

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

STÄNDIGE KOMMISSIONEN

Kommission für die Weiterbildung
und Anerkennung als klinischer Chemiker

Vorsitz Prof. Dr. rer. nat. Ingolf Schimke, Berlin

Kommission für die Ausbildung

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

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

AUS DEM PRÄSIDIUM

DGKL Jahrestagung 2013: Einladung an die Mitglieder Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Dresden	139
10 Jahre DGKL - ein Rückblick Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Klaus-P. Kohse, Oldenburg	141
Neue DFG Nachwuchsakademie für das Fach Klinische Chemie Univ.-Prof. Dr. med. Michael Neumaier, Mannheim	143

AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

Neue Preise für Anzeigenschaltungen über die DGKL Medien	146
DGKL-Umfrage zur Nutzung der CCLM und der JLM	148

AUS DEM REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Erste Ergebnisse eines multizentrischen Ringversuchs zur Evaluation des Lab-MELD-Score zur Erhöhung der Qualität und der Sicherheit in der Diagnostik für Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten Prof. Dr. med. Michael Schmidt, Bonn; Dr. med. Thorsten Kaiser, Leipzig	149
Das Referenzinstitut für Bioanalytik in Bonn erweitert seinen online Service Johannes Leidheiser, Bonn	151
Externe Ringversuche vom RfB für die gesamte Rilibäk Prof. Dr. med. Michael Schmidt, Bonn	153

AUS DER GESELLSCHAFT

Sektionsbericht Molekulare Signaturen - Bericht der 12. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Teupser, München	154
AG-Bericht Arbeitsgruppenbericht AG Bioinformatik 2012 Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, Grafrath	158

AG-Bericht Bericht der Arbeitsgruppe Richtwerte über Fortschritte und Aktivitäten 2012 Prof. Dr. med. Eberhard Gurr, Achim	161
AG-Bericht Tätigkeitsbericht 2012/2013 der AG Diagnostische Pfade Prof. Dr. med. Walter Hofmann, München	163
AG-Bericht Jahresbericht AG Genomics 2012/2013 Dr. med. Hanns-Georg Klein, Martinsried	167
Forschungsbericht „Charakterisierung der Funktionalität der VEGF/Neuropilin-Interaktion im Gefäßsystem“ PD Dr. med. Nadia Al-Fakhri, Marburg	170
Forschungsbericht „Partikel-basierte molekulare Fraktionierung in der quantitativen massenspektrometrischen Analytik niedermolekularer Substanzen“ Prof. Dr. med. Michael Vogeser, München	179

AUS DEM MITGLIEDERKREIS

Buchbesprechung Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE(Hrsg.), 5. Auflage, 2012, Elsevier Dr. med. Dr. rer. nat. Lesca Holdt, Prof. Dr. med. Michael Vogeser, München	183
--	-----

VERANSTALTUNGEN

Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern 2013 Dr. med. Klaus-Günter Heinze, Berlin	186
EuroMedLab Mailand, 19. bis 23. Mai 2013 Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Klaus-P. Kohse, Oldenburg	193

VERANSTALTUNGEN

International Society of Blood Transfusion (ISBT) 2013 in Amsterdam Prof. Dr. med. Michael Schmidt, Bonn	197
Wissenschaftliches Symposium: Zirkulierende Nucleinsäuren: Tumormarker der Zukunft? 02. Oktober 2013, Göttingen	199
Minisymposium der Arbeitsgruppe Klinische Toxikologie der DGKL: UPDATE Klinische Toxikologie 2013 - Klinik im Labor 15. bis 16. Oktober 2013, Bad Staffelstein	200
Veranstaltungskalender	202

PREISE

Internationale Auszeichnung für Prof. Dr. Dr. Oellerich	204
Preisauszeichnung für Prof. Steimer beim AACC Annual Meeting & Clinical Lab Expo 2013; 28. Juli bis 01. August in Houston, USA	205
DGKL-Nachwuchsförderpreis Ivar-Trautschold künftig von Sonic Healthcare gefördert	208
Ausschreibung für den Ivar-Trautschold-Nachwuchs-Förderpreis für Klinische Chemie und Pathobiochemie 2014	209

PERSONALIA

Neue Mitglieder, Verschollene Mitglieder	210
Liste der Klinischen Chemiker wieder vollständig	211
Stellenausschreibungen	212

**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,
SCHRIFTLLEITUNG 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



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

23. - 26. Oktober 2013
Internationales Congress Center Dresden
www.dgkl2013.de

Labormedizin und Klinische Chemie –
ein interdisziplinärer Partner in Klinik und Forschung

24. - 25.10.2013: Fachmesse für Labordiagnostik und Bioanalytik
23. - 25.10.2013: Wissenschaftliches Programm
26.10.2013: Fachdiskussion zu den Themen Endokrinologie,
Hämostaseologie und Intensivmedizin
Praktische Kurse zu den Themen Anämie sowie
Liquorzytologie und Gelenkpunkte

**Frühbuche-
konditionen noch bis
15. September
nutzen**

DGKL Jahrestagung 2013: Einladung an die Mitglieder

PROF. DR. DR. MED. THOMAS DEMANT

In diesem Jahr wird die 10. Jahrestagung der DGKL vom 23. bis 26. Oktober im Internationalen Kongresszentrum in Dresden stattfinden. Sie steht unter dem Motto „Labormedizin und Klinische Chemie – ein interdisziplinärer Partner in Klinik und Forschung“ und betont damit die Stellung unseres Faches an der Schnittstelle von Versorgungsdienstleistung und wissenschaftlicher Innovation.

Interdisziplinarität und Partnerschaft spiegeln sich wider im Kongressprogramm, das die Tagungspräsidentin, FRAU PROFESSOR GABRIELE SIEGERT, Direktorin des Instituts für Klinische Chemie und Labormedizin an der Universität Dresden, in Zusammenarbeit mit den Kollegen aus der DGKL zusammengestellt hat. In zwei Plenarsitzungen, 30 Symposien und 20 moderierten Postersessions wird die komplette Bandbreite der Labormedizin dargestellt.

Besonders erfreulich ist, dass die Zahl der eingereichten wissenschaftlichen Abstracts im Vergleich zum Vorjahr um 10 Prozent gestiegen ist, was darauf hinweist, dass besonders auch junge Kolleginnen und Kollegen sich für den DGKL-Jahreskongress engagieren. Ein spezielles DFG-Symposium zur Vorbereitung eines Nachwuchsförderprogramms



unterstreicht die Bedeutung, die die DGKL der Förderung junger Wissenschaftler in der Labormedizin beimisst.

Ebenfalls erfreulich ist, dass die Diagnostikahersteller wieder mit neun Lunch-Symposien vertreten sind und damit ihre Interessen an einem Austausch mit den im klinischen Labor tätigen Ärzten und Naturwissenschaftlern zum Ausdruck bringen.

Für alle Mitglieder der DGKL ist es ebenfalls besonders wichtig, an der Mitgliederversammlung im Rahmen der Jahrestagung teilzunehmen, da verschiedene wichtige Entscheidungen zu Personal- und Sachthemen anstehen.

Der gemeinsame „Get Together“-Abend in der Industrieausstellung und der

SCHIRMHERRSCHAFT



Gesellschaftsabend auf Schloss Albrechtsberg runden das Programm ab und geben Gelegenheit zum kollegialen Austausch.

Entscheidend für den Erfolg der Jahrestagung wird eine hohe Teilnehmerzahl sein, die belegt, dass die Labormedizin von engagierten und an den Fachthemen aktiv interessierten Kolleginnen und Kollegen getragen wird.

Wir freuen uns, Sie in Dresden zu begrüßen! Ein interessantes Kongressprogramm und der Besuch einer faszinierenden Stadt werden Sie angemessen belohnen!

VERFASSER:

PROF. DR. DR. MED. THOMAS DEMANT
Schatzmeister DGKL



23. - 26. Oktober 2013
Internationales Congress Center
Dresden



jetzt informieren unter:
www.dgkl2013.de

10 Jahre DGKL – ein Rückblick

PROF. DR. RER. NAT. DR. MED. KLAUS KOHSE

Wenn dieses Heft der „Mitteilungen“ erscheint, hat die DGKL 1127 Mitglieder. 466 Kolleginnen und Kollegen, also 41,3 Prozent dieser Mitglieder sind nach dem 8. Mai 2003 eingetreten. Für sie ist es selbstverständlich, einer einzigen wissenschaftlichen Fachgesellschaft anzugehören, die ihnen in ihrer Tätigkeit in der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin eine Heimat und den Kontakt zu vielen Kolleginnen und Kollegen ähnlich gelagerten Interesses bietet. Diese Mitglieder kennen die DGKL nur als eine einzige Fachgesellschaft und werden vielleicht nur ganz am Rande darüber nachdenken, warum sie eigentlich so „jung“ ist, verglichen mit anderen wissenschaftlichen Fachgesellschaften.

Der hohe Anteil dieser „genuinen DGKL-Mitglieder“ ist bezeichnend dafür, wie vollständig der Fusionsprozess heute schon längst ist, der im Jahre 2003 seinen formalen Abschluss fand. Dieser Vorgang (Details dazu sind auf der DGKL-Internetseite zu finden) war für viele Mitglieder der „Elternfachgesellschaften“ DGKC und DGLM eigentlich lange überfällig gewesen, waren sie doch Mitglieder in jeweils beiden Gesellschaften. Dennoch gab es eine beträchtliche Anzahl von solitären DGKC- oder DGLM-Mitgliedern, denen die Aufgabe der Identität ihrer „eigenen“ Fachgesellschaft nicht leicht fiel. Davon ist heute so gut wie nichts mehr zu spüren, und wir haben mit Freude feststellen können, dass der Name unserer „Vereinten“ Modell



gestanden hat - die IFCC nennt sich mit vollem Namen „International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine“, und auch die altherwürdige „Zeitschrift für Klinische Chemie“ hat nach mehreren Metamorphosen den Namen „Clinical Chemistry and Laboratory Medicine“ angenommen – allerdings bereits vor der „Geburt“ der DGKL.

In der zurückliegenden Dekade haben viele Persönlichkeiten mit großem Engagement die Entwicklung der Fachgesellschaft vorangetrieben, sei es als Präsidiumsmitglied oder als Mitglied einer der zahlreichen besonderen Interessensgruppen, in den Arbeitsgruppen oder in der Vertretung der DGKL in nationalen und internationalen Gruppierungen. Durch die in der Satzung geregelten unterschiedlichen Amtsperioden der einzelnen Positionen ist die Kontinuität in der Präsidiumsarbeit prinzipiell gesichert, so dass beim Wechsel des Präsidenten keine heftigen Ausschläge im Kurs der Fachgesellschaft zu spüren waren, wengleich jeder Präsident seiner Amtszeit doch seine bleibende persönliche

Note gegeben hat und ein Amtswechsel gelegentlich auch nicht in der langfristig geplanten Abfolge stattfinden konnte.

Eine wesentliche Bereicherung der wissenschaftlichen Aktivitäten ist durch die Gründung der Sektionen erfolgt, in denen eine rege fachbezogene Tätigkeit von Mitgliedern der DGKL, aber auch von Mitgliedern anderer fachnaher Gesellschaften stattfindet. Für die Mitglieder im wissenschaftlichen und beruflichen Alltag nur wenig spürbar, ist der grundlegende Umbau in der Organisationsstruktur der DGKL und des ihr angehörenden Referenzinstituts für Bioanalytik, das sich nunmehr unter dem Dach der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik befindet, doch sicherlich die bedeutendste Veränderung der letzten 10 Jahre. HERRN PROFESSOR MICHAEL SCHMIDT, den Stiftungsvorstand der Stiftung Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik, der gleichzeitig Aufgaben der Geschäftsführung der DGKL wahrnimmt, werden inzwischen hoffentlich jedoch bereits viele Mitglieder kennen, und dies wird sicherlich noch weiter zunehmen.

Vielleicht die am deutlichsten spürbare Veränderung ist die Präsenz der DGKL in den „elektronischen Medien“. Zwischen der „handgestrickten“ ersten gemeinsamen (!) Internetseite von DGKC und DGLM, die Jahre vor der Fusion erstellt wurde und nur einige wenige Informationen anbieten konnte, bis zu der heutigen hochprofessionellen Darstellung der Fachgesellschaft liegen Welten. Ein frisches Design und eine sehr umfangreiche inhaltliche Ausgestaltung lassen den

Besuch von www.dgkl.de zu einem angenehmen Erlebnis werden. Die Frage, ob die DGKL auch in „sozialen Netzwerken“ präsent sein sollte, und wenn ja, in welchen, wird derzeit noch geprüft.

Für die Mitarbeiter in der DGKL hat in Form des Umzugs der Geschäftsstelle aus den viel zu eng gewordenen Räumen (die ja prinzipiell nicht für Büro-, sondern für Wohnzwecke konzipiert waren) in das nach längerer Suche gefundene großzügige Gebäude in der Friesdorfer Straße in Bonn-Bad Godesberg die größte Veränderung stattgefunden. Auch mit diesem Gebäude kann sich die DGKL Besuchern vor Ort in einem ihrer Bedeutung angemessenen Rahmen präsentieren.

Es ist also einiges passiert in den zurückliegenden zehn Jahren. Wie geht es weiter? Der abschließende Satz aus der Erklärung über die Fusion der Gründungsgesellschaften hat auch heute noch Bestand und kann auch für die kommenden Dekaden als Richtschnur dienen: „Durch die Bündelung der Kompetenzen und Ressourcen ist die neue vereinte Fachgesellschaft bestens für die Zukunft gerüstet und bereit, das Fachgebiet Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin auch in schwierigen Zeiten erfolgreich weiterzuentwickeln.“

VERFASSER:

PROF. DR. RER. NAT. DR. MED. KLAUS P. KOHSE

Schriftführer DGKL

Neue DFG Nachwuchsakademie für das Fach Klinische Chemie

UNIV.-PROF. DR. MED. MICHAEL NEUMAIER

Seit einigen Jahren besteht bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) die Möglichkeit, Nachwuchswissenschaftler in einem Fachgebiet gezielt durch die Entwicklung und Etablierung einer Nachwuchsakademie zu fördern. Die DFG zielt dabei auf junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (vor Abschluss der Promotion oder deren Promotion weniger als sechs Jahre zurückliegt und die noch keinen erfolgreichen DFG-Antrag gestellt haben), um den wissenschaftlichen Nachwuchs in der wissenschaftlichen Arbeit sowie in der Beantragung von DFG-Anträgen zu fördern und so nachhaltig hochkarätige Forschungsprojekte zu realisieren.

In der Regel erfolgt ein DFG Nachwuchsakademie-Projekt in drei Phasen. Nach Ausschreibung eines grundsätzlich von der DFG förderwürdigen Generalthemas werden in der Phase 1 bis zu zwanzig Kandidatinnen und Kandidaten der Fachdisziplin zu einer Nachwuchsakademie eingeladen. Während der Durchführung der Nachwuchsakademie werden diese teilnehmenden Personen ihre eingereichten Projekte vorstellen und unter Anleitung erfahrener Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der jeweiligen Fachgesellschaft sowie Mitarbeitern der DFG dazu angeleitet werden, Forschungsanträge zu konzipieren und zu verbessern. Daneben



soll der wissenschaftliche Nachwuchs intensiv die Möglichkeiten nutzen, untereinander Netzwerke zu bilden und erfahrene Wissenschaftler des Fachbereichs aus eigenen sowie benachbarten Forschungsgebieten besser kennen zu lernen. In der sich anschließenden Phase 2 erfolgt eine Begutachtung der eingereichten Anträge durch die DFG, bei der maximal zehn Anträge mit einer finanziellen Unterstützung von jeweils 50.000 Euro möglich sind, um die förderwürdigen Forschungsprojekte zu realisieren. Im Verlauf werden die Projekte unter Anleitung des wissenschaftlichen Koordinators der Nachwuchsakademie und eines diesem beigeordneten Beirats aus Kolleginnen und Kollegen des Fachgebiets begleitet. Die Förderung wird maximal für einen Zeitraum von zwei Jahren gewährt. In der Regel erfolgt in Phase 3 nach etwa eineinhalb Jahren ein Abschlussworkshop, in dem die geförderten Teilnehmer den

aktuellen Stand ihrer Projekte darstellen und bestehende Aufgaben und Herausforderungen wissenschaftlich diskutiert werden können. Dies dient der Statusbeschreibung der Projekte vor Ende der Förderperioden.

Im Vorfeld der Planung der Nachwuchsakademie für das Fach Klinische Chemie/Laboratoriumsmedizin haben Präsidium und Geschäftsstelle der DGKL eine Abfrage bei den 36 medizinischen Fakultäten in Deutschland durchgeführt. Danach befinden sich gegenwärtig über 100 potentielle Kandidatinnen und Kandidaten im Fach, welche die Spezifikationen der DFG erfüllen. Der DGKL ist es im Weiteren gelungen, HERRN PROF. DR. CHRISTOPH WAGENER (emeritierter Direktor des Instituts für Klinische Chemie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) als Nachwuchskoordinator für den Fachbereich Klinische Chemie zu gewinnen. Unterstützt wird der Koordinator von einem Wissenschaftlichen Beirat bestehend aus PROF. DR. MICHAEL NEUMAIER, PROF. DR. JOACHIM THIERY, PROF. DR. KARL LACKNER, PROF. DR. BEREND ISERMANN, PROF. DR. DANIEL TEUPSER, PROF. DR. ULRICH WALTER sowie der DGKL Geschäftsstelle (PROF. DR. MICHAEL SCHMIDT und SILKE WIESEMANN).

Anlässlich der Jahrestagung der DGKL in Dresden 2013 wird das Konzept des DFG-Nachwuchsakademieprojektes für den Fachbereich Klinische Chemie/Laboratoriumsmedizin während der Mitgliederversammlung vorgestellt. Anschließend erfolgt die Ausschreibung für Universitäten und

Lehrkrankenhäuser im Fachbereich Klinische Chemie für junge Nachwuchswissenschaftler. Alle eingegangenen Vorschläge werden begutachtet und aus ihnen 20 Projekte zu einem „Nachwuchs-Wochenende“ eingeladen, um diese Anträge mit den Kandidatinnen und Kandidaten wissenschaftlich-inhaltlich zu diskutieren. Anschließend wird der DFG-Antrag zur Nachwuchsakademie unter Federführung durch den Koordinator formuliert. Die offizielle Bewerbung für die DFG Nachwuchsakademie erfolgt dann im Sommer 2014.

Die Fachgesellschaft plant, die Nachwuchsakademie mittelfristig zu einer festen Institution der DGKL zu machen. Dazu besteht neben einer Forschungsförderung durch die DFG auch die Möglichkeit einer Unterstützung durch andere Förderer. Die DGKL beabsichtigt mit der Etablierung dieser Nachwuchsakademie jungen Akademikerinnen und Akademiker aus Medizin und Naturwissenschaften den Zugang zu wissenschaftlichen Arbeiten zu erleichtern und in diesem Zuge gleichzeitig die Attraktivität des Faches Klinische Chemie zu stärken. Eine Eingangsvoraussetzung hierfür ist, junge Kolleginnen und Kollegen sowohl für die Wissenschaft als auch für die akademische Medizin unseres Faches an universitären Standorten und Lehrkrankenhäusern zu gewinnen. Nähere Informationen zur DFG-Nachwuchsakademie für das Fach Klinische Chemie/Laboratoriumsmedizin befinden sich auf der Homepage der DGKL.

Wir alle wissen, dass innovative Wissenschaft kreativ ist und hierfür junge neue Ideen und Personen benötigt – es muss unserer Fachgesellschaft und allen darin Tätigen ein primäres Anliegen sein, dies zu unterstützen. Darum möchten wir Sie bitten, schon heute zu überlegen, ob und mit welchen Projekten Sie bei der DGKL Nachwuchsakademie an den Start gehen könnten. Für Ihre Rückfragen steht Ihnen die DGKL-Geschäftsstelle gern mit Rat und Tat zur Seite.

VERFASSER:

UNIV.-PROF. DR. MED. MICHAEL NEUMAIER

Vizepräsident DGKL

Neue Preise für Anzeigenschaltungen über die DGKL Medien

Ab dem 01. Juni 2013 hat die DGKL ein neues Mediadatenblatt. Wir bieten für die Klinischen Chemie Mitteilungen neben Stellenanzeigen jetzt auch Stellengesuche an. Je nach Wunsch ist die Einrichtung einer Chiffre-Anzeige über die Geschäftsstelle möglich.

Die Klinischen Chemie Mitteilungen werden seit Anfang des Jahres nur noch in Farbe gedruckt.

Bei einer Anzeigenbuchung wird die Anzeige nicht nur in den Klinischen Chemie Mitteilungen veröffentlicht, sondern zusätzlich automatisch auf der DGKL-Homepage für 6 Wochen (nach Wunsch auch verlängerbar) und im Mitglieder-Newsletter.

Für eine bessere Planung finden Sie nachstehend die Redaktions- und Erscheinungstermine der Klinischen Chemie Mitteilungen für 2013 und 2014.

Für weitere Fragen steht Ihnen FRAU VANESSA DIETRICH aus der DGKL Geschäftsstelle gerne unter 0228 / 92 68 95 22 oder per Mail unter geschaefsstelle@dgkl.de zur Verfügung.

2013:

	Heft 1	Heft 2	Heft 3	Heft 4
Erscheinung	Anfang März	Anfang Juni	Anfang Sept.	Anfang Dez.
Deadline für Berichte:	01.02.2013	02.05.2013	29.07.2013	28.10.2013

2014:

	Heft 1	Heft 2	Heft 3	Heft 4
Erscheinung	Anfang März	Anfang Juni	Anfang Sept.	Anfang Dez.
Deadline für Berichte:	03.02.2014	02.05.2014	01.08.2014	30.10.2014



KLINISCHE CHEMIE MITTEILUNGEN

KURZCHARAKTERISTIK: Offizielle Mitteilungen der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL). Die KCM veröffentlichen Arbeiten mit dem Ziel, Erkenntnisse der wissenschaftlichen Medizin, Biochemie und Physiologie dem Leser für die Anwendung in der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik zugänglich zu machen. Dazu gehören Originalarbeiten aus Grundlagenforschung und Anwendung, Beiträge zur Qualitätssicherung, Forschungsberichte. Weitere Elemente sind Tagungsberichte, Kongressinformationen sowie wichtige Informationen aus dem DGKL-Präsidium.

BEZIEHER: Alle Mitglieder der DGKL, Laborfachärzte, Klinische Chemiker. Kein Streuverband!

HERAUSGEBER: DGKL-Präsident UNIV.-PROF. DR. MED. JOACHIM THIERY, Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Paul-List-Str. 13a, 04103 Leipzig, Tel: +49 (0341) 97-22200, Fax: +49 (0341) 97-22209

SCHRIFTLEITUNG UND REDAKTION: PROF. DR. DR. MED. THOMAS DEMANT, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Friedrichstr. 41, 01067 Dresden, Tel: +49 (0351) 480-900/3901, Fax: +49 (0351) 480-3909

ANZEIGENVERWALTUNG, LAYOUT UND SATZ: VANESSA DIETRICH, Geschäftsstelle der DGKL, Friesdorfer Str. 153, 53175 Bonn, Tel: +49 (0228) 92 68 95 22, Fax: +49 (0228) 92 68 95 27, e-Mail: geschaefsstelle@dgkl.de

DRUCK UND VERSAND: BRANDT GmbH, Druckerei und Verlag, Rathausgasse 13, 53111 Bonn, www.druckerei-brandt.de

Jahrgang: 44. Jahrgang 2013
 ISSN: 0173-6674
 Erscheinungsweise: vierteljährlich (März, Juni, September, Dezember)
 Auflage: 1300 Stück
 Anzeigenschluß: siehe aktuelle Deadline-Übersicht
 Heftformat: 170 x 240 mm
 Vorlagen: Elektronische Formate nach Rücksprache (PDF)

INSERTIONSPREISE FÜR FARB-DRUCK:

1/1 Seite		130 mm b x 190 mm h	860,00 €
1/2 Seite	quer	130 mm b x 95 mm h	430,00 €
1/2 Seite	hoch	60 mm b x 190 mm h	430,00 €
verbindlich zugesagte Vorzugsplatzierungen 1/1 Seite			950,00 €

Der Preis der Anzeigenbuchung beinhaltet zusätzlich die Veröffentlichung auf der DGKL Homepage (für 6 Wochen) und im DGKL-Newsletter der Mitglieder.

STELLENGESUCHE:*

bis 200 Zeichen 50,00 € zzgl. Mwst.
 bis 400 Zeichen 80,00 € zzgl. Mwst.

Für die Benutzung von Chiffre-Anzeigen wenden Sie sich bitte an die Geschäftsstelle der DGKL.

* für Ärzte in der Weiterbildung kostenlos

DGKL-Umfrage zur Nutzung der CCLM und der JLM

339 Mitglieder haben sich beteiligt, als die Geschäftsstelle in den vergangenen Wochen online das Nutzungsverhalten und die Wertigkeit der Zeitschriften Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) und des Journal of Laboratory Medicine (JLM) abgefragt hat.

Notwendig war diese Erhebung, da für beide Zeitschriften seitens des herausgebenden Verlages Walter De Gruyter für das Jahr 2014 wesentliche Änderungen geplant sind. So soll sich der Umfang der CCLM um 50 Prozent erhöhen, beim JLM soll zudem ein Fortbildungssystem hinzukommen. Da die bestehenden Konditionen zwischen dem Verlag Walter De Gruyter und der DGKL nicht weiter Bestand haben können, wurden die Mitglieder zum Beispiel befragt, welche Bedeutung die JLM für sie persönlich hat oder ob sie zusätzlich über eine Universität über einen Online-Zugang verfügen. Zudem standen neben persönlichen Daten (Dauer der DGKL-Mitgliedschaft, Ausbildungsart, Alter, Geschlecht, etc.) noch mögliche Vertragsvarianten zur Auswahl, zwischen denen die Mitglieder abstimmen konnten.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Online-Befragung stehen folgende Optionen im Rahmen der **Mitgliederversammlung am Freitag, 25. Oktober, ab 18 Uhr**, zur Abstimmung:

1. Der neue Vertrag mit Walter De Gruyter sieht bei konstanten Preisen einen Online-Zugang für die CCLM und die JLM vor, einzelne Mitglieder können für einen Preis von 21 Euro zusätzlich zur bestehenden Mitgliedsgebühr die Zeitschrift als Printausgabe erhalten.
2. Bei einer Erhöhung der Mitgliedsgebühren um 20 Euro für Fachärzte und Naturwissenschaftler (dann 90 Euro) können alle Mitglieder die Zeitschrift JLM weiter als Printausgabe erhalten.

Erste Ergebnisse eines multizentrischen Ringversuchs zur Evaluation des Lab-MELD-Score zur Erhöhung der Qualität und der Sicherheit in der Diagnostik für Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten

MICHAEL SCHMIDT, THORSTEN KAISER

Für einige Patienten mit verschiedenen schweren Leberfunktionsstörungen stellt die Lebertransplantation die einzige kausale Therapieoption dar. Zur Beurteilung der Transplantationsbedürftigkeit und -dringlichkeit dient für den Großteil der Patienten der sogenannte Lab-MELD-Score (Labormedizinischer Model for End-stage Liver Disease Score). Dieser basiert auf drei klinisch-chemischen Parametern (Bilirubin, Kreatinin und der Prothrombinzeit, die als INR-Wert angegeben wird). Für jeden klinisch-chemisch diagnostischen Parameter existieren gegenwärtig mehrere Nachweismethoden sowie eine Vielzahl von IVD-Herstellern. Anhand eines Ringversuchs mit Untersuchungsmaterial von Patienten mit unterschiedlichen Krankheitszuständen wurde der Einfluss der drei klinisch-chemischen Analyten auf die Kalkulation des Lab MELD-Score analysiert. Dazu wurde den Teilnehmern Untersuchungsmaterial zu zwei Untersuchungszeitpunkten zugesandt, so dass unter Berücksichtigung der klinisch beigefügten Anamnesen auch eine Plausibilität durch die Labormediziner erfolgte. Die Ergebnisse des ersten multizentrischen Ringversuches ergaben zum einem eine korrekte Berechnung und Interpretation

der Lab-MELD-Score Werte durch die Labormediziner. Darüber hinaus zeigte der Ringversuch in Übereinstimmung mit der Literatur, dass der Einfluss von Bilirubin auf den Gesamt Lab-MELD-Score einen Punktwert betraf, für Kreatinin zwei Punktwerte und für INR bis zu drei Punktwerte. Somit liegt der größte Einfluss bei der Kalkulation des Lab-MELD-Score Wertes auf der Diagnostik der Prothrombinzeit, die gegenwärtig als INR-Wert angegeben wird. Der Ringversuch zeigt damit deutlich, dass unabhängig von der bestehenden Krankheitsschwere der Patienten auch die Messunsicherheiten für die drei Analyten eine relevante Rolle spielen. In Kooperation mit der europäischen Transplantationsorganisation EuroTransplant (Leiden) soll mit Hilfe weiterer Studien untersucht werden, ob Bedarf für eine weitere Standardisierung der labormedizinischen Diagnostik besteht und ob alternative Analyten zur Berechnung eines modifizierten Lab-MELD-Score Wertes besser geeignet sind. Dazu könnte z.B. Faktor V ein möglicher Analyt sein. Im Oktober dieses Jahres ist somit ein weiterer Ringversuch mit allen derzeitigen Laboratorien geplant, die an Lebertransplantationszentren etabliert sind. Eine

zusätzliche Teilnahme für interessierte Laboratorien ist jederzeit möglich. Diesbezüglich möchten wir Sie freundlichst bitten, sich unter der E-Mail Adresse info@dgkl-rfb.de unter dem **Stichwort „ Lab-MELD-Score Ringversuch 2/2013“** anzumelden. Anmeldungen sind bis zum 30.09.2013 möglich. Für Rückfragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne unter 0228 / 92 68 95 0 zur Verfügung.

VERFASSER:

PROF. DR. MED. MICHAEL SCHMIDT
 Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB)
 Friesdorfer Str. 153
 53175 Bonn
 Tel: 0228 / 92 68 95 0
 E-Mail: info@dgkl-rfb.de
www.dgkl-rfb.de

DR. MED. THORSTEN KAISER
 Universitätsklinikum Leipzig
 Paul-List-Straße 13-15
 04103 Leipzig
 Tel: 0341 / 97 22 490
 E-Mail: Thorsten.Kaiser@medizin.uni-leipzig.de



Der Link zur verschlüsselten Webseite und die Adressleiste der verschlüsselten Webseite sind grün umrandet.

Das Referenzinstitut für Bioanalytik in Bonn erweitert seinen Online-Service

In dieser Ausgabe der Klinische Chemie Mitteilungen möchten wir Sie über zwei neue Angebote des RfB bzw. der RfB-Webseite informieren. Dabei handelt es sich um die verschlüsselte Kommunikation mit der RfB-Webseite und um die Versandoptionen für Ringversuchsauswertungen.

(1) WEBSEITE IM SICHEREN MODUS

Seit kurzem ist es möglich mit der RfB-Webseite im sicheren Modus zu arbeiten. Das bedeutet, dass die Datenverbindung zwischen Ihrem Webbrowser und unserem Webserver kryptographisch gesichert ist, so dass Dritte die übertragenen Daten, z.B. die eingetragenen Messwerte für einen Ringversuch, nicht mitlesen können. Den verschlüsselten Modus aktivieren Sie durch einen Klick in der linken oberen Ecke der RfB-Webseite über den Link „SSL“. Bei einer verschlüsselten Übertragung wird die Adressleiste Ihres Browsers dann in grün dargestellt, oder die Webadresse beginnt mit „https“.

(2) VERSANDOPTIONEN FÜR RINGVERSUCHSAUSWERTUNGEN

Versandeinstellungen

E-Mail-Benachrichtigung bei vorliegender Auswertung schicken

Ihre RV-Typen	Postversand
Alle Ringversuche	rv-spezifisch
AI	nur Zertifikate
AK	nur Zertifikate
BA	nur Zertifikate
BI	nur Zertifikate
BM	alles per Post
DS	alles per Post
FV	alles per Post
GIST	alles per Post
GL	alles per Post
GP	alles per Post
HA	alles per Post

Für einzelne Ringversuchstypen oder für alle Ringversuchstypen können Sie auswählen, ob Sie weiterhin die kompletten Auswertungen per Post oder nur die Zertifikate postalisch erhalten möchten.

Seit dem sich die RfB-Webseite im neuen Design darstellt (April 2013) haben Sie die Möglichkeit die postalische Zusendung der Ringversuchsdokumente auf die Zertifikate zu reduzieren, und damit einen aktiven Beitrag für die Umwelt zu leisten. Wie in der Abbildung dargestellt, können Sie bei den Versandoptionen in den Profileinstellungen Ihres Accounts auswählen zwischen dem Zustand „alles per Post“ oder „nur Zertifikate“. Dort können Sie einstellen, ob Sie für einen Ringversuchstyp, beispielsweise KS (Klinisch-chemische Analyte im Serum) oder AK (Arzneimittelbestimmungen), die komplette Auswertung per Post erhalten möchten oder nur das Zertifikat. Wenn Sie „nur“ das Zertifikat für den Postversand auswählen, verzichten Sie nicht auf die Auswertungen. Diese können Sie immer noch im Bereich „Auswertungen“ oder mit den entsprechenden Links in den Benachrichtigungsmails herunterladen und als PDF betrachten.

Benachrichtigungsmails zu fertig gestellten Auswertungen erhalten Sie, wenn Sie in der Profilverwaltung das Kästchen „E-Mail-Benachrichtigung bei vorliegender Auswertung schicken“ anhaken und mit dem Knopf „Änderungen speichern“ bestätigen.

Falls Sie Fragen zu den Versandoptionen haben, klicken Sie in der Profilverwaltung einfach auf die Fragezeichensymbole oder rufen Sie uns unter 0228-926895-0 an. Per E-Mails sind wir unter info@dgkl-rfb.de gerne für Sie erreichbar.

Alle Auswertungen und Zertifikate bleiben fälschungssicher auf unserem Server für Sie gespeichert und sind jederzeit auf dem beschriebenen Weg für Sie abrufbar. Langfristig möchten wir Ihnen damit auch die Option anbieten, gänzlich auf gedruckte Unterlagen von unserer Seite zu verzichten. Im Rahmen von Audits/Inspektionen nutzen Sie die Ihnen übersandten elektronischen Dokumente, in Zweifelsfällen kann aber jederzeit auf die bei uns gesicherten Originale zugegriffen werden. Neben positiven Auswirkungen auf die Umwelt, von denen wir alle profitieren, kann dies auch ein wichtiger Schritt dazu sein, die Ringversuchspreise nachhaltig zu stabilisieren oder gar zu reduzieren.

Somit möchten wir Sie freundlichst bitten, Ihre Versandeinstellungen unter Ihrem RfB Account zu prüfen und ggf. anzupassen.

VERFASSER:

JOHANNES LEIDHEISER
RfB - Informatiker
Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB)
Friesdorfer Straße 153
53175 Bonn
Tel: 0228 / 92 68 95 0
E-Mail: info@dgkl-rfb.de
www.dgkl-rfb.de

Ringversuche vom RfB für die gesamte RiliBäk



Seit dem 01. April diesen Jahres sind die Analyte für den Teil B3 der RiliBäk (Nachweis von Infektionsparametern) veröffentlicht. Mit einer Übergangszeit von 2 Jahren müssen dann alle Laboratorien regelmäßig an Ringversuchen zur externen Qualitätskontrolle teilnehmen, sofern sie eine diesbezügliche Labordiagnostik durchführen. Dazu erweitert das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) die Anzahl der Referenzlaboratorien mit PROF. AHMAD-NEJAD und PD DR. GHEBREMEDHIN.

Neben den in der RiliBäk Teil B3 geforderten Pflichtparametern sind weitere Ringversuche für Methicillinresistente-Staphylococcus-aureus (MRSA)-Infektionen, Vancomycin-resistente Erreger (VRE) und Cephalosporin-resistente Erreger (CRE) sowie für Legionellen und Listerien geplant. Die Bedeutung dieser letzt genannten Infektionserreger erklärt sich dadurch, dass immer mehr Krankenhäuser neben den Vorgaben des Robert-Koch-Instituts (RKI Vorgaben) alle Patienten bereits bei Aufnahme auf eine stille Infektion mit resistenten Bakterien untersuchen und somit bereits im Vorfeld einer stationären Aufnahme gegebenenfalls erforderliche Isolationen durchführen können, um damit zum einen die Ausbreitung der resistenten Erreger zu reduzieren und die Gesundheit anderer Patienten und der Krankenhausmitarbeiter zu schützen.

Die Implementierung der adressierten Ringversuche bezüglich Teil B3 der aktuellen RiliBäk wird dazu führen, dass das Referenzinstitut für Bioanalytik zeitnah von der Bundesärztekammer auch für den Teil B3 als Ringversuchsorganisation benannt werden wird und damit das komplette Spektrum der Richtlinie der Bundesärztekammer für die Teile B1 bis B5 abdeckt. Das RfB wird die Implementierung der neuen Ringversuche regelmäßig auf der Homepage (www.dgkl-rfb.de) ankündigen sowie die interessierten Kreise per E-Mail und in Schriftform zeitgerecht informieren.

Damit erweitert das RfB seine breite Vernetzung mit anderen wissenschaftlichen Fachbereichen und beinhaltet somit Ringversuche für die Klinische Chemie, Pathologie, Humangenetik, Immunologie, Virologie und Mikrobiologie.

VERFASSER:

PROF. DR. MED. MICHAEL SCHMIDT
Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB)
Friesdorfer Straße 153
53175 Bonn
Tel: 0228 / 92 68 95 0
E-Mail: info@dgkl-rfb.de
www.dgkl-rfb.de

Sektionsbericht

Molekulare Signaturen - Bericht der 12. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL

ARNE PFEUFER¹, BARBARA DOCKHORN-DWORNICZAK², PETER FINDEISEN³, GEORG HOFFMANN⁴, MICHAEL KIEHNTOFF⁵, HANNS-GEORG KLEIN⁶, DANIEL TEUPSER^{7*}

¹ Institut für Humangenetik, Helmholtz Zentrum München, München; ² Zentrum für Pathologie Kempten, Kempten; ³ Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim; ⁴ Trillium GmbH, Grafrath; ⁵ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Universitätsklinikum Jena, Jena; ⁶ Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik, Martinsried; ⁷ Institut für Laboratoriumsmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

* Korrespondenz: DANIEL TEUPSER, Institut für Laboratoriumsmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Die diesjährige 12. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL fand vom 06. bis 07. Juni 2013 unter dem Leitthema „Molekulare Signaturen“ in Tutzing statt. „Molekulare Signaturen“ ergeben sich aus der Bewertung mehrerer gleichzeitig bestimmter Biomarker mit dem Ziel einer verbesserten Prävention und gezielteren Therapie von Erkrankungen. Mit diesem zentralen Aspekt der individualisierten Medizin befassten sich die vier Arbeitsgruppen der Sektion Molekulare Diagnostik aus ihren jeweiligen Blickwinkeln.

Nach einem Rückblick auf die bisherige Arbeit übergab HERR PROF. MICHAEL NEUMEIER (Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg), der die Sektion seit ihrer Gründung geleitet hatte, den Vorsitz der

Sektion an HERRN PROF. DANIEL TEUPSER (Ludwig-Maximilians-Universität München). Dieser dankte seinem Vorgänger für den Aufbau und die Leitung der Sektion in den zurückliegenden Jahren. PROF. NEUMEIER sei es gelungen, das Zukunftsfeld der Molekularen Diagnostik als Schnittstelle zwischen Laboratoriumsmedizin und anderen Fachdisziplinen weit über die Grenzen der DGKL hinaus bekannt zu machen.

ARBEITSGRUPPE GENOMICS

Die Sitzung der Arbeitsgruppe Genomics wurde von FRAU PROF. DOCKHORN-DWORNICZAK, Kempten, organisiert. Der Schwerpunkt lag auf onkologischen Fragestellungen aus Sicht der Pathologie und Laboratoriumsmedizin. Die beiden ersten Vorträge von HERRN PROF. SCHÄFER und FRAU PROF. SERS (beide Charité,

Berlin) gaben Einblicke in aktuelle Entwicklungen personalisierter Krebstherapien auf Grundlage komplexer Genomdaten und in die Integration neuer Technologien in die molekularpathologische Diagnostik. Wegweisende Entwicklungen, die ein Proof-of-Principle darstellten, seien beispielsweise im Bereich des mutationspezifischen Einsatzes von BRAF-Inhibitoren erfolgt. In der Diskussion wurde klar, dass die neuen molekulardiagnostischen Methoden jedoch nicht zu einer Verdrängung der etablierten Verfahren führen werden, sondern dass vielmehr eine Integration in die bestehenden diagnostischen und prädiktiven Schemata mit einem entsprechenden Mehrwert zu erwarten ist. In einem abschließenden Vortrag wurden von HERRN DR. FRANK HOLTRUP (Inostics GmbH, Hamburg) neue Entwicklungen zur Detektion komplexer molekularer Signaturen aus frei im Blut zirkulierenden Nukleinsäuren vorgestellt. Besonders vielversprechend sei in diesem Zusammenhang die BEAMing-Technologie, die neben der Identifikation und Quantifizierung tumorspezifischer Nukleinsäurefragmente auch die Bestimmung von Punktmutationen, kleinen InDels sowie Methylierungsmustern ermögliche. Aktuelle Studien würden zeigen, dass die Methodik des Monitorings frei zirkulierender Nukleinsäuren im Blut besonders zum nicht-invasiven Rezidivmonitoring mutanter Gene geeignet sei.

ARBEITSGRUPPE BIOBANKEN

In der darauffolgenden Sitzung widmete sich die Arbeitsgruppe Biobanken unter Leitung von HERRN PD DR. DR. MICHAEL KIEHNTOFF (Universität Jena) der Erhebung molekularer Signaturen aus archivierten Geweben und Körperflüssigkeiten. Weiterhin gab sie einen Einblick in die laufende Diskussion zu aktuellen rechtlichen Rahmenbedingungen von Biobanken. Im ersten Vortrag stellte FRAU PROF. ANNETTE PETERS (Helmholtz Zentrum München) die Bedeutung von Biobanken und Kohortenstudien als Werkzeuge für die Identifizierung molekularer Signaturen am Beispiel der seit über 20 Jahren sehr erfolgreich etablierten KORA-Studie heraus. Die Erfahrungen der letzten Jahre würden zeigen, dass aufgrund der oftmals notwendigen hohen Fallzahlen eine Harmonisierung der Daten und die internationale Vernetzung ein wesentlicher Schlüssel zum Erfolg seien. Im zweiten Vortrag referierte der Bayerische Landesdatenschutzbeauftragte HERR DR. THOMAS PETRI über die aktuellen datenschutzrechtlichen Vorgaben und Entwicklungen. Gesetzesanträge zu einem vom Deutschen Ethikrat geforderten Biobankengesetz seien im Frühjahr 2013 in dem zuständigen Ausschuss abgelehnt worden, sodass in dieser Legislaturperiode keine Gesetzesänderung zu erwarten sei. Auf europäischer Ebene gebe es einen Entwurf der EU-Datenschutz-Grundverordnung (EU-GVO), der wengleich er sich an der deutschen Rechtslage orientiere, insbesondere

wegen der geplanten verschärften Regelung zur Transparenz- und Zweckbindung zu vielen Kontroversen geführt hat. Im abschließenden Vortrag gab HERR PROF. ROLAND JAHNS (Universität Würzburg) einen Erfahrungsbericht über die am Universitätsklinikum Würzburg neu eingerichtete Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (ibdw), die eine möglichst umfassende Sammlung von Biomaterialien und klinischen Daten aller behandelten Patienten zum Ziel hat.

ARBEITSGRUPPE BIOINFORMATIK

Die Sitzung der Arbeitsgruppe Bioinformatik wurde von HERRN PROF. GEORG HOFFMANN (Trillium GmbH, Grafrath) organisiert. Es ging dabei um die Frage, wie viele Biomarker man benötigt, um bei der Krebsfrüherkennung – sprich bei geringer Prävalenz von Kranken in einer klinisch unauffälligen Population – ausreichend hohe positiv-prädiktive Werte zu erhalten. Aus den Vorträgen wurde klar, dass man dieses Ziel mit einzelnen Tumormarkern wie PSA oder CEA verfehlt (hier erhält man grundsätzlich mehr falsch als richtig positive Ergebnisse), dass aber andererseits die von einigen Herstellern empfohlenen Signaturen mit 50 und mehr Biomarkern (Beispiel Mammaprint) wegen der Gefahr des Overfittings eindeutig zu groß sind. In seinem einführenden Vortrag stellte HERR PROF. FRANK KLAWONN (Helmholtz Zentrum Braunschweig) Modellrechnungen vor, mit denen er die optimale Anzahl von Biomarkern für einen Score (Summenbildung aus

mehreren Einzeltests) ermittelte. Zehn bis maximal zwanzig unabhängige Marker seien nötig, um in der ROC-Analyse eine AUC (area under the curve) von mehr als 99 Prozent zu erhalten. Bei positiv korrelierten Markern erhöht sich diese Anzahl, bei negativer Korrelation kommt man möglicherweise mit weniger Markern aus. Diese Hypothesen sollen in Folgestudien mit realen klinischen Fällen überprüft werden. HERR PROF. MICHAEL SCHRÖDER (Institut für Bioinformatik der Universität Dresden) stellte in seinem Vortrag „Google goes Cancer“ einen innovativen Ansatz aus der Welt der Internettechnologien vor, der beim Pankreaskarzinom aus der Masse gemessener Genexpressionen die relevantesten herausfiltert. Analog zum PageRank von Google ermittelte er einen NetRank, der angibt, wie viele über- oder unterexprimierte Gene auf andere Gene verweisen; diese gelten dann als besonders aussagekräftig. Für das Pankreaskarzinom erhielt er auf diese Weise sieben besonders prädiktive Gene, also eine ähnlich geringe Zahl wie im vorangegangenen Vortrag. HERR DR. ALEXANDER LEICHTLE, Universitätsinstitut für Klinische Chemie am Inselspital Bern, kombinierte herkömmliche Tumormarker mit Aminosäurekonzentrationen im Blut. Mit einer Dreierkombination (CEA, Glycin, Tyrosin) erhielt er beim kolorektalen Karzinom – ebenfalls passend zur obigen Theorie – eine AUC von knapp 80 Prozent, die aber immerhin besser war als mit jedem der drei Marker allein.

ARBEITSGRUPPE PROTEOMICS/ METABOLOMICS

HERR PD DR. PETER FINDEISEN, Mannheim, hatte für die abschließende Sitzung der Arbeitsgruppe Proteomics/Metabolomics unterschiedliche endokrinologische und maligne Krankheitsbilder ausgewählt, anhand derer die Redner neue Profiling-Ansätze zur Diskussion stellten. Der erste Vortrag von PROF. RAINER LEHMANN (Universität Tübingen) hatte den Einsatz der „Metabolomics“ in der Diabetesforschung zum Inhalt. Neben Anwendungsbeispielen des „metabolischen Fingerabdrucks“ in klinischen Studien wurde insbesondere auch auf die Bedeutung einer standardisierten Präanalytik hingewiesen und die Messung von Hypoxanthin als Qualitätsmarker vorgestellt. Anschließend berichtete HERR PD DR. MANFRED RAUH (Universitätsklinikum Erlangen) über den Einsatz des Steroid-Profiling in Klinik und Forschung. Heute sind kommerzielle Steroid-Kits für die MS-basierte Multiplex-Quantifizierung von bis zu 19 Analyten verfügbar, sodass die Massenspektrometrie aufgrund ihrer Leistungsfähigkeit die Immunoassays zunehmend aus dem endokrinologischen Labor verdrängt. Als nächstes stellte FRAU JULIA DITTRICH (Universitätsklinikum Leipzig) eine MS-basierte Methode zur Quantifizierung von Apolipoproteinen zur Verwendung in großangelegten epidemiologischen/klinischen Studien vor. Im abschließenden Vortrag sprach HERR DR. JAN BUDCZIES (Charité Berlin) über Ergebnisse

eines hormonrezeptorabhängigen Metabolite-Profiling des Mamma-Karzinoms, das zu einer Erhöhung der Trennschärfe der Tumor-Subklassifikation genutzt werden könne. Damit führe die Metabolomanalyse komplementär zu anderen Omics-Daten zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie, aus dem sich auch neue Therapieoptionen ableiten ließen.

Zusammenfassend wurden auf der 12. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL zukunftsweisende Optionen der Modellierung und praktischen Anwendung molekularer Signaturen in Diagnostik und Therapie vorgestellt und diskutiert. Für eine ausführliche Zusammenfassung der Jahrestagung möchten wir auf unseren Bericht in Heft 6/2013 (37;6) der Zeitschrift Laboratoriumsmedizin (Journal of Laboratory Medicine) verweisen. Die 13. Jahrestagung der Sektion ist vom 15. bis 16. Mai 2014 mit dem Arbeitstitel „Genomanalysen im klinischen Alltag – rechtliche und ethische Aspekte“ wiederum in Tutzing geplant.

VERFASSER:

UNIV.-PROF. DR. DANIEL TEUPSER
Institut für Laboratoriumsmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München,
Marchioninistr. 15, 81377 München
Tel.: +49 89 7095 3211
Fax: +49 89 7095 8888
E-Mail: daniel.teupser@med.uni-muenchen.de

AG-Bericht

Ergebnisse der Arbeitsgruppe Bioinformatik 2012/2013

GEORG HOFFMANN, PETER FINDEISEN, STEFAN WÖRNER

Die AG Bioinformatik erarbeitete 2012 multivariate statistische Verfahren, um die Aussagekraft von Labortests zu verbessern. Insbesondere bei der Krebsfrüherkennung liefern einzelne Marker wegen zu geringer Prävalenz der gesuchten Erkrankung zu viele falsch positive Ergebnisse. Es wird empfohlen, etwa zehn Biomarker zu kombinieren (Scores statt Einzelwerte). Weitere Arbeitsgebiete sind die Altersbestimmung von Biobankproben anhand dynamischer Veränderungen des Serumpeptidoms (in Kooperation mit der AG Proteomics) und die Ermittlung vorläufiger Referenzintervalle aus Routinelaborwerten (in Kooperation mit der AG Richtwerte).

Der thematische Schwerpunkt der AG Bioinformatik im Jahr 2012 war die (Früh-)Erkennung von Erkrankungen mit geringer Prävalenz [1]. Ein typisches Beispiel ist das Darmkrebs-Screening an überwiegend Gesunden: Bei einer Prävalenz von etwa einem Prozent in der Zielgruppe der 50- bis 79-Jährigen (RKI 2012) lässt sich mithilfe der „Bayes-Formel“ berechnen, dass ein typischer Einzelmarker mehr falsch als richtig positive Ergebnisse produziert (Abb. 1). Die Problematik ist in Ref. 1 im Detail beschrieben (Download unter www.trillium.de); zur Berechnung wurde ein kostenloses Programm „Prädiktive Werte“ unter www.diaprof.org ins Internet gestellt.

Um auch nur halbwegs akzeptable Trefferraten zu erzielen, müsste ein Einzeltest eine Spezifität von über 99,9 Prozent aufweisen. [1]. Solche Tests sind derzeit weder



Abb. 1: Screenshot eines Internetprogramms zur Berechnung statistischer Kennzahlen für die Güte eines diagnostischen Tests (www.diaprof.org). Auch ein guter diagnostischer Test mit 85 Prozent Sensitivität und 95 Prozent Spezifität liefert bei 1 Prozent Prävalenz nur 15 Prozent richtig positive und 85 Prozent falsch positive Ergebnisse.

verfügbar noch in Sicht. Deshalb wurde in einer systematischen Studie [2] geprüft, wie viele Biomarker man kombinieren muss, um eine klinisch brauchbare Trefferrate zu erzielen. Es ließ sich zeigen, dass die Fläche unter

der ROC-Kurve (AUC = area under the curve) systematisch zunimmt, wenn man die Ergebnisse unabhängiger Marker nicht einzeln betrachtet, sondern aufaddiert (Bildung sogenannter Scores).

Solche durch Addition gebildete „lineare Klassifikatoren“ finden in der molekularen Diagnostik weite Verbreitung, um mit Multiplextests für Genomics, Proteomics oder Metabolomics aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Häufig werden die Messwerte vor der Verarbeitung auf einen Mittelwert von 0 und eine Standardabweichung von 1 normalisiert. Zudem kann man die additiven Glieder mit Faktoren gewichten:

$$K = f_1 \cdot M_1 + f_2 \cdot M_2 + \dots + f_n \cdot M_n$$

Für die Addition unabhängiger Marker ergaben sich die in Abb. 2 als Höhenlinien dargestellten kombinierten AUC-Werte. Wie man sieht, liefern etwa zehn relativ schwache Marker (AUC 0,7) eine hohe und etwa zwanzig eine sehr hohe Trefferrate (AUC 0,99). Die Studie wurde zur Publikation eingereicht (Stat Med 2013).

A. LEICHTLE belegte anhand von Echtdaten beim kolorektalen Karzinom die grundsätzliche Richtigkeit der obigen Hypothese, indem er drei Biomarker mit AUC-Werten von etwa 0,7 kombinierte. Die AUC dieses „dreidimensionalen“ Klassifikators betrug 0,88 [3], das Modell lieferte eine theoretische AUC von 0,84, die sich durch Einführung von Gewichten auf 0,85 verbessern ließ.

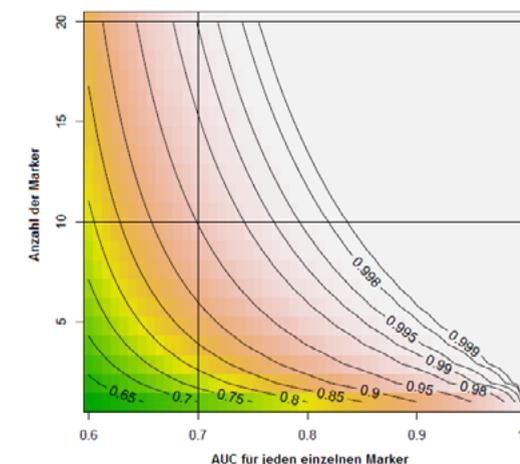


Abb. 2: Kombination von k Biomarkern mit AUC-Werten $\geq 0,6$ zu einem linearen Klassifikator. Man muss beispielsweise zehn unabhängige Marker mit einer relativ geringen AUC von 0,7 kombinieren, um eine gute AUC von 0,95 zu erzielen. Zwanzig solche Biomarker liefern eine AUC von 0,99.

Die Studien und Vorarbeiten zur Optimierung linearer Klassifikatoren wurden bei den Jahrestagungen der Sektion Molekulare Diagnostik 2012 und 2013 in Tutzing vorgestellt (siehe Bericht der Sektion Molekulare Diagnostik auf Seite 154). Mehrere Vorträge, auch aus anderen DGKL-Arbeitsgruppen (zum Beispiel Proteomics/Metabolomics), bestätigten die Zahl von etwa zehn Biomarkern für einen leistungsfähigen Klassifikator.

Bei der DGKL-Jahrestagung 2012 in Mannheim wurden ferner in Kooperation mit der AG Proteomics dynamische Klassifikatoren für die Behandlung von Zeitverläufen in höherdimensionalen Datensätzen vorgestellt. Der praktische Nutzen zeigt sich zum Beispiel bei der Altersbestimmung von Seren

für klinische Studien. Da sich die Konzentrationen der Proteinspaltprodukte durch proteolytische Prozesse noch Stunden nach der Zentrifugation verändern, lassen sich mit der Massenspektrometrie typische Peptidmuster identifizieren, die frische und alte Seren im Rahmen der Qualitätskontrolle für Biobanken zu unterscheiden helfen [4].

Daneben setzte die AG Bioinformatik 2012 die bereits früher begonnene Programmierung von IT-Werkzeugen zur Normalisierung von Laborwerten fort (Excel-Programm Trillium Reader, Download unter www.trillium.de). R. LICHTINGHAGEN setzte dieses Programm in zwei Studien ein, um vorläufige Referenzwerte aus „verrauschten“ Routinedaten zu extrahieren [5,6]. Der Algorithmus verwendet anstelle von Mittelwert und Standardabweichung robuste Quantile, um Ausreißer zu eliminieren [7]. Verfeinerte Verfahren – zum Beispiel auf Basis eines Quantile-Quantile-Plots – sind in Arbeit (Kooperation mit der AG Richtwerte).

LITERATUR

[1] Hoffmann G. Statistik der Krebsfrüherkennung – des Dilemmas zweiter Teil. Trillium Report 2012; 10 (4):240-241

[2] Klawonn F, Hoffmann G. How many independent biomarkers are needed to obtain a classifier with an acceptable performance in terms of the area under curve values? Stat Med 2013; eingereicht

[3] Leichtle A., Nuoffer J.-M., Ceglarek U et al. Serum amino acid profiles and their alterations in colorectal cancer. Metabolomics 2012;8:643-653.

[4] Findeisen P, Thumfart J, Costina V, Hofheinz R, and Neumaier M: LC/MS-based monitoring of proteolytic decay of synthetic reporter peptides for quality control of plasma- and serum- specimens. Am J of Clin Pathol. Accepted for publication .

[5] Lichtinghagen R, Senkpiel-Jörns D, Brand K, Janzen N. Beurteilung des Einflusses verlängerter Stauzeiten auf nicht-normalisierte versus normalisierte klinisch-chemische Messgrößen. J Lab Med 2013, 37:131-7

[6] Lichtinghagen R, Pietsch D, Manns MP et al. The enhanced liver fibrosis (ELF) test: normal values, influence factors and proposed new cut-off values. J Hepatol. 2013 mar 21. pii: S0168-8278(13)00194-3 doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.016 (Epub ahead of print)

[7] Hoffmann G. IT-Werkzeuge zur Auswertung großer labordiagnostischer Datensätze. KCM 2011;42:124-30

VERFASSER:

PROF. DR. MED. GEORG HOFFMANN

Verlag Trillium GmbH

Hauptstraße 12b

82284 Grafrath

Tel: 08144-9111

E-Mail: georg.hoffmann@trillium.de

www.trillium.de

AG-Bericht

Bericht der Arbeitsgruppe Richtwerte über Fortschritte und Aktivitäten im Jahr 2012

EBERHARD GURR

Die Arbeitsgruppe Richtwerte hat sich im Jahr 2012 zweimal in Bremen im Institut für Statistik der Universität getroffen, und zwar am 2. Mai 2012 und am 12. September 2012. Weiterhin hat die Arbeitsgruppe im Rahmen der Jahrestagung 2012 in Mannheim ihre Arbeiten in einem Workshop unter dem Titel „Referenz- und Entscheidungsgrenzen: laborinterne oder laborübergreifende Grenzwerte?“ präsentiert. Über die Ergebnisse der Arbeitsgruppe wurde in zwei wissenschaftlichen Publikationen berichtet (siehe unten). Zusammengefasst wurden folgende Schwerpunkte erarbeitet:

1. Die gemeinsam begonnenen Aktivitäten mit Herstellern von Laborinformationssystemen wurden fortgeführt. Die Funktionen Quotientenreporting und Ableitung zulässiger Impräzisionen wurden in Opus::L (Fa. OSM) integriert und stehen den Anwendern kostenfrei zur Verfügung. Mit der Integration der Referenzintervallermittlung durch Verteilungserlegung ist begonnen worden. Mit anderen Herstellern geht die Entwicklung langsamer voran: In Swisslab erfolgt die Integration

in eine neue Version, die sich noch in der Entwicklung befindet; mit Molis sind Gespräche aufgenommen worden.

2. Eine gemeinsam mit der Universitätskinderklinik Erlangen begonnene Ermittlung zur Bestimmung hämatologischer Referenzintervalle für die Pädiatrie wurde abgeschlossen und eine Publikation eingereicht.
3. Die bei Methodenvergleichen anwendbaren Verfahren zur Regressionsanalyse wurden geprüft. Dabei erwiesen sich die einfache und die generalisierte Deming-Regression als günstigste Verfahren. Für klinisch-chemische Methoden erscheint die einfache Regression als ausreichend robust. Eine anwenderfreundliche Version ist unter www.acomed.com allgemein zugänglich.
4. Neu aufgenommen wurden Untersuchungen zur Bestimmung der Kritischen Differenz unter Berücksichtigung der biologischen Varianzen und in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Bioinformatik Untersuchungen zur raschen Ermittlung vorläufiger

Referenzintervalle aus „verrauschten“
Originaldaten.

PUBLIKATIONEN:

1. HAECKEL R, WOSNIOK W, KRATOCHVILA J, CAROBENE A, „A pragmatic proposal for permissible limits in external quality assessment schemes with a compromise between biological variation and the state of the art.“, Clin Chem Lab Med 2012; 50:833-9
2. HAECKEL R, SONNTAG O, „Validation of quantitative analytical procedures in laboratory medicine.“, J Lab Med 2012; 36: 111-118

VERFASSEN:

PROF. DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM. EBERHARD GURR
Esenstr. 17
28832 Achim
Tel: (+49) 4202 62311
Mobil: (+49) 17147 87766
Email: eberhard.gurr@nord-com.net

AG-Bericht

Projekte 2012/2013 der AG Diagnostische Pfade

WALTER HOFMANN, JOHANNES AUFENANGER, GEORG HOFFMANN

Die zweite Auflage des bei De Gruyter erschienenen Klinikhandbuchs labordiagnostische Pfade ist in Arbeit und erscheint voraussichtlich Ende 2013. Eine länderübergreifende Initiative mit Fachgesellschaftsvertretern aus Deutschland, Österreich, Schweiz und Liechtenstein wurde gestartet. Zu den Zielen gehört unter anderem die Bereitstellung diagnostischer Pfade im Internet.

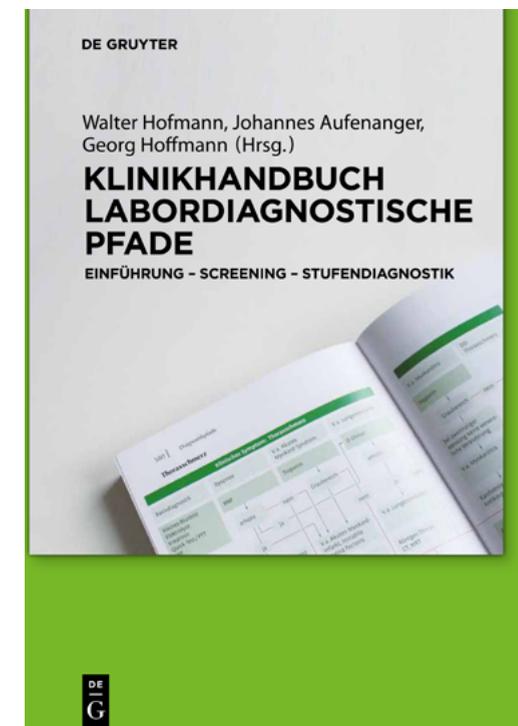


Abb. 1: Erste Auflage des Klinikhandbuchs Labordiagnostische Pfade

ERSTE AUFLAGE DES KLINIKHANDBUCHS
LABORDIAGNOSTISCHE PFADE

Die im Jahr 2003 gegründete AG Diagnostische Pfade erreichte 2012 mit der Herausgabe eines Handbuchs ihr erstes Hauptziel. Im August erschien bei De Gruyter das „Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade“ von W. HOFMANN, J. AUFENANGER und G. HOFFMANN (Hrs.) sowohl in einer Print- als auch in einer E-Book-Version (ISBN 978-3-11-022872-4, e-ISBN 978-3-11-022873). In einer Buchbesprechung [1] hob PROF. KARL LACKNER, Mainz hervor: „Jeder, der Verantwortung für die Labordiagnostik im klinischen Alltag trägt, wird sich früher oder später mit der Etablierung diagnostischer Pfade befassen müssen.“ Wir freuen uns über diese ermutigende Aussage und über das positive Votum seiner Rezension. Besonders dankbar sind wir für kritische Anmerkungen, zum Beispiel zur besseren Abgrenzung zwischen Screening und Stufendiagnostik.

ZWEITE UND DRITTE AUFLAGE DES KLINIKHANDBUCHS

Da das gedruckte Buch inzwischen bis auf wenige Restexemplare vergriffen ist, arbeitet die Gruppe seit Herbst 2012 an der zweiten Auflage. Darin werden u. a. alle Pfade auf Kompatibilität mit den neuesten Leitlinien geprüft. Geplant ist ferner eine Aktualisierung bzw. Erweiterung folgender Kapitel:

1. Diagnostische Strategien (inkl. Pfad für das akute Koronarsyndrom)
2. Schilddrüsenerkrankungen
3. Leber- und Pankreaserkrankungen

Neu aufgenommen wurde ein Kapitel über Ejakulatuntersuchungen mit den aktuellen Vorschriften zur Qualitätssicherung (RiliBäk 2011). Für 2014 ist bereits eine dritte Auflage mit Aktualisierung der Kapitel Autoimmunerkrankungen, Gastrointestinaltrakt (Durchfallerkrankungen) und Aufnahmescreening (präoperative Diagnostik) in Planung. Sie soll um weitere Kapitel wie Knochenstoffwechsel (z. B. Osteoporose) und Tumorerkrankungen (z. B. Prostata-Karzinom) erweitert werden.

LÄNDERÜBERGREIFENDE INITIATIVE

Am 12. April 2013 fand in Lindau auf Initiative der DGKL-Arbeitsgruppe eine gemeinsame Sitzung mit Vertretern der Fachgesellschaften aus Österreich, der Schweiz und Liechtenstein statt. Hierbei wurde der Stand der Aktivitäten in den Ländern vorgestellt. In der Schweiz hat man bereits

zahlreiche diagnostische Pfade (u. a. für Niereninsuffizienz) erstellt und in der Zeitschrift Schweizer Medizinforum publiziert. Das Format unterscheidet sich allerdings von demjenigen im Klinikhandbuch (A. VON ECKARDSTEIN). In Österreich liegt der Schwerpunkt in der EDV-technischen Umsetzung bereits publizierter Pfade. Hierzu werden entsprechende Werkzeuge im Rahmen von Bachelorarbeiten entwickelt (M. FÖDINGER, J. CADAMURO).

Die österreichischen Vertreter wiesen besonders auf die Gefahr des Missbrauchs diagnostischer Pfade durch Medizin-Controller und andere ökonomisch ausgerichtete Entscheider im Krankenhaus hin. Es wurde nochmals klargestellt, dass Pfade keine Leitlinien sind. Die Entscheidung über die richtige Auswahl der Tests liegt weiterhin bei den medizinischen Experten und insbesondere bei den verantwortlichen Laborfachleuten.

Angeregt wurden ferner Studien zum evidenz-basierten Nutzen diagnostischer Pfade (für die Krankenhausleitung, für Zuweiser, für Patienten).

IT-UMSETZUNG IM INTERNET

Bei der Veranstaltung in Lindau wurde hervorgehoben, dass das Buch die Idee der diagnostischen Pfade in kurzer Zeit sehr vielen Interessenten im deutschsprachigen Raum nahegebracht hat, so dass das Thema heute auf einer soliden Grundlage breit diskutiert wird. Als größten Nachteil sahen die Teilnehmer aber die mangelnde Flexibilität

© Trillium GmbH 2013

Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

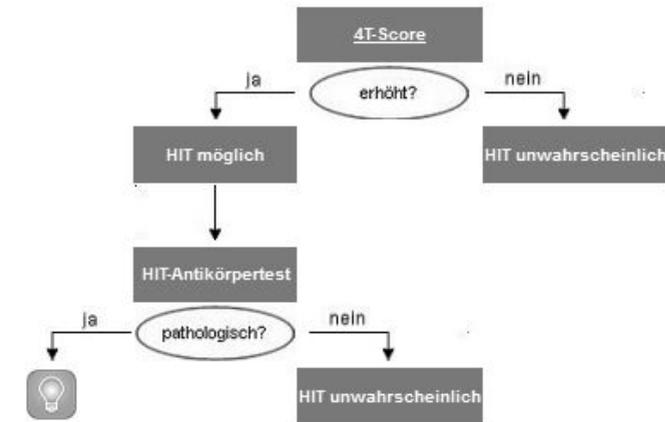


Abb. 2: Beispiel für einen IT-gerecht strukturierten Pfad im Internet unter www.diaprof.org. Die zugrundeliegenden Regeln erscheinen beim Zeigen mit der Maus auf einen Pfeil. Das Berechnungsformular öffnet sich bei Klick auf den Link „4T-Score“.

an: Einmal gedruckt sind Entscheidungsbäume in Buchform für längere Zeit nicht mehr korrigierbar, auch wenn sie Fehler enthalten oder an neue Leitlinien angepasst werden müssten.

Abhilfe bietet wohl letztlich nur eine Internetversion, die ähnlich wie bei Wikipedia von einer möglichst großen Expertengruppe gepflegt wird – allerdings mit entsprechender Autorisierung durch Fachgesellschaften. Man benötigt dafür ein maßgeschneidertes Content Management System (CMS), das neben einer Benutzerverwaltung mit den nötigen Zugangsberechtigungen vor allem eine komfortable Umwandlung von Wenn-Dann-Regeln in grafische Entscheidungsbäume (und umgekehrt)

erlaubt. (Diabetespfad im Internet unter www.diaprof.org). Im Gegensatz zur Printversion sollten diese Pfade so angelegt sein, dass sie durchgängig durch Regeln der Form „wenn ... dann ... sonst“ dargestellt werden können. Ferner sind Leitlinien und Referenzwerte zu hinterlegen.

Erste Anfragen bei Hochschulen in Augsburg, München und Salzburg ergaben, dass ein derartiges Programm für eine kostengünstige Erstellung im Rahmen von Bachelor- oder Masterarbeiten an der Komplexität der Aufgabenstellung scheitern dürfte. Deshalb wurden zwei vorbereitende Aktivitäten für ein größeres Projekt initiiert:

1. Unter www.diaprof.org stellte G. HOFFMANN beispielhaft Layoutmuster für

die Erkennung des Diabetes mellitus, die Differenzialdiagnostik von Anämien und das HIT-Screening (heparin-induzierte Thrombozytopenie) im Internet zur Verfügung. Diese Lösung ist mit html realisiert und soll als Grundlage für einen Forschungs- und Entwicklungsantrag an die Stiftung der DGKL dienen. Im Juli 2013 teilte das Präsidium der DGKL den Autoren mit, dass derartige Software-Entwicklungen auf Antrag gefördert werden können.

- Der De Gruyter-Verlag regte ein Projekt zur datenbankgestützten Internetversion nach dem Vorbild des Klinischen Wörterbuchs (Pschyrembel) an. Hierzu fand Anfang 2013 in München eine Sitzung des Verlags mit den Herausgebern statt. Die Herausgeber sagten zu, auch dieses Projekt zu unterstützen.

LITERATUR

- [1] Lackner K: Rezension Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade. KCM 2012, S. 200-201

VERFASSER:

PROF. DR. MED. WALTER HOFMANN

Department für Klinische Chemie
Städtisches Klinikum München GmbH
Kölner Platz 1, 80804 München
Telefon +49 (0)89 3068-2670

E-Mail: walter.hofmann@klinikum-muenchen.de

PROF. DR. MED. GEORG HOFFMANN

Verlag Trillium GmbH
Hauptstraße 12b, 82284 Grafrath
Telefon +49 (0) 8144-9111

E-Mail: georg.hoffmann@trillium.de

AG-Bericht

Jahresbericht AG Genomics 2012/2013

HANNS-GEORG KLEIN

AG-MITGLIEDER

Vorsitz: DR. HANNS-GEORG KLEIN (FA für Laboratoriumsmedizin, Medizinische Genetik)

Mitglieder: PROF. DR. PARVIZ AHMAD-NEJAD (FA für Laboratoriumsmedizin), PROF. DR. BARBARA DOCKHORN-DWORNICZAK (FÄ für Pathologie, Molekularpathologie), PROF. DR. HARALD FUNKE (FA für Laboratoriumsmedizin, Klinischer Chemiker), PROF. DR. THOMAS MIETHKE (FA für Mikrobiologie und Infektionshygiene), PD DR. ARNE PFEUFER (Dipl.-Chem., FA für Humangenetik)

TÄTIGKEITSBERICHT 2012/2013

Im Januar wurde DR. HANNS-GEORG KLEIN (Martinsried) zum neuen Leiter der AG Genomics berufen und folgte in dieser Funktion HERRN PROF. DR. PAUL CULLEN nach, der sich nach 10-jähriger Tätigkeit in der AG, davon 6 Jahre als Vorsitzender aus deren aktiver Tätigkeit zurückgezogen hatte. Die AG möchte an dieser Stelle HERRN CULLEN für die engagierte Arbeit der letzten Jahre danken. Insbesondere die interdisziplinäre Ausrichtung der AG wurde von HERRN CULLEN vorangebracht und hat letztlich dazu geführt, dass die enorme Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten durch die Genomforschung zu einem erheblich breiteren Verständnis für deren Anwendungen in der medizinischen Diagnostik führte. Die Jahrestagungen der AG und

später der Sektion Molekulare Diagnostik in Tutzing waren und sind bis heute Ausdruck dieser wichtigen Standortbestimmungen, die weit über das eigene Fach hinaus geht. Vielen Dank für diese Pionierarbeit!

HERR KLEIN hat sich nach Übernahme des Vorsitzes zunächst mit der Organisation der 12. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik vom 6. bis 7. Juni 2013 in Tutzing beschäftigt. Das Leitthema war in diesem Jahr „Molekulare Signaturen“. Die Session der AG Genomics wurde von Frau Dockhorn zusammengestellt und geleitet. Drei Kollegen aus dem Fachbereich Pathologie sprachen zu den Themen „Entwicklung rationaler Krebstherapien auf Grundlage komplexer Genomdaten – Möglichkeiten und Grenzen“, „Integration neuer Technologien in die molekular-pathologische Diagnostik“ und „Komplexe molekulare Signaturen aus frei zirkulierenden Nukleinsäuren – ein Update“. Ein Tagungsbericht ist in der Zeitschrift für Laboratoriumsmedizin und in den Klinischen Chemie Mitteilungen der DGKL veröffentlicht.

Anlässlich der Sektionstagung fand auch ein Treffen der AG Genomics statt, an dem neben den AG-Mitgliedern (außer HERRN AHMAD-NEJAD, der entschuldigt war) als Gäste auch der ehemalige Sektionsleiter PROF. NEUMAIER und der neue Sektionsleiter PROF. TEUPSER teilnahmen.

Folgende Themen wurden besprochen:

GRÜNDUNG EINER NACHWUCHSAKADEMIE

Die DGKL plant die Gründung einer Nachwuchsakademie, an der sich die AG Genomics mit einem Curriculum beteiligen könnte. In den Einrichtungen der AG-Mitglieder ist sehr viel Know-how vorhanden, welches in Fortbildungsveranstaltungen eingebracht werden könnte. Dieser Idee stehen alle AG-Mitglieder sehr aufgeschlossen gegenüber. Zunächst müsste aber vom DGKL Präsidium ein entsprechendes Format vorgegeben werden, auf dessen Basis man dann eine Beteiligung der AG diskutieren könnte. Eine gewisse Tradition besteht bereits in der AG, wenn man z.B. an die Affymetrix-Array-Kurse unter Leitung von HERRN FUNKE zurück denkt.

ZUKÜNFTIGE AUSRICHTUNG DER SEKTIONSTAGUNG IN TUTZING

Alle Anwesenden sind sich einig, dass die Sektionstagung in Tutzing keinesfalls als Konkurrenzveranstaltung zu der DGKL-Jahrestagung verstanden werden darf. Das Markenzeichen der Tagung in Tutzing ist vielmehr ein interdisziplinärer Gedankenaustausch, der sich auf dem Boden des gemeinsamen Nenners „Molekulare Diagnostik“ abspielt. Um dies zu erreichen, fehlen im Grunde auch noch Kontakte zu zwei weiteren, kleineren Fächern der In-vitro-Diagnostik: Zur Transfusionsmedizin und für Pharmakologie/Toxikologie. HERR KLEIN wird sich bemühen, auch zu diesen Fachvertretern Kontakte aufzubauen und auch deren Themen bzw. Erkenntnisse

im Zusammenhang mit der Genomforschung zu verstehen. Eventuell könnte man später je einen Vertreter dieser Fachgruppen auch mit in die AG aufnehmen.

Neben der Interdisziplinarität sei weiterhin der integrierende Charakter der Veranstaltung wichtig, da viele Probleme mit den neuen Technologien der Genomforschung nur gemeinsam gelöst werden könnten. Das gelte sowohl für Fragen der Sicherheit dieser Technologien, wie auch für Fragen hinsichtlich des klinischen Nutzens und auch der Vergütung durch die Kostenträger.

Ein weiteres, politisches Thema, welches nicht außer Acht gelassen werden sollte, ist die zunehmende Industrialisierung der In-vitro-Diagnostik. Gerade vor dem Hintergrund der zunehmenden Komplexität in der Molekularen Diagnostik ist jedoch klinisches Wissen und ärztliches Handeln mehr denn je gefragt. Auch dieses Thema soll in einer der nächsten Tagungen mit einer eigenen Session gewürdigt werden.

Für die **Sektionstagung am 15. und 16. Mai 2014** wurde der Arbeitstitel „Genomanalysen im klinischen Alltag – rechtliche und ethische Aspekte“ gewählt.

Das Sponsoring der Veranstaltung spielt auch weiterhin eine große Rolle, denn es sollen nach Möglichkeit keine Kosten für die Gesellschaft entstehen. Gleichwohl soll der bescheidene, auf Inhaltliches ausgelegte Charakter der Tagung unbedingt beibehalten werden. HERR AHMAD-NEJAD hat sich bisher

ganz hervorragend um das Thema Sponsoring gekümmert und wird für diese Aufgabe dankenswerterweise auch weiterhin zur Verfügung stehen. Der Hauptsponsor ROCHE hat die weitere Unterstützung der Tagung zugesagt. Hier wäre eventuell eine längerfristige vertragliche Bindung anzustreben. Weitere Premium-Sponsoren (3.000,- Euro-Beitrag) könnten Quiagen und Illumina sein. Für einfaches Sponsoring (1.000,- Euro-Beitrag) haben sich Randox, Siemens, Leica und Beckmann-Coulter angeboten.

Auf Wunsch der Akademie ändert sich ab 2014 geringfügig das Format. Die Tagung wird bereits am Donnerstag Vormittag beginnen (Anreise am Mittwoch, den 14.5.) und am Freitag mit dem Mittagessen enden.

An dieser Stelle möchte ich persönlich noch einmal meiner langjährigen Mitarbeiterin, FRAU DIPL.-BIOL. HEIDRUN BOCK für die immer wieder hervorragende Assistenz bei der Organisation dieses Symposiums danken.

INHALTLICHE ARBEIT DER AG

Alle Anwesenden sind sich einig, dass die Erarbeitung von Empfehlungen für den Einsatz neuer Technologien eine wichtige Aufgabe darstellt. In Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen sollte das Thema Präanalytik bei Nukleinsäureanalysen wieder aufgegriffen werden. Die Präanalytik spielt z.B. auch beim Biobanking eine wichtige Rolle.

Auch die Leitlinienarbeit ist bei der Einführung neuer Technologien inzwischen sehr wichtig geworden. Hier ist HERR KLEIN

innerhalb des Eurogentest-Verbunds (TECHGENE Projekt) in die Erstellung eines Konsensus-Papiers zum diagnostischen Einsatz von Next Generation Sequencing involviert. Das Manuskript soll noch in diesem Jahr unter der Federführung von GERT MATTHIJS (Universität Leuven) in Eur J Hum Genet erscheinen. Einige deutsche Arbeitsgruppen, die sich schon seit längerem mit dem Einsatz von Next Generation Sequencing beschäftigen, haben auch in diesem Jahr wieder gemeinschaftlich ein Update zum Thema NGS eingereicht (Vogl et al, J Lab Med, in press).

Weitergeführt werden sollen auch die Aktivitäten der AG bezüglich Qualitätskontrolle. Bereits in den vergangenen Jahren hat sich vor allem HERR AHMAD-NEJAD um die Organisation von Referenzmaterial gekümmert und die Einrichtungen, welche Ringversuche durchführen, beraten. In Anbetracht von Gendiagnostik- und Bundesdatenschutzgesetz wäre es hilfreich, wenn es eine Muster-Einwilligungserklärung für die Entnahme von Referenzmaterial gäbe.

Tutzing, 6. Juni 2013

VERFASSER:

DR. MED. HANNS-GEORG KLEIN

Vorsitzender der AG Genomics
Zentrum für Humangenetik u.

Laboratoriumsmedizin

Lochhamer Straße 29

82152 Martinsried

Tel: 089-8955780

E-Mail: klein@medizinische-genetik.de

Forschungsbericht

Charakterisierung der Funktionalität der VEGF/Neuropilin-Interaktion im Gefäßsystem

LILLI MEY, NADIA AL-FAKHRI

Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik
 Fachbereich Medizin, Philipps-Universität Marburg

ABSTRACT

Vascular endothelial growth factor (VEGF) ist der wichtigste endotheliale Wachstumsfaktor, er hemmt die Endothel-Apoptose und fördert die Gefäßpermeabilität und Angiogenese. Neuropilin-1 (NP-1) ist ein alternativer VEGF-Rezeptor und Co-Rezeptor für den VEGF-Rezeptor-2 (VEGFR-2) auf Endothelzellen. Die genaue Funktion der VEGF/NP-1-Interaktion ist jenseits der Angiogenese wenig untersucht. Ziel dieses Projektes war es, den Einfluss von NP-1 auf die Funktionalität des VEGF-Systems, vor allem bei Apoptose, zu charakterisieren. Die anti-apoptotische Wirkung von VEGF wird über VEGFR-2 durch Regulation des DNA-Reparaturenzyms Poly[ADP-ribose]-Polymerase-1 (PARP) ausgeübt, wie gezeigt werden konnte. NP-1 moduliert dabei die VEGF/VEGFR-2-abhängige Induktion der PARP-Genexpression und kann dadurch die PARP-Aktivierung regulieren. Da die PARP-Überaktivierung zur Nekrose führt, könnte NP-1 die VEGF-Wirkung kontrollieren und so zum Endothelschutz beitragen.

In einem humanen vaskulären Organkulturmodell und an humanen arteriosklerotischen Arterien wurde die vermehrte endotheliale PARP-Expression unter VEGF-Einfluss bestätigt. In einem zerebralen Ischämiemodell der Ratte wurde die vermehrte Expression von VEGFR-2 und NP-1 in der ischämischen Hirnhälfte angrenzend an apoptotische Perfusionen nachgewiesen. Die Expression von intaktem PARP blieb unter diesen Bedingungen konstant, was auf eine regulierte VEGF-Wirkung schließen lässt. Zusammenfassend konnte NP-1 als ein wichtiger Modulator der anti-apoptotischen Wirkung von VEGF und der VEGF-induzierten Genexpression von PARP identifiziert werden. NP-1 erscheint daher als ein geeigneter Kandidat für die Identifikation neuer therapeutischer und diagnostischer Strategien bei einem breiten Spektrum von Erkrankungen, für die VEGF eine Rolle spielt.

Ein Teil der Ergebnisse entstammt der Dissertation von LILLI MEY „Neuropilin-1 moduliert die Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Expression

unter Reduzierung der Endothelzellapoptose bei cerebraler Ischämie"

EINLEITUNG

VEGF ist ein dimeres Glykoprotein, das in verschiedenen Zelltypen vor allem durch Hypoxie und andere Agonisten induziert wird (Zachary 2001, Neufeld et al. 1999). VEGF stimuliert die Proliferation und Migration von Endothelzellen (EC), induziert die Vaskulogenese und Angiogenese, steigert die vaskuläre Permeabilität und wirkt gefäßprotektiv durch Hemmung der Endothel-Apoptose (Zachary 2001, Ylä-Herttua et al. 2007). Verschiedene Splice-Varianten von VEGF-A (121, 145, 165, 189 und 206 Aminosäuren) mit unterschiedlichen Wirkungen und Rezeptoraffinitäten wurden identifiziert, von denen VEGF-A(165) die biologisch aktivste Form darstellt. Am Endothel vermittelt vor allem der Tyrosin-Kinase-Rezeptor VEGFR-2 die VEGF-induzierten Signale (Zachary 2001, Neufeld et al. 1999). Als alternativer Rezeptor der VEGF-Wirkung fungiert NP-1, der die Bindung von VEGF an VEGFR-2 und damit die endotheliale Signaltransduktion verstärkt (Soker et al. 1998).

Apoptose von EC tritt bei Erkrankungen wie Arteriosklerose und Autoimmun-Vaskulitis auf und fördert deren Pathogenese (Rössig et al. 2001; Mallat, Tedgui 2001; Winn, Harlan 2005). Bei Arteriosklerose wird Apoptose durch Adhäsionsverlust und Caspasen-Aktivierung ausgelöst (Al-Fakhri et al.

2003a). Caspasen übermitteln Apoptose-induzierende Signale zum Zellkern und lösen typische apoptotische Veränderungen aus wie DNA-Fragmentation und Chromatin-Kondensation, die durch Spaltung des DNA-Reparaturenzyms PARP herbeigeführt werden (Mallat, Tedgui 2001; Virag 2005). VEGF ist der stärkste anti-apoptotische Faktor für EC und fördert den Endothelschutz (Kowanetz, Ferrara 2006).

Trotz großer Fortschritte in der Aufklärung der VEGF-Wirkungen bleiben prinzipielle Fragen zur spezifischen Funktionalität des VEGF-/VEGF-Rezeptor-Systems offen. Insbesondere die Bedeutung des Zusammenwirkens der VEGF-Rezeptoren und die Feinabstimmung der zellulären VEGF-Antwort und -Signalwege sind weitgehend ungeklärt (Kowanetz, Ferrara 2006). Das vorliegende Projekt untersuchte daher in der Zellkultur, an humanen Arterien, im Organkulturmodell sowie im zerebralen Ischämie-Tiermodell die Bedeutung und Mechanismen des Zusammenwirkens von VEGF/VEGFR-2 mit NP-1 für wichtige endotheliale Zellfunktionen, insbesondere Apoptosehemmung und Zellüberleben, als einen Schritt hin zu einem besseren Verständnis der VEGF-Funktionen.

METHODIK

Primäre humane Nabelschnurendothelzellen (HUVEC) und die makrovaskuläre, immortalisierte EC-Linie EA.hy926 wurden bis zu einer Konfluenz von 70 % kultiviert,

anschließend auf Vitronektin-Beschichtung (2µg/ml) ausgesät und in endotheliale Wachstumsmittel (PromoCell) unter Anwesenheit oder Abwesenheit von 10 ng/ml VEGF-A(165) oder VEGF-A(121) kultiviert. Kulturzeiten waren je nach Versuchsanordnung über 15-120 min für Signaltransduktion, über 12-24 h für mRNA, 20 h zum Apoptose-Nachweis, 24 h - 6 d (dreimalige VEGF-Applikation in 48 h-Intervallen) für Protein. Diese Inkubationszeiten wurden in früheren Arbeiten (Al-Fakhri et al. 2003a, 2003b) sowie in Vorversuchen bestimmt (Hörmann et al. 2011). Verschiedene Konzentrationen (1 µM, 10 µM, 100 µM) des selektiven VEGFR-2 Inhibitors SU5416 (Sigma) und des selektiven NP-1 Inhibitors A7R (ATWLPPR, Bachem) wurden hinzugefügt. Apoptose wurde durch den α-Integrin-Inhibitor cRGDfV (cyclo-[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val]) 5µg/ml (Bachem) über 24 h induziert, welcher die Adhäsion an Vitronektin hemmt. Die Signaltransduktionswege wurden mithilfe der Inhibitoren Triciribine 10µM, Akti-1/2 1µM oder SP600125 10µM (Calbiochem) analysiert. Die Anteile der PARP- und NP-1-Funktion an der VEGF-Wirkung wurden identifiziert mithilfe von Inkubationen mit PARP-1- bzw. NP-1-siRNA 10 nM (Qiagen, Santa Cruz), wie zuvor beschrieben (Schoppet et al. 2007). Mittels Western Blot (PARP goat anti human, 1:1500, R&D Systems) mit anschließender automatisierter densitometrischer Analyse (Image J Freeware) wurde

die PARP-Expression analysiert und gegen β-Actin normalisiert. Durch Real-time RT-PCR (LightCycler 2.0) und Normalisierung gegen GAPDH wurde die mRNA-Produktion anhand einer Standardreihe quantifiziert, wie vormals beschrieben (Al-Fakhri et al. 2003 b). Apoptotische Zellen wurden mithilfe von Annexin-V-FITC/Propidiumjodid Flowzytometrie (BD Pharmingen) quantifiziert. Negativ-, Apoptose- und Inhibitor-Kontrollen wurden mitgeführt.

Als Tiermodell wurde ein zerebrales Ischämie-Modell der Ratte verwendet, das Middle cerebral artery occlusion (MCAO)-Modell (Gerriets et al. 2004). Mithilfe dieses Modells lässt sich gezielt in einer Hirnhälfte Endothel-Apoptose induzieren und mit der unbehandelten Hirnhälfte vergleichen. Männliche Wistar-Ratten (n=17, 290-350 g, Harlan Winkelmann, Borcheln) wurden randomisiert 4 Behandlungsgruppen zugeteilt: (a) Ischämie durch MCAO für 90 min gefolgt von Reperfusion (IR) (n=8), (b) Sham-Operation (n=5), (c) permanente Ischämie durch MCAO (IO) (n=3) und (d) unbehandelte Kontrolle (n=1). Die Tiere wurden während der Prozedur neurologisch evaluiert, nach 24 h im MRT untersucht, danach geopfert, die Gehirne entnommen, eingebettet und bei -80° C gefroren.

Im Organkulturmodell (Huang et al. 2002) wurden humane Arterienringe (A. thorac. int.) mit oder ohne VEGF 10 ng/ml über 6 d

inkubiert, anschließend kryofixiert und histologisch untersucht, ebenso wie unbehandelte humane, arteriosklerotische (n=25) und normale (n=10), Arterienproben. Die Experimente an humanen Proben und die Tierversuche wurden durch die zuständige Ethik-Kommission bzw. Behörde genehmigt. Die Gehirne sowie die Gefäße wurden durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz, In situ ligation (ISL)-Apoptose-Assay sowie nach Proteinextraktion aus dem Gesamtgewebe durch Western Blot untersucht.

ERGEBNISSE/DISKUSSION

Wir konnten zeigen, dass VEGF-A in VEGFR-2-abhängiger Weise die mRNA- und Protein-Expression sowie die Aktivität der DNA-Polymerase PARP in einem engen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang induziert (Hörmann et al. 2011). Dadurch wurde die Empfindlichkeit von EC für apoptotische Stimuli dosisabhängig um bis zu 90 % reduziert im Vergleich zu nicht VEGF-vorbehandelten EC. Durch siRNA-Versuche wurde nachgewiesen, dass PARP für die anti-apoptotische VEGF-Wirkung verantwortlich ist (Abb. 1).

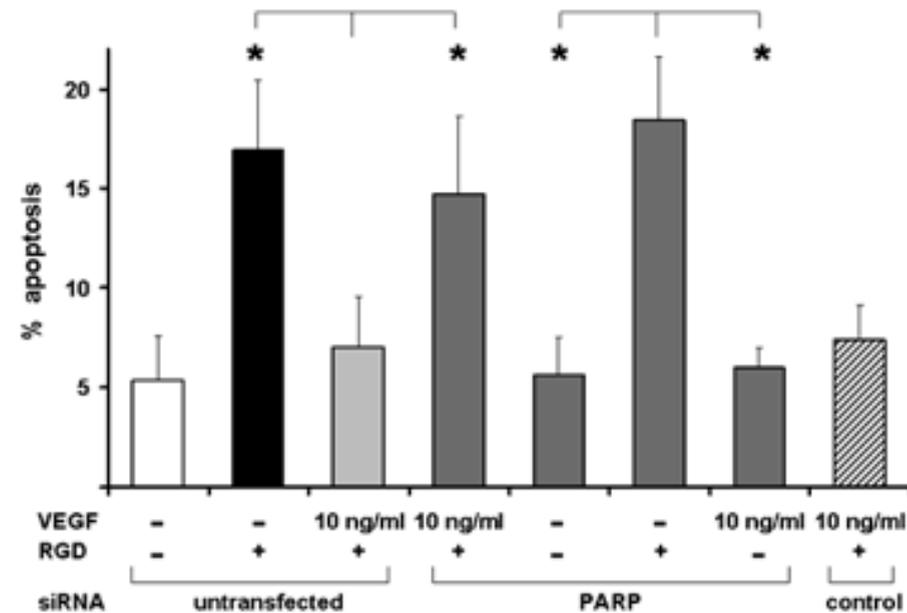


Abb. 1. VEGF-A(165) hemmt die cRGDfV-induzierte Apoptose, PARP-siRNA hebt den Effekt auf. Annexin V-FITC/Propidiumjodid-Flowzytometrie (n=9). * p<0.05

Anhand von humanen Gefäßpräparaten und dem arteriellen Organkulturmodell konnte die Relevanz der beschriebenen Mechanismen für die Arteriosklerose belegt werden (Hörmann et al. 2011). PARP kann daher in EC als VEGF-regulierter Modulator und Apoptoseinhibitor fungieren, übereinstimmend mit seiner Funktion als Chromatin-Schutzfaktor.

PARP ist auch ein Cofaktor verschiedener Transkriptionsfaktoren und kann bei starker zellulärer Überaktivierung durch oxidativen Stress und unkontrollierten ATP-Verbrauch zytotoxisch sowie proinflammatorisch wirken (Aguilar-Quesada et al. 2007). In anderen Arbeiten unter unserer Beteiligung wurde nachgewiesen, dass oxLDL-induzierter oxidativer Stress in HUVEC immunregulatorische Transkriptionsfaktoren, wie Nuclear Factor of activated T-Cells (NFATc1) (Götttsch et al. 2011) oder proinflammatorische Moleküle

wie ICAM-1 und JAM-C induziert (Keiper et al. 2005). Durch oxidativen Stress induzierte inflammatorische Prozesse können situationsabhängig Apoptose auslösen. Apoptose und Inflammation können bei vaskulären Erkrankungen, wie Arteriosklerose, zu Kalzifikationen führen, was durch ein komplexes Netz an Kalzifikations-, Inflammations- und Apoptose-hemmenden und -induzierenden Faktoren reguliert wird (Brandenburg, Al-Fakhri et al. 2012, Nemeth et al. 2011).

VEGF aktiviert zum Schutz des vaskulären Endothels anti-apoptotische Signalwege, um pro-apoptischen Stimuli und oxidativem Stress entgegenzuwirken. So konnten wir zeigen, dass VEGF-A(165) die Phosphorylierung von vor allem von Akt, aber auch von JNK induziert und dadurch PARP induziert (Hörmann et al. 2011) (Abb. 2).

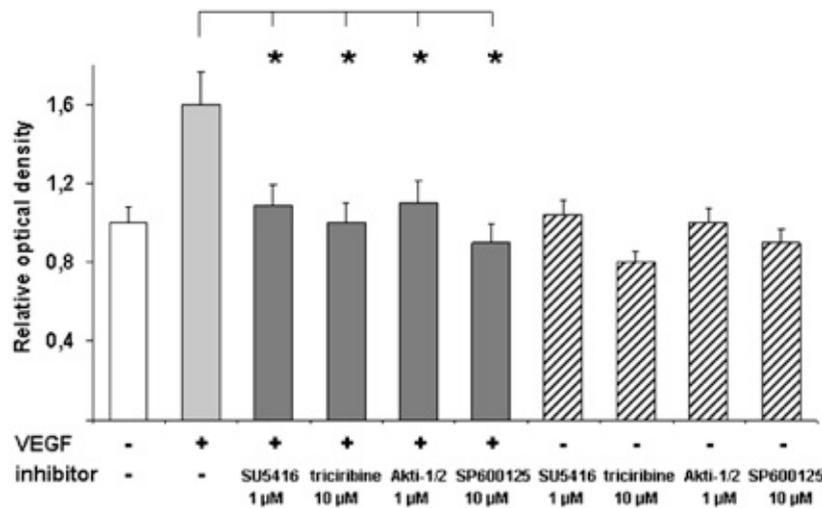


Abb. 2. Die durch VEGF-A(165) 10 ng/ml induzierte PARP-Genexpression wird durch Akt- und JNK-Inhibitoren aufgehoben. Automatisierte densitometrische Analyse von Western Blots (n=6). * p<0.05

Unter diesen Bedingungen moduliert NP-1 die VEGF-induzierte Expression von PARP: NP-1 verstärkte als VEGFR-2-Corezeptor die VEGF-induzierte PARP-Expression um 120 % im Vergleich zur Kontrolle, die alleinige Bindung von VEGF-Isoformen an VEGFR-2 führt lediglich zu einer 80 %igen PARP-Induktion (Abb. 3). Die differenzierte Blockade von VEGFR-2 und NP-1 sowie die Verwendung von siRNA bestätigten diese Ergebnisse (Mey et al., zur Publikation eingereicht). Die vermehrte PARP-Genexpression führt auch zu einer erhöhten PARP-Aktivität (Hörmann et al. 2011). Um eine Überaktivierung von PARP, welche bei starkem oxidativen Stress auftreten kann, mit resultierender zytotoxischer Wirkung und Zellnekrose (Virag 2005) zu vermeiden, könnte NP-1 daher die unkontrollierte Induktion der PARP-Genexpression und -Aktivität durch VEGF modulieren und dadurch der PARP-Überaktivierung entgegenwirken (Mey et al., zur Publikation eingereicht).

In der VEGF-Signalübermittlung wirkt NP-1 als Co-Rezeptor des Hauptrezeptors VEGFR-2 durch „Receptor clustering“, jedoch nicht durch eine Affinitätserhöhung für VEGF (Whitaker et al. 2001). NP-1 wurde bisher überwiegend als VEGF-Rezeptor in Bezug auf Angiogenese untersucht, die Bedeutung für die Apoptosehemmung gilt als bislang ungesichert (Ylä-Herttuala et al. 2007). Im vorliegenden Projekt verstärkte NP-1 nicht nur die PARP-Expression als Co-Rezeptor

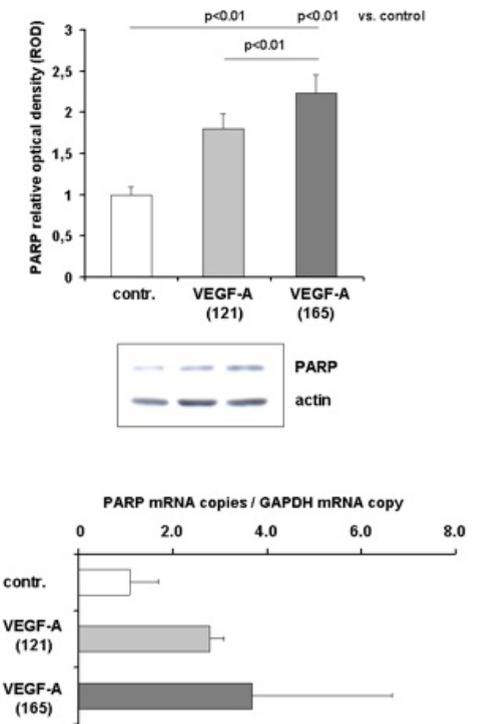


Abb. 3. VEGF-A(121) und VEGF-A(165) induzieren in unterschiedlicher Weise die PARP-Expression. Automatisierte densitometrische Analyse von Western Blots normalisiert zu β -Aktin und PARP / GAPDH mRNA in der Real-time RT-PCR (n=6).

von VEGFR-2, sondern vermehrte auch die Hemmwirkung von VEGF auf Apoptose, welche durch cRGDfV induziert wurde. VEGF-A(121), was nur über VEGFR-2 wirken kann, induzierte eine weniger starke Apoptosehemmung als VEGF-A(165), welches über VEGFR-2 und NP-1 wirken kann (Abb. 4). Diese Wirkungen waren durch VEGFR-2 und NP-1-Rezeptor-Inhibitoren differenziell hemmbar.

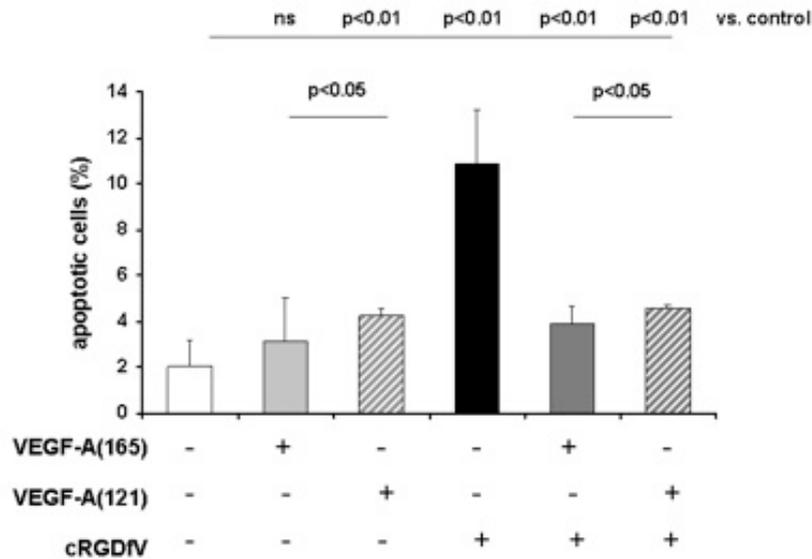


Abb. 4. Differenzielle Apoptosehemmung durch VEGF-Isoformen. Annexin V-FITC/Propidiumjodid-Flowzytometrie (n=8).

Im MCAO-Tiermodell wurde eine vermehrte VEGFR-2 und NP-1-Expression sowie oxidative Stress-Marker angrenzend an apoptotische Bezirke der ischämischen Hirnhälfte nachgewiesen. Aber auch in der kontralateralen Hälfte fanden sich beide Rezeptoren reaktiv hochreguliert. Intaktes PARP konnte konstant exprimiert in beiden Hirnhälften nachgewiesen werden als Zeichen einer regulierten vermehrten Expression, da unter pro-apoptotischen Bedingungen PARP abgebaut wird (Abb. 5).

Zusammenfassend wirkt VEGF über die Regulation von PARP anti-apoptotisch, wobei VEGFR-2, Akt und JNK an der Signalübertragung beteiligt sind. NP-1 moduliert die VEGF-Wirkung auf PARP unter pro-apoptotischen

Bedingungen. NP-1 ist daher ein wichtiger Modulator der VEGF-Wirkung, welcher als Target für die Behandlung therapeutischer und diagnostischer Strategien bei vaskulären Erkrankungen, für die VEGF eine Rolle spielt, identifiziert werden konnte.

DANKSAGUNG

Die Autoren danken der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik für die Förderung dieses Forschungsprojektes.

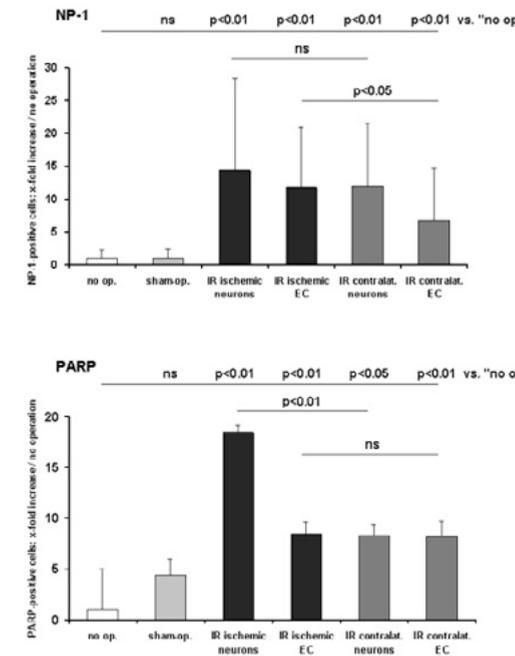


Abb. 5. Immunhistochemische Auswertung von PARP- und NP-1-exprimierenden Endothelien (EC) und Neuronen auf der ischämischen und kontralateralen Seite beim MCAO-Modell, zerebralen Ischämie-Modell der Ratte. IR-Tiere n=8, Sham-OP n=5, nicht operierte Kontrolle n=1.

DISSERTATION:

- Mey L. Neuropilin-1 moduliert die Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Expression unter Reduzierung der Endothelzellapoptose bei cerebraler Ischämie. Dissertationschrift Vetsuisse Fakultät der Universität Zürich, Oktober 2012

ZITIERTER LITERATUR

(Eigene Vorarbeiten unterstrichen)

- Aguilar-Quesada R, Muñoz-Gómez JA, Martín-Oliva D, Peralta-Leal A, Quiles-Pérez R, Rodríguez-Vargas JM, de Almodóvar MR, Conde C, Ruiz-Extremera A, Oliver FJ. Modulation of transcription by PARP-1: consequences in carcinogenesis and inflammation. *Curr Med Chem* 2007; 14(11): 1179-1187
- Al-Fakhri N, Chavakis T, Schmidt-Wöll T, Huang B, Cherian SM, Bobryshev YV, Lord RSA, Katz N, Preisner KT. Induction of apoptosis in vascular cells by Plasminogen Activator Inhibitor-1 and High Molecular Weight Kininogen correlates with their anti-adhesive properties. *Biol Chem* 2003 a; 384: 423-435
- Al-Fakhri N, Wilhelm J, Hahn M, Heidt M, Hehrlein FW, Endisch AM, Hupp T, Cherian SM, Bobryshev YV, Lord RSA, Katz N. Increased expression of disintegrin-metalloproteinases ADAM-15 and ADAM-9 following up-regulation of integrins $\alpha 5 \beta 1$ and $\alpha v \beta 3$ in atherosclerosis. *J Cell Biochem* 2003 b;89(4):808-823
- Brandenburg V, Al-Fakhri N (equal contribution), Nemeth K, Goettsch C, Schurgers LJ, Vermeer C, Hofbauer LC, Schoppet M. Calcification inhibitors in vascular calciphylaxis associated with normal renal function. *Thromb Haemost* 2012 (accepted)
- Gerriets T, Stolz E, Walberer M, Müller C, Rottger C, Kluge A, Kaps M, Fisher M, Bachmann G (2004). Complications and pitfalls in rat stroke models for middle cerebral artery occlusion: a comparison between the suture and the macrosphere model using magnetic resonance angiography. *Stroke* 2004; 35(10): 2372-2377
- Goettsch C, Rauner M, Sinnigen K, Helas S, Al-Fakhri N, Nemeth K, Hamann C, Kopprasch S, Aikawa E, Bornstein SR, Schoppet M, Hofbauer LC. The osteoclast-associated receptor (OSCAR) is a novel receptor regulated by oxidized low density lipoprotein in human endothelial cells. *Endocrinology* 2011; 152(12):4915-26

RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN

ORIGINALARBEITEN:

- Mey L, Hörmann M, Schleicher N, Reuter P, Dönges S, Kinscherf R, Gassmann M, Gerriets T, Al-Fakhri N. Neuropilin-1 modulates vascular endothelial growth factor-induced poly(ADP-ribose)-polymerase leading to reduced cerebrovascular apoptosis. zur Publikation eingereicht: *J Physiol* 2012
- Hörmann M, Mey L, Kharip Z, Hildenberg A, Nemeth K, Heidt M, Renz H, Al-Fakhri N. Vascular endothelial growth factor promotes endothelial survival by induction of poly(ADP-ribose)-polymerase expression in the human vasculature. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1391-1403

7. Hörmann M, Mey L, Kharip Z, Hildenberg A, Nemeth K, Heidt M, Renz H, Al-Fakhri N. Vascular endothelial growth factor promotes endothelial survival by induction of poly(ADP-ribose)-polymerase expression in the human vasculature. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1391-1403
8. Huang B, Dreyer T, Heidt M, Yu JC, Philipp M, Hehrlein FW, Katz N, Al-Fakhri N. Insulin and local growth factor PDGF induce intimal hyperplasia in bypass graft culture models of saphenous vein and internal mammary artery. *Eur J Cardiothorac Surg (EJCTS)* 2002; 21: 1002-1008
9. Keiper T, Al-Fakhri N, Chavakis E, Athanasopoulos AN, Isermann B, Herzog S, Saffrich R, Hersemeyer K, Bohle RM, Haendeler J, Preissner KT, Santoso S, Chavakis T. The role of junctional adhesion molecule-C (JAM-C) in oxidized LDL-mediated leukocyte recruitment. *FASEB J* 2005; 19(14): 2078-2080
10. Kowanetz M, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5018-5022
11. Mallat Z, Tedgui A. Current perspective on the role of apoptosis in atherothrombotic disease. *Circ Res* 2001; 88: 998-1003
12. Nemeth K, Schoppet M, Al-Fakhri N, Helas S, Jessberger R, Hofbauer LC, Goettsch C. The role of osteoclast-associated receptor in osteoimmunology. *J Immunol* 2011; 186(1):13-18
13. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *FASEB J* 1999; 13: 9-22
14. Schoppet M, Henser S, Ruppert V, Stübig T, Al-Fakhri N, Maisch B, Hofbauer LC. Osteoprotegerin expression in dendritic cells increases with maturation and is NF- κ B-dependent. *J Cell Biochem* 2007; 100 (6): 1430-1439
15. Virag L (2005). Structure and function of poly(ADP-ribose)polymerase-1: role in oxidative stress-related pathologies. *Curr Vasc Pharmacol* 3(3), 209-214
16. Whitaker GB, Limberg BJ, Rosenbaum JS. Vascular endothelial growth factor receptor-2 and neuropilin-1 form a receptor complex that is responsible for the differential signaling potency of VEGF(165) and VEGF(121). *J Biol Chem* 2001; 276(27), 25520-25531
17. Ylä-Herttua S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1015-1026
18. Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C1375-C1386

VERFASSER:

PD DR. MED. NADIA AL-FAKHRI
 Philipps-Universität Marburg, FB Medizin
 Institut für Laboratoriumsmedizin und
 Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik
 Baldingerstraße, 35043 Marburg
 Tel.: 06421 - 58-66265
 Fax: 06421 - 58-66189
 e-Mail: alfakhri@med.uni-marburg.de

Forschungsbericht

„Partikel-basierte molekulare Fraktionierung in der quantitativen massenspektrometrischen Analytik niedermolekularer Substanzen“

MICHAEL VOGESER

ABSTRACT

Zur Probenvorbereitung für die Quantifizierung von kleinen Molekülen mittels HPLC-MS/MS wurden zwei verschiedenen ferromagnetische Mikropartikel-Arten eingesetzt. Im ersten Teilprojekt kamen C18-modifizierte magnetische Partikel von ca. 1 μ m Durchmesser für die Extraktion des Analyten Mycophenolsäure aus Serum zum Einsatz. Beim zweiten Teilprojekt wurden Magnetpartikel zur Protein-Depletion für die Quantifizierung des Analyten Amiodaron eingesetzt. Beide Methoden wurden umfangreich validiert. Bei der Magnetpartikel-basierten Probenvorbereitung wird kein Vakuum oder Druck wie bei gängigen SPE Kartuschen benötigt. Somit bietet sich die Möglichkeit, gut automatisierbare Protokolle zu entwickeln.

EINLEITUNG

Die LC-MS/MS stellt für die Laboratoriumsmedizin gegenwärtig vermutlich die Technologie mit dem größten Entwicklungspotential dar. Wesentliche Stärken dieser Technologie sind ein sehr hohes Maß an potentieller analytischer Spezifität und Qualität, die Möglichkeit hochgradig parallelisierter Analysen, das sehr weite Spektrum potentieller Analyten,

sowie das Potenzial, Methoden für innovative Analyten sehr rasch und flexibel selbstständig zu entwickeln (1-3). Metabolom-orientierte Analysen werden im Wesentlichen auf der LC-MS/MS beruhen. Während die MS/MS-Technologie in der Labormedizin momentan ausschließlich kleine Moleküle adressiert, wird sich die Anwendung in den kommenden Jahren vermutlich auch auf den Bereich von Peptiden und Proteinen ausweiten.

Gegenwärtig ist für die Anwendung der LC-MS/MS im klinischen Labor die Probenvorbereitung der kritisch limitierende Faktor. Trotz der hohen Spezifität der Detektion ist das Abreichern der Probenmatrix und z.T. auch das Aufkonzentrieren der Zielanalyten Voraussetzung für robuste klinische LC-MS/MS-Methoden (4). Für eine Routineanwendung in großem Umfang ist eine vollständige Automation aller Prozesse der Probenvorbereitung letztlich entscheidende Voraussetzung (5). Die Anwendung von Festphasen-Extraktionsmethoden hierfür ist im Prinzip zwar automatisierbar, erfordert aber einen hohen technischen Aufwand, u.a. die Anwendung von positiven oder negativen Druck sowie komplexe Robotik.

Die Anwendung von magnetischen Mikropartikeln mit definiert modifizierten Oberflächen hat sich zur Manipulation von Analyten im Bereich der Immunoassays, aber auch zur automatisierten Nukleinsäure-Aufreicherung hervorragend bewährt. Im Kontext massenspektrometrischer Analysen wurden magnetische Partikel bislang zur Prozessierung von Proteinproben nach tryptischem Digest verwendet, um die Komplexität dieser Präparationen in nicht-quantitativen Untersuchungen zu reduzieren.

METHODIK UND RESULTATE

Ziel unserer von der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik geförderten Arbeiten war es, die Anwendbarkeit der Magnetpartikel-Technologie in der quantitativen Analytik kleiner Moleküle mittels LC-MS/MS zu erforschen.

In einem ersten Teilprojekt wurden C18-modifizierte magnetische Partikel von ca. 1 µm Durchmesser für die Extraktion des Analyten Mycophenolsäure aus humanem Plasma untersucht. Es gelang, ein Protokoll zu entwickeln, dass sich als sehr geeignet für die Probenvorbereitung einer folgenden LC-MS/MS-Analyse erwies: Magnetpartikel-Suspension wird der Probe zugegeben; es erfolgt in kurzer Zeit die Adsorption der polaren Analyten an die Alkylketten auf der Partikel-Oberfläche; durch Anlegen eines Permanentmagneten werden die Partikel immobilisiert; die Matrix wird abgenommen; nach

Entfernung des Magneten können die Partikel in Waschlösung, bzw. in einem zweiten Schritt in Elutionslösung re-suspendiert werden. Dieser Prozess zeigte eine sehr hohe Effizienz des Verfahrens: etwa 1/100 der in Festphasen-Extraktionsprotokollen verwendeten Menge an Extraktionsmaterial zeigte zufriedenstellende Extraktionsausbeuten bei Anwendung im Magnetpartikel-Verfahren. Offenbar wird eine sehr viel intensivere Durchdringung und Interaktion zwischen Extraktionsmaterial und Probe erreicht als bisher mit gepackten Kartuschen realisierbar (König K, Vogeser M. Sample preparation for measurement of plasma mycophenolic acid concentrations using chromatographically functionalized magnetic micro-particles. *Eur J Mass Spectrom* 2012;18(5):413-7).

In einem zweiten Teilprojekt wurde in einer Industrie-Kooperation ein Verfahren zur Magnetpartikel-basierten Protein-Depletion untersucht. Hierbei wird ein Denaturierungsreagenz zur Probe gegeben; anschließend werden oberflächen-modifizierte Magnetpartikel zugegeben, die die denaturierten Proteine quantitativ adsorbieren. Durch Immobilisation der beladenen Partikel mittels eines Permanentmagneten wird in wenigen Sekunden eine sehr effiziente Protein-Depletion der Proben erreicht. Damit entfällt die zeitaufwändige und sehr schwer automatisierbare Zentrifugation zur Proteindepletion nach Präzipitation. Dieser erste Probenvorbereitungsschritt wurde in einem Testsystem

zur Quantifizierung von Amiodaron mit einer nachfolgenden zweidimensionalen HPLC-Konfiguration kombiniert. Es wurden hervorragende Validierungsergebnisse erhoben. Da diese partikelbasierte Deproteinierung ideal für eine vollständige Automation geeignet ist, erscheint eine generische Konfiguration in Kopplung mit einer zweidimensionalen Chromatographie-Anordnung exzellent für klinische Routineanwendungen der MS/MS geeignet (König K, Goethel SF, Rusu VM, Vogeser M. Deproteinization of serum samples for LC-MS/MS analyses applying magnetic micro-particles. *Clin Biochem*. 2013 Jan 18. doi:pii: S0009-9120(13)00009-X. 10.1016/j.clinbiochem.2013.01.003).

DISKUSSION

Im Rahmen des geförderten Projektes erwies sich die Verwendung oberflächen-modifizierter magnetischer Mikropartikel als sehr effizientes und versatiles Verfahren zur Aufbereitung komplexer biologischer Proben zur quantitativen tandem-massenspektrometrischen Analytik. Insbesondere bietet dieser Ansatz hervorragende Automations-Voraussetzungen. Damit kann unseres Erachtens die hier weiterentwickelte Methodik einen wichtigen Beitrag dazu liefern, der Massenspektrometrie ein wesentlich breiteres Anwendungsfeld als bislang in der Labormedizin zu eröffnen. Entsprechend werden Folgeprojekte die Umsetzung der Magnetpartikel-Technologie in den Routine-Maßstab

adressieren. Die Förderung unserer technologisch-analytischen Forschungsarbeiten durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik hat so die Bearbeitung eines wichtigen Innovationsbereiches ermöglicht, der nun eine direkte Verbesserung der labormedizinischen Diagnostik verspricht.

DANKSAGUNG

FRAU KATRIN KÖNIG, Lebensmittelchemikerin, hat im Rahmen ihrer Promotion alle dargestellten Entwicklungsarbeiten durchgeführt.

Wir danken der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik für die Förderung des dargestellten Forschungsprojektes.

RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN

- König K, Vogeser M. Sample preparation for measurement of plasma mycophenolic acid concentrations using chromatographically functionalized magnetic micro-particles. *Eur J Mass Spectrom* 2012;18(5):413-7.
- König K, Goethel SF, Rusu VM, Vogeser M. Deproteinization of serum samples for LC-MS/MS analyses applying magnetic micro-particles. *Clin Biochem*. 2013 Jan 18. doi:pii: S0009-9120(13)00009-X. 10.1016/j.clinbiochem.2013.01.003.

LITERATUR

1. Vogeser M, Seger C. A decade of HPLC-MS/MS in the routine clinical laboratory--goals for further developments. *Clinical biochemistry*. 2008;41(9):649-62. Epub 2008/04/01.
2. van den Ouweland JM, Kema IP. The role of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2012;883-884:18-32. Epub 2011/12/27.
3. Donato P, Cacciola F, Tranchida PQ, Dugo P, Mondello L. Mass spectrometry detection in comprehensive liquid chromatography: basic concepts, instrumental aspects, applications and trends. *Mass spectrometry reviews*. 2012;31(5):523-59. Epub 2012/03/03.
4. Vogeser M, Seger C. Pitfalls associated with the use of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. *Clinical chemistry*. 2010;56(8):1234-44. Epub 2010/06/01.
5. Vogeser M, Kirchhoff F. Progress in automation of LC-MS in laboratory medicine. *Clinical biochemistry*. 2011;44(1):4-13. Epub 2010/07/06.

VERFASSER:

PROF. DR. MED. MICHAEL VOGESER

Institut für Laboratoriumsmedizin
Klinikum der Universität München (LMU)
Marchioninstr. 15
81377 München
Tel: +49 (0)89-7095 3221
Fax: +49 (0)89-7095 6220
Email: michael.vogeser@med.uni-muenchen.de

Buchbesprechung

Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics

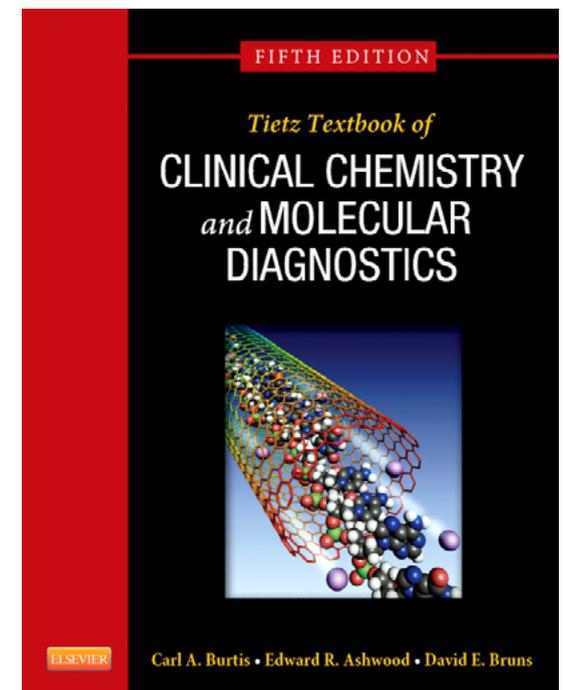
Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (Hrsg.), 5. Auflage, 2012, Elsevier

LESCA HOLDT, MICHAEL VOGESER

Der Tietz Textbook gilt weithin als wesentliches Standardwerk des Fachs von besonderem Stellenwert. Es liegt mittlerweile in einer deutlich überarbeiteten 5. Auflage vor. Dabei handelt es sich um ein sehr umfangreiches Werk von über 2.200 Seiten in einem einzelnen Band zum Preis von 236 €. Insgesamt haben 99 Autoren zu dem Buch beigetragen, 40 davon in dieser Auflage erstmals, weiterhin gibt es sechs Mit-Herausgeber und fünf benannte Gutachter.

In der Neuauflage wird erstmals der Bereich der Gerinnungsanalytik abgehandelt; ansonsten fokussiert das Werk sich auf die Klinische Chemie im engeren Sinne. Die im Titel ebenfalls genannte Molekulare Diagnostik spielt eine untergeordnete Rolle.

Die insgesamt 60 Kapitel des Werkes sind in sechs Abschnitte aufgeteilt. Sektion 1 ist allgemeinen Prinzipien der Labormedizin gewidmet. Dabei werden insbesondere auch innovative Aspekte des Qualitätsmanagements dargestellt sowie ein evidenzbasiertes Herangehen an das Fach. Im zweiten Abschnitt werden die analytischen Grundtechniken



dargestellt (insbesondere auch massenspektrometrische Verfahren) sowie in einem eigenen Kapitel die Umsetzung in POCT-Verfahren. Sektion 3 handelt in etwa einem Drittel des Gesamtumfangs (was etwa 700 Seiten in 16 Kapiteln entspricht) die einzelnen Klassen von Analyten ab. Dieser Abschnitt wird gefolgt von Sektion 4 mit 9 Kapiteln zu

Molekularer Diagnostik und Genetik. In diesen wird auf etwa 200 Seiten ein weiter Bogen beginnend bei grundlegenden Methoden wie der DNA Extraktion, über eine Auswahl (mono-)genetischer Erkrankungen, Pharmakogenetik bis hin zur Molekularen Diagnostik von Infektionserregern gespannt. Mit wiederum etwa einem Drittel des Gesamtumfangs adressiert Sektion 5 die für die Klinische Chemie relevante Pathophysiologie. Abgeschlossen wird das Werk in Sektion 6 mit einer sehr umfangreichen Liste von Referenzbereichen und Umrechnungsfaktoren. Vielfach wird diesem Listenwerk eine hohe Authentizität und Validität zugerechnet, jedoch erscheint die Datenbasis nicht ausreichend transparent dargestellt. Angaben über die zugrunde liegenden Populationen (Fallzahl, Altersverteilung etc.) fehlen.

Gestaltung von Text, Tabellen und Grafiken sind von hoher Qualität. Dagegen ist die Übersichtlichkeit verbesserungswürdig: Eine Grobübersicht in der Innenseite des Buchdeckels gibt keine Seitenzahlen an; das eigentliche Inhaltsverzeichnis will erst erkundet sein. Die – häufig recht umfangreichen – Einzelkapitel (z.B. „21. Amino Acids, Peptides and Proteins“) weisen jeweils zu Beginn keine Gliederung zur Orientierung auf. Im Stichwortverzeichnis wird keine Priorisierung der Stellen im Buch gegeben.

Die Aufteilung des Werkes in die beiden umfangreichsten Abschnitte Analytes bzw.

Pathophysiology (in dieser Reihenfolge!) erscheint nicht glücklich und nicht mehr zeitgemäß. Zweifellos sind die Einzelbeiträge in beiden Abschnitten überwiegend gut geschrieben und fundiert, jedoch nicht schlüssig aufeinander abgestimmt. So werden die Troponine ausschließlich in der Sektion Pathophysiology abgehandelt, nicht jedoch in der Sektion Analytes. Die Darstellung der wichtigen Standardmarker folgt keiner einheitlichen Struktur und bleibt zum Teil auch – angesichts des Gesamtumfangs – recht oberflächlich (Beispiel: TSH).

Einen ebensolchen Eindruck hinterlassen auch die Kapitel zur Molekularen Diagnostik und Genetik. Bei dem breiten Spektrum der dargestellten Untersuchungsverfahren gelingt nur selten eine erschöpfende Tiefe. Empfehlungen zum stufendiagnostischen Vorgehen fehlen häufig. Tietz Textbook ist zweifelsohne auf den amerikanischen Leser zugeschnitten, da in mehreren Kapiteln u.a. im Abschnitt zur Befundmitteilung und Erregerdiagnostik explizit auf die Richtlinien der U.S. Food and Drug Administration (FDA) eingegangen wird. Andere nationale Rechtsvorschriften wie z.B. der EU oder in Deutschland werden nicht erwähnt. Bedauerlicherweise sind zentrale Weiterentwicklungen im Bereich der Molekularen Diagnostik wie z.B. die Next-Generation Sequenzierertechnologie nicht angesprochen und die dargestellten Methoden z.T. nicht aktuell.

Insgesamt lässt das Werk den Eindruck vermissen, wirklich „aus einem Guss“ zu sein. Konzepte wie das der Diagnostischen Pfade oder auf klinische Problemkreise systematisierende Ansätze werden vermisst.

Tietz Textbook ist zweifellos ein typisches Textbuch. Es erlaubt in überwiegend sehr gut geschriebenen Einzelkapiteln eine gute Aufarbeitung der Diagnostik-relevanten Pathophysiologie. Eine rasche, übersichtliche Orientierung im laborärztlichen Alltag zu geben, gehört nicht zu den Stärken des Buches. Es scheint dennoch, dass das Werk in einzelnen Kapiteln insbesondere im Rahmen der Lehre nützlich sein kann. Auch im Rahmen der Facharztweiterbildung ermöglicht es vor allem ein fundiertes Aufarbeiten der pathophysiologischen Hintergründe der klinisch-chemischen Labordiagnostik. Schließlich ist auch die Darstellung theoretischer Grundlagen der Labormedizin (angewandte Biostatistik, Richtwerterhebungen, Standardisierungsprozesse) recht gelungen.

 VERFASSER:

DR. MED. DR. RER. NAT. LESCA HOLDT

PROF. DR. MED. MICHAEL VOGESER

Institut für Laboratoriumsmedizin
Klinikum der Universität München (LMU)

Marchioninstr. 15

81377 München

Tel: +49 (0)89-7095 3221

Fax: +49 (0)89-7095 6220

Email: michael.vogeser@med.uni-muenchen.de

Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern 2013

KLAUS-GÜNTER HEINZE

Beim 21. Laborleitertreffen in Potsdam war das Leitungsteam wieder komplett, wobei aus jedem der teilnehmenden Bundesländer ein Mitglied für die wissenschaftliche Organisation gestellt werden konnte: HERRN PROF. DR. FRANK BÜHLING (Cottbus), HERR DR. LUTZ BRIEDIGKEIT (Schwerin) sowie HERRN DR. KLAUS-GÜNTER HEINZE (Berlin). HERR DR. KLAUS FRITZ (Schwedt), der viele Jahre neben PROF. BÜHLING sowie DR. HEINZE das Treffen mitgestaltet hatte, musste sich aus gesundheitlichen Gründen leider zurückziehen. An dieser Stelle vielen Dank für die Jahre der Zusammenarbeit sowie die besten Wünsche für die Zukunft.

Die LÄK Brandenburg honorierte die Veranstaltung mit 9 Fortbildungspunkten, wobei der erste Tag von HERRN PROF. BÜHLING sowie DR. BRIEDIGKEIT, der zweite von HERRN DR. HEINZE moderiert wurde.

Frau DR. BARBARA GRAF (Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Institut für Mikrobiologie, Campus Benjamin-Franklin, Berlin) stellte Strategien für die „Diagnostik und Therapie von Pilzinfektionen“ vor. Mit den weiter fortschreitenden Möglichkeiten moderner Intensivmedizin gewinnen opportunistische Infektionen, insbesondere Pilzinfektionen, zunehmend an Bedeutung. Klassische Verfahren wie die Mikroskopie/Morphologie, Färbung, Kultur werden durch modernere

Verfahren wie den immunologischen Antigen-Antikörper-Nachweisen, PCR-Verfahren und neuerdings auch der MALDI-TOF-MS ergänzt. Letzteres Verfahren, welches die Diagnostik künftig möglicherweise revolutionieren kann, muss für den Routineeinsatz optimiert werden, da die Probenvorbereitung noch umständlich/zeitaufwändig und weit vom Ziel des Einsatzes primären Probenmaterials (bspw. direkt aus Blutkulturen) entfernt ist; auch der Aufbau entsprechender Datenbanken ist noch im Gange. Die Verwendung verschiedener Interpretationssysteme (CLSI/früher NCCLS, EUCAST oder, jetzt nicht mehr sehr verbreitet, DIN) kann zu deutlichen Differenzen bzgl. der Ansprechbarkeit auf Antimykotika führen, was besonders bei der klinischen Beratung evident werden kann. Auch wenn natürlich gewisse Vorgehensweisen generell akzeptiert sind, bleiben die Probleme „wann/ob“ und „wie lange“ Therapie einer Pilzinfektion (Besiedlung, Infektion, Sepsis?) oft Einzelfallentscheidungen, die nur in enger Kooperation mit dem Kliniker getroffen werden können.

FRAU PROF. DR. CONSTANZE WENDT (Labor Dr. Limbach und Kollegen, MVZ, Heidelberg) diskutierte „Multiresistente Erreger – Was müssen wir beachten?“. Die zunehmenden Nachweise multiresistenter Erreger – und in den



PROF. DR. FRANK BÜHLING (Cottbus), DR. KLAUS-GÜNTER HEINZE (Berlin), HERR DR. LUTZ BRIEDIGKEIT (Schwerin)

letzten Jahre besonders der multiresistenten gramnegativen Stäbchenbakterien (MRGN) – haben zu einer intensiven Diskussion über die erforderlichen Hygienemaßnahmen geführt. Schon die Begrifflichkeit „multiresistent“ ist diskutabel: Gegen „einige, viele, (alle)“ Antibiotika?, gegen „mehrere“ „Klassen, Gruppen“ (was sind das?; was bedeutet „mehrere“ – 1, 2, 3?) , sind die Klassen/Gruppen gleichwertig zu sehen? Die Epidemiologie zeigt verschiedene Ausbreitungswege, wobei sich MRGN mit Resistenzen gegen drei der vier Gruppen von Antibiotika (Penicilline, 3-Generations-Cephalosporine, Fluorchinolone, Carbapeneme) vielfach außerhalb des Krankenhauses ausbreiten, während sich MRSA, VRE oder MRGN mit Resistenzen gegen alle vier Gruppen (4MRGN) Krankenhaus assoziiert ausbreiten. Somit ergeben sich deutlich differente Präventionsmaßnahmen,

die nur besondere Risikobereiche, das gesamte Krankenhaus oder sogar das gesamte Gesundheitssystem betreffen. Während man das MRSA-Problem schon besser unter Kontrolle hat, kann das Auftreten und die Verbreitung von bspw. Carbapenem-resistenter Klebsiella pneumoniae rasch gefährliche systemweite Auswirkungen haben. Hier ist das Screening bzgl. 4MRGN mit frühzeitiger Erkennung besiedelter Patienten wesentlicher Bestandteil eines Präventionssystems, das einer Verbreitung frühzeitig entgegenwirken kann.

Nach einer kurzen Kaffeepause präsentierte HERR PD. DR. KARSTEN CONRAD (Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Institut für Immunologie) das Auftreten und die Bedeutung von „Autoantikörpern bei neurologischen

Erkrankungen“. Grundsätzlich sollte bei jeder unklaren Neuropathie immer die Suche nach paraneoplastischen Auto-Antikörpern (PNS; im engeren Sinne die onkoneuronalen Antikörper (ONA) gegen neuronale nukleäre Antigene (Hu, Ri, Ma, ANNA-3), zytoplasmatische Antigene von Purkinje-Zellen (Yo, Tr, PCA-2), nukleäre Antigene von Gliazellen (Sox-1) und Oligodendrozyten Antigene (CV2/CRMP-5) erfolgen. Gangliosid-Antikörper assoziierte Erkrankungen (zur Zeit 11 verschiedene Antikörper mit unterschiedlicher diagnostischer Relevanz) wie das Miller-Fisher-Syndrom oder CANOMAD-Syndrom sollten besser als Profil-Anforderung im Rahmen einer Multiparameter-Analytik als über Einzelnachweise bestimmt werden. Neben den zwei vorgenannten Gruppen (PNS sowie Gangliosid-Antikörper assoziierte Erkrankungen) kommt bei der serologischen Einteilung autoimmun-neurologischer Erkrankungen noch die Gruppe der Rezeptor- und Ionenkanal-Antikörper assoziierten neurologischen Erkrankungen hinzu. Hierzu gehören u. a. die Myasthenia gravis mit Ak gegen postsynaptische Antigene (AchR, MusK, LRP4), präsynaptische Antigene (Kalziumkanal) der neuromuskulären Endplatte, autoimmune Encephalopathien mit Auto-Ak gegen Glutamat- (NMDA, AMPA) und GABA-B-Rezeptoren sowie gegen Proteine des Kalziumkanal-Komplexes (Caspr2, Lgi1).

HERR PROF. DR. PHILIPP VON LANDENBERG (Solothurner Spitäler AG, Institut für Labormedizin,

Bürgerspital Solothurn) unterstrich die Notwendigkeit der fachübergreifenden Kommunikation in seinem Vortrag „Das Antiphospholipidsyndrom – enge Kooperation von Klinik und Labor“. Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist ja für viele Facharztgruppen evident; u. a. für die Gynäkologie – Aborte, Neurologie – TIAs/ neurologische Manifestationen, Innere Medizin – Thrombembolien, wobei die Hämostaseologie/ Autoimmunologie den verbindenden Teil darstellt. Aus der Historie heraus war die Entwicklung valider Assays entscheidend. Neben den Lupus-Antikoagulanzen, erfassbar in funktionell-koagulometrischen Assays, haben sich Antiphospholipid-Ak (APLA) gegen β 2-Glykoprotein1 sowie gegen Cardiolipin der Klassen IgG und IgM als Immunoassays etabliert. Die aktuell gültigen modifizierten Sapporo-Kriterien zur Diagnostik des APS fordern deren Kombination mit klinischen Zeichen (genau bezeichnete Thrombosen sowie Aborte) und eine Bestätigung nach 12 Wochen zur Vermeidung parainfektöser Antikörper-Phänomene, die prinzipiell bei allen Infekten auftreten können. Hier wird sich vermutlich ein Paradigmenwechsel anbahnen, der grob in die Richtung: „Je mehr Auto-Ak nachweisbar sind, desto schwerer der Verlauf“, tendiert. So sind auch Anti-Phosphatidylinositol-, Anti-Phosphatidyl-ethanolamin-, Anti-Annexin V-, Anti-Prothrombin-Ak und andere, ebenso wie grob die Zugehörigkeit der Antikörper auch zur Immunglobulin

A-Klasse, wieder auf dem Prüfstand. Auch der Ersatz der schlecht standardisierten Lupus-Antikoagulanzen mit Such- und Bestätigungsreaktion durch Kombination spezifischer Auto-Ak wird weiter untersucht. Für die klinische Manifestation einer Thrombembolie im Rahmen des APS scheint die Aktivierung von Monozyten durch die APLA, die Freisetzung von TNF und Il1, mit konsekutiver TNF-getriggelter TF-Freisetzung und somit Gerinnungsaktivierung entscheidend zu sein.

Auch in diesem Jahr machte das Wetter leider wieder den geplanten Aperitif sowie das Abendessen auf der Terrasse zunichte. Die ca. 70 Teilnehmer ließen sich jedoch davon nicht die Stimmung verderben und konnten in entspannter Atmosphäre, bei gutem Essen und Trinken Gespräche führen sowie neue Gesichter näher kennen lernen.

HERR DR. HEINZE eröffnete mit einer kurzen Einführung den zweiten Tag der Veranstaltung, welcher wie gewohnt verschiedene Themenkreise der Labordiagnostik umfasste.

FRAU DR. ELISABETH URBAN (DRK-Blutspendedienst Ost gGmbH, Dresden) beleuchtete einige spezielle Probleme im Bereich der Blutgruppenserologie/Transfusionsmedizin und zeigte die „Klinische Bedeutung von Blutgruppen-Antikörpern“. Sie unterstrich vor allem die sinnvolle Diagnostik vor dem Hintergrund evtl. Notfallsituationen. Das sog. Universal-EK ist nun nur noch Blutgruppe 0, die Restriktion auf Rh-D-neg. kann entfallen;

trotzdem sollten Ak mit abfallender Priorität von obligatorisch im ABO-System, über das RH-System, Kell bis z. B. dem Anti-M, welches bei Vorliegen verschiedener Mischantikörper zur Not vernachlässigt werden muss, um kompatible Konserven überhaupt noch bereitstellen zu können, beachtet werden. Entgegen der Regel, nicht gegen einen Antikörper anzutransfundieren, sollte bei Vorliegen eines Auto-Anti-e nicht ein echtes Anti-E provoziert werden, welches dann bei künftigen Gaben (z. B. im Notfall) Komplikationen verursachen könnte. Deutliche, verzögerte Transfusionsreaktionen können aber auch durch Nichtbeachtung von bereits festgestellten, aktuell aber unter die Nachweisgrenze abgesunkene, Ak (z. B. im Kidd-System, Jk(a)) hervorgerufen werden. Die generelle Testung Kell-positiver Patienten auf das Vorliegen von Cellano wurde nicht als routinemäßig notwendig erachtet, da im Ernstfall meist keine passenden Konserven vorhanden seien; Anti-Cellano-Ak sind Raritäten (wie allerdings auch die KK-Blutgruppe per se selten ist) und in Ausnahmen (z. B. Eigenblut vor planbaren Operationen) kann natürlich der Cellano-Status bestimmt werden. Es bahnt sich vermutlich wieder eine Änderung im Rhesus-D-System an, was eine Neubewertung der Gruppierung in D^{weak} und $D^{partial}$ erforderlich machen wird. Wie eine Rh-Prophylaxe bei Rh-partial-Müttern überhaupt wirkt, da die Antikörper doch umgehend an die riesige Masse mütterlicher

D-partial-Erythrozyten binden („wie sollen sie dann die verschwindende Menge kindlicher Erythrozyten abfangen?“) war auch im Kreise der Teilnehmer als Diskussionsbeitrag nicht zu klären.

HERR PD DR. STEFAN ZIMNY (Zentrum für Innere Medizin, HELIOS Kliniken Schwerin GmbH, Schwerin) behandelte die „Rationale Diabetesdiagnostik und Therapie“. Die Diabetes-Prävalenz in Deutschland steigt von 5,9% (1989) bis auf 8,9% (2007) ständig an, wobei hierfür vor allem der Typ 2-Diabetes ursächlich ist, der ca. 90 – 95% der Diabetestypen ausmacht. Neben der intensivierten Suche und Aufklärung wird auch die Alterung der Bevölkerung als hierfür ursächlich gesehen. Die Diagnostik darf nur mit entsprechend zugelassenen Systemen anhand definierter Bereiche erfolgen; neuerdings sind hierfür (nicht beim Gestationsdiabetes) auch international standardisierte HbA1c-Messungen zugelassen. Zur Senkung der deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität an makro- und mikroangiopathischen Folgeerkrankungen ist neben der antihyperglykämischen Therapie auch die Behandlung evtl. Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Hyperkoagulopathie) von Bedeutung. Auch nicht-pharmakologische Maßnahmen wie der Schulung der Patienten, welche auch Verhaltensmaßnahmen bzgl. der Gewichtsreduktion, des Ernährungsverhaltens, des Nikotinabusus umfassen muss, kommt herausragende Bedeutung

zu. Belastbare kardiovaskuläre Endpunktdaten gibt es bislang nur für die Pharmakotherapie mit Metformin („Goldstandard“), Glibenclamid, Insulin und Pioglitazon. Für die neueren wie GLP-1-Mimetika, GLP-1-Analoga, DPP-4-Hemmer oder Dapagliflozin existieren diese, ebenso wie Langzeitdaten, bisher nicht. Die mittel- und langfristige Überwachung sollte mit HbA1c-Kontrollen einmal pro Quartal erfolgen (Ziel noch international in Diskussion: <6,5% als „scharfe“ Forderung, zwischen 6,5 bis 7,5% als moderate); die Blutglukose-Selbstkontrolle ist in ihrer Häufigkeit individuell zwischen Arzt und Patienten je nach Therapieziel, Stabilität der Einstellung und Mitwirkung des Patienten abzustimmen, sollte aber auch beim Typ 2-Diabetes integraler Therapiebestandteil sein.

Nach einer kurzen Pause mit Kaffee und Kuchen präsentierte HERR DR. KARSTEN FRANKE (Klinik für Hämatologie und Internistische Onkologie, St. Marienkrankenhaus Siegen gGmbH, Siegen) eindrucksvoll „Primäre und sekundäre Antikörpermangelsyndrome; Diagnostik und Therapie“. Während sekundäre, erworbene Immundefekte (z. B. bei HIV-Infektion, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus, Unterernährung, Tumoren, Chemotherapie, Radiatio, Gabe von Rituximab (induziert einen B-Zell-Defekt) oder Fludarabin (induziert einen T-Zell-Defekt)) durchaus bekannt, wenngleich oft nicht adäquat behandelt, sind, dauert die Diagnose der selteneren,

angeborenen primären Immundefekte (PID) von ihrer Erstmanifestation bis zur Diagnose oft deutlich mehr als 10 Jahre mit vorher frustrierten Therapieversuchen, häufigen Arztwechseln und Stigmatisierung der Patienten. Die PIDs manifestieren sich oft schon im Kindesalter, sind vielgestaltig (ca. 200 verschiedene Immundefekt definiert) und werden nach WHO 2009 in 8 Gruppen eingeteilt. Als Akronyme zur Diagnose der pathologischen Infektanfälligkeit wurde „ELVIS“ und für die Störung der Immunregulation „GARFIELD“ eingeführt. ELVIS beschreibt E=Erreger, L=Lokalisation des Infekts, V=Verlauf des Infekts, I=Intensität, S= Summe der Infekte. GARFIELD steht für G=Granulome, A=Autoimmunität, RFI=Rezidivierendes Fieber, E=Ekzematöse Hauterkrankungen, L=Lymphoproliferation, D=Darmentzündung. Bei PID finden sich gehäuft maligne Erkrankungen (50% davon Lymphome; Risiko des Magenkarzinoms bis 200-fach erhöht). Als Therapiestrategien kommen frühzeitige und konsequente Behandlungen der Grundkrankheit, Infektprophylaxe/-therapie (Grundsatz: 1,5*der Normtherapiedauer bei PID-Patienten), Immunglobulingaben bis KM-Transplantation in Frage. Die Immunglobulin-Substitutionstherapie kann subkutan auch als nebenwirkungsarme Heimselbsttherapie auch bei Anti-IgA-Ak und bei IgG3-Subklassenmangel (IgG3 hat kurze Halbwertszeit) eingesetzt werden. Eine Standarddosierung gibt es nicht (Empfehlungen von IgG-Spiegel

> 500 mg/100 ml bis „Normalisierung“ der IgG-Werte auf 100 bis 1600 mg/100 ml); Grundsatz: „So viel wie nötig“. Ein Versuch der Dosisreduktion im Sommer kann gerechtfertigt sein und primäre Immundefekte benötigen in der Regel höhere Dosen und lebenslange Gaben, während es bei sekundären zur Rekonstitution des Immunsystems kommen kann, was dann eine mögliche, vorsichtige Dosisreduktion erlauben kann.

Den diesjährigen Abschlussvortrag „Polylphosphate und Faktor XII im Fokus der Thrombembolieprophylaxe“ übernahm HERR PROF. DR. THOMAS RENNÉ (Karolinska Institute, Department of Molecular Medicine and Surgery Center for Molecular Medicine and Clinical Chemistry, Stockholm). Nach einer kurzen Vorstellung des Kontaktsystems der Gerinnung mit Faktor XII als zentralem Bestandteil sowie der Verzahnung zwischen inflammatorischem sowie koagulatorischem System wies er auf die Diskrepanz zwischen In-vitro-Effekten (Basis des sog. endogenen Wegs, der essentiell für den Ablauf der aPTT im Labor ist) und der Wichtigkeit für die Gerinnung in vivo (keine Blutung selbst bei schwerem Faktor XII-Mangel) hin. Kurz: „Gerinnung funktioniert auch ohne Faktor XII“, aber - damit leitete er auf sein Hauptinteressegebiet über - interessanterweise: „Thrombotischer Verschluss geht nicht ohne Faktor XII!“. Patienten mit schwerem Faktor XII-Mangel weisen nicht nur keine Blutungsneigung auf – vielmehr sind sie auch

vor thrombembolischen Komplikationen wie einem Schlaganfall geschützt, was sich auch im Tierversuch und bei entsprechenden Provokationstestungen zeigen lässt. In der Diskussion stellte sich dann u. a. die Frage, weshalb denn nun die Gerinnung ohne Faktor XII funktionieren sollte, der thrombotische Verschluss nun aber nicht – das sei doch gleich, nur unterschiedlich stark ausgeprägt. Nein, das sei eben genau nicht der Fall: Um eine Gefäßläsion zu schließen, sei keine Komplettklusion des Gefäßes notwendig: „Man stopft auch keinen Tennisball in ein Wasserrohr, nur um einen Riss zu kitten – man klebt oder schweißt ihn“. Dafür seien TF, die lokalisierte Gerinnungsaktivierung sowie eine dünne Thrombozytenschicht völlig ausreichend. Der thrombotische Verschluss stelle oft eine überflüssige, u. a. durch Faktor XII-getriggerte Reaktion dar. Es zeigte sich, dass Thrombozyten- und Faktor XII-Aktivierung eng zusammenhängen. Polyphosphate, Bestandteile aller Zellen, und auch vermehrt bei der Plättchenaktivierung freigesetzt, scheinen zumindest einen Teil der lange gesuchten Verbindung zwischen primärer und sekundärer Hämostase zu sein. Das Verständnis von Faktor XII und seiner Aktivierung durch Polyphosphate eröffnet die Möglichkeit, Thrombosen zu verhindern bzw. zu behandeln, ohne die normale Gerinnungsfähigkeit zu beeinträchtigen. Darüber hinaus stehe man aber erst am Beginn, weitere Funktionen von Faktor XII und seiner

Aktivierung bzw. Inhibition (z. B. im Rahmen des hereditären Angioödems Typ III, ohne Mangel oder Defekt des C1-Esterase-Inhibitors) näher zu erforschen.

In einem kurzen Schlusswort dankte HERR DR. HEINZE allen Referenten für Ihre Mühe, den Zuhörern für Ihr Interesse und den Sponsoren (BD Preanalytical Systems, allen voran FRAU EDITH ROTHERMEL, die wie in den Vorjahren als „gute Seele“ der Veranstaltung alle Wünsche und Bitten zu erfüllen versuchte, Roche Diagnostics sowie Sysmex Deutschland GmbH) für Ihre Unterstützung. Als Art „Werbung in eigener Sache“ bat HERR DR. HEINZE noch einmal nachdrücklich um Themenvorschläge, weitere Anregungen - vor allem aber auch um weiterhin rege Teilnahme und Information anderer Kollegen, damit das Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern nicht das Los so mancher Veranstaltung teilt und von den Terminkalendern verschwindet.

 VERFASSER:

DR. MED. KLAUS-GÜNTER HEINZE

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam MVZ GbR
 Nicolaistraße 22
 12247 Berlin
 Tel: 030-7700120
 E-Mail: kg.heinze@imd-berlin.de

EuroMedLab Mailand, 19. bis 23. Mai 2013

KLAUS P. KOHSE

Mailand, die faszinierende Hauptstadt der Lombardei und das Zentrum der industriellen Region Norditaliens, war Gastgeber des 20. Europäischen Kongresses für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der IFCC und EFLM, zugleich des 45. Jahreskongresses der Italienischen Gesellschaft für Klinische Biochemie und Klinische Molekularbiologie (SI-BioC, ab dem 15. August 2013 „SIBioC – Laboratory Medicine“).

Das futuristische „Milano Convention Center (MiCo)“ bildete einen passenden Rahmen für den Kongress. Es bot ausreichend Platz für alle wissenschaftlichen Aktivitäten sowie für die Industrieausstellung, über die man von der Eingangsebene einen sehr guten Überblick von erhobener Warte aus geboten bekam. Trotz seiner Weitläufigkeit gab es genügend Gelegenheiten, Freunde und Kollegen zu treffen, Neuigkeiten aller Art auszutauschen und wissenschaftliche Fragen zu diskutieren.

Die EuroMedLab war ein Kongress, der nahtlos wissenschaftliche und kulturelle Höhepunkte miteinander zu verbinden wusste. Bereits die Eröffnungsveranstaltung nahm die Teilnehmer in den besonderen Bann dieser Tagung. Orchester und Chor „laVerdi“, enthusiastisch dirigiert von Maestro JADER BIGNAMINI, begeisterten alle Anwesenden



mit einer temperamentvoll vorgetragenen Reise durch die Werke von Giuseppe Verdi, passend zum Jubiläumsjahr dieses großen Opernkomponisten, Giacomo Puccini und Gioachino Rossini. Sicherlich ein Novum: Eröffnungsansprachen und Preisverleihungen waren weit vor der jeweils geplanten Uhrzeit beendet, so dass Dirigent, Musiker und Sänger nicht geringe Mühe hatten, ebenfalls vor der ursprünglich angegebenen Zeit zu beginnen. KEIJI TANAKA (Japan) hielt den wissenschaftlichen Plenarvortrag und gab einen faszinierenden Überblick über das Proteasom, sein Lebenswerk der vergangenen 25 Jahre.

4786 Teilnehmer aus 101 verschiedenen Ländern, 393 Nachwuchswissenschaftler (jünger als 35 Jahre), 2407 zusätzliche Besucher der Industrieausstellung und 82 Aussteller auf einer Gesamtfläche von 3500 m² zählt die Statistik auf. 200 international wissenschaftlich ausgewiesene Redner trugen auf 5 Plenarsitzungen und 23 Symposia zum hohen wissenschaftlichen Standard ebenso bei wie die 45 Fortbildungs-Workshops in Zusammenarbeit mit der Diagnostika-Industrie und die 1239 wissenschaftlichen Poster, von denen 240 auf den „Poster Walks“ vorgestellt wurden. Die Qualität dieser Darstellungen, die traditionellerweise von jüngeren Nachwuchswissenschaftlern in unserem Fach präsentiert werden, war beachtlich, so dass die Jury allerhöchstens die „Qual der Wahl“ bei der Verleihung der insgesamt 31 von der SI-BioC und einigen Partnern aus der Diagnostika-Industrie gestifteten Posterpreise hatte – man hätte sicherlich noch einige weitere Preise vergeben können.

Nicht unerwähnt bleiben sollen auch die im unmittelbaren Vorfeld der EuroMedLab abgehaltenen Satelliten-Konferenzen: „The quality of molecular methods in the age of personalized medicine“ in Florenz (die DGKL war in Gestalt ihres Vizepräsidenten Professor Michael Neumaier an dieser Konferenz maßgeblich beteiligt, auf der die hohe Relevanz einer optimalen Qualität dieser Diagnostik diskutiert wurde), „Plasma proteins: from the basic to the optimal clinical application“



in Pavia und „Fundamental in Porphyrins“ in Luzern, gleichzeitig als Abschluss der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie und somit beide Tagungen nahtlos miteinander verbindend.

Die wissenschaftlichen Inhalte auch nur ansatzweise zusammenzufassen, würde den Rahmen dieses Artikels bei Weitem sprengen. Näher interessierte Leser seien daher auf das Programm verwiesen, das nach wie vor auf der Internetseite www.milan2013.org zu finden ist. Hier wird auch auf den umfangreichen Abstract-Band verwiesen.

Während der EFLM-IFCC-Kongresse findet auch stets die Generalversammlung aller Mitglieder der European Federation of Laboratory Medicine (EFLM) statt, auf der neben der Präsentation der Rechenschaftsberichte des Präsidiums auch Wahlen zum Vorstand („Executive Board“) abgehalten werden. Am 19. Mai wurden hier mit Wirkung vom 1. Januar 2014 per acclamationem SVERRE SANDBERG (Norwegen) zum „President-Elect“,

ANA-MARIA SIMUNDIC (Kroatien) zur „Secretary“ und HUIB STORM (Niederlande) zum „Treasurer“ gewählt. Für die übrigen neu zu wählenden Präsidiumsämter („Members at Large“) war jeweils mehr als ein Kandidat nominiert worden, und in den jeweiligen Wahlen setzten sich GRAZYNA SYPNIEWSKA (Polen) und TOMAS ZIMA (Tschechien) durch. Nach der Satzung der EFLM tritt MAURO PANTEGHINI (Italien), der gegenwärtige „President-Elect“, ebenfalls am 1. Januar 2014 das Amt des EFLM-Präsidenten an, und IAN WATSON (UK), der derzeitige Präsident, wird „Past President“.

Die EFLM Generalversammlung entschied auch über den Austragungsort des 22. Europäischen Kongresses für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, der „EuroMedLab 2017“. Athen setzte sich hier gegen die Mitbewerber Barcelona und Prag durch.

Für eine weitere Institution, den Vorstand der Stiftung EC4, des Trägers des Registers der „European Specialists in Laboratory Medicine“, standen ebenfalls Neuwahlen an, da die Vorstandsmitglieder SIMONE ZERAH, ROB JANSEN und GERARD SANDERS Ende Dezember 2013 in den Ruhestand treten. Das „Board

of Governors“ der Stiftung, das durch die EFLM-Mitglieder gebildet wird, wählte JEAN-PHILIPPE BROCHET (Frankreich), INEZ-ANNE HAAGEN (Niederlande) und HUIB STORM (Niederlande) zu neuen Vorstandsmitgliedern.

DGKL und Referenzinstitut für Bioanalytik waren nicht nur in Gestalt etlicher am Kongress aktiv und passiv teilnehmender Mitglieder, sondern auch mit einem eigenen Stand auf der großen Industrieausstellung wirkungsvoll vertreten. Die Qualitätssicherungskonzepte des RfB stießen dabei auf lebhaftes Interesse, so dass diese Form der Präsenz auf den großen internationalen Tagungen sicherlich auch in Zukunft beibehalten werden wird.

Einen weiteren kulturellen und kulinarischen Höhepunkt des Kongresses bildete der Gesellschaftsabend im beeindruckenden Castello Sforzesco. Musik und artistische Unterhaltung auf hohem Niveau ermöglichten ein außergewöhnliches Erlebnis. Die Teilnehmer konnten nicht nur die besondere Atmosphäre des Schlosses erleben, sondern hatten auch Gelegenheit, die Museen des Schlosses zu besichtigen, wo unter anderem



Michelangelos "Pietà Rondanini" ausgestellt ist. Ein Universalgelehrter des Renaissance-Zeitalters, Leonardo da Vinci, stand auch schon am Vortag im Mittelpunkt beim Empfang für die Vortragenden des Kongresses im Museum für Wissenschaft und Technik, das zahlreiche seiner genialen Zeichnungen und Modelle zeigt. Die Vorstellung der fliegenden Akrobaten „Sonic“ am Ende des Abends auf der Piazza delle Armi war schließlich schlichtweg atemberaubend.

Den Abschluss des Kongresses bildet traditionellerweise die Ankündigung der nächsten "EuroMedLab". BERNARD GOUGET, Co-Präsident des nächsten Kongresses, überbrachte die Einladung der französischen Schwes-tergesellschaft Societé Francaise de Biologie Clinique (SFBC) zum 21. Europäischen Kongress für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin von IFCC und EFLM, der vom 21. bis 25. Juni 2015 in Paris stattfinden wird. Die erste Ankündigung mit Hinweisen zum Programm ist bereits erschienen: <http://www.ifcc.org/media/229446/First%20announcement-PARIS2015.pdf>

PROFESSOR MAURO PANTEGHINI, dem Präsidenten der EuroMedLab Mailand 2013, dem wissenschaftlichen Organisationskomitee, dem Programmkomitee, der SIBioC und dem Kongressveranstalter MZ Conressi gebührt ein großer Dank für dieses großartige wissenschaftliche und kulturelle Programm, das nicht zuletzt eine wunderbare Gelegenheit

bot, neue Kontakte zu knüpfen und alte zu vertiefen, im gemeinsamen Interesse, den „Mehrwert der Laboratoriumsmedizin“ immer wieder neu zu definieren, voranzubringen und auch immer wieder der Öffentlichkeit zu verdeutlichen.

VERFASSER:

PROF. DR. RER. NAT. DR. MED. KLAUS P. KOHSE
Klinikum Oldenburg gGmbH

Institut für Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie, Rahel-Straus-Straße 10,
26133 Oldenburg

Tel: 0441-4032600

E-Mail: Kohse.Klaus@klinikum-oldenburg.de

International Society of Blood Transfusion (ISBT) 2013 in Amsterdam

MICHAEL SCHMIDT

Zum ersten Mal nahm das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) auf dem Jahreskongress der International Society of Blood Transfusion (ISBT) teil, der dieses Jahr in Amsterdam stattfand. Das RfB präsentierte ein wissenschaftliches Poster mit den Ergebnissen des Pilotringversuchs zum Nachweis von Hepatitis E Virus Genom. An dem Pilotringversuch beteiligten sich beide großen Hersteller (Novartis und Roche) sowie regionale Hersteller und Teilnehmer mit Inhouse-Verfahren. Obgleich die qualitative Auswertung von allen Teilnehmern erfolgreich absolviert wurde, zeigte sich doch an Hand der CT-Werte eine divergente Amplifikationseffizienz. Assays globaler IVD-Hersteller schnitten bei diesem Ringversuch besser ab als Inhouse-Assays. Die Auswertung erfolgte an Hand

von Youden-Diagrammen, die einen direkten Vergleich unterschiedlicher Nachweis-systeme erlauben.

Ein weiteres Schwerpunktthema betraf die bakterielle Kontamination von Blutprodukten. PROF. MICHAEL SCHMIDT berichtete in einem Übersichtsvortrag von dem aktuellen Infektionsrisiko bei verschiedenen Blutprodukten, insbesondere bei Stammzellprodukten. Dabei zeigt sich, dass tiefe Hautareale, die bei der Stammzellpunktion durchsto-chen werden von lokalen Desinfektionspräparaten nicht erreicht werden und somit eine hohe Kontaminationsrate von Stammzellprodukten begründen. Eine generelle Transportlagerung bei 4°C ist jedoch nicht vorteilhaft, da Autosterilisationseffekte bei 4°C vermindert zum Tragen kommen und somit Leukozyten

Ulla Schmitz (l.) und Elke Wördehoff (r.) am RfB-Stand



bakterielle Kontaminationen schlechter phagozytieren können.

Das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) präsentierte sich an seinem Messestand mit einem neuen Messekonzept, in dem neben Roll-ups, Programmheften, Informationen über neue Ringversuche, Kugelschreibern vor allem auch Süßigkeiten (Gummibärchen mit RfB Aufdruck) und ein Geschicklichkeitspiel den Teilnehmern angeboten wurde.

In Analogie zu den Ringversuchen des RfB geht es auch bei dem Geschicklichkeitsspiel darum, zu einem richtigen Ergebnis zu kommen. Die Auswertung des ISBT-Jahreskongresses ergab eine positive Bilanz sowie eine hohe Akzeptanz der angebotenen Informations- und Werbemittel. In den kommenden Jahren wird das RfB die Teilnehmer von wissenschaftlichen Kongressen über neue Ringversuche und aktuelle Ergebnisse der Qualitätskontrolle informieren und sie auch jährlich mit einem neuen Geduldsspiel herausfordern. Auf der neuen Homepage des RfB werden alle Teilnehmer darüber informiert auf welchen Kongressen Mitarbeiter des RfB anzutreffen sind. Für das kommende Jahr befindet sich die Teilnahme an dem Weltkongress der IFCC in Istanbul sowie der ISBT in Seoul in Vorbereitung.

VERFASSER:

PROF. DR. MED. MICHAEL SCHMIDT

Referenzinstitut für Bioanalytik

Friesdorfer Str. 153

53175 Bonn

Tel: 0228 / 92 68 95 0

E-Mail: info@dgkl-rfb.de

www.dgkl-rfb.de

UNIVERSITÄTSMEDIZIN
GÖTTINGEN **UMG**

UniversitätsKrebszentrum **G-CCC**
Göttingen ■ Comprehensive Cancer Center

WISSENSCHAFTLICHES SYMPOSIUM

ZIRKULIERENDE NUKLEINSÄUREN: TUMORMARKER DER ZUKUNFT?

Mittwoch, 2. Oktober 2013, 16:00 bis 18:00 Uhr
Hörsaal 552, Universitätsklinikum Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

16:00 Uhr

BEGRÜSSUNG

Professor Michael Oellerich

Universitätsmedizin Göttingen

16:05-16:20 Uhr

**CIRCULATING NUCLEIC ACIDS:
CURRENT DIAGNOSTIC APPLICATIONS**

Professor Tobias J. Legler

Universitätsmedizin Göttingen

16:20-17:20 Uhr

**KEYNOTE PRESENTATION
CIRCULATING NUCLEIC ACIDS:
MARKERS FOR CANCER**

Professor Yuk-Ming Dennis Lo

Director of the Li Ka Shing Institute of Health Sciences and Chair of the Department of Chemical Pathology of The Chinese University of Hong Kong, China

17:20-17:30 Uhr

DISKUSSION

Minisymposium der Arbeitsgruppe Klinische Toxikologie der DGKL:**UPDATE Klinische Toxikologie 2013 – Klinik und Labor**

15.10. und 16.10.2013 im Bildungszentrum Kloster Banz, Hans-Seidel-Stiftung e.V., Kloster Banz, Kutschenhalle, 96231 Bad Staffelstein

PROGRAMM:**Dienstag, 15. Oktober, Anreise bis 12 Uhr**

12:00 Uhr Lunchbuffet

13:30 – 18:30 Vorträge und Diskussion

- F. Eyer (München): Klinische Aspekte der Psychopharmakavergiftung
- M. Schwarz (München): Pitfalls bei der Untersuchung von Psychopharmaka
- S. Reumkens (Mönchengladbach): Analytik von Flugzeugkabinenluft (Trikesolphosphate)
- H. Weber (Berlin): Mikrobiologie der Lebensmittel
- H. Desel (Göttingen): Inzidenz und Management von Lebensmittelvergiftungen
- H.H. Maurer (Homburg): Nachweis neuer Drogen in Standard-Screening-Verfahren mittels GC-MS und LC-MS

19:00 Uhr: Abendessen und Schlossbesichtigung (Rosenau, Rödental)

Mittwoch, 16. Oktober:

09:00 – 13:00 Uhr Vorträge und Diskussion

- M.R. Meyer (Homburg): Quantifizierung in der toxikologischen Notfallanalytik: Wann, womit und wie genau?
- U. Hoffmann (Greifswald): Genetische Polymorphismen – ihre Bedeutung für toxische Reaktionen
- F. Peters (Jena): Analytik neuer Designerdrogen – eine Übersicht
- K. Rentsch (Basel): Schweizer Empfehlungen zum Drogenscreening
- F. Degel (Nürnberg) und J. Hallbach (München): Ringversuchspflicht für die Drogenanalytik – was ist neu?

13:00 Lunchbuffet und Abschlussdiskussion

Allgemeine Informationen: Die Unterbringung erfolgt in Einzelzimmern im Klosterstil mit Dusche/WC. Der Selbstkostenbeitrag (Übernachtung, Verpflegung) beträgt 190,00 Euro und ist an der Rezeption bei der Anreise zu entrichten. Eine Teilnahmegebühr fällt nicht an.

Anmeldung: Bitte melden Sie sich ausschließlich per Email an

juergen.hallbach@klinikum-muenchen.de

Sie erhalten kurzfristig per Email eine Anmeldebestätigung. Sollten mehr Anmeldungen eingehen als Plätze vorhanden sind, gilt strikt das Eingangsdatum der Anmeldung. Die Teilnehmerzahl ist auf maximal 50 Personen beschränkt.

Wir freuen uns auf Ihr Kommen und eine interessante Konferenz. Wieder mit reichlich Diskussion in einem schönen Ambiente. Die Veranstaltung findet mit Unterstützung der DGKL statt.

DR. FRITZ DEGEL (Nürnberg)

DR. JÜRGEN HALLBACH (München)

Für die Teilnahme am Symposium werden **9 Fortbildungspunkte** von der Bayerischen Landesärztekammer vergeben!



Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
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 Laborkategorien (AAL) 2013
06.10.-09.10.2013 Bali (Indonesien)	APFCB 2013 - 13th Asian Pacific Congress of Clinical Biochemistry
10.10.-13.10.2013 Forteilnd, IJmuiden (NL)	19th Meeting of the European Red Cell Society (ERCS)
14.10.-15.10.13 Berlin	5. Qualitätssicherungskonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
15.10.-16.10.2013 Bad Staffelstein	Minisymposium der Arbeitsgruppe Klinische Toxikologie der DGKL: UPDATE Klinische Toxikologie 2013 Klinik und Labor
15.10.-17.10.2013 Kiev (Ukraine)	VI. International Forum „Complex Support of Laboratories“
18.10.-22.10.2013 Wien (Österreich)	Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
19.10. + 20.10.2013 Mainz-Finthen	Fachgebundene Genetische Beratung für Fachärzte Curriculare Fortbildung der DELAB in Zusammenarbeit mit der DGKL zum Themenkreis Humangenetische Beratung und Diagnostik

Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
23.10.-26.10.2013 Dresden	Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)
26.10. + 27.10.2013 Mainz-Finthen	Fachgebundene Genetische Beratung für Fachärzte Curriculare Fortbildung der DELAB in Zusammenarbeit mit der DGKL zum Themenkreis Humangenetische Beratung und Diagnostik
29.10.-01.11.2013 Lima (Peru)	COLABIOCLI 2013 - XXI Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica
13.11.2013 Düsseldorf	Mobile Diagnostik am Point of Care
15.11.-16.11.2013 Berlin	2. Deutscher Kongress für Transition der Deutschen Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V.
25.11.-26.11.2013 Bad Staffelstein	11. Anwendertreffen LC-MS/MS in der Labormedizin
27.11.-28.11.2013 Singapore	AnaLabAsia 2013
05.12.-07.12.2013 Leipzig	XVIII Lipid Meeting Leipzig
05.12.-08.12.2013 Athen (Greece)	Regional European Biomedical Laboratory Science Congress 4th Greek Medical Laboratory Technologists Conference

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

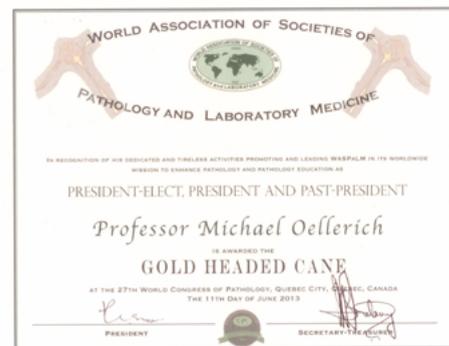
Internationale Auszeichnung für Prof. Dr. Dr. Michael Oellerich

Der „**Gold Headed Cane**“ Award gilt als die höchste Auszeichnung der World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (**WASPaLM**) und wird an besonders verdiente und herausragende Persönlichkeiten verliehen. Anlässlich des diesjährigen Weltkongresses der internationalen Fachgesellschaft im Juni im kanadischen Quebec wurde PROFESSOR DR. DR. MICHAEL OELLERICH (Göttingen) für sein langjähriges, internationales Engagement mit diesem Award ausgezeichnet. PROFESSOR OELLERICH bekam die begehrte Plakette von WASPaLM-Präsidentin Lai-Meng Looi im Rahmen einer Feierstunde überreicht. Bislang wurde

dieser Preis seit der Gründung von WASPaLM im Jahr 1947 nur 20 Mal vergeben. Der erste Preisträger des „Gold Headed Cane Awards“ war Sir Alexander Fleming, der Entdecker des Penicillins. Im Verlauf des Kongresses wurde PROFESSOR OELLERICH ebenfalls zum Director Europe gewählt, und er wird auch seine Tätigkeit im Präsidium von WASPaLM weiter fortsetzen. Fest steht ebenfalls bereits der Termin für den nächsten WASPaLM-Weltkongress:

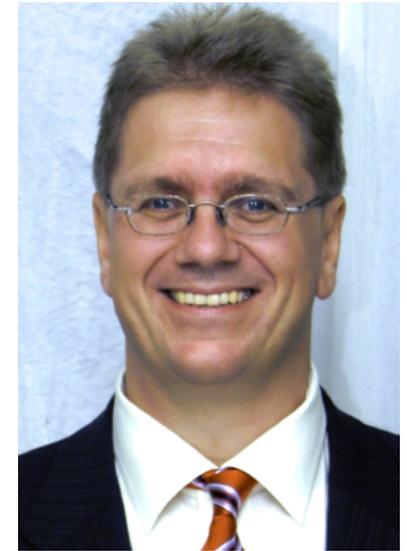
Dieser wird vom **18. bis 21. November 2015 in Cancun in Mexiko** stattfinden.

Prof. Dr. Dr. Michael Oellerich (l.) bei der Preisverleihung



Auszeichnung für Prof. Werner Steimer beim AACC ANNUAL MEETING & CLINICAL LAB EXPO 2013

Das weltweit größte Treffen im Fachgebiet Klinische Chemie, das Annual Meeting der AACC, fand in diesem Jahr vom 28. Juli bis 1. August in Houston (USA) statt. Dabei wurde auch ein Beitrag aus Deutschland prämiert. Die Arbeitsgruppe Pharmakogenetik von PROFESSOR DR. WERNER STEIMER vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie am Klinikum rechts der Isar, wurde mit dem „Distinguished Abstract Award“ der „National Academy of Clinical Biochemistry“ (NACB) ausgezeichnet. Den Preis erhielt das Team bestehend aus PROFESSOR STEIMER, PROFESSOR STEFAN LEUCHT, Stellvertretender Direktor der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik, sowie FABIAN CZERWENSKY vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie am Klinikum rechts der Isar, für den Beitrag unter dem Titel „The CYP1A2*1D Polymorphism Has A Significant Impact On Olanzapine Serum Concentrations“ (siehe Seite 206) zu dem nunmehr 62. Jahrestreffen der AACC. Damit erhielt die Arbeitsgruppe nach Angaben von PROFESSOR STEIMER ihren insgesamt 6. NACB „Distinguished Abstract Award“ seit dem Jahr 2004.



Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt bei der Individualisierung der Arzneimitteltherapie durch genetische Untersuchungen (Pharmakogenetik) und therapeutisches Drug-Monitoring, also die Individualisierung der Arzneimitteltherapie durch die Bestimmung von Arzneimittelkonzentrationen im Blut.

Abstract

The CYP1A2*1D Polymorphism Has A Significant Impact On Olanzapine Serum Concentrations

F. CZERWENSKY¹, S. LEUCHT², W. STEIMER¹.

¹Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, ²Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, TU München, Munich, Germany,

BACKGROUND:

Olanzapine is one of the most widely prescribed second-generation antipsychotic (SGA) drugs. CYP1A2 is believed to be the most relevant metabolizing enzyme. Therefore, polymorphisms affecting CYP1A2 activity may have an important impact on olanzapine serum concentrations and clinical outcome. The CYP1A2*1D polymorphism is a very interesting SNP, since a recently published report shows a significant impact on CYP1A2 activity in smokers¹. We, therefore, tried to detect the CYP1A2*1D polymorphism by using the LightCycler™ (Roche, Mannheim, Germany) and investigated its influence on pharmacokinetics and clinical outcome.

METHODS:

We developed a new rapid-cycle polymerase chain reaction on a LightCycler 2.0, which was cross-validated with RFLP analyses using primers described by Chida et al². The best results were achieved with the following setup: forward-primer:

5'GCCCACTCCAGTCTAAATCAA3', reverse-primer:5'AGGACAAGCCTTAAATTGGATG3', sensor-probe:5'LC705-TGATTGTG GCACATGAACCCC-phosphate3', anchor-probe:5'GAGGTCGAGGCTGCAGTGAGC-fluorescein3', 35x (95°C-10sec, 59°C-20sec, 72°C-30sec), 500nM CYP1A2*1D forward and 625nM reverse primers, 60nM hybridization probes, 100ng DNA, 3.125mM MgCl₂ and 2µl master hybridization mixture (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), total volume 20µl.

Ninety-eight Caucasian inpatients who received olanzapine as part of their treatment for at least 4 weeks were included in our retrospective investigation. Steady-state serum concentrations were measured 12-14h post-dose by a method modified from Kirchherr et al³. Baseline demographics, psychopathological state, response and side effects were assessed at admission to hospital and after 4 weeks by means of the PDS rating scale, the clinical global impression (CGI) rating and the dosage record and treatment

emergent symptom scale (DOTES). Dose and body weight corrected serum concentrations and PDS- and CGI-improvement were compared for genotype by analysis of variance. Analysis of covariance was used to exclude confounding factors and Pearson correlation to investigate the relationship between olanzapine serum concentrations, PDS- and CGI-improvement and side effect scores.

RESULTS:

All 98 patients were genotyped successfully on the LightCycler and 56 samples were cross-checked with RFLP. The results were in complete concordance.

Carriers of the delT-alleles showed 2.3 or 1.5 (homozygous: n=3, heterozygous: n=6) times higher dose corrected serum concentrations (ANOVA, p=0.003) and 1.9 (n=3) or 1.8 (n=5) times higher dose and body weight corrected serum concentrations (ANOVA, p=0.009) than wildtype-allele carriers (n=89/85; 1.60ng/mL-1mg-1; 116.23 ng/mL per mg/kg). In a model adjusted for age, sex, baseline weight (available for n=93) and CYP1A2 inducers (carbamazepine, smoking) the CYP1A2*1D genotype still revealed a significant impact on dose corrected serum concentrations (ANCOVA, p=0.004, estimated marginal means for delT/delT, T/delT, T/T [ng/mL per mg]: 3.49, 2.67, 1.62 (n=3/5/85)). No significant relationship between serum concentrations or CYP1A2*1D genotype and side effects or response was detected. For side

effects this is not surprising since the majority (98%) of patients displayed concentrations in or below the therapeutic range (20-80 ng/mL) probably due to dose optimization, e.g. following TDM.

CONCLUSION:

We developed a fast and reliable method for detecting CYP1A2*1D. Our results indicate for the first time that carriers of the delT-allele develop significantly higher dose corrected olanzapine serum concentrations - independent of the confounding factors age, sex, baseline weight and concomitant CYP1A2 inducers. Before genotype-based dosage recommendations can help olanzapine treated patients further studies are needed.

1. Dobrinas, M; Clin Pharmacol Ther: 2011 Jul;90(1):117-25
2. Chida, M; Jpn J Cancer Res: 1999 Sep;90(9):899-902
3. Kirchherr, H; J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci: 2006 843:100-113.

VERFASSER:

PROF. DR. MED. WERNER STEIMER

IKlinikum rechts der Isar der TU München
Institut für Klinische Chemie
und Pathobiochemie
Ismaninger Straße 22
81675 München

E-Mail: steimer-public@klinchem.med.tum.de

DGKL-Nachwuchsförderpreis Ivar-Trautschold künftig von Sonic Healthcare gefördert

Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses gehört zu den zentralen Aufgaben der DGKL. Aus diesem Grund vergibt die Fachgesellschaft seit 1991 den Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis, mit dem junge Wissenschaftler für ihre hervorragenden Forschungsleistungen ausgezeichnet werden.

Ab dem kommenden Jahr kooperiert die DGKL nun mit dem Labordiagnostikunternehmen Sonic Healthcare, das die Förderung des Preises übernimmt. Damit ändert sich neben dem Preisgeld, das künftig 7.500 Euro beträgt, auch der Vergabeturnus des Nachwuchsförderpreises. Bislang wurde der Preis, den bereits etliche namhafte Wissenschaftler erhalten haben, alle zwei Jahre im Rahmen des Staudinger Symposiums feierlich verliehen. Ab 2014 wird der Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis nun jährlich ausgeschrieben.

„Das DGKL-Präsidium begrüßt die Kooperation mit Sonic Healthcare sehr“, betont DGKL-Präsident Professor Dr. Joachim Thiery. „Durch diese Zusammenarbeit haben wir die Möglichkeit, jungen Wissenschaftlern jährlich einen Preis für ihre Forschung zu überreichen, der zu den renommiertesten Nachwuchspreisen zählt.“

Für Sonic Healthcare ist die Förderung des DGKL-Nachwuchspreises ein Schritt in die richtige Richtung: „Der wissenschaftliche Nachwuchs ist das Fundament der Klinischen

Chemie und der Laboratoriumsmedizin. Die Besten des Faches zu fördern, sehen wir als wichtige Aufgabe für die weitere wissenschaftliche Zukunft der Labormedizin“, sagt Evangelos Kotsopoulos, Geschäftsführer von Sonic Healthcare in Deutschland.

Trotz der jährlichen Verleihung soll die Bedeutung des Staudinger Symposiums als zentrale Veranstaltung der DGKL für den wissenschaftlichen Nachwuchs der Klinischen Chemie und der Laboratoriumsmedizin nicht verändert werden. Weiterhin werden dort junge Nachwuchswissenschaftler in Gegenwart der führenden Fachvertreter an den Universitäten ihre Forschungsarbeiten präsentieren. Die Preisverleihung des Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreises erfolgt künftig im Rahmen der feierlichen Eröffnungsveranstaltung der Jahrestagung der DGKL, die wissenschaftlichen Vorträge über die mit dem Ivar-Trautschold-Preis ausgezeichneten Forschungsleistungen werden dann im Rahmen des Staudinger Symposiums gehalten.

Im kommenden Jahr findet das Staudinger Symposium vom 25. bis 27. Mai in Kloster Banz statt. Die Bewerbungsfrist für den Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis endet am 31. Januar 2014 (Siehe Ausschreibung Seite 209).

DGKL Geschäftsstelle



Ausschreibung für den Ivar-Trautschold-Nachwuchs-Förderpreis für Klinische Chemie und Pathobiochemie 2014

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

IVAR-TRAUTSCHOLD-NACHWUCHS-FÖRDERPREIS

aus.

Der Preis ist mit **7.500 EUR** dotiert und wird von der Firma Sonic Healthcare gefördert. Eine Teilung ist nicht möglich. Es können sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bis zur Vollendung des 36. Lebensjahres bewerben. Einzureichen sind publizierte bzw. zur Publikation angenommene wissenschaftliche Arbeiten, die zum Zeitpunkt der Bewerbung nicht älter als zwei Jahre sein dürfen.

Die Arbeiten sind zusammen mit einer Kurzdarstellung des beruflichen Werdeganges bis zum **31. Januar 2014** an die Geschäftsstelle der DGKL einzureichen:

Geschäftsstelle der DGKL

Friesdorfer Str. 153

53175 Bonn

Der Preis wird anlässlich des „**Staudinger Symposiums**“ vom **25. bis 27. Mai 2014 in Kloster Banz** verliehen. Zur Teilnahme an diesem Symposium ergehen über die Gesellschaft gesonderte Einladungen.

NEUE MITGLIEDER:

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

HERR DR. BORROS ARNETH,
Universitätsklinikum Dresden

HERR DR. STEFAN KOPF
Labor Schottdorf MVZ GmbH, Augsburg

HERR LL.M.SEBASTIAN SZKOPEK
Institut für Mikrobiologie, Immunologie und
Kranken-Haushygiene, Braunschweig

HERR DR. VESKO ARANDJELOVIC
synlab MVZ Augsburg GmbH, Augsburg

HERR PD DR. MED. HABIL.
BENIAM GHEBREMEDHIN, Klinikum Wuppertal

FRAU DR. ANGELA BIELING
ZLM-Zentrum für Labormedizin und Mikro-
biologie GmbH, Essen

HERR DR. PETER BRUNO THORAUSCH
Gemeinschaftslabor Cottbus, MVZ GbR

HERR DR. MARTIN CHRISTMANN
Medizinische Hochschule Hannover

HERR CHRISTIAN KRICKHAHN
Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern

HERR DR. RAIK RÖNICKE
Universitätsklinikum A.ö.R., Magdeburg

FRAU DR. ELKE HEINRICH-BOEHLKE
Carl Thiem Klinikum Cottbus gGmbH

VERSCHOLLENE MITGLIEDER:

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

FRAU DR. KERSTEN FISCHER, Halle

FRAU DR. HILKEA KRESTEL
Aschau i. Chiemgau

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

HERR DR. WOLFGANG WITHOLD, Lemförde

HERR DR. NORBERT MUSIOL, Bochum

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

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

HERR DR. JOSEF ECKER
Universitätsklinikum Regensburg

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

Liste der Klinischen Chemiker wieder vollständig

Die im Mitgliederverzeichnis der DGKL abgedruckte Liste der Klinischen Chemiker war in diesem Jahr auf Grund eines technischen Fehlers leider nicht vollständig: Selbstverständlich verfügen HERR PROF. DR. BEREND ISERMANN, HERR DR. DR. BERND-ERICH BRAUN, HERR DR. CARSTEN GNEWUCH sowie HERR DR. ANDREAS PÖGE über die Zusatzqualifikation des Klinischen Chemikers, obwohl ihre Namen in der oben genannten Liste nicht abgedruckt waren. Wir bitten dieses Versehen zu entschuldigen.

Auf der Homepage der DGKL im Mitgliederbereich befindet sich allerdings eine aktuelle Liste, in der natürlich sämtliche Klinischen Chemiker in Deutschland aufgeführt sind.

DGKL Geschäftsstelle Bonn

SLK-Kliniken

sozial | leistungsstark | kommunal

Mit unseren Kliniken in **Heilbronn, Bad Friedrichshall, Möckmühl** und **Brackenheim** reicht unsere medizinische Bandbreite von der soliden Grundversorgung bis hin zur Spitzenmedizin. Mit über 1500 Betten und rund 3900 Mitarbeitern ist die SLK-Kliniken Heilbronn GmbH einer der größten und leistungsfähigsten kommunalen Klinikverbände in Deutschland.



Für das **Institut für Laboratoriumsmedizin am Standort Heilbronn** wird ab sofort ein/e

Weiterbildungsassistent (m/w) Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin

gesucht.

Das Institut mit angeschlossener Blutbank, die unter eigener Oberärztlicher Leitung steht, versorgt die Krankenhäuser der SLK-Kliniken als Zentrallabor mit ca. 2,5 Millionen Laborleistungen pro Jahr aus dem gesamten Gebiet der Laboratoriums- und Transfusionsmedizin.

Unsere Erwartungen:

- Sie streben eine Weiterbildung in der Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin an
- Sie beteiligen sich an den Rufbereitschaftsdiensten des Labors

Wir bieten:

- Fachlich vielseitiges Aufgabengebiet
- Volle Weiterbildung in der Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin
- Leistungsgerechte Vergütung nach TV-Ärzte/VKA
- Poolbeteiligung
- Wohnmöglichkeiten
- Kooperation mit Kinderbetreuungseinrichtungen

Sie sind interessiert oder möchten nähere Einzelheiten erfahren?

Dann richten Sie Ihre Bewerbung an:

SLK-Kliniken Heilbronn GmbH
Geschäftsbereich Personal
Frau Groß
Am Gesundbrunnen 20 – 26
74078 Heilbronn

Für telefonische Auskünfte steht Ihnen **Herr PD Dr. Dr. Andreas Pickert** unter Tel. 07131 49-2150 gerne zur Verfügung.

www.slk-kliniken.de



Oberärztin/Oberarzt für Laboratoriumsmedizin in Vollzeit

Die **Sozialstiftung Bamberg** verknüpft mit einem Klinikum an drei Standorten mit 1.013 Betten (Schwerpunkt Krankenhaus), Medizinischen Versorgungszentren, Einrichtungen der Altenpflege und der ambulanten Therapie die akute Gesundheitsversorgung, Prävention und Rehabilitation sowie Wohnen und Leben im Alter sinnvoll miteinander. Jährlich werden zurzeit 43.000 stationäre Patienten und 120.000 ambulante/teilstationäre Patienten behandelt. Das Klinikum ist Akademisches Lehrkrankenhaus der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

Wir wünschen uns eine/n aufgeschlossene/n, leistungsbereite/n Kollegin/en, die/der sich mit Elan und Freude in unser sehr kooperatives Team einbringt. Besondere Erfahrungen in einem Teilgebiet (z.B. Mikrobiologie, Hämatologie, Hämostaseologie o.a.) wären von Vorteil. Die Beratung unserer Einsender, auch im Rahmen klinischer Visiten, ist wesentlicher Teil der Aufgabe. Aufgrund unserer Struktur mit zusätzlicher Versorgung externer Einsender und Kliniken bei Schwerpunkt im stationären Bereich sowie ambulanter Zulassung bestehen interessante Gestaltungs- und Entwicklungsmöglichkeiten einschließlich der verantwortlichen Leitung eines eigenen Bereiches.

Das Institut für Labormedizin und Klinikhygiene versorgt die Kliniken der Sozialstiftung Bamberg 24 Stunden täglich mit Laborleistungen und Blutprodukten und gliedert sich in 4 Abteilungen:

- Immunhämatologie mit Blutdepot
- Klinische Chemie mit Immunologie, Hämatologie und Hämostaseologie
- Mikrobiologie und Infektiologie
- Klinikhygiene

Pro Jahr werden, unterstützt von moderner Infrastruktur, knapp 3 Millionen Untersuchungen aus verschiedenen Körperflüssigkeiten (z.B. Blut, Urin, Liquor), Abstrichen, Punktionen, Lavagen, Biopsien und anderen Materialien durchgeführt. Zum Leistungsspektrum zählen u.a. Durchflußzytometrie, Tuberkulosedagnostik und Molekularbiologie. Zusätzlich trägt das Labor die Verantwortlichkeit für die patientennahe Sofortdiagnostik (POCT) in der Sozialstiftung Bamberg. Neben der zeitnahen Analytik leistet das Institut fachliche Unterstützung bei medizinischen und diagnostischen Fragestellungen. Besonderer Wert wird auf die Beratung in den Bereichen Transfusionsmedizin, Infektiologie und Klinikhygiene gelegt.

Das Labor beschäftigt derzeit 40 Mitarbeiter und ist nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert. Eine volle Weiterbildungsbefugnis (48 Monate) für das Fach Laboratoriumsmedizin liegt vor.

Für weitere Informationen steht Ihnen Herr Chefarzt Dr. Bernhard Steinbrückner (Tel. 0951 /503-13100) gerne zur Verfügung. Ihre schriftliche Bewerbung mit aussagekräftigen Unterlagen schicken Sie bitte an:

Sozialstiftung Bamberg
Personalabteilung
Buger Straße 80
96049 Bamberg
E-Mail: personal@sozialstiftung-bamberg.de
www.sozialstiftung-bamberg.de

