

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

### PRÄSIDIUM

Präsident	Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Thiery, Leipzig
Vizepräsident	Univ.-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

### GESCHÄFTSSTELLE

Prof. Dr. med. Michael Schmidt  
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. med. Ingolf Schimke, Berlin

Kommission für die Ausbildung

Vorsitz Univ.-Prof. Dr. med. Cornelius Knabbe, Bad Oyenhausen

### REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Geschäftsstelle

Dr. Rolf Kruse  
Dr. Wolf-Jochen Geilenkeuser  
Friesdorfer Str. 153, D-53175 Bonn  
Telefon: 02 28 - 92 68 95-0  
Telefax: 02 28 - 92 68 95-29

Wissenschaftlicher Beirat

Vorsitz Univ.-Prof. Dr. med. Michael Neumaier, Mannheim

### MITTEILUNGEN

Schriftleitung

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

## INHALTSVERZEICHNIS

---

### AUS DEM PRÄSIDIUM

Bericht der Konferenz der Hochschullehrer und Lehrbeauftragten  
der DGKL am 17. November 2012 1  
Prof. Dr. Michael Schmidt, Bonn

DGKL/VDGH Kooperation: Workshop über die Zukunftsperspektiven von  
Labormedizin und Diagnostica-Industrie geplant 3  
Prof. Dr. Michael Schmidt; Silke Wiesemann, Bonn

Novellierung des Gendiagnostikgesetzes gefordert 5  
Bundesärztekammer

### AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

Zur Jubiläumstagung der DGKL nach Dresden 7

### AUS DEM REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Das RfB zeigt Flagge 9  
Prof. Dr. Michael Schmidt, Bonn

### AUS DER GESELLSCHAFT

AG-Bericht  
POCT-Symposium der Arbeitsgruppe POCT der DGKL,  
7. und 8. November 2012, Klinikum rechts der Isar der TU München 11  
Prof. Dr. Peter B. Lippa, München

AG-Bericht  
10. LC-MS/MS-Anwendertreffen 21  
Prof. Dr. Michael Vogeser, München

AG-Bericht  
AG Öffentlichkeitsarbeit: Sichtbarkeit und Image verbessern 23  
Prof. Dr. Lichtinghagen, Hannover; Silke Wissemann, Bonn

Forschungsbericht  
MLPA-basierte Werkzeuge für das Kopienzahlscreeing in seltenen  
monogenen Erbkrankheiten 25  
Dr. Christian Beetz, Jena

Forschungsbericht	
Regulation of the C/EBP $\beta$ system by FLT3 receptor-dependent signalling pathways and resulting functional aspects	33
Dr. René Huber; Prof. Dr. Korbinian Brand, Hannover	
Repetitorium Klinische Chemie 1999 bis 2012: Rückblick und Abschied	40
Prof. Dr. Eberhard Gurr, Achim	
Repetitorium Klinische Chemie: The show must go on	43
Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen, Hannover	
Erstes Kalibrier-/Referenzlaboratorium für Enzymaktivitätsmessungen in China akkreditiert	46
Prof. Dr. Gerhard Schumann, Hannover	
<b>AUS DEM MITGLIEDERKREIS</b>	
Neue Entwicklungen bei WASPaLM (World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine)	49
Prof. Dr. Dr. Michael Oellerich, Göttingen	
<b>VERANSTALTUNGEN</b>	
EUROMEDLAB 2013, Mailand vom 19. bis 23. Mai 2013	50
12. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL	51
Veranstaltungskalender	52
<b>PREISE</b>	
Ausschreibung Preis Biochemische Analytik 2013	53
<b>PERSONALIA</b>	
Personalialia	54
Nachruf Prof. Dr. mult. Hermann Wisser	55
Neue Mitglieder, Verschollene Mitglieder, Verstorbene Mitglieder	59
Stellenausschreibung	62
Mitgliedschaftsantrag	64

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

HERAUSGEBER	Univ.-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	Brandt GmbH, Rathausgasse 13, 53111 Bonn Tel: +49 (0228) 65 19 19, e-Mail: info@druckerei-brandt.de
AUFLAGE	ca. 1200 Stück
ERSCHEINUNGSWEISE	vierteljährlich
ISSN	0173-6647

## Bericht der Konferenz der Hochschullehrer und Lehrbeauftragten der DGKL am 17. November 2012

Am 17. November 2012 trafen sich 24 Hochschullehrer und Lehrbeauftragte der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin im Magnus Haus in Berlin, um die wissenschaftliche Schwerpunktbildung für den Fachbereich Klinische Chemie/Laboratoriumsmedizin zu entwickeln. Gegenwärtig werden fakultätsbezogene allgemeine Schwerpunkte im Bereich Metabolismus, Personalisierte Medizin, Modellierung, Bioinformatik, Prävention, Biobanking, Entwicklung neuer Behandlungsverfahren, Gender und Systemmedizin von der Labormedizin/Klinischen Chemie bearbeitet. Die Bearbeitung erfolgte in Kooperation mit anderen medizinischen Fachbereichen krankheits- und systemorientiert zu den Themen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Metabolom, Onkologie, Toxikologie, Inflammation und Neurodegenerationswissenschaften. Auf Grund der hier dargestellten diagnostischen Breite haben die unterschiedlichen Universitäten Schwerpunkte gesetzt, da alle Schwerpunkte nicht von einer einzelnen Universität abgedeckt werden.

Nach einer Gruppenarbeit wurden die Ergebnisse im Plenum diskutiert. Dabei stellte der Begriff „Systemdiagnostik“ ein übergeordnetes Schwerpunktthema dar, unter dem sich viele Teilaspekte der

Laboratoriumsmedizin/Klinischen Chemie darstellen lassen.

Im Einzelnen fasst man darunter:

- small-molecules and proteomics
- NMR-Analytik
- metabolisches Syndrom
- Thrombose und Proteasen
- Signalling, Signaltransduktion und Signalübertragung
- Glycom
- Inflammation/sepsis
- Onko/Proteom
- Mathematische Modellierung
- Zellfunktion für die Diagnostik
- Modelling
- Validierung experimenteller und klinischer Studien
- Genomweite Analytik und Transkriptom
- Notwendigkeit einer neuen Systemdiagnostik und deren zusätzlichen Gewinn
- Systemdiagnostik Definition und Arbeitsplan

Darüber hinaus lassen sich unter dem übergeordneten Thema der Systemdiagnostik auch klinische Leitthemen integrieren mit einem Fokus auf

1. Stoffwechselerkrankung
2. Inflammation
3. Tumorerkrankungen/Onkologie
4. Neurodegenerationswissenschaften

Alle Teilnehmer kamen zu dem Ergebnis, dass in weiteren Arbeitstreffen das Schwerpunktthema „Systemdiagnostik“ weiter ausgearbeitet werden soll, damit es als originäres Thema der Labormedizin/Klinischen Chemie sowohl innerhalb der DGKL aber auch extern gegenüber anderen Fachdisziplinen dargestellt werden kann. Eine Kooperation mit fachfremden Spezialisten wie z.B. der Bioinformatik oder der Epigenetik wird angestrebt.

Als zweites Schwerpunktthema referierte DR. PICHT von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) über den aktuellen Stand der Forschungsförderung im Bereich der Labormedizin und der Klinischen Medizin sowie über die Möglichkeiten, die Förderungsoptionen durch die DFG zu verbessern. Er berichtete darüber, dass gegenwärtig ca. 20 Anträge pro Jahr dem Fachbereich der Laboratoriumsmedizin/Klinischer Chemie zugeordnet werden. Insgesamt beträgt das derzeitige Förderungsbudget der DFG für den Fachbereich Laboratoriumsmedizin/

Klinischen Chemie ca. 2 Mio. € / Jahr. In der Altersverteilung werden die meisten Anträge in der Altersgruppe der 36 bis 45 jährigen Antragssteller gestellt. Dieses ist auch vergleichbar mit anderen Fachbereichen. Im weiteren Verlauf berichtete DR. PICHT über die Möglichkeit zusammen mit der DFG eine Nachwuchsakademie zu fördern. Dabei wird besonders Wert auf die Implementierung eines Mentorings für junge Nachwuchsmediziner gelegt. Im Kontext mit einer Nachwuchsakademie besteht die Möglichkeit von der DFG bis zu 10 Projekte mit jeweils 50 TEUR zu fördern. Basierend hierauf wird das DGKL-Präsidium ein Konzept für ein Nachwuchsförderungsprogramm erarbeiten und mit den DGKL-Mitgliedern abstimmen.

Damit schloss die Konferenz der Hochschullehrer und Lehrbeauftragten der DGKL mit zwei konkreten Aufgaben; zum einen eine mögliche Definition eines übergeordneten Schwerpunktthemas für den Fachbereich Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie mit dem Begriff „Systemdiagnostik“ und zum anderen den Auftrag ein Nachwuchsförderungsprogramm in Abstimmung mit den Förderungskriterien der Deutschen Forschungsgemeinschaft zu entwickeln.

PROF. DR. MED. MICHAEL SCHMIDT

Vorstand der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik, Bonn

## DGKL/VDGH Kooperation: Workshop über die Zukunftsperspektiven von Labormedizin und Diagnostica-Industrie geplant

Die gemeinsamen Schnittstellen und Ziele von dem Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH) und der DGKL standen im Mittelpunkt eines Gesprächs der beiden Geschäftsleitungen, das im Dezember in Berlin stattfand. Hierbei wurde vor allem deutlich, welche Bedeutung die Öffentlichkeitsarbeit für beide Organisationen einnimmt.

So ist es dringend erforderlich, die Leistungen und Innovationen im Laborbereich der vergangenen Jahre in die aktuelle Wahrnehmung der Menschen und Politiker zu rücken. Hierzu bietet sich zum einen die aktuelle Diskussion im Bereich der Lebertransplantationsmedizin an, bei denen die Labormediziner zusammen mit der diagnostischen Industrie, aber auch mit den Hepatologen und Transplantologen die Abhängigkeit der berechneten Lab-MELD-Score-Werte von den diagnostischen Tests untersuchen und - sofern erforderlich - eine neue Bewertung entwickeln.

Ebenso bedeutsam für die gemeinsame Wahrnehmung nach außen ist die Fortsetzung des internationalen Projektes „Labs are vital“. Hier muss es allerdings gelingen, die Förderung und das Sponsoring auf eine breitere Basis zu stellen, in der sich sowohl die

DGKL aber auch die gesamte Diagnostica-Industrie wiederfinden kann.

Zum anderen stellt das Thema „Präanalytik“ ein wichtiges Element in der Diagnostik dar, dem bislang zu wenig Aufmerksamkeit zuteil wurde. Die Präanalytik hat darüber hinaus auch eine entscheidende Bedeutung bei der Entwicklung von Biobanken und stellt somit schon heute die Grundlage für qualifizierte innovative Ergebnisse und Entwicklungen von Morgen. Hervorgehoben wurde ebenfalls, welche perspektivische Bedeutung das Zukunftsthema „Personalisierte Medizin“ für die Unternehmen hat. Wird dem Thema heute noch keine große Bedeutung zugewiesen, so sieht die mittel- und langfristige Einschätzung ganz anders aus.

Bei dem jüngsten Treffen der Diagnostica-Industrie Ende Januar wurde hinsichtlich der wirtschaftlichen Erwartungen der Diagnostica-Branche für das Jahr 2013 deutlich, dass „der Optimismus aktuell im Gegensatz zur letzten Erhebung deutlich gedämpft ist“, so Dr. Martin Walger, Geschäftsführer des VDGH. Als Grund hierfür nannte Dr. Walger einen Umsatzrückgang des deutschen Diagnostica Marktes im Jahr 2012 um 1,5 Prozent auf insgesamt 2,19 Milliarden Euro. Einerseits

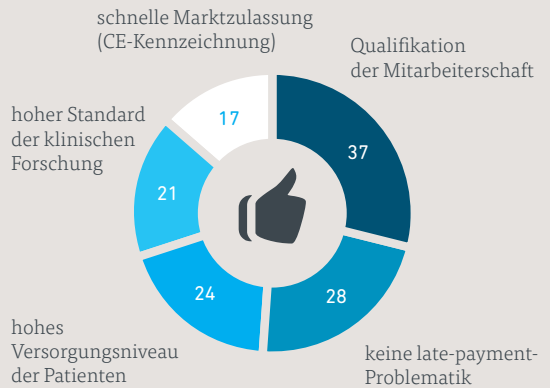
ist es zu starken Kürzungen bei der ärztlichen Laborvergütung gekommen. Andererseits dauert das Bewertungsverfahren für neue diagnostische Tests eindeutig zu lange, wie auch Vertreter der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) einräumten.

Ein weiteres Thema, das die Zukunftsentwicklung beider Organisationen betrifft, ist der demographische Strukturwandel, der auch in der Labormedizin unmittelbar bevorsteht. Daher ist es umso nötiger, sich gemeinsam (DGKL und VDPGH) den Herausforderungen der Zukunft zu stellen und zukunftsorientierte Perspektiven für die Labormedizin, die Klinische Chemie und für den Standort der diagnostischen Industrie in Deutschland zu entwickeln. Konkret soll dieses Vorhaben im Rahmen eines gemeinsamen Workshops Anfang Juni erfolgen, aus dem ein gezielter Maßnahmenkatalog hervorgehen soll. Derzeit wird eine Agenda verfasst, in der die wichtigsten Themen und die gemeinsamen Ziele konkretisiert werden sollen. Eine gesonderte Einladung hierfür wird über ein Schreiben an die Mitglieder und über den DGKL-Newsletter erfolgen.

VERFASSER:

PROF. DR. MICHAEL SCHMIDT  
 Vorstand der Stiftung für  
 Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik  
 SILKE WIESEMANN, Öffentlichkeitsarbeit DGKL

## Rahmenbedingungen der Labordiagnostik Stärken des Standortes Deutschland

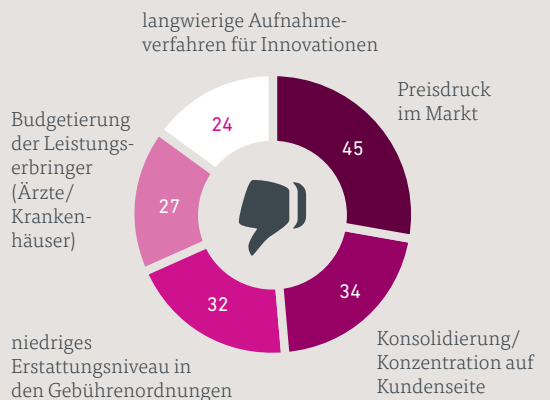


Mehrfachnennungen, n=191  
 Quelle: VDPGH-Mitgliederbefragung (12/2012)



Quelle: VDPGH, Infografik 2013

## Rahmenbedingungen der Labordiagnostik Hemmnisse für die Entwicklung



Mehrfachnennungen, n=191  
 Quelle: VDPGH-Mitgliederbefragung (12/2012)





## Novellierung des Gendiagnostikgesetzes gefordert

Die Bundesärztekammer (BÄK) und zahlreiche medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften, darunter auch die DGKL, haben die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) scharf kritisiert. In einer gemeinsamen Erklärung fordern sie, das vor gut zwei Jahren in Kraft getretene Gesetz zu novellieren. Die bisherigen Erfahrungen zeigten, dass das Gesetz den Alltag der betroffenen Ärzte und der Patienten durch eine Vielzahl von Vorschriften erschwere.

Besonders problematisch sei der breite Anwendungsbereich des Gesetzes. Dieser umfasse sowohl diagnostische als auch prädiktive genetische Untersuchungen. Neben dem medizinischen Bereich seien unter anderem genetische Untersuchungen zur Klärung der Abstammung, genetische Untersuchungen im Versicherungsbereich oder genetische Untersuchungen im Arbeitsleben betroffen. „Da sich nicht immer eindeutig feststellen lässt, ob eine Untersuchung in einem bestimmten Fall vom GenDG erfasst ist, können erhebliche Probleme resultieren, zumal der Verstoß gegen eine Reihe von Gesetzesvorschriften strafbewehrt ist“, heißt es in der gemeinsamen Erklärung.

Bundesärztekammer und Fachgesellschaften kritisieren auch, die Zusammenarbeit mit der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) habe sich insbesondere bei der

Richtlinienerarbeitung unbefriedigend entwickelt. „Daher erstaunt es nicht, dass die von der GEKO erarbeiteten Richtlinien zum Teil problematisch oder sogar nicht umsetzbar sind.“ Besonders kritisch sehen BÄK und Fachgesellschaften die GEKO-Richtlinie „über die Anforderung an die Qualifikation zur und an Inhalte der genetischen Beratung“. Schon bei der Erarbeitung der Richtlinie habe man vor Umsetzungsproblemen gewarnt. „Angesichts dessen bleibt aus der Sicht der unterzeichnenden Institutionen unverständlich, dass eine konstruktive Zusammenarbeit im Interesse sachgerechter und praktikabler Regelungen nicht möglich war und stattdessen wider besseren Wissens eine Richtlinie von der GEKO verabschiedet wurde, die zum Teil verfassungsrechtlich garantierte Zuständigkeiten der Landesärztekammern außer Acht lässt.“

Zum Ablauf des Jahres 2012 hätte die GEKO erstmals ihren Tätigkeitsbericht vorlegen sollen, in dem sie gemäß § 23 Abs. 4 GenDG die Entwicklung in der genetischen Diagnostik bewertet. Dass dieser Bericht immer noch nicht vorliegt, sondern in den Reihen der GEKO wiederholt diskutiert wird ohne konsensfähig zu sein, wird als deutliches Indiz für die angesichts der auch gut zwei Jahre nach Inkrafttreten des GenDG bestehenden offenen Fragen und Probleme gewertet.

Im Zentrum der Kritik der betroffenen Fachkreise steht weiterhin die Frage, ob sich die hohen organisatorischen und strukturellen Anforderungen des GenDG – nicht zuletzt angesichts des zunehmenden Verlustes des „Sonderstatus“ genetischer Untersuchungen im klinischen Alltag ebenso wie in der Wahrnehmung der Betroffenen – rechtfertigen lassen. So sehen BÄK und Fachgesellschaften es als fraglich an, ob diagnostische genetische Untersuchungen angesichts ihres Verbreitungsgrades als Standardmethode und der breiten Akzeptanz durch die Betroffenen überhaupt einer gesetzlichen Spezialregelung bedürfen. „Wir würden es daher einer Forderung des diesjährigen Deutschen Ärztetages entsprechend begrüßen, wenn eindeutig diagnostische und therapeutisch-prognostisch für das Individuum relevante genetische Untersuchungen, wie zum

Beispiel das Neugeborenen-Screening, vom Anwendungsbereich des GenDG ausgenommen würden.“

Den genauen Wortlaut der gemeinsamen Erklärung der Bundesärztekammer und der insgesamt sieben betroffenen Fachgesellschaften zum Novellierungsbedarf des Gendiagnostikgesetzes finden Sie auf der Homepage der Bundesärztekammer unter [www.bundesaerztekammer.de/downloads/Gemeinsame\\_Erklaerung\\_GenDG.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Gemeinsame_Erklaerung_GenDG.pdf)

Quelle: Bundesärztekammer



## Zur Jubiläumstagung der DGKL nach Dresden

Für eine so junge Fachgesellschaft wie die DGKL ist die 10 schon ein besonderes Jubiläum. Umso bedeutender ist es für die Fachgesellschaft, auch im zehnten Jahr nach dem offiziellen Zusammenschluss von Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKC) und Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin (DGLM) eine Jahrestagung zu veranstalten, bei der zum einen die Vielfalt des Faches sichtbar wird und bei der zum anderen der höchstdotierte Preis verliehen wird, den die DGKL vergeben kann.

„Labormedizin und Klinische Chemie – ein interdisziplinärer Partner in Klinik und Forschung“ lautet das Motto der Jahrestagung, die vom 23. bis 26. Oktober 2013 in Dresden stattfindet. Bei der Gestaltung des Programms ist es FRAU PROFESSORIN GABRIELE SIEGERT als Kongress Tagungspräsidentin gelungen, einen Bogen von aktuellen Forschungsthemen bis zur interdisziplinären Diagnostik zu spannen und gleichzeitig namhafte Referenten aus dem In- und Ausland für die zahlreichen Symposien zu gewinnen.

Ein zentraler Themenkomplex erstreckt sich von der vaskulären Inflammation über kardiovaskuläre, metabolische, immunologische und hämostaseologische Fragestellungen. Die noch jungen Disziplinen der Diagnostik wie Metabolomics und Lipidomics sind ebenso wie die klassischen Fachgebiete




**ANKÜNDIGUNG DGKL 2013**  
**10. Jahrestagung**  
 Labormedizin und Klinische Chemie –  
 ein interdisziplinärer Partner  
 in Klinik und Forschung



23. - 26. Oktober 2013  
 Internationales Congress Center Dresden  
[www.dgkl2013.de](http://www.dgkl2013.de)

Hämatologie, Porphyrie, Allergologie und Endokrinologie feste Bausteine des Programms. Gelegenheit zur Information und Diskussion analytischer Entwicklungen finden die Teilnehmer auf speziellen Symposien sowie den Veranstaltungen der Sektionen und Arbeitsgruppen der DGKL.

Dem wichtigen Bereich der Präanalytik widmet sich ein Symposium zu Ehren von HERRN PROFESSOR WALTER GUDER. Die Symposien zu den Themen Biobanking, POCT,

Labormanagement und Qualitätssicherung widmen sich den zentralen Aufgaben der Labororganisation. Das Symposium Transplantationsmedizin unterstreicht die Verantwortung unseres Fachgebietes in der medizinischen Patientenbetreuung.

Am 26. Oktober haben die Teilnehmer in Fachdiskussionen zu den Themen Hämostaseologie, Endokrinologie und Intensivmedizin die Möglichkeit, wichtige Fragen mit kompetenten Vertretern der Fachgebiete zu diskutieren. Der Kursus Punktate widmet sich im ersten Teil der Liquorzytologie. Schwerpunkt des zweiten Teils ist die polarisationsoptische Beurteilung von Kristallbefunden in Gelenkpunktaten.

Ein besonders großer Raum wurde auch in diesem Jahr bei der Programmgestaltung der Nachwuchsförderung eingeräumt. Aus diesem Grund nehmen Vertreter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) an der Jahrestagung teil, die junge Wissenschaftler umfassend über die Fördermöglichkeiten durch die DFG für ihre Forschungstätigkeit informieren. Neben der Präsentation ihrer Ergebnisse auf den Postersitzungen wollen wir besonders den Nachwuchswissenschaftlern verstärkt die Möglichkeit bieten, ihre Daten als freie Beiträge in den Symposien vorzutragen. Unterstützt wird die Teilnahme der jungen Mitglieder der DGKL durch die Vergabe mehrerer Reisestipendien.

Einer der besonderen Höhepunkte wird sicherlich die Verleihung des Preises für „Biochemische Analytik“ sein, der mit einem

Preisgeld von 50.000 Euro die höchst dotierte Auszeichnung der DGKL ist. Während der Eröffnungsveranstaltung am 23. Oktober wird dieser Preis in einem besonders feierlichen Rahmen durch den Präsidenten der DGKL, HERRN PROFESSOR JOACHIM THIERRY, übergeben.

Die Industriepartner präsentieren sich auf einer großen Ausstellung, bei der die Teilnehmer die Gelegenheit haben, sich über neue Entwicklungen seitens der Industrie zu informieren. Zudem finden sich zahlreiche Lunch-Symposien zu interessanten und vielfältigen Themen in dem Programm.

Ein besonders feierlicher Rahmen wurde für den Festabend am 25. Oktober zum Abschluss der Jahrestagung gewählt, der sich an die Mitgliederversammlung anschließt. Auf Schloss Albrechtsberg bietet sich den Teilnehmern die Möglichkeit, die auf der Tagung begonnenen Gespräche zu vertiefen und einen wunderschönen Abend in einer exklusiven Atmosphäre zu erleben. In diesem Rahmen werden auch die Abstract- und Posterpreise verliehen.

Die **Deadline zur Einreichung der Abstracts ist der 22. Mai 2013**. Alle weiteren Informationen zu dem Programm, dem Frühbucherabatt, den genauen Vorgaben zur Abstract-Einreichung sowie Hotel- und Bahn-Specials finden Sie auf der Homepage der Jahrestagung unter

[www.dgkl2013.de](http://www.dgkl2013.de)

## Das RfB zeigt Flagge

Mit einem neuen Konzept geht das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) an die Öffentlichkeit: Es geht darum, die ganze Bandbreite der Ringversuche, die sich im Portfolio des RfB befinden, auf breiter Ebene zu präsentieren. Aus diesem Grund ist in diesem Jahr neben der Teilnahme an den bereits bekannten wissenschaftlichen Kongressen wie der DGKL-Jahrestagung, dem Diagnostik-Update und der Euromedlab/IFCC auch die Anwesenheit eines RfB-Messestandes bei weiteren wichtigen Veranstaltungen geplant. So stellen die Mitarbeiter sich und das RfB-Angebot unter anderem bei der Jahrestagung

des Berufsverbandes der Pathologen, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und der Internationalen Gesellschaft für Bluttransfusionswesen vor. Die Unterschiedlichkeit dieser wissenschaftlichen Kongresse ist ein Indikator für die große Vielfalt der Ringversuche des RfB.

Qualitätssicherung spielt für alle Laboruntersuchungen eine entscheidende Rolle und geht damit über die Vorgaben und Anforderungen der aktuellen Richtlinien der Bundesärztekammer weit hinaus. Umso wichtiger für das RfB, seine gesamte Kompetenz



[www.dgkl-rfb.de](http://www.dgkl-rfb.de)

**WIR STEHEN FÜR EXTERNE QUALITÄTSSICHERUNG.**



nach außen stärker zu präsentieren und sich deutlicher und sichtbarer zu positionieren.

Wenn Sie Rückfragen zu den Ringversuchen haben, besuchen Sie unsere Homepage ([www.rfb-dgkl.de](http://www.rfb-dgkl.de)), rufen Sie uns an oder kontaktieren Sie unsere Mitarbeiter auf den wissenschaftlichen Fachtagungen. Ihre Meinung und Anregungen sind uns wichtig. Gern stehen wir Ihnen auf den Kongressen persönlich zur Verfügung und freuen uns über Ihre Rückmeldungen und Ihren Besuch am RfB-Messestand.

In der Tabelle finden Sie die Kongresse und Fachtagungen, auf denen Sie in diesem Jahr Mitarbeiter des RfB treffen und sprechen können. Sollten Sie eine Veranstaltung vermissen, bei der das RfB Ihrer Meinung nach, nicht fehlen darf, geben Sie uns Bescheid. In den kommenden Jahren werden noch viele weitere Veranstaltungen hinzukommen. Wir freuen uns auf Sie!

<b>Nr</b>	<b>Kongress/ Fachtagung</b>	<b>Termin</b>	<b>Ort</b>
1	Diagnostik Update	08.03. - 09.03.	Mannheim
2	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	06.04. - 09.04.	Wiesbaden
3	Bundesverband Deutscher Pathologen	19.04. - 21.04.	Berlin
4	Euromedlab/IFCC	19.05. - 23.05.	Mailand
5	International society of blood transfusion (ISBT)	02.06. - 05.06.	Amsterdam
6	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin (DGTI)	24.09. - 27.09.	Münster
7	Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Labormedizin (DGKL)	23.10. - 26.10.	Dresden

VERFASSER:

---

PROF. DR. MED. MICHAEL SCHMIDT

Vorstand

der Stiftung für Pathobiochemie und  
Molekulare Diagnostik, Bonn

## Kongressbericht

### POCT-Symposium der Arbeitsgruppe POCT der DGKL, 7. und 8. November 2012, Klinikum rechts der Isar der TU München

PETER B. LUPPA, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der TU München

Die Arbeitsgruppe POCT hat vom 7. bis 8. November 2012 erstmals ein zweitägiges Symposium zum Thema „**Point-of-Care Testing – Neue Herausforderungen an analytische Qualität und klinische Effizienz**“ in München organisiert. Unter dem Vorsitz von PROF. DR. PETER B. LUPPA, TU München, wurden die Themenschwerpunkte von 20 Vortragenden behandelt. Dabei wurden insgesamt 5 Sitzungen von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe POCT geleitet. Die Kongresssprache war deutsch und englisch.

Dem Symposium angeschlossen war eine Industrieausstellung mit 19 IVD-Unternehmen, die an den Firmenständen die neuesten POCT-Analysegeräte präsentierten. Einzelne Vorträge und Fotos der Veranstaltung nebst Industrieausstellung sind unter der Internet-Adresse [www.poct-symposium.de](http://www.poct-symposium.de) abrufbar.

Die Tagung war mit ca. 220 Teilnehmern ein großer Erfolg. Aufgrund des auch in einem Evaluierungsbogen mehrheitlich geäußerten Wunsches der Teilnehmer wird das Symposium in zwei Jahren erneut organisiert werden. Ein ausführlicher Bericht wird in *LaboratoriumsMedizin* veröffentlicht.

In der **Session 1** „Qualitätsmanagement für das Krankenhaus-POCT“ referierte zunächst der international bekannte POCT-Experte JAMES NICHOLS (Vanderbilt University, TN, USA) über „Errors in POCT - When improbable situations become possible“. Ein neues Projekt der CLSI, genannt EP 23, beschäftigt sich unter seiner Leitung mit der Kontrolle der Laborqualität anhand eines definierten Risikomanagements. Die EP23-Richtlinie beschreibt eine Good Laboratory Practice, um einen Qualitätskontrollplan zu entwerfen, der sich an Herstellerangaben, regulatorischen Erfordernissen und Akkreditierungsvorschriften ebenso orientiert, wie an den lokalen Krankenhaus- und Zentrallaborverhältnissen. Ein Werkzeug, das im Prozess der Gefahrenidentifikation beim Risikomanagement benutzt wird, ist das „fishbone diagram“. Dieses hilft mögliche Fehlerquellen und deren negative Effekte zu identifizieren.

Im zweiten Referat „POCT, RiliBÄK und Akkreditierung“ erläuterte GERD HAFNER (Essen) die Akkreditierungsanforderungen (DIN EN ISO 22870:2006 „POCT – Requirements for quality and competence“) für

Labor(verbünde), wenn Verantwortung für das POCT übernommen werden soll. Notwendigkeiten und Konsequenzen aus dieser Norm sind:

1. Effiziente POCT-Qualitätssicherung ist durch das Zentrallabor nur durch eine Vernetzung der POCT-Geräte mit einem zentralen Datenmanagementsystem möglich.

2. Patienten- und Benutzeridentifikation. Nur eingewiesenes Personal ist zur Bedienung von IVD's und Durchführung von Analysen berechtigt!

3. Die Geräte müssen über eine Zugangs- bzw. Identifikationskontrolle verfügen (Datenschutz beachten: Geräte mit Patientendaten über ein Passwort schützen!).

MICHAEL SPANNAGL (München) gab einen Überblick über „POCT-ähnliche Gerinnungsanalysen“. Akute und chronische Hämostaseveränderungen betreffen immer die Gerinnungsfaktoren, die Thrombozyten und die Fibrinolyse. Für alle drei Bereiche sind POCT-ähnliche Systeme verfügbar. Neben vielen Geräten für die plasmatische Gerinnung (ACT, INR, etc.) gibt es interessante innovative Systeme zur Analyse der Thrombozytenfunktion (PFA-100, Multiplate, etc.) sowie viskoelastische Methoden (ROTEM, Sonoclot). Gerade bei patientenahem Einsatz dieser Systeme sind die Anforderungen an die Präanalytik sowie die Anwendung einer umfassenden Qualitätssicherung zu beachten.

Die Bestimmung der Glucose ist eine der häufigsten laborchemischen Analysen. Sie wird in zunehmendem Maße als „POCT-Glucose“ durchgeführt. Mit diesem Thema beschäftigte sich MATTHIAS NAUCK (Greifswald) und zog dabei Ringversuchsdaten sowie Vergleichsmessungen zwischen POCT und zentral analysierter Glucose im Rahmen von oGGTs heran. Die zentral durchgeführte Glucoseanalytik ist nicht in allen Fällen dem POCT überlegen. Als zukünftige Herausforderung sieht er bei der Glucosebestimmung am POCT jedoch, dass derzeit für die externe Qualitätskontrolle kein geeignetes Ringversuchsmaterial zur Verfügung steht, mit dem sich die Mehrzahl der POCT-Geräte anhand eines Referenzmethodenwertes überprüfen und vergleichen ließen. Es sollte zukünftig diskutiert werden, ob die Beschränkung auf Labormethoden bei der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus im Rahmen eines oGTT noch Stand der Technik ist.

Die **Session 2** widmete sich den „Kontinuierlichen Messungen von Kenngrößen“. Dabei ist das „Kontinuierliche Glucose-Monitoring“ am meisten verbreitet, wie THEODOR KOSCHINSKY (München) berichtete. Das kontinuierliche Glukose-Monitoring (KGM) in der interstitiellen Flüssigkeit des subkutanen Fettgewebes vorwiegend des Abdomens und des Arms ist eine wichtige Alternative bei der intensivierten Insulintherapie vorwiegend bei Typ 1 Diabetikern, die mit konventionellen Therapieformen und einzelnen



kapillären Blutglukose-Selbstkontrollen nicht befriedigend einzustellen sind. Derzeit sind in Deutschland bereits verschiedene Technologien für subkutane in-vivo Nadelbiosensoren zugelassen, die in 1-5 min Intervallen Messwerte an ein extrakorporales Gerät übermitteln zur fortlaufenden Daten-Erfassung, -Bearbeitung, Speicherung und Präsentation mit sofortiger Verfügbarkeit für bedarfsgerechte Therapieanpassung, z. T. verknüpft mit Insulindosis-Algorithmen integriert in eine s.c. Insulin-Pumpe, einschließlich Alarmfunktionen für Hypo- und Hyperglykämien. Der Einsatz derartiger KGM-Systeme erfüllt wesentliche Merkmale des POCT. Da die Qualitätssicherung der KGM-Messverfahren nicht geregelt ist, besteht diesbezüglich ein regulativer Handlungsbedarf.

Das Thema Glucose-Monitoring wurde von MARCUS J. SCHULTZ (Amsterdam/NL) in seinem Referat „Can we use the same metrics of glucose control with intermittent and continuous monitoring?“ weiter vertieft. Er schilderte, dass durch die Verbreitung des KGM das Problem offensichtlich wird, dass die Metrik der Glucosemessung ganz unterschiedlich ist: Rate und Dauer von hyper- und hypoglykämischen Episoden, die Variabilität der Konzentration in Abhängigkeit von Entnahmeort bzw. Matrix. Er forderte, dass beim KGM die Frequenz der Messungen standardisiert wird. Dies wird das Verständnis der Assoziation zwischen verschiedenen Glucosemessmodalitäten und dem Outcome bei Intensivpatienten fördern.

Seit VAN DEN BERGHE 2001 die Überlebensvorteile für Intensivpatienten durch das „Tight Glycemic Control (TGC)“ beschrieb, galt es, eine weitgehende Blutzuckernormalisierung auch von Nicht-Diabetikern anzustreben. Aber die 2009 veröffentlichte NICE-SUGAR Studie, durchgeführt an 6104 schwerkranken Patienten, konnte den Vorteil einer intensivierte Blutzuckereinstellung nicht belegen (1). Aufgrund von vermehrten hypoglykämischen Episoden war die Mortalität im Vergleich zu einer konventionellen Therapie sogar erhöht. M.J. SCHULTZ et al. konnten nun aber zeigen, dass die Einführung von Schulungen und Richtlinien für TGC-anwendende Pflegekräfte im Verlauf einen signifikanten Rückgang von Hypoglykämien bewirkt (2). Eine weitere entscheidende Verbesserung des TGC erwartet er nun durch die interstitielle Glucose-Messung; er stellte erste Ergebnisse aus seiner Klinik dazu vor.

Das Thema „POCT in Rheumatologie und Immunologie“ wurde von BERNHARD SCHLÜTER (Münster) behandelt und in einer intensiven Diskussion erläutert. Während POCT in Diabetologie und Intensivmedizin seit langem in Folge der unmittelbar abzuleitenden therapeutischen Konsequenzen etabliert sind, werden Schnelltestverfahren erst in jüngster Zeit auch zur patientennahen Diagnostik bei rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt. Charakteristisch für diese Erkrankungen mit autoimmun-inflammatorischer Pathogenese ist ein variabler, häufig

oligosymptomatischer klinischer Phänotyp, der gerade zu Krankheitsbeginn in der Phase therapeutisch optimaler Beeinflussbarkeit die klinische Diagnosefindung erschweren kann. Mittels POCT können in Vollblutproben sowohl die Entzündungsaktivität beurteilt als auch differenzialdiagnostische Hinweise durch den qualitativen Nachweis serologischer Marker gewonnen werden. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund eines ausschließlich ambulant im niedergelassenen Bereich stattfindenden Patientenbesuchs mit unmittelbarer Ergebnisdiskussion zu sehen. Tests auf Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine bieten eine hohe Treffsicherheit bei Verdacht auf rheumatoide Arthritis, erlauben jedoch keinen sicheren Ausschluss.

Das Sitzungsthema „Kontinuierliche Messungen von Kenngrößen“ wurde dann wieder von FRANCESCO BALDINI (Florenz/IT) aufgegriffen, als er über „**NANODEM and CAREMAN projects - continuous therapeutic drug monitoring and sepsis monitoring using the POCT format**“ referierte. Speziell das neue von der EU im FP7 geförderte Projekt NANODEM (Nanophotonic device for multiple therapeutic drug monitoring) hat das analytische Ziel ein neuartiges POCT-Gerät zu etablieren, mit dem im quasi-kontinuierlichen Modus simultan mehrere Immunsuppressiva bei frisch Transplantierten bestimmt werden können. Dabei kommt ein CE-zertifiziertes Mikrodiagnose-System zum Einsatz, das intravenös bis zu 3 Tagen am Patienten verbleiben kann und

die applizierten Immunsuppressiva kontinuierlich aus dem Blut dialysiert. Zur Analytik werden homogene Ligandenassays mit magnetisierbaren Nanopartikeln entwickelt. Der klinische Vorteil könnte durch die Area-under-curve (AUC)-Messung (bis zu 96 Analysen pro 24 h) eine optimierte Dosierung der jeweiligen Medikamente in der Initialphase post transplantationem ermöglichen.

**Session 3:** „POCT im Intensivbereich“. Den Anfang dieses Themenschwerpunktes machte der Anaesthesiologe MANFRED BLOBNER (München) mit seinem Referat „**Blutgas- und Säure-Base-Parameter als Prognoseparameter in der Intensivstation**“. Eine im Klinikum rechts der Isar in den vergangenen Jahren durchgeführte retrospektive Studie (3) erbrachte das Resultat, dass die initial (also unmittelbar nach Aufnahme) gemessenen Laktat- und Glucosekonzentrationen als unabhängige Variable die Mortalität von chirurgischen Patienten auf der Intensivstation voraussagen. Dagegen sind die gleichzeitig gemessenen Kenngrößen Base Excess und Anionenlücke keine prognostischen Marker. Die Laktatazidose hat eine sehr hohe Mortalität, was die rasche Messung dieser Kenngröße bei Aufnahme eines Patienten auf der Intensivstation indiziert erscheinen lässt. Dagegen war in der Studie die Prävalenz der hyperchlorämischen Azidose niedrig; häufiger wurden aber metabolische Alkalosen gefunden, die eine erhöhte Mortalität zur Folge hatten.

Danach stellte DIRK PEETZ (Berlin) im Rahmen seines Vortrages „Das akute Koronarsyndrom“ die aktuellen internationalen Leitlinien zur Diagnostik des akuten Myokardinfarktes vor und ging auf die analytischen Anforderungen an moderne Troponintests in diesem Zusammenhang ein. Mit den neuen, sog. hochsensitiven Troponintests kann ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) innerhalb von 3 Stunden nach Aufnahme diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden; bei sehr hohen Werten ist die Diagnose auch schon bei Aufnahme, ohne weitere zeitliche Verzögerung möglich (4). Ebenso zeigen aktuelle Daten, dass bei sehr niedrigen Werten analog eine sofortige Ausschlussdiagnostik bei Aufnahme möglich sein könnte (5). Die derzeit verfügbaren POCT-Tests erfüllen die analytischen Kriterien eines „hochsensitiven kardialen Troponins“ bisher noch nicht, so dass eine schnelle Diagnostik entsprechend des beschriebenen Procédures mit diesen Tests nicht möglich ist. Diese Einschätzung ist in Übereinstimmung zu Empfehlungen der NACB zum Thema POCT-Diagnostik des Myokardinfarktes. Aktuelle POCT-Entwicklungen, wie z.B. neue Mikrofluidik-Systeme oder Nanotechnologien, versprechen jedoch deutliche analytische Verbesserungen der Troponin-Messung, die den Kriterien „hochsensitiv“ genügen werden.

ANDREA DICK (München) besprach die „Gerinnungsdiagnostik bei akutem Blutverlust“. In Studien aus der Leber- und Kardiochirurgie

sowie zum Polytrauma-Management ist mittlerweile hinlänglich die Effektivität eines mittels Vollblut-Thrombelastometrie gesteuerten perioperativen Gerinnungsmanagements nachgewiesen. Auftretende komplexe Hämostasestörungen lassen sich in kurzer Zeit mit viskoelastischen Gerinnungsanalysen umfassend abbilden. Jedoch ist für diese Analytik das Konzept einer umfassenden Qualitätssicherung nicht vollständig etabliert. Um die Ergebnisse thromboelastometrischer Messungen verschiedener Anwender vergleichen zu können, wurden in den letzten Jahren von INSTAND Pilotstudien mit lyophilisierten Kontrollplasmen durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Messergebnisse, die mit den Plasmen an verschiedenen Systemen erhalten wurden, untereinander vergleichbar und reproduzierbar sind. Dabei zeigten die Gerinnungs- und Gerinnselbildungszeiten (CT und CFT) größere Schwankungen als die Dynamik der Gerinnselbildung und -festigkeit ( $\alpha$ -Winkel, A20). Die deutschen Ringversuchsorganisationen planen zukünftig eine externe Qualitätssicherung im Rahmen eines umfassenden POCT-Qualitätsmanagements.

„Outcome-Studien mit POCT“ stellte M. IMHOFF (Bochum) in seinem Referat vor. Um die Effektivität und den Effekt auf den Patienten besser beurteilen zu können, werden bei der Einführung von neuen medizinischen Technologien, im Besonderen auch bei diagnostischen Verfahren, immer häufiger valide Outcome-Studien gefordert. Diese

Studien sind klar von Validierungsstudien zu unterscheiden. Schwierigkeiten für derartige POCT-Studien bestehen aber darin, genaue Vorgaben für geeignete therapeutische Protokolle zu machen, die sich aus den POCT-Ergebnissen ableiten. Auch Zielvariablen mit therapeutischer Relevanz (diese Variablen dürfen nicht die untersuchten POCT-Parameter sein) und adäquate Studienendpunkte sind vor Studienbeginn exakt zu definieren. Er stellte verschiedene Beispiele für Outcome-Studien vor: invasives Herzkreislaufmonitoring mittels Swan & Ganz-Katheter und verschiedene TGC-Studien (VISEP, Glucol, NICE-SUGAR). Auch wenn Outcome-Studien für POCT-Methoden oft nicht für die Zulassung (Markteintritt) relevant sind, so sind sie dennoch oft entscheidend für die Marktakzeptanz. Die IVD-Industrie sollte dies bei der Produktentwicklung frühzeitig berücksichtigen.

In der **Session 4**: „Neue Technologien für POCT“ stellte PETER B. LUPPA (München) in seinem Übersichtsreferat eine Reihe „**Innovativer POCT Technologien**“ vor. Der Vortrag skizzierte zunächst die analytischen Herausforderungen zukünftiger POCT-Verfahren (6). Der Referent stellte zum anderen eine Reihe von neuen Detektionsverfahren für Einzel- und Multiplex-Analysen vor, die in nächster Zeit das Spektrum an POCT-Verfahren speziell auch im molekular-biologischen Bereich verbreitern werden: Die pyroelektrische Filmdetektion (realisiert von der Fa. Vivacta),

die magnetische Spinresonanzdetektion (T2 Biosystems), die „giant magnetoresistance“-Detektion (Philips), die biomagnetische Signaturdetektion (Magnisense), die kolorimetrische Detektion von Nukleinsäuresequenzen (Verigene), die paramagnetische Partikeldetektion bei lateral-flow Assays (MagnaBioSciences) und verschiedene isothermale Amplifikationsprotokolle wie die RPA oder die tHDA für DNA/RNA (zumeist zum Erregernachweisverfahren).

Danach berichtete INGOLF SCHIMKE (Berlin) über „**Aptamere: Werkzeuge für Diagnostik und Therapie**“. Aptamere sind einzelsträngige DNA- oder RNA-Oligonukleotide (15-80 Nukleotide), die nach gezielter Selektion aus einer Oligonukleotid-Bibliothek Antigene über ihre 3D-Struktur mit hoher Affinität binden können. Nach Selektion für diagnostisch interessante Marker können mit Aptameren entsprechende Assays aufgebaut werden. Besitzen die Marker darüber hinaus pathophysiologische Funktionen, können die Aptamere als Binder bzw. Neutralisatoren in der Therapie eingesetzt werden. Damit passen Aptamere ausgezeichnet in das Konzept der Personalisierten Medizin. Die Gruppe von I. SCHIMKE hat Aptamere selektiert, die Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren binden und neutralisieren. Derartige „funktionelle Autoantikörper“ werden insbesondere bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen gefunden. Die Antikörper-Neutralisation aus dem Blut ist mit klar belegtem

Langzeitnutzen für die Antikörper-positiven Patienten verbunden, beispielsweise für solche mit dilatativer Cardiomyopathie, Peripartum-Cardio-myopathie oder pulmonaler Hypertonie. Ausgehend davon wird für die selektierten Aptamere ein diagnostischer POCT-Einsatz in der Personalisierten Medizin bei Patienten mit Cardiomyopathie erwogen.

Das neue, BMBF-geförderte Programm „Das ResCheck Projekt - Nachweis von Infektionserregern mittels POCT“ wurde anschließend von BERNHARD GERSTENECKER (Stockach) vorgestellt. Mittels eines zu entwickelnden POCT-Gerätes sollen simultan aus einem Nasenabstrich infektiöse Erreger nachgewiesen und aus Vollblut Entzündungsmarker zur Feststellung der Krankheitsakuität bestimmt werden. Ziel ist es, die Folgen von respiratorischen Infektionen durch eine frühzeitige POCT-Diagnostik gefolgt von einer unmittelbaren Medikation zu minimieren. Dazu soll ein Funktionsmuster eines dezentral einsetzbaren diagnostischen Gerätes mit folgenden Eigenschaften erarbeitet werden:

1. Generisches Grundgerät (LabDisk, von der Fa. Qiagen bereits entwickelt,
2. flexibel anpassbare Testträger zur automatischen Abarbeitung von molekularbiologischen Nachweisverfahren (isothermale NS-Amplifikationen: tHDA, RPA),
3. Immunoassays (homogene Fluoreszenz-basierte Testformate),
4. integrierte Validierungsroutinen,
5. Verwendung von validierten physikalischen

und/oder chemischen Kalibratoren, 6. Anbindung an HIS- und LIS-Systeme.

PETER KOERTE (Eschborn) widmete sich dem Thema [“An Ecosystem Approach - Improving Control and Management at the Point of Care”](#). In dem Maße, wie POCT-Programme vermehrt in Krankenhäusern realisiert werden, nehmen auch die Anforderungen an das klinische Management zu. Es muss sichergestellt sein, dass alle diagnostischen Prozesse ineinander greifen, um daraus ein funktionierendes „Ökosystem“ für das Hospital-POCT aufzubauen. Unter diesem Ökosystem ist nicht nur die labormedizinische Diagnostik zu verstehen, sondern auch das klinisch-therapeutische Management, das sich an die Diagnostik anschließt. Aus der Sicht eines IVD-Herstellers beinhaltet dieses Ökosystem folgende Bestandteile:

1. Verwaltung der Geräte und der Verbrauchsgüter bzw. -Reagenzien der unterschiedlichen POCT-Geräte, die in einem Krankenhaus verteilt sind;
2. Training der POCT-Nutzer, zusammen mit deren administrativer Dokumentation und Zertifizierung;
3. Komplexe POCT-Qualitätskontroll-Programme incl. Evaluation und Dokumentation;
4. Einhaltung interner regulativer und administrativer Anforderungen an die diagnostischen Prozesse;
5. Kostenreduktion und Steigerung der Effektivität der POCT-Prozesse.

Die Gerätehersteller müssen vermehrt einen derartigen Ökosystem-Ansatz für das

POCT anbieten, um dem Kunden ganzheitliche und integrierte Lösungen anbieten zu können.

„**Neue molekularbiologische Ansätze zum schnellen Keimnachweis**“ wurden von FRANK HUFERT (Göttingen) besprochen. Eine schnelle Identifikation eines Infektionserregers ist äußerst wichtig, da sie eine schnelle Behandlung zusammen mit weiteren präventiven Maßnahmen zur Kontrolle des Ausbruchs der Erkrankung erlauben. Die bisherigen mikrobiologischen Kulturmethoden benötigen dafür Tage, aber auch die PCR-Diagnostik liefert Ergebnisse erst nach Stunden. Dagegen sind POCT-Methoden, die neuartige Technologien der Genamplifikation nutzen, in der Lage eine on-site Diagnostik, die bezüglich Sensitivität als auch Spezifität mit der realtime-PCR vergleichbar ist, innerhalb von Minuten zu liefern. Einen speziellen Fokus legte F. HUFERT auf ein neues mikrofluidisches Bio-disc-System, das eine Rekombinase-Polymerase-Amplifikation speziell für virologische DNA/RNA innerhalb von Minuten anwendet. Mit diesem System hat er bereits ausgiebig Erfahrungen in Afrika gewonnen. Aus aktuellem Anlass wies er auf die raschen Mutationen von Viren hin, die eine schnelle und angepasste Labordiagnostik erfordern. Im November wurde ein neuartiges Coronavirus (hCoV-EMC) beschrieben (7). Dieser Virus hat sich im arabischen Raum verbreitet und verursacht eine kombinierte Entwicklung eines ARDS mit einem akuten Nierenversagen.

Der labordiagnostische Test ist bereits nach wenigen Tagen Entwicklungszeit im RKI verfügbar gewesen.

Die letzte **5. Session** widmete sich „Neuen Konzepten für POCT-Anwendungen: POCT - pHealth in Telemedizin und AAL“. Das erste Referat hielt FRAU BIRGID EBERHARDT (Hainburg) zum Thema **“POCT - Erhebung medizinisch relevanter Parameter in AAL Szenarien**“. Ambient assisted Living (AAL) ist dabei die Begriffsdefinition für ein durch den gesellschaftlichen Wandel hervorgerufenen Phänomen: Ältere Menschen wollen möglichst lange selbstständig in ihrer vertrauten Umgebung leben. Sie benötigten hierzu komfortable und intelligente Lösungen. Auch wenn gesundheitliche Beeinträchtigungen auftreten und Pflege notwendig wird, bevorzugt die Mehrheit der Bevölkerung eine Betreuung in der eigenen Wohnung. Vor diesem Hintergrund bietet AAL als Assistenzlösung bei alltäglichen Verrichtungen einen vielversprechenden Ansatz. Die technische Überwachung in diesen AAL-Szenarien kann unterteilt werden in Umgebungs-, Aktivitäts- und Vitalmonitoring. Speziell für das Vitalmonitoring stellte B. EBERHARDT eine Fülle von verfügbaren (POCT)-Systemen vor. Ein Stichwort soll hier genügen: „Telemedizin aus der Hosentasche“, darunter die iPhone-gestützte Glucosemessung mittels dem GlucoDock® ([www.medisana.de](http://www.medisana.de)).

Der zweite Vortrag „pHealth – setting the scene for applications in personal health-care“ wurde von THOMAS NORGALL (Erlangen) gehalten. Nach der Vorstellung der Continua Health Alliance als Entwicklungsplattform für technische Lösungen für die „Personal Health“ (pHealth) schilderte er die Probleme existierender AAL-Lösungen: Dabei sei eine übergreifende Integration der Systeme sehr schwierig zu realisieren. Daraus folgt, dass durchgängige AAL-Systeme derzeit nahezu unbezahlbar sind. Der Ansatz der Fraunhofer-Gesellschaft zur Problemlösung sind folgende Schritte:

1. Datenaustauschformate und IT-Protokolle müssen interoperabel sein;
2. Standardisierung bzw. Zertifizierung (für den Bereich pHealth bislang durch Continua Health Alliance/ISO/IEEE 11073) müssen übergreifend koordiniert werden;
3. Die Industrie muss gemeinsam funktionale und semantische AAL-Interoperabilitätsstandards schaffen;
4. Zukünftige AAL-Lösungen, Geschäfts- und Finanzierungsmodelle müssen möglichst viele Nutzungsmöglichkeiten der eingesetzten Technologie abdecken, um attraktiv und wirtschaftlich zu sein.

Im letzten Vortrag „Diagnostische Pfade und POCT“ stellte WALTER HOFMANN (München) die Verbindung zwischen „Neuen Konzepten für POCT-Anwendungen“ und den diagnostischen Pfaden her, die durch die gleichlautende Arbeitsgruppe der DGKL in den letzten

Jahren erarbeitet wurden. Kernpunkt ist die Hervorhebung der diagnostischen Aspekte im Gesamtkontext „Klinischer Pfade“. Dabei wird der diagnostische Pfad zur Beantwortung einer „Fragestellung“ mit Hilfe der EDV im Sinne eines prozessorientierten Entscheidungsbaumes entworfen. POCT als Einstieg in einen solchen Prozess spielt bei einer Vielzahl von Fragestellungen eine wichtige Rolle. Mehrere Beispiele (Troponin bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom, Glucose bei Verdacht auf Diabetes mellitus etc.) aus der täglichen Praxis beleuchten dabei das Zusammenspiel von POCT als Eingangsuntersuchung bei gezielter Fragestellung. Eine differenzierte Diagnostik schließt sich dann an und erlaubt letztendlich die Verdachtsdiagnose auszuschließen oder zu bestätigen. Diagnostische Pfade stellen also ein wichtiges Werkzeug zur schnellen Diagnosefindung dar.

Zum Abschluss der Tagung dankte Herr P. B. LUPPA allen Referenten, Diskussionsrednern und Teilnehmern für ihr Engagement und ihre Ausdauer. Besonderer Dank gebührt aber auch den Schirmherren DGKL, Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) und INSTAND e.V., den Sponsoren für die großzügige Unterstützung und Conventus, Jena, für die Organisation, ohne die dieses Symposium nicht hätte realisiert werden können.

## LITERATUR:

1. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-97
2. Schultz MJ, Harmsen RE, Korevaar JC, Abu-Hanna A, Van Braam Houckgeest F, Van Der Sluijs JP, Spronk PE. Adoption and implementation of the original strict glycemic control guideline is feasible and safe in adult critically ill patients. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:982-95
3. Martin J, Blobner M, Busch R, Moser N, Kochs E, Luppa PB. Point-of-care testing on admission to the intensive care unit: lactate and glucose independently predict mortality. *Clin Chem Lab Med.* 2012;0(0):1-8 [Epub ahead of print]
4. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33:2252-7).
5. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999–3054
6. Luppa PB, Müller C, Schlichtiger A, Schlebusch H. Point-of-care testing (POCT): Current techniques and future perspectives. *Trends Anal Chem* 2011;30:887-898
7. Zylka-Menhorn V. Neuartiges Coronavirus: Fünfter Erkrankungsfall bestätigt. *Dtsch Arztebl* 2012; 109:B-1950

VERFASSER:

---

PROF. DR. MED. PETER B. LUPPA

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der TU München, Ismaninger Str. 22, 81675 München

e-Mail: luppa@klinchem.med.tum.de



## AG Bericht

### 10. LC-MS/MS-Anwendertreffen

Am 5. und 6. November 2012 hat in Kloster Banz bei Bamberg das 10. LC-MS/MS-Anwendertreffen, ausgerichtet von der AG „LC-MS/MS in der Labormedizin“ stattgefunden. Unter den 100 Teilnehmern waren Anwender aus klinischen Labors, aus dem Bereich der niedergelassenen Labors sowie aus der Industrie vertreten.

Noch immer stellt die tägliche Routineanwendung der LC-MS/MS-Technologie im klinischen Labor eine erhebliche Herausforderung dar. Dabei ist der Austausch von Entwicklungs- und Anwendungserfahrungen von sehr großer Bedeutung – was die gute und nachhaltige Resonanz der AG-Veranstaltungen beweist. Traditionsgemäß war die Veranstaltung an entsprechenden praktischen Belangen orientiert, wobei auch Entwicklungsperspektiven und wissenschaftliche Dimensionen dieser Technologie in der Labormedizin adressiert wurden.

In einer ersten Session referierten DR. WEISBRICH (Universitätsklinikum Leipzig) und PD DR. SEGER (Universitätsklinikum Innsbruck) über regulatorische Aspekte von massenspektrometrischen In-House-Tests. Dabei wurde insbesondere auf die Akkreditierung von Massenspektrometrie-Labors sowie auf die Leistungsbewertung entsprechend europäischem Recht eingegangen.

In einem methodologischen Schwerpunkt Vortrag gab D. GODE (Universität des Saarlandes) einen umfassenden Überblick über Mechanismen der Ionensuppression, sowie über mögliche Folgen und Gegenmaßnahmen.

Am Ende des ersten Veranstaltungstages wurden in drei Industrie-Vorträgen geräte-technische Innovationen vorgestellt und vom Auditorium kritisch diskutiert.

Auftakt am zweiten Veranstaltungstag bildete ein Block von vier Anwender-Vorträgen (PD DR. JOHN, München: Quantifizierung phosphororganischer Pestizide in Plasma mittels LC-ESI MS/MS; DR. KOCH, Karlsruhe: LC-MS/MS als Vortest für Drogen in der forensischen Analytik; DR. STEMMERICH, Ingelheim: Ethylglucuronid im Urin; C. BYLDA, Penzberg: Quantifizierung von Acetaminophen und von strukturähnlichen Substanzen mittels HPLC-MS aus Humanserum).

Der größte zeitliche Umfang im Rahmen der Veranstaltung war den folgenden Diskussionsrunden gewidmet; in drei Gruppen wurden folgende Felder diskutiert: Erfahrungen mit Firmen-Service und Wartungen (Moderation PD DR. SEGER, Innsbruck); Tests und Monitoring der Geräte-Performance (Moderation PD DR. RAUH, Erlangen); sowie Neue Applikationen und stoffgruppenspezi-

fische Methodenentwicklung Moderation DR.  
SCHREINER, Heidelberg)

Die Präsentations- und Diskussionsbeiträge der Veranstaltung in Banz sind über die Internetpräsenz der AG innerhalb der DGKL-Seiten einzusehen.

**Das 11. Anwendertreffen ist für den 25. und 26. November 2013 wieder im Bildungszentrum Kloster Banz geplant.**

Voranmeldungen können per Email erfolgen unter :

*Michael.Vogeser@med.uni-muenchen.de*

Anmeldedetails werden in Kürze auf der Homepage der AG einzusehen sein.

VERFASSER:

---

PROF. DR. MED. MICHAEL VOGESER

Institut für Laboratoriumsmedizin,  
Klinikum der Universität München

e-Mail: Michael.Vogeser@med.uni-Muenchen.de

## AG Öffentlichkeitsarbeit: Sichtbarkeit und Image verbessern

Die Laboratoriumsmedizin und die Klinische Chemie finden in der öffentlichen Wahrnehmung nahezu nicht statt. In allen Gesprächen wird daher immer wieder deutlich, dass es eines der vorrangigsten Ziele der DGKL, der Institute, aber auch jedes einzelnen Mediziners oder Naturwissenschaftlers aus diesem Fach sein muss, das Bild des Labormediziners / Klinischen Chemikers nach außen zu tragen, aufzuzeigen, was dieses Fachgebiet im Kern überhaupt bedeutet und welche Leistungen die Laboratoriumsmedizin und die Klinische Chemie Tag für Tag bei der Analyse zahlloser Befunde erbringen.

Leider betrifft dieses mangelnde Wissen über den Laborarzt nicht nur die breite Öffentlichkeit. Auch vielen klinischen Kollegen ist nicht bekannt, welche Aufgaben der Laborarzt oder Klinische Chemiker im Bereich der Diagnostik und Analytik übernimmt.

Aus diesem Grund hat sich die AG Öffentlichkeitsarbeit die Aufgabe gestellt, Informationen über das Fach für unterschiedliche „Stakeholder-Gruppen“ zu erstellen. Neben klinischen Kollegen und Patienten stehen natürlich auch die Medizinstudenten an vorderster Stelle, wenn es darum geht, über das Fach und seine Attraktivität zu informieren. Die AG unterstützt an dieser Stelle auch eine Gruppe um Professor Dr. Berend Isermann (Magdeburg), die ein Muster-PJ-Logbuch

für das Fach Laboratoriumsmedizin / Klinische Chemie entwirft, das dann über die Geschäftsstelle allen Fakultäten in Deutschland zur Verfügung gestellt werden soll.

In einem Imagefilm, der erstmals bei der Jahrestagung vom 23. bis 26. Oktober 2013 in Dresden gezeigt wird, soll sich das Fach zudem modern, offen und zukunftsorientiert präsentieren. Langfristig geplant ist außerdem die Organisation eines deutschlandweiten Tages des offenen Labors, an dem der Blick hinter die Kulissen gestattet ist und ein Einblick in die Arbeit der verschiedenen Mitarbeiter im Labor ermöglicht wird.

Im Fokus steht auch immer wieder die Präsenz der DGKL im Bereich Social Media. Hierzu hat eine Befragung jüngerer Kollegen ein interessantes Bild ergeben: Die Teilnahme auf Facebook, Twitter oder anderen Social Media-Plattformen wurde nicht vorrangig gefordert. Vielmehr sei ein eigener Bereich auf der DGKL-Homepage, der sich speziell an Studenten oder Assistenzärzte richtet, geeigneter. Dort können Themen speziell für diese Zielgruppe angesprochen und Termine veröffentlicht werden, die für die Fort- und Weiterbildung wichtig sind, Ausschreibungen für Nachwuchsförderpreise bekannt gegeben werden etc. Dieser Bereich „Junges Labor“ wird gerade gestaltet und seitens der AG-Mitglieder mit Inhalten gefüllt.

Ein eigenes, allgemeines Labor-Online-Forum, in dem Fragen „in die Runde“ geworfen werden können, wird es in naher Zukunft allerdings nicht geben. Allerdings verfügen einige Arbeitsgruppen bereits über einen solchen internen Fragepool, der von der AG-Leitung moderiert wird. Professor Dr. Michael Vogeser, ebenfalls Mitglied der AG Öffentlichkeitsarbeit, berichtete von seinen positiven Erfahrungen als Leiter der AG LC-MS/MS in der Labormedizin, die dieses Diskussionsforum bereits erfolgreich nutzt. Sollte eine solche Plattform auch für andere Arbeitsgruppen oder Sektionen interessant sein, wird sich die Geschäftsstelle gern darum kümmern und diese einrichten.

Ein zusätzliches Instrument, um die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit auf das Fach Laboratoriumsmedizin zu lenken, soll in diesem Jahr unter der Schirmherrschaft der DGKL etabliert werden: In Zusammenarbeit mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft möchte die DGKL eine Nachwuchsakademie gründen, um junge Wissenschaftler und Kollegen sowohl in ihrer klinischen als auch wissenschaftlichen Ausbildung zu fördern.

Weiter unterstützt werden soll in diesem Zusammenhang auch die Initiative „Labs are vital“, die sich ebenfalls zum Ziel gesetzt hat, das Labor in den Blickpunkt von Ärzten und Patienten zu rücken. Hier hat auch die DGKL durch die Veränderung der Strukturen erheblich an Einfluss gewonnen.

Präsidiumsmitglied Professor Dr. Ralf Lichtinghagen hat als Chairman die Führungsrolle im Executive Komitee übernommen.

Außerdem ist die AG Öffentlichkeitsarbeit natürlich dankbar über Anregungen, Ideen, Wünsche und Initiativen, die seitens der Mitglieder und der Geschäftsstelle unterstützt und mitgetragen werden können.

---

VERFASSER:

PROFESSOR DR. RER. NAT. RALF LICHTINGHAGEN

Medizinische Hochschule Hannover  
Zentrum Laboratoriumsmedizin,  
Institut für Klinische Chemie  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30623 Hannover

SILKE WIESEMANN  
Öffentlichkeitsarbeit DGKL  
Geschäftsstelle (Bonn)

## Forschungsbericht

# MLPA-basierte Werkzeuge für das Kopienzahlscreeing in seltenen monogenen Erbrankheiten

CHRISTIAN BEETZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Universitätsklinikum Jena

### ZUSAMMENFASSUNG

Große genomische Deletionen und Amplifikationen sind Teil des Mutationsspektrums vieler krankheitsassoziiertes Gene. Der Nachweis derartiger Kopienzahlaberrationen gelingt mit molekulardiagnostischen Standardverfahren oft nicht; als geeignete methodische Alternative hat sich *multi-plex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) etabliert. Die Entwicklung herkömmlicher MLPA-Kits ist jedoch zeitaufwändig und aktuell auch von Wirtschaftlichkeits-Überlegungen beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit wurden mehrere „homemade“ MLPA-Kits für unverwandte Fragestellungen generiert. Die resultierenden Daten waren durchweg robust. Die Validierung der Sensitivität erfolgte an Positivkontrollen. Das Screening geeigneter Patientenproben erlaubte die Aufdeckung zahlreicher bis dato nicht nachweisbarer Mutationen bzw. die detaillierte Abklärung anderweitig erlangter Vorbefunde. Somit können synthetische und im Forschungsrahmen entwickelte MLPA-Proben-sets, zumindest für seltene Erkrankungen, kleine Gene und bei initial unklarer Relevanz

von Kopienzahlmutationen, als attraktive Alternative zu einem kommerziellen Bezug gelten.

### HINTERGRUND

Monogene Erbkrankheiten können auf einer Reihe verschiedener Mutationsarten beruhen. Dies sind in der Regel Änderungen einzelner Nucleotide (Punktmutationen), die entweder missense, nonsense oder splice site Mutationen repräsentieren. Auch Insertionen, Duplikationen oder Deletionen eines oder weniger Nucleotide („kleine“ Kopienzahlmutationen) werden beobachtet. Alle diese Mutationen sind mit den herkömmlichen Screening-Strategien, welche eine PCR-Amplifikation gefolgt von Sequenzierung umfassen, leicht nachzuweisen. Für größere Kopienzahlmutationen gilt das nicht. Insbesondere bei einem heterozygoten Vorliegen kann im PCR-Schritt nur das nicht-mutierte Allel amplifiziert werden, was in einem falsch-negativen Befund der Sequenzierung resultiert [Stankiewicz und Lupski, 2010].

Klassische Methoden zum Erfassen von Kopienzahlmutationen sind Southern-Blot,

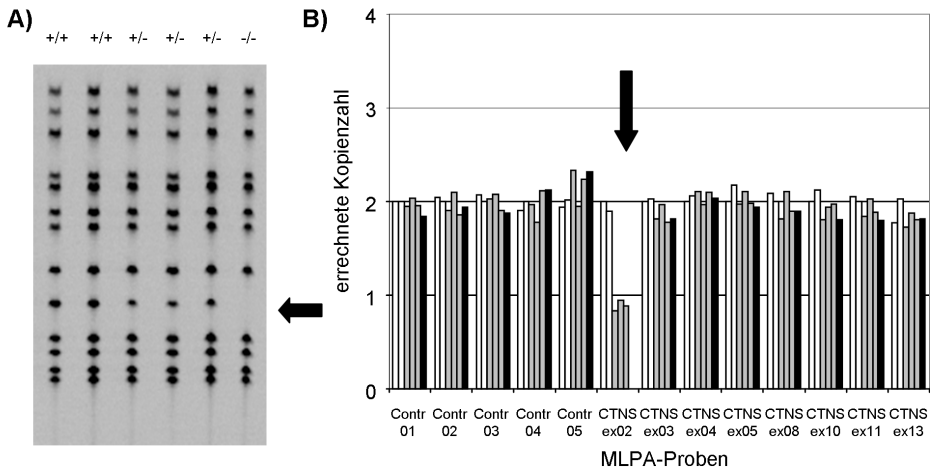


Abbildung: MLPA-Beispieldaten wie mit dem CTNS-spezifischen Probenset erhoben. (A) Elektrophoretische Auftrennung der MLPA-Produkte. Der Pfeil markiert die Exon2-spezifische Probe. Bereits visuell wird deutlich, dass die entsprechende Signalstärke in den heterozygoten Trägern (bezeichnet mit +/-) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (+/+) schwächer ist und das Signal im homozygoten Träger (-/-) komplett fehlt. (B) Die densitometrische Auswertung bestätigt dies. Sie verdeutlicht außerdem die generelle Robustheit, d.h. die eindeutige Erkennung des diploiden Vorliegens aller anderen Zielregionen. Der Pfeil verdeutlicht wieder die Werte für CTNS Exon2. Weiße Balken: gesunde Kontrollen, graue Balken: heterozygote Träger der Deletion, schwarzer Balken: homozygoter Patient.

RT-PCR und long-range PCR. Sie sind wenig sensitiv, zeitaufwändig und/oder benötigen eine große Menge an Ausgangsmaterial. In den letzten Jahren wurden eine Reihe methodisch verwandter Alternativen entwickelt. Zu nennen sind hierbei vor Allem multiplex amplifiable probe hybridisation (MAPH) [Armour et al., 2000], multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) [Schouten et al., 2002] und multiplex ligation-dependent genome amplification (MLGA) [Issakson et al., 2007]. Ihnen gemeinsam ist die Abfolge eines Hybridisierungs- und eines PCR-Schritts. MLPA ist dabei zweifellos die am häufigsten angewandte Methode [Kozlowski et al., 2008].

MLPA Probensets wurden für zahlreiche Gene mit bekannter Relevanz von Kopienzahlmutationen entwickelt. Sie werden in der Regel kommerziell vom einzigen Hersteller/Anbieter MRC-Holland (Niederlande) bezogen. Die dort angewandte Technologie zur Herstellung der Proben (DNA-Einzelstränge von z.T. mehreren hundert Basen Länge) basiert auf Klonierung in und Isolation aus M13-Phagen. Die Entwicklung und Validierung eines neuen Probensets nimmt daher mehrere Monate in Anspruch. Darüber hinaus hält sich bei initial fraglicher Relevanz von Kopienzahlmutationen, wie im Forschungsrahmen oft der Fall, die Motivation für eine kommerzielle Entwicklung verständlicherweise vorerst in Grenzen.

Alternativ zur Beziehung kommerzieller MLPA Probensets können diese auch aus komplett synthetischen Oligonukleotiden zusammengestellt werden [Stern et al., 2004]. Einziger Nachteil ist hierbei eine deutlich reduzierte Multiplex-Fähigkeit (von ~50-fach auf rund ~15-fach), was mit der begrenzten Länge herkömmlich synthetisierter (also nicht M13-basierter) Oligonukleotide zusammenhängt. Derartige „homemade“ Probensets bieten sich daher besonders für kleine Gene, seltene Erkrankungen und bei unklarer Relevanz von Kopienzahlmutationen an. Sie sind darüber hinaus ein ideales Werkzeug zum Bestätigen bzw. Feinkartieren von Kopienzahlmutationen

Im Rahmen der nachfolgend beschriebenen Studien wurden mehrere MLPA-Probensets entwickelt, validiert und an geeigneten DNAs für diagnostische Fragestellungen angewandt.

## MATERIAL UND METHODEN

### *PATIENTEN UND KONTROLLEN*

Für die verschiedenen Einzelprojekte standen DNA-Proben klinisch gut charakterisierter Patienten zur Verfügung. Es handelte sich dabei zum einen um zwei Kohorten von Index-Patienten mit dominant vererbten, neurodegenerativen Bewegungsstörungen: eine Kohorte mit Hereditärer Spastischer Spinalparalyse (HSP) und eine weitere mit Spinocerebellärer Ataxie (SCA). In beiden Fällen

waren zahlreiche herkömmliche Ursachen dieser genetisch heterogenen Erkrankungen bereits ausgeschlossen. Zum anderen wurden DNA-Proben von Patienten mit nephropatischer Cystinose untersucht, welche am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik Jena aus einer zurückliegenden Studie [Kiehnopf et al., 2001] vorlagen oder im Rahmen seither stattfindender Untersuchungen angefallen waren. Für die nachfolgend beschriebenen molekular-diagnostischen Analysen lagen positive Voten der zuständigen Ethik-Kommissionen vor.

### *MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION*

Das MLPA-Probedesign erfolgte nach bereits zuvor etablierten Kriterien [Schüle et al., 2009], welche sich an Vorgaben von MRC-Holland (s. auch [www.mlpa.com](http://www.mlpa.com)) orientieren. Die entsprechenden Oligonukleotide wurden von MWG-Biotech bezogen. Für die MLPA-Reaktionen kamen Reagenzien von MRC-Holland zum Einsatz. Auch das zugehörige Protokoll (s. [www.mlpa.com](http://www.mlpa.com)) wurde übernommen. Die Visualisierung der Primärdaten sowie die quantitative Auswertung erfolgten wie bereits beschrieben [Schüle et al., 2009].

### ERGEBNISSE

Die Einzelergebnisse des Förderprojektes sind in folgenden Publikationen beschrieben: Bauer et al. [2010], Schlipf et al. [2010], Synofzik et al. [2011], Schüle et al. [2011]

(Tagungsabstrakt), Kiehntopf et al. [2012] und Varga et al. [2102]. Im Folgenden werden sie separat kurz dargestellt.

### **SPG42 [SCHLIPF ET AL., 2010]**

SPG42 ist eine genetisch definierte, autosomal dominant vererbte HSP-Erkrankung, für welche Mutationen im SLC33A1 Gen auf Chromosom 3 als ursächlich proklamiert wurden [Lin et al., 2008]. In dieser Erstveröffentlichung wurde allerdings nur eine einzige Familie beschrieben. Im Rahmen einer internationalen Kollaboration wurden daher 220 HSP-Indexpatienten auf Mutationen in SLC33A1 hin untersucht. Da Haploinsuffizienz als Pathomechanismus vermutet wurde, waren, neben Einzelbasenmutationen, auch große Deletionen potentiell relevant. Darüber hinaus enthält das SLC33A1-Gen 38% repetitive Alu-Elemente (im Vergleich: 11% genomweit), welche das Auftreten großer Kopienzahlanomalien begünstigen [Charbonnier et al., 2005]. Der Sequenzanalyse wurde daher eine MLPA-Analyse zur Seite gestellt. Allerdings wurden weder Einzelbasenmutationen noch Kopienzahlmutationen identifiziert. Dies mag für eine extreme Seltenheit der Erkrankung sprechen. Es mag aber auch ein Hinweis darauf sein, dass SLC33A1 nicht das in SPG42 mutierte Gen darstellt. In jedem Fall ergänzte und untermauerte die MLPA-Analyse die parallel erhobenen Sequenzierdaten.

### **SPG36 [SCHÜLE ET AL., 2011]**

SPG36 ist eine weitere Form autosomal dominanter HSP [Schüle et al., 2009]. Als sehr wahrscheinlich ursächliche Mutation ist mittlerweile eine 27kb große Deletion nachgewiesen, welche in der Expression eines Fusionsgens resultiert [Schüle et al., 2011]. In einer großen Serie von HSP-Patienten wurde daher nach weiteren derartigen Deletionen gesucht. Als Positivkontrollen standen die Proben der betroffenen SPG36-Familie zur Verfügung; der Nachweis der heterozygoten Deletion gelang hier ohne Probleme. Allerdings konnte keine weitere Deletion identifiziert werden. Die Relevanz des Ursprungsbefundes konnte damit nicht weiter untermauert werden. Aktuell wurden daher weitere Untersuchungen bezüglich des Fusionsgens gestartet.

### **SCA11 [BAUER ET AL., 2010]**

Mutationen in TTBK2 wurden 2007 als Ursache für dominante Ataxie vom Typ SCA11 beschrieben [Houlden et al., 2007]. Da es sich jeweils um Leserahmen-Verschiebungen handelte, wurde Haploinsuffizienz als Pathomechanismus vorgeschlagen [Houlden et al., 2007]. Eine Kollaboration französischer und deutscher Arbeitsgruppen, die die Definition des SCA11 Mutationsspektrums zum Ziel hatte, umfasste daher auch ein MLPA-basiertes Kopienzahlscreening für TTBK2. Eine schon bekannte 2-Basen-Deletion in



Exon 12 diente als Positivkontrolle für den zu entwickelnden MLPA-Assay. Die Analyse von Patientenproben ergab in einem Fall eine Reduzierung des Signals für Exon 12. Die anschließende Sequenzierung identifizierte wiederum eine kleine Deletion als Ursache für das aberrante MLPA-Signal. MLPA konnte damit eine der zwei schlussendlich identifizierten Mutationen beisteuern [Bauer et al., 2010]. Eine Relevanz großer Kopienzahlmutationen kann für SCA11 dennoch ausgeschlossen werden.

#### **SCA15 [SYNOFZIK ET AL., 2011]**

SCA15 wurde im Jahre 2003 erstmals beschrieben und auf Chromosom 13 gekoppelt [Knight et al., 2003]. Van de Leemput et al. [2007] zeigten später, dass in SCA15 Patienten große IPTR1 Deletionen vorliegen. Es erschien daher angebracht, eine Kohorte deutscher SCA-Patienten mittels MLPA auf derartige Mutationen hin zu untersuchen. 56 Indexpatienten standen dafür zur Verfügung. In fünf Familien konnten tatsächlich Deletionen im IPTR1 Gen nachgewiesen werden [Synofzik et al., 2011]. Damit konnte SCA15 als eine der häufigeren SCA-Formen definiert werden. Das zur Anwendung gekommene MLPA-Proben-Set ist mittlerweile im molekulargenetischen Routinescreening etabliert.

#### **NEPHROPATHISCHE CYSTINOSE [KIEHNTOPF ET AL., 2012]**

Nephropathische Cystinose ist eine autosomal rezessive Nierenerkrankung, die durch Mutationen im CTNS Gen verursacht wird [Town et al., 1998]. Das Mutationsspektrum umfasst, neben den herkömmlichen Basenaustauschen, auch einige größere Kopienzahlanomalien. Zur Detektion dieser Klasse von Mutationen auch im heterozygoten Zustand (compound heterozygote Patienten, heterozygote Träger) wurde ein MLPA-Probenmix erstellt. Sensitivität und Spezifität wurden zuerst an DNAs gesunder Kontrollen und an DNAs von Patienten mit bereits bekannten CTNS-Mutationen validiert. Daraufhin wurde der Probenmix auf einen Fall angewandt, in welchem die klinische Diagnose Nephropathische Cystinose bis dahin nicht molekular bestätigt werden konnte. Hier gelang es, eine Deletion im nicht-kodierenden Bereich als ursächlich zu ermitteln [Kiehnkopf et al., 2012].

#### **MLPA-BASIERTE BEFUNDE BEZÜGLICH KOPIENZAHLZUGEWINN [VARGA ET AL., 2012]**

MLPA ist in der Lage, große Deletionen und große Duplikationen zu identifizieren. Während man bei ersteren mögliche Ursachen falsch positiver Befunde von Anfang an in Erwägung zog [Schouten et al., 2002], wurde diese Möglichkeit für Duplikationen nicht diskutiert. Drei entsprechende Fälle wurden daher in einer weiteren Studie vorgestellt und

mittels mehrerer speziell entwickelter MLPA-Proben detailliert analysiert [Varga et al., 2012]. Dies ermöglichte die Benennung und experimentelle Untermauerung einer wahrscheinlichen Ursache: der Kontamination mit PCR-Produkt aus vorangegangenen Sequenzierungen. Somit konnte ein genereller Beitrag zur verbesserten Anwendung der MLPA-Methodik in der molekularen Diagnostik geleistet werden.

## DISKUSSION

Heterozygot vorliegende Deletionen großer genomischer Bereiche sind mit herkömmlichen Methoden schwer zu detektieren. Das Problem stellt sich damit insbesondere bei der Molekulardiagnostik dominant vererbter Erkrankungen. MLPA ist eine methodische Neuentwicklung der letzten Jahre, die Deletionen bzw. Kopienzahlmutationen im Allgemeinen mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen kann [Kozłowski et al., 2008].

In den beschriebenen Projekten wurden synthetische ("homemade") MLPA-Probensets für eine Reihe unverwandter Fragestellungen entwickelt und angewandt. Somit konnten beispielsweise Kopienzahlaberrationen als relevante Mutationsart für SCA11 (TTBK2-Gen) ausgeschlossen werden [Bauer et al., 2010]. Einen signifikanten Beitrag zum Mutationsspektrum in TTBK2 konnte MLPA über die Aufdeckung einer "kleinen" Deletion aber dennoch liefern [Bauer et al., 2010]. Auch für SPG42 (SLC33A1-Gen) blieb ein

MLPA-Screen in relevanten Patienten ohne Befund. Zusammen mit dem ebenfalls negativen Sequenzierbefund sind hier aber auch Hinweise auf initiale Fehlinterpretation von SLC33A1 als SPG42 Gen erbracht [Schlipf et al., 2010]. Für SPG36 war die konkrete Fragestellung die nach der Existenz weiterer Deletionen, die zur Generierung eines ungewöhnlichen Fusionsgens wie in der Ursprungsfamilie führen. Eine derartige Deletion konnte nicht identifiziert werden [Schüle et al., 2011]. Für SCA15 dagegen erbrachte der Einsatz eines spezifischen MLPA-Probensets eine Reihe positiver diagnostischer Befunde [Synofzik et al., 2011]. Auch für das CTNS Gen konnte ein diagnostisch relevanter Befund erlangt werden [Kiehnkopf et al., 2012], welcher darüber hinaus mit den bereits etablierten Standardverfahren für dieses Gen nicht zugänglich war.

Für alle hier dargestellten Projekte war das Erlangen positiver Befunde im Vorfeld unklar. Nichtsdestotrotz waren die Analysen für die Entwicklung diagnostischer Strategien in jedem Fall eine wichtige Grundlage. Eine kommerzielle Entwicklung der entsprechenden MLPA-Probensets wäre deutlich zeitaufwändiger und teurer gewesen und wahrscheinlich an einer fehlenden ökonomischen Motivation gescheitert. Für seltene Erkrankungen, kleine Gene und bei initial unklarer Relevanz von Kopienzahlmutationen sind daher synthetische und im Forschungsrahmen entwickelte MLPA-Probensets eine ideale Alternative. Die

hier vorgestellten Sets stehen interessierten Arbeitsgruppen auf Anfrage zur Verfügung.

#### DANKSAGUNG

Die technische Exzellenz von KERSTIN STEIN garantierte robuste Ergebnisse in jeder Phase der Projekte. Anders O.H. NYGREN stand für Diskussionen zum Probendesign hilfreich zur Verfügung. Zahlreiche Kollaborationspartner stellten vertrauensvoll ihre wertvollen DNA-Sammlungen zur Verfügung. Ein besonderer Dank gilt der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik für die finanzielle Unterstützung.

#### FÖRDERUNG

Die hier vorgestellten Untersuchungen wurden durch die Stiftung für Pathobiochemie und molekulare Diagnostik finanziell unterstützt. Diese Förderung ist in den Danksagungen der resultierenden Publikationen vermerkt.

#### RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN

1. Varga, R.E., Mumtaz, R., Jahic, A., Rudenskaya, G.E., Sánchez-Ferrero, E., Auer-Grumbach, M., Hübner, C.A., Beetz, C. MLPA-based evidence for copy number gain: pitfalls in confirmation and necessity for exclusion of false positives. *Anal Biochem* 421 (2012) 799-801.
2. Kiehnopf, M.\*, Varga, R.E.\*, Koch, H.G., Beetz, C. A homemade MLPA assay detects known CTNS mutations and identifies a novel deletion in a previously unresolved cystinosis family. *Gene* 495 (2012) 88-92. \*geteilte Erstautorschaft
3. Synofzik, M.\*, Beetz, C.\*, Bauer, C., Bonin, M., Sanchez-Ferrero, E., Schmitz-Hubsch, T., Wullner, U., Nagele, T., Riess, O., Schols, L. and Bauer, P.: Spinocerebellar ataxia type 15: diagnostic assessment, frequency, and phenotypic features. *J Med Genet* 48 (2011) 407-12. \*geteilte Erstautorschaft
4. Schule, R., Schlipf, N., Schiele, F., Beetz, C., Dürr, A., Klimpe, S., Lossos, A., Otto, S., Santorelli, V., Schöls, L. and Bauer, P.: The Genetic Basis of SPG36 - a Novel Disease Mechanism. Abstract ASHG-Meeting, Toronto, Canada. (2011).
5. Bauer, P.\*, Stevanin, G. \*, Beetz, C.\*, Synofzik, M., Schmitz-Hubsch, T., Wullner, U., Berthier, E., Ollagnon-Roman, E., Riess, O., Forlani, S., Mundwiler, E., Dürr, A., Schols, L. and Brice, A.: Spinocerebellar ataxia type 11 (SCA11) is an uncommon cause of dominant ataxia among French and German kindreds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81 (2010) 1229-32. \*geteilte Erstautorschaft
6. Schlipf, N.A., Beetz, C., Schule, R., Stevanin, G., Erichsen, A.K., Forlani, S., Zaros, C., Karle, K., Klebe, S., Klimpe, S., Dürr, A., Otto, S., Tallaksen, C.M., Riess, O., Brice, A., Bauer, P. and Schols, L.: A total of 220 patients with autosomal dominant spastic paraplegia do not display mutations in the SLC33A1 gene (SPG42). *Eur J Hum Genet* 18 (2010) 1065-7.

#### WEITERE REFERENZEN

7. Armour, J.A., Sismani, C., Patsalis, P.C. and Cross, G.: Measurement of locus copy number by hybridisation with amplifiable probes. *Nucleic Acids Res* 28 (2000) 605-9.
8. Charbonnier, F., Baert-Desurmont, S., Liang, P., Di Fiore, F., Martin, C., Frerot, S., Olschwang, S., Wang, Q., Buisine, M.P., Gilbert, B., Nilbert, M., Lindblom, A. and Frebourg, T.: The 5' region of the MSH2 gene involved in hereditary non-polyposis colorectal cancer contains a high density of recombinogenic sequences. *Hum Mutat* 26 (2005) 255-61.
9. Houlden, H., Johnson, J., Gardner-Thorpe, C., Lashley, T., Hernandez, D., Worth, P., Singleton, A.B., Hilton, D.A., Holton, J., Revesz, T., Davis, M.B., Giunti, P. and Wood, N.W.: Mutations in TTBK2, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11. *Nat Genet* 39 (2007) 1434-6.
10. Isaksson, M., Stenberg, J., Dahl, F., Thuresson, A.C., Bondeson, M.L. and Nilsson, M.: MLGA--a rapid and

- cost-efficient assay for gene copy-number analysis. *Nucleic Acids Res* 35 (2007) e115.
11. Kiehnopf, M., Schickel, J., Gönne, B., Koch, H.G., Superti-Furga, A., Steinmann, B., Deufel, T., Harms, E.: Analysis of the CTNS gene in patients of German and Swiss origin with nephropathic cystinosis. *Hum Mut* 20 (2002) 237.
  12. Knight, M.A., Kennerson, M.L., Anney, R.J., Matsuura, T., Nicholson, G.A., Salimi-Tari, P., Gardner, R.J., Storey, E. and Forrest, S.M.: Spinocerebellar ataxia type 15 (sca15) maps to 3p24.2-3pter: exclusion of the ITPR1 gene, the human orthologue of an ataxic mouse mutant. *Neurobiol Dis* 13 (2003) 147-57.
  13. Kozłowski, P., Jasinska, A.J. and Kwiatkowski, D.J.: New applications and developments in the use of multiplex ligation-dependent probe amplification. *Electrophoresis* 29 (2008) 4627-36.
  14. Schouten, J.P., McElgunn, C.J., Waaijer, R., Zwiijnenburg, D., Diepvens, F. and Pals, G.: Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 30 (2002) e57.
  15. Schule, R., Brandt, E., Karle, K.N., Tsaousidou, M., Klebe, S., Klimpe, S., Auer-Grumbach, M., Crosby, A.H., Hubner, C.A., Schols, L., Deufel, T. and Beetz, C.: Analysis of CYP7B1 in non-consanguineous cases of hereditary spastic paraplegia. *Neurogenetics* 10 (2009) 97-104.
  16. Stankiewicz, P. and Lupski, J.R.: Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med* 61 (2010) 437-55.
  17. Stern, R.F., Roberts, R.G., Mann, K., Yau, S.C., Berg, J. and Ogilvie, C.M.: Multiplex ligation-dependent probe amplification using a completely synthetic probe set. *Biotechniques* 37 (2004) 399-405.
  18. Town, M., Jean, G., Cherqui, S., Attard, M., Forestier, L., Whitmore, S.A., Callen, D.F., Gribouval, O., Broyer, M., Bates, G.P., van't Hoff, W., Antignac, C.: A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet* 18 (199) 319-324.
  19. van de Leemput, J., Chandran, J., Knight, M.A., Holtzclaw, L.A., Scholz, S., Cookson, M.R., Houlden, H., Gwinn-Hardy, K., Fung, H.C., Lin, X., Hernandez, D., Simon-Sanchez, J., Wood, N.W., Giunti, P., Rafferty, I., Hardy, J., Storey, E., Gardner, R.J., Forrest, S.M., Fisher, E.M., Russell, J.T., Cai, H. and Singleton, A.B.: Deletion at ITPR1 underlies ataxia in mice and spinocerebellar ataxia 15 in humans. *PLoS Genet* 3 (2007) e108.

---

VERFASSER:

DR. RER. NAT. CHRISTIAN BEETZ

Uniklinikum Jena

IKCL-FZL

Erlanger Allee 101

07747 Jena

Email: christian.beetz@med.uni-jena.de

Telefon: +49 3641 9325933

Fax: +49 3641 9325932

## Forschungsbericht

### Regulation of the C/EBP $\beta$ system by FLT3 receptor-dependent signalling pathways and resulting functional aspects

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

RENÉ HUBER, KORBINIAN BRAND

Institute of Clinical Chemistry, Hannover Medical School, Hannover, Germany

#### ABSTRACT

Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) receptor-associated signalling plays a role in proliferation and leukemia, e.g. acute myeloid leukemia (AML), and transcription factor C/EBP $\beta$  appears to be involved in malignancy via its isoform liver-enriched inhibitory protein (C/EBP $\beta$ -LIP). We assessed the connection between FLT3 signalling and the C/EBP $\beta$  system in FLT3-ITD (internal tandem duplication)-positive AML-derived cells and FLT3-ITD- or FLT3-WT-transfected murine hematopoietic 32D cells. In addition, resulting effects of the C/EBP $\beta$  system on monocyte function have been addressed. Our results demonstrate that FLT3 ligand (FL)-induced LIP expression is mediated via mTOR-dependent signal transduction whereas FLT3-ITD mutation increases LIP by RSK-associated signalling. In both cases, LIP is associated with proliferation. In the presence of ITD, however, proliferation is more pronounced.

#### INTRODUCTION

FLT3, a receptor predominantly expressed on hematopoietic stem and precursor cells, supports proliferation in response to stimulation with its ligand FL (1). FLT3 appears to be involved in the pathogenesis of AML (2), since constitutively active FLT3-ITD mutations are found in approx. 25% of all AML patients (3).

The FLT3 receptor initiates signal transduction via several pathways (2, 4), e.g. the RAS-RAF-MEK-ERK-RSK signalling cascade or, alternatively, PI3K-PKB-mTOR-S6K signalling. Both pathways have been shown to strongly influence transcriptional (5) and/or translational (6) regulation of multiple regulatory genes.

C/EBP $\beta$ , a member of the C/EBP transcription factor family, plays an important role in malignant disease (7). Transcription of the C/EBP $\beta$  gene results in the expression of a single mRNA which yields the formation of three different isoforms by alternative

translation (8). The two larger isoforms - liver-enriched activating protein\* (LAP\*) and its slightly shorter version LAP - include several domains mediating transactivation activity. In contrast, the considerably shorter isoform LIP does not contain these transactivation domains.

C/EBP $\beta$  regulates transcriptional initiation or inhibition of a variety of genes controlling proliferation or differentiation (9). Interestingly, high levels of LIP have been found in several tumours, e.g., breast cancer (10), and it has been suggested that this truncated isoform is associated with proliferation (9).

#### METHODS/RESULTS

To determine whether there is a connection between FLT3-dependent signalling and alternative C/EBP $\beta$  translation, LAP\*/LAP and LIP expression has been assessed following the application of the FLT3 inhibitor F3IN. A significant reduction of LIP (Fig. 1A) and LAP\*/LAP proteins in combination with a decreased LIP/LAP ratio was detected in ITD-positive MV4-11 cells and the proliferation of the respective cells was significantly reduced (data not shown). These data suggest that the presence of FLT3-ITD in AML cells is associated with LIP expression.

To evaluate whether the presence of the ITD mutation as such affects C/EBP $\beta$  expression, FLT3-WT- and FLT3-ITD receptor-transduced 32D cells were used in which equivalent amounts of FLT3-WT and FLT3-ITD

receptor proteins were detected. In FLT3-WT-positive 32D cells, considerable levels of LAP\*/LAP were found in the nucleus, but virtually no LIP. An introduction of the FLT3-ITD receptor dramatically increased nuclear levels of LIP (Fig. 1B, C) and the LIP/LAP ratio (Fig. 1C). The expression of C/EBP $\beta$  mRNA, however, was comparable in both cell lines (data not shown). LIP expression was also monitored in ITD-positive and ITD-negative blasts from AML patients. In ITD-positive cells, considerable LIP levels were detected (Fig. 1D). In FLT3-ITD-negative AML samples, however, LIP levels were very variable. Only in 40% of these cells, LIP levels were comparable to the level reached in ITD-positive samples whereas in 60% of the cells, LIP concentrations were significantly lower (data not shown). Our experiments demonstrate that the introduction of the ITD mutation into FLT3 directly increases the LIP level as well as the LIP/LAP ratio, presumably via translational mechanisms.

Next, we wanted to investigate whether FLT3-WT stimulation with FL has an effect on the C/EBP $\beta$  system. A treatment with FL increased LIP levels (and modestly further elevated LAP\*/LAP) in FLT3 WT-positive 32D cells, albeit to a lesser extent compared to the level detected in the presence of ITD. A considerable increase in the LIP/LAP ratio was also observed (data not shown). ITD-dependent effects could not be further increased in ITD-positive 32D cells by additional

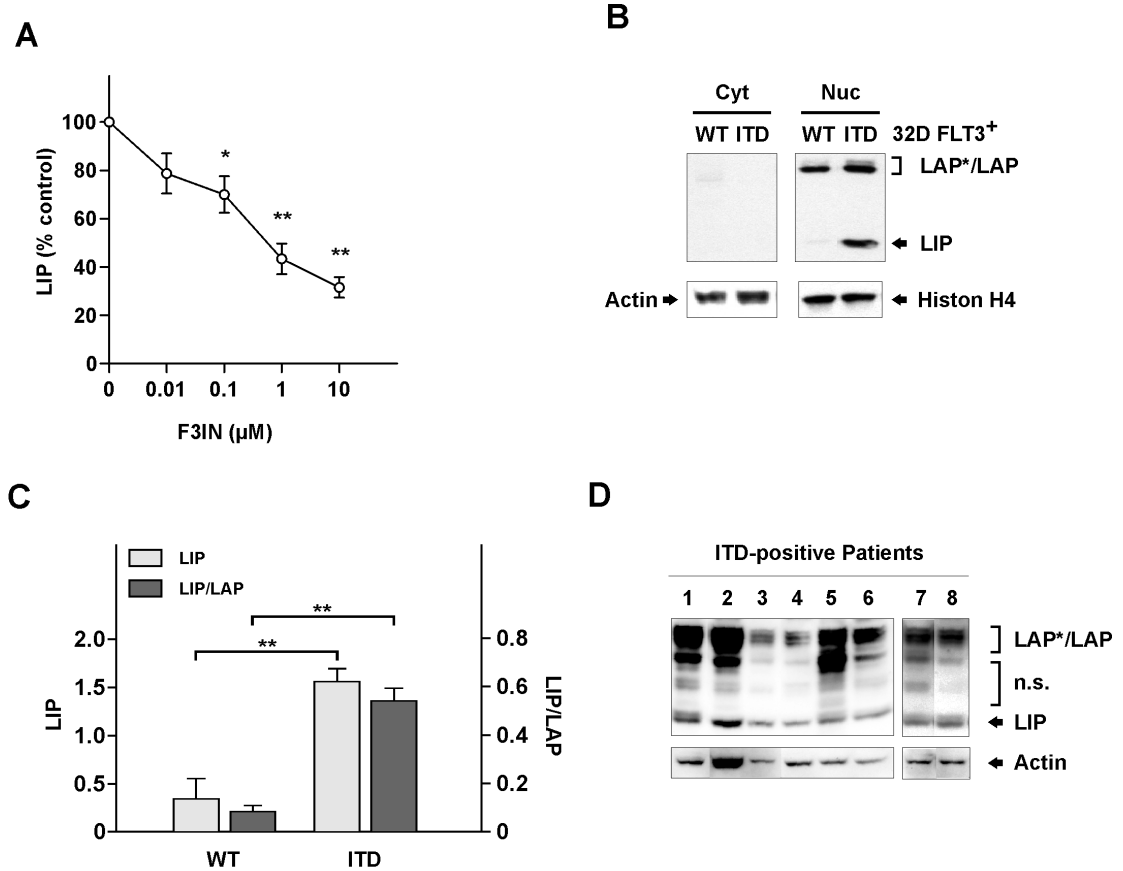


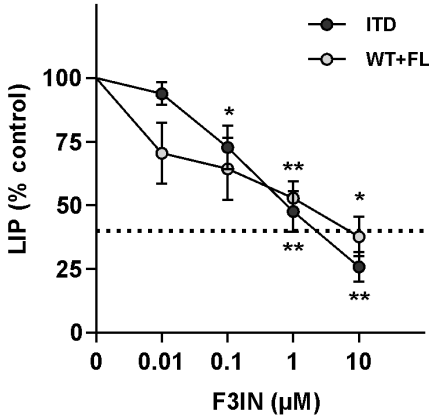
Figure 1: (A) ITD-positive MV4-11 cells were treated with F3IN for 18 h. LIP levels were determined in whole cell extracts and normalised on the actin level (n = 6, mean ± SEM). The LIP value obtained in the absence of the inhibitor was set as 100%. \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01. (B) LIP, LAP\*, and LAP levels were assessed in cytosolic (Cyt) and nuclear (Nuc) extracts of 32D cells stably transfected with FLT3-WT or FLT3-ITD (loading control: actin or histone H4). (C) Densitometric analysis of LIP expression and the LIP/LAP ratio in the nucleus of FLT3-WT- or FLT3-ITD-positive 32D cells (n = 3, mean ± SEM). \*\* p ≤ 0.01. (D) Presence of LIP in human ITD-positive AML blasts in whole cell extracts isolated from blood samples of 8 patients (loading control: actin).

application of FL. These data indicate that FL-induced FLT3 signalling is connected with the C/EBPβ system.

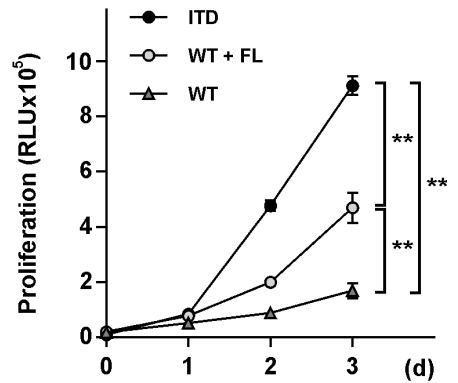
To analyze a potential correlation between FLT3-dependent signalling, LIP increase, and proliferation, levels of the different C/EBPβ-isoforms were analysed in combination with proliferation in FLT3-ITD- and

FLT3-WT-positive 32D cells. Following F3IN application, LIP levels and the LIP/LAP ratio decreased significantly in both ITD-positive and FL-stimulated FLT3-WT-positive 32D cells (Fig. 2A, data not shown). In ITD-positive and FL-exposed FLT3-WT-positive cells, an increased proliferation was observed over 3 d (in comparison to unstimulated

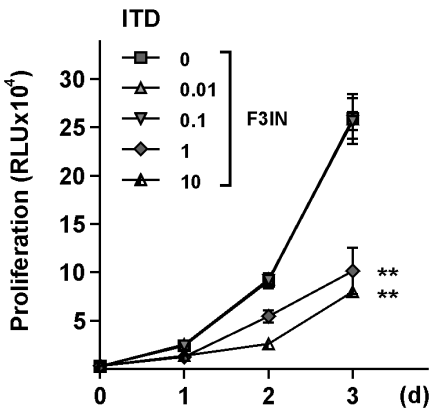
**A**



**B**



**C**



**D**

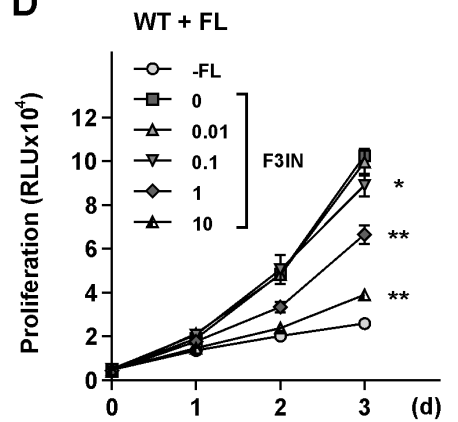


Figure 2: (A) ITD-positive and FL-stimulated FLT3-WT-positive 32D cells were treated with F3IN for 18 h. LIP levels were quantified by densitometry and normalised (n = 4, mean ± SEM). (B) Proliferation of ITD-positive, unstimulated FLT3-WT-positive, and FL-stimulated FLT3-WT-positive 32D cells were determined over 3 d by proliferation assays (n = 3, mean ± SD). (C) Proliferation of ITD-positive 32D cells in the presence of F3IN were determined over 3 d (n = 3, mean ± SD). (D) Proliferation of FL-stimulated FLT3-WT-positive 32D cells in the presence of F3IN were determined over 3 d (n = 3, mean ± SD). \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01.

FLT3-WT-positive cells). In the presence of ITD, however, a significantly higher rate was achieved (Fig. 2B). Following F3IN treatment, proliferation of ITD-positive as well as FL-stimulated FLT3-WT receptor-positive 32D cells decreased significantly (Fig. 2C, D). These experiments show a strong correlation

between FLT3-induced LIP synthesis and cell proliferation in hematopoietic cells.

Since FLT3 receptor-dependent signaling has been described to be mediated via the classical mTOR signal transduction pathway (2), the influence of mTOR-inhibiting rapamycin on physiological as well as



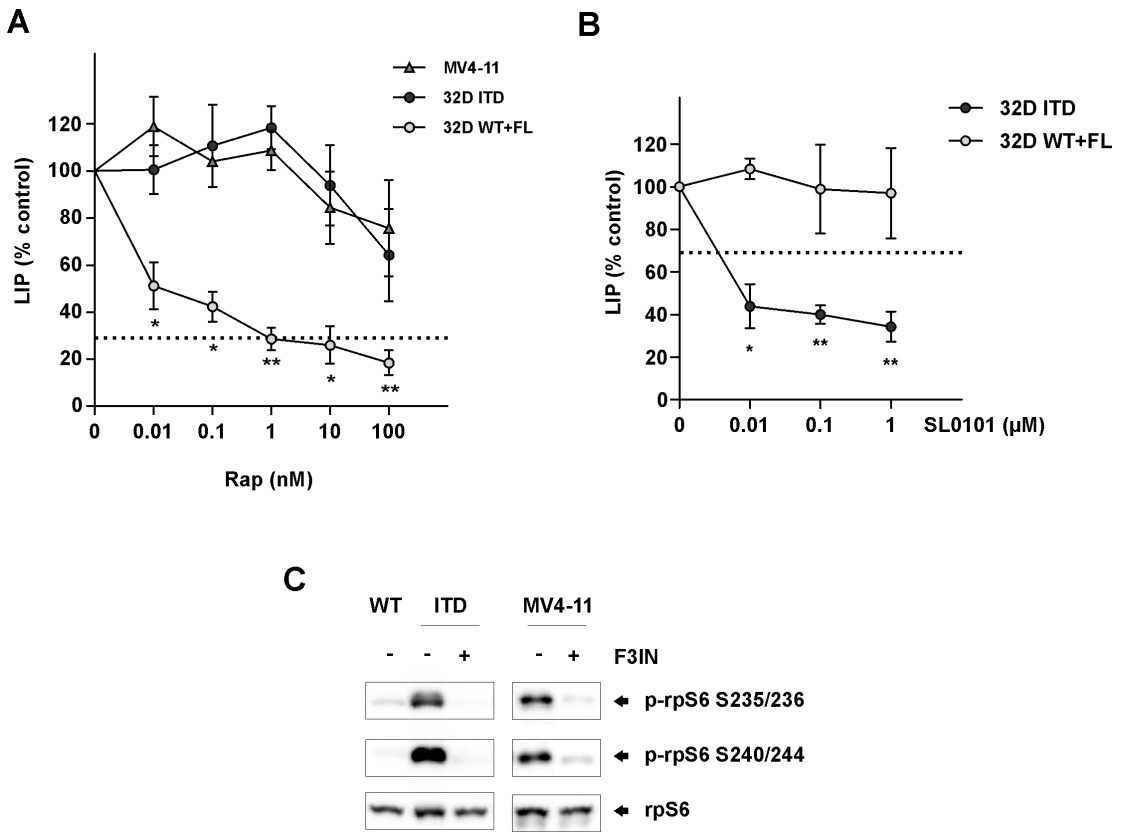


Figure 3: (A) MV4-11 cells, ITD-positive 32D cells, and FL-stimulated FLT3-WT-positive 32D cells were treated with rapamycin (Rap) for 18 h. LIP levels were detected, quantified, and normalised (n = 3, mean ± SEM, loading control: TBP). (B) ITD-positive and FL-stimulated FLT3-WT-positive 32D cells were treated with SL0101 for 18 h. LIP levels were detected, quantified, and normalised (n = 4, mean ± SEM, loading control: actin). \* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01. (C) Levels of Ser235/236- and Ser240/244-phosphorylated rpS6 as well as total rpS6 protein were determined in FLT3-WT-positive and FLT3-ITD-positive 32D cells as well as MV4-11 cells treated with F3IN for 18 h.

pathophysiological signalling pathways was assessed. Only in high doses a weak effect of rapamycin on C/EBPβ expression was found in ITD-positive cells (MV4-11, 32D) whereas the increase in LIP in FL-stimulated FLT3-WT-positive 32D cells was completely blocked by rapamycin (Fig. 3A). This was also reflected by a rapamycin-induced significant reduction of the LIP/LAP ratio in FL-stimulated WT cells.

In contrast, ITD-positive cells showed nearly stable LIP/LAP ratios even at the highest rapamycin concentration (data not shown). This suggests that FLT3-ITD and FLT3-WT receptors initiate distinct signalling modules.

Using a PI3K inhibitor (LY204002), a significant reduction of LIP was detected in both ITD-positive 32D cells and FL-stimulated

FLT3-WT-positive 32D cells (data not shown) which indicates that both receptor variants engage PI3K to propagate their signals. Therefore, we examined the effect of RSK on FLT3-dependent signalling using an RSK inhibitor (SL0101). Remarkably, a significant decrease of LIP was determined in SL0101-treated ITD-positive 32D cells, whereas the LIP level was not affected in FL-stimulated FLT3-WT-positive 32D cells (Fig. 3B). This indicates a differential transduction of ITD-associated versus FL-induced signalling by RSK. The involvement of RSK in ITD-associated signalling was also determined and significantly increased levels of phosphorylated RSK could be demonstrated in ITD-positive 32D cells in comparison to FLT3-WT-positive 32D cells, regardless whether FL was added or not (data not shown). Moreover, in the presence of the FLT3-ITD mutation (MV4-11, 32D) an elevated phosphorylation of the RSK substrate rpS6, a ribosomal protein which is involved in translation, was detected (Fig. 3C). This suggests a strong involvement of RSK in ITD-dependent signalling.

## DISCUSSION

Taken together, our results demonstrate a link between FLT3-dependent signalling modules and the C/EBP $\beta$ -LIP/LAP system. Our study provides a capstone connecting FLT3 receptor-dependent signalling, increased LIP formation, and enhanced cell proliferation. Consequently, C/EBP $\beta$  may be dysregulated

in FLT3-(ITD)-dependent pathophysiological scenarios but also be involved in FL-induced physiological processes. Our data also indicate major differences between signalling modules activated by ITD-containing receptors or by FL-stimulated WT receptors.

## RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN:

### Originalarbeiten:

Haas SC, Huber R, Gutsch R, Kandemir JD, Cappello C, Krauter J, Duyster J, Ganser A, Brand K. (2010). ITD- and FL-induced FLT3 signal transduction leads to increased C/EBP $\beta$ -LIP expression and LIP/LAP ratio by different signalling modules. *Br J Haem.* 148: 777-790.

Gutsch R, Kandemir JD, Pietsch D, Cappello C, Meyer J, Simanowski K, Huber R, Brand K. (2011). CCAAT/enhancer-binding protein beta inhibits proliferation in monocytic cells by affecting the retinoblastoma protein/E2F/cyclin E pathway but is not directly required for macrophage morphology. *J Biol Chem.* 286: 22716-22729.

### Übersichtsartikel:

Huber R, Pietsch D, Panterodt T, Brand K. (2012). Regulation of C/EBP $\beta$  and resulting functions in cells of the monocytic lineage. *Cell Signal.* 24: 1287-1296.

## REFERENCES:

1. Akashi K, Traver D, Zon LI. The complex cartography of stem cell commitment. *Cell* 2005;121(2):160-2.
2. Stirewalt DL, Radich JP. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer* 2003;3(9):650-65.
3. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002;100(5):1532-42.
4. McCubrey JA, Steelman LS, Abrams SL, Bertrand FE, Ludwig DE, Basecke J, et al. Targeting survival cascades induced by activation of Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/PTEN/Akt/mTOR and Jak/STAT pathways for effective leukemia therapy. *Leukemia* 2008;22(4):708-22.

5. Bhaskar PT, Hay N. The two TORCs and Akt. *Dev Cell* 2007;12(4):487-502.
6. Ma XM, Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(5):307-18.
7. Ramji DP, Foka P. CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation. *Biochem J* 2002;365:561-75.
8. Calkhoven CF, Muller C, Leutz A. Translational control of C/EBPalpha and C/EBPbeta isoform expression. *Genes Dev* 2000;14(15):1920-32.
9. Nerlov C. The C/EBP family of transcription factors: a paradigm for interaction between gene expression and proliferation control. *Trends Cell Biol* 2007;17(7):318-24.
10. Zahnow CA, Cardiff RD, Laucirica R, Medina D, Rosen JM. A role for CCAAT/enhancer binding protein beta-liver-enriched inhibitory protein in mammary epithelial cell proliferation. *Cancer Res* 2001;61(1):261-9.

## VERFASSER:

---

DR. RENÉ HUBER

PROF. DR. MED. KORBINIAN BRAND

Institut für Klinische Chemie

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Str.1

30625 Hannover

E-Mail: [huber.rene@mh-hannover.de](mailto:huber.rene@mh-hannover.de),

[brand.korbinian@mh-hannover.de](mailto:brand.korbinian@mh-hannover.de)

## Repetitorium Klinische Chemie 1999 bis 2012: Rückblick und Abschied.

PROF. DR. EBERHARD GURR, Achim

Die Idee des Repetitoriums entstand 1998 während einer Sitzung der Weiterbildungskommission. Damals suchten wir – wie wohl schon viele Weiterbildungskommissionen vor uns – nach einem Weg, die weiterbildenden Institute und Abteilungen in der Vermittlung des Gegenstandskataloges zu unterstützen. 1998 wurde in Bremen ein Versuch mit einer regionalen, thematisch begrenzten Veranstaltung gemacht. Mitglied der Weiterbildungskommission war damals auch HEINRICH PATSCHEKE, der nicht nur den erfolgreichen GTH-Kurs von FRAU PROF. BARTELS kannte, sondern glücklicherweise auch Schatzmeister der damaligen DGKC war. Er ermutigte uns zu einer „großen“ Lösung und versprach, mit dem Portemonnaie der DGKC das finanzielle Risiko zu tragen – es handele sich immerhin um eine originäre Aufgabe der Gesellschaft. Die erste Veranstaltung wurde 1999 im Klinikum Links der Weser in Bremen unter dem Arbeitstitel „Crashkurs Klinische Chemie“ durchgeführt. 20 Teilnehmer pendelten zwischen zwei Seminarräumen hin und her: einer wurde für die Vorträge benötigt, der andere für die Pausen. Dazwischen lag die Kantine des Klinikums. Geschlafen wurde in einem Hotel am Flughafen, für den Transport der Teilnehmer und Referenten führten

die Verkehrsbetriebe Bremen/Niedersachsen Sonderfahrten zwischen Hotel und Klinikum durch.

Aufgrund der guten Akzeptanz der Pilotveranstaltung wurde beschlossen, die Kurse jährlich weiter durchzuführen. Wesentliche Auflage war nur, die Arbeitsbezeichnung „Crashkurs“ durch etwas Neues zu ersetzen. So wurde der Name Repetitorium geprägt, nicht gerade begeisternd, aber den Kern treffend. Wenige Jahre später konnte das Repetitorium in die neuen Fortbildungsräume am Klinikum Links der Weser umziehen, die mit einem Hotel und Restaurant verbunden sind und eine ideale organisatorische Basis für die Veranstaltung bilden (Abbildung 1). Gleichzeitig wurde es durch einen praktischen Kurs zur mikroskopischen Interpretation von Blutbildern ergänzt, der von PETER SCHUFF-WERNER konzipiert und geleitet wird (Abbildung 2).

Natürlich war immer die Darstellung des gesamten Faches Klinische Chemie und die Wissensvermittlung das primäre Ziel des Repetitoriums. Daneben wurde aber auch versucht, die Entwicklung von Kontakten zwischen den Teilnehmern untereinander zu unterstützen und ihnen, wenn sie denn nicht schon Mitglieder der DGKC oder später der

DGKL waren, ihre Fachgesellschaft näherzubringen. Beide Ziele scheinen zumindest partiell erreicht worden zu sein: Zur Gesellschaft fanden immer einige Kolleginnen und Kollegen noch während der Veranstaltung, und unter den Teilnehmern entstanden Freundschaften. Ein überzeugendes Beispiel sind MARTIN FIEDLER und THOMAS RENNÉ, die beide 2006 (Abbildung 3) am Repetitorium teilnahmen, heute aus Bern und Stockholm als Referenten im Repetitorium tätig sind und den Autor des Stundenplanes vor die Schwierigkeit stellen, für sie aufeinanderfolgende Vortragszeiten finden zu müssen.

Wesentlich für ein Gelingen des Repetitoriums sind – neben wissbegierigen, diskussionsfreudigen und offenen Teilnehmern – natürlich immer die Referenten. In jedem Jahr wird versucht, für die Kapitel des Gegenstandskataloges die Meinungsbildner in unserem Fach zu finden, die dann auch noch ihr Wissen gut präsentieren können. Darüber hinaus müssen sich An- und Abreise gut in den Stundenplan einpassen lassen, und sie müssen – obgleich sie ohne Honorar kommen und in der Regel neben dem Repetitorium noch die eine oder andere Verpflichtung haben – verlässlich sein. Es war eine spannende Frage, ob Dekane, ärztliche Direktoren, Lehrstuhlinhaber, Präsidenten, Institutsdirektoren etc. sich einem relativ strengen zeitlichem Regime unterwerfen und für ein ein- oder zweistündiges Referat in den Westen Norddeutschlands kommen würden. Und

sie kamen! Tatsächlich gab es nahezu nie Komplikationen, so dass gerade die Disziplin und das Engagement aller Referenten mir die Organisation leicht machten. Auch kleinere Probleme – Schnee auf dem Münchener Flughafen, unpünktliche Züge – konnten immer gelöst werden. Die inzwischen etwa 300 Teilnehmer und ich haben allen Referenten für ihren Einsatz ganz herzlich zu danken! Zwei Referenten möchte ich gern namentlich nennen: NORBERT KATZ und KLAUS KOHSE halfen mir auch sehr, sehr kurzfristig bei den wenigen ernstesten Stundenplankomplikationen.

Der Stundenplan enthält etwa 26 Referate. Eine Reihe von Themen werden von zwei Referenten jährlich alternierend vorgetragen, bei einigen Themen haben die Referenten im Laufe der Zeit gewechselt. Heute sind unter den Referenten schon Kolleginnen und Kollegen, die in früheren Jahren Teilnehmer des Repetitoriums waren – der Repetitoriumsjahrgang 2006 mit UTA CEGLAREK, MARTIN FIEDLER und THOMAS RENNÉ ist hierfür ein gutes Beispiel (Abbildung 3). Daneben gibt es auch vier Kollegen, die mich treu und brav durch alle 14 Veranstaltungen begleitet haben und an deren Beiträgen sich heute die Entwicklung in ihrem Teilgebietes ablesen lässt: MAX BACHEM, KLAUS KOHSE, ERWIN SCHLEICHER und CHRISTOPH WAGENER. Bei allen Referenten, die mich durch die 14 Veranstaltungen begleitet haben, möchte ich mich für die freundschaftliche und verlässliche Zusammenarbeit sehr bedanken.

Einen etwas schwereren Stand als das Repetitorium hat in der Akzeptanz der Mikroskopierkurs. Wer möchte sich schon nach sechs Tagen Frontalunterricht in einem abgedunkelten Raum vor ein Mikroskop setzen? Nun ist dieser Kursus nicht nur lehrreich, sondern von PETER SCHUFF-WERNER auch kompetent und unterhaltsam gestaltet und gerade nach dem Frontalunterricht eigentlich eine „praktische“ Abwechslung. 2013 wird dieser Kurs versuchsweise vor das Repetitorium gezogen, wo ihn die Teilnehmer vielleicht etwas besser einplanen können.

Nach 14 Jahren ist, denke ich, auch in der Leitung des Repetitoriums eine Änderung sinnvoll und erforderlich. 2012 war also mein „letztes“ Repetitorium, ab 2013 wird RALF LICHTINGHAGEN, einer der Teilnehmer des ersten regionalen Versuches 1998, Leitung und Organisation übernehmen. Hierfür wünsche ich ihm, den Teilnehmern und den Referenten viel Erfolg!

VERFASSER:

PROF. DR. RER. NAT. EBERHARD GURR

Espenstraße 17

28832 Achim

e-Mail: eberhard.gurr@nord-com.net



Abbildung 1: Repetitorium 2012; Kaffeepause zwischen zwei Vorträgen.



Abbildung 2: Mikroskopierkurs 2012 mit Peter Schuff-Werner.



Abbildung 3: Der Repetitoriumsjahrgang 2006 auf der Terrasse des visit am Klinikum Links der Weser. Thomas Renné (1. Reihe, fünfter von links, Martin Fiedler (zweite Reihe, versteckt hinter Adolf Grünert) und Uta Ceglarek (links neben Adolf Grünert) gehörten zu den Teilnehmern.

## Repetitorium Klinische Chemie: The show must go on.

RALF LICHTINGHAGEN, Hannover

Im Vorfeld meiner eigenen Prüfung zum Klinischen Chemiker durfte ich Mitte der 90er Jahre in dem ersten von HERRN PROF. DR. EBERHARD GURR seinerzeit organisierten zweitägigen norddeutschen Fortbildungszirkel wichtige Prüfungsinhalte vertiefen. Das hieraus später entstandene Repetitorium Klinische Chemie fand regelmäßig großen Anklang, wie ich vor allem von jüngeren Kollegen erfahren konnte, die allesamt sehr zufrieden nach einer Woche Intensivkurs aus Bremen heimkehrten.

Als Lehrbeauftragter unseres Faches im Medizinstudiengang und Verantwortlicher für die MTLA-Ausbildung in Hannover war es mir ein besonderes Anliegen nun das Erbe des Kollegen Gurr anzutreten, um meinen Anteil dazu beizutragen, dass diese inzwischen traditionelle Veranstaltung unserer Fachgesellschaft in gleichbleibender Qualität erhalten bleibt. Damit der Kursus mit dem Ausscheiden von PROF. GURR seitens der Organisation problemlos über die Bühne gehen kann, wird das nächste Repetitorium inkl. Leukozytendifferenzierkurs vom 24. bis 30. November 2013 (siehe [www.dgkl.de](http://www.dgkl.de)) noch einmal an bewährter Stelle in Bremen stattfinden und dann gemeinsam vom Kollegen Gurr und mir geleitet werden. Diese Übergangsregelung ist auch der Tatsache



Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen

geschuldet, dass der dieses Jahr anstehende Kurs bereits im Vorfeld so gut wie ausgebucht ist und die Teilnehmer sicherlich bislang vom Veranstaltungsort Bremen ausgingen. Für 2013 sind somit noch keine Änderungen im Ablauf geplant, und getreu dem Motto „NEVER CHANGE A WINNING TEAM“ hoffe ich, gemeinsam mit allen beteiligten Dozenten zu einem erfolgreichen Ablauf des Kurses beitragen zu können.

### MITTELFRISTIGE ÄNDERUNGEN

Eine erste Änderung wird jedoch im Jahr 2014 in Bezug auf den Veranstaltungsort in Kraft treten müssen. Das Repetitorium wird nach Hannover verlegt, da ich auf diese Weise ohne großen organisatorischen Aufwand dann stets als Ansprechpartner vor Ort

sein kann. Verkehrstechnisch bietet dieser Wechsel aufgrund der guten ICE-Anbindungen für die meisten Teilnehmer und Dozenten in punkto An-/Abreise eher Vorteile. Als Lokalität steht die MTLA-Schule der MHH zur Verfügung, wo neben Seminarräumen auch Praktikumssäle für Mikroskopie oder weitere praktische Übungen vorhanden sind. Über die DGKL-Geschäftsstelle werden zukünftige Kurszeiten jeweils frühzeitig publik gemacht.

#### AUSBLICK

Entsprechend unserem aktuellen Gegenstandskatalog wird auch weiterhin die Präsentation des aktuellen Wissensstandes des Faches Klinische Chemie der Auftrag des Repetitoriums sein, damit sich unser Nachwuchs gut vorbereitet in die Prüfung zum Klinischen Chemiker oder auch in die Facharztprüfung begeben kann. Gemäß den Vorgaben des aktuellen *EC4 Syllabus* [1] wurde der Gegenstandskatalog für den Klinischen Chemiker 2012 angepasst.

Verschiedene Entwicklungen, die zukünftig die Weiterbildung zum Klinischen Chemiker betreffen, könnten sich mittel- bis langfristig auch auf die inhaltliche Gestaltung des Repetitoriums auswirken. Derzeit ist auf europäischer Ebene eine Überführung der *EC4 common platform* in ein *common training* in der Diskussion. Ursächlich dafür ist eine Überarbeitung der EU-Direktive (2005/36/EG), die nach ihrer Verabschiedung von den Mitgliedsstaaten in nationales Recht umgesetzt

werden muss. Inhaltlich geht es hierin um eine gegenseitige Anerkennung von Aus-/Weiterbildungen und die Erteilung eines Berufsausweises, der dem Inhaber eine Tätigkeit innerhalb aller Länder der EU ermöglichen soll. Nach derzeitigem Stand müssen sich 1/3 der Mitgliedsstaaten (n=9) bezüglich der Festlegung von Weiterbildungsstandards für ein *common training* einigen, damit auf dieser erarbeiteten Basis eine EU-weite Umsetzung erfolgen kann.

Der Entwicklungsstand des *common training* wird weiterhin vom DGKL-Präsidium aktiv verfolgt. Darüber hinaus soll auf Wunsch des Präsidiums eine Aufwertung des *post-graduate training* durch eine zukünftige Einrichtung eines berufsbegleitenden Studienganges mit einem Abschluss eines *M.Sc.* zum Klinischen Chemiker angestrebt werden. Der Erwerb eines solchen akademischen Grades würde prinzipiell Naturwissenschaftlern wie auch Medizinern in der labordiagnostischen Weiterbildung offen stehen.

Ich möchte an dieser Stelle betonen, dass der Abschluss der fachlichen Weiterbildung mit einem akademischen Grad nicht nur in Bezug auf die zukünftige Perspektive der Klinischen Chemiker, sondern durchaus auch seitens weiterer naturwissenschaftlicher Fachgruppen in der Medizin sehr begrüßt wird. Aus diesem Grunde wurde aktuell ein fächerübergreifendes Netzwerk der Fachwissenschaftler in der Medizin ([www.nfm-ev.de](http://www.nfm-ev.de))



zur Erreichung dieses wichtigen Kernzieles gegründet.

LITERATUR:

---

1. Wieringa G et al. The EC4 European syllabus for post-graduate training in clinical chemistry and laboratory medicine: version 4--2012. Clin Chem Lab Med 2012 50(8):1317-28.

VERFASSER:

---

PROF. DR. RER. NAT. RALF LICHTINGHAGEN

Medizinische Hochschule Hannover

Zentrum Laboratoriumsmedizin

Institut für Klinische Chemie

Carl-Neuberg-Straße 1

30623 Hannover

e-Mail: lichtinghagen.ralf@mh-hannover.de

## Erstes Kalibrier-/Referenzlaboratorium für Enzymaktivitätsmessungen in China akkreditiert

Akkreditierte Kalibrier-/Referenzlaboratorien (K-/RLs) haben die Kompetenz, hochgenaue Messungen unter Angabe der Messunsicherheit durchzuführen und das Ergebnis der Messungen auf einem Kalibrierschein zu dokumentieren. Für den Bereich der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik handelt es sich vornehmlich um Kalibriermaterialien und Kontrollproben in biologischer Matrix. Solche zertifizierten sekundären Referenzmaterialien sollen dazu dienen, dass Analyseergebnisse aus Patientenproben des Routinelaboratoriums auf Messverfahren höherer Ordnung und Genauigkeit rückgeführt werden können. Mehrere internationale Normen regeln die Anforderungen an die K-/RLs und an Referenzprozeduren und Referenzmaterialien als ihre Arbeitsgrundlage. Für die Messung katalytischer Enzymkonzentrationen von  $\alpha$ -Amylase, ALP, ALT, AST, CK, gGT und LDH im Serum wurden international akzeptierte primäre IFCC-Referenzprozeduren entwickelt. Das akkreditierte Kalibrierlaboratorium DKD-K-20602 des RfB in Hannover unter der Leitung von PROF. SCHUMANN war an der Entwicklung der Referenzprozeduren maßgeblich beteiligt. Sein K-/RL war 2005 auch weltweit das erste, das beim internationalen Büro für Maße und Gewichte (BIPM) und dort beim Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) für die genannten

Enzymmessgrößen als Servicelabor für die Referenzprozeduren gelistet wurde. Bis heute haben nur drei weitere K-/RLs die Akkreditierungsbedingungen für die Enzymmessgrößen erfüllt und sind bei BIPM-JCTLM gelistet.

In China mangelt es bisher noch an der Standardisierung von Analysen aus medizinischen Routinelaboratorien, das gilt insbesondere für die Enzymaktivitätsmessungen. Ein Grund dafür dürfte sein, dass sehr viele nationale Diagnostika-Hersteller mit geringen Marktanteilen ihre Chemikalien, Biochemikalien und Testkombinationen anbieten und die Überwachung der Qualität deshalb schwierig ist. In verschiedenen Teilen des Landes sind Referenzlaboratorien im Aufbau begriffen, wie auch die steigende Zahl von Teilnehmern aus China am Ringversuch für Referenzlaboratorien (RELA), den das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) und die IFCC gemeinsam einmal pro Jahr ausrichten, erkennen lässt.

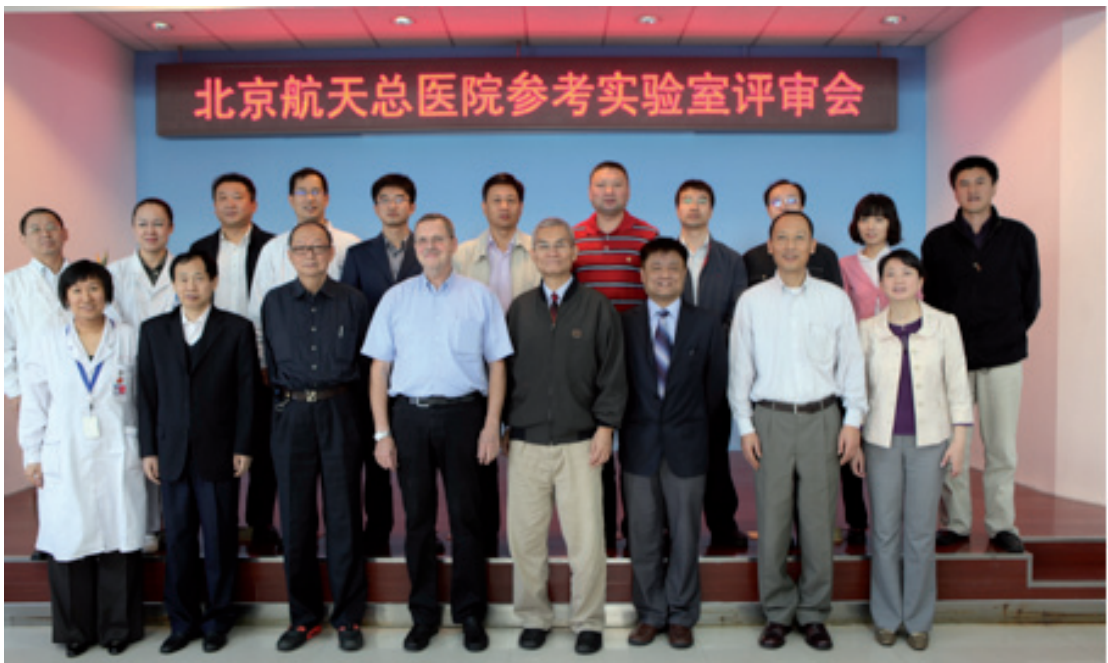
Ein fünftes Kalibrier-/Referenzlaboratorium, das erste in China, hat im vergangenen Jahr die Akkreditierung als Kalibrierlaboratorium nach ISO 15195 und ISO 17025 erhalten. Dazu haben PROF. SCHUMANN und sein Team im K-/RL einen beträchtlichen Beitrag geleistet. Von 2009 bis 2012 erhielten einmal pro Jahr jeweils zwei chinesische Gastwissenschaftlerinnen ein einwöchiges Training

in Referenzmethodologie für Enzymmessungen. Das Training umfasste alle wesentlichen Schritte der Referenzmethodenwertermittlung, beginnend mit der Kalibrierung aller verwendeten Messeinrichtungen für Gravimetrie, Volumetrie, Thermometrie, Potentiometrie und Spektrophotometrie, sowie Reagenzienherstellung, die kinetische Messung der Enzymaktivität und die Analysenauswertung mit Berechnung der erweiterten kombinierten Messunsicherheit.

In China hat PROF. SCHUMANN in drei aufeinanderfolgenden Jahren Seminare vor ca. 100 Teilnehmern abgehalten. Dabei wurde das Verständnis der chinesischen Kollegen für die Grundlagen der Referenzmethodologie

und insbesondere die Prozeduren zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen systematisch vertieft. Federführend für das Projekt war PROF. ZHENHUA YANG, ein Laborarzt im Ruhestand, der mit großer Leidenschaft und Autorität die Gruppen junger Kollegen aus allen Teilen Chinas zusammengeführt hat.

Im Oktober 2011 fand im Referenzlaboratorium im Beijing Aerospace General Hospital das externe Audit für die Akkreditierung der dort implementierten IFCC-Referenzprozeduren statt. Das Audit-Team wurde von DR. JING LU angeführt, dem Beauftragten der chinesischen Akkreditierungsstelle CNAS. DR. LU war für die Begutachtung des allgemeinen



Gruppenbild im Aerospace General Hospital Beijing nach Abschluss des Audits für die Akkreditierung des ersten Kalibrier-/Referenzlaboratoriums in China.

Qualitätsmanagements des Referenzlaboratoriums zuständig. Die fachliche Begutachtung der Prozeduren im Referenzlaboratorium wurde von einem Gutachtergremium vorgenommen, das aus Laborärzten, Biochemikern und dem Beauftragten des chinesischen Metrologieinstituts bestand. Die Leiterin des Referenzlaboratoriums, DR.

BAORONG CHEN, und ihre technischen Mitarbeiter wurden an zwei Tagen sehr gründlich examiniert und mussten Teilprozeduren der Referenzmessverfahren praktisch vorführen.

PROF. SCHUMANN war als Gutachter zum zweitägigen Akkreditierungsaudit eingeladen. Auch ohne Kenntnis der chinesischen Sprache konnte man aus dem Ablauf des Audits mit den praktischen Vorführungen von analytischen Teilschritten der Referenzprozedur den Eindruck gewinnen, dass das Team des Kalibrierlaboratoriums in Peking über die Befähigung zur Durchführung von Referenzanalysen für katalytische Enzymkonzentrationen verfügt. Das wurde der Leiterin des Laboratoriums, DR. BARONG CHEN, auch zum Abschluss des Audits bescheinigt.

Die Kooperation zwischen den chinesischen Kollegen und den K-/RLs des RfB soll aufrechterhalten und intensiviert werden, denn mit China scheint ein wichtiger Partner zu wachsen, der das deutsche Konzept für die interne Qualitätskontrolle und externe Qualitätssicherung sehr aufmerksam verfolgt.

---

VERFASSER:

PROF. DR. RER. NAT. GERHARD SCHUMANN  
Institut für Klinische Chemie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
D-30625 Hannover

e-Mail: [Schumann.Gerhard@MH-Hannover.de](mailto:Schumann.Gerhard@MH-Hannover.de)

## Neue Entwicklungen bei WASPaLM (World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine)



Das Präsidium von WASPaLM hat vom 23. bis 27. September 2012 in Lefkosa (Nordzypern) getagt und die Weichen für die mittelfristigen Aktivitäten der Gesellschaft gestellt. WASPaLM umfasst gegenwärtig 45 wissenschaftliche Fachgesellschaften in 34 Ländern. In ihrer Sitzung vom 22. Januar 2013 hat die World Health Organization (WHO) den Status von WASPaLM als Nongovernmental Organization (NGO) offiziell bestätigt. In diesem Zusammenhang wird WASPaLM die erfolgreiche Zusammenarbeit mit der WHO weiter fortsetzen und intensivieren. Im Rahmen der Kooperation mit der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) hat eine gemeinsame Arbeitsgruppe über chronische Nierenerkrankungen sehr erfolgreich gearbeitet. Die Standardisierung der

Bestimmung von Kreatinin ist ein Schwerpunktthema dieser Gruppe. Eine ähnliche Initiative ist für Mexiko geplant unter der Federführung von DAVID SECCOMBE, ALFONSO M. CUETO MANZANO und ROBERTO RUIZ-ARENAS. In Kooperation mit Abbott konnte ein Education and Visiting Lecturer Program (EVLP) etabliert werden, welches sich international für die Ausgestaltung regionaler Fachtagungen bereits sehr bewährt hat. Des Weiteren wird WASPaLM zurzeit anlaufende Aktivitäten nachhaltig unterstützen, welche die vitale Bedeutung der Labormedizin im Rahmen der Krankenversorgung auf einer globalen Plattform einer breiteren Öffentlichkeit deutlich machen. Der XXVII. Weltkongress von WASPaLM findet in Kooperation mit der Canadian Association of Pathologists in der Zeit vom 8. bis 11. Juni 2013 in Quebec City (Kanada) statt ([www.pathologyconference.com](http://www.pathologyconference.com)). Das Präsidium von WASPaLM würde sich insbesondere auch über eine rege Teilnahme von Mitgliedern der DGKL sehr freuen.

VERFASSER:

PROF. DR. MED. DR. H.C. MICHAEL OELLERICH  
FACB, FFPaLM (RCPI), FRCPath  
Past President WASPaLM



**20<sup>th</sup> IFCC - EFCC European Congress of  
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**

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

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

**[www.milan2013.org](http://www.milan2013.org)**

**See you in Milan 2013**

## 12. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL am 06. bis 07. Juni 2013 in Tutzingen/Starnberger See

### EINLADUNG

---

#### **Liebe Kolleginnen und Kollegen,**

die 12. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik haben wir unter das interdisziplinäre Leitmotto „**Molekulare Signaturen**“ gestellt, das die vier Sektions-Arbeitsgruppen „Genomics“, „Biobanken“, „Bioinformatik“ und „Proteomics/Metabolomics“ aus ihrem jeweiligen Blickwinkel beleuchtet.

Es geht in diesem Jahr also um die molekulare Unterschrift, das Muster von Biomarkern, durch die Erkrankungen wie Brustkrebs oder Diabetes mellitus auf molekularer Ebene charakterisiert sind. So wie eine handschriftliche Signatur eine bestimmte Person nur dann sicher identifiziert, wenn man viele Merkmale im Kontext bewertet, so setzt sich auch eine molekulare Signatur aus einer Vielzahl gleichzeitig erhobener Messwerte zusammen. Neue Technologien ermöglichen es heute, aus allen analytischen Kompartimenten ein Vielfaches mehr an Information zu gewinnen als noch vor 10 Jahren.

Gelingt es, ausreichend viele Biomarker in einen sinnvollen Kontext zu bringen, dann wird es zukünftig einfacher, sicherer und exakter sein, eine bestimmte Erkrankung bei einem bestimmten Individuum zu diagnostizieren und individuell zu therapieren. Mit diesem zentralen Aspekt der personalisierten Medizin befasst sich die einführende Sitzung der AG Genomics aus Sicht der Pathologie und Laboratoriumsmedizin. In der darauf folgenden Sitzung widmet sich die AG Biobanken der Erhebung molekularer Signaturen aus archivierten Geweben und Körperflüssigkeiten. Die AG Bioinformatik geht am zweiten Tag der Frage nach, wie viele Biomarker man konkret für eine aussagekräftige Signatur benötigt. In der abschließenden Sitzung der AG Proteomics/Metabolomics werden diese Erkenntnisse auf der Metabolitenebene am Beispiel endokrinologischer und maligner Erkrankungen in die Praxis übersetzt.

An dieser Stelle ist es uns ein besonderes Anliegen, dem scheidenden Vorsitzenden der Sektion, Prof. Michael Neumaier aus Mannheim, unseren tief empfundenen Dank für den Aufbau und die sehr erfolgreiche Leitung der Sektion in den zurückliegenden Jahren auszusprechen.

Wir hoffen, dass wir auch in diesem Jahr wieder ein attraktives Programm für Sie zusammengestellt haben und freuen uns auf Ihre Teilnahme und Diskussionsbeiträge.



Prof. Dr. Daniel Teupser  
Vorsitz  
Sektion Molekulare Diagnostik



Dr. Hans-Georg Klein  
Gastgeber und Vorsitz  
AG Genomics

## Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
18.04.-20.04.2013 Linz	ÖGHO Frühjahrstagung 2013
22.04.-25.04.2013 Heilbad, Heiligenstadt	XV. International Conference on Electrical Bio-Impedance (ICEBI) and the XIV. Conference on Electrical Impedance Tomography 2013 (CEIT)
26.04.2013 München	Workshop der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik der DGKL - Thema „Diagnostik der Endokrinen Hypertonie“
26.04.-27.04.2013 Rostock	26. Norddeutsche Gespräche in Klinischer Chemie und Laboratoriumsmedizin „Labormedizin im Wandel“
27.04.2013 Bad Oeynhausen	3. Nordwestdeutsches Hämostaseologisches Symposium
19.05.-23.05.2013 Mailand (Italien)	20th IFFC - EFFC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine/ 45th Congress of the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (SIBioC)
06.06.-07.06.2013 Berlin	How dead is dead III: Life cycles 2013
07.06. - 08.06.2013 Istanbul (Turkey)	MedicReS Interantional CME Conference „Good Clinical Research“
08.06.-11.06.2013 Québec (Kanada)	WASPalm

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





## PRIZE BIOCHEMICAL ANALYSIS 2013

The German United Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (DGKL) seeks applications and/or nominations for the prize BIOCHEMICAL ANALYSIS 2011.

This prize, established in 1970, is awarded for outstanding and novel contributions in the areas of biochemical and molecular analysis, clinical chemistry or molecular medicine. The list of previous awardees includes 5 scientists who later received the Nobel Prize in their field (see [www.DGKL.de](http://www.DGKL.de)).

The Biochemical Analysis Prize of 50.000 €, sponsored by Sarstedt AG & Co., will be awarded during the 10th Congress of the German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine in Dresden, Germany October 23.-26. 2013.

Applications and /or nominations for the prize 2013 should include a short curriculum vitae, a maximal two page description of the work meriting this particular recognition, a list of publications, a short list of five key publications, and a complete copy of one key paper. These documents should be submitted electronically as pdf files before

July 15th, 2013 to:

### Geschäftsstelle der DGKL

Vanessa Dietrich

Friesdorfer Str. 153

53175 Bonn

e-Mail: [geschaeftsstelle@dgkl.de](mailto:geschaeftsstelle@dgkl.de)

## Dr. Hanns-Georg Klein übernimmt Vorsitz der AG Genomics

Das Präsidium der DGKL hat DR. HANNS-GEORG KLEIN offiziell für zwei Jahre zum Vorsitzenden der AG Genomics bestellt. Er folgt darauf auf PROFESSOR DR. PAUL CULLEN, der die AG viele Jahre erfolgreich geleitet hat. In der Begründung betonte Vizepräsident Professor DR. MICHAEL NEUMAIER die langjährige Mitarbeit und das außerordentliche Engagement Kleins für diese DGKL-Arbeitsgruppe. Zudem verfüge DR. KLEIN über eine ausgeprägte Sachkenntnis in der Diagnostik, andererseits könne er aber auch wesentlich zur Fortentwicklung dieses molekulardiagnostischen Faches beitragen. PROFESSOR NEUMAIER

hob hervor, dass ein solcher Wechsel in der Leitung der Arbeitsgruppen auch immer die Chance einer Neuausrichtung bietet und auch die Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen noch einmal mit neuen Impulsen und Schwerpunkten ausgebaut werden kann. Wichtig sei außerdem die Einbindung dieser AG in die Arbeit der Sektion „Molekulare Diagnostik“, der DR. KLEIN ebenfalls angehört.

## Professor Siegfried Matern ist Ehrenmitglied der DGKL

Seit Oktober 2003 ist Professor DR. SIEGFRIED MATERN, ehemaliger Direktor der Medizinischen Klinik III im Universitätsklinikum Aachen, nunmehr Ehrenmitglied der DGKL. Der ehemalige Präsident der DGKL, PROFESSOR DR. DR. MICHAEL OELLERICH hatte ihm damals „in Würdigung seiner Verdienste um die Förderung der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin“ die Ehrenmitgliedschaft der Fachgesellschaft übertragen. Dies war auch stets im **Mitgliederverzeichnis** so vermerkt.

In diesem Jahr hat sich allerdings der Fehler teufel eingeschlichen und Professor Matern wird aus Versehen als ordentliches Mitglied geführt. Wir bitten diesen Fehler zu entschuldigen, selbstverständlich gehört Professor Matern auch weiterhin zu den zehn Ehrenmitgliedern der DGKL.

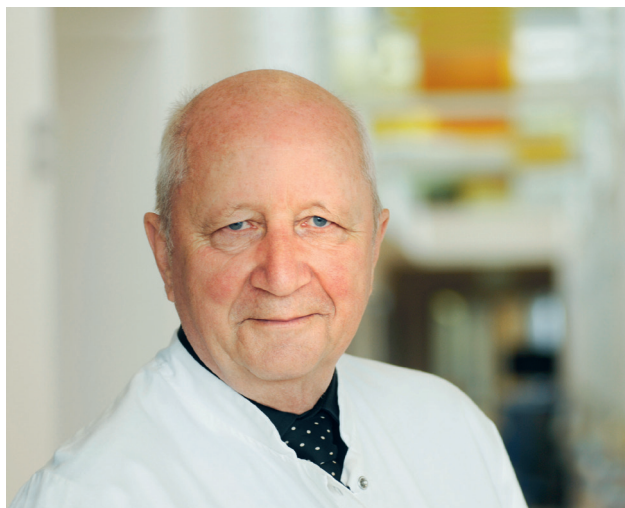
## Nachruf

Prof. Dr. mult. Hermann Wisser

\* 8. April 1933 † 27.11. 2012

Am 27. November 2012 verstarb PROFESSOR HERMANN WISSER nach kurzer schwerer Krankheit im Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart, wo er Jahrzehnte lang gewirkt hatte. Mit ihm verliert die deutsche Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin eine ihrer herausragenden Persönlichkeiten.

HERMANN WISSER wurde am 8. April 1933 in Gelsenkirchen, im Herzen des Ruhrgebietes geboren. Seine Volksschul- und Oberschulzeit verbrachte er in Bollendorf im Kreis Bitburg in der Eifel bzw. in Echternach. 1954 legte er am humanistischen Friedrich-Wilhelm-Gymnasium in Trier sein Abitur ab und begann unmittelbar danach mit dem Studium der Humanmedizin an der Universität Marburg, von wo aus er während des klinischen Abschnitts 1957 nach Göttingen wechselte. Im Jahre 1957 wurde er auch in die Studienstiftung des Deutschen Volkes aufgenommen. Bereits 1959 promovierte er zum Dr. med. mit der Arbeit „Vergleichende Untersuchung verschiedener Methoden zur Bestimmung des Bikarbonatgehalts im Plasma“. Diese durch die Göttinger Medizinische Fakultät mit einem Wissenschaftspreis ausgezeichnete Arbeit belegt bereits seine ausgeprägte Neigung für die biomedizinische Analytik. Ab 1960 begann er seine Medizinalassistentenzeit in Göttingen und studierte parallel mit Unterstützung durch



Prof. Dr. mult. Hermann Wisser (†)

die Studienstiftung an der Universität Mainz Chemie. Nach und nach orientierte er seinen Lebensmittelpunkt in Richtung Südwesten, um naturwissenschaftliches Studium und Abschluss der Mediziner Ausbildung unter einen Hut zu bekommen. So wechselten die Stationen als Medizinalassistent nach Rüsselsheim und Wolfsburg, bevor er 1964 die ärztliche Approbation erhielt. 1966 schloss er sein Chemiestudium mit einer mit „sehr gut“ bewerteten Diplomarbeit als Diplom-Chemiker ab. Seine Promotionsarbeit zum Dr. rer. nat. von 1967 trägt den Titel „Zur Analytik der Guanidin-Verbindungen menschlichen Serums“, die ebenfalls mit der Note „sehr gut“ bewertet wurde.

Ab Mitte 1967 war HERR WISSER dann am MPI für Psychiatrie in München unter PROFESSOR DANKWART STAMM tätig, wo er 1969 zum Oberassistenten ernannt wurde. Im selben Jahr heiratete er auch die Apothekerin HELLA PAULUS. Während dieser Zeit entstanden zusammen mit dem langjährigen guten Freund DR. ERNST KNOLL erste wichtige Arbeiten zur Analytik und insbesondere zur Präanalytik von endokrinologischen Messgrößen. Insbesondere interessierten ihn in diesen Zusammenhängen die Katecholamine und ihre Metabolite sowie die in der Endokrinologie funktionell so wichtigen zirkadianen Rhythmen.

Im Jahre 1970 erhielt HERR WISSER die Anerkennung als Klinischer Chemiker durch die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie. 1971 wechselte er zu PROFESSOR JOHANNES BÜTTNER ans Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der medizinischen Hochschule Hannover, wo er im Dezember 1971 habilitierte und ebenfalls eine Oberassistentenstelle innehatte. In diesen Positionen festigte sich auch die letztlich endgültige Hinwendung zu wichtigen wissenschaftlichen Fragen der Qualitätssicherung in Analytik und Präanalytik, die ihn sein gesamtes Berufsleben begleiten sollte.

Sein eigener Weg in der Klinischen Chemie begann mit der Ernennung zum Chefarzt der Abteilung für Klinische Chemie/Laboratoriumsmedizin am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart, wo er ab 1972 bis zum Erreichen der Altersgrenze 1998 ununterbrochen

tätig sein sollte, in einer kurzen Periode sogar noch ein weiteres Mal, viele Jahre später. Sein Engagement für das Fach ist als parallele Aktivität immer auch vor den Hintergrund der initial hohen Belastung beim Aufbau seiner neuen Abteilung, der Etablierung seiner forscherschen Aktivitäten sowie der Heranbildung junger Talente zu sehen. Ab 1978 war er Außerplanmäßiger Professor an der MHH. 1981 vollzog er seine Umhabilitation an die Universität Stuttgart. Das Umfeld seiner geschätzten Kollegen, Mitarbeiter und Freunde am Robert-Bosch-Krankenhaus und in der Bosch-Stiftung ermöglichte ihm eine nachhaltige Verfolgung seiner wissenschaftlichen Neigungen, und aus dieser Zeit stammen u. a. seine Arbeiten zur Analytik mit trägergebundenen Reagenzien („Trockenchemie“) in der Labormedizin oder seine wegweisenden Beiträge zur Präanalytik, die er zusammen mit PROFESSOR WALTER GUDER aus München erarbeitete und die heute noch ungebrochene, ja wieder zunehmende Bedeutung besitzen bzw. gewinnen. Katecholamine und adrenerge Rezeptoren standen indes weiterhin im Fokus seines wissenschaftlichen Interesses. Die zusammen mit seinem Schüler und langjährigen Mitarbeiter DR. DIETER RATGE über viele Jahre erfolgreich fortgesetzten wissenschaftlichen Arbeiten, aus denen zahlreiche Publikationen entstanden, bescherten ihm 1984 den Ruf auf die C4-Professur für Klinische Chemie an der medizinischen Fakultät der Universität Bonn, den er jedoch ablehnte.

Stets war HERR WISSER seinem Fach und seiner Fachgesellschaft verpflichtet und engagierte sich in unterschiedlichen Ehrenämtern für deren Stärkung und Weiterentwicklung. Zwischen 1979 und 1990 war er als ein von der Bundesärztekammer bestellter Ringversuchsleiter für die DKGC tätig, eine Funktion, die seiner wissenschaftlichen Neigung natürlich entgegenkam. Von 1980 und 1984 fungierte er als Vizepräsident und von 1988 bis 1992 war er in zwei aufeinander folgenden Amtsperioden Präsident der DGKC. Daneben übernahm er von 1989 bis 1991 noch die Präsidentschaft des FESCC (Forum of the European Societies of Clinical Chemistry), einer der beiden Vorläufergesellschaften der heutigen EFLM. In diese Zeiten fielen der Fall des eisernen Vorhangs und die deutsche Wiedervereinigung, zwei Ereignisse, welche HERMANN WISSER stark bewegten. Er nutzte diese Ereignisse, um sich für die Zusammenführung der Fachgesellschaften stark zu machen und seine schon länger bestehenden Kontakte mit Kollegen und den Schwestergesellschaften in den osteuropäischen Ländern zu vertiefen.

HERMANN WISSER war ein hochangesehenes Mitglied der europäischen Laboratoriumsmedizin. Seine Verdienste erfuhren Anerkennung durch eine Vielzahl von Ernennungen zum korrespondierenden Mitglied sowie zum Ehrenmitglied in verschiedenen europäischen Schwesterfachgesellschaften wie der österreichischen sowie der schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie, der

Société Luxembourgeoise de Biologie Clinique, der ungarischen sowie auch der tschechischen Gesellschaft für Klinische Chemie. Im Jahre 2002 erhielt er die Ehrendoktorwürde der ehrwürdigen ungarischen Universität Pecs. Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie ehrte ihn mit ihrer höchsten Auszeichnung, der Johann Josef Scherer Medaille im Jahre 2003.

Am 30. April 1998 trat HERMANN WISSER in Stuttgart in den Ruhestand. Es ist bezeichnend für seine ungeheure Energie, dass er bereits vier Wochen später, am 1. Juni, die kommissarische Leitung eines der traditionsreichsten deutschen Institute, des Instituts für Klinische Chemie an der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg übernahm. Er handelte dort nicht einfach als braver Sachwalter und Verweser der Dienstgeschäfte, sondern begann sofort mit Umgestaltung und Verbesserungen, die sich auch über Besitzstandsgrenzen hinwegsetzten. Mit voller Unterstützung durch die Geschäftsführung legte HERR WISSER die Grundsteine für eine strategische Neuausrichtung der Klinischen Chemie in Mannheim. Seine dortigen erfolgreichen Aktivitäten und sein dadurch rasch erworbenes hohes Ansehen waren dafür mitverantwortlich, dass sich die Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg unter Führung des damaligen DEKAN PROF. KLAUS VAN ACKERN entschloss, die Klinische Chemie durch Einrichtung eines C4-Lehrstuhls im Fächerkanon des Universitätsklinikums Mannheim aufzuwerten. HERRN

WISSER gelang damit, was seit langem von den vorangegangenen Direktoren des Instituts versucht worden war. Am 20. Juni 2002 endete das Kommissariat von HERMANN WISSER in Mannheim, und er verließ diese Stätte seines Wirkens, versehen mit dem tiefen Dank für seinen Dienst, der ihn, an die 70 Jahre alt, für 4 Jahre täglich von seinem Wohnort bei Stuttgart nach Mannheim geführt hatte. Er blieb dem Mannheimer Institut auch danach noch treu verbunden.

Auch nach seinem Ausscheiden war HERR WISSER in der deutschen Labormedizin weiter präsent. Er besuchte die Jahrestagungen, bereicherte mit brillanten Diskussionsbeiträgen die Mitgliederversammlungen oder nahm an Klausurtagungen der Nachwuchsgeneration, dem Staudinger-Symposium in Kloster Banz teil – so zuletzt noch im Frühjahr 2012. Als im Herbst 2010 sein Nachfolger im Robert-Bosch-Krankenhaus einem Ruf auf einen Lehrstuhl für Klinische Chemie folgte, ließ HERMANN WISSER sich nicht lange bitten und kehrte noch einmal für einige Monate als kommissarischer Chefarzt an „sein“ altes Stuttgarter Institut zurück, wo er mit nicht minder großem Elan als in Mannheim bis zum Dienstantritt des derzeitigen Stelleninhabers gestaltend tätig war.

HERMANN WISSER hat viele junge Kolleginnen und Kollegen wissenschaftlich begeistert und ihre Lebenswege geprägt. Seine Schüler machten erfolgreich ihre Wege in Medizin oder Diagnostica-Industrie und genießen als erfolgreiche Vertreter unseres Faches

national und international hohes Ansehen. Er konnte junge Menschen auch deshalb begeistern, weil er ihnen ein Gefühl von persönlicher Wertschätzung gab, welches sie motivierte, ihm nachzueifern. Viele seiner ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter haben bis zuletzt Kontakt zu ihm gehalten, viele waren ihm auch Jahre, nachdem sich ihre beruflichen Wege getrennt hatten, noch privat freundschaftlich mit ihm verbunden. HERMANN WISSER war ein Netzwerker im positivsten Sinne des Wortes. Diese Fähigkeit war bei ihm eine natürliche Eigenschaft und Ausdruck seiner enormen persönlichen Autorität; er brauchte nicht aktiv danach zu suchen. Seine ausgezeichnete persönliche Integrität machte ihn zu einem verlässlichen Partner innerhalb und außerhalb unseres Faches, welches ihm viel zu verdanken hat.

Als Mensch war er stets ein großes Vorbild für seine Kolleginnen und Kollegen und wird es auch für zukünftige Generationen von Klinischen Chemikern und Laborärzten bleiben. Die DGKL betrauert seinen Tod als einen schweren Verlust und empfindet großes Bedauern und Beileid für seine Hinterbliebenen. Wir werden ihn in guter und dankbarer Erinnerung behalten und nicht vergessen.

VERFASSER:

---

UNIV.-PROF. DR. MED. MICHAEL NEUMAIER  
(Vizepräsident DGKL /Präsidium)

PROF. DR. MED. DR. RER. NAT. KLAUS P. KOHSE  
(Schriftführer DGKL /Präsidium)



*In guten Händen.*



Das Ortenau Klinikum verfügt über 1.800 Planbetten an neun Klinikstandorten und versorgt mit rund 5.000 Mitarbeitern jährlich 75.000 Patienten stationär. Zudem bieten wir für 350 Bewohner ein Zuhause in unserem Pflege- und Betreuungsheim. Träger ist der Ortenaukreis.

### Gestalten Sie Ihre berufliche Zukunft mit uns.

Das **Ortenau Klinikum Offenburg-Gengenbach** ist eine Klinik der Zentralversorgung mit 742 Planbetten in 20 Fachkliniken. Zum 1. Juli 2013 haben wir folgende Stelle im Ortenau Klinikum zu besetzen:

## Facharzt w/m für Laboratoriumsmedizin als Oberarzt

**An den neun Klinikstandorten** werden sechs Labore vorgehalten. Dem Ortenau Klinikum gehören auch mehrere Medizinische Versorgungszentren an. Hauptdienstszitz wäre das Zentrallabor am Ortenau Klinikum Offenburg. Die Laborabteilung verfügt über ein weites Spektrum der Labormedizin (Klinische Chemie, Hämatologie, Hämostaseologie, Immunologie, Toxikologie, Mikrobiologie und ein Blutdepot).

**Wir wünschen uns** eine fachlich qualifizierte Persönlichkeit mit langjähriger klinischer Erfahrung, die in der Lage sein sollte, den Chefarzt zu vertreten und das parallel betriebene Labor des MVZ mitzubetreuen. Das vorhandene Spektrum sollte erweitert und standortübergreifend optimiert werden.

**Für weitere Auskünfte steht Ihnen der Chefarzt Herr Dr. M. Elgas, Tel. 0781 472-8497, gerne zur Verfügung.**

Wir bieten Ihnen in der genannten Position ein vielseitiges und anspruchsvolles Behandlungs- und Aufgabenspektrum in einem modernen Gesundheitsunternehmen mit einem familienfreundlichen Arbeitsplatz mit Kindertagesstätte auf dem Klinikgelände.

Eine kontinuierliche Personalentwicklung, mit der wir Ihre berufliche Entwicklung begleiten, ist ebenso in unseren Führungsleitlinien verankert wie eine betriebliche Gesundheitsvorsorge.

Die Ortenau, der flächengrößte Landkreis Baden-Württembergs, liegt im Städtedreieck Straßburg/Freiburg/Baden-Baden und befindet sich inmitten einer reizvollen Landschaft mit mildem Klima, dem Naturpark Schwarzwald Mitte. Für Mountain-Biker gilt dieses Gebiet als Paradies.

**Haben wir Ihr Interesse geweckt?** Dann freuen wir uns auf Ihre aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen, die Sie bitte **bis 3 Wochen nach Erscheinen dieser Anzeige** richten an:

**Ortenau Klinikum Offenburg-Gengenbach**  
Personalabteilung  
Postfach 2440 · 77654 Offenburg  
personalabteilung@og.ortenau-klinikum.de  
www.Karriere-Ortenau-Klinikum.de

**Medizinisches Labor Bremen****Laboratoriumsmedizin,  
Mikrobiologie und  
Infektionsepidemiologie,  
Biochemie;  
Umweltmedizin**

Das Medizinische Labor Bremen besteht seit mehr als 50 Jahren und gehört zu den renommiertesten Laborpraxen in Deutschland. Wir führen Untersuchungen in allen Gebieten der Laboratoriumsmedizin, Medizinischen Mikrobiologie, Biochemie und Umweltmedizin für Ärzte, Kliniken, Institute, Industriepartner und andere Laboratorien in der Bundesrepublik und im angrenzenden Ausland durch und sind nach DIN EN ISO 15189 und 17025 akkreditiert. Für die Bearbeitung unseres sehr anspruchsvollen Untersuchungsspektrums sorgt ein innovationsfreudiges Team von derzeit sieben Fachärzten und etwa 250 Mitarbeitern, darunter sechs Naturwissenschaftlern.

Innerhalb des Labors bildet die Abteilung HPLC/LCMS einen besonderen Schwerpunkt. Als Nachfolger des aus Altersgründen ausscheidenden Stelleninhabers suchen wir zum 01.07.2013 oder später einen

## **Promovierten Chemiker (m/w) als Leiter der Abteilung HPLC/LCMS**

Die Abteilung umfasst derzeit 17 Mitarbeiter und betreut unter anderem 6 Massenspektrometer. Analytisch stehen das Therapeutische Drug Monitoring, Stoffwechsel, Schadstoffe, Vitamine und Hormone im Vordergrund des Interesses.

Wir wünschen uns einen Leitenden Mitarbeiter mit fundierter Erfahrung in chromatographischen und massenspektrometrischen Methoden – vorzugsweise im biomedizinischen Bereich – einschließlich Methodenentwicklung und -validierung. Verständnis für ökonomische Aspekte und Qualitätsgesichtspunkte setzen wir ebenso voraus wie Innovationskraft, hohe soziale Kompetenz, Integrations- und Motivationsfähigkeit. Idealerweise verfügen Sie zusätzlich über Erfahrungen oder eine Qualifikation im Bereich der Forensischen Toxikologie. Mittelfristig ist eine Weiterentwicklung der Analytik auf GLP-Standard vorgesehen, so dass Erfahrungen in diesem Bereich bzw. in der Industrie von Vorteil sind.

Wir bieten Ihnen die Möglichkeit, wissenschaftlich zu publizieren und in Fachgremien mitzuarbeiten. Eine intensive Einarbeitung, kontinuierliche Fortbildung und die Unterstützung durch die Ärztliche Leitung und den QMB sind selbstverständlich.

Für Vorabinformationen steht Ihnen Herr Prof. Dr. Kühn-Velten unter der Rufnummer (0421) 2072107 oder per E-Mail [Nikolaus.Kuehn-Velten@mlhb.de](mailto:Nikolaus.Kuehn-Velten@mlhb.de) zur Verfügung. Vertraulichkeitsvermerke werden strikt beachtet.

Ihre aussagekräftige Bewerbung mit Gehaltsvorstellung richten Sie bitte an:

**Medizinisches Labor Bremen**

z. Hd. Herrn Prof. Dr. W. N. Kühn-Velten • Haferwende 12 • 28357 Bremen • [www.mlhb.de](http://www.mlhb.de)