

## 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
Weiteres Präsidiumsmitglied	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](mailto: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

3. Berliner Strategietreffen der DGKL: Ergebnisse und Ausblick 65  
 Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Thiery, Leipzig

## AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

- Gesucht - gefunden: unser neuer Druck- und Mediendienstleister 68
- DGKL Jahrestagung 2013: „Labormedizin und Klinische Chemie -  
 ein interdisziplinärer Partner in Klinik und Forschung“ 70

## AUS DEM REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

- Relaunch der RfB-Webseite 73  
 Johannes Leidheiser, Bonn

## AUS DER GESELLSCHAFT

- Neue Arbeitsgemeinschaft in der DGKL zum Thema Akkreditierung gegründet 75  
 Prof. Dr. med. Eberhard Wieland, Stuttgart

### Sektionsbericht

- Jahresbericht der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik 2012 76  
 Dr. med. Martin Bidlingmaier, München

### Sektionsbericht

- Jahresbericht 2012 der Sektion Immundiagnostik 78  
 PD Dr. med. Karsten Conrad, Dresden

### AG-Bericht

- Bericht der AG Labormanagement 81  
 PD Dr. med. Matthias Orth, Stuttgart

### Forschungsbericht

- Entwicklung und Prüfung eines LC-ESI/MS/TOF-Verfahrens für 84  
 die toxikologische Analytik im Akutkrankenhaus  
 Dr. rer. nat. Jürgen Hallbach, München

### Forschungsbericht

- Entwicklung eines Verfahrens zur Anreicherung mutierter DNA aus Fäzes 91  
 im Rahmen der Entwicklung eines nicht-invasiven Test zur Früherkennung  
 von Dickdarmkrebs  
 Dr. rer. nat. Bettina Scholtka, Nuthetal

VERANSTALTUNGEN

Bericht 3. Hildesheimer Gesundheitsmesse 2013 Prof. Dr. rer. nat. Dr. biol. hum. Norbert Gässler, Hildesheim	98
Bericht 3. Diagnostik Update in Mannheim im März 2013 Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein, Zürich	100
Bericht 13. Bundeskongress Pathologie Berlin „Qualität definieren - Vertrauen gewinnen“ Bundesverband Deutscher Pathologen e.V., Berlin	114
Bericht 50 Jahre Labormedizin am Klinikum Stuttgart - Eine Erfolgsgeschichte an einem kommunalen Großkrankenhaus Prof. Dr. med. Eberhard Wieland, Stuttgart	117
Kongressankündigung der DGKL-Sektion Immundiagnostik 11th Dresden Symposium on Autoantibodies „Infection, Tumors and Autoimmunity“	123
11. Anwendertreffen LC-MS/MS in der Labormedizin am 25./26. November 2013 in Kloster Banz bei Bad Staffelstein	126
13. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien (AAL)	127
Veranstaltungskalender	128

PREISE

Ausschreibung Preis Biochemische Analytik 2013	129
--	-----

PERSONALIA

Professor Dr. Martin Fiedler übernimmt Vorsitz der AG Proteomics	130
DGKL trauert um Unternehmer Walter Sarstedt	130
Nachruf Dr. Michael Krause	131
Neue Mitglieder, Verschollene Mitglieder, Verstorbene Mitglieder	133
Stellenausschreibungen	135

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,
SCHRIFTFLEITUNG UND REDAKTION	Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Friedrichstr. 41, 01067 Dresden, Tel: +49 (0351) 480-3900, e-Mail: demant-th@khdf.de
LAYOUT UND SATZ 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

### 3. Berliner Strategietreffen der DGKL: Ergebnisse und Ausblick

Das 2011 neu gewählte Präsidium der DGKL ist vor eineinhalb Jahren mit dem Vorhaben an den Start gegangen, neue Impulse für die Fachgesellschaft zu setzen und mit konkreten Strategien, die Klinische Chemie und die Laboratoriumsmedizin mit zukunftsorientierten Aktivitäten nach vorne zu bringen. Bei zwei Strategietreffen wurde im Jahr 2012 über die vorrangigen Themen diskutiert, wie die Zukunft des Faches aussehen könnte und müsste und wie es gelingen kann, wissenschaftlichen Nachwuchs für die Arbeit im Labor zu begeistern.

Im Februar stand nun das „3. Berliner Strategietreffen zur Wissenschaftsentwicklung und Nachwuchsförderung der DGKL“ an und neben der Diskussion über die weitere strategische Entwicklung wurden den 28

Teilnehmern, zusammengesetzt aus etablierten labormedizinischen Fachvertretern und jungen Akademikern, Ergebnisse aus den vorangegangenen Treffen präsentiert, die in konkrete Maßnahmen umgesetzt werden konnten.

Besonders im Vordergrund stand das Thema, den Nachwuchs bereits unter den Studierenden für die Klinische Chemie und die Laboratoriumsmedizin zu gewinnen. Allerdings sind gegenwärtig nur wenige Studenten, es sei denn sie haben sich bereits für das Labor entschieden, dazu bereit, ein ganzes Tertial ihres Praktischen Jahres im Labor zu verbringen. Aus diesem Grund wurde der Vorschlag der Teilung des Tertials diskutiert. Am Institut von Professor Berend Isermann in Magdeburg wurde für das PJ in der



Labormedizin ein Logbuch entworfen, das als fachübergreifendes Muster-Logbuch den Instituten über die DGKL-Geschäftsstelle zur Verfügung gestellt werden kann. Das Präsidium hat sich an den Medizinischen Fakultätentag gewandt, um mit Hilfe dieses Muster-Logbuchs eine Standardisierung für alle Fakultäten zu erreichen.

Um auch weiterhin als wissenschaftliches Fach wahrgenommen zu werden, ist die Zahl der bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingehenden Anträge von großer, zukunftsweisender Bedeutung für unser Fach. Hier bietet die DFG den Fachgesellschaften das Instrument einer DFG-Nachwuchsakademie an, die nach eingehender Diskussion auf dem Strategietreffen von der DGKL nun auf den Weg gebracht wird. Ziel dieser – von der DFG mitfinanzierten Nachwuchsakademie – ist es, qualifizierten Nachwuchs entsprechend zu fördern und gleichzeitig langfristig und nachhaltig, die Zahl der bei der DFG eingereichten Anträge aus dem Bereich der Klinischen Chemie zu erhöhen. Die DGKL-Geschäftsstelle hat einen straffen Zeitplan erstellt, der es möglich macht, ab Frühjahr 2014 bis zu 20 Kandidaten an einer Nachwuchsakademie teilnehmen zu lassen, aus der dann maximal zehn Projekte à 50.000 Euro pro Jahr hervorgehen, die seitens der DFG für maximal zwei Jahre gefördert werden. Spätestens bei der Jahrestagung wird im Rahmen des DFG-Symposiums der genaue

Zeitplan für die potentiellen Teilnehmer der Nachwuchsakademie präsentiert.

Eine umfassende Präsentation wurde von den beiden Nachwuchswissenschaftlern Dr. Tanja Parthaune (Leipzig) und Dr. Christian Schaaf (München) vorgelegt, in der die Weiterbildung in der Klinischen Chemie und der Laboratoriumsmedizin mit anderen europäischen Ländern verglichen wurde. Zudem wurden von ihnen anhand von Karten und Tabellen die wissenschaftlichen Schwerpunkte der medizinischen Fakultäten in Deutschland herausgearbeitet. Diese ausführliche Übersicht über die Schwerpunktthemen der Medizin in Deutschland wird als Ausdruck oder per USB-Stick auf Nachfrage gern seitens der DGKL-Geschäftsstelle zur Verfügung gestellt.

Um den Austausch mit Vertretern der Industrie nicht nur auf die Gespräche am Rand der Jahrestagung oder bei Begegnungen auf anderen Veranstaltungen zu reduzieren, wird in Zusammenarbeit mit dem VDPGH im ersten Quartal 2014 ein Treffen „DGKL meets VDPGH“ veranstaltet. Unter mehreren Leitthemen wie zum Beispiel „Wahrnehmung und Stellenwert der Labormedizin im Krankenhaus und in der Bevölkerung“, „Bedeutung von Präanalytik, Analytik und Postanalytik im klinischen Alltag“ oder der aktuelle Stand des „Biobanking“ wird an dieser Stelle die gemeinsame Schnittmenge definiert, aus der weitere gemeinsame Aktivitäten hervorgehen sollen.

Zum Thema Biobanking wurde im Rahmen des 3. Strategietreffens auch ein Positionspapier der AG Biobanken präsentiert, in dem die wachsende Bedeutung dieses Themas hervorgehoben wurde und in dem die Forderung nach einem nationalen Biobankenregister und der Errichtung von externen Qualitätskontrollprogrammen erhoben wurde. Um an dieser Stelle eine einheitliche Argumentationsgrundlage zu erhalten, wurde die AG Biobanken darum gebeten, einen Forderungskatalog zu entwerfen, der die seitens der DGKL gesehenen Notwendigkeiten umfasst.

Im Rahmen der Hochschullehrerkonferenz im November 2012 war der Begriff der „Systemdiagnostik“ als ein übergeordnetes Thema der Labormedizin definiert worden, das dadurch natürlich auch in dem Berliner Strategietreffen auf die Agenda gesetzt wurde. Zur weiteren strategischen Ausrichtung des Begriffs wurde in zwei Workshops über die Begrifflichkeit und die Inhalte von Systemdiagnostik diskutiert und welchen Mehrwert die Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin haben, wenn eine Verbundforschungsinitiative unter dem Begriff Systemdiagnostik ins Leben gerufen wird. Mit einer weitergehenden Analyse einer solchen Verbundforschungsinitiative wurde die Sektion „Molekulare Diagnostik“ betraut.

Die Diskussion und die Ergebnisse der Berliner Strategietreffen zur Wissenschaftsentwicklung und Nachwuchsförderung der DGKL haben gezeigt, dass sie ein wichtiges Instrument zum übergeordneten Austausch innerhalb der Fachgesellschaft darstellen. Im Jahr 2013 wird es noch ein weiteres Strategietreffen geben, die ausführlichen Protokolle und Ergebnisse aller vier Treffen werden dann als Sonderheft der Klinischen Chemie Mitteilungen veröffentlicht.

VERFASSER:

---

UNIV.-PROF. DR. JOACHIM THIERY  
Präsident DGKL

Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Institut für Laboratoriumsmedizin,  
Klin. Chemie u. Molekulare Diagnostik  
Liebigstraße 27  
04103 Leipzig

## Gesucht – gefunden: unser neuer Druck- und Mediendienstleister

Für eine auf intensive Kommunikation ausgerichtete Institution wie die DGKL ist die kontinuierliche Zusammenarbeit mit einem guten Druck- und Mediendienstleister ein durchaus erfolgskritischer Faktor. Viele Druckprojekte müssen sozusagen aus dem Stand realisiert werden – aber ohne, dass man ihnen diese Eile ansieht, und ohne den Etat zusätzlich zu belasten. Das geht auf die Dauer nur, wenn beide Seiten gut aufeinander eingespielt sind: Auftraggeber und Druckerei.

Mit der Brandt GmbH Druck + Medien hat die DGKL einen entsprechenden Partner gefunden. Dieser 1947 gegründete Familienbetrieb ist heute ein moderner, „vollstufiger“ Druck- und Medienbetrieb – das heißt, er bietet das komplette Leistungsspektrum vom Datenhandling über den Druck und die Weiterverarbeitung bis hin zum Versand aus einer Hand an.

Das zwölfköpfige Team von erfahrenen und engagierten Fachleuten arbeitet in der Bonner Rathausgasse 13. Der Standort im Zentrum Bonns ist mit Bedacht gewählt, wie die Geschäftsführerin URSULA BRANDT-BARDOT erklärt: „Wir haben uns als oberste Maxime die Kundennähe auf die Fahnen geschrieben. Damit meinen wir die konsequente Orientierung an den Wünschen und Bedürfnissen unserer Kunden – aber auch Nähe im wörtlichen Sinne. Wir arbeiten für viele Unternehmen und Institutionen, die in der Nachbarschaft ansässig sind.“

So verschieden wie die Auftraggeber der Druckerei Brandt, so unterschiedlich sind die Druckerzeugnisse, die den Betrieb tagtäglich verlassen. Doch unabhängig von Art und Umfang des Auftrags hat man immer ein offenes Ohr für die Fragen und Wünsche des Kunden – und steuert im Beratungsgespräch häufig wertvolle Ideen bei. Das betrifft nicht nur die



zahllosen Möglichkeiten der Veredelung und Weiterverarbeitung, sondern auch konzeptionelle und gestalterische Fragen. Auf Wunsch zieht die Druckerei Brandt hierfür profilierte externe Experten hinzu.

Dass aus guten Ideen ebenso gute Ergebnisse werden, sichert die Zertifizierung nach dem Prozess Standard Offsetdruck (PSO) – die Druckerei Brandt erhielt sie kürzlich zum dritten Mal. Dieser Standard sorgt unter anderem dafür, dass auch bei Neuauflagen oder bei unterschiedlichen Druckerzeugnissen keine Farbabweichungen auftreten.

Neben der konstant hohen Qualität, dem umfassenden Service und der absoluten Termintreue ist die konsequent ökologische Ausrichtung der Druckerei Brandt ein weiterer guter Grund für die DGKL, mit ihr zusammenzuarbeiten. Sie setzt eine Reihe von

Verfahren ein, um die Umwelt ebenso vor schädlichen Einflüssen zu bewahren wie die eigenen Mitarbeiter.

So erfolgt die Bebilderung der Offsetdruckplatten föhlig chemiefrei und es wird ohne den Einsatz von Alkohol mit mineralölfreien Farben gedruckt.

Dass überwiegend FSC- und PEFC-zertifizierte Papiere eingesetzt werden, ist da fast schon eine Selbstverständlichkeit. Und last but not least nimmt Brandt am Klimaschutzmodell der Druckindustrie teil. Für die Kunden entsteht dadurch die Möglichkeit zur Kompensation der durch seinen Druckauftrag verursachten CO<sub>2</sub>-Emissionen.

Das Team der Brandt GmbH Duck und Medien anlässlich des 65-jährigen Firmenjubiläums im April 2012



## DGKL Jahrestagung 2013: „Labormedizin und Klinische Chemie – ein interdisziplinärer Partner in Klinik und Forschung“

Die 10. DGKL-Jahrestagung findet vom 23. bis 26. Oktober im Internationalen Congress Center Dresden statt. Alles, was Sie über das wichtigste Branchentreffen des Jahres wissen müssen, finden Sie hier:

### ONLINE-ANMELDUNG AUF WWW.DGKL.2013.DE

[www.dgkl2013.de](http://www.dgkl2013.de) - auf diesem Weg gelangt man zur DGKL-Jahrestagung. Unter dem Stichwort „Teilnehmerregistrierung“ kann man sich dort online zur Jahrestagung anmelden. Bis zum 15. September gibt es für die Teilnehmergebühr noch einen Frühbucher-Rabatt. Eine Übersicht über die Kongresstickets, die Tageskarten und die Kosten für die Praktischen Kurse steht ebenfalls auf der Website der Jahrestagung ebenso wie ein Link zur Hotelbuchung. Für die An- und Abreise nach Dresden bietet die Deutsche Bahn zudem wieder Sonderkonditionen an.

### VORPROGRAMM LIEFERT ÜBERBLICK

Eine perfekte Übersicht über das vielfältige wissenschaftliche Programm der DGKL-Jahrestagung liefert ebenfalls die Homepage [www.dgkl2013.de](http://www.dgkl2013.de). In dem dort online gestellten Vorprogramm findet man einen Überblick über die einzelnen Tagungsschwerpunkte sowie den hierzu stattfindenden Vorträgen und Symposien wie auch eine Auflistung der

Praktischen Kurse. Die Symposien spannen einen Bogen von aktuellen Forschungsthemen zur interdisziplinären Diagnostik. Ein zentraler Themenkomplex erstreckt sich von der vaskulären Inflammation über kardio-vaskuläre, metabolische, immunologische und hämostaseologische Fragestellungen. Die noch jungen Disziplinen der Diagnostik wie Metabolomics und Lipidomics sind ebenso wie die klassischen Fachgebiete Hämatologie, Porphyrie, Allergologie und Endokrinologie feste Bausteine des Programms. Zudem veranstalten zahlreiche Arbeitsgruppen und Sektionen der DGKL Workshops mit Gelegenheit zur Information und Diskussion. Dem wichtigen Bereich der Präanalytik widmet sich ein Symposium zu Ehren von Professor Walter Guder. Die Symposien zu den Themen Biobanking, POCT, Labormanagement und Qualitätssicherung widmen sich zentralen Aufgaben der Labororganisation und unterstreichen die Verantwortung des Fachgebietes in der medizinischen Patientenbetreuung. Beim Besuch der Praktischen Kurse am 26. Oktober bietet sich den Tagungsteilnehmern außerdem die Gelegenheit, Fragen aus der Praxis zu diagnostischen Strategien und Befundbewertungen in den Fachgebieten Hämostaseologie, gynäkologische Endokrinologie und Intensivmedizin mit erfahrenen Kollegen zu diskutieren.

## DFG-SYMPIOSIUM FÜR NACHWUCHSWISSENSCHAFTLER

Eines der Hauptanliegen der DGKL ist die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Dies spiegelt sich natürlich auch in dem Programm der Jahrestagung wider. So findet am Donnerstag, 24. Oktober, von 12 bis 13.30 Uhr das Symposium „DFG für junge Wissenschaftler“ statt, das von Dr. Astrid Golla, Referentin bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), und Professor Karl Lackner als Fachkollegiat, geleitet wird. Hierbei haben junge Wissenschaftler die Gelegenheit, wichtige Informationen für ihre Forschungstätigkeit zu erhalten. Zusätzlich haben die Nachwuchswissenschaftler bei der Jahrestagung verstärkt die Möglichkeit – neben der Präsentation ihrer Ergebnisse auf den Postersitzungen – ihre Daten als freie Beiträge direkt in den Symposien vorzutragen.

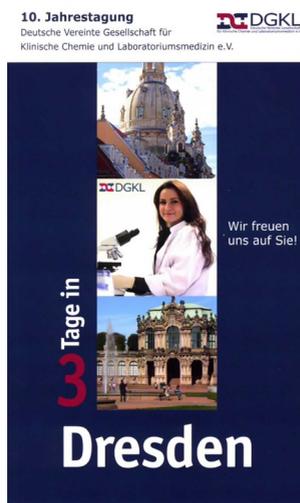
## VERLEIHUNG DES PREISES „BIOCHEMISCHE ANALYTIK“

Die Verleihung einer ganz besonderen wissenschaftlichen Auszeichnung findet in diesem Jahr im Rahmen eines Festaktes während der Eröffnungsfeierlichkeiten der 10. DGKL-Jahrestagung am Mittwoch, 23. Oktober, statt. Dann wird der höchstdotierte Preis der Fachgesellschaft, der Preis „Biochemische Analytik“, überreicht. Der mit 50.000 Euro dotierte und von der Unternehmensgruppe Sarstedt gestiftete Preis wird für

Fortschritte auf dem Gebiet der biochemischen und molekularen Analytik verliehen sowie für wesentliche, neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die auf dem Gebiet biologischer Wissenschaften, insbesondere der Klinischen Chemie und klinischen Biochemie, gewonnen wurden. Eine Auszeichnung von außergewöhnlichem Rang und internationaler Bedeutung – fünf der bisher 30 Preisträger erhielten später einen Nobelpreis.

## WILLKOMMEN IN DRESDEN!

„Labormedizin und Klinische Chemie – ein interdisziplinärer Partner in Klinik und Forschung“ unter diesem Motto veranstaltet die DGKL ihre Jahrestagung in Dresden. Wer sich online registriert hat, bekommt von der Geschäftsstelle den exklusiv für die DGKL produzierten Städteguide „3 Tage in Dresden“ zugeschickt. Auf 64 Seiten kann man darin schon einmal einen Blick auf die zahlreichen



Sehenswürdigkeiten der sächsischen Landeshauptstadt werfen. Denn neben dem vielfältigen wissenschaftlichen Programm des Branchentreffens bietet Dresden mit der Frauenkirche, dem Zwinger, dem Grünen Gewölbe und der Semperoper auch jede Menge touristische Attraktionen. Zu finden ist in dem kleinen Reiseführer natürlich auch Schloss Albrechtsberg, in dessen Räumlichkeiten am 25. Oktober ab 20 Uhr der Gesellschaftsabend in exklusiver Atmosphäre gefeiert wird.

#### MITGLIEDERVERSAMMLUNG MIT NEUWAHLEN

DGKL-Mitglieder sollten sich jetzt schon einen wichtigen Termin im Kalender notieren: Am Freitag, 25. Oktober, findet von 17.30 bis 18.30 Uhr satzungsgemäß die jährliche

Mitgliederversammlung bei der Jahrestagung in Dresden statt. Dort stehen neben dem Rechenschaftsbericht des Präsidenten und dem Bericht des Schatzmeisters unter anderem auch Neuwahlen von Präsidiumsmitgliedern an.



## 10. JAHRESTAGUNG

23. - 26. Oktober 2013  
Internationales Congress Center  
Dresden



**jetzt informieren unter:  
[www.dgkl2013.de](http://www.dgkl2013.de)**

## NEUE ARBEITSGEMEINSCHAFT IN DER DGKL ZUM THEMA AKKREDITIERUNG GEGRÜNDET

Im ersten Quartal dieses Jahres wurde eine neue Arbeitsgemeinschaft der DGKL zum Thema Akkreditierung unter der Leitung von Prof. Dr. Eberhard Wieland gegründet. Die AG hat die Aufgabe Fragestellungen und Stellungnahmen im Zusammenhang mit der Akkreditierung der medizinischen Laboratorien und deren dazugehörigen Normen in Bezug auf die Klinische Chemie und die Laboratoriumsmedizin vorzubereiten und mit dem DGKL Präsidium abzustimmen. Damit soll die Position und die Wahrnehmung der DGKL als wissenschaftliche Fachgesellschaft, deren Mitglieder den größten Teil der akkreditierten Laboratorien vertreten, im Bereich der Akkreditierung (DAkKS, Akkreditierungsbeirat, Fachbeiräte (3 + 5), AML, GLP, SK Medizinische Laboratorien) gestärkt werden.

Ein erstes konkretes Ziel für 2013 besteht darin, die Checkliste Klinische Chemie in Bezug auf die neue DIN ISO 15189 zu aktualisieren. Gegenwärtig besteht die AG aus sechs Personen (Prof. Dr. Eberhard Wieland, Dr. Gerhard Weidemann, Dr. Thomas Plecko, Dr. Christoph Weisbrich, PD Dr. Uta Ceglarek und Prof. Dr. Michael Schmidt).

Mitglieder mit Interesse an diesen Fragestellungen sind uns herzlich willkommen. Bei Interesse möchten wir Sie bitten direkt Kontakt mit Prof. Wieland oder der DGKL-Geschäftsstelle in Bonn aufzunehmen.

---

### VERFASSER:

PROF. DR. MED. EBERHARD WIELAND

Klinikum Stuttgart Katharinenhospital  
Zentralinstitut für Klinische Chemie und  
Laboratoriumsmedizin  
Kriegsbergstraße 60  
70174 Stuttgart  
E-Mail: e.wieland@klinikum-stuttgart.de

## Sektionsbericht

### Jahresbericht der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik 2012

Die wesentlichen Ziele der Sektion Endokrinologische Diagnostik im Jahre 2012 waren die Konsolidierung der Mitgliederbasis, die inhaltliche Arbeit in Bezug auf Weiterbildung und Diskussion von fachlichen und organisatorischen Problemen aus dem Mitgliederkreis sowie die Verbesserung der Zusammenarbeit mit endokrinologisch ausgerichteten Fachgesellschaften anderer Disziplinen. Diese Ziele wurden auf folgende Weise umgesetzt:

#### 1. MITGLIEDER/ORGANISATORISCHES

Die jährliche Mitgliederversammlung wurde am Donnerstag, den 26. April 2012, während eines Workshops der Sektion in Leipzig durchgeführt. Im Berichtszeitraum konnte die Sektion drei neue Mitglieder begrüßen (damit jetzt 32 Mitglieder). Zudem fand ein Treffen der Sektionsmitglieder im Rahmen der Jahrestagung der DGKL im Oktober in Mannheim statt. Dabei wurde u.a. beschlossen, dass der Sektionsworkshop 2013 zum Thema „endokrine Ursachen des Bluthochdrucks“ in München unter organisatorischer Leitung von Herrn BIDLINGMAIER durchgeführt werden soll.

Der Sektionsvorstand traf sich am 11. Dezember 2012 in Leipzig, um strategische Ziele für die zukünftige Sektionsarbeit

zu diskutieren. Dabei wurden unter anderem Möglichkeiten der Umsetzung von Vorschlägen zur verstärkten Nutzung des Internets für den Meinungs- und Informationsaustausch der Mitglieder und mögliche Themen zukünftiger Workshops diskutiert. Außerdem wurde darüber diskutiert, wie die Sektion die Organisation von Methodenvergleichen zwischen Laboren für Parameter ohne Ringversuchsangebot unterstützen kann.

#### 2. ARBEITSGRUPPEN/VERANSTALTUNGEN

Die Arbeitsgruppe „Dynamische Testverfahren“ organisierte am 27. April 2012 in Leipzig den jährlichen Workshop der Sektion, der diesmal thematisch unter dem Schwerpunkt laktotrope und gonadotrope Achse, Panhypopituitarismus und hypothalamische Störungen sowie Störungen der Neurohypophyse stand. Die lokale Organisation hatten DR. THORSTEN KLEMM (Leipzig) mit Unterstützung von PROF. DR. JÜRGEN KRATZSCH (Leipzig) übernommen. Bei der auch in diesem Jahr sehr gut besuchten Veranstaltung lag - wie schon bei den vorangegangenen Veranstaltungen erfolgreich praktiziert - die Interdisziplinarität der Diskussion im Fokus. Daher wurden die Themenblöcke unter Beteiligung von Referenten aus der Pädiatrie, der

Erwachsenenendokrinologie, der Neurochirurgie und aus dem endokrinologischen Labor gemeinsam gestaltet und diskutiert. Es wurde der Bogen von der Testauswahl über die Präanalytik bis zur Labormethodik und Qualitätskontrolle geschlagen. Eine zusammenfassende Publikation von Empfehlungen der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik zu den in den letzten 2 Jahren diskutierten dynamischen Testverfahren zur Hypophysenfunktion ist geplant.

Während der DGKL-Jahrestagung im Oktober 2012 organisierte die Sektion ein eigenes endokrinologisches Symposium unter Beteiligung nationaler und internationaler Referenten zum Thema „Sexualhormone - klinische und laborchemische Herausforderungen in der Diagnostik“, der sehr gut angenommen wurde.

### 3. ZUSAMMENARBEIT MIT ANDEREN FACHGESELLSCHAFTEN / BETEILIGUNG AN VERANSTALTUNGEN

Die Kontakte zur Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) sind sehr gut und werden als hilfreich empfunden. Die gute Zusammenarbeit spiegelt sich unter anderem auch in der Interdisziplinarität bei Referenten und Teilnehmern der Sektionsworkshops wider. Umgekehrt erhielten Mitglieder der Sektion auch Gelegenheit, bei Veranstaltungen der DGE zu sprechen. Außerdem wurden auch 2012 gemeinsame Veranstaltungen organisiert. So konnte die Sektion – vertreten durch Herrn PROF. KRATZSCH

- zur Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetes in Erlangen am 24. November 2012 ein Methodenkolloquium beitragen.

Am 01. und 02. Juni 2012 führte die Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik gemeinsam mit Vertretern der DGE und der Akademie für Fortbildung der DGE einen Expertenworkshop zur Qualitätssicherung in der endokrinologischen Diagnostik und Therapie in Hohenkammer bei München durch. Schwerpunkt waren Probleme und Möglichkeiten der Qualitätssicherung in der Diagnostik von Störungen der GH/IGF-I-Achse. Ein entsprechendes Positionspapier wurde verfasst und soll demnächst publiziert werden.

Auch 2012 war die Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik durch Herrn PROF. HENRI WALLASCHOFSKI erneut beim Diagnostik Update vertreten.

#### VERFASSER:

---

PROF. DR. RER. NAT. JÜRGEN KRATZSCH  
Universitätsklinikum Leipzig  
E-Mail: Kraj@medizin.uni-leipzig.de

DR. MED. MARTIN BIDLINGMAIER  
Klinikum der Universität München  
E-Mail: Martin.Bidlingmaier@med.uni-muenchen.de

PROF. DR. MED. HENRI WALLASCHOFSKI  
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Greifswald  
E-Mail: henri.wallaschofski@uni-greifswald.de

## Sektionsbericht

### Jahresbericht 2012 der Sektion Immundiagnostik

Nach Gründung der Sektion Immundiagnostik am 30. September 2010 mit dem Ziel der Etablierung eines Kompetenznetzwerkes für immunologische Diagnostik wurden Aktivitäten für die Bereiche Fortbildung/Kongresse/Publicationen (Leitung: DR. ROBERT LANGE, Bernau), Qualitätsmanagement/Standardisierung (Leitung: PROF. DR. ULRICH SACK, Leipzig; DR. THORSTEN KRIEGER, Hamburg) sowie Studien/Projekte/Biobanken (Leitung: DR. JÖRG HOLLIDT, Henningsdorf) gestartet. Während die Anbahnung von Studien noch in der Vorbereitungsphase ist, wurden die Bereiche Fortbildung und Qualitätsmanagement wie bereits im Vorjahr wieder mit Leben gefüllt. So wurden 2012 in Kooperation mit der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik und dem Diagnostik Netzwerk Berlin-Brandenburg das 8. Immundiagnostische Meeting in Essen (15.-17. März 2012) und 14. Autoimmuntage in Bernau (3.-4. Mai 2012) organisiert und durchgeführt.

Im Mittelpunkt des 8. Immundiagnostischen Meetings standen praktische Aspekte der Diagnostik von Allergien (Leitlinienkonforme in-vitro-Diagnostik, exogen-allergischen Alveolitis, Insektengiftallergie, Medikamentenallergie), autoinflammatorischen Erkrankungen, primären Immundefekten

(Defekte des angeborenen und des adaptiven Immunsystems, AMWF-Leitlinie für die Diagnostik primärer Immundefekte, Genomsequenzierung) sowie Autoimmunerkrankungen (idiopathische Myositiden, Sklerodermie, pulmonale Hypertonie, Stellenwert der neuen RA-ACR-Kriterien, Diabetes-Autoantikörper Standardisierungsprogramm, Diagnostik ANCA-assoziiierter Erkrankungen, Immunologische Stufendiagnostik bei unklarer Autoimmunopathie). Die Beiträge namhafter Referenten vermittelten einen umfassenden Überblick zum aktuellen Stand bezüglich Analytik und Bedeutung von immunologischen Markern bei diesen Erkrankungen und gewährten darüber hinaus Einblicke in deren Pathogenese und Immuntherapie (Stand und Perspektiven der Biologika-Therapie, Targeting autoreaktiver Plasmazellen, Therapieinduzierte Antikörper). Vorgestellt und diskutiert wurden auch die Zytokindiagnostik in Blutproben (Probleme, klinische Relevanz), die moderne Komplementanalytik (Komplementaktivität, Komplementfaktoren, Autoantikörper: Methoden und Indikationen), immunologisch-diagnostische Problemfälle (falsch positive Autoantikörperbefunde, Tourette-Syndrom, fokale epileptische Anfälle, Immunerkrankung mit serologischer Multireaktivität) sowie methodische Anforderungen an

fallorientierte Ringversuche. Die sich dem Meeting anschließenden Workshops beschäftigten sich mit praktischen Aspekten der indirekten Immunfluoreszenz zur Bestimmung von Autoantikörpern (Automatische Mustererkennung, autoimmune Lebererkrankungen und Diagnostik mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Nieren-/Magen-/Leberschnitten, zytoplasmatische Autoantikörper in der indirekten Immunfluoreszenz auf HEp-2-Zellen).

Schwerpunktthemen der Autoimmuntage in Bernau waren Diagnostik und Therapie rheumatischer Erkrankungen, der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie und des Churg-Strauss-Syndroms sowie Präanalytik und Qualitätssicherung in der rheumatologischen Diagnostik. Ein intensiver Erfahrungsaustausch erfolgte im Rahmen von drei Praxiskursen (Online-Mikroskopie) zur Urin- und Punktatdiagnostik sowie zur Immunfluoreszenz.

Im Rahmen der 9. Jahrestagung der DGKL in Mannheim veranstaltete die Sektion am 27. September 2012 eine Session zum Thema „Serologische Diagnostik von Autoimmunerkrankungen“ mit folgenden Themen: Autoantikörperdiagnostik – Probleme und Perspektiven, Diagnostische Pfade beim Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung, die Projektpipeline der Sektion Immundiagnostik, Anforderung an die Akkreditierung immunologischer Laboratorien. Darüber hinaus organisierten

Mitarbeiter der Sektion folgende Veranstaltungen im Rahmen der DGKL-Jahrestagung:

Am 27.09.12: Session „Immunologie“ (H. RENZ) mit folgenden Themen: Toleranz und Immunität – Ansätze aus der Grundlagenforschung für den klinischen Alltag, ANCA - Neue diagnostische Erkenntnisse und ihre Konsequenz für die Klinik, Neue Aspekte der nahrungsmittel-assoziierten Autoimmunerkrankung des Darms, Differenzialdiagnostische Abgrenzung der Autoimmunhepatitis. Aus organisatorischer Sicht wurde von der Mehrzahl der Teilnehmer bemängelt, dass beide Sessions zu immundiagnostischen Themen zur gleichen Zeit stattfanden.

Am 29.09.12: Kurs Autoimmundiagnostik (P. VON LANDENBERG). Der Kurs richtete sich an Immunfluoreszenz-Diagnostik erfahrene Labormitarbeiter/innen zur Vertiefung des Wissens über die Qualitätssicherung in diesem noch sehr subjektiven Bereich der Labormedizin mit Schwerpunkt ANA- und AMA-Diagnostik.

Auf den Sektionssitzungen in Essen (15. März 2012 im Rahmen des Immundiagnostischen Meetings) und Mannheim (27. September 2012 im Rahmen der DGKL-Jahrestagung), an denen jeweils 9 Sektionsmitglieder teilnahmen, wurden die in 2011 erreichten Ergebnisse sowie die Vorhaben für 2012 und 2013 diskutiert. Nachdem in Essen noch Programmvorschlüsse für das 9. Immundiagnostische Meeting (geplant: 15.-17. März

2013) sowie das 11th Dresden Symposium on Autoantibodies (1.-4. September 2013) diskutiert wurden, zeigte sich nach Sponsoringanfragen an die Diagnostika- und Pharmaindustrie, dass in 2013 nur eine große Veranstaltung finanzierbar ist. So wurde zur Sitzung in Mannheim auf das 11th Dresden Symposium on Autoantibodies fokussiert.

Im November 2012 stellte PROF. ULRICH SACK bei der IFCC-Konferenz die Weiterbildungsaktivitäten zur Klinischen Durchflusszytometrie vor. Diese finden jährlich in wechselnden europäischen Ländern statt. Im Mittelpunkt steht dabei die Fortbildung erfahrener Immunodiagnostiker.

Um die Arbeit der Sektion weiter mit Leben zu erfüllen, sind nach wie vor die aktive Mitarbeit der Mitglieder sowie die Gewinnung weiterer Mitglieder (v. a. für bestimmte Spezialgebiete wie Immungenetik, Immundefektdiagnostik) erforderlich. Ende 2012 zählte die Sektion 24 Mitglieder.

VERFASSTER:

---

PD DR. MED. KARSTEN CONRAD

Institut für Immunologie

Fetscherstraße 74

01307 Dresden

E-Mail: k\_conrad@mail.zih.tu-dresden.de

## AG Bericht

### Bericht der Sektion Labormanagement

Die Sektion traf sich am 8.3.2013 in Frankfurt am Main.

#### UNIVERSELLE QUALITÄTSMARKER

Im Nachtrag zum letzten Treffen wurde nochmals das Thema universelle Qualitätsmarker diskutiert.

International gibt es zu diesem Thema einige Entwicklungen wie die Angabe der analytischen Spezifikation nach 6-Sigma oder die MAPS (minimal analytical performance specifications). Diese Qualitätsmarker haben zwar teilweise gegenüber den derzeit eingesetzten Markern und Vorgaben (wie die Tabellen der Rilibaek) einige Vorteile. Eine Fokussierung auf diese Marker wurde aber nicht als vorrangig angesehen, da die Fokussierung zu stark auf den analytischen Prozess abzielt und dabei die bei vielen Indikationen und Methoden mindestens ebenso wichtigen prä- und post-analytischen Schritte ausgeblendet bleiben.

#### FREQUENZ VON LABORUNTERSUCHUNGEN

Stattdessen wurde, wie beim letzten Treffen beschlossen, mit der Ausarbeitung von Empfehlungen zur Frequenz von Laboruntersuchungen begonnen. Vorgesehen ist kurzfristig eine Publikation als Expertenempfehlung der Sektion (Positionspapier) im Journal of Laboratory Medicine. In einer längeren

Diskussion wurden die Ziele und die Struktur dieser Empfehlungen festgelegt. Neben einer Beschreibung der grundsätzlichen Rahmenbedingungen zur Festlegung der Untersuchungsfrequenz wurde als besonders wichtig eine tabellarische Auflistung von einzelnen Parametern mit den jeweiligen Messintervallen betrachtet. Es war aber auch klar, dass bei fast allen Parametern ausführliche Erläuterungen notwendig sind (wie Abweichungen der Frequenz bei verschiedenen Patientengruppen, Unterschiede bei Beginn und im Verlauf einer Erkrankung, Unterschiede zwischen verschiedenen Methoden wie POCT und Labormethoden etc.). Eine einfache Tabellenstruktur erscheint daher nicht möglich. Grundsätzlich bei jedem Parameter niedergeschrieben werden sollten: kritische Differenz von Messwerten; Halbwertszeiten und Besonderheiten in der Präanalytik (wie nüchtern, Abstände zur Medikamentengabe, Unterschiede bei der TDM Bestimmung bei Untersuchungen zur Toxizität oder zur Compliancekontrolle u.ä.). Falls möglich, sollte das Messintervall begründet werden, wie beispielsweise durch die Leitlinien der European Society of Cardiology für die Troponinbestimmung oder andere ausreichende Literaturstellen, in der Regel inklusive dem Evidenzgrad.

Zur Abdeckung der gesamten Labormedizin ist die Beteiligung von vielen Experten notwendig, sehr gerne auch von außerhalb der Sektion (bei Interesse bitte beim Verfasser dieses Artikels melden!). Als sehr sinnvoll wird auch eine enge Vernetzung mit der AG Präanalytik angesehen (PROF. GUDER/PROF. FIEDLER) sowie mit der AG Diagnostische Pfade. Die Tabelle soll nach der ersten Publikation fortlaufend ergänzt werden. Zum Projektstart ist vorgesehen, dass von den Teilnehmern des Treffens folgende Parameter/Methodenblöcke bis zur Jahrestagung bearbeitet werden: WIEGEL (noch offen), STAMMINGER (Anämie/Proteine/MGUS), OTTE (Virusserologie/Drogenanalytik), JARUSCHEWSKI (Hämostaseologie), HOFMANN (Niere/CysC/Urin-Alb), LICHTINGHAGEN (Leber), HOFFMANN (Einleitung), AUFENANGER (Lipidstoffwechsel), KLOSSON (Einleitung) und ORTH (Immunhämatologie, Urinbakteriologie). Weitere wichtige Parameter, die möglichst früh bearbeitet werden sollten, sind die Troponine sowie die Sepsismarker.

Die Einleitung sollte ergänzt werden um das Thema Datenschutz als notwendigen Grund für eine Doppelanforderung sowie den Vorgaben des GenDG, nach dem nach 10 Jahren die genetischen Befunde gelöscht werden müssen.

#### NUTZEN DER LABORATORIUMSMEDIZIN

Diskutiert wurde das Projekt über den „Nutzen der Laboratoriumsmedizin“, das vom Deutschen Krankenhausinstitut (DKI) durchgeführt wird in Zusammenarbeit mit dem VDPGH und der DGKL. Dieses Projekt gründet sich auf die Arbeiten, die bereits vor Jahren von vielen Mitgliedern der DGKL unter Federführung von PROF. PATSCHEKE entstanden sind. Das Projekt besteht aus einer Onlinebefragung einer Vielzahl von Betroffenen und Partnern der Laboratoriumsmedizin im Krankenhaus sowie aus Workshops, in denen das DKI mittels intensiven strukturierten Gespräche mit Ärzten (Assistenzärzte, Oberärzte, Chefärzte) verschiedener, vor allem laboraffiner Fächer, die Items des Online-Fragebogens vertieft. Beide Teile des Projektes konnten Ende April 2013 abgeschlossen werden. An der Onlinebefragung nahmen ca. 500 Krankenhausmitarbeiter teil, an den Workshops 23 Ärzte. Die Ergebnisse des Projektes werden auf der DGKL Jahrestagung in Dresden am 24.10.2013 im Rahmen der Sitzung „Labormanagement“ präsentiert. Anmerkung: Bei der Onlinebefragung nahmen immerhin 98 Geschäftsführer/Verwaltungsleiter/Kaufmännische Direktoren von Krankenhäusern statt, so dass die Studie bei dieser wichtigen Zielgruppe eine erfreulich hohe Resonanz gefunden hat.

## ZULASSUNGSBESCHRÄNKUNGEN FÜR DIE LABORATORIUMSMEDIZIN / BERICHT VON AKTUELLEN POLITISCHEN ENTWICKLUNGEN

Sehr kurzfristig und überraschend wurden auch für die Labormediziner Zulassungsbeschränkungen ausgesprochen. Der jeweilige Zulassungsbereich ist das Bundesland. Da mit den Zulassungszahlen aus 2012 eine 110% Versorgung angenommen wurde, ist aktuell in fast allen KV-Bereichen eine Überversorgung festgestellt, eine Niederlassung ist dort nicht mehr möglich. Da es keine altersbezogene Abgabe der Zulassung mehr gibt, wird es für junge Laborärzte unmöglich sein, im niedergelassenen Bereich zu arbeiten (Ausnahme: Aufkauf einer Zulassung oder Teilung von Praxissitzen, um so eine flächendeckende, wohnortnahe Versorgung sicherstellen zu können). Für die Perspektive des Laborarzneiwachstums ist diese Entwicklung sehr schlecht. Umso wichtiger ist, an den Krankenhäusern und Universitätskliniken die ärztlichen Weiterbildungsstellen zu erhalten, damit in Zukunft genügend motivierter und qualifizierter Nachwuchs verfügbar ist.

Das Treffen endete mit einem Dank an alle Teilnehmer für die sehr konstruktive Teilnahme und der Einladung zum nächsten Treffens der *Sektion anlässlich der Jahrestagung in Dresden am 25.10.2013.*

## VERFASSER:

---

PRIV.-DOZ. DR. MED. MATTHIAS ORTH  
Institut für Laboratoriumsmedizin  
Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH  
Marienhospital Stuttgart  
Postfach 103163  
D-70027 Stuttgart  
Tel./mobil (0711) 6489-2760  
FAX (0711) 6489-2763  
E-Mail: matthias.orth@vinzenz.de

## Forschungsbericht

# Entwicklung und Prüfung eines LC-ESI/MS/TOF-Verfahrens für die toxikologische Analytik im Akutkrankenhaus

JÜRGEN HALLBACH, BIRGIT HENSCHEL, ALEXANDER VON MEYER

Städtisches Klinikum München GmbH, Department Klinische Chemie

Abschlussbericht zu dem durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik geförderten Forschungsprojekt

### ABSTRACT

In dem geförderten Forschungsprojekt / Promotionsarbeit wurde basierend auf einem single stage TOF-System ein neues Verfahren für das toxikologische Screening und für ad hoc Quantifizierungen im Bereich Toxikologie / Therapeutisches Drug Monitoring entwickelt. Es wurde eine Datenbank aufgebaut und zur Prüfung der Methode 330 authentische Urinproben qualitativ im Vergleich zur lange etablierten GC-MS Methodik untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die UPLC-ESI/MS/TOF für die gezielte Suchanalytik in der systematisch toxikologischen Analyse sowie für seltene und spezielle Quantifizierungen im Rahmen von Vergiftungen und des Therapeutischen Drug Monitorings geeignet ist. Eine routinetaugliche Einsatzmöglichkeit des Systems ergibt sich nur für die qualitative und ggf. quantitative ad hoc-Analytik. Die technische Entwicklung auf dem Gebiet der Massenspektrometrie ist allerdings derzeit so rasant, dass das in der Arbeit verwendete

single stage TOF zwischenzeitlich bereits nicht mehr gebaut und auch nicht mehr bezüglich der Software weiterentwickelt wird. State of the art sind derzeit QTOF-Systeme, die eine Art Kombination aus Tandem-MS und TOF darstellen und die Vorzüge beider Technologien vereinen.

### EINLEITUNG

Arzneimitteltherapie und Therapeutisches Drug Monitoring, Vergiftungen und Drogenmissbrauch sind einem ständigen Wandel unterworfen. Um eine optimale Patientenversorgung gewährleisten zu können, müssen Kliniklabore mit diesen wechselnden Anforderungen Schritt halten und jederzeit neue Substanzen nachweisen können. In den letzten Jahren ist aus diesem Grund die LC-MS als vielseitiges, sehr spezifisches und sensitives Analysenverfahren immer stärker in den Vordergrund gerückt (6-10). Die LC kann mit verschiedenen MS-Analysatoren gekoppelt werden, einer davon ist der

Time-of-flight-Analysator (TOF). Dieser bietet den Vorteil, dass die exakte mono-isotopische Molekülmasse aller erzeugten Ionen parallel bestimmt wird. Aus der gemessenen exakten Molekülmasse kann direkt die Summenformel der in Frage kommenden Substanz abgeleitet werden, was zumindest orientierend die Untersuchung auf unbekannte Substanzen erlaubt ohne dass primär eine Vergleichssubstanz verfügbar ist. Die sichere Identifizierung benötigt allerdings wie bei allen chromatographischen Verfahren die Untersuchung einer reinen Vergleichssubstanz.

**METHODIK**

Es wurde ein Verfahren mittels UPLC-ESI/MS/TOF (Fa. Waters) für das toxikologische Screening und für ad hoc Quantifizierungen im Bereich Toxikologie / Therapeutisches Drug Monitoring entwickelt. Dazu wurde in

einem ersten Schritt die MS-Detektion optimiert, um die Robustheit und Empfindlichkeit des Systems für diese Aufgabengebiete zu gewährleisten. Für die Detektion wurden die Massenspektren der Mutterionen und, durch eine gezielte In-Source-Fragmentierung, das dazugehörige Fragmentspektrum erzeugt. In einem zweiten Schritt wurden die Probenvorbereitung und die LC-Trennung entsprechend der Fragestellung angepasst. Abb.1 zeigt den prinzipiellen Aufbau eines single-stage MS-TOF Systems und Abb.2. die Unterscheidung zweier Substanzen mit exakt gleicher Molekülmasse mittels hochauflösender Massenspektrometrie (hier TOF-Analytik) und Untersuchung von Fragmentspektren nach in-source Fragmentierung.

Die qualitative Analytik wurde zuerst klassisch durch Aufbau einer Spektrendatenbank

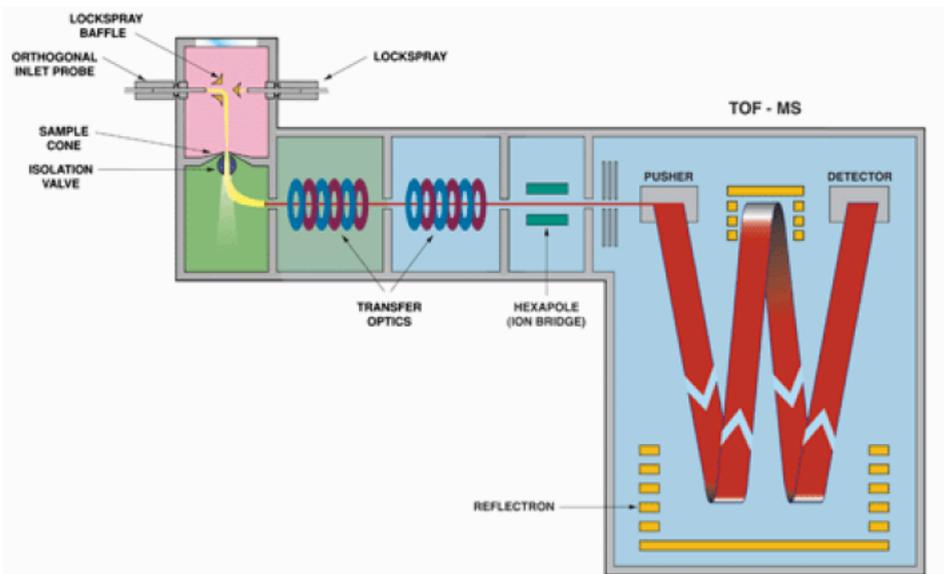


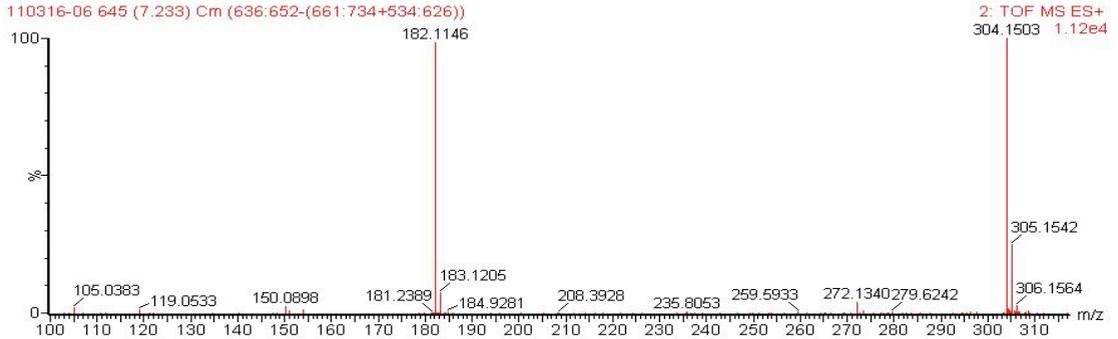
Abb.1. Schema eines single-stage Time-of-Flight Massenspektrometers

etabliert. Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde dann der Schwerpunkt auf die gezielte Suchanalytik gelegt. Hierzu wurde zuerst die exakte Masse der angefragten Substanz im Chromatogramm extrahiert. Zeigte sich für diese exakte Masse ein eindeutiger Peak in der

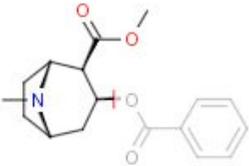
### A. Hochauflösendes Massenspektrum von Cocain

#### Cocain

110316-06 645 (7.233) Cm (636:652-(661:734+534:626))



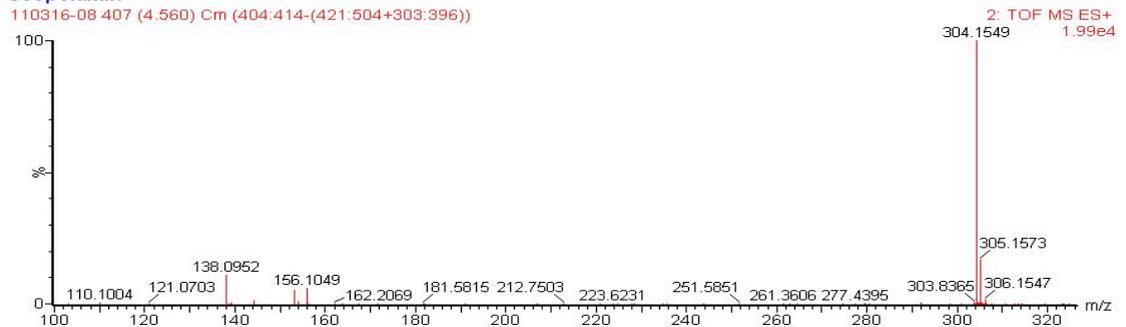
### B. Fragmentierung von Cocain



### C. Hochauflösendes Massenspektrum von Scopolamin

#### Scopolamin

110316-08 407 (4.560) Cm (404:414-(421:504+303:396))



### D. Fragmentierung von Scopolamin

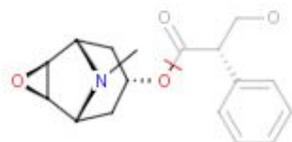


Abbildung 2: Unterscheidung von isomeren Substanzen durch Fragmentierung und hochauflösende Massenspektrometrie. A und B: Cocain und dessen Fragmentierung. C und D: Scopolamin und dessen Fragmentierung.

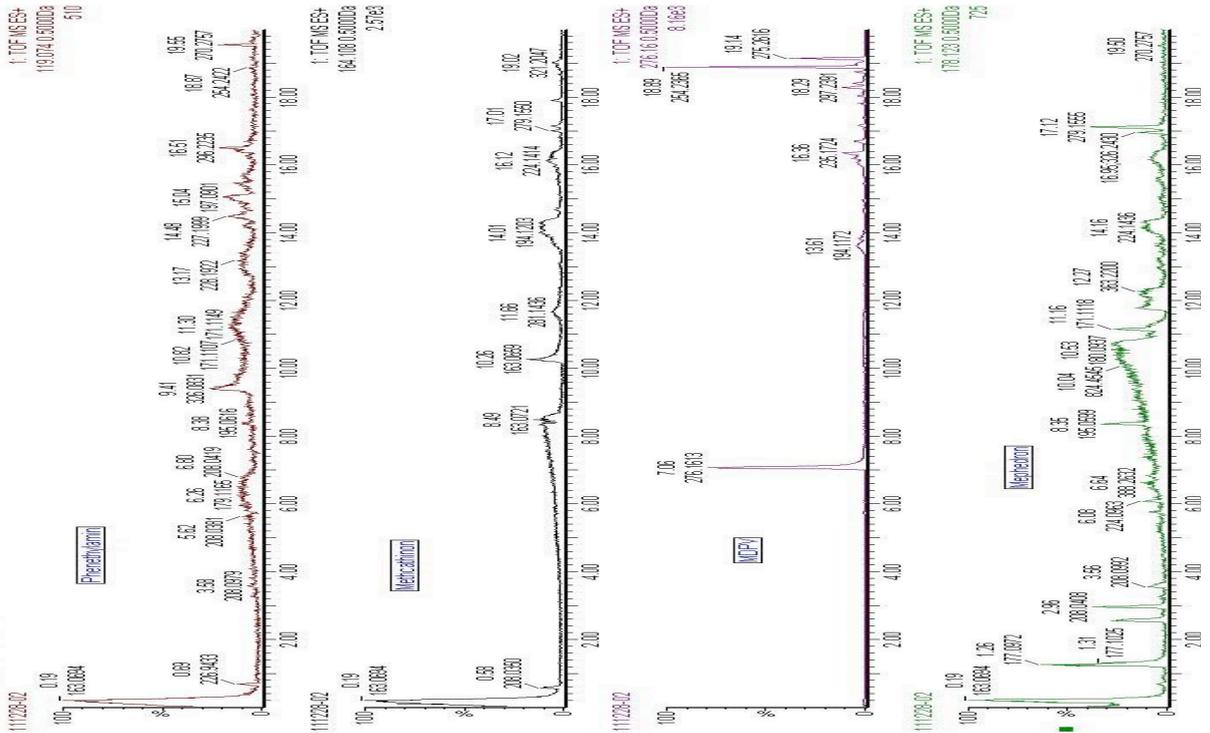
entsprechenden Massenspur, wurde das zugehörige Massenspektrum nach in-source Fragmentierung mit Hilfe der Software Mass-Fragment auf mögliche Fragmentmassen, die zu der angefragten Substanz passen, untersucht. Die notwendigen Strukturinformationen wurden jeweils der frei verfügbaren Datenbank „Chempider“ entnommen.

### ERGEBNISSE / DISKUSSION

Für das toxikologische Screening wurden eine Datenbank aufgebaut und zur Prüfung der Methode 330 authentische Urinproben qualitativ im Vergleich zur lange etablierten GC-MS Methodik untersucht. Die Proben wurden einerseits mit Flüssig-Flüssig-Extraktion und andererseits mit Festphasen-Extraktion vorbereitet. Die UPLC-Methode (linearer Gradient 10 % bis 90 % Methanol) ist für ein breites Spektrum von klinisch relevanten Substanzen optimiert worden. Um die unbekannt Substanzen in den Patientenproben zu identifizieren, wurden zuerst Massenspuren mit einem Massentoleranzbereich von bis zu 5 mDa extrahiert. Voraussetzung war die vorherige Etablierung eines geeigneten Schwellenwertes (Threshold) für die Peakidentifizierung. Anschließend wurden die extrahierte Masse, die Retentionszeit und die Masse eines ausgewählten Fragments in der Patientenprobe mit der eigenen Datenbank abgeglichen. Die Ergebnisse des Screenings mit der UPLC-ESI/MS/TOF wurden mit den parallel durchgeführten

Untersuchungsergebnissen der GC-MS verglichen und zeigten eine Übereinstimmung von 60 %. In einigen Patientenproben zeigte die UPLC-ESI/MS/TOF eine höhere Empfindlichkeit als das GC-MS System. Mit der MS/TOF konnten zusätzliche Substanzen gefunden werden, die von der GC-MS bis dahin nicht erfasst werden konnten. Hierzu gehören vor allem die sogenannten „Badesalze“, die Substanzen wie z. B. Methylon, Flephedron, Phenethylamin, Methcathinon oder MDPV enthalten können. Dabei wurde z.B. ein für MPDV verdächtiger Peak mit der Masse 276,1613 Dalton gefunden (Abbildung 3). In einem anderen Fall wurde eine Probe auf Methylon durch Isolierung der entsprechenden Massenspur untersucht. Desweiteren wurde aufgrund der Molekülstruktur theoretisch die Fragmentierung dieser Substanz zu einem Fragment mit der Masse 160.0808 Da vorausgesagt. Diese Masse wurde dann auch in der Patientenprobe mit einer Abweichung von nur 4.6 mDa als größtes Fragmentensignal gefunden. Damit ergab sich ein deutlicher Hinweis auf Methylon auch ohne primäre Verfügbarkeit einer entsprechenden Standardsubstanz.

Quantifizierungsmethoden sollten eine möglichst einfache und schnelle Probenvorbereitung enthalten und einen großen Bereich von therapeutisch eingesetzten Substanzen abdecken. Dem sog. Tracerprinzip der Qualitätssicherung folgend wurden Methoden für die Quantifizierung von Coffein



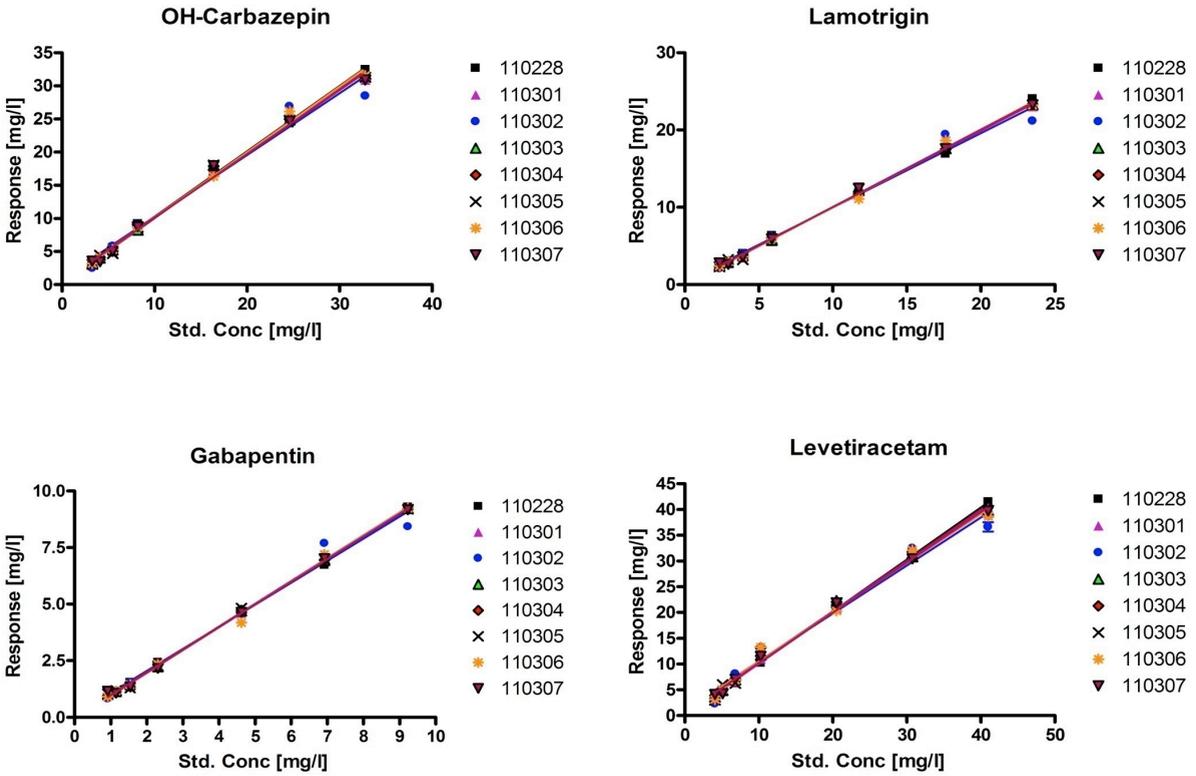


Abb.4. Kalibrationsstabilität für Antiepileptika mittels TOF-Analytik

(8-10) wird vom Hersteller deshalb die single-stage TOF Gerätestrategie nicht mehr weiter verfolgt und die Produktlinie wurde eingestellt. Damit ist die gleiche Situation eingetreten wie gut 10 Jahre früher als die single-stage-LC-MS Systeme durch die Tandem-MS (LC-MS/MS) abgelöst wurden. Als sich diese Einschränkungen abzeichneten wurde auf die Etablierung einer targeted Datenbank umgestiegen. Dabei wird gezielt in den Rohdaten der TOF-Analyse nach Peaks gesucht, die einer vorgegebenen Retentionszeit, Molekülmasse und Fragmentmasse

entsprechen. Es zeigte sich allerdings sehr rasch, dass valide Substanznachweise (Befunde) nur möglich waren, wenn eine Nachbearbeitung der positiven Vorschläge dieser targeted-Datenbank anhand der ursprünglich entwickelten Spektrendatenbank erfolgte, da die Software nur eine Fragmentmasse und dementsprechend auch keine Intensitätsverhältnisse (vgl. Qualifier bei der LC-MS/MS Analytik) vergleichen kann. Dadurch wurde das Vorgehen noch komplexer und erwies sich leider nicht als routinetauglich. Dementsprechend fand das geprüfte Gerätesystem

leider keinen Nutzen für die sog. General Unknown Analytik (Systematische Toxikologische Suchanalytik), sondern kann nur für die gezielte Suche nach Substanzen, für die klinische Verdachtsmomente bestehen, als quasi Vorscreening eingesetzt werden. Dies ist allerdings für die umfassende Analytik im toxikologischen Labor ein nicht zu unterschätzender Zugewinn, da dies die bislang am häufigsten etablierten Methoden (GCMS, LC-MS/MS) nicht leisten können. Der breite Einsatz der TOF-Technologie für die systematische toxikologische Analytik ist jedoch erst in aller jüngster Zeit durch die Einführung der technisch weit überlegeneren QTOF-Systeme (8-10) möglich geworden, was auf der 2012 Jahrestagung in Mannheim von F. PRAGST als analytischer Quantensprung dargestellt wurde. Solche QTOF-Systeme sind sowohl für die Systematische Toxikologische Analytik als auch für die gezielte Analytik mit dem Vorteil der Verfügbarkeit mehrerer Fragmentmassen für die Substanzidentifizierung einsetzbar. Zudem besitzen sie für die Quantifizierung eine der LC-MS/MS vergleichbare Sensitivität.

#### DANKSAGUNG

Der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik möchte ich an dieser Stelle für die großzügige Förderung danken.

#### RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN

---

1. Henschel B. DGKL Mitteilungen 2011
2. Henschel B, DGKL Minisymposium Banz 2011
3. Henschel B. TIAFT San Francisco 2011
4. Von Meyer A. IATDMCT Stuttgart 2011
5. Henschel B, DGKL Staudinger Symposium 2012

#### LITERATUR

---

6. Viette V., Fathi M., Rudaz S., Hochstrasser D., Veuthey JL. Current role of liquid chromatography coupled to mass spectrometry in clinical toxicology screening methods; *Clin Chem Lab Med* 49 (2011) 1091-1103
7. Peters FT. Recent advances of liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry in clinical and forensic toxicology; *Clinical Biochemistry* 44 (2011) 54-65
8. Broecker S, Herre S, Wüst B, Zweigenbaum J, Pragst F. Development and practical application of a library of CID accurate mass spectra of more than 2.500 toxic compounds for systematic toxicological analysis by LC-QTOF-MS with data-dependent acquisition; *Anal Bioanal Chem* 400 (2011) 101-117
9. Broecker S, Pragst F, Bakdash A, Herre S, Tsokos M. Combined use of a liquid chromatography-hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS) and high performance liquid chromatography with photodiode array detector (HPLC-DAD) in systematic toxicological analysis; *Forensic Sci Int* 212 (2011) 215-226
10. Broecker S, Herre S, Pragst F. General unknown screening in hair by liquid chromatography-hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS); *Forensic Sci Int* 218 (2012) 68-81

#### VERFASSER

---

DR. JÜRGEN HALLBACH

Department Klinische Chemie

Kölner Platz 1

80804 München

E-Mail: juergen.hallbach@klinikum-muenchen.de

## Forschungsbericht

# Entwicklung eines Verfahrens zur Anreicherung mutierter DNA aus Fäzes im Rahmen der Entwicklung eines nicht-invasiven Tests zur Früherkennung von Dickdarmkrebs

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

BETTINA SCHOLTKA, CHRISTIAN GERECKE

Institut für Ernährungswissenschaft, Abt. Ernährungstoxikologie, Universität Potsdam

### ZUSAMMENFASSUNG

Zur Anreicherung und hochsensitiven Detektion von Genmutationen in klinischen Proben mit hohem Wildtyp-DNA-Hintergrund, wie beispielsweise Körperflüssigkeiten von Krebspatienten, wurde ein zweistufiges Verfahren bestehend aus locked nucleic acid (LNA)-clamp PCR und Real-time PCR mit assoziierter Schmelzkurvenanalyse (High Resolution Melting, HRM) entwickelt. Diese Technik ermöglichte die Detektion von Mutationen (MT) in DNA-Gemischen mit 1.000- bis 10.000-fachem Überschuss an Wildtyp (WT)-DNA entsprechend einer Nachweisgrenze von 1-10 pg mutierter DNA im Template. Es konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung nur eines LNA-Blockers in jedem analysierten Genabschnitt verschiedene Arten von MT innerhalb und außerhalb von Mutationshotspots in Geweben sowie in Fäzes detektiert werden können. Die Übertragbarkeit des Verfahrens auf den Mutationsnachweis in anderen Genen wie KRAS wurde erfolgreich getestet.

### EINLEITUNG

Ein sensitives molekulares Stuhlscreening als nicht-invasives Verfahren zur Früherkennung von Dickdarmkrebs wäre wünschenswert, um eine bessere flächendeckende Vorsorge zu erreichen. Wenn es darüber hinaus gelänge, bereits präkanzeröse Läsionen wie fortgeschrittene Adenome aufzuspüren, ließe sich in vielen Fällen der Ausbruch des kolorektalen Karzinoms sogar verhindern oder durch sehr frühzeitige Diagnose die Krankheit noch häufiger heilen.

Für die nicht-invasive Detektion von MT-Markern in Körperflüssigkeiten wie z.B. Fäzes ist eine vorherige Anreicherung der MT unerlässlich, da die Empfindlichkeit der verfügbaren Mutationsanalyseverfahren zu gering ist. Der Anteil humaner DNA an genomischer Fäzes-DNA wird in der Fachliteratur mit etwa 0,1% angegeben, wobei das Verhältnis von mutierter Tumor-DNA zu totaler genomischer DNA aus Fäzes von Darmkrebspatienten

mindestens 1:10.000-1:100.000 beträgt [1, 2]. Durch einstufige Nachweisverfahren wird die notwendige Sensitivität nicht erreicht. Besonders problematisch ist die Detektion von MT in Genen wie *Adenomatous Polyposis Coli* (APC), das bei Darmkrebspatienten nicht nur innerhalb einiger bekannter Codons mutiert ist, sondern bei dem unterschiedliche Arten von MT überall innerhalb einer 1 kb langen Mutation Cluster Region (MCR) vorkommen. Für diese unbekanntes MT steht bisher keine effektive Anreicherungsstrategie zur Verfügung. Eigene Vorarbeiten sowie Daten aus der Literatur konnten jedoch belegen, dass gerade APC als Marker für die Detektion von Präneoplasien und Stadium I (UICC) Karzinomen gut geeignet ist, da es zu den für die Kolonkanzerogenese initialen Mutationen gehört und im Dickdarmkrebs die häufigste Mutation darstellt [3-5].

Das Ziel unseres Projekts bestand darin, eine hochsensitive Methode zur Anreicherung und zum Nachweis mutierter DNA zu entwickeln, mit der sowohl bekannte als auch unbekanntes Genmutationen, die zu einem frühen Zeitpunkt während der Dickdarmkrebsentstehung auftreten, nicht-invasiv in humanen Fäzesproben nachgewiesen werden können. Ergänzend zu den getesteten Mutationsmarkern wurde die Promotormethylierung der Gene *Vimentin*, *TFPI2* und *ITGA4* als mögliche Marker für eine Darmkrebsfrüherkennung untersucht.

## METHODIK

Ein zweistufiges Verfahren zur Diskriminierung von WT- und mutierten Proben bestehend aus (1) LNA-clamp PCR zur Anreicherung von MT in gemischten DNA-Proben mit hohem WT-DNA-Überschuss und (2) quantitativer Real-time PCR mit Schmelzkurvenanalyse (High Resolution Melting, HRM) wurde entwickelt. LNA/DNA Oligonukleotide, sog. LNA-Blocker, wurden so designt, dass sie mit der WT-DNA im Bereich von Mutationshotspots hybridisieren und so die Amplifikation von WT- nicht aber MT-DNA unterdrücken. Die gesamte MCR des APC-Gens wurde in vier überlappenden Segmenten (APC1-APC4) analysiert, wobei jeweils ein LNA-Blocker pro Segment eingesetzt wurde. Für die Schmelzkurvenanalyse wurde das Real-time PCR Instrument LightCycler 480 II (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) verwendet. Die Auswertung der HRM-Ergebnisse erfolgte mit der LC480 Gene Scanning Software Version 1.5.0 (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Achtzig humane Kolonbiopsien von Patienten mit kolorektalem Adenom oder Karzinom und assoziierte Stuhl-DNA von 24 Patienten wurden auf Mutationen in APC und KRAS getestet. Die klinische Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Potsdam genehmigt.

**ERGEBNISSE UND DISKUSSION**

Die erfolgreiche Anreicherung von APC- und KRAS-MT durch spezifische Suppression der WT-, aber nicht der MT-DNA-Amplifikation in der LNA-Clamp PCR konnte für alle LNA-Blocker nachgewiesen werden. Abb. 1 zeigt dies exemplarisch für den LNA-Blocker, der für die Analyse von Mutationen im Bereich des APC Cd. 1465-Mutationshotspots eingesetzt wurde. Die Nachweisgrenze für Mutationen in allen APC-Segmenten sowie im KRAS-Gen wurde durch die Verwendung serieller Gemische von Kontrollen mit einem Anteil von 0.01-100% MT in WT-DNA in der

LNA-clamp PCR bestimmt. Für die KRAS-MT Cd. 12G>A wurde ein Detektionslimit von 5 pg erreicht. Die erzielten Nachweisgrenzen für Mutationen in fünf ausgewählten APC-Mutationshotspots variierten in Abhängigkeit von der Art der Mutation und der Sequenzumgebung zwischen 1 pg und 100 pg MT in gemischten Proben (Tab. 1). Im Vergleich mit der Methodenkombination bestehend aus konventioneller PCR und HRM wird deutlich, dass die LNA-clamp PCR/HRM eine bis zu 5000-fache Steigerung der Mutationsanreicherung bewirkt (Tab. 1).

APC-Mutationshotspot (Mutationskontrolle)	Detektionslimit für MT-DNA	
	Konventionelle PCR/HRM	LNA-clamp PCR/HRM
Cd. 1309 ( $\Delta$ AAAAG)	5 ng	100 pg
Cd. 1367 (C>T)	1 ng	10 pg
Cd. 1450 (C>T)	5 ng	1 pg
Cd. 1465 ( $\Delta$ AG)	5 ng	1 pg
Cd. 1556 (Ins A)	5 ng	1 pg

Tab. 1: Vergleich der Nachweisgrenzen von konventioneller PCR/HRM mit LNA-clamp PCR/HRM zur Mutationsanalyse am Beispiel des APC-Gens. Kontrollplasmide wurden im Verhältnis 1:2, 1:10, 1:100, 1:1.000, 1:10.000 (MT:WT) gemischt und einer LNA-clamp PCR/HRM bzw. zum Vergleich einer konventionellen PCR/HRM unterzogen. Die Gesamtmenge an WT-DNA betrug jeweils 10 ng im Ansatz. Angegeben ist die Menge detektierbarer MT-DNA im Gemisch.

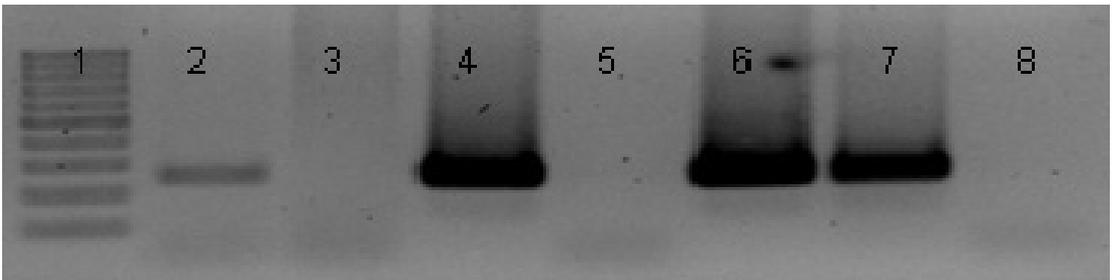


Abb. 1: Mutationsanreicherung durch Blockierung der Wildtyp-DNA-Amplifikation mittels LNA-clamp PCR am Beispiel des APC-Cd. 1465-Mutationshotspots. Bedingungen: Touchdown-PCR des APC3-Gensegments, Ansätze  $\pm$  LNA-Blocker, (1) 100 bp-DNA-Marker, (2) Kontrollstuhl (WT/WT), (3) Kontrollstuhl (WT/WT) + LNA, (4) APC-WT-Plasmid (WT/WT), (5) APC-WT-Plasmid (WT/WT) + LNA, (6) APC-MT-Plasmid (MT/MT), (7) APC-MT-Plasmid (MT/MT) + LNA, (8) H<sub>2</sub>O. Mutationskontrolle: APC Cd. 1465 $\Delta$ AG.

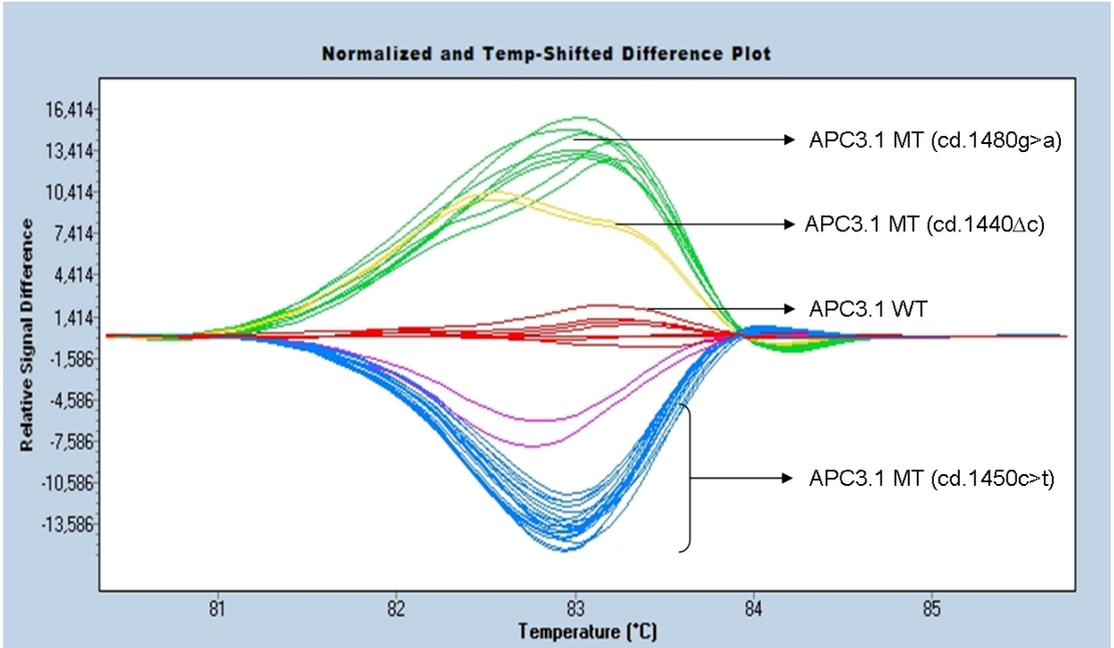


Abb. 2: Exemplarische LNA-clamp PCR/HRM-Analyse des APC3-Genabschnitts in Fäzes-DNA von Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Adenom. LNA-clamp PCR wurde im Segment APC3 (Cd. 1429-1488) durchgeführt unter Verwendung eines LNA-Blockers, der mit WT-APC im Bereich des Mutationshotspots um Cd. 1450 hybridisiert. LNA-clamp PCR-Produkte wurden mittels seminested PCR/HRM analysiert (Genabschnitt APC3.1; Cd. 1448-1488). Die Schmelzkurven wurden gegen den WT normalisiert. Schmelzkurven mutierter Proben können oberhalb oder unterhalb der Basis verlaufen. Resultate der Kontrollsequenzierung nach HRM sind in Klammern angegeben. Mutationskontrolle: Cd. 1450C>T.

Die Analyse humaner Kolongewebe und assoziierter Fäzesproben mittels LNA-clamp PCR/HRM lieferte gut diskriminierbare Schmelzkurven für WT bzw. MT Proben, wie in Abb. 2 exemplarisch für die Analyse des APC3-Segments in Fäzes-DNA dargestellt ist. Fäzesproben, die in dem untersuchten Genabschnitt dem WT entsprachen (rote Kurven), verliefen mit geringer Streuung um die Nulllinie und wurden von der Analysesoftware automatisch als WT eingruppiert, während Proben, die der MT-Kontrolle (APC Cd. 1450C>T) entsprachen, einen

ähnlichen Kurvenverlauf wie die Kontrolle aufwiesen (blaue Kurven). Die magentafarbenen Kurven entsprachen ebenfalls der MT APC Cd. 1450C>T. Der Kurvenverlauf zwischen blau und rot deutet darauf hin, dass die entsprechende Fäzesprobe ein Gemisch aus MT und WT enthielt. Darüberhinaus waren abweichende Mutationen durch sowohl vom WT als auch von der MT-Kontrolle verschiedene Kurvenverläufe erkennbar (gelbe und grüne Kurven). Durch Kontrollsequenzierung der HRM-Produkte konnte die Zuordnung zu den Gruppen WT, Kontroll-MT

und andere MT bestätigt werden (Abb. 2). Die unerwartet detektierten MT wiesen unterschiedliche Mutationstypen sowie Lokalisationen auf (Cd. 1480G>A, Cd. 1440ΔC). Auch in den anderen APC-Segmenten sowie in KRAS wurden neben der Kontroll-MT weitere (unbekannte) Mutationen entdeckt, die z. T. ebenfalls außerhalb der Bindungsstelle des LNA-Blockers lokalisiert waren. Somit kann gefolgert werden, dass unter Verwendung eines einzigen LNA-Blockers in der LNA-clamp PCR/HRM-Analyse eines ausgewählten Genabschnittes verschiedene Mutationstypen (Substitutionen, Deletionen und Insertionen) sowie Mutationen, die verschiedene Orte des untersuchten Genabschnitts – innerhalb und außerhalb des Mutationshotspots – betreffen, nachweisbar sind. Die Empfindlichkeit, die mittels LNA-clamp PCR/HRM erreicht werden konnte, übertrifft noch die bisher sensitivsten Methoden wie z. B. die Digitale Schmelzkurvenanalyse DMC [6] oder das Deep-Sequencing [7].

Die Anzahl der in humanen Geweben detektierbaren APC-MT durch LNA-clamp PCR/HRM wurde mit der Direktsequenzierung verglichen. Durch LNA-clamp PCR/HRM wurden in 41/80 Geweben Mutationen gefunden. Im einzelnen waren 9/17 Karzinomen, 27/50 Adenomen und 5/7 serratierte Läsionen mutiert, während die 5 Normalgewebe in allen APC-Segmenten dem WT entsprachen. Durch Direktsequenzierung wurden in 27/80 Gewebeprobe MT nachgewiesen, hier wurden nur 5 Karzinome, 20 Adenome und 2 serratierte Läsionen als mutiert eingestuft. Durch LNA-clamp PCR/HRM-Analyse der verfügbaren Fäzesproben konnten in 22/24 Fällen die in den assoziierten Geweben entdeckten MT wieder gefunden werden. Diese Daten unterstreichen die extrem hohe Empfindlichkeit der LNA-clamp PCR/HRM hinsichtlich der Detektion von Mutationen in biologischen Proben mit hohem WT-Hintergrund.

<b>Histologischer Befund</b>	<b>Anzahl methylierter Proben von Gesamt [n]</b>		
	<i>ITGA4</i>	<i>TFPI2</i>	<i>VIM</i>
Karzinom	10/10	8/10	8/10
Adenom	44/45	36/45	37/45
Serratierte Läsion	15/15	3/15	6/15
entzündet	5/11	5/13	5/20

Tab. 2: **Promotormethylierung in den Genen ITGA4, TFPI2 und VIM im Verlauf der Kolonkanzerogenese.** Bisulfitkonvertierte genomische DNA aus humanen Kolongeweben, die während einer Routinekoloskopie entnommen wurden, wurde mittels Methylierungsspezifischer PCR analysiert.

Als weitere mögliche Marker für eine nicht-invasive Darmkrebsfrüherkennung wurde die Promotormethylierung in den Genen ITGA4, TFPI2 und VIM in einer Auswahl humaner Biopsiegewebe aus Kolon untersucht. Die Daten zeigen eine hohe Rate an Methylierungen sowohl in Karzinomen als auch in Krebsvorstufen (Tab. 2). Allerdings wurden auch in nichtneoplastischen Kontrollgeweben für alle drei Gene Methylierungen nachgewiesen, so dass gefolgert werden kann, dass die Promotormethylierung der untersuchten Gene keinen geeigneten Marker für eine Darmkrebsfrüherkennung darstellt.

#### DANKSAGUNG

DR. U. GOTTSCHALK, Maria-Heimsuchung Caritas-Klinik Pankow, Berlin, gilt unser Dank für die Bereitstellung des humanen Probenmaterials.

Die Verfasser danken der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL für die Begleitung dieses Projekts. Aus der Förderung resultierten die nachfolgend aufgeführten Beiträge sowie eine Dissertation. Ein weiteres Manuskript ist in Vorbereitung.

#### RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN

- Scholtka B, Gerecke C. Vimentin promoter methylation and BRAF mutation status of different cancer cell lines. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(9):A62
- Gerecke C, Schneider M, Scholtka B. Vimentin promoter methylation analysis is a suitable complement of a gene mutation marker panel for the detection of preneoplastic and neoplastic colonic lesions. *Onkologie* 2010; 33(Suppl. 2):64-65
- Scholtka B, Gerecke C, Löwenstein Y. Evaluation of two suitable methylation markers for the early detection of colon cancer. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(9):A109
- Gerecke C, Scholtka B. Detection of low level Adenomatous Polyposis Coli (APC) mutations by wild-type blocking-PCR and high resolution melting analysis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(Suppl. 1):S603
- Gerecke C, Löwenstein Y, Fait I, Scholtka B. Comparison of three putative methylation markers for the early detection of colon cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(Suppl. 1):41-42
- Scholtka B, Gerecke C. Detectability of unknown Adenomatous Polyposis Coli (APC) gene mutations by LNA-clamp PCR and High Resolution Melting Analysis. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(9):A228
- Gerecke C, Mascher C, Gottschalk U, Kleuser B, Scholtka B. Ultrasensitive detection of unknown colon cancer initiating mutations using the example of the Adenomatous polyposis coli gene. Under view.

#### ZITIERTE LITERATUR

1. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, Thibodeau SN, Shuber AP. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterol.* 2000;119:1219-1227.
2. Klaassen CH, Jeunink MA, Prinsen CF, Ruers TJ, Tan AC, Strobbe LJ, Thunnissen FB. Quantification of human DNA in faeces as a diagnostic test for the presence of colorectal cancer. *Clin Chem.* 2003;49:1185-1187.
3. Schneider M, Scholtka B, Gottschalk U, Faiss S, Schatz D, Berghof-Jäger K, Steinberg P. Detection of up to 65% of precancerous lesions of the human

- colon and rectum by mutation analysis of APC, K-Ras, B-Raf and CTNNB1. *Cancers (Basel)* 2011;3:91-105.
4. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, Vogelstein B, Kinzler KW. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*. 1992;359(6392):235-237.
  5. Suraweera N, Robinson J, Volikos E, Guenther T, Talbot I, Tomlinson I, Silver A. Mutations within Wnt pathway genes in sporadic colorectal cancers and cell lines. *Int J Cancer*. 2006;119:1837-1842.
  6. Zou H, Taylor WR, Harrington JJ, Hussain FTN, Cao X, Loprinzi CL, Levine TR, Rex DK, Ahnen D, Knigge KL, Lance P, Jiang X, Smith D, Ahlquist DA. High detection rates of colorectal neoplasia by stool DNA testing with a novel digital melt curve assay. *Gastroenterology*. 2009;136:459-470.
  7. Thomas RK, Nickerson E, Simons JF, et al. Sensitive mutation detection in heterogeneous cancer specimens by massively parallel picoliter reactor sequencing. *N Engl J Med*. 2004;350:2129-2139.

## VERFASSER

---

DR. RER. NAT. BETTINA SCHOLTKA  
Institut für Ernährungswissenschaft  
Abt. Ernährungstoxikologie  
Universität Potsdam  
Arthur-Scheunert-Allee 114-116  
14558 Nuthetal, Germany  
Tel: +4933200885534  
E-Mail: scholtka@uni-potsdam.de

### 3. Hildesheimer Gesundheitsmesse 2013

Die 3. Hildesheimer Gesundheitsmesse vom 02. bis 03. März 2013 in der Sparkassenarena war wieder ein voller Erfolg. 7.500 Besucher konnten sich an den verschiedenen Ständen der lokalen Krankenhäuser, Arztpraxen/Praxisgemeinschaften, Apotheken, Krankenkassen, Gesundheitsfirmen und einigen Anbietern der Pharmaindustrie ausgiebig informieren und auch ihre persönlichen Werte wie Blutdruck, Blutzucker und Cholesterin checken lassen.

An dem Stand des Zentrums für Labordiagnostik vom St. Bernward Krankenhaus unter der Leitung von PROF. DR. DR. GÄSSLER herrschte an beiden Tagen ständig großer Andrang. Gesponsert von einem Diagnostikanbieter und der DGKL wurde hier eine kostenlose Hämoglobin-Bestimmung mit anschließender fachlicher Beratung sowohl von dem Laborleiter als auch in Zusammenarbeit mit dem MVZ Onkologie angeboten. Die MTAs führten 500 POCT-Messungen aus Kapillarblut durch. Leider hatten wir nur unzureichend Reagenz, sonst hätten es auch 600 oder 700 Messungen sein können. Die Messungen wurden parallel an zwei POCT-Geräten der Firma Hitado durchgeführt. Während der Messzeiten wurde die Bedeutung der Meßgröße „Hämoglobin“ erläutert. Während der Wartezeiten hatten die Besucher Gelegenheit, sich anhand von Postern und Schautafeln einen

Blick ins Innere des Labors zu verschaffen. Dabei wurde auch gern zum bereit liegenden Kugelschreiber oder Zettelblock gegriffen.

Als zweite Aktivität bestand in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik II (Onkologie) das Angebot, einen Blick in das Mikroskop mittels Diskussionsbrücke zu werfen. Hier wurde den Besuchern Blutzellen von verschiedenen Ausstrichen gezeigt, die einerseits normale Blutbilder darstellten, aber auch Malaria-Erkrankungen, unterschiedliche Leukämiearten und infektiöse Viruserkrankungen. Dieses wurde von den Besuchern begeistert aufgenommen, zumal die meisten von ihnen noch nie menschliche Blutzellen im Original gesehen hatten und interessiert Fragen stellten. Es war für den Betrachter schon bemerkenswert, dass alle Erythrozyten eines erwachsenen Menschen auf einer Ebene ausgebreitet die fünffache Fläche eines Handballfeldes ergeben, das sonst diese Halle beherbergt. Ebenso konnten sich die Besucher kaum vorstellen, dass in jeder Sekunde eines Menschenlebens ca. 2 Mio. Erythrozyten abgebaut und neu gebildet werden.

Bei den Gesprächen war auch zu erkennen, dass mancher Besucher schon im nahen Verwandtenkreis mit Krebs- oder Leukämieerkrankungen konfrontiert wurde und nach Erklärungen suchte. Etliche fragten

ganz offen nach Rat bei ihren persönlichen Beschwerden; für diesen Fall standen Ärzte verschiedener Fachrichtungen des St. Bernward Krankenhauses zur Verfügung.

Als am Sonntag um 18:00 Uhr sich die Türen schlossen, waren die Mitarbeiter am Stand zwar erschöpft und ein wenig heiser, aber glücklich, dass diese Messe wieder so einen großen Zulauf hatte. Es herrschte keine Minute Langeweile und bei den Warteschlangen am Stand merkte man nicht, wie die Zeit vergangen war. In den folgenden Tagen wurden schon Pläne geschmiedet, was bei der nächsten Gesundheitsmesse angeboten werden könnte; denn nach der Messe ist bekanntlich vor der Messe.

VERFASSER:

PROF. DR. DR. NORBERT GÄSSLER  
St. Bernward Krankenhaus  
Leitung Zentrum für Labordiagnostik  
Treibestraße 9  
31134 Hildesheim  
Tel. 05121/90-1680  
Email: n.gaessler@bernward-khs.de



### 3. Diagnostik Update in Mannheim im März 2013

Am 8. und 9. März 2013 fand in Mannheim unter der wissenschaftlichen Leitung von HARALD RENZ (Marburg), MICHAEL NEUMAIER (Mannheim) und ARNOLD VON ECKARDSTEIN (Zürich) sowie unter der Schirmherrschaft der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin zum dritten Mal das Diagnostik Update statt. Die Firmen Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH und Abbott GmbH & Co. KG unterstützten das Diagnostik Update auch in 2013, ohne das Konzept, die Programmplanung oder die Inhalte zu beeinflussen.

Das Symposium setzte wie bei den beiden vorangegangenen Malen das Fortbildungskonzept des Veranstalters und Organizers med update GmbH um, das dieser seit vielen Jahren in ähnlichen Fortbildungen anderer klinischer Disziplinen entwickelt hat: Vierzehn Experten stellten in 30- oder 45-minütigen Vorträgen die wichtigsten publizierten Studiendaten der letzten zwölf Monate aus ihrem Themengebiet vor. Sowohl während der Vorträge als auch in den Pausen gab es ausgiebig Zeit und Gelegenheit für die ca. 300 Teilnehmer Fragen zu stellen und zu diskutieren. Jeder Teilnehmer erhielt zudem

ein Handbuch mit Übersichtsartikeln, in dem die Referenten ihre jeweiligen Themen und die wichtigsten Publikationen hierzu zusammenfassten und kommentierten. Im Nachgang werden die Teilnehmer die Gelegenheit haben, die Folien der Vorträge via Internet nochmals zu studieren. Die Referenten werden zudem eingeladen, einige Aspekte ihrer Übersichtsvorträge in der „Laboratoriums-Medizin“ zusammenzufassen, so dass diese Informationen auch Interessierten verfügbar werden, die nicht teilnehmen konnten.

Durch die Breite der Themen und die Systematik ihrer Abhandlung sowie den Fokus auf Klinik und Praxis unterscheidet sich das Diagnostik Update von wissenschaftlichen Jahrestagungen und ist somit auch nicht als Konkurrenz, sondern als komplementär zu diesen anzusehen. Am 21. und 22. März 2014 wird das 4. Labormedizin Update in Wuppertal stattfinden.

PROF. HARALD RENZ (Marburg) eröffnete das Update mit seinem Vortrag über Immundefizienz. Detailliert ging er auf das „severe combined immunodeficiency syndrome“ (SCID) ein. Einige US-Bundesstaaten haben ein Neugeborenen-Screening auf dieses lebensbedrohliche Syndrom etabliert. Im Vortrag wurde eine quantitative PCR Methode zur Erfassung eines bestimmten T-Zell DNA-Fragments vorgestellt, die sich methodisch



für dieses Screening auf das SCID durchgesetzt hat. Im Vortrag wurden auch neue Entwicklungen in der Asthmabehandlung präsentiert. Durch die zelluläre Differenzierung im induzierten Sputum bzw. durch die Bestimmung von drei Blutmarkern kann Asthma in verschiedene immunologische Phänotypen unterteilt werden. Durch diese Klassifizierungen konnten Asthamikergruppen identifiziert werden, die von Therapien mit Antikörpern gegen bestimmte Interleukine (IL-5 bzw. IL-13) profitieren konnten. Ein Blutbiomarker für solch eine Therapiestratifizierung, der in letzter Zeit einige Aufmerksamkeit gewonnen hat, ist Periostin.

PROF. TORSTEN HAFERLACH (München) berichtete über die diagnostische Bedeutung der neuen Sequenziermethoden sowie neue Marker in der Hämatologie. Next Generation Sequencing (NGS) Methoden gewinnen auch

zunehmend in der hämatologischen Routinediagnostik an Bedeutung. Infolge des schnellen technologischen Fortschritts sind aber Datengrundlagen, Terminologie, Richtlinien und Analyseverfahren noch nicht vereinheitlicht. Entsprechende Bestrebungen sind im Gange. Allein basierend auf Sequenzdaten und unabhängig vom Blutbild war es möglich, den Übergang von einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) zur akuten Myelozytischen Leukämie zu erfassen wobei die unterschiedliche Klonalität bis hin zur Einzelzelle erfasst wurde. Dies eröffnet neue prognostische und therapeutische Optionen. Im Fall der sogenannten atypischen CML müssen Mutationen im SETBP1 Gen mit in Betracht gezogen werden. Die Analyse des JAK2 Gens sollte bei der Stufendiagnostik myeloproliferativer Erkrankungen mit negativem BCR-ABL1 an erster Stelle stehen. Im Fall von



Morbus Waldenström wurde gezeigt, dass in ca. 90% der Fälle eine Mutation im MYD88 Gen vorliegt. Zur Diagnose und Prognosebeurteilung der akuten myeloischen Leukämie ist die klassische Zytogenetik augenblicklich noch der stärkste Marker. Neue Arbeiten zeigen jedoch, dass auch die Analyse von 10 Genen eine hoch signifikante Einteilung in 5 prognostische Subgruppen erlaubt. Die Komplexität von automatischen Blutbildparametern lässt sich oftmals auf wenige medizinisch relevante Parameter reduzieren und in ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen übersetzen. Neue Untersuchungen zeigen, dass es möglich ist, eine vorliegende Sepsis sowie Hochrisiko-Patienten per multiparametrischer Flow Cytometrie zu erfassen. Die PCR von BCR-ABL1 Fusionstranskripten erlangt zunehmend Bedeutung bei der Therapie von CML mit Tyrosinkinase Inhibitoren. Daten

zur „minimalen Resterkrankung“ werden in der AML und CML zunehmend als Grundlage zur Therapiesteuerung verwendet. Zur Diagnose der Kugelzellanämie scheint sich die Durchführung des EMA Test in Kombination mit dem Glycerol-Lyse Test durchzusetzen. Die Anämiediagnostik mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität gewinnt bei älteren Patienten zunehmend an Bedeutung. Thrombozytopenie ist häufig und in vielen klinischen Konstellationen zu finden. Stasi et al postulieren eine aktuelle und umfassend Stufendiagnostik der Thrombozytopenie auch unter Berücksichtigung der EDTA-induzierten Pseudothrombozytopenie.

Im Endokrinologie-Update von Frau Prof. DAGMAR FÜHRER (Essen) wurden wichtige Punkte der aktuellen Richtlinien der „Endocrine Society“ zur Diagnose und Behandlung einer Hyperprolaktinämie vorgestellt.

Dabei spielen Prolaktin-Bestimmungen sowohl bei der Diagnose eines Makroprolaktinoms (gesichert, falls der Prolaktinwert 20-fach erhöht) als auch bei der Überwachung der Therapie eines Prolaktinoms eine wichtige Rolle. Gemäß aktueller Studienlage muss die Behandlung eines Prolaktinoms mindestens zwei Jahre dauern und danach der Prolaktinwert wegen der hohen Rezidivrate engmaschig kontrolliert werden. Es wurden auch die aktuellen Empfehlungen einzelner Fachgesellschaften zur Behandlung der latenten Hypo- und Hyperthyreose erläutert. In der Schwangerschaft soll die latente Hypothyreose bei Überschreiten des trimesterspezifischen TSH-Werts gemäss der „Endocrine Society“ behandelt werden. Die amerikanische Schilddrüsengesellschaft fordert für die Behandlungsindikation hingegen auch den Nachweis von TPO-Antikörpern und TSH-Werte über 10 mU/l. Vor dem Hintergrund einer kürzlich durchgeführten prospektiven Studie über Spontanaborte im ersten Trimester bei Schwangeren mit TSH-Werten zwischen 2.5 und 5 mU/l ohne Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern im Vgl. zu Schwangeren mit TSH-Werten < 2.5 mU/l sollte aus Sicht der Referentin die o.g. Behandlungsindikation eher großzügig gestellt werden. Für die latente Hyperthyreose mit TSH-Wert < 0.1 mU/l sehen zwei amerikanische Fachgesellschaften erstmals eine Behandlungsindikation, falls der Patient über 65 Jahre alt ist, oder wenn weitere Erkrankungen, wie

Herzerkrankungen, Osteoporose oder Hyperthyreosezeichen vorliegen. Es wurde im Vortrag aber betont, dass vor Behandlungsbeginn eine einmalige TSH-Erniedrigung durch eine weitere Messung bestätigt und weitere Ursachen (Einflussgrößen) für die TSH-Erniedrigung ausgeschlossen werden sollten. Auch zur Basistherapie der Osteoporose wurden neue Empfehlungen vorgestellt. Für eine ausreichende Vitamin D Versorgung sollen neu mind. 1000 – 2000 IE/Tag statt 400 – 800 IE/Tag eingenommen werden, eine Calcium Substitution wird hingegen nicht mehr empfohlen (DVO-Leitlinien). Die Indikation zur Behandlung mit Strontiumrenalat wurde letztes Jahr auf Männer mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko erweitert. Die Referentin hat auch auf eine neue wichtige Risikogruppe für Osteoporose aufmerksam gemacht, nämlich Frauen unter Aromataseinhibitor-Therapie.

Unter dem Titel Systemische Autoimmunerkrankungen gab PROF. PETER HÄRLE (Mainz) eine Übersicht über die Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis, des Sjögren Syndroms sowie der IgG4-related Diseases. In den letzten Jahren nehmen laborchemische und bildgebende Verfahren einen immer höheren Stellenwert bei der Diagnose, Klassifikation und Therapiesteuerung der Rheumatoiden Arthritis ein. So wird in den ACR/EULAR Kriterien von 2010 zur Diagnose und Klassifizierung der RA, neben den klinischen Parametern, die laborchemischen Parameter CRP,

BSG und die Autoantikörper RF und ACPA bestimmt. Zudem wird der klinische Entscheidungsprozess durch bildgebende Verfahren unterstützt. Die Arthritisaktivität wird seit Jahren mit dem relativ subjektiven Disease Activity Score über 28 Gelenke (DAS28) eingeschätzt. 2010 wurde zur objektiveren Beurteilung der Krankheitsaktivität ein Multi-Biomarker Disease Activity (MBDA) Score (Vectra™ DA), welcher mithilfe von 12 Biomarkern berechnet wird, vorgestellt (Cavet et al., 2010). Dieser Score wurde in den vergangenen Jahren in mehreren Studien validiert und charakterisiert. Ein Vergleich mit dem DAS28 Score zeigte eine moderate bis gute Korrelation (Bakker et al., 2012), wobei der MBDA Score eine geringere Sensitivität als der DAS28 Score aufweist (Bijlsma et al, 2012), und deshalb für das frühe Monitoring nicht geeignet ist. Der MBDA Test ist in den USA bereits kommerziell erhältlich. Weitere klinische Studien werden zeigen, ob der Test einen zusätzlichen Nutzen für die Beurteilung der Arthritisaktivität bietet. Für die Diagnostik des Sjögren-Syndroms gibt es einen neuen ELISA-Test zur Detektion von IgA anstatt IgG gegen den anti-M3-Rezeptor. In Kombination mit der Bestimmung der etablierten Antikörper SSA und SSB ergibt sich eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität. Als Alternative zu der invasiven und kostspieligen Sialographie oder Sialoszintigraphie wurde der hochauflösende Ultraschall als kostengünstige Untersuchungstechnik

zur Diagnose des Sjögren Syndroms vorgestellt. Diese Untersuchungstechnik ist jedoch nicht in den aktuellen Klassifikationskriterien implementiert. Die IgG4-related Disease kann jedes Organ, und nicht wie häufig angenommen nur das Pankreas, betreffen. In der Vergangenheit wurde diese Erkrankung unter zahlreichen Namen beschrieben, 2012 wurde deshalb eine neue vereinheitlichte Nomenklatur vorgestellt (Stone et al., 2012). Aktuelle Studien wurden vorgestellt, welche verdeutlichen, dass die alleinige IgG4-Serumspiegel Bestimmung, als auch der errechnete IgG4/IgG Gesamt Quotient nicht geeignet ist, um eine IgG4-related Disease zu diagnostizieren oder auszuschließen. Eine histologische Untersuchung ist zur Bestätigung der Diagnose zwingend notwendig. Zudem ist eine klinische oder bildgebende Evidenz einer fibrosierenden tumorähnlichen Läsion an einem oder mehreren Organen notwendig.

Das Thema Hämostaseologie wurde von PROF. CARL ERIC DEMPFLER (Mannheim) zusammengefasst. Störungen des von Willebrandfaktors (vWF) werden in drei Typen unterteilt. Verminderter Spiegel (Typ 1), Funktionsstörung (Typ 2) sowie komplettes Fehlen (Typ 3). Eine Funktionsstörung des vWF kann vermutet werden, wenn das Verhältnis von Antigen und funktionellem Test ungleich eins ist. Zwei neue, automatisierte vWF Funktionstests (Innovance vWFAc Test und HaemosIL vWF Aktivitäts Test) erlauben die automatisierte vWF



Aktivitätsbestimmung. Beide Tests basieren auf Antikörper beschichteten Polystyrol- bzw. Latex - Partikeln und zeigen eine gute Übereinstimmung mit dem Ristocetin Co-factor Test, erfassen aber möglicherweise nicht alle Typ 2 Subvarianten. Es wird daher empfohlen, zur Diagnose von Typ 2 einen zweiten methodisch unabhängigen Aktivitätstest durchzuführen (Kollagenbindung, PFA100/200 oder Ristocetin Test). Ein neuer vWF Antigen Test, der automatisiert parallel zu den Funktionstests durchgeführt werden kann, zeigt gute Übereinstimmung mit den ELISA Referenzverfahren. Ein Vergleich von 7 Kollagenbindungstests zeigte eine erhebliche Variabilität der Ergebnisse wobei aber alle Tests in der Lage waren zwischen Typ1 und 2 zu unterscheiden. Um ein vWF Syndrom zuverlässig auszuschliessen, sollte ein Antigen- und Funktionstest mindestens zweimal durchgeführt werden. Eine sichere Diagnose von

Typ2 ist nur durch molekulargenetische Analyse möglich, was durch die sinkenden Kosten der neuen Next Generation Sequencing (NGS) Technologien möglich ist. Die Diagnose von Antithrombinmangel basiert auf der Inaktivierung von Thrombin und Faktor Xa durch Antithrombin. Antithrombinmangel ist genetisch sehr heterogen und mit zahlreichen genetischen Veränderungen assoziiert. Diese Varianten werden von Thrombin und Faktor Xa basierten Funktionstests unterschiedlich gut erfasst. Neue orale Antikoagulanzen (NOAC) kommen mittlerweile vermehrt zum Einsatz. Hier ist zu berücksichtigen dass diese einen variablen Effekt auf Global- sowie Einzelfaktorentests der Gerinnung haben. Zur Messung der Thrombozytenfunktion durch die optische Aggregometrie nach Born gibt es alternative Impedanzbasierte Verfahren, welche auch im Multiplate Format durchgeführt werden können

und eine gute Übereinstimmung mit den optischen Tests zeigen. Schliesslich wurde der Vergleich von 4 quantitativen und einem qualitativen patientennahen D-Dimer Test vorgestellt, welche heute eine gute Qualität haben.

Im Seminar Onkologie/Tumormarker stellte PROF. MICHAEL NEUMEIER (Mannheim) Neuigkeiten zu Prostata-, Ovarial- und Mamma-Karzinomen vor. Eine längere Nachbeobachtungsauswertung der amerikanischen PLCO-Studie fand keinen Hinweis, dass ein PSA-Screening auf Prostatakarzinom (PCa) die PCa-Sterblichkeit senkt. Im Gegensatz dazu fanden zwei europäische Studien eine 20%ige Reduktion der Sterblichkeit durch PSA-Screening. Diese Diskrepanz ist vor allem durch die unterschiedliche Altersstruktur der Probanden und die Altersabhängigkeit des PSA-Wertes zu erklären. Das PSA-Screening wird mehrheitlich nicht mehr empfohlen. Jedoch ist insbesondere bei jüngeren Männern (40 bis 50 Jahre) ein PSA-Wert überhalb des Altersmedians mit einem erhöhten Risiko des Auftretens eines PCa in den kommenden 20 bis 25 Jahren korreliert. Die Richtlinien bezüglich Active Surveillance bei lokal begrenztem niedrigrisiko PCa sind in der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom beschrieben. Zirkulierende miRNAs könnten in Zukunft eine Rolle bei der Diagnose des PCa spielen. In den letzten Jahren wurden dazu einige erfolgsversprechende Pilotstudien publiziert. Der ROMA Score (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), welcher sich aus den Markern

CA125 und HE4 und dem Menopausenstatus berechnet, kann zur Risikobewertung des Ovarialkarzinoms eingesetzt werden. Es ist zu beachten, dass der ROMA-Score bei postmenopausalen Frauen eine höhere Sensitivität aufweist als in prämenopausalen Patientinnen. Die Einzelbestimmung von HE4 ist aufgrund der besseren Abgrenzung von benignen zu malignen Tumoren dem CA125 deutlich überlegen. Ob der ROMA Score einen diagnostischen Vorteil bietet, ist umstritten. Der seit längerem existierende RMI-Score bezieht zur Berechnung den Ultraschall, Menopausenstatus und CA125 mit ein. In einer aktuellen Studie von Van Gorp et al. ist dieser Score dem ROMA sowohl in post- als auch in prämenopausalen Patientinnen überlegen. Die im Serum zirkulierenden Fragmente des Her2/neu Protooncogens (sHer2/neu) korrelieren gut mit dem Verlauf der klinischen Parameter beim Mammakarzinom, wobei die Korrelation zwischen sHer2/neu und Gewebe Her2/neu strittig ist. Zirkulierende Tumorzellen (CTC) können immunchemisch und molekular nachgewiesen werden. Sie sind prognostisch für das Überleben. Eine Ausnahme sind HER2+ Patienten unter biologischer Therapie. Als neue Marker für die Diagnostik der Metastasierung wurden Leukemia Inhibitory Factor Receptor (LIFR) und die mikroRNA miR-109 vorgestellt. Im Jahr 2012 wurden zwei Studien veröffentlicht, welche zu dem Schluss kommen, dass die CYP2D6-Genotypisierung für die Tamoxifentherapie bei

Mamma-Ca keinen Nutzen erbringt. Jedoch zweifelte M. NEUMAIER die analytische Qualität der Genotypisierung in diesen Studien an, sodass der klinische Wert der CYP2D6-Typisierung weiterhin nicht geklärt ist.

Das Thema Infektionen wurde durch zwei Referate über bakterielle bzw. virale Infektionen abgedeckt.

PROF. MARIAM KLOUCHE (Bremen) konzentrierte sich auf die Diagnostik multiresistenter Bakterien und von Borrelien. Die Prävalenz von ESBL- (extended spectrum beta lactamase) bildenden Enterobacteriaceae nimmt zu. Sie können lange im Darm persistieren, insbesondere bei Neugeborenen. Im Gegensatz zu multiresistenten MRSA können sie nicht eradiziert werden. Die Ausbreitung zwischen Personen erfolgt eher ausserhalb des Krankenhauses, zumal Standardhygiene-Maßnahmen zur Prävention ausreichen. Überwachungsuntersuchungen sind derzeit nur für Ausbrüche empfohlen, ohne dass allerdings ihre Wertigkeit bekannt ist. Mindestens 18 verschiedene Borrelien-Spezies können Infektionen beim Menschen auslösen, die sich in Bezug auf Symptome und Prädilektionsorte unterscheiden. Eine Art - *Borrelia miyamotoi* - kann nicht mit konventionellen Methoden nachgewiesen werden. Insgesamt ist die Interpretation serologischer Borrelienbefunde durch die eingeschränkte Sensitivität und Spezifität schwierig. Insbesondere falsch-positive Nachweise von IgM-Antikörpern führen

zu Fehlinterpretationen. Deswegen soll die Serologie zur Bestätigung eines klinischen Verdachts und nicht zur unselektiven Primärdiagnostik eingesetzt werden. Leider ist der Nachweis von Borrelien in Blut- oder Hautproben durch Kultur oder PCR unsensitiv. Der Nachweis von Borrelien-DNA in Gelenkpunktaten oder Zecken ist mit 80% deutlich sensitiver. Möglicherweise bringen auch Anreicherungsverfahren wie Immuno-PCR eine Verbesserung. Besondere diagnostische und therapeutische Herausforderungen entstehen durch wiederholte Erkrankungen und Folge-Erkrankungen der Borreliose. Erneute akute Manifestationen einer Borreliose sind keine Rezidive früherer Infektionen sondern Neuinfektionen, in der Regel mit anderen Borrelien-Spezies. Allerdings können zellwandlose L-Formen von Borrelien trotz erfolgreicher Therapie persistieren, welche Spätmanifestationen wie reaktive Arthritiden auslösen. Diese Manifestationen erscheinen als antibiotika-refraktär und erfordern womöglich andere Behandlungen wie Immunsuppression.

Das Referat von PD DR JENS VERHEYEN (Essen) behandelte Influenzaviren, sexuell übertragbare Viren und Reise-assoziierte Viruserkrankungen. Influenzavirus-Epidemien werden immer wieder auftreten. Surveillance-Programme sind erforderlich, um neue Ausbrüche und die Entstehung neuer Virusvarianten festzustellen. Die Wirksamkeit antiviraler

Therapien ist umstritten. Zwischen dem Ausbruch einer neuen Influenza-Epidemie und der Verfügbarkeit einer hierfür spezifischen Impfung und damit einzig sicher wirksamen Maßnahme vergehen 6 Monate. Influenza-Schnellteste sind schnell. Eine sensitive Diagnostik und vor allem die Genotypisierung von Influenzavarianten sind nur durch PCR möglich. Als Beispiel der sexuell übertragenen Viruserkrankungen führte Herr Verheyen die Humanpapillomaviren (HPV) bzw. die mit HPV assoziierten Erkrankungen aus. Neben dem Zervix-Karzinom werden HPV-assoziierte Karzinome von Penis, Anus und Oropharyngealbereich immer häufiger. Die Impfung wird damit auch für Jungen sinnvoll. Diagnostisch relevant ist der PCR-Nachweis von HPV8 und HPV16 bei CIN2- und CIN3-Läsionen in der Cervix von Frauen, besonders jenseits des 30. Lebensjahres. Reiseassoziierte Infektionen z.B. mit Dengue-, Chikungunya-, Ross-River- oder Krim-Kongo-Viren werden in der globalisierten Welt auch in Europa immer wichtiger und dürfen bei Reiserickehrern nicht übersehen werden. Gleiches gilt für Hepatitis E, die allerdings nicht nur als Reiseerkrankung sondern auch als Zoonose relevant ist. Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten mit Hepatitis-Symptomen ist an die Diagnostik durch HEV-Serologie und -PCR zu denken.

Nachdem in den beiden vorangegangenen Updates zu Diabetologie, Stoffwechsel und

Leber der Diabetes und Lipidstoffwechsel in seinem Vordergrund standen, fokussierte PROF. ARNOLD VON ECKARDSTEIN (Zürich) dieses Mal auf die Diagnostik der Leberfibrose und der nicht-alkoholischen Fettleberkrankheit (NAFLD). Mit dem Fortschritt der therapeutischen Möglichkeiten ist der Bedarf für eine zuverlässige Diagnostik der Leberfibrose massiv gestiegen. Allerdings ist die Entwicklung von Biomarkern für das nicht-invasive Staging der Leberfibrose schwierig, weil sie eine Komponente des normalen Heilungsprozess nach Verletzungen, Infektionen und vielen anderen ätiologischen Faktoren darstellt. Seit Jahrzehnten gilt die Leberbiopsie als Goldstandard für die Diagnostik und die Stadieneinteilung der Leberfibrose, zumal sie auch die Beurteilung von Nekrose, Entzündungsaktivität sowie Einlagerungen von Fett (Steatose), Eisen oder Kupfer ermöglicht. In den letzten Jahren wurden etliche auf Laborparameter und/oder Bildgebungsverfahren basierende indirekte Verfahren entwickelt und validiert, die allerdings international sehr unterschiedlich in die klinische Praxis übernommen wurden. Die nicht-invasiven Verfahren scheinen insbesondere als Pre-Screening-Verfahren geeignet, um die Zahl der Leberbiopsien zu begrenzen. Im Vergleich zu patentierten Tests (FibroTestR, FibrometerR und HepascoreR) haben die nicht-patentierten Tests (APRI, ELFG, FIB-4, Forns Index und MP3) eine tendenziell geringere diagnostische Qualität, insbesondere

bei der Diagnose einer signifikanten Fibrose (F2). Der Qualitäts-Unterschied ist weniger ausgeprägt für die Diagnose einer Zirrhose (F4). Zudem sind die nicht-patentierten Tests kostengünstiger und leichter verfügbar. Eine in JAMA publizierte Meta-Analyse macht den Nutzen unterschiedlicher diagnostischer Strategien für den rule-in und den rule-out einer Leberzirrhose deutlich. Für den rule-in einer Zirrhose sind definierte klinische Befunde sowie die Kombination einfacher Labortests am aussagekräftigsten. Für den rule-out einer Leberzirrhose sind Laborbefunde und ihre Kombinationen am ehesten hilfreich. Hieraus ergibt sich, dass die Kombination klinischer und labormedizinischer Befunde das größte diagnostische Potenzial haben. Dieses Konzept muss aber durch klinische Studien geprüft werden. Randomisierte klinische Studien sind auch nötig, um Nutzen und Risiken eines standardisierten diagnostischen Vorgehens mit Hilfe klinischer und labormedizinischer Befunde im Vergleich zum bioptisch-pathologischen Vorgehen zu zeigen. Die Elastographie kann recht zuverlässig eine Zirrhose diagnostizieren helfen, weniger zuverlässig eine signifikante Fibrose. Entsprechend scheint die Elastographie den Biomarkern bei der Diagnose einer Zirrhose überlegen, nicht aber bei der Diagnose einer Fibrose. Allerdings schränkt die Nicht-durchführbarkeit der Elastographie bei ca. 20% der Patienten und die eingeschränkte Verfügbarkeit des Systems die klinische Anwendung ein.

Durch ihre hohe Prävalenz und assoziierte Folge-Erkrankungen sind die Nichtalkoholische Fettleberkrankheit (NAFLD) und Nichtalkoholische Fettleberhepatitis (NASH) wichtige öffentliche Gesundheits-Probleme geworden. Dadurch und durch die zunehmende Häufigkeit zunächst unerklärter Transaminasen-Erhöhen ist NAFLD ein wichtiges Thema für die Labormedizin. Entsprechend wächst der Bedarf für spezifische Biomarker, welche Diagnose, Prognose, Stadieneinteilung und Monitoring von NAFLD erleichtern. Empfehlungen der amerikanischen Gastroenterologen und europäischen Kinderhepatologen enthalten sehr nützliche und informative Zusammenstellungen und Handlungsanweisungen des heutigen Wissensstands zur Ausschluss- und Einschluss-Diagnostik der NAFLD. Es gibt leider keinen einzelnen Laborparameter, der die Diagnosen oder Stadien-Einteilungen von NAFLD oder NASH sicher ermöglicht. Cytokeratin-18 (CK-18) ist der derzeit meistversprechende Einzelparameter für die Diagnose NASH. Entsprechend haben die amerikanischen Gastroenterologen und Hepatologen CK-18 in ihren Empfehlungen hervorgehoben, allerdings ohne den Routineeinsatz zu proklamieren. Weitere Validierungsstudien sind nötig. CK-18 ist derzeit nicht als Routine-Test verfügbar. Die Datenlage zur Wertigkeit der Scores und Algorithmen zur Diagnostik und Schweregrad-Einteilung von NAFLD und NASH ist im Vergleich zur Wertigkeit der Scores für die chronische Hepatitis noch

nicht so gut abgesichert. Dennoch scheinen die Fibrose-Scores gut geeignet die Fibrose bei NAFLD abzuschätzen. Wiederum scheinen die patentierten Scores den freiverfügbaren inkl. des von den Guidelines favorisierten NAFLD-Fibrose Scores überlegen. Dem steht die einfachere Verfügbarkeit der letzteren gegenüber. Die mit konventionellen Markern erstellten Scores erscheinen auch dem CK-18 für die Diagnose von NASH unterlegen. Allerdings fehlen hierzu Studien.

Die Neurologische Labordiagnostik wurde von PROF. MICHAEL TORZEWSKI (Stuttgart) an den Beispielen der Alzheimer- und Parkinson-Erkrankungen sowie des Schlaganfalls behandelt. Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur „Diagnose und Therapie von Demenzen“ unterstützt die kombinierte Bestimmung der Parameter beta-Amyloid-1-42 und Gesamt-Tau bzw. beta-Amyloid-1-42 und Phospho-Tau die Differenzierung zwischen primär neurodegenerativen Demenzerkrankungen und anderen Ursachen demenzieller Syndrome. Sie sollen aber nur auf der Grundlage des Befundes der Routine-Liquordiagnostik und aller anderen zur Verfügung stehenden diagnostischen Informationen beurteilt werden. Bestimmungen einzelner Parameter wie auch des Apolipoprotein-E-Genotyps werden nicht empfohlen. Die kürzlich publizierten revidierten NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer’s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease) Kriterien gehen widersprüchlich mit Biomarkern um: Einerseits

werden Biomarker im Vergleich zu klinischen Kriterien skeptisch beurteilt. Andererseits wird eine diagnostische Kategorisierung sowohl der Alzheimer-Demenz als auch der MCI (mild cognitive impairment) vorgeschlagen, in der Biomarker wichtige Unterscheidungskriterien bilden. Ein bislang unerkanntes präanalytisches Problem ist die Absorption von Ab1-42 an verschiedene Polymer-/Kunststoffoberflächen, welche die gemessenen Konzentration um 20% bis 60% erniedrigen kann. Hieraus ergibt sich ein Handlungsbedarf, entweder durch Beseitigung der Interferenz oder durch Anpassung der Referenzbereiche und diagnostischen cut-offs an die jeweiligen Probenröhrchen. Leider gibt es keinen Biomarker, der sich als klinisch nützlich für die Diagnostik und das Management von Patienten mit ischämischen Hirninfarkt herausgestellt hätte. Folgende diagnostische Einsatzgebiete von Biomarkern sind aber von hohem klinischen Interesse: 1. Beschleunigung der Triage und frühe Entscheidungen hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens, 2. Individualisierung der Behandlung und 3. Identifizierung von Ätiologie und Prognose des Hirninfarkts. Wahrscheinlich können diese klinischen Fragestellungen nur durch die Kombination mehrerer Biomarker gelöst werden. Für die Diagnostik des hämorrhagischen Hirninfarkts werden Biomarker wohl auch zukünftig wenig Bedeutung haben, weil die Bildgebung für unverzichtbar gilt und sich eine Reperfusionstrategie verbietet. Allenfalls zur Abschätzung der Prognose könnten Biomarker

zukünftig auch beim hämorrhagischen Hirninfarkt eine gewisse Bedeutung erlangen. Nach einer kurzen Übersicht über neu zugelassene Medikamente und die Diskussion deren Monitorings fokussierte PROF. KATHARINA RENTSCH (Basel) auf das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) von Psychopharmaka und das Drugs of Abuse (DoA) Testing. Unter den im Jahr 2012 in Deutschland und der Schweiz neu zugelassenen Medikamenten finden sich drei neue Tyrosinkinasehemmer, für die im Moment kein TDM vorgesehen ist. Allerdings konnte für den ersten zur Therapie zugelassenen Tyrosinkinasehemmer, Imatinib, eine Verbesserung des Therapieerfolgs durch TDM gezeigt werden. Hinzu kommt, dass diese Medikamente über das Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden, das leicht inhibiert bzw. induziert werden kann und somit Ursache vielfältiger pharmakokinetischer Interaktionen sein kann. Es wurden die Konsensus-Richtlinien zum TDM in der Psychiatrie der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) von Ende 2011 vorgestellt. Es handelt sich dabei um eine sehr umfangreiche Zusammenstellung der zu diesem Thema publizierten Literatur. Darin finden sich Angaben zur Indikation zum TDM für die einzelnen Medikamente, die therapeutischen Referenzbereiche, Warngrenzen für Laboratorien, oberhalb derer der Arzt wegen Überdosierung sofort informiert werden muss u.a. für Laboratorien und TDM verordnende Ärzte wichtige Informationen. In einer neuseeländischen Studie

wurde ausgewertet, ob die Bestimmung von Lithiumserumspiegel im Caterbury District Health Board den Standards der „UK National Institute for Health and Clinical Excellence“ zum Monitoring der Lithiumtherapie genügen. Die Resultate dieser Studie sind in Anbetracht der Toxizität von Lithium bedenklich: Innerhalb eines Jahres wurde nur bei 3% der Patienten regelmäßig (alle 60 – 130 Tage) Lithiumbestimmungen durchgeführt, bei 8% der Patienten nicht eine einzige. Zudem wurde nur bei 7 der 56 Patienten mit einer Lithium-Serumkonzentration oberhalb des therapeutischen Bereichs der Spiegel innerhalb von drei Wochen erneut bestimmt. Im Teil über Drugs of Abuse Testing wurde eine Studie über Interferenzen bei einem Immunoassay zur Cannabis-Bestimmung im Urin präsentiert. Bestimmte Baby-Waschlösungen führten bei dem hier eingesetzten Immunoassay zu einem falsch positiven Resultat. Die Autoren der Arbeit wiesen darauf hin, dass gerade bei der Analyse von Neugeborenenproben auf Exposition mit Missbrauchsdrogen allfällige Interferenzen sehr sorgfältig ausgeschlossen werden müssten, denn ein positives Analysenresultat hätte in diesem Fall weitreichende Konsequenzen für die betroffene Familie. Um wirklich sicher zu sein, müsste in solchen Fällen aber eigentlich eine Bestätigungsanalyse mittels GC-MS oder LC-MS durchgeführt werden.

Aktuelle Beispiele der pädiatrischen Laboratoriumsmedizin wurden von PROF. KLAUS P. KOHSE (Oldenburg) vorgestellt. Es gibt eine neue Konsensusempfehlung der Kommission

für Infektionskrankheiten und Impffragen zur Diagnostik der Lyme-Borreliose wobei das Schwergewicht auf dem klinischen Befund liegt. Bei Vorliegen eines Erythema migrans ist dies diagnostisch ausreichend. Im Fall einer extrakutanen Manifestation (Neuroborreliose) sind bei begründetem Verdacht serologische Untersuchungen angeraten. Ein aktueller bakterieller Meningitis Score basierend auf Granulozyten (Blut, Liquor), Liquorprotein und das Auftreten von Krampfanfällen (Sensitivität 99.3%, Spezifität 62.1%) stellt eine zusätzliche Entscheidungshilfe dar (Einschränkung: Alter >2 Monate und keine schweren allg. Krankheitssymptome). CA-MRSA Stämme nehmen seit mehreren Jahren zu und verursachen eine rasch progrediente, nekrotisierende Pneumonie mit schwerem Verlauf. Im Fall eines PLV Gen tragenden Stammes ist deshalb der schnellstmögliche Beginn einer antibiotischen Therapie angezeigt (empfohlen werden Linezolid in Kombination mit Clindamycin). Basierend auf der CALIPER Studie (1072 Mädchen+ 1116 Jungen, <18 Jahre) sind neue, zuverlässige, pädiatrische Referenzintervalle für 40 häufige Routineparameter veröffentlicht worden. Die LOOK Studie hat am Beispiel von Troponin I aufgezeigt, dass auch die Normalwerte gesunder Kinder einer erheblichen Schwankungsbreite unterliegen. Dies suggeriert eine Anpassung der Schwellenwerte für Interventions- und Therapie-Leitlinien bei übergewichtigen und hyperglykämischen Kindern.

Im Seminar Nephrologie/Urinmarker stellte PD DR. LORENZ RISCH (Bern) die aktuellen

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) -Richtlinien 2012 zur chronischen Nierenerkrankung (CKD) und akuten Nierenerkrankung (AKD) vor. Neu ist die Definition der CKD als eine Abnormität der Nierenstruktur oder Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , Albuminurie, Elektrolytstörung, Urinsediment, Histologie oder bildgebende Verfahren), welche länger als 3 Monate besteht und (neu) Implikationen für die Gesundheit hat. Neueste Studien zeigen, dass die CKD-EPI-Formel der älteren MDRD-Formel nicht nur in der Einschätzung der GFR überlegen ist, sondern auch eine bessere Risikoeinschätzung der CKD bietet. Zur Einschätzung der Nierenfunktion finden sich in den neuen Richtlinien auch eGFR-Gleichungen, welche Cystatin C miteinbeziehen. Es wird vorgeschlagen, dass die kombinierte Kreatinin/CystatinC-CKD-EPI Formel als Bestätigung zum Einsatz kommen sollte, wenn die Kreatinin-basierte eGFR zwischen 45-59  $\text{ml/min/1.73m}^2$  liegt und es keinen Hinweis auf eine Nierenschädigung gibt. Bei der ursprünglichen Evaluation der CKD-EPI-Gleichung waren Probanden > 70 Jahre sowie Asiaten unterrepräsentiert. In der Berlin Initiative Study wurden nun 2 Gleichungen (Kreatinin basiert und Kreatinin/CystatinC basiert, BIS-Formel) vorgestellt, welche für Patienten > 70 Jahre ermittelt wurden. Eine andere Studie zeigt, dass die CKD-EPI Formel (welche nur für Kaukasier und Afroamerikaner evaluiert wurde) auch bei asiatischen Patienten zum Einsatz kommen kann. Die alten Richtlinien sehen eine Klassifizierung der

CKD nur anhand der Einschränkung der eGFR vor. In den neuen Richtlinien werden auch die Albuminurie und die Ursache der CKD in die Klassifikation miteinbezogen. Bisher standen zwei Scores (RIFLE und AKIN) für die Klassifizierung der akuten Nierenschädigung zur Verfügung, eine daraus kombinierte Klassifikation wird in den neuen KDIGO-Richtlinien vorgestellt. Die akute Nierenerkrankung (AKD) wird hier eingeteilt in AKD ohne AKI (akute kidney injury) und AKI, wobei eine AKI durch einen Serumkreatininanstieg von 50% in 7 Tagen oder einen Anstieg um 0.3 mg/dl in 2 Tagen oder eine Oligurie gekennzeichnet ist.

Zum Abschluss des Diagnostik Updates fasste PROF. STEFAN BLANKENBERG (Hamburg) Publikationen zu kardiovaskulären Biomarkern zusammen. Zweimalige Bestimmungen der kardialen Troponine I oder T mittels hochsensitiver Tests ermöglichen einen Ausschluss eines Herzinfarktes innerhalb von nur 3 Stunden nach Symptombeginn. Nach wie vor problematisch ist die mit der hohen Sensitivität verbundene Einschränkung der Spezifität, welche die Unterscheidung einer stabilen und akuten koronaren Herzerkrankung erschwert. Derzeit ist immer noch strittig, welche Grenzkonzentrationen oder welche absoluten oder relativen Änderungen der Troponin-Konzentrationen für den rule-in ideal sind. Wahrscheinlich ist der von den Guidelines empfohlene Anstieg von 50% zu gering. Weiterhin kontrovers ist, ob die zusätzliche

Bestimmung weiterer Biomarker, insbesondere Heart Type Fatty Acid Binding Protein oder Copeptin, die Sensitivität moderner kardialer Troponin Tests verbessern hilft. Für die Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz haben sich B-type Natriuretic Peptide (BNP) und das N-terminale Propeptid des B-type Natriuretic Peptides (NT-proBNP) etabliert. Das Midregionale Atriale Natriuretische Peptid (MR-ANP) scheint ähnlich sensitiv und spezifisch zu sein. Die genannten Parameter sind auch relevant für die Risikostratifizierung der Herzinsuffizienz. Hier werden zusätzlich Growth Differentiation Factor (GDF) 15 und Galectin-3 sowie das Midregionale proAdrenomedullin (MR-proADM) validiert. Mit den bereits vorhandenen sowie neuen Biomarkern sind eine zunehmend optimierte Diagnose sowie Risikostratifizierung der Herzinsuffizienz möglich und darüber hinaus eine verbesserte Beurteilung des Erkrankungsstadiums und Prognose.

---

VERFASSER:

RAFFAELE CURCIO, VIOLA GÜNTHER, THORSTEN HORNEMANN, ARNOLD VON ECKARDSTEIN  
Institut für Klinische Chemie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100, CH 8091 Zürich, Schweiz  
Telefon: 0041-44-255-2260  
Email: arnold.voneckardstein@usz.ch

Bericht 13. Bundeskongress Pathologie Berlin  
 „Qualität definieren – Vertrauen gewinnen“

„Qualität definieren – Vertrauen gewinnen“ war das Leitmotiv des 13. Bundeskongress Pathologie Berlin vom 19. bis 21. April 2013, der erstmals zeitgleich mit den Histologie-Morphologie-Tagen des Dachverbandes der Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin (dvta) im Hotel Intercontinental in Berlin stattfand. Dieses „Experiment“ kann durchaus als Erfolg bezeichnet werden.

*Wir Pathologen definieren Qualität anhand inhaltlicher Kriterien, die jeden Tag in die Versorgungswirklichkeit umgesetzt werden müssen.*

Der Kongress wurde mit dem Festvortrag „Wa(h)re Gesundheit“ des Medizinhistorikers und Sinologen PROF. DR. PAUL UNSCHULD vom Charité-Centrum für Human- und Gesundheitswissenschaften Berlin eröffnet.



Er sprach über die notwendigen Vorrechte des ärztlichen Standes und deren Verlust. Seine Analyse öffnete den Blick dafür, wie sich der Staat aus seiner Verantwortung für die Gesundheit seiner Bürger zurückzieht und dem Individuum den Schwarzen Peter zuschieben will. Aber auch dafür, welche originären gesellschaftlichen Aufgaben der Ärzteschaft heute zufallen in der Abwehr ihrer Entprofessionalisierung zum qualitätsgesicherten Dienstleister. Ein Vortrag, der Mut gemacht hat.



*Ein Schwerpunkt* des 13. Bundeskongresses war die kürzlich in Kraft getretene Bedarfsplanungsrichtlinie. Diese betrifft erstmals auch das Fachgebiet „Pathologie“.

*Was hat nun unser Kongressthema mit dieser Bedarfsplanung zu tun?*

Das in der Bedarfsplanung für die Pathologie vorgelegte Konzept wird dem Fach und der Versorgung erheblichen Schaden zufügen. Es ist eine Rückentwicklung zur sektoralen Trennung eines bislang integrativen Faches.

Wir sehen in der aktuellen Bedarfsplanung eine der Hauptgefahren für unser Fachgebiet. Die diagnostische und organisatorische Entmischung bedeutet konkret die Resektoralisierung des Faches. Die Pathologie ist das Querschnittsfach, in dem die Verknüpfung von ambulantem und stationärem Sektor seit langem realisiert ist. Die konkreten Konsequenzen aus dieser Tatsache sind völlig unberücksichtigt geblieben.

Zu diesem Thema gab es auf dem Kongress eine Veranstaltung mit dem Vorsitzenden der KBV, Herrn DR. KÖHLER, der über die Datenlage auf Bundesebene referierte. Wir selbst haben die Bedarfsplanung aus Sicht der Pathologie beleuchtet, unter dem Titel: „Katastrophale Rückschritte - strukturell und fachlich.“ Vor gut gefülltem Saal kam es zu lebhaften Diskussionen. Im Ergebnis konnten wir anhand von exakten Daten der Entwicklung der letzten Jahre nachweisen, dass eine Bepanung der Pathologie nicht nur nichts bringt, sondern dem Fach erheblichen Schaden zufügen wird. Eine Aussage, die wir anhand von Vorfällen aus den letzten Wochen bereits zum jetzigen Zeitpunkt belegen konnten.

In dieser Frage konnte der Verband bei Herrn DR. KÖHLER eine gewisse Nachdenklichkeit erzeugen. Die Entscheidung über die Bepanung der Pathologie beruht auf einer Fehleinschätzung der Datenlage der Pathologie. Die tragenden Gründe des GBA: (Zitat)



„ungebrochenes Wachstum und überproportionaler Ressourcenverbrauch“ treffen auch nicht im Ansatz zu, wie mit Hinweis auf die Entwicklung des Faches in den letzten Jahren eindrucksvoll belegt werden konnten.

Am 22. April 2013 fand hierzu in der Bundesgeschäftsstelle auch ein Pressegespräch über die Ergebnisse des diesjährigen Bundeskongresses Pathologie Berlin statt. Die positive Reaktion der Journalisten insbesondere auf die von uns abgelehnte Bedarfsplanung findet sich in den ausführlichen Presseberichten wieder. Die ÄrzteZeitung machte mit diesem Thema unter der Überschrift „Zulassungen: Pathologen im Dilemma“ am Dienstag, den 23. April 2013, sogar die erste Seite damit auf. Bis dorthin hatten es Themen aus der Pathologie bislang noch nicht geschafft.

*Einen weiteren Schwerpunkt bildete das Mammographie – Screening – Programm des Bundes:*

Die Ergebnisse aus den ersten sieben Jahren des Deutschen Mammographie – Screening – Programms belegen eine durchaus erfolgreiche Implementierung. Es handelt sich immerhin um das größte Mammographie-Screening Programm Europas. Schwerpunkt der Ergebnisse waren die Intervallkarzinome und eine erste Analyse der Ursachen. Ein wesentliches Argument der Qualitätssteigerung in diesem Bereich ist die obligate Durchführung der radiologisch-pathologischen Korrelationsdiagnostik. Ein weiterer positiver Punkt ist die obligate interdisziplinäre Behandlung eines jeden einzelnen Falles.

Die Bundeskongresse funktionieren gut als Fokussierung auf berufliche Themen aller am Fach Beteiligten. Wen das Jetzt und Gleich in der Pathologie interessiert, wird hier immer fündig. Selbst für die Veranstalter sind viele der Vorträge neu, immer aber hochaktuell. Das Kammer- und KV-System war auch in diesem Jahr wieder mit großer Besetzung vertreten. Das Fach hat sich gut präsentiert.

VERFASSER:

Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.  
 DR. CHRISTINE WINKLER  
 Pressereferentin  
 Invalidenstr. 90  
 10115 Berlin  
 E-Mail: bv@pathologie.de



## 50 Jahre Labormedizin am Klinikum Stuttgart – Eine Erfolgsgeschichte an einem kommunalen Großkrankenhaus

Am 27. Februar 2013 fand ein Festsymposium anlässlich des 50-jährigen Bestehens der Labormedizin in einem eigenständigen Institut am Klinikum Stuttgart statt. Das Klinikum Stuttgart besteht aus vier Häusern der Maximalversorgung, die über das Stadtgebiet verteilt sind. Hinsichtlich der Fallzahlen ist das Katharinenhospital das größte Haus, gefolgt vom Krankenhaus Bad Cannstatt, dem pädiatrischen Olgahospital und dem Bürgerhospital. Insgesamt werden ca. 87.000 voll- und teilstationäre Patienten sowie 420.000 ambulante Patienten behandelt. Die Labormedizin ist organisatorisch im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin zusammengeführt, welches in das interdisziplinäre Zentrum für Klinische Pathologie, Pharmazie und Hygiene integriert ist.

Das Zentralinstitut betreibt drei Laborstandorte, einen am Katharinenhospital, einen am Krankenhaus Bad Cannstatt und einen am Olgahospital. Im Rahmen eines Konsolidierungsprozesses wurde in den vergangenen Jahren die Laborstruktur grundlegend umgebaut und am Katharinenhospital ein hochautomatisiertes Kernlabor mit der Spezialanalytik inklusive der Bakteriologie etabliert, während die Laboratorien in der Peripherie nur standortbezogene

Notfallanalytik vorhalten. Die EDV- und Gerätestruktur ist an allen Standorten harmonisiert, wodurch das Personal flexibel an allen Laborstandorten einsetzbar ist. Die beleglose Anforderung ist im gesamten Klinikum und für externe Einsender eingeführt. Im Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin werden im Jahr insgesamt ca. 3,5 Mio. Analysen durchgeführt. Dem Laborstandort am Katharinenhospital ist eine Laborarztpraxis angeschlossen.

Das Symposium wurde mit Grußworten des Vizepräsidenten der Deutschen Vereinigen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Herrn PROF. DR. MICHAEL NEUMAIER, und des Vorsitzenden der Sektion Klinikbereich des Berufsverbandes Deutscher Laborärzte, HERRN PD DR. MATTHIAS ORTH, dem Klinischen Direktor des Klinikums Stuttgart, Herrn PROF. DR. CLAUDE KRIER, sowie Herrn PROF. DR. EBERHARD WIELAND, dem Ärztlichen Direktor des Zentralinstituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin eröffnet.

Im ersten Vortrag ging der langjährige Ärztliche Direktor des Instituts, PROF. DR. JÜRGEN D. KRUSE-JARRES, auf die Geschichte der Labormedizin am Klinikum Stuttgart ein.



Feierstunde in Stuttgart: (v.l.) Prof. Dr. Erwin Schleicher (Wissenschaftlicher Leiter des Zentrallabors - Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie, Universitätsklinikum Tübingen), Prof. Dr. Michael Neumaier (Direktor des Instituts für Klinische Chemie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und Vizepräsident der DGKL), Prof. Dr. Eberhard Wieland (Ärztlicher Direktor des Zentralinstituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Stuttgart), Prof. Dr. Arnold von Eckardstein (Direktor des Instituts für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich), Prof. Dr. Jürgen Kruse-Jarres, ehemaliger Ärztlicher Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Katharinenhospital), PD Dr. Matthias Orth (Ärztlicher Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Marienhospital Stuttgart und Vorsitzender der Sektion Krankenhausärzte des BDL).

In seinem Rückblick beleuchtete er, wie es zur Gründung eines eigenständigen Institutes zunächst am Katharinenhospital kam. Durch die Initiative des damaligen Ärztlichen Direktors der Medizinischen Klinik, Herrn PROF. DR. KONRAD SPANG, wurde im Gemeinderat der Stadt Stuttgart beschlossen, Herrn PROF. DR. DR. HERBERT KELLER zum Ärztlichen Direktor des Instituts im Jahr 1963 zu berufen. Am 11. Februar 1963 wurde PROF. KELLER in sein Amt eingeführt. Sein Mitarbeiter der ersten Stunde, Herr DR. WOLFGANG MÜLLER-BEISSENHIRTZ, wurde dann im Jahr 1970 zum Ärztlichen Direktor des neu gegründeten Instituts für Laboratoriumsmedizin am benachbarten Bürgerhospital bestellt.

Herr PROF. KELLER bat im Jahr 1970 um seine Entlassung, um in St. Gallen den Aufbau eines neuen Laboratoriums zu übernehmen. Herr PROF. KRUSE-JARRES berichtete im folgenden über die stetige Fortentwicklung des Instituts am Katharinenhospital, dessen Analysenspektrum und Laborleistungen über die Jahre kontinuierlich zunahmen. Insbesondere in der Aera von PROF. DR. HANS HAUG (1968 bis 1970) wurden wichtige Tumormarker etabliert. Nicht unerwähnt blieb, dass dem Katharinenhospital eine MTA-Schule angeschlossen ist und dass sowohl die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie im Jahr 1982 als auch der Kongress für Laboratoriumsmedizin im Jahr 1993 in

Stuttgart unter seiner Ägide als Ärztlicher Direktor des Instituts stattfanden.

Im nächsten Vortrag ging Herr PROF. DR. MICHAEL NEUMAIER auf die Labormedizin in der Zukunft ein und zeigte eindrucklich, wie die diagnostischen Fächer, vor allem durch neue molekularbiologische Methoden und Biomarker, immer mehr zusammenwachsen werden. Seine Vision ging soweit, dass er in der Zukunft sieht, dass aus Tumorgewebe freigesetzte und im Blut zirkulierende Nukleinsäuren oder zirkulierende Tumorzellen im Blut Informationen über wichtige biologische Tumorcharakteristika liefern werden, die für therapeutische Entscheidungen mit neuen und individuell besser angepassten Medikamenten wesentlich sein werden. Dies wird die heute üblichen Organbiopsien sinnvoll ergänzen können. Insgesamt zeigten die Erkenntnisse der letzten Jahre in einigen Bereichen der molekularen Medizin, dass ein vorsichtiger Optimismus bzgl. Risikoerkennung und Krankheitsprävention angebracht ist. Gleichwohl werde die Diagnostik komplexer, da in der Regel nicht der einzelne Marker zielführend werde, sondern eher diagnostische Muster auszuwerten und zu interpretieren seien. Hier öffnet sich nach seiner Meinung ein wichtiges Betätigungsfeld für die labormedizinische Unterstützung der klinisch tätigen Kolleginnen und Kollegen.

Der folgende Referent Herr PROF. DR. ARNOLD VON ECKARDSTEIN hatte die Risikovorhersage für

Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen zum Thema. Er zeigte, dass bei Anwendung der gängigen Risikoscores der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften zur Berechnung des globalen kardiovaskulären Risikos die überwiegende Zahl der Koronarereignisse in der Gruppe mit einem niedrigen oder intermediären Risiko auftritt. Um die Risikovorhersage zu verbessern, werden neue Strategien verfolgt, bei denen neue Biomarker im Blut und genetische Informationen sowie bildgebende Verfahren zur Abschätzung der Arterienverkalkung zum Einsatz kommen. Er zeigte allerdings, dass neuere Biomarker im Labor wie NT-proBNP oder der Kalzifizierungs-Score gegenüber etablierten Risikofaktoren wie z. B. dem LDL-Cholesterin nur eine geringfügige Verbesserung der Risikovorhersage ermöglichen. Einen gewissen Effekt haben außerdem das Lipoprotein (a) und die lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2. Damit bleibt das Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen ein spannendes Feld für die Forschung, um neue Biomarker zu identifizieren.

Neuigkeiten zur Pathogenese, Diagnostik und Therapieüberwachung des Diabetes mellitus wurden von Herrn PROF. DR. ERWIN SCHLEICHER aus Tübingen berichtet. Herr PROF. SCHLEICHER wies auf aktuelle Erkenntnisse der Tübinger Arbeitsgruppe hinsichtlich der zentralen Rolle der Leberverfettung und einer milden Entzündungsreaktion für die



Zeit für Fachdiskussionen: (v.l.) Dr. Müller-Beißenhirtz (ehemaliger Ärztlicher Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Bürgerhospitals) im Gespräch mit Frau Dr. Dr. Shipkova (Leiterin des Labors für Klinisch Toxikologie und Therapeutisches Drug Monitoring, Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Klinikum Stuttgart) und Prof. Dr. Wieland.

Entstehung einer Insulinresistenz hin. Hierbei spielen das Enzym Stearoyl-CoA Desaturase, gesättigte freie Fettsäuren und das Glycoprotein Fetuin-A eine wichtige Rolle. Das von einer Fettleber vermehrt gebildete und ins Blut sekretierte Fetuin A ist auch ein Biomarker für die Prädiktion einer koronaren Herzkrankung. Herr PROF. SCHLEICHER erläuterte auch dass gesättigte freie Fettsäuren wie z.B. Palmitat einen Kofaktor für die Bindung von Fetuin A an einen „Entzündungsrezeptor“ darstellen und dass über diesen Mechanismus eine geringgradige Entzündungsreaktion induziert und aufrecht erhalten wird. Er zeigte auch, dass HbA1c und Glucose nicht gleichwertig bezüglich der Diagnostik und

der Prädiktion von diabetischen Spätschäden sind. So findet man z.B. bei Patienten mit einem erhöhten Zwei-Stunden-Wert im oralen Glucosetoleranztest bei einem Drittel der Patienten keinen pathologischen HbA1c Wert; somit würden diese nach den neuen Kriterien nicht als Diabetiker diagnostiziert.

Die nächste Referentin, Frau PROF. DR. DR. MARIANNE ABLELE-HORN, widmete sich einem infektiologischen Thema, nämlich der MALDI-TOF Massenspektrometrie als erfolgsversprechende Technik für die mikrobiologische Keimidentifikation. Sie streifte kurz die etablierten diagnostischen Möglichkeiten in der Mikrobiologie und präsentierte eine kritische Abwägung über die Vor- und Nachteile

der neuen massenspektrometrischen Erregerdiagnostik. Große Vorteile werden in der schnellen und zuverlässigen Speziesidentifikation von Bakterien und Pilzen gesehen sowie in der preiswerten und einfachen Durchführung. Zunehmend entwickeln sich auch massenspektrometrische Protokolle, um Resistenzinformationen zu erhalten. Dieser Vortrag war vor allem für die Labormitarbeiter von großem Interesse, da kürzlich in Stuttgart die MALDI-TOF-Technik in das mikrobiologische Labor eingeführt wurde.

Im letzten Vortrag ging Herr PROF. DR. EBERHARD WIELAND auf die Individualisierung der Pharmakotherapie durch Drugmonitoring und Biomarker ein. Die Botschaft seines Vortrags war, dass ein herkömmliches pharmakokinetisches Drugmonitoring bereits zur Individualisierung der Pharmakotherapie beiträgt, wobei vor allen Dingen die Tandem-Massenspektrometrie als Technik eine wichtige Rolle erlangt hat. Im Stuttgarter Labor werden hierfür zwei Geräte vorgehalten. Am Beispiel der Immunsuppression zeigte er, dass pharmakokinetische Surrogatmarker wie sie die Medikamentenkonzentrationen im Vollblut oder im Plasma darstellen durch den komplementären Einsatz neuerer Biomarker potenziell optimiert werden können. Dieses Thema stellt einen wissenschaftlichen Schwerpunkt des Instituts dar, der in Kooperation mit dem Transplantationszentrum des Klinikums verfolgt wird.

Das Festsymposium hat durch die hochkarätigen Gratulanten, Gäste und Referenten die über 100 Teilnehmer, die nicht nur aus dem Fach kamen, sehr beeindruckt, da sowohl die Leistungsfähigkeit des Stuttgarter Instituts als auch der Labormedizin insgesamt auf hervorragende Weise zum Ausdruck gebracht wurde. Es zeigte sich deutlich, welchen Nutzen die Labormedizin im Diagnose- und Behandlungsprozess spielt und dass das Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin am Klinikum Stuttgart durch seine Größe und sein breites Analysenspektrum in den vergangenen 50 Jahren durch das Geschick seiner Ärztlichen Direktoren zu einem der führenden Institute in einem Krankenhaus der Maximalversorgung weiterentwickelt wurde. Das Institut in Stuttgart verbindet Tradition mit Fortschritt und verfolgt auch gesundheitspolitisch gewollte Wege, in dem es durch die angeschlossene Laborpraxis die Sektorgrenzen zwischen stationärer und ambulanter Versorgung überbrückt. Die Festredner waren der Ansicht, dass das Institut für die Zukunft gut gerüstet ist.

Die Veranstaltung wurde großzügig von Sponsoren aus der Industrie und von der DGKL unterstützt, denen an dieser Stelle gedankt werden soll. Ein Dank geht auch an die Mitarbeiterinnen des Institutssekretariates, hier vor allem Frau ANDREA OTTERBACH, und die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen der

Verwaltung des Klinikums Stuttgart sowie der Gastronomie, die maßgeblich zum Gelingen der Veranstaltung beigetragen haben.

VERFASSER:

---

PROF. DR. MED. EBERHARD WIELAND

Klinikum Stuttgart Katharinenhospital

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Kriegsbergstraße 60

70174 Stuttgart

E-Mail: [e.wieland@klinikum-stuttgart.de](mailto:e.wieland@klinikum-stuttgart.de)

Photos: ANDREA OTTERBACH



Ausklang der Veranstaltung bei einem Glas Sekt: Gäste und Mitarbeiter des Labors

Kongressankündigung der DGKL-Sektion Immundiagnostik  
11th Dresden Symposium on Autoantibodies  
„Infection, Tumors and Autoimmunity“

Dresden, 1. bis 4. September 2013

Vom 1. bis 4. September 2013 findet in Dresden das 11th Dresden Symposium on Autoantibodies statt. Dieses traditionelle Meeting wird gemeinsam vom Institut für Immunologie der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden, der Sektion Immundiagnostik der DGKL, der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e.V. sowie dem hospital Laborverbund Brandenburg Berlin GmbH gestaltet. Das Rahmenthema („**Infection, Tumors and Autoimmunity**“) der diesjährigen Veranstaltung spannt den Bogen von der Rolle von Infektionen in der Ätiopathogenese von Autoimmunerkrankungen bis hin zu spezifischen Autoimmunreaktionen bei Tumoren. Die Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Infektionen, genetischen Faktoren, natürlicher und adaptiver Immunantwort in der Autoimmunpathogenese soll neue Möglichkeiten der Prädiktion, Prophylaxe und Therapie von Autoimmunerkrankungen erschließen. Die Suche nach Tumor spezifischen Autoantikörpern und die Etablierung von multiparametrischen Assays zur Bestimmung Tumor spezifischer Autoantikörperpanels wiederum soll künftig

der Prädiktion und Frühdiagnostik von Tumoren dienen.

Auf die Entwicklung von Tumoren reagiert das Immunsystem mit einer Reihe von Abwehrmechanismen. In Abhängigkeit von der genetischen Prädisposition werden auch Autoantikörper mit mehr oder minder hoher Spezifität für Tumoren gebildet. Die bisherigen Befunde weisen darauf hin, dass derartige Tumor assoziierte Autoantikörper vorwiegend gegen Antigene gerichtet sind, welche im Rahmen der Tumorgenese fehlerhaft oder überexprimiert werden wie Onkoproteine, Tumorsuppressorproteine, Apoptose inhibierende Proteine, DNA-Reparaturenzyme und onkoneurale Antigene. Da die Bildung dieser Autoantikörper nicht von der Größe des Tumors, sondern vorwiegend von der veränderten Antigenexpression im Prozess der Tumorentwicklung und von genetischen Faktoren der Immunantwort abhängt, könnten Tumor assoziierte Antikörper als Indikatoren aberkannter zellulärer Mechanismen der Tumorgenese für die Frühdiagnostik von Tumoren herangezogen werden. Wegen der Abhängigkeit

von genetischen und immunologischen Faktoren ist die Sensitivität einzelner Autoantikörper jedoch zu gering für einen Einsatz in der Praxis. Es ist daher erforderlich, weitere Tumor assoziierte Antikörper mit möglichst hoher Tumorspezifität zu finden und in einem Multiparameterassay zur Erhöhung der Sensitivität zu kombinieren. Auf dem 11th Dresden Symposium on Autoantibodies werden Forschungsergebnisse und Perspektiven bezüglich Einsatz von Autoantikörpern in der Immundiagnostik von Tumoren präsentiert und diskutiert.

Neben den genannten Topics liegt der Schwerpunkt der Veranstaltung auf methodischen Aspekten der Bestimmung von Autoantikörpern. Die Suche nach neuen klinisch relevanten Autoantikörpern sowie die Optimierung und Harmonisierung der Autoantikörperanalytik sind entscheidende Voraussetzungen zur Verbesserung der Diagnostik und damit frühzeitigen adäquaten Therapie von Autoimmunerkrankungen. Das Dresdener Meeting bietet ein Forum zur Vorstellung und Diskussion aller Aspekte der Immundiagnostik von Autoimmun- und Tumorerkrankungen als auch neuerer Erkenntnisse zur Ätiopathogenese und Therapie dieser Erkrankungen. Interessierte Mitglieder der DGKL sind herzlich eingeladen, sich über den neuesten Stand der Autoimmundiagnostik zu informieren oder sich aktiv mit Beiträgen zu beteiligen sowie an den sicher fruchtbringenden Diskussionen teilzunehmen.

## TOPICS:

- Infections and Autoimmunity
- Pathogenesis of Autoimmune Diseases – Novel Aspects
- NETosis, Infection and Autoimmunity
- Autoimmunity in Infections and Tumors
- Immune Reactions against Biological Drugs
- Clinical Relevance of Tumor Associated Autoantibodies
- Rare and Novel Autoantibodies
- Autoantibodies in Neurological Diseases
- Standardization/Harmonization of Autoimmune Diagnostics
- Methodical Aspects of Autoantibody Testing
- Therapeutic Advances in Clinical Autoimmunity

## GELADENE REFERENTEN:

- Felipe Andrade (Baltimore, USA)
- Luis E.C. Andrade (Sao Paulo, Brasil)
- Miri Blank (Tel-Hashomer, Israel)
- Dimitrios P. Bogdanos (London, UK)
- Xavier Bossuyt (Leuven, Belgium)
- Carlos Casiano (Loma Linda, USA)
- Edward K.L. Chan (Gainesville, USA)
- Jan Damoiseaux (Maastricht, The Netherlands)
- Marvin Fritzler (Calgary, Canada)
- Boris Gilburd (Tel Hashomer, Israel)
- Martin Herrmann (Erlangen, Germany)
- Falk Hiepe (Berlin, Germany)
- Rene Louis Humbel (Esch-sur-Alzette, Luxembourg)

- Min Ae Lee-Kirsch (Dresden, Germany)
- Michael Mahler (San Diego, USA)
- Pier Luigi Meroni (Milan, Italy)
- Ger J. M. Pruijn (Nijmegen, The Netherlands)
- Cristina Rosario (Matosinhos, Portugal)
- Michael Schaab (Leipzig, Germany)
- Yehuda Shoenfeld (Tel Hashomer, Israel)
- Günter Steiner (Vienna, Austria)
- Michael Tovey (Paris, France)
- Jian-Ying Zhang (El Paso, USA)
- Arturo Zychlinsky (Berlin, Germany)

**CHAIRMAN:**

- Karsten Conrad (Dresden, Germany)

**CO-CHAIRMEN:**

- Edward K.L. Chan (Gainesville, USA)
- Marvin Fritzler (Calgary, Canada)
- Rene-Louis Humbel (Esch-sur-Alzette, Luxembourg)
- Pier Luigi Meroni (Milan, Italy)
- Yehuda Shoenfeld (Tel-Hashomer, Israel)

**INTERNATIONAL ADVISORY BOARD :**

- Luis E.C. Andrade (Sao Paulo, Brazil)
- Nicola Bizzaro (Tolmezzo, Italy)
- Dimitrios P. Bogdanos (London, UK)
- Elena Csernok (Bad Bramstedt, Germany)
- Martin Herrmann (Erlangen, Germany)
- Falk Hiepe (Berlin, Germany)
- Arno Kromminga (Hamburg, Germany)
- Michael Mahler (San Diego, USA)

- Ger J. M. Pruijn (Nijmegen, The Netherlands)
- Günter Steiner (Vienna, Austria)
- Alan Wiik (Copenhagen, Denmark)

**NATIONAL ORGANIZING COMMITTEE :**

- Rico Hiemann (GFID)
- Thorsten Krieger (DGKL, GFID)
- Robert Lange (DGKL, GFID)
- Ulrich Sack (DGKL, GFID)
- Werner Schössler (GFID)

**ORGANISATIONSBÜRO:**

Silke Zwjatkow

GFID e.V.

Veilchenweg 28, 01326 Dresden

Tel: 0351 26 32 279, Fax: 0351 26 32 280

e-mail: [gfid.ev@me.com](mailto:gfid.ev@me.com)

**CONGRESS VENUE:**

Hörsaalzentrum der Technischen

Universität Dresden

Bergstrasse 64

01069 Dresden

**PROGRAMM UND ANMELDEFORMULAR:**

[www.gfid-ev.de](http://www.gfid-ev.de)

**VERFASSER:**

PD DR. MED. KARSTEN CONRAD

Institut für Immunologie

Medizinische Fakultät „Carl Gustav Carus“  
der Technischen Universität Dresden

Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden

Tel.: 0351 458 6540, Fax: 0351 458 6308

e-mail: [k\\_conrad@mail.zih.tu-dresden.de](mailto:k_conrad@mail.zih.tu-dresden.de)

## 11. Anwendertreffen LC-MS/MS in der Labormedizin

am 25. / 26. November 2013  
Kloster Banz bei Bad Staffelstein



Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

auch dieses Jahr organisieren wir wieder ein LC-MS/MS-Anwendertreffen. Es ist das 11. Treffen dieser Art und wird vom 25. bis 26. November in Banz stattfinden. Die Veranstaltung wird mit einem Mittagessen am Montag dem 25. November beginnen und ebenfalls mit einem Mittagessen am nächsten Tag enden. Der Schwerpunkt wird am Montag bei LC-MS/MS im Vergleich zu Immunoassays und Methodvalidierung liegen. Daneben freuen wir uns, wenn Sie interessante Dinge über Ihr Arbeitsgebiet in Form von Kurzvorträgen schildern könnten. Der zweite Tag der Veranstaltung beginnt mit einleitenden Vorträgen über: „Maintenance und Qualifikation“, „Frontend und Selektivität“ und „technische Neuentwicklungen“, die zu den Diskussionsrunden hinführen sollen.

Diskussionsrunde 1: Qualification, Validierung

Diskussionsrunde 2: Frontend: Chromatographie, Probenvorbereitung, Extraktion

Diskussionsrunde 3: Neuentwicklungen ( z.B. High Mass Resolution; MS<sup>n</sup>; Ion mobility; Q-TOF; Protein-Quantifizierung)

Um abschätzen zu können, auf wie viel Interesse eine Diskussionsrunde stößt, wäre es schön wenn Sie vielleicht schon bei der Anmeldung angeben können, zu welcher Diskussionsgruppe Sie tendieren.

Falls Sie Beiträge zu Kurzvorträgen oder Fragen zu anderen Themen, die den Ablauf des Treffens betreffen haben, schicken Sie bitte eine E-Mail an: [rupert.schreiner@labor-limbach.de](mailto:rupert.schreiner@labor-limbach.de)

Anmelden können Sie sich per E-mail unter [michael.vogeser@med.uni-muenchen.de](mailto:michael.vogeser@med.uni-muenchen.de); bitte warten Sie damit nicht zu lange, da die Teilnehmerzahl auf 80 begrenzt ist.

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

Die Zahlung erfolgt bitte auf das Konto 100 200 40 bei der Bayerischen Landesbank München, Kontoinhaber: Klinikum der Universität München, Grosshadern, Finanzreferat, Verwendungszweck: Finanzstelle 81322000-G, Name des Überweisenden, Anwendertreffen 2013 (IBAN Nr. de26 7005 0000 0010 0200 40; BIC BYLADEMMXXX). Eine Teilnahmebestätigung mit Zahlungsnachweis wird bei der Veranstaltung ausgegeben.

Anmeldeschluss ist der 30. August 2013; sollten mehr Anmeldungen eingehen als Tagungsplätze zur Verfügung stehen, gilt das Datum der Überweisung.

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

Rupert Schreiner für die Arbeitsgruppe LC-MS/MS der DGKL

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

# 13. JAHRESTAGUNG

der  
Arbeitsgemeinschaft  
Akkreditierter  
Laboratorien (AAL)



September 2013  
JENA



Anmeldung und Informationen: [www.aal-tagung.de](http://www.aal-tagung.de)

## Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
13.06.-14.06.2013 Berlin	4. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie
20.06.-21.06.2013 Mainz-Finthen	DELAB-Fachtagung Spezial für Ärzte in medizinischen Laboratorien, Weiterbildungsassistenten, weitere Interessierte
22.08.-24.08.2013 Ho Chi Minh (Vietnam)	Medi-Pharm Expo 2013 - 13th International Medical, Hospital & Pharmaceutical Exhibition
31.08.-01.09.2013 Mainz-Finthen	Fachgebundene Genetische Beratung für Fachärzte
18.09.-21.09.2013 Köln	44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) 2013
22.09.-25.09.2013 Rostock	65. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) e.V. 2013 und Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (dgi) e.V. 2013
24.09.-27.09.2013 Münster	46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI) 2013
26.09.-27.09.2013 Frankfurt/Main	GDCh - Qualitätssicherung im analytischen Labor
27.09.-28.09.2013 Jena	13. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien (AAL) 2013

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 2013.

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: [geschaefsstelle@dgkl.de](mailto:geschaefsstelle@dgkl.de)

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

## Professor Martin Fiedler übernimmt Vorsitz der AG Proteomics

Das Präsidium der DGKL hat PROFESSOR DR. MARTIN FIEDLER, Direktor des Instituts für Klinische Chemie am Inselspital in Bern, offiziell zum Vorsitzenden der AG Proteomics bestellt. Er folgt darauf auf PROFESSOR DR. CHRISTOPH WAGENER vom Universitätsklinikum Hamburg, der zum 30. Juni 2013 in den Ruhestand geht und damit die Leitung der AG abgegeben hat. Mit dem Wechsel an der AG-Spitze verändert sich auch die Struktur der Arbeitsgruppe – PROFESSOR FIEDLER wird den Vorsitz der AG innehaben, wird hierbei allerdings von PD DR. UTA CEGLAREK tatkräftig unterstützt. Außerdem soll die AG Proteomics ihr Aufgabengebiet erweitern und auch den Bereich der Metabolomics umfassen. Dies

soll sich künftig auch im Namen der AG widerspiegeln. In der Begründung betonte das DGKL-Präsidium das bisherige Engagement FIEDLERS in der Arbeitsgruppe und hob hervor, dass ein solcher Wechsel nicht nur die Chance einer Neuausrichtung bietet, sondern auch für einen Generationswechsel innerhalb der Labormedizin steht. Für die künftige Arbeit sei auch der enge wissenschaftliche Austausch mit den anderen DGKL-Arbeitsgruppen wünschenswert sowie die Einbindung in die Arbeit der AG Molekulare Diagnostik, der Fiedler ebenfalls seit längerem angehört.

## DGKL trauert um Unternehmer Walter Sarstedt

Der große Unternehmer und Firmengründer der Sarstedt AG, WALTER SARSTEDT, ist im Alter von 77 Jahren nach kurzer schwerer Krankheit verstorben. Die DGKL trauert um einen großen Förderer der Wissenschaft und um eine einzigartige Unternehmerpersönlichkeit, die es mit Weitblick und Mut geschafft hat, einen kleinen Familienbetrieb zu einem Weltkonzern der Labor- und Medizintechnik auszubauen. WALTER SARSTEDT hat seit vielen Jahren zahlreiche gemeinnützige Initiativen großzügig unterstützt.

Mit der DGKL hat er stets ein gemeinsames Ziel verfolgt: die Förderung der Forschung und der Wissenschaft. Seit 2008 ist die Firma Sarstedt Hauptförderer des DGKL-Preises „Biochemische Analytik“, der für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der biochemischen und molekularen Analytik verliehen wird. Die DGKL und ihr Präsidium sind für diesen vorbildlichen Einsatz sehr dankbar und werden Walter Sarstedt vermissen.

## Nachruf zum Tod von Dr. Michael Krause

\*23.4.1952 † 26.4.2013

Wir trauern um DR. MICHAEL KRAUSE, Gründer und Inhaber des Labors Dr. Krause & Kollegen in Kiel, und seinen Sohn SÖREN. Mitten aus einem Leben voller Schaffenskraft und Plänen sind beide bei einem tragischen Flugzeugabsturz tödlich verunglückt.

DR. MICHAEL KRAUSE ist durch sein Labor vielen Kolleginnen und Kollegen in Kiel und weit über die Region hinaus bekannt. Geboren 1952 in Kronshagen, verbrachte er die Schulzeit bis zum Abitur 1971 in Wiesbaden. Nach dem Medizinstudium in München, Mainz und Kiel mit Approbation zum Arzt 1979, führte sein beruflicher Weg zunächst in die Kinderheilkunde. So promovierte er an der Universitäts-Kinderklinik in Kiel bei PROFESSOR SIMON und arbeitete ab 1980 als Assistenzarzt in der Kinderklinik in Rendsburg, in der städtischen Kinderklinik in Kiel und von 1983 bis 1992 an der Universitätskinderklinik in Würzburg, wo er 1987 die Ausbildung mit dem Facharzt für Pädiatrie abschloss.

Doch die Kinderheilkunde war ihm nicht genug. Sein Interesse galt schon lange auch der Labormedizin und so führte sein Weg zurück nach Kiel und Rendsburg, wo er in den Laboren Dr. Ballies und Dr. Ecker & Königsmann in der Labormedizin ausgebildet wurde. DR. MICHAEL KRAUSE träumte von einem eigenen



Labor und 1996 nach Abschluss der Facharztausbildung realisierte er diesen Traum mit der Niederlassung als Arzt für Laboratoriumsmedizin und Gründung des Labors Dr. Krause und Kollegen an der Lubinus-Klinik im Steenbeker Weg in Kiel.

DR. MICHAEL KRAUSE war ein Kämpfer für die freie, ärztlich geführte und unabhängige Laborpraxis, die unabhängig von ausländischen Laborketten und von internationalen Finanzinvestoren gute Labormedizin bietet. Er vertrat seine Meinung stets offen und ehrlich. Taktieren oder politische Winkelzüge waren ihm fremd. Als Mitglied der Arbeitsgemeinschaft unabhängiger Labore (AULA e.V.) ebenso wie im Bund Deutscher Laborärzte (BDL) vertrat er stets die Interessen des unabhängigen Laborarztes, eingebunden in Ärztekammer und KV. Als Arzt mit großem

unternehmerischen Talent baute er sein Labor zu einer beachtlicher Größe mit über 100 Mitarbeitern aus und half 2008 bei der Neugründung eines weiteren unabhängigen Regionallabors in Hamburg als Gründungsgesellschafter des Labors Dr. Heidrich & Kollegen. Über 400 Ärzte schicken regelmäßig Proben in sein Labor.

Neben seiner Familie gehörte seine Leidenschaft der Fliegerei. Schon als Student jobbte er auf dem nahe gelegenen Flugplatz. „Über den Wolken muss die Freiheit wohl grenzenlos sein ...“, von dieser Freiheit und diesem Lebensgefühl war Dr. MICHAEL KRAUSE fasziniert. Sein Sohn teilte die Begeisterung fürs Fliegen. Beide starben am 26.4.2013 beim Anflug auf den Flugplatz in Rotenburg (Wümme) während Sie gemeinsam ihrer Leidenschaft nachgingen.

Tief betroffen hinterlässt Dr. MICHAEL KRAUSE nicht nur seine Frau MARLENE KÜHL-KRAUSE und seine Tochter BIRTE, sondern auch seine Mutter HILDEGARD KRAUSE, viele Verwandte, Freunde, Kollegen und Mitarbeiter, die ihm treu folgten.

Ich verdanke Dr. MICHAEL KRAUSE meine berufliche Existenz. In Dankbarkeit und stemtem Gedenken.

VERFASSER:

---

DR. JENS HEIDRICH  
Facharzt für Labormedizin  
Labor Dr. Heidrich und Kollegen  
Stuvkamp 22  
22609 Hamburg

## NEUE MITGLIEDER:

Die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin begrüßt die folgenden neuen Mitglieder:

HERR PROF. DR. KLAUS-PETER WANDINGER  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,  
Lübeck

MEDAT COMPUTER-SYSTEME GMBH  
München

FRAU DR. KATHARINA KOCH  
Städtisches Klinikum Karlsruhe

FRAU DIPL. BIOL. GRACIETE MARLENE  
RODRIGUES RIBEIRO  
Städt. Klinikum Karlsruhe - ZLMT

HERR DR. ROMAN FRIED  
Unispital Zürich, SCHWEIZ

FRAU MANAL ABBOUD  
Labor St. Joseph-Hospital, Bremerhaven

HERR PROF. DR. CARLO LARGIADÈR  
Universitätsinstitut für Klinische Chemie  
Inselspital, Universitätsspital Bern  
Schweiz

HERR DR. HARTMUT BOSCHERT  
MVZ Labor Ludwigsburg

HERR PD DR. FRANK BERNHARD KRAUS  
Universitätsklinikum Halle (Saale)

HERR DR. THOMAS BRANDSTETTER  
Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK),  
Freiburg

HERR PROF. DR. FRANK KLAWONN  
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung  
Braunschweig

## VERSTORBENE MITGLIEDER:

Mit Trauer nehmen wir Abschied von unseren verstorbenen Mitgliedern:

HERR PROF. DR. GÜNTER HELLTHALER  
Markkleeberg

HERR DR. MICHAEL KRAUSE  
Labor Dr. Krause & Kollegen MVZ GmbH, Kiel

**VERSCHOLLENE MITGLIEDER:**

Folgende Kollegen und Kolleginnen sind auf dem Postweg derzeit nicht zu erreichen:

FRAU DR. KERSTEN FISCHER, Halle

HERRN DR. WOLFGANG WITHOLD, Lemförde

HERRN DIPL.-CHEM. CHRISTOPH HOFFMANN  
Achenbach-Kreiskrankenhaus,  
Königs Wusterhausen

HERRN UNIV.-PROF. DR. PROF. DR.  
RUDOLF KARL ZAHN  
Wiesbaden

HERRN DR. NORBERT MUSIOL, Bochum

HERRN DR. JOSEF ECKER  
Universitätsklinikum Regensburg

HERRN DR. ACHIM OBERGFELL  
Novo Nordisk Region Europe A/S  
Zürich Oerlikon, SCHWEIZ

FRAU DR. HILKEA KRESTEL  
Aschau i. Chiemgau

Über eine Mitteilung der aktuellen Adressen an die Geschäftsstelle der DGKL wären wir sehr dankbar: Geschäftsstelle der DGKL, Friesdorferstr. 153, D-53175 Bonn, Frau Steinbach, Telefon: 0228-92 68 95-17, Telefax: 0228-92 68 95-27, e-mail: sekretariat@dgkl.de

Die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) sucht zum 01.09.2013 für das Institut für Klinische Chemie einen/eine

## Facharzt/Fachärztin

für Laboratoriumsmedizin.

Die Aufgaben beinhalten die Mitarbeit in der Krankenversorgung, Forschung und Lehre im Institut für Klinische Chemie und im Medizinischen Versorgungszentrum der MHH. Einstellungsvoraussetzung ist die Qualifikation zum Facharzt für Laboratoriumsmedizin. Die Teilnahme an Leitstelle und am Bereitschaftsdienst ist erforderlich. Die Stelle ist zunächst auf drei Jahre befristet.

Die Eingruppierung erfolgt nach dem Tarifvertrag für Ärzte. Die MHH setzt sich für die Förderung von Frauen im Berufsleben ein. Bewerbungen von Frauen sind deshalb besonders erwünscht. Schwerbehinderte Bewerber/innen werden bei gleicher Qualifikation bevorzugt berücksichtigt.

Für fachliche Fragen wenden Sie sich bitte an Prof. Dr. med. Korbinian Brand, OE 8110, Telefon 0511-532 6614. Ihre Bewerbung richten Sie bitte per E-Mail an [Brand.korbinian@mh-hannover.de](mailto:Brand.korbinian@mh-hannover.de) oder schriftlich bis zum 30.06.2013 an

Prof. Dr. med. Korbinian Brand  
Klinische Chemie, OE 8110  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover



## Klinikum Fulda

Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Philipps-Universität Marburg

Das Klinikum Fulda ist das moderne und leistungsstarke Krankenhaus der Maximalversorgung in Osthessen. Mit mehr als 1.000 Betten in der stationären Versorgung und einem breiten Angebot an spezialisierten Sprechstunden sowie Ambulanzen stellt es die medizinische Versorgung für die mehr als 500.000 Bürgerinnen und Bürgern der Region sicher. In enger Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Ärzten und den umliegenden Krankenhäusern ist das Klinikum Fulda das Zentrum für eine breite und qualitativ hochwertige medizinische Versorgung. Jährlich werden 36.000 Patientinnen und Patienten stationär und 65.000 ambulant behandelt und von mehr als 2.700 hochqualifizierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern betreut. Dem Klinikum Fulda ist die Medizinische Versorgungszentrum Osthessen GmbH angegliedert.

Für das **Institut für Laboratoriumsmedizin/MVZ für Diagnostik** suchen wir zum nächstmöglichen Zeitpunkt einen

**Facharzt (m/w) für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie oder Transfusionsmedizin bzw.**

**Assistenzarzt (m/w)**

**zur Weiterbildung zum Facharzt für Laboratoriumsmedizin bzw.**

**Chemiker/Biochemiker/Biologen (m/w)**

in Vollzeit.

Das Leistungsspektrum des modern ausgestatteten Instituts umfasst sämtliche Aufgabenbereiche der Laboratoriumsmedizin, einschließlich der Transfusionsmedizin sowie der Mikrobiologie. Das Institut erbringt im Jahr ca. 2,8 Mio. Untersuchungen im stationären und ambulanten Bereich und versorgt auch externe Kliniken sowie niedergelassene Ärzte. Die Institutsdirektorin verfügt über die volle Weiterbildungsermächtigung im Gebiet Laboratoriumsmedizin.

Für die zu besetzende Stelle suchen wir einen leistungsfähigen und engagierten Mitarbeiter, der idealerweise über Vorkenntnisse im laboratoriumsmedizinisch-analytischen Bereich verfügt.

#### **Wir bieten Ihnen:**

- eine der Stelle entsprechende Vergütung
- eine Beteiligung an den Liquidationseinnahmen
- attraktive Arbeitszeitregelungen unter Beachtung des Arbeitszeitgesetzes
- ein elektronisches Zeiterfassungssystem
- Förderung und finanzielle Unterstützung bei externen Fort- und Weiterbildungen
- Medizinische Zentralbibliothek incl. Bereitstellung elektronischer Ressourcen
- Möglichkeit zur Promotion und Habilitation an der Universität Marburg
- ein preisgünstiges Appartement im Personalwohnheim
- Betriebskindertagesstätte mit Öffnungszeiten von 05.30 bis 22.00 Uhr

Bewerbungen von Schwerbehinderten sind erwünscht.

Telefonische Auskünfte über die zu besetzende Stelle erteilen Ihnen gerne die Direktorin des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Frau Priv.-Doz. Dr. med. Heike Weißer, Tel.: (06 61) 84-6370, E-Mail: [Heike.Weisser@klinikum-fulda.de](mailto:Heike.Weisser@klinikum-fulda.de) sowie der zuständige Personalreferent, Herr Waider, Tel.: (06 61) 84-5036.

Ihre aussagefähigen Bewerbungsunterlagen richten Sie bitte bis zum 01.07.2013 an:

Klinikum Fulda gAG • Personalabteilung • Pacelliallee 4 • 36043 Fulda  
E-Mail: [bewerbung@klinikum-fulda.de](mailto:bewerbung@klinikum-fulda.de) • Internet: [www.klinikum-fulda.de](http://www.klinikum-fulda.de)



# Limbach Gruppe

## Mit globalem Blick in die Zukunft

Das größte nationale, inhabergeführte Labornetz wird geschaffen.

Die Limbach Gruppe besteht derzeit aus über 30 Einzellaboratorien. Die ärztlich geführten Einzellaboratorien haben sich durch kompetente medizinische Beratung, hochspezialisierte Diagnostik, umfassende Angebotspalette und ein breites Dienstleistungsspektrum als führende Unternehmensgruppe etabliert. Die Laboratorien sind ein verlässlicher Partner für niedergelassene Ärzte, Krankenhäuser und andere medizinische Einrichtungen. In den kommenden Monaten werden sich diese Laboratorien zu einem international aufgestellten Laborunternehmen zusammenschließen. Durch den Zusammenschluss wird das Dienstleistungsangebot an den Standorten erweitert und die größte flächendeckende inhabergeführte Laborgruppe in Deutschland geschaffen.



**Wir suchen** ab sofort für unsere Standorte in Aachen, Bonn, Cottbus, Dessau, Dortmund, Dresden, Freiburg, Karlsruhe, Leipzig, Neuötting, Nürnberg, Passau, Ravensburg, Rosenheim

## Fachärzte (m/w) für Laboratoriumsmedizin

### Ihr Profil:

- Erfolgreich abgeschlossene Facharzt-Weiterbildung
- Fundierte Kenntnisse der praktischen Laborroutine sowie der mikrobiologischen Diagnostik
- Erste Kenntnisse bzw. Erfahrungen im Qualitätsmanagement sind von Vorteil
- Dienstleistungsmotivität, Eigeninitiative und freundliches Auftreten
- Freude an der Arbeit im Team

### Ihre Chance:

- Attraktiver Arbeitsplatz in einem dynamisch wachsenden Unternehmen
- Langfristiges und interessantes Aufgabengebiet
- Fachliche und organisatorische Entwicklungsmöglichkeiten
- Finanzielle Unterstützung bei Fortbildung
- Fundierte Einarbeitung in einem engagierten Team

**Wir freuen** uns auf Ihre vollständige Bewerbung, bitte elektronisch an: [jobs@limbachgruppe.com](mailto:jobs@limbachgruppe.com)  
Für eine erste Kontaktaufnahme steht Ihnen Frau Cornelia Stadler, Tel. 06221/1853-356, gerne zur Verfügung.

**Limbach Gruppe SE | Im Breitenspiel 17 | 69126 Heidelberg**

