functional characterization of Trib1 – a new candidate gene in lipid metabolism

BURKHARDT R

Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics,
University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany, LIFE – Leipzig Research Center for
Civilization Diseases, University of Leipzig

Genome-wide association studies identified a new genetic locus at chromosome 8q24 near the gene TRIB1 to be associated with plasma cholesterol, triglycerides (TG) and risk for myocardial infarction. Using Trib1 deficient mice (Trib1^{-/-}) we investigated if Trib1 is functionally involved in lipid metabolism and explored potential underlying mechanisms. Plasma cholesterol and TG were significantly elevated in Trib1^{-/-} mice compared to wild-type littermates (Chol: 119.6 vs. 77.4 mg/dL, $p=0.001$; TG: 76.35 vs. 54.17 mg/dL, $p=0.01$). Analysis of plasma lipoproteins showed that elevation of plasma cholesterol was due to increased VLDL-cholesterol (7.58 vs 2.87 mg/dL, $p=0.01$) and LDL-cholesterol (37.85 vs. 15.14 mg/dL, $p=0.001$) and elevation of plasma TG was due to increased VLDL-TG (30.98 vs. 15.9 mg/dL, $p=0.001$). Concomitantly, we observed a 33% increase ($p=0.03$) in VLDL-TG production in Trib1^{-/-} mice. Microarray analysis of hepatic gene expression showed upregulation of genes involved in hepatic lipogenesis (ACC, FASN, SCD1) in Trib1^{-/-} mice, which was confirmed by qPCR. Using geneset enrichment analysis, we identified promoter binding motifs for C/EBP transcription factors as enriched

in genes upregulated in Trib1^{-/-} livers. We also detected increased nuclear abundance of C/EBP α in livers of Trib1^{-/-} mice. In conclusion, our studies show that genetic deficiency of Trib1 causes

mixed hyperlipidemia in mice by increasing hepatic lipogenesis and VLDL secretion through a mechanism potentially involving C/EBP transcription factors. Additional functional studies are necessary to understand the precise molecular mechanism by which Trib1 regulates the transcription of lipogenic genes.



VERFASSER:

DR. RALPH BURKHARDT
Universitätsklinikum Leipzig
Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik
Liebigstr. 27
04103 Leipzig

Die **Medizinische Hochschule Hannover** sucht im Rahmen eines Ausschreibungsverfahrens zum **01.01.2013** für das Institut für Klinische Chemie, OE 8110, eine/n

Facharzt/Fachärztin für Laboratoriumsmedizin

Die Aufgaben beinhalten die Mitarbeit in Krankenversorgung, Forschung und Lehre im Institut für Klinische Chemie und im Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) der MHH. Die Möglichkeit der Übernahme oberärztlicher Funktionen bzw. Habilitation ist gegeben.

Einstellungsvoraussetzung ist die Qualifikation zum Facharzt für Laboratoriumsmedizin. Die Teilnahme an Leitstelle und Bereitschaftsdiensten ist erforderlich.

Die Stelle ist zunächst befristet bis 31.12.2015. Es handelt sich um eine nicht teilzeitgeeignete Vollzeitstelle mit fester Arbeitszeit. Die Eingruppierung erfolgt nach TV-L. Die MHH setzt sich für die Förderung von Frauen im Berufsleben ein. Bewerbungen von Frauen sind deshalb besonders erwünscht. Schwerbehinderte Bewerber/innen werden bei gleicher Qualifikation bevorzugt berücksichtigt.

Für fachliche Fragen wenden Sie sich bitte an Prof. Dr. med. Korbinian Brand, Telefon 0511-532 6614. Ihre Bewerbungen richten Sie bitte bis zum 31.10.2012 per e-Mail an brand.korbinian@mh-hannover.de oder schriftlich an:

Medizinische Hochschule Hannover · Prof. Dr. med. K. Brand
Institut für Klinische Chemie · OE 8110
Carl-Neuberg-Str. 1 · 30625 Hannover
brand.korbinian@mh-hannover.de

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