

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

PRÄSIDIUM

Präsident	Univ.-Prof. Dr. med. Michael Neumaier, Mannheim
Vizepräsident	Prof. Dr. Berend Isermann, Magdeburg
Schriftführer	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus P. Kohse, Oldenburg
Schatzmeister	Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Dresden
Weiteres Präsidiumsmitglied	Dr. Uta Czeplarek, Leipzig
Weiteres Präsidiumsmitglied	Dr. Matthias Orth, Stuttgart

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 Oeynhausen

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. Cornelius Knabbe, Bad Oeynhausen

MITTEILUNGEN

Schriftleitung

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

AUS DEM PRÄSIDIUM

Ein Kongress für das Labor 1
 Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier, Mannheim

Kooperation Bundeswehr 4
 Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier, Mannheim; Silke Wiesemann, Bonn

AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

Teilnehmer der DGKL Nachwuchsakademie gehen ins Kloster 6

Kostenlose Tagestickets für die Analytica 2014 8

Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen ist neuer Leiter des Repetitoriums „Klinische Chemie“ 9

AUS DEM REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Erweiterung des Ringversuchsprogramms 11

Laboratoriumsmedizin in Katar - ein Aufbruch in die molekulare Diagnostik 13

AUS DER GESELLSCHAFT

Sichere Antikoagulanzen: Faktor XII Inhibitoren - 15
 Thromboseschutz ohne Blutungsneigung
 Prof. Dr. Dr. Thomas Renné, Hamburg

Forschungsbericht
 Einfluss endokrin aktiver Nahrungsmittelkontaminanten auf die 18
 Entstehung von Fettzellen
 Ronald Biemann, Halle

Forschungsbericht
 Identifizierung tumorassoziierter Glykane von Serumglykoproteinen als 25
 potentielle Marker für die Laboratoriumsmedizinische Diagnostik
 gynäkologischer Tumore
 Dr. Véronique Blanchard, Berlin

Die Bedeutung Darwins für die Klinisch-Chemische Tumordiagnostik 29
 Univ.-Prof. Dr. Christoph Wagener

Dr. Grote-Koska neues Mitglied im Committee on Reference 38
 Systems of Enzymes der IFCC Scientific Division
 Dr. Denis Grote-Koska, Hannover

AUS DEM MITGLIEDERKREIS

BIPM-JCTLM-Treffen 2013 39
 Dr. Denis Grote-Koska, Hannover

VERANSTALTUNGEN

1. Mitteldeutsche Labordiagnostik Konferenz 42
 08. bis 10. Mai 2014, Leipzig

13. Jahrestagung Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL 43
 15. bis 16. Mai 2014, Tutzingen

IFCC WorldLab Istanbul 2014, 22. bis 26. Juni 2014 44

12. Anwendertreffen LC-MS/MS in der Labormedizin 45
 27. bis 28. November 2014, Kloster Banz

Veranstaltungskalender 46

PREISE

Ausschreibung Gábor-Szász-Preis 2014 47

Der Namensgeber eines bedeutenden Preises: Gábor Szász 48

PERSONALIA

Die DGKL trauert um Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Max Georg Bachem 50

Neue Mitglieder, Verstorbene Mitglieder, Verschollene Mitglieder 51

Impressum

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

HERAUSGEBER	Univ.-Prof. Dr. med. Michael Neumaier, Universitätsmedizin Mannheim, Institut für Klinische Chemie, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Tel.: +49 (0621) 3832222, e-Mail: Praesident@dgkl.de
SCHRIFTFLEITUNG	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
REDAKTION LAYOUT & ANZEIGENVERWALTUNG	Silke Wiesemann und Vanessa Dietrich 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

Ein Kongress für das Labor

Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier



Bereits auf der letzten Jahrestagung der DGKL in Dresden hat es sich wie ein Lauffeuer herumgesprochen: Die 11. Jahrestagung der DGKL in Mannheim geht mit einem neuen Konzept an den Start. Gemeinsam mit dem Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland (DVTA) ist die DGKL in diesem Jahr (2014) für die Organisation und Durchführung des „**Deutschen Kongresses der Laboratoriumsmedizin**“ verantwortlich. Unter dieser neu gegründeten Dachmarke finden sich zum einen die 11. Jahrestagung der DGKL sowie die Fachtagung des DVTA wieder. Gleichzeitig nehmen der Berufsverband der Deutschen Laborärzte (BDL) und die Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik (BNLD) aktiv mit Symposien an dem Kongress teil. Und nach alter Tradition haben auch die Fachgesellschaften aus Österreich (ÖGLMKC) und der Schweiz (SGKC) ihre Beteiligung an dem umfangreichen wissenschaftlichen Programm zugesagt.

Veranstaltungsort des Kongresses, der vom 24. bis 27. September 2014 stattfindet, ist – wie in allen geradzahligen Jahren – das Congress Center Rosengarten in Mannheim.

Dort wollen wir alle im Labor Tätigen zu einem gemeinsamen Kongress zusammenbringen, der ein Dach für die spezifischen Aspekte der technischen als auch für die medizinischen Berufsgruppen in der Labormedizin bieten soll und dabei gleichzeitig die aktuellsten Entwicklungen des Faches mit hohem wissenschaftlichem Anspruch darstellt. Diese neue Kongressstruktur ermöglicht dabei auf den verschiedenen Ebenen einen noch intensiveren interdisziplinären Austausch als ein umfangreiches Forum zur Knüpfung und Intensivierung neuer bzw. bestehender Kontakte zwischen den Berufsgruppen.

Dem Organisationskomitee gehören neben dem Kongresspräsidenten auch Christiane Maschek und Professor Marco Kachler, beide im DVTA Vorstand für die Aus-, Fort- und Weiterbildung zuständig, sowie die beiden Kongresssekretäre Professor Peter Findeisen und Dr. Sven Schneider aus Mannheim sowie Professor Michael Schmidt und Silke Wiesemann seitens der DGKL Geschäftsstelle an.

Für den ersten Deutschen Kongress der Laboratoriumsmedizin haben wir das Motto „Moderne Labormedizin in der sich wandelnden Gesellschaft“ gewählt. Das Programm wird sich dem Thema aus mehreren Blickwinkeln widmen und dabei die Bedeutung des klinisch-diagnostischen Labors als analytischen und medizinischen Partner für die klinische Diagnostik, die Therapiestratifizierung und -überwachung sowie letztlich die Prognoseabschätzung im Auge haben.

In den wissenschaftlichen Veranstaltungssträngen soll das bekannte hohe wissenschaftliche Niveau der DGKL-Jahrestagungen mit Fortbildungsorientierten Aspekten

einer medizinisch-diagnostischen Routine sowie auch weiterführender innovativer Diagnostik kombiniert werden. Hierzu werden Themenstränge zeitlich möglichst so getaktet, dass den Teilnehmern die Verfolgung in den jeweilig entsprechenden wissenschaftlichen, medizinisch-diagnostischen sowie analytischen Sessions möglichst ohne Terminkonflikte ermöglicht wird. Wir glauben, dass unsere Kongressteilnehmer das Tagungsprogramm so am effektivsten werden nutzen können.

Dem Kernprogramm beigeordnet sind eine Reihe von Fortbildungsveranstaltungen, eine große Industrieausstellung, die zusammen



mit anwendungsbezogenen Industriesymposien einen intensiven Austausch ermöglicht. Für den praktischen Fortbildungsbereich werden Kurse zu speziellen Themen der laboratoriumsmedizinischen Diagnostik vorgehalten werden.

Weitere Informationen zum Programm, zur Online-Registrierung, zur Abstract-Deadline und zur Anreise finden Sie auf der Homepage unter www.laboratoriumsmedizin2014.de. Wer nach alter Tradition www.dgkl2014.de bei der Suche im Internet eingibt, wird ebenfalls auf die Kongresshomepage weitergeleitet.

Auch interessierte Besucher aus anderen diagnostischen Fächern werden derzeit über Terminhinweise und Web-Links auf den Webseiten ihrer Fachgesellschaften auf den DKLM 2014 aufmerksam gemacht. Vielleicht bemerken Sie in Ihrer Post aus der DGKL und dem RfB in den nächsten Monaten auch den Briefaufkleber, der das Logo des „Deutschen Kongresses der Laboratoriumsmedizin“ als Marke wiedererkennbar machen soll.

Schließlich steht - nach der ausgesprochen positiven Resonanz auf den Reiseführer „3 Tage Dresden“, den alle angemeldeten Teilnehmer im vergangenen Jahr vorab von der Geschäftsstelle erhalten haben - das entsprechende Projekt auch für Mannheim an. So können sich auch in diesem Jahr die Teilnehmer kurz vor der Tagung schon zu Hause über den Reiseführer auf den Kongressstandort einstimmen.



VERFASSER:

Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier,
Mannheim

DGKL Präsident

Laboratoriumsmedizin im Einsatz der Bundeswehr

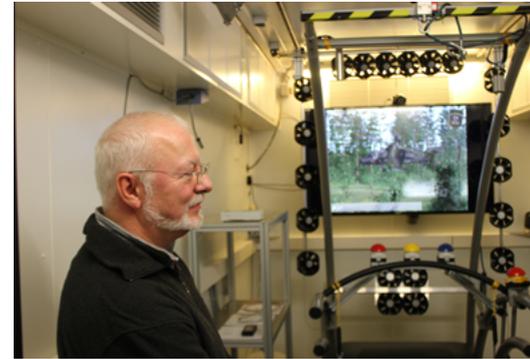
Welche Bedeutung die Klinische Chemie und die Laboratoriumsmedizin innerhalb der medizinischen Arbeit der Bundeswehr einnehmen, davon konnte sich DGKL-Präsident, Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier bei einem Besuch des Zentralinstituts des Sanitätsdienstes der Bundeswehr in Koblenz überzeugen. Das Institut stellte sich mit seinem jetzigen Leistungsspektrum und den neuen Aufgaben nach der Weiterentwicklung zum Institut für Präventivmedizin der Bundeswehr ab dem kommenden Jahr vor. Es ist mit etwa 270 Mitarbeitern das größte von drei Zentralen Instituten des Sanitätsdienstes der Bundeswehr.

Ziel des Besuchs war es, die Laboratoriumsmedizin der Bundeswehr kennenzulernen, mögliche akademische Kooperationsprojekte zu erörtern und gleichzeitig die besonderen Belange und Rahmenbedingungen sanitätsdienstlicher Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie in den Einsatzgebieten der Bundeswehr wie zum Beispiel Afghanistan, Mali oder auf Schiffen vor der Küste

Libyens darzustellen. An dieser Stelle wurde vor allem auf die Bedeutung, aber auch auf die Schwierigkeiten im Bereich der Präanalytik im Einsatz hingewiesen. Besonders anschaulich wurde dies bei der Besichtigung eines Laborcontainers präsentiert, der tagsdrauf nach Mali verschifft wurde, und in dem die DGKL-Besucher einen Einblick in die Einsatzbedingungen „zum Anfassen“ ermöglichte. Es war interessant, die Bedingungen zu sehen, unter welchen labormedizinische Diagnostik im Feld durchgeführt wird. Beeindruckend war die Logistik der medizinischen Arbeit, die unter Verwendung robuster Methoden und standardisierter Vorgehensweisen unter schwierigen Bedingungen funktionieren muss.

Hierzu stellte der Leiter des Zentralinstituts, Oberstarzt Dr. Thomas Harbaum, die Einsatzmöglichkeiten der Telemedizin im Rahmen einer Liveschaltung zu einer Soldatin in den Kosovo vor. In diesem Zusammenhang wurden die notwendigen Qualifikationsstufen der Sanitätsoffiziere und des Assistenz-

DGKL Präsident Univ.-Prof. Michael Neumaier zu Gast beim Zentralinstitut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr in Koblenz



Mit der Leistungsphysiologie beschäftigt sich die Laborabteilung V im Zentralinstitut in Koblenz

personals verdeutlicht. Ebenso stand auch das Ausbildungscurriculum eines künftigen „Leiters Einsatzlabor“ innerhalb der Bundeswehr zur Diskussion. Unter dem Eindruck der neuen Weiterbildungsordnung waren insbesondere Dr. Harbaum und Dr. Müller sehr an der Frage interessiert, wie sich Ausbildungscurricula eines „Leiters Einsatzlabor“ in der ärztlichen Weiterbildung darstellen und realisieren lassen. Klar wurde, dass die Fachgesellschaft hier eine Aufgabe sehen kann, mit Rat und Hilfe die Kolleginnen und Kollegen zu unterstützen.

Einen besonderen Einblick erhielt Professor Neumaier noch in die Laborabteilung V des Zentralen Instituts des Sanitätsdienstes unter der Leitung von Oberstarzt Prof. Dr. Dr. Dieter Leyk, die sich mit der wehrmedizinischen Ergonomie und der Leistungsphysiologie beschäftigt. Auch hier beeindruckte die „militärische Stringenz“, mit der leistungsphysiologische Forschungsprojekte in einem Team von Wissenschaftlern aus

unterschiedlichen Blickwinkeln bearbeitet werden. Hierzu gehören nicht nur psychologische Stresstests im Format eines Computerspiels, jedoch mit komplexen Aufgaben gespickt. Dabei werden Entscheidungs- und Aufmerksamkeitsverhalten unter erschwerten Bedingungen getestet und analysiert.

Auch körperliche Leistungsfähigkeit wird in einer beeindruckenden Klimakammer getestet, wo tropische Luftfeuchtigkeit/Hitze und Wind ebenso wie klirrende Kälteverhältnisse hergestellt werden können. Nicht nur die körperliche Fitness, sondern auch die gleichzeitig noch verbleibende mentale Reaktions- und Entscheidungsfähigkeit werden hierbei systematisch analysiert. Ziel all dieser ausgefeilten Simulationen ist auch die Maximierung der Sicherheit der Soldaten im Einsatz sowie die Optimierung von Material, Ausrüstung und Bekleidung wie auch die Auswahl und Vorbereitung auf belastende und anspruchsvolle Aufgaben im Einsatz.

Für die zweite Jahreshälfte 2014 ist ein weiterer Austausch zwischen Professor Neumaier und Dr. Harbaum geplant, um die Kooperation zwischen Bundeswehr und Fachgesellschaft auszubauen und die Idee gemeinsamer Forschungsprojekte zu vertiefen.

VERFASSER:

Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier,
DGKL Präsident, Mannheim

Silke Wiesemann
DGKL Öffentlichkeitsarbeit, Bonn

Teilnehmer der DGKL Nachwuchsakademie gehen ins Kloster

Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses ist eine bedeutende Aufgabe innerhalb unserer Fachgesellschaft. Direkt im Anschluss an die Jahrestagung im vergangenen Jahr in Dresden erfolgte erstmals eine Ausschreibung für junge Ärztinnen und Ärzte und Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftler für eine DGKL Nachwuchsakademie. Voraussetzung für die Teilnahme war eine wissenschaftliche Arbeit im Bereich der molekularen Systemdiagnostik und mindestens eine wissenschaftliche Publikation. Ferner durfte die eigene Dissertation maximal 6 Jahre zurückliegen. Grundlage für diese Voraussetzungen waren die von der DFG festgelegten Bewerbungskriterien für eine DFG Nachwuchsakademie.

Basierend auf dieser Ausschreibung hatten Ende des vergangenen Jahres 32 Kandidatinnen und Kandidaten aus ganz Deutschland ihre Projektunterlagen eingereicht (Abbildung 1). Unter der wissenschaftlichen Leitung des Nachwuchsakademie-Koordinators Prof. Dr. Christoph Wagener erfolgte dann durch einen Wissenschaftlichen Beirat der DGKL (Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier, Univ.-Prof. Karl Lackner, Univ.-Prof. Dr. Ulrich Walter, Univ.-Prof. Daniel Teupser, Univ.-Prof. Berendt Isermann, Univ.-Prof. Joachim Thierry) ein „geblindetes“ Reviewverfahren. Dabei

wurden alle Anträge bezüglich der Darstellung des Wissenschaftsstandes, der Originalität und Innovation des Forschungsthemas, der Einordnung zum gestellten Grundthema, der angewandten Methodik, der bisherigen Publikationsleistung des Kandidaten, des Arbeitsplans und der Einhaltung der regulatorischen Vorgaben auf einer Skala von 0-4 bewertet.

In der sich anschließenden Fachbeiratung wurde neben dem sich ergebenden Punktwert jede einzelne Bewerbung in Bezug auf eine zukünftige DFG Bewerbung beurteilt. Drei hervorragende Anträge entsprachen leider nicht den formalen Voraussetzungen, so dass die Teilnehmer nicht zur DGKL Nachwuchsakademie eingeladen werden konnten. Von den verbliebenen 29 Bewerbungen wurden die 16 besten zu einem Nachwuchswochenende eingeladen, das Ende Februar im Kloster Banz stattgefunden hat. Dort hatten die eingeladenen Bewerber die Möglichkeit ihr Projekt in freien Vorträgen zu präsentieren und sich anschließend der Diskussion gegenüber den anderen Bewerbern, aber auch gegenüber Ordinatoren des Fachbeirates zu stellen. Ferner bestand während des Wochenendes die Zeit mit einem ausgewiesenen Ordinarius unserer Fachgesellschaft in einem Mentoring-Programm den

Antrag intensiv zu besprechen und zu optimieren. Im Anschluss an das Akademiewochenende werden dann bis zu 10 Kandidaten von der DGKL in ihrem Projekt gefördert.

In dem sich nun anschließenden Schritt wird Prof. Christoph Wagener einen Antrag auf eine Nachwuchsakademie für das Fach Klinische Chemie bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) stellen. Alle Kandidaten, die in diesem Jahr den Probelauf bei der DGKL Nachwuchsakademie absolvierten, haben dann wieder eine neue Chance, um sich bei der DFG Nachwuchsakademie zu bewerben.

Die DGKL geht mit der Etablierung der Strukturen für eine Nachwuchsakademie neue Wege, die unsere Fachgesellschaft von anderen diagnostischen Gesellschaften unterscheidet und damit in einer Vorreiterrolle positioniert. Hiermit versucht die DGKL schon heute, einen wichtigen zukunftsorientierten Baustein für die wissenschaftliche Ausrichtung und Sicherung des Faches zu legen.

VERFASSER:

Prof. Dr. Michael Schmidt
Stiftungsvorstand, Bonn



Abbildung 1: Teilnehmer der DGKL Nachwuchsakademie

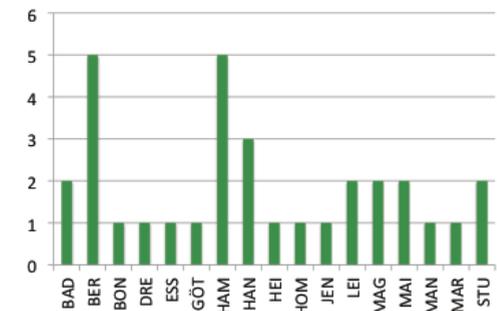


Abbildung 2: Anzahl der Teilnehmer an der DGKL Nachwuchsakademie pro Institut

Kostenlose Tagestickets für die Analytica 2014

Auch in diesem Jahr stellt die DGKL ihren Mitgliedern wieder kostenfreie Tagestickets für die analytica, der internationalen Leitmesse für moderne Labortechnik, Analytik und zukunftsweisende Biotechnologie, zur Verfügung.

Die analytica findet vom 1. bis 4. April 2014 auf dem Gelände der Messe München statt.

Die DGKL, die zusammen mit der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) auch das Programm der damit verbundenen Analytica Conference zusammengestellt hat, informiert an ihrem Messestand 405 in der Halle B2 über aktuelle Entwicklungen in der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin sowie über das derzeit stattfindende Projekt der DGKL Nachwuchsakademie, mit der wissenschaftlicher Nachwuchs gezielt gefördert wird, um langfristig eigene Forschungsprojekte von der DFG erhalten zu können.

Wer Interesse an den kostenfreien Tagestickets hat, schickt bitte bis zum 24. März eine Mail mit vollständiger Kontaktadresse und DGKL-Mitgliedsnummer unter dem Stichwort „analytica 2014“ an die Mailadresse: info@dgkl.de. Die Voucher werden dann



umgehend an die interessierten Besucher versandt.

Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass je Mitglied nur eine kostenlose Karte vergeben werden kann. Wir möchten zudem darauf hinweisen, dass das Ticket nicht zur Nutzung der öffentlichen Verkehrsmittel zum und vom Messegelände berechtigt.

Das Programm der DGKL-Symposien auf der analytica-Conference finden Sie unter www.dgkl.de.

Professor Dr. Ralf Lichtinghagen ist neuer Leiter des Repetitoriums „Klinische Chemie“

Es war schon ein besonders emotionaler Moment als Professor Dr. Eberhard Gurr nach 15 Jahren die Leitung des Repetitoriums „Klinische Chemie“ an Professor Dr. Ralf Lichtinghagen aus Hannover übergab. Im Rahmen des letzten Repetitoriums, das in Bremen stattfand und von Professor Gurr und Professor Lichtinghagen gemeinsam geleitet wurde, überreichte Ralf Lichtinghagen einen großen Blumenstrauß als Dankeschön für das große Engagement, mit dem Eberhard Gurr diesen qualitativ hochwertigen und intensiven Weiterbildungskurs lange Zeit geleitet hat.

Ab diesem Jahr wird das Repetitorium „Klinische Chemie“ nun in Hannover stattfinden, damit Professor Lichtinghagen als Organisator und Wissenschaftlicher Leiter jederzeit als Ansprechpartner vor Ort sein kann. Der Termin für dieses Jahr ist vom 24. bis 29. November 2014. Da die maximale Teilnehmerzahl von 20 Personen immer schnell erreicht ist, lohnt sich eine frühzeitige Anmeldung in der Geschäftsstelle.



Prof. Gurr (l.) und Prof. Lichtinghagen

Das Anmeldeformular für das Repetitorium wie auch für den Leukozytendifferenzierungskurs kann auf der DGKL-Homepage (www.dgkl.de) unter Fort- und Weiterbildung, Klinischer Chemiker, Termine & Veranstaltungen heruntergeladen werden.



Leukozytendifferenzierungskurs 2014

Termin:	23.11.2014, 14:00 Uhr – 24.11.2014, 15:30 Uhr
Ort:	Medizinische Hochschule Hannover Kursraum Klinische Chemie Carl Neuberg Str. 1, 30625 Hannover
Organisation:	Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen, Hannover
Leitung:	Prof. Dr. Schuff-Werner, Augsburg
Inhalt:	Theoretische Einführung in die Hämatologie und praktische Übungen zur mikroskopischen Blutzeldifferenzierung.
Unkostenbeitrag:	200,- € für Mitglieder der DGKL in der Weiterbildung bzw. 250,- € für Fachärzte und Nichtmitglieder. Im Unkostenbeitrag sind die Kosten für Übernachtung (EZ) und Verpflegung eingeschlossen (ohne ÜN: 150,- € bzw. € 200,- € für Fachärzte/Nichtmitglieder).
Zertifizierung:	Ärzttekammer Niedersachsen (vorauss. 11 Punkte (Kategorie C))

Repetitorium Klinische Chemie 2014

Termin:	24.11.2014, 13:30 Uhr – 29.11.2014, 13:00 Uhr
Ort:	Mercure Hotel Hannover-Mitte Postkamp 10, 30159 Hannover
Organisation:	Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen, Hannover
Leitung:	Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen, Hannover
Inhalt:	Die im Gegenstandskatalog zur Weiterbildung zum Klinischen Chemiker genannten Teilgebiete des Faches.
Unkostenbeitrag:	700,- € für Mitglieder der DGKL in der Weiterbildung zum Klinischen Chemiker/Facharzt bzw. 1000,- € für Fachärzte und Nichtmitglieder der DGKL. Die Kosten für Übernachtung, Verpflegung sowie die Tagungsunterlagen sind im Unkostenbeitrag enthalten. (ohne ÜN: € 350,- für DGKL-Mitglieder in der Weiterbildung, € 650,- für Fachärzte/Nichtmitglieder).
Zertifizierung:	Ärzttekammer Niedersachsen (ca. 50 Punkte (Kategorie H))

Anmeldung für beide Veranstaltungen:
Die maximale Teilnehmerzahl für jede Veranstaltung beträgt 20. Es entscheidet die Reihenfolge der Anmeldung.

Anmeldungen bitte an:
Frau Katja Steinbach
Geschäftsstelle der DGKL
Friesdorfer Str. 153
D-53175 Bonn
Tel.: 0228-926 895 17
Fax.: 0228-926 895 27
E-Mail: sekretariat@dgkl.de

Neues aus dem Referenzinstitut für Bioanalytik: Erweiterung des Ringversuchsprogramms



Die externe Qualitätskontrolle wird in der RiliBäk in den Teilen B1 bis B5 beschrieben. Das Referenzinstitut für Bioanalytik ist gegenwärtig dabei, sein Ringversuchsportfolio an alle in der RiliBäk aufgeführten Analyten anzupassen und somit das Ringversuchsprogramm deutlich zu erweitern.

Einen Anfang werden dabei qualitative Ringversuche aus dem Teil B2 machen. Im Mai erfolgen hierzu die ersten Pilotringversuche. Schon jetzt gibt es gerade in Bezug auf Ringversuche für Borrelia-Antikörper, Lues-Antikörper oder auch Röteln-Antikörper eine große Nachfrage. Nähere Informationen hierzu stehen auf der Homepage des RfB (www.dgkl-rfb.de) unter dem Button RV-Programm/aktuelle RV-Ergänzungen 2014. Dort befindet sich auch für alle neuen Ringversuche, die noch nicht in dem aktuellen Ringversuchsheft ausgewiesen werden, ein entsprechendes Anmeldeformular sowie zusätzliche Informationen. Mit dieser Erweiterung entwickelt sich das RfB zu einem kompetenten „Vollsortimenter“, bei dem für alle Analyte der RiliBäk Ringversuche ab April 2015 angeboten werden.

Ferner wird in diesem Jahr der Ringversuch „Urinsediment“ neu konzipiert. In diesem neuen Ringversuch werden für die

Urinsedimente praxisnahe Abbildungen als Hell-Dunkelfeld-Präparate dargestellt, die die Auswertung deutlich erleichtern werden.

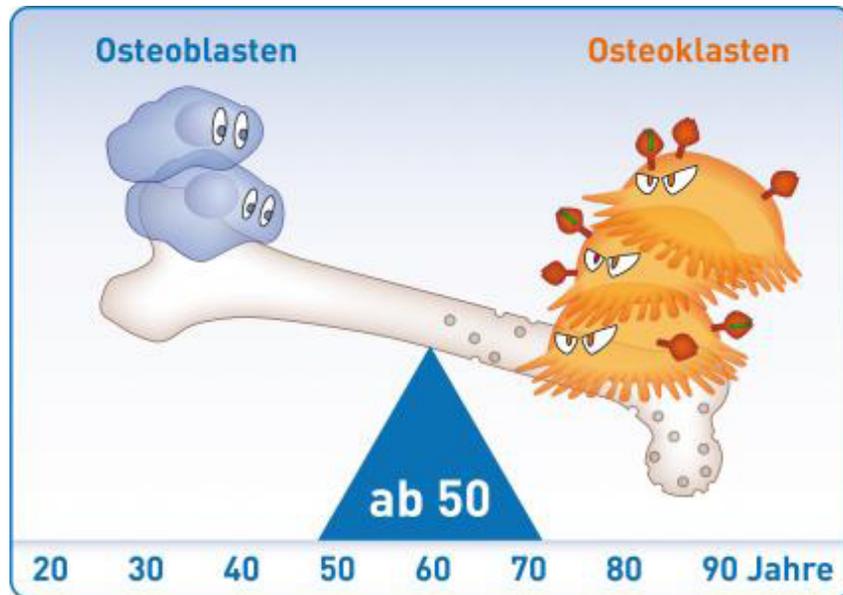
Kurz vor Jahresende 2013 erfolgte der zweite Ringversuch zum Labor MELD-Score, an dem dieses Mal 19 Laboratorien aus Deutschland und der Schweiz teilgenommen haben. In Ergänzung zum ersten Ringversuch, bei dem ausschließlich die Analyten Bilirubin, Kreatinin und INR untersucht wurden, erfolgte im letzten Ringversuch auch die Untersuchung auf Na, Faktor V und Cholinesterase. Die Gerinnungsparameter zeigten bei den klinischen Patientenproben eine große Messunsicherheit und nahmen somit auch einen großen Einfluss auf den sich daraus errechneten Lab-MELD-Score. Dabei ergaben sich Unterschiede zwischen einem Score Wert von 23 bis zu 40 mit identischem Untersuchungsmaterial in verschiedenen Laboratorien. Dies zeigt deutlich, dass eine grundsätzliche wissenschaftliche Diskussion um die Bedeutung des Lab-MELD-Scores bei der Allokation der Leberorgane sinnvoll ist. Zu diesem Thema wird die DGKL in diesem Frühjahr zu einer Expertenrunde einladen, bei der dann alle bisherigen Ringversuchsergebnisse diskutiert und analysiert werden sollen und mögliche Optionen zur Verbesserung des Allokationsverfahrens besprochen werden.

Neben der geplanten Erweiterung des Ringversuchsprogramms für die in der Rili-Bäk adressierten Analyten wird das RfB auch in der zweiten Jahreshälfte einen Pilotringversuch für den Knochenstoffwechsel entwickeln. Im Ringversuch wird eine Analyse von Osteocalcin, BAP, n-terminale und c-terminale Propeptide untersucht werden. Als Fachberaterin steht für diesen Ringversuch Frau Prof. Dr. Heide Siggelkow (Endokrinologikum Universitätsklinik Göttingen) zur Verfügung.

VERFASSER:

Dr. Rolf Kruse

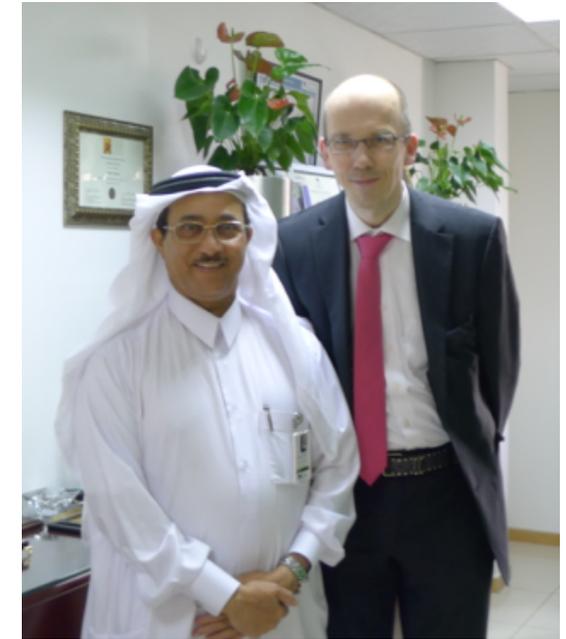
Leiter Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB),
Bonn



Laboratoriumsmedizin in Katar – ein Aufbruch in die molekulare Diagnostik

In den vergangenen 5 Jahren hat sich die Bevölkerung in Katar von ca. 200.000 auf über 2 Millionen Einwohner verzehnfacht. Dabei ist es jedoch im Wesentlichen zu einer Einwanderung von Fachkräften aus Indien, Pakistan und Bangladesch gekommen. Die Anzahl der Kataris wird nach Angaben von Angelika Storz-Chakarji von der Deutschen Botschaft in Doha (Hauptstadt von Katar) gegenwärtig auf ca. 250.000 Einwohner geschätzt. Im Rahmen eines zweitägigen Besuchs einer deutschen Delegation nach Katar, die durch gepa2 von Herrn Lindenau organisiert wurde, konnte Professor Michael Schmidt mit verschiedenen Funktionären, Klinik- und Laborleitern erste Kontakte knüpfen.

Besonders der Typ 2 Diabetes bekommt zunehmend Bedeutung in Katar, da aufgrund des allgemeinen Wohlstandes (das Netto-Kopfeinkommen bei der katarischen Bevölkerung liegt bei ca. 700T €/Jahr) Übergewicht und Bewegungsmangel zu einem starken Anstieg der Erkrankung beigetragen haben. Gefördert wird die Forschung in Katar im Wesentlichen von der Qatar Stiftung, die von der Königsfamilie finanziell gefördert wird. An einem wissenschaftlichen Austausch und unterschiedlichen Kooperationen sind katarische Krankenhäuser und Laboratorien sehr interessiert. In



Zu Gast in Doha: Dr. Abdulla O. Al Hamaq, Direktor der Qatar Diabetes Association, mit Professor Michael Schmidt

vielen Kliniken waren einzelne Mitarbeiter auch zur Facharztausbildung in Deutschland, so dass auch hier schon vielen Beziehungen zwischen beiden Länder bestehen. Gegenwärtig gibt es 36 Krankenhäuser und 21 primäre Gesundheitseinrichtungen, die alle über ein eigenständiges Basislabor verfügen. Als ein Projekt für die kommenden Jahren wird versucht, ein Zentrallabor für die primäre Gesundheitsversorgung zu entwickeln, welches neben der Klinischen Chemie auch die molekulare Diagnostik, die Mikrobiologie, die Virologie, die Hämatologie

und die Immunhämatologie beinhaltet. Hier könnten sich interessante Kooperationen zwischen verschiedenen Instituten für Laboratoriumsmedizin in Deutschland und Katar ergeben, gerade im Bereich der Genomics, Proteomics, Metabolomics, der freien zellulären DNA im Plasma, dem Gebiet der Biobanken und im Bereich von Sequenzierungstechnologien wie dem des Next Generation Sequencing. Neben der Weiterentwicklung der primären Gesundheitsvorsorge legt die Qatar Stiftung, unter der Schirmherrschaft von Moza bint Nasser al Missned, der Frau des Emirs von Katar, ein Hauptaugenmerk auf den Aufbau eines Krankenhauses für Frauenheilkunde und Neonatologie sowie In-Vitro-Fertilisation.

Bis 2015 soll ein Krankenhaus für ca. 400 Patienten mit 400 Ärzten und 4000 Krankenschwestern entstehen, in dem dann auf höchstem medizinischen Standard, so Professor Joachim Dudenhausen Leiter der medizinischen Abteilung und ehemaliger Direktor des Instituts für Gynäkologie an der Charité in Berlin, Geburtshilfe und Neugeborenenheilkunde praktiziert wird. Ein modernes Labor wird in diesem Projekt ebenfalls eingeschlossen.

Auch die externe Qualitätskontrolle hat in den Laboratorien einen großen Stellenwert. Auch hier können sich in Zukunft weitere Optionen zwischen dem Referenzinstitut für Bioanalytik und katarischen Laboratorien ergeben. Weitere Delegationsreisen sind jederzeit über gepa2 möglich und können gerne über die DGKL Geschäftsstelle vermittelt werden.

VERFASSER:

Prof. Dr. Michael Schmidt, Bonn

Stiftungsvorstand RfB

Sichere Antikoagulanzen: Faktor XII Inhibitoren - Thromboseschutz ohne Blutungsneigung

Larsson M, Rayzman V, Nolte MW, Nickel KF, Björkqvist J, Jämsä A, Hardy MP, Fries M, Schmidbauer S, Hedenqvist P, Broomé M, Pragst I, Dickneite G, Wilson MJ, Nash AD, Panousis C, Renné T (2014) A factor XIIa inhibitory antibody provides thromboprotection in extracorporeal circulation without increasing bleeding risk. **Sci Transl Med**, 6, 222ra217.

Das Faktor XII-getriebene Kontaktphasesystem: Im klassischen Kaskaden-/Wasserfall-Modell der Blutgerinnung kann die Fibrinbildung durch zwei unterschiedliche Mechanismen gestartet werden: durch Bestandteile der verletzten Gefäßwand (extrinsischer Weg) oder durch Komponenten des Plasmas (intrinsischer Weg). Der intrinsische Gerinnungsweg wird durch Faktor XII (FXII, Hageman Faktor) mit den Plasmaproteinen Hochmolekulares Kininogen (HK) und Plasmakallikrein (PK) gestartet. Zusammen bilden diese Proteine das proinflammatorische und prokoagulante Kontaktphasesystem (Renne, 2012). Kontakt der FXII Zymogenform mit negativ geladenen Oberflächen induziert eine Konformationsänderung und aktiviert so FXII (FXIIa). FXIIa aktiviert dann PK zu aktivem Kallikrein, das weitere FXII Zymogenmoleküle aktiviert. FXIIa startet die Bildung von Fibrin über die Aktivierung von Faktor XI (FXI) (Maas et al., 2011).

In den letzten Jahren wurden mehrere biologische Substanzen identifiziert, die eine

Kontakt-vermittelte Autoaktivierung von FXII induzieren. Hierzu gehören RNA, Aggregate aus fehlgefalteten Proteinen, Kollagen und Polyphosphat (Maas and Renne, 2012). Die Autoaktivierung von FXII durch das unphysiologische Material Kaolin (ein Silikat) wird diagnostisch eingesetzt, um die „aktivierte partielle Thromboplastinzeit“ (aPTT) zu starten. Trotz der Bedeutung von FXII für die Bildung von Fibrin im Reagenzglas nahm man über Jahrzehnte an, dass FXII keine Funktion beim Menschen habe. Diese Annahme basiert auf der Tatsache, dass Menschen mit vollständiger FXII Defizienz keine erhöhte Blutungsneigung aufweisen (Ratnoff and Colopy, 1955). Wir haben die ersten FXII-defizienten (FXII^{-/-}) Mäuse generiert und in experimentellen Thrombosemodellen phänotypisiert. Überraschenderweise und entgegen dem Lehrbuchdogma einer Gerinnungsbalance ist die Bildung von Thrombosen in arteriellen und venösen Gefäßen bei FXII^{-/-} Mäusen erheblich gestört (Renne et al., 2005). Obwohl die Tiere vor pathologischen

Thrombosen geschützt sind, bluten FXII^{-/-} Mäuse ebenso wie FXII-defiziente Menschen nicht vermehrt. In nachfolgenden Arbeiten konnten wir zeigen, dass FXII^{-/-} Mäuse vor ischämischem Schlaganfall (Kleinschnitz et al., 2006) geschützt sind. Rekonstitution mit humanem FXII hebt den protektiven Effekt wieder vollständig auf. Dies zeigt, dass FXII in Menschen und Mäusen sehr ähnlich wirkt und dass Mausmodelle geeignet sind, FXII-vermittelte Erkrankungen und Therapien zu entschlüsseln.

Die wichtigen Funktionen von FXII bei thromboembolischen Erkrankungen verbunden mit der Tatsache, dass selbst die komplette Defizienz des Proteins beim Menschen mit keiner offenkundigen Erkrankung assoziiert ist, macht FXII zu einem sehr attraktiven „Target“ für eine pharmakologische Intervention. Wir haben den rekombinanten

humanisierten FXII-inhibitorischen Antikörper 3F7 generiert, der die proteolytische Aktivität von FXII potent blockiert. 3F7 blockiert die FXII-getriebene Fibrinbildung im Plasma und schützt in experimentellen Thrombosemodellen bei Mäusen und Kaninchen vor Thrombosen. 3F7 blockiert in einer in der Klinik verwendeten speziellen Herz-Lungenmaschine (Extrakorporale Membran Oxygenierung, ECMO) die Bildung von Thrombosen im Oxygenator (**Abbildung 1**). 3F7 wirkt genauso thromboprotektiv wie Heparin in diesem Bypassystem jedoch erhöht 3F7 die Blutungsneigung in behandelten Tieren nicht (Larsson et al., 2014). Der anti-FXIIa Antikörper 3F7 eröffnet die Option auf eine sichere neue Art der Antikoagulation, die im Gegensatz zu allen aktuell verwendeten Antikoagulationen nicht mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert ist.

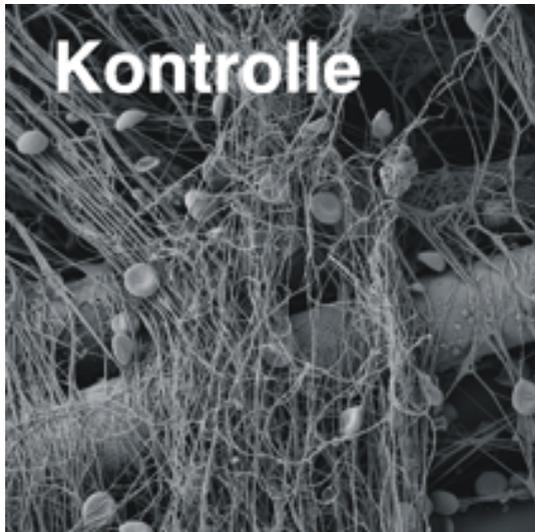


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Darstellung von Thrombosen. Oxygenatoren von Kochsalz (Kontrolle) und anti-FXII 3F7 Antikörper behandelten Kaninchen nach ECMO Therapie,

Zusammenfassend zeigen die Daten aus Tiermodellen, dass der „alte“ FXII „neue“ Funktionen bei thromboembolischen Erkrankungen besitzt. Die Blockade von FXII durch 3F7 ist eine attraktive Strategie zur Antikoagulation, die im Gegensatz zu allen aktuell verwendeten Antikoagulationen (Heparin, Vitamin-K-Antagonisten/Marcumar, Thrombin- und Faktor Xa Inhibitoren, etc.) sicher ist und keine Blutungsneigung induziert.

PUBLIKATIONEN:

- Kleinschnitz, C., Stoll, G., Bendszus, M., Schuh, K., Pauer, H.U., Burfeind, P., Renne, C., Gailani, D., Nieswandt, B., and Renne, T. (2006). Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med* 203, 513-518.
- Larsson, M., Rayzman, V., Nolte, M.W., Nickel, K.F., Bjorkqvist, J., Jamsa, A., Hardy, M.P., Fries, M., Schmidbauer, S., Hedenqvist, P., et al. (2014). A Factor XIIa Inhibitory Antibody Provides Thromboprotection in Extracorporeal Circulation Without Increasing Bleeding Risk. *Sci Transl Med* 6, 222ra217.
- Maas, C., Oschatz, C., and Renne, T. (2011). The plasma contact system 2.0. *Semin Thromb Hemost* 37, 375-381.
- Maas, C., and Renne, T. (2012). Regulatory mechanisms of the plasma contact system. *Thromb Res* 129 Suppl 2, S73-76.
- Ratnoff, O.D., and Colopy, J.E. (1955). A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. *J Clin Invest* 34, 602-613.
- Renne, T. (2012). The procoagulant and proinflammatory plasma contact system. *Semin Immunopathol* 34, 31-41.

- Renne, T., Pozgajova, M., Gruner, S., Schuh, K., Pauer, H.U., Burfeind, P., Gailani, D., and Nieswandt, B. (2005). Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 202, 271-281. Epub 2005 Jul 2011.

Verfasser:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Renne
Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg

und

Clinical Chemistry, Dept. Molecular
Medicine and Surgery
Karolinska Institute, L2:05
17275 Stockholm, Schweden
E-Mail: t.renne@uke.de

Forschungsbericht

Einfluss endokrin aktiver Nahrungsmittelkontaminanten auf die Entstehung von Fettzellen

Ronald Biemann, Anne Navarrete Santos und Bernd Fischer

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL

ABSTRACT

Weltweit steigende Adipositasraten, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, deuten darauf hin, dass die Prävalenz der Adipositas bereits vor der Geburt bzw. während der frühen Kindheit festgelegt wird. Endokrin aktive Umweltkontaminanten (EDC) wie Bisphenol A (BPA), Diethylhexylphthalat (DEHP) und Tributylzinn (TBT), welche u.a. in der Produktion von Kunststoffen eingesetzt werden, sind ubiquitär verbreitet und werden hauptsächlich über die Nahrung aufgenommen. Durch ihre Fähigkeit, an Hormonrezeptoren zu binden und auf Zellfunktionen einzuwirken, können sie Entwicklungsprozesse wie die Differenzierung von Stammzellen zu Adipozyten beeinflussen. Unsere Untersuchungen zeigen, dass DEHP und TBT die Entstehung von Adipozyten aus mesenchymalen Stammzellen *in vitro* konzentrations-, stadien- und kombinationsspezifisch fördern.

Multipotente mesenchymale murine Stammzellen (MSC) der Linie C3H10T1/2 wurden während verschiedenen Phasen der adipogenen Differenzierung (Proliferation, Induktion, Differenzierung) mit BPA (10nM, 10µM), DEHP (100nM, 100µM), TBT (1nM, 100nM) oder der Kombination dieser EDC als MIX-1 (10nM BPA, 100nM DEHP, 1nM TBT) bzw. MIX-2 (10µM BPA, 100µM DEHP, 100nM TBT) behandelt. Die resultierende Anzahl an Adipozyten und der durchschnittliche zelluläre Triglyzeridgehalt wurden bestimmt, wobei BPA (10µM) während der frühen Phase der Proliferation von MSC dazu führte, dass weniger Adipozyten entstanden. Im Gegensatz dazu steigerte DEHP (100µM) während der Induktion sowie TBT (100nM) und die Kombination der EDC (MIX-2) in allen untersuchten Stadien die Entstehung von Adipozyten.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Nahrungsmittelkontaminanten die adipogene Differenzierung von MSC

beeinflussen und so möglicherweise an der weltweit steigenden Prävalenz von Adipositas teilhaben.

EINLEITUNG

Während sich in den vergangenen dreißig Jahren die Zahl adipöser Menschen weltweit nahezu verdoppelte, hat sich der Anteil adipöser Kinder, beispielsweise in den USA, annähernd verdreifacht (1). Fast alle sogenannten Volkskrankheiten, wie Insulinresistenz, kardiovaskuläre Erkrankungen und Tumorerkrankungen, sind mit Adipositas assoziiert und können durch die Vermeidung von Adipositas zum Teil drastisch reduziert werden. Die rasante Verbreitung der Adipositas, von der WHO auch als Adipositaspandemie bezeichnet, gehört daher zu einer der größten Herausforderungen der öffentlichen Gesundheitssysteme dieses Jahrhunderts (2). Die Ursachen dieser multifaktoriellen Erkrankung zeichnen sich erst ab, sind also noch weitgehend unbekannt. Sie reichen über bestimmte Verhaltensweisen wie hochkalorische Ernährung, falschem Stressmanagement, zu wenig Bewegung bis hin zu genetischen Ursachen. Die herkömmlichen Erklärungsmodelle genügen jedoch nicht, die rasante weltweite Ausbreitung der Adipositas, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, zu begründen.

Eine neue Theorie lieferte die 2006 von Prof. Bruce Blumberg, Universität von Kalifornien, Irvine, USA, entwickelte „obesogen“ Hypothese (3). Prof. Blumberg und Koautoren beschreiben darin, dass endokrin aktive

Umweltkontaminanten (EDC) an der zunehmenden Prävalenz von Adipositas teilhaben könnten. Da sowohl der Metabolismus als auch die Entstehung von Fett unter hormoneller Kontrolle stehen, können diese Prozesse indirekt oder direkt durch EDC beeinflusst werden. Der Anstieg der Adipositasprävalenz korreliert zudem stark mit der steigenden Produktion, dem Konsum und der Umweltverschmutzung durch Kunststoffe (4). Polymere Kunststoffe enthalten EDC wie Bisphenol A (BPA), Diethylhexylphthalat (DEHP) und Tributylzinn (TBT), welche hauptsächlich über die Nahrung aufgenommen werden. Solche EDC sind im Blut bei dem Großteil der Bevölkerung nachweisbar (5). Sie passieren die Plazentaschranke und können dadurch die Differenzierung von Stammzellen hin zu Adipozyten bereits *in utero* beeinflussen (6).

Die Grundlage für die Entstehung von Adipositas bildet die Rekrutierung multipotenter mesenchymaler Stammzellen (MSC) zu Preadipozyten während der fetalen Entwicklung (7) und die durch die Transkriptionsfaktoren C/EBPα und PPARγ2 (8) gesteuerte adipogene Differenzierung dieser Progenitoren im Laufe des Lebens. Murine MSC, wie die der Linie C3H10T1/2, haben aufgrund ihrer Multipotenz die Fähigkeit, in Fett-, Knochen-, Muskel- oder Knorpelzellen zu differenzieren (9). C3H10T1/2-Zellen bieten daher ein geeignetes *in vitro* Modell, um die Wirkung von EDC auf die Festlegung und Differenzierung embryonaler Stammzellen zu untersuchen.

METHODEN UND ERGEBNISSE / DISKUSSION

Ein Vorteil der mesenchymalen C3H10T1/2-Zelllinie besteht darin, ontogenetisch unterschiedliche Phasen der Adipogenese getrennt voneinander untersuchen zu können (Abb. 1). So entstehen aus MSC der Linie C3H10T1/2 während der Proliferationsphase Preadipozyten. Ausgelöst durch Insulin, IBMX und Dexamethason können sich diese in vitro, während der Induktionsphase, klonal vermehren und in der anschließenden terminalen Differenzierungsphase zu lipidvesikelbeladenen Adipozyten differenzieren. Um den Einfluss der EDC in diesen ontogenetisch klar abgrenzbaren Entwicklungsstadien der adipogenen Differenzierung zu analysieren, wurden die MSC in verschiedenen Differenzierungsphasen mit

BPA (10nM, 10µM), DEHP (100nM, 100µM) oder TBT (1nM, 100nM) exponiert. In diesen Konzentrationen, welche sich am TDI bzw. am experimentell ermittelten NOAEL orientieren (10), hatten die EDC weder eine Wirkung auf die Zytotoxizität noch auf das Proliferationsverhalten der C3H10T1/2-Zellen (10).

Während die umweltrelevanten Konzentrationen von BPA (10nM), DEHP (100nM) und TBT (1nM) keinen Einfluss auf die adipogene Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen hatten, führte BPA (10µM) zu einer verminderten Entstehung von Adipozyten, wenn die MSC während des gesamten Zeitraums der Differenzierung (Abb. 2)

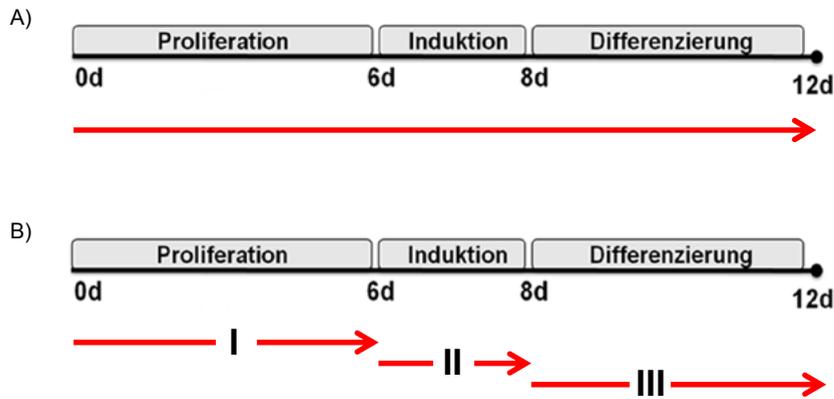


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Differenzierungs- und Expositionsmodells. Die Differenzierung von C3H10T1/2-Zellen erfolgte in vitro durch die Induktion mit Insulin (10µg/ml), Dexamethason (1µM) und IBMX (250µM) wie in (10) beschrieben. Die Zellen wurden während des gesamten Differenzierungsprotokolls (Abb. 1A) mit BPA (10nM, 10µM), DEHP (100nM, 100µM), TBT (1nM, 100nM), MIX-1 (10nM BPA, 100nM DEHP, 1nM TBT), MIX-2 (10µM BPA, 100µM DEHP, 100nM TBT) oder DMSO (0,05%) bzw. separat während Proliferation, Induktion oder Differenzierung (Abb. 1B) mit BPA (10µM), DEHP (100µM), TBT (100nM), MIX-1, MIX-2 oder DMSO behandelt. Nach 12 Tagen wurde die Zahl der Adipozyten mittels Durchflusszytometrie bestimmt (15). Zusätzlich wurde enzymatisch die durchschnittliche Menge des zellulären Triglyzeridgehaltes bestimmt.

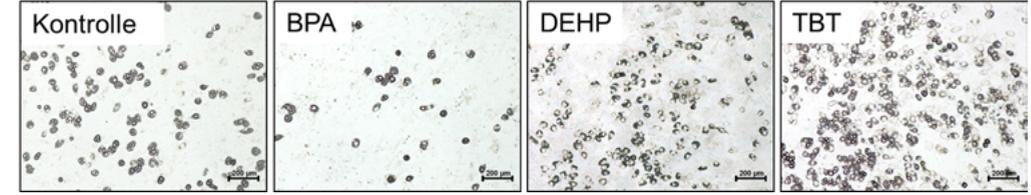


Abbildung 2: Einfluss der Umweltkontaminanten BPA (10µM), DEHP (100µM) und TBT (100nM) auf die adipogene Differenzierung von C3H10T1/2-MSC (10).

bzw. ausschließlich im Fenster „Proliferation“ behandelt wurden (10). Dieser Effekt ist möglicherweise auf die östrogene Aktivität von BPA zurückzuführen. Östrogene, wie Genistein, hemmen die Adipogenese und fördern die osteogene Festlegung mesenchymaler Stammzellen (11). Im Gegensatz dazu führte die Exposition mit DEHP (100µM) und TBT (100nM) während der adipogenen Differenzierung zu einer vermehrten Entstehung von Adipozyten (Abb. 2). Dabei steigerte DEHP die Adipogenese ausschließlich während der hormonellen Induktion (10), einem Prozess, der durch C/EBPs und PPARg gesteuert wird. Weiterhin konnten wir zeigen, dass die MSC in der Lage sind, DEHP in den aktiven Metaboliten MEHP umzusetzen (10), welcher sowohl PPARa als auch PPARg aktiviert (12). Im Gegensatz zu DEHP hatte TBT (100nM) in allen untersuchten Zeitfenstern einen stimulierenden Effekt auf die Entstehung von Fettzellen (10). Dabei wirkt TBT, vermittelt über die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren RXRa und PPARg, bereits im nanomolaren Konzentrationsbereich als Obesogen (3). Unsere Ergebnisse belegen

weiterhin, dass TBT die Festlegung von MSC hin zu Adipozyten beeinflusst, ein Prozess, dem die PPARg-gesteuerte adipogene Differenzierung nachgeschaltet ist (13).

Die alltägliche Exposition mit Umwelt- oder Nahrungsmittelkontaminanten tritt im Regelfall jedoch nicht einzeln, sondern als Stoffgemisch auf. Hierbei können sich Einzelwirkungen abschwächen, verstärken oder synergistisch andere Wirkungen entstehen (14). Um den Einfluss der Kombination von BPA, DEHP und TBT auf die Adipogenese zu untersuchen, wurden C3H10T1/2 mit einem umweltrelevanten (MIX-1) oder einem NOAEL orientiertem (MIX-2) Gemisch der EDC entweder während der gesamten Differenzierung (Abb. 1A) oder separat während ontogenetisch unterschiedlicher Phasen (Abb. 1B) exponiert.

Während das Gemisch MIX-1 keinen Effekt auf die Entstehung von Adipozyten hatte, erhöhte sich die Anzahl an Adipozyten, wenn die Zellen während der gesamten adipogenen Differenzierung mit MIX-2 behandelt wurden (Abb. 3A). Der durchschnittliche Triglyzeridgehalt pro Zellen blieb dabei gleich

Abbildung 3

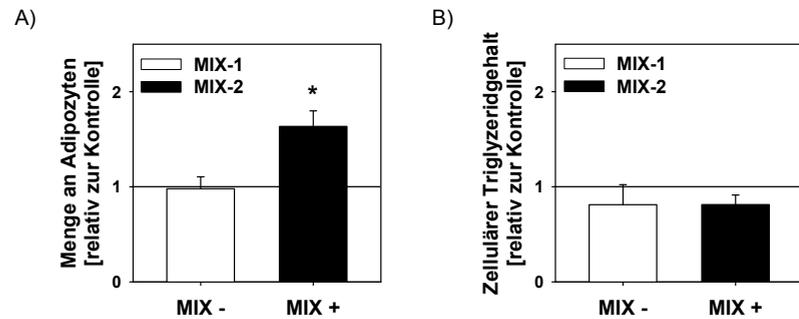


Abbildung 3: Langzeiteinfluss von MIX-1 und MIX-2 auf die adipogene Differenzierungseffizienz (A) und den zellulären Triglyzeridgehalt in C3H10T1/2 MSC (B). 1=DMSO-Kontrolle.

(Abb. 3B). Während der ontogenetisch unterschiedlichen Phasen der adipogenen Differenzierung führte die Behandlung mit MIX-2 in allen untersuchten Zeitfenstern zu einer erhöhten Anzahl an Adipozyten (Abb. 4A). Auch hier blieb der durchschnittliche zelluläre Triglyzeridgehalt unverändert (Abb. 4B). Die MIX-2 induzierte Hyperplasie, die vermehrte Entstehung von Adipozyten, geht demnach nicht mit einer Hypertrophie, einer Zunahme des zellulären Triglyzeridgehaltes, einher. Unter dem Einfluss der EDC in der Kombination MIX-2 kommt es also zu einer verstärkten adipogenen Rekrutierung von MSC während der Proliferation, einer vermehrten Proliferation von Präadipozyten während der Induktion und/oder einer vermehrten Reifung dieser Präadipozyten während der Differenzierung. Entgegen dem von BPA (10 μ M) während der Proliferation verursachten Effekt, die adipogene Festlegung MSC zu hemmen, entstehen

in Folge der MIX-2 Exposition mehr Adipozyten. Die adipogene Wirkung von TBT scheint also den antiadipogenen Effekt von BPA während dieser frühen Phase der Festlegung von MSC zu überdecken oder umzukehren. Durch die Verwendung pluripotenter embryonaler Stammzellen der Linie CGR8 konnten wir darüber hinaus zeigen, dass die adipogene Wirkung der EDC erst dann hervorgerufen wird, wenn die Zellen sich im mesenchymalen Stadium befinden (10).

Dass eine einmalige Exposition mit TBT die Festlegung der MSC in utero beeinflusst und so dazu führt, dass mehr Preadipozyten und in Folge dessen ein adipogener Phänotyp entsteht, wurde von Kirchner et al. (6) auch in vivo im Mausmodell beschrieben. Durch die Verwendung des MSC-Modells C3H10T1/2 und die Möglichkeit der Abgrenzung des Prozesses der adipogenen Festlegung von der

Abbildung 4

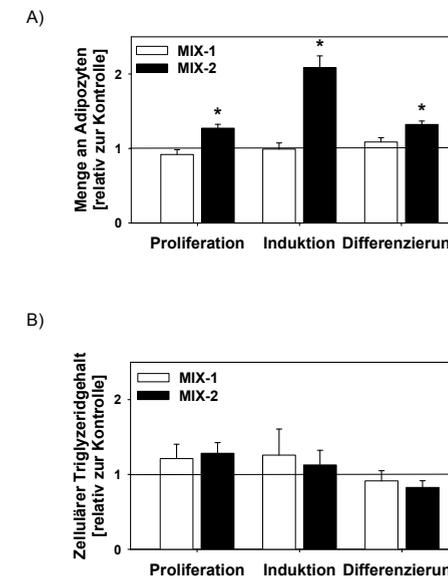


Abbildung 4: Einfluss von MIX-1 und MIX-2 auf die adipogene Differenzierungseffizienz (A) und den zellulären Triglyzeridgehalt (B) in ontogenetisch unterschiedlichen Stadien der adipogenen Differenzierung C3H10T1/2 MSC. 1=DMSO-Kontrolle.

Differenzierung konnte im weiteren Verlauf dieser Arbeit der zugrundeliegende Mechanismus der TBT-Wirkung aufgeklärt werden, welcher zur adipogenen Festlegung von MSC führte (siehe Publikationen).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Nahrungsmittelkontaminanten die Entstehung von Adipozyten im Stammzellmodell während sensibler Entwicklungsstadien beeinflussen und MSC bereits in einer sehr frühen Phase prägen, zu Adipozyten zu differenzieren. Die Untersuchungen in

em-bryonalen und mesenchymalen Stammzellen belegen, dass ubiquitär vorkommende EDC wahrscheinlich an der Entstehung von Adipositas teilhaben.

DANKSAGUNG

Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik, das 7. Forschungsrahmenprogramm der Europäischen Kommission (FP7; REEF Nr.212885) und das Wilhelm-Roux-Programm der Medizinischen Fakultät der MLU. Besonderer Dank gilt Sabine Schroetter, Franziska Knoefel und Christine Froehlich für exzellente technische Unterstützung.

RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN

- Biemann R., Navarrete Santos A., Navarrete Santos A., Riemann D., Knelangen J., Blüher M., Koch H., Fischer B. (2012) Endocrine disrupting chemicals affect the adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells in distinct ontogenetic windows. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Jan 13;417(2):747-52.
- Biemann R., Fischer B., Blüher M., Navarrete Santos A. (2012) The role of PPAR γ in tributyltin-induced adipogenesis (submitted to *Molecular Endocrinology*).
- Biemann R., Navarrete Santos A., Blüher M., Fischer B. Tributyltin increases adipogenic cell fate commitment in mesenchymal stem cells by a PPAR γ independent mechanism. *Chemico-Biological Interactions.* 2014 Feb 8; 214:1-9
- Biemann R., Navarrete Santos A., Fischer B. Adipogenic effects of a combination of the endocrine disrupting compounds bisphenol A (BPA), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and tributyltin (TBT). *Obesity Facts.* 2014 Jan 31; 7(1):48-56.

- Biemann R., Navarrete Santos A., Navarrete Santos A., Riemann D., Knelangen J., Blüher M., Koch H., Fischer B. (2012) Endocrine disrupting chemicals affect the adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells in distinct ontogenetic windows. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Jan 13; 417(2):747-52.

ZITIERTE LITERATUR

1. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, & Flegal KM (2010) Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA* 303(3):242-249.
2. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, & Flegal KM (2007) The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 132(6):2087-2102.
3. Grun F & Blumberg B (2006) Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* 147(6 Suppl):S50-55.
4. Casals-Casas C & Desvergne B (2011) Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 73:135-162.
5. Silva MJ, et al. (2004) Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environ Health Perspect* 112(3):331-338.
6. Kirchner S, Kieu T, Chow C, Casey S, & Blumberg B (2010) Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol Endocrinol* 24(3):526-539.
7. Spalding KL, et al. (2008) Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 453(7196):783-787.
8. Tontonoz P & Spiegelman BM (2008) Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annu Rev Biochem* 77:289-312.
9. Tang QQ & Lane MD (2012) Adipogenesis: From Stem Cell to Adipocyte. *Annu Rev Biochem* DOI: 10.1146/annurev-biochem-052110-115718.
10. Biemann R, et al. (2012) Endocrine disrupting chemicals affect the adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells in distinct ontogenetic windows. *Biochem Biophys Res Commun* 417(2):747-752.
11. Kim MH, et al. (2010) Genistein and daidzein repress adipogenic differentiation of human adipose tissue-

ved mesenchymal stem cells via Wnt/beta-catenin signalling or lipolysis. *Cell Prolif* 43(6):594-605.

12. Hurst CH & Waxman DJ (2003) Activation of PPAR-alpha and PPARgamma by environmental phthalate monoesters. *Toxicol Sci* 74(2):297-308.

13. Ntambi JM & Young-Cheul K (2000) Adipocyte differentiation and gene expression. *J Nutr* 130(12):3122S-3126S.

14. Zoeller RT, et al. (2012) Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*.

15. Schaedlich K, Knelangen JM, Navarrete Santos A, & Fischer B (2010) A simple method to sort ESC-derived adipocytes. *Cytometry A* 77(10):990-995.

VERFASSTER:

Ronald Biemann
Diplom Ernährungswissenschaftler
Institut für Anatomie und Zellbiologie
Medizinische Fakultät der
Martin-Luther-Universität
Große Steinstraße 52
D-06097 Halle (Saale)
ronald.biemann@medizin.uni-halle.de

Forschungsbericht

Identifizierung tumorassoziierter Glykane von Serumglykoproteinen als potentielle Marker für die laboratoriumsmedizinische Diagnostik gynäkologischer Tumore

Véronique Blanchard, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL

ABSTRACT

Maligne Transformation geht mit Strukturveränderungen der Glykane der zellulären Glykoproteine und Glykolipide einher. Diese veränderten Glykane konnten in Zellen und Geweben von allen bislang untersuchten experimentell induzierten oder „natürlich“ vorkommenden Malignomen ohne Rücksicht auf den Typ, die Ursache oder das Stadium des Tumors nachgewiesen werden. Im Falle des Ovarialkarzinoms ist der routinemäßig eingesetzte Tumormarker CA 125 nicht ausreichend sensitiv und spezifisch, um eine frühe Diagnose zu etablieren. Das Ziel dieser Arbeit ist daher, potentielle Glykanbiomarker im gesamten Serum von Ovarialkarzinompatientinnen zu identifizieren. Zuerst wurden Methoden etabliert, um Serumglykane mittels Massenspektrometrie und Kapillarelektrophorese zu analysieren. Insgesamt 96 Serumproben wurden analysiert um potentielle glykanbasierter Biomarker für das Ovarialkarzinom zu identifizieren und evaluieren. Die Sensitivität und Spezifität der Glykanbiomarker lag bei über 97%.

EINLEITUNG

Maligne Transformation geht mit Strukturveränderungen der Glykane der zellulären Glykoproteine und Glykolipide einher, die in Zellen und Geweben von allen bislang untersuchten experimentell induzierten oder „natürlich“ vorkommenden Malignomen ohne Rücksicht auf den Typ, die Ursache oder das Stadium des Tumors nachgewiesen werden konnten (Ohtsubo & Marth, 2006, Bosques et al., 2006). Tumorassoziiert auftretende Strukturveränderungen von Glykanen sind gekennzeichnet vor allem durch: i) eine gegenüber biantennären N-Glykanen relative Zunahme tri- und tetraantennärer N-Glykane, ii) eine Zunahme von Poly-N-Acetyl-laktosamin-Strukturen, iii) einen erhöhten Anteil von N-Glykanen mit GlcNAc(β1-6)Man-Verzweigungen, iv) einen erhöhten Gehalt an Fucose- und Sialinsäureresten und v) die Neoexpression von Lewis-Antigenen. Experimentelle Untersuchungen und epidemiologische Befunde sprechen dafür, dass tumorassoziierte Glykane funktionelle Bedeutung für das invasive und metastasierende Wachstum

von Malignomen und für die immunologischen „Tumor-Surveillance“ haben. Trotz des gesetzmäßigen Vorkommens tumorassoziierter Veränderungen der N- und O-Glykosylierung in Tumorzellen und –geweben liegen nur wenige Untersuchungen darüber vor, ob diese Veränderungen auch im Serum bzw. anderen Körperflüssigkeiten von Patienten nachweisbar sind.

Mit wenigen Ausnahmen beschränkten sich bisherige Untersuchungen auf einzelne Serum-Glykoproteine bzw. auf Glykoprotein-Antigene, die durch ihre Reaktivität mit monoklonalen Antikörpern definiert wurden. Letztere umfassen in erster Linie die als Tumormarker eingesetzten Oligosaccharid-Epitope muzinöser Glykoproteine wie CA 15.3, CA 19.9, CA 125 und CA 72.4 (Sell, 1990). Die Struktur der O- und N-Glykane einzelner dieser muzinösen Glykoproteine konnte aufgeklärt werden, so von CA125, isoliert aus der Ovarialkarzinomzelllinie OVCAR-3 (Kui Wong et al, 2003) und von CA 15.3 (MUC1 Antigen) isoliert aus Brustkrebszelllinien (Muller & Hanisch, 2002).

Systematische Untersuchungen tumorassoziierter Veränderungen der Glykosylierung von Serum-Glykoproteinen liegen bisher nur in wenigen Einzelfällen vor (Kirmiz et al, 2007; Kyselova et al, 2007). Die Wahl der Ovarialkarzinom fiel auf diese Tumorentität da dieser Tumor in der Regel erst in späteren Stadien diagnostiziert wird und ein

klinischer Bedarf für einen spezifischen und sensitiven Tumormarker besteht, mit dessen Hilfe eine frühere Diagnostik des Ovarialkarzinoms möglich werden sollte. Der routinemäßig eingesetzte Tumormarker CA 125 ist hier nicht ausreichend sensitiv und spezifisch. Wir haben in Kooperation mit Prof. Sehouli, Frauenklinik der Charité, Campus Virchow Klinikum, mit einer systematischen Analyse des Serumglykoms bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom begonnen.

METHODIK

96 Serumproben wurden analysiert: 33 gesunde Kontrolle, 3 seröse primäre Ovarialcarcinom-Proben (FIGO Stadien I und II) und 60 seröse primäre Ovarialkarzinom-Proben (FIGO Stadien III und IV). Humanes Serum wurde denaturiert und N-Glykane wurden von Glykoproteinen mittels Endo H oder PNGase F abgespalten. Nach Aufreinigung und chemischer Derivatisierung wurden die Strukturen der Glykanen mit MALDI-TOF Massenspektrometrie und Kapillarelektrophorese (CE-LIF) aufgeklärt. Statistische Auswertung wurde mit ClinProTools™ 2.2 and SPSS durchgeführt.

ERGEBNISSE

1. HYBRID-TYP UND MANNOSE-REICHE N-GLYKANE

Wir haben aktuell zwei Methoden entwickelt (Frisch et al., 2011, Frisch et al., 2013), um selektiv Mannose-reiche und hybrid-Typ

N-Glykane zu analysieren, die im Serum in geringen Mengen in humanen Serumglykoproteinen vorkommen, weil beschrieben ist, dass sie eine wichtige Rolle in der Immunantwort haben. Zu diesem Zweck wurden N-Glykane mittels Endo-β-N-acetylglucosaminidase H (Endo H) abgespalten und durch Kapillarelektrophorese und MALDI-TOF-MS analysiert. Wir konnten zeigen, dass die Mannose-reichen Strukturen Man₅₋₉GlcNAc₁ die Mehrheit des Pools bilden. Die monoglucosylierte Struktur Glc₁Man₉GlcNAc₁ und vier hybrid-Strukturen konnten ebenfalls bestätigt werden. Außerdem wurde das Endo H-abgespaltene Serumglykom von Ovarialkarzinom Patientinnen mit gesunden Kontrollen verglichen (Frisch et al., 2013). Interessanterweise sind Mannose-reiche und hybride Strukturen unverändert, was darauf hinweist, dass zirkulierendes MBL und α-Mannosidase nicht maßgeblich die Glykoproteinglykanspiegel des Serums beeinflussen.

2. PNGASE F-ABGESPALTENE N-GLYKANE

Signifikante Unterschiede konnten im Serumglykom von Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom (FIGO Stadien I bis IV) festgestellt werden. Im Vordergrund steht eine relative Zunahme tri- und tetraantennärer N-Glykane, eine erhöhte Fucosylierung und Sialylierung sowie die Expression von Lewis-Antigenen. Insgesamt konnten 11 potentielle N-Glykanstrukturen identifiziert werden, die statistisch signifikant gehäuft beim Ovarialkarzinom vorkommen (Abbildung 1) (Biskup et al., 2013). Sensitivität und Spezifität der Glykanbiomarker waren über 97%. Mit insgesamt 93 Proben ist dies aktuell die größte Studie zur Evaluierung potentieller glykanbasierter Biomarker für das Ovarialkarzinom.

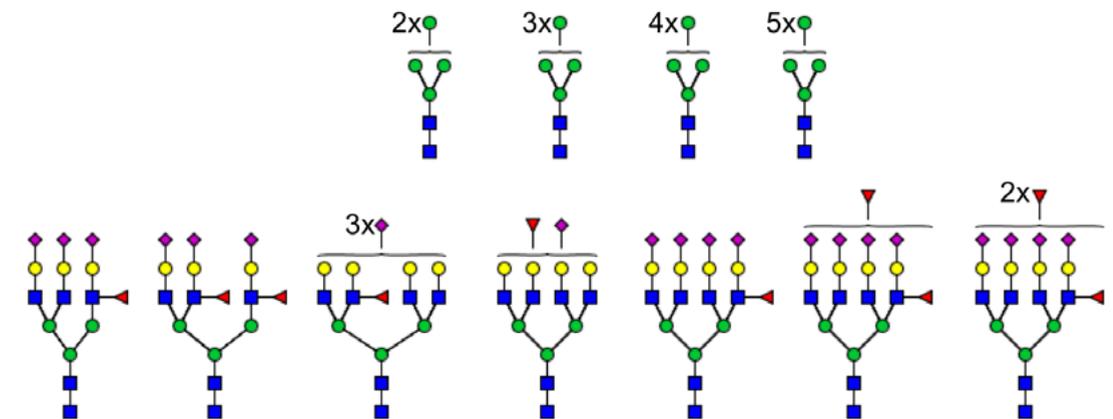


Abbildung 1: Potentielle Glykanbiomarker assoziiert mit Ovarialkarzinom. Grüner Kreis, Man; Gelbe Kreise, Gal; blaues Quadrat, GlcNAc; rotes Dreieck, Fuc; violetter Rhombus, Neu5Ac.

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend sind wir die erste Arbeitsgruppe in Deutschland, die robuste Methoden etabliert hat, um N-Glykanen aus humanem Serum mittels MALDI-TOF-MS und CE-LIF zu analysieren. Im Prinzip können diese Methoden auf jedes biologische Material, vorzugsweise Körperflüssigkeiten, angewendet werden. Wir haben erfolgreich Glykane identifiziert, die potentielle Biomarker für das Ovarialkarzinom darstellen. Zusätzlich haben wir Glykoproteine identifiziert, die diese Modifizierungen tragen. Unsere nächsten Schritte sind daher die Validierung der veränderten Glykoproteine in den Patientenseren als Biomarker und die Entwicklung einer Detektionsmethode für den Einsatz in der diagnostischen Routine.

DANKSAGUNG

Wir danken der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik für die finanzielle Unterstützung.

LITERATURVERZEICHNIS

- Biskup K, Braicu EI, Sehouli J, Fotopoulou C, Tauber R, Berger M and Blanchard V (2013) **Serum glycome profiling - a biomarker for diagnosis of ovarian cancer.** *J Prot Res*, 12(9):4056-63.
- Bosques, C. J., Raguram, S., and Sasisekharan, R. (2006). The sweet side of biomarker discovery. *Nat Biotechnol* 24 1100-1101.
- Frisch E, Kaup M, Egerer K, Weimann A, Tauber R, Berger M, Blanchard V (2011). **Profiling of Endo H-released serum N-glycans using CE-LIF and MALDI-TOF-MS - Application to rheumatoid arthritis.** *Electrophoresis* 24 3510-5.

- Frisch E, Schwedler C, Kaup M, Braicu EI, Gröne J, Lauscher JC, Sehouli J, Zimmermann M, Tauber R, Berger M, and Blanchard V (2013) **Endo H de-N-glycosylation in a domestic microwave oven, application to biomarker discovery.** *Anal Biochem*, 433: 65-69.
- Kirmiz, C., Li, B., An, J., Clowers, B.H., Chew, H.K., Lam, K.S., Ferrige, A., Alecio, R., Borowsky, A.D., Sulaimon, S., Lebrilla, C.B., Miyamoto, S. (2007). A serum glycomics approach to breast cancer biomarkers. *Mol Cell Proteomics* 6, 43-55.
- Kyselova Z., Mechref, Y., Al Bataineh, M.M., Dobrolecki, L.E., Hickey, R.J., Vinson, J., Sweeney, C.J., Novotny, M.V. (2007). Alterations in the serum glycome due to metastatic prostate cancer. *J. Proteome Res.* 6, 1822-1832.
- Kui Wong, N., Easton, R.L., Panico, M., Sutton-Smith, M., Morrison, J.C., Lattanzio, F.A., Morris, H.R., Clark, G.F., Dell, A., Patankar, M.S. (2003). Characterization of the oligosaccharides associated with the human ovarian tumor marker CA125. *J Biol Chem* 278 28619-28634.
- Müller, S., Hanisch, F.G. (2002). Recombinant MUC1 probe authentically reflects cell-specific O-glycosylation profiles of endogenous breast cancer mucin. High density and prevalent core 2-based glycosylation. *J Biol Chem* 277 26103-26112.
- Ohtsubo, K., and Marth, J. D. (2006). Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease. *Cell* 126 855-867.
- Sell, S. (1990) Cancer-associated carbohydrates identified by monoclonal antibodies. *Hum Pathol* 21 1003-1019.

VERFASSER

Dr. Véronique Blanchard
AG Glykodesign und Glykoanalytik
Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie
Augustenburgerplatz 1
133353 Berlin
Tel: 030-450 669 196
Email: veronique.blanchard@charite.de

Die Bedeutung Darwins für die Klinisch-Chemische Tumordiagnostik

Univ.-Prof. Dr. Christoph Wagener, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zusammenfassung der Abschiedsvorlesung von Univ.-Prof. Dr. Christoph Wagener anlässlich seiner Emeritierung im Jahr 2013 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Prof. Dr. Christoph Wagener hat das Institut für Klinische Chemie von 1989 bis 2013 als Direktor geleitet. Das Amt des Institutsdirektor wurde von Univ.-Prof. Dr. Thomas Renné übernommen.

„Multiply, vary, let the strongest live and the weakest die.“

Charles Darwins epochales Werk „The Origin of Species“ erschien 1859 (Darwin, 1859). Mit ziemlicher Sicherheit kannte Darwin zu diesem Zeitpunkt das zur gleichen Zeit erschienene Buch von Rudolf Virchow zur Zellularpathologie nicht (Virchow, 1859). Dennoch gilt eines der zentralen Zitate aus „The Origin of Species“ nicht nur für die Evolution von Spezies, sondern auch für die Evolution der pathologischsten aller Zellen, der Tumorzelle: „Multiply, vary, let the strongest live and the weakest die.“

TUMORMARKER UNTERSTÜTZEN
DIE DIAGNOSE VON TUMOREN

Was hat die Theorie Darwins mit der klinisch-chemischen Tumordiagnostik zu tun? Um diese Frage zu beantworten, seien einige Bemerkungen zur Rolle der Klinischen Chemie in der Tumordiagnostik voran gestellt. Ein wichtiges Aufgabengebiet der Klinischen Chemie ist die Unterstützung der Diagnostik durch den Nachweis von Bestandteilen im

Blut und in anderen Körperflüssigkeiten. Für die Diagnose von Tumoren trifft dies auf die Bestimmung von so genannten Tumormarkern zu. Tumormarker umfassen verschiedene Substanzklassen, so z.B. Proteine, Glykane und Nukleinsäuren. In der Diagnostik haben sich nur solche Substanzen durchgesetzt, die vom Tumor selbst gebildet werden.

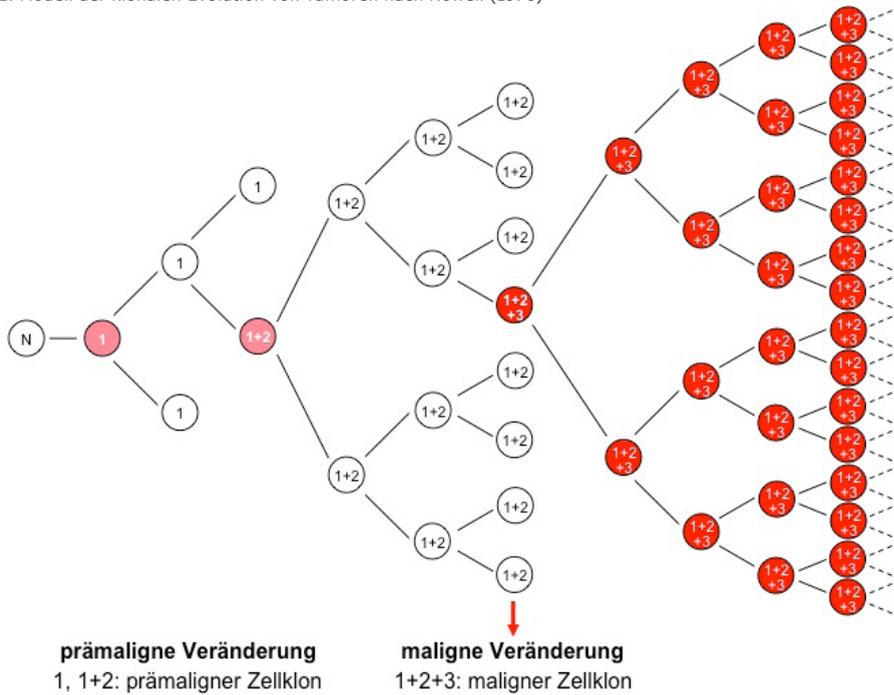
TUMOREN ENTSTEHEN AUS EINER GRÜNDERZELLE, SIE SIND KLONALEN URSPRUNGS

Tumoren sind klonalen Ursprungs, d.h., sie entstehen aus einer einzelnen Zelle. Nach der 1976 formulierten Hypothese von Nowell (Nowell, 1976) wird eine normale Zelle von einem Ereignis getroffen, welches ihr einen Wachstumsvorteil im Vergleich zu den umgebenden Zellen verschafft. Die Zelle vermehrt sich, bis eine der Nachfahren dieser Zelle von einem zweiten Ereignis getroffen wird, die dieser Zelle wiederum einen Wachstumsvorteil verschafft. Dieser Prozess wiederholt sich, bis nach einer bestimmten Zahl von Ereignissen die Gründerzelle eines Tumors entsteht. Der aus dieser Zelle entstehende

Tumor muss noch nicht bösartig sein, d.h., ihm können die Eigenschaften des invasiven Wachstums und der Metastasierung noch fehlen. Dies ist zum Beispiel beim kolorektalen Adenom der Fall. Nach weiteren Ereignissen entsteht schließlich die Gründerzelle des

bösartigen Tumors. Die von Nowell formulierte Hypothese wird auch als „klonale Evolution von Tumoren“ bezeichnet. Heute wissen wir, dass es sich bei den von Nowell postulierten „Ereignissen“ um Mutationen zellulärer Gene handelt.

Abb. 1. Modell der klonalen Evolution von Tumoren nach Nowell (1976)



Die Zahlen stehen für Ereignisse, die der betreffenden Zelle und dem daraus entstehenden Zellklon einen Wachstumsvorteil verschaffen.

In seiner wegweisenden Veröffentlichung zeigte Nowell eine Abbildung, die in leicht veränderter Form in Abb. 1 dargestellt ist. Diese Abbildung impliziert, dass der maligne Zellklon alle übrigen Zellklone überwachsen hat.

TUMOREN SIND HETEROGEN
Da die Zellen eines Klons genetisch identisch sind, sollten sie auch identische phänotypische Eigenschaften aufweisen. Falls Zellen eines Klons einen bestimmten Tumormarker bilden, sollte dies also auf alle Zellen des Klons zutreffen. In einem solchen

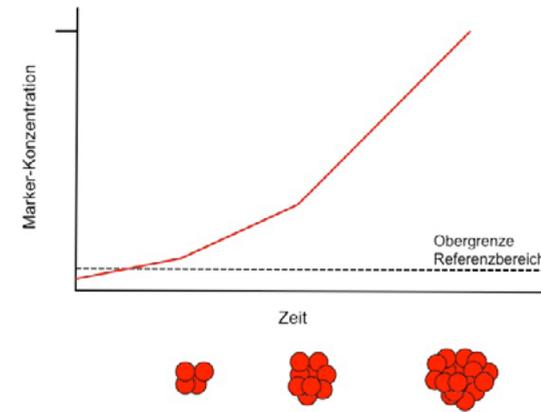


Abb. 2. Verlauf der Konzentration eines Tumormarkers im Serum. Der Marker zeigt das Wachstum eines einheitlichen Tumorzellklons an.

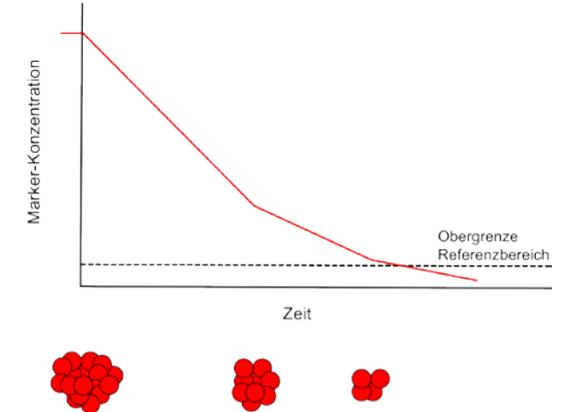
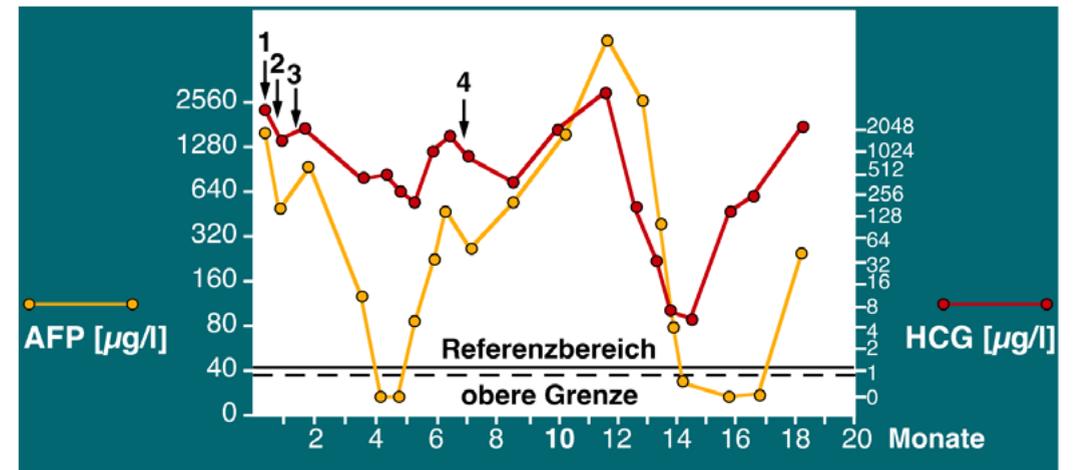


Abb. 3. Regression eines einheitlichen Tumorzellklons unter der Therapie. Der Tumormarker zeigt die Regression aller Tumorzellen an.

Fall könnte man aus dem Verlauf der Konzentration eines Tumormarkers im peripheren Blut auf das Wachstumsverhalten des gesamten Tumors rückschließen (Abb. 2). Wie später gezeigt, ist dies insbesondere bei fallenden Konzentrationen eines Tumormarkers relevant (Abb. 3). Unter einer systemischen

Therapie bedeutet ein Abfallen der Tumormarker-Konzentration, dass alle Tumorzellen auf die Therapie ansprechen. Wenn aber mehrere Tumormarker parallel bestimmt werden, sieht man schnell, dass die Wirklichkeit komplexer ist. In Abb. 4 ist der Konzentrationsverlauf von zwei Tumormarkern



- 1 Radikale Orchiektomie
- 2 Retroperitoneale Lymphadenektomie
- 3 Beginn der Chemotherapie
- 4 Wechsel des Chemotherapieschemas

Abb. 4. Verlaufsmuster der Serumkonzentrationen von AFP und HCG bei einem Patienten mit nicht-seminomatösem Keimzelltumor

im Serum eines Patienten mit einem Hodentumor dargestellt. Im Verlauf der initialen Chemotherapie sinkt die Konzentration von Alpha-Fetoprotein in den Normbereich, man könnte also davon ausgehen, dass der Tumor eliminiert worden ist. Die Konzentration von HCG fällt jedoch nur leicht ab und bleibt im gesamten Therapieverlauf erhöht. Dies weist darauf hin, dass noch residuale Tumorzellen vorhanden sind.

Abb. 4 ist Ausdruck einer fundamentalen Eigenschaft menschlicher Tumore: Tumoren sind heterogen. Prinzipiell kann die Heterogenität von Tumoren drei Ursachen haben: (i) Ein Tumor besteht aus verschiedenen Tumorzell-Klonen, die sich genetisch und damit auch phänotypisch voneinander unterscheiden. (ii) Das Tumorstammwachstum geht von Tumorstammzellen aus, deren Tochterzellen sich in unterschiedlichen Differenzierungsstadien befinden oder in unterschiedliche Linien differenzieren. (iii) Tumorzellen passen sich an unterschiedliche Bedingungen der Umgebung an, so z.B. einerseits im Primärtumor und andererseits in Metastasen, die in einer anderen Gewebeumgebung wachsen (Magee et al., 2012). Unsere Betrachtung beschränkt sich auf die Heterogenität als Folge der klonalen Evolution von Tumorzellen.

Fortschritte in der Sequenzierung von Nukleinsäuren machen es möglich, das gesamte Genom eines Tumors zu sequenzieren. Diese neuen Methoden werden im Englischen als „New Generation Sequencing (NGS)“, der Ansatz als „Whole Genome Sequencing (WGS)“

bezeichnet. Prinzip aller methodischen Varianten der neuen Sequenzieretechniken ist es, parallel einzelne Abschnitte der DNA zu amplifizieren und zu sequenzieren. Auf diese Weise ist es auch möglich, seltene Allele zu erfassen. Die neuen Techniken werden daher auch mit dem Ausdruck „Deep Sequencing“ belegt.

ZELLKLONE UNTERSCHIEDEN SICH IN IHRER THERAPIEEMPFINDLICHKEIT

Unter Anwendung neuer Technologien wurden die Genome von verschiedenen Abschnitten eines Primärtumors oder verschiedener Metastasen sequenziert. Die hierzu publizierten Ergebnisse zeigen, dass Tumoren in der Regel aus verschiedenen Zellklonen mit unterschiedlichem Mutationsspektrum bestehen (Aparicio and Caldas, 2013). Diese Erkenntnis hat fundamentale Auswirkungen auf die Interpretation des Konzentrationsverlaufs von Tumormarkern im peripheren Blut. Aus klinischer Sicht ist dies besonders bedeutsam, wenn unterschiedliche Klone eine unterschiedliche Empfindlichkeit auf Therapien entwickeln, die molekulare Veränderungen in Tumoren gezielt ansteuern (engl.: „targeted therapy“). Diese Therapieformen werden in der Folge als „gezielte molekulare Therapien“ oder kurz „molekulare Therapien“ bezeichnet. Unter einer gezielten molekularen Therapie kann die Evolution der Tumorzellklone mit der Evolution von Spezies unter veränderten Umweltbedingungen verglichen werden. Dies beschreibt Darwin so: „In the struggle for survival, the fittest win

out at the expense of their rivals because they succeed in adapting themselves best to their environment.“ (Darwin, 1859) Das „environment“ wäre im Fall der Tumorzellklone die gezielte molekulare Therapie.

TUMORMARKER ERLAUBEN RÜCKSCHLÜSSE AUF DIE THERAPIEEMPFINDLICHKEIT VON TUMORZELLKLONEN

Aus dem Konzentrationsverlauf von Tumormarkern im peripheren Blut können unterschiedliche Rückschlüsse auf die Therapieempfindlichkeit von Tumorzellklonen gezogen werden:

Wenn wir es mit einem einzigen therapieunempfindlichen Zellklon zu tun haben,

trifft der in Abb. 2 dargestellte Verlauf der Tumormarker-Konzentration zu, im Falle einer Therapieempfindlichkeit des Zellklons der Verlauf in Abb. 3.

Ein Tumor besteht in der Regel jedoch aus mehreren Zellklonen. Der Einfachheit halber sind in den folgenden Abbildungen zwei Zellklone dargestellt. Jeder der beiden Klone wird durch einen eigenen Marker erfasst. Marker können unterschiedliche zirkulierende Tumorgene sein, oder auch Glykoprotein-Marker wie beim Keimzelltumor (s. Abb. 4).

In Abb. 5 fallen die Konzentrationen beider Tumormarker mit unterschiedlicher Steilheit ab. Dies kann daran liegen, dass die

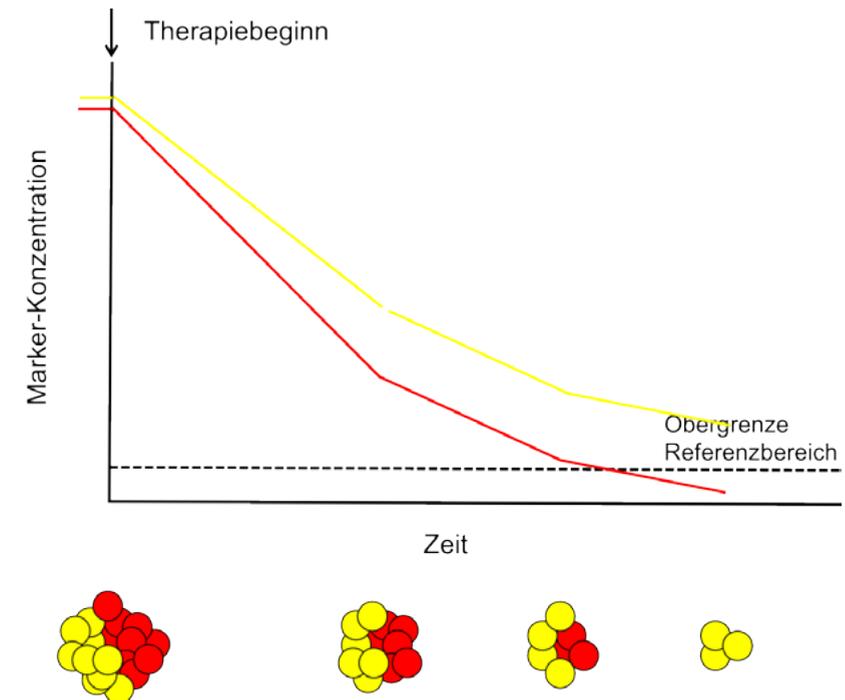


Abb. 5. Regression von zwei Tumorzell-Klonen unter der Therapie. Der Verlauf der Tumormarker-Konzentrationen weist auf eine unterschiedliche Therapieempfindlichkeit der beiden Klone hin.

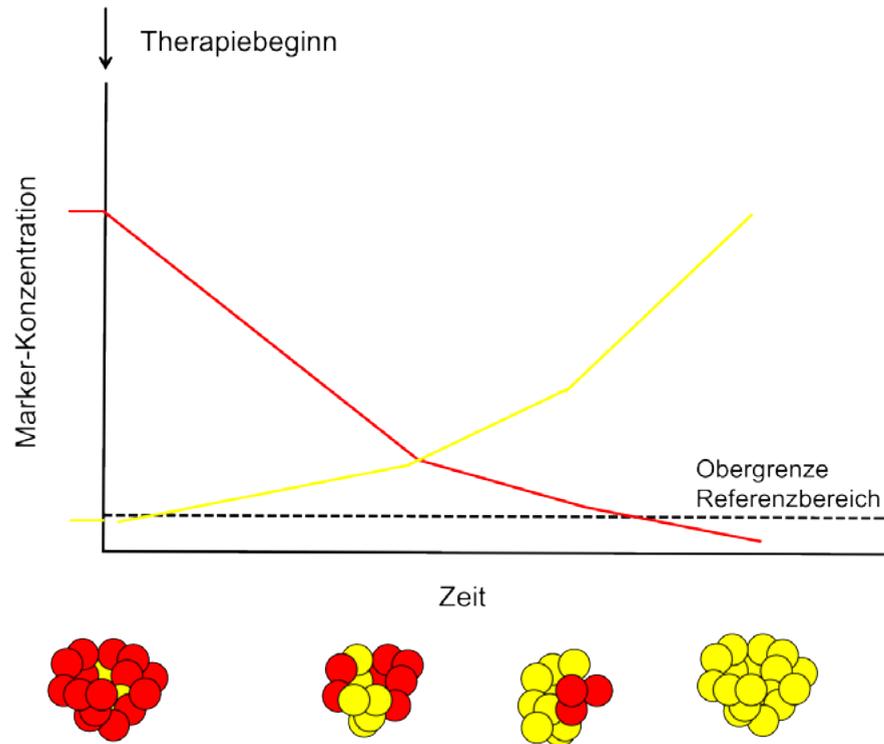


Abb. 6. Verhalten von zwei Tumorzell-Klonen unter der Therapie. Der in rot dargestellte Klon ist therapieempfindlich, der in gelb dargestellte Klon ist therapieresistent. Der Verlauf der Tumormarker-Konzentrationen weist auf die unterschiedliche Therapieempfind-

beiden Zellklone unterschiedliche Empfindlichkeit gegen dasselbe Therapeutikum aufweisen, oder der Tumor wird mit zwei verschiedenen Therapeutika behandelt, auf die die beiden Zellklone mit unterschiedlicher Empfindlichkeit reagieren. Wenn zwei Zellklone mit unterschiedlichen gezielten molekularen Therapien behandelt werden, muss die Kombinationstherapie gleich zu Beginn erfolgen. Bei sequentieller Gabe der Medikamente sind Therapieresistenzen unvermeidlich (Bozic et al., 2013). Dies entspricht

der Erfahrung mit Kombinationstherapien bei akuter lymphatischer Leukämien des Kindesalters oder bei HIV-Infektionen.

In Abb. 6 ist die Konzentration des einen klonalen Markers bei Therapiebeginn erhöht, die Konzentration des zweiten klonalen Markers liegt im Normbereich. Im Verlauf der Therapie sinkt die Konzentration des einen Markers ab, die Konzentration des zweiten Markers ist zunächst normal und steigt im Verlauf der Therapie an. Der durch die rote Farbe symbolisierte Zellklon

ist therapieempfindlich. Während die Zahl der therapieempfindlichen Zellen abnimmt, dehnt sich ein neuer Zellklon aus, der durch die gelbe Farbe gekennzeichnet ist. Entsprechend steigt die Konzentration des durch diesen Zellklon gebildeten Markers an.

THERAPIERESISTENTE KLONE SIND BEREITS BEI THERAPIEBEGINN VORHANDEN

Prinzipiell kann das Auftreten eines therapieresistenten Zellklons zwei Ursachen haben:

- a) Der resistente Zellklon war bei Therapiebeginn bereits vorhanden.
- b) Die Resistenz wurde durch die Therapie induziert.

Das Problem ist vergleichbar mit dem Luria-Delbrück Fluktuationstest. In einer 1943 publizierten Studie wiesen die beiden Nobelpreisträger nach, dass in einer Bakterienkultur die Resistenz gegen Bakteriophagen nicht auf einer durch die Phagen induzierten Resistenz beruht, sondern auf der spontanen Mutation einzelner Bakterien, die in der Folge zu Bakterien-Klonen auswachsen (Luria and Delbruck, 1943). Tumorzellklone verhalten sich ähnlich. Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit sind bei den meisten Karzinomen resistente Klone bereits vor Beginn einer gezielten molekularen Therapie vorhanden (Diaz et al., 2012).

Die Tatsache, dass bei einer Analyse des Tumorgewebes resistente Klone nicht erfasst

werden, kann zwei Gründe haben: (i) Die Empfindlichkeit der DNA-Sequenzierung reicht nicht aus, um mutierte Allele bei einem hohen Überschuss nicht-mutierter Wildtyp-Allele zu detektieren. Die neuen DNA-Sequenzieretechnologien sind zwar hinsichtlich der Erfassung seltener Allele deutlich empfindlicher als die Sanger Technologie, dennoch ist die Empfindlichkeit auch hier begrenzt. Nach eigenen Erfahrungen liegt die Empfindlichkeitsgrenze bei einem mutierten Allel unter 200 nicht-mutierten Allelen. (ii) Der Tumorzellklon war in dem für die DNA-Sequenzierung verwendeten Tumormaterial nicht vorhanden. Wie zuvor ausgeführt können verschiedene Areale einen Tumor oder verschiedene Metastasen unterschiedliche Zellklone enthalten.

TUMORZELLKLONE UNTERSCHIEDEN SICH IN IHRER ABHÄNGIGKEIT VON MUTIERTEN GENEN

Die klonale Evolution eines Tumors geht von einer Gründerzelle aus, in der ein oder mehrere sog. „Driver-Gene“ das Wachstum des Tumors vorantreiben. Im weiteren Verlauf entstehen Klone mit zusätzlichen Driver-Mutationen. Dieser Prozess wurde mit dem Wachstum eines Baums verglichen (Yap et al., 2012). Der Baumstamm symbolisiert den Zellklon mit der ersten kritischen Driver-Mutation, die Äste symbolisieren Zellklone mit weiteren Genmutationen. Das Bild des Baumes impliziert, dass sein Wachstum

nur dann gestoppt werden kann, wenn die Axt an den Stamm gelegt wird. Diese Bild trifft auf solche Tumorentitäten zu, in denen die Gründerzelle des Tumors eine Mutation aufweist, die für das Wachstum des gesamten Tumors essentiell ist. In diesem Fall hängen alle Tumorzellen von der Mutation in diesem einen Gen ab, sie sind „addicted“, wie es in der englischsprachigen Literatur heißt. Diese Situation trifft jedoch nur ausnahmsweise zu. So hängen zum Beispiel in der chronischen Phase einer chronisch-myeloischen Leukämie (CML) alle Tumorzellen von der BCR-ABL Mutation ab, die sich in ca. 90% der Fälle cytogenetisch als Philadelphia-Chromosom darstellt (Gambacorti-Passerini et al., 2003). Diese Situation ist allerdings eher die Ausnahme als die Regel. Manche Tumoren hängen von einem bestimmten Signalweg ab, der aber durch Mutation eines Signalproteins auf der Ebene unterhalb des Zielproteins einer molekularen Therapie aktiviert werden kann. Dies trifft beispielsweise auf den EGF-Rezeptor-Signalweg zu. So sind EGF-Rezeptor-Hemmer beim kolorektalen Karzinom unwirksam, wenn aktivierende Mutationen im K-Ras Protein vorhanden sind (Karapetis et al., 2008). In anderen Tumorentitäten können alternative Signalwege in der Therapie angesteuerten Signalweg umgehen und die Transkription kritischer Gene aktivieren. Dies scheint bei kutanen Melanomen unter der Therapie mit Vemurafenib der Fall zu sein. Hier wurden

Resistenzwege beschrieben, die den B-Raf Signalweg umgehen (Lito et al., 2013).

KÖNNEN DURCH EINE „LIQUID BIOPSY“ DIE GENE VERSCHIEDENER TUMORZELLKLONE IM PLASMA ANALYSIERT WERDEN?

Zusammenfassend ist es in der überwiegenden Zahl der Tumorentitäten die Regel, dass es bereits zu Beginn einer gezielten molekularen Therapie Tumorzellklone gibt, die gegen diese Therapie resistent sind. Diese Zellklone können sich in Arealen des Tumorgewebes befinden, die einer DNA-Analyse nicht zugänglich sind, so z.B. in demjenigen Teil eines Primärtumors, der für die histologische Analyse verwendet wurde, oder in einer oder mehreren Metastasen. Um einen Überblick über die Gene zu gewinnen, die in verschiedenen Tumorzellklonen mutiert sind, böte sich die Sequenzierung von Tumor-DNA im Blutplasma des Patienten an. Dieser Ansatz wird im Englischen als „Liquid Biopsy“ bezeichnet. Da die mutierten Gene verschiedener Tumorzellklone im Plasma nachweisbar sind, könnte die Kombination von gerichteten molekularen Therapieansätzen rational geplant werden. Für die klinisch-chemische Tumordiagnostik bieten sich hier faszinierende neue Perspektiven (Murtaza et al., 2013).

LITERATUR:

- Aparicio, S., and Caldas, C. (2013). The implications of clonal genome evolution for cancer medicine. *The New England journal of medicine* 368, 842-851.
- Bozic, I., Reiter, J.G., Allen, B., Antal, T., Chatterjee, K., Shah, P., Moon, Y.S., Yaqubie, A., Kelly, N., Le, D.T., et al. (2013). Evolutionary dynamics of cancer in response to targeted combination therapy. *eLife* 2, e00747.
- Darwin, C. (1859). *The Origin of Species* (London: John Murray).
- Diaz, L.A., Jr., Williams, R.T., Wu, J., Kinde, I., Hecht, J.R., Berlin, J., Allen, B., Bozic, I., Reiter, J.G., Nowak, M.A., et al. (2012). The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 486, 537-540.
- Gambacorti-Passerini, C.B., Gunby, R.H., Piazza, R., Galiotta, A., Rostagno, R., and Scapozza, L. (2003). Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias. *The lancet oncology* 4, 75-85.
- Karapetis, C.S., Khambata-Ford, S., Jonker, D.J., O'Callaghan, C.J., Tu, D., Tebbutt, N.C., Simes, R.J., Chalchal, H., Shapiro, J.D., Robitaille, S., et al. (2008). K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 359, 1757-1765.
- Lito, P., Rosen, N., and Solit, D.B. (2013). Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. *Nature medicine* 19, 1401-1409.
- Luria, S.E., and Delbruck, M. (1943). Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance. *Genetics* 28, 491-511.
- Magee, J.A., Piskounova, E., and Morrison, S.J. (2012). Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer cell* 21, 283-296.
- Murtaza, M., Dawson, S.J., Tsui, D.W., Gale, D., Forshew, T., Piskorz, A.M., Parkinson, C., Chin, S.F., Kingsbury, Z., Wong, A.S., et al. (2013). Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature* 497, 108-112.

- Nowell, P.C. (1976). The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 194, 23-28.
- Virchow, R. (1859). *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre* (Berlin: August Hirschwald).
- Yap, T.A., Gerlinger, M., Futreal, P.A., Pusztai, L., and Swanton, C. (2012). Intratumor heterogeneity: seeing the wood for the trees. *Science translational medicine* 4, 127ps110.

VERFASSER:

Univ.-Prof. Dr. Christoph Wagener,
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 E-Mail: christoph.wagener@me.com

Dr. Grote-Koska neues Mitglied im Committee on Reference Systems of Enzymes der IFCC Scientific Division

Mit einem persönlichen Schreiben gratulierte Professor Ian Young, Chair der Scientific Division der IFCC, dem DGKL-Mitglied Dr. Denis Grote-Koska, der vom 1. Januar 2014 für drei Jahre zum Mitglied des Committee on Reference System of Enzymes (C-RSE) gewählt wurde.

Das IFCC Komitee C-RSE (Committee Reference Systems for Enzymes) beschäftigt sich mit der Entwicklung von primären Referenzprozeduren für Enzyme. Die primären Referenzprozeduren rangieren an höchster Stelle in der Rückführungskette für die internationale Standardisierung der Routinemessverfahren für α -Amylase, ALP, ALT, AST, CK, γ -GT und LDH. An der Entwicklung der Referenzprozeduren haben in der Vergangenheit Mitglieder der DGKL (Prof. Siekmann, Prof. Schumann) maßgeblich mitgewirkt.

C-RSE befasst sich derzeit mit der Entwicklung einer Referenzprozedur für Pankreas-Lipase. Das Kalibrierlaboratorium des RfB in Hannover wird sich in die experimentellen Untersuchungen einschalten, die zeigen sollen, dass die Referenzprozedur in Referenzlaboratorien die erste Tauglichkeitsstufe erreichen kann. Es ist zu erwarten, dass im Rahmen dieser Untersuchungen noch Modifikationen an der Referenzprozedur vorgenommen werden müssen. Das Kalibrierlaboratorium des RfB hat diesbezüglich in der Vergangenheit seine besondere Kompetenz unter Beweis gestellt. In einer zweiten Phase wird die Publikation der IFCC-Referenzprozedur erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt wird das Kalibrierlaboratorium des RfB bereit sein,



Referenzanalysen für Pankreas-Lipase durchführen zu können.

C-RSE hält auch Kontakt zu Laboratorien, die eine Akkreditierung als Kalibrierlabor nach ISO 17025/ISO 15195 für die o.g. Referenzprozeduren anstreben bzw. erreicht haben. C-RSE kooperiert mit dem europäischen Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) wenn Zertifizierungskampagnen für Enzym-Referenzmaterialien durchgeführt werden.

VERFASSER:

Dr. Denis Grote-Koska
Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Klinische Chemie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel: 0511-5323862
E-Mail: grote-koska.denis@mh-hannover.de

BIPM-JCTLM-Treffen 2013

Denis Grote-Koska, Gerhard Schumann

Das Internationale Büro für Maß und Gewicht, BIPM (Bureau International des Poids et Mesures), ist die Wiege der modernen Metrologie. Die Gebäude des BIPM befinden sich auf exterritorialem Gelände am Rand von Paris hoch über der Seine im Stadtteil Sevres, dem Ort der berühmten Porzellanmanufaktur. BIPM ist aber nicht nur der Aufbewahrungsort für das Urkilogramm, sondern auch Sitz des JCTLM (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine), einem BIPM-Komitee, das sich die Wahrung und Förderung der Metrologie im Bereich der Laboratoriumsmedizin zur Aufgabe gemacht hat. In enger Zusammenarbeit mit der IFCC und ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation) sind zwei Arbeitsgruppen (WG) tätig. WG1 prüft die Beschreibung von Referenzmaterialien und Referenzprozeduren. Beides sind essentielle Bestandteile eines Referenzsystems. WG2 prüft das Leistungsangebot von akkreditierten Kalibrierlaboratorien, bevor diese ihre Leistungen unter dem Schirm von BIPM/JCTLM propagieren dürfen. Prof. Lothar Siekmann hat in dieser Arbeitsgruppe den Vorsitz.

Anfang Dezember 2013 fand die letzte Sitzung des JCTLM statt. Die Mitglieder der beiden Arbeitsgruppen und interessierte Kreise hatten an drei Tagen Gelegenheit zu intensiven Diskussionen und einem Gedankenaustausch über den Stellenwert der Metrologie für moderne Messverfahren in der Laboratoriumsmedizin. In drei Sitzungen wurden insgesamt 24 Vorträge präsentiert. Alle Vortragsmanuskripte sind über folgende Web-Adresse zugänglich:

<http://www.bipm.org/cc/AllowedDocuments.jsp?cc=JCTLM>.

Die erste Sitzung befasste sich mit dem Thema „Impact of Reference Measurement Systems on Clinical Evidence“. Die immer noch zu häufige Verwendung unspezifischer Routineverfahren zur Bestimmung der Kreatininkonzentration im Serum anstelle sehr viel zuverlässigerer enzymatischer Verfahren wurde kritisiert. Ein anderer Vortrag beleuchtete die zunehmende Bedeutung der Analytik für HbA1c zur Diabetesfrüherkennung und Verlaufsbeurteilung. Es wurde deutlich, dass die Referenzanalytik für HbA1c international noch besser abgestimmt werden muss. Weitere Themen betrafen das PSA

und Überlegungen zur Entwicklung eines Referenzsystems für freies T4.

Die zweite Sitzung befasste sich ausschließlich mit dem kontrovers betrachteten Thema der Kommutabilität. Nach EN ISO 17511:2003 ist die „*Kommutabilität eines Materials das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem mathematischen Verhältnis der Messergebnisse, die mittels zweier Messverfahren für eine bestimmte Größe in einem gegebenen Material erhalten wurden, und dem mathematischen Verhältnis, das für die Größe in Routineproben erhalten wurde*“. Die Frage der Kommutabilität stellt sich häufig bei Kalibriermaterial. Verhält sich eine Eigenschaft dieses Materials, zum Beispiel die Konzentration eines Hormons, genauso wie in Patientenproben? Zur Prüfung der Kommutabilität werden Vergleichsmessungen, eins gegen eins, zwischen Referenzprozedur und Routinemethode, oder auch Routinemethode X gegen Routinemethode Y herangezogen und dabei Patientenproben und die auf Kommutabilität zu prüfenden Materialien in einer Serie analysiert. Die Vorträge beleuchteten das Thema aus Sicht der Diagnostika-Industrie, der Metrologie-Institute, der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und des Europäischen Instituts für Referenzmaterialien und Messungen (IRMM). Prof. Siekmann behandelte das Thema aus Sicht der Ringversuchsveranstalter. Die IFCC hat Mitte

letzten Jahres eine Arbeitsgruppe gegründet, die ein Dokument zum besseren Verständnis der Kommutabilität erarbeiten soll. Die Kalibrierlaboratorien der DGKL sind in der Arbeitsgruppe durch Dr. Anja Kessler und Prof. Gerhard Schumann vertreten.

In der abschließenden dritten Sitzung gab es Vorträge zu verschiedenen Aktivitäten, an denen das JCTLM direkt oder indirekt beteiligt ist. Dr. Kessler hat über den Stand der internationalen Ringversuche für Kalibrierlaboratorien (RELA) berichtet. Prof. Schumann hat über den Stand der Überarbeitung von ISO-Standards (EN ISO 17511, EN ISO 18153, EN ISO 15195) informiert. Alle drei Standards müssen von akkreditierten Kalibrierlaboratorien befolgt werden.

Wichtigstes Thema in der dritten Sitzung war eine Initiative der AACC (American Association for Clinical Chemistry) zur Harmonisierung von Messergebnissen. Ziel dieser Initiative ist ein Maßnahmenkatalog, der den Weg weisen soll, wie Messergebnisse für dieselbe Messgröße bei Verwendung von Routineverfahren unterschiedlicher Hersteller harmonisiert werden können. Harmonisierung sollte nur relevant sein, wenn ein Referenzsystem und metrologische Rückführung für eine Messgröße noch nicht existieren. Nicht wenige Teilnehmer an der Diskussion über die AACC-Initiative betrachten das Projekt mit Skepsis. Es wäre ungünstig,

wenn die Bemühungen um die Zuverlässigkeit des Messens im medizinischen Laboratorium auf Basis von Referenzsystemen zugunsten des pragmatischen Wegs der Harmonisierung vernachlässigt würden. Deshalb ist von Seiten des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB) sehr zu begrüßen, dass auch mehrere, für die Kalibrierlaboratorien des RfB wichtige Gesprächspartner aus der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) an den Sitzungen des JCTLM teilgenommen haben.

VERFASSER:

Dr. Denis Grote-Koska,

Prof. Dr. Gerhard Schumann

Medizinische Hochschule Hannover

Institut für Klinische Chemie

Carl-Neuberg-Str. 1

30625 Hannover

Email: grote-koska.denis@mh-hannover.de

1

MITTELDEUTSCHE LABORDIAGNOSTIK KONFERENZ

MODERNE ANALYTIK IN DER
PATIENTENVERSORGUNG

08.-10.05.2014
INTERCITY HOTEL LEIPZIG

HAUPTTHEMEN:
GERINNUNG
INFLAMMATION
STOFFWECHSELKRANKHEITEN
INNOVATIVE DIAGNOSTIK

KONTAKT:
 info@mitteldeutsche-laborkonferenz.de
www.mitteldeutsche-laborkonferenz.de

PROGRAMM
DONNERSTAG, 08.05.2014
19.00 Uhr
Begrüßung und Keynote in der Alten Handelsbörse zu Leipzig
Anschließend Get-Together

FREITAG, 09.05.2014
8.00-19.00 Uhr
Haupt- und Kurzvorträge

SAMSTAG, 10.05.2014
10.00 Uhr
Öffentlicher Vortrag im Neuen Rathaus

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG
Prof. Dr. med. Joachim Thiery
Universität Leipzig
Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant
Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt
Prof. Dr. med. Berend Isermann
Universitätsklinikum Magdeburg
PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf
Universitätsklinikum Jena

Das Anfordern und die Interpretation von Laborbefunden gehören zu den Aufgaben aller Ärzte im medizinischen Alltag. Der Dialog zwischen Labormedizinern bzw. Klinischen Chemikern mit den ärztlichen Kollegen ist dabei ein wesentliches Element für die Sicherung einer rationellen Diagnostik. In einer kompakt organisierten Konferenz wollen wir die interdisziplinäre Kompetenz des Fachs am Beispiel von Gerinnung, Inflammation, Stoffwechselerkrankungen und innovativen Diagnose-techniken darstellen. Ein Schwerpunkt der Veranstaltung ist die Einbindung junger Mediziner verschiedener Fachrichtungen. In Übersichtsvorträgen, Kurzreferaten und gemeinsamen Diskussionen werden wir den Stellenwert der Labormedizin darstellen und etwas von der Faszination unserer Fachrichtung vermitteln!

Wir freuen uns auf Ihre Teilnahme an der 1. Mitteldeutschen Laborkonferenz in Leipzig!



13. Jahrestagung

Sektion - Molekulare Diagnostik der DGKL

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

15. - 16. Mai 2014

Tutzing / Starnberger See

**Auditorium
Evangelische Akademie Tutzing**

**Schloßstrasse 2 + 4
82327 Tutzing**

Tagungsbüro:

Dipl.-Biol. Heidrun Bock
Tel.: 089 / 89 55 78 - 0
Fax: 089 / 89 55 78 -780
bock@medizinische-genetik.de

OMICS-TECHNOLOGIEN IM KLINISCHEN ALLTAG UND IN DER TRANSLATIONALEN FORSCHUNG

DONNERSTAG 15.05.2014

- Sitzung I – AG Genomics**
Vorsitz: Dr. Hanns-Georg Klein, München
- 09:00 Whole Genome Sequencing (WGS)
Dr. Tina Hambuch, San Diego
 - 09:30 Whole Exome Sequencing (WES)
Prof. Dr. Peter Bauer, Tübingen
 - 10:00 Clinical Exome Sequencing (CES)
Dr. Hanns-Georg Klein, Martinsried
 - 10:30 Pause
 - 11:00 Rechtliche Aspekte von Genomanalysen
Dr. Kerrin Schillhorn, Köln
 - 11:30 Ethische Aspekte von Genomanalysen
PD Dr. Dr. Eva Winkler, Heidelberg
 - 12:00 Mittagessen
 - Sitzung II – AG Bioinformatik**
Vorsitz: Prof. Dr. Georg Hoffmann, Grafrath
Prof. Dr. Thomas Rattei, Wien
 - 13:00 Einführung: Die Rolle der Bioinformatik für die Labordiagnostik
Prof. Dr. Georg Hoffmann, Grafrath
 - 13:15 Bioinformatische Verfahren zur Auswertung massiv paralleler Genomdaten
Prof. Dr. Thomas Rattei, Wien
 - 14:00 Erfassung und Bewertung genomischer Variationen mithilfe einer NextGen-Varianten-Datenbank
Dipl.-Bioinform. Sebastian Eck, Martinsried
 - 14:30 IT-Plattform zur integrierten Auswertung heterogener biomedizinischer Daten
Dipl.-Inform. Med. Matthias Ganzinger, Heidelberg
 - 15:00 Pause

Sitzung III – AG Biobanken

- Vorsitz: PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf, Jena
- 16:00 Bedeutung des Biobankings für die translationale Forschung
Prof. Dr. Uwe Völker, Greifswald
 - 16:30 Datensicherheit im Rahmen von Biobanking
Prof. Dr. Michael Krawczak, Kiel
 - 17:00 Biobanking in the Cloud
Prof. Dr. Michael Hummel, Berlin
 - 17:30 Healthcare Integrated Biobanking: Quo vadis?
Prof. Dr. Gerd Schmitz, Regensburg
 - 18:00 Abendessen, anschl. gemütliches Beisammensein

FREITAG 16.05.2014

Sitzung IV – AG Proteomics & Metabolomics
Vorsitz: Prof. Dr. Martin Fiedler, Bern
Prof. Dr. Peter Findeisen, Mannheim

- 09:00 Proteinquantifizierung und Targeted Peptidomics
Prof. Dr. Kai Stühler, Düsseldorf
- 09:30 Proteinprofiling für die Proteomforschung und klinische Diagnostik
Dr. Thomas O. Joos, Tübingen
- 10:00 Anwendung der Metabolomics im Neugeborenen-screening
PD Dr. Uta Ceglarek, Leipzig
- 10:30 Pause
- 11:00 Atypische Sphingolipide als neue Biomarker bei kardio-metabolischen Erkrankungen
PD Dr. Thorsten Hornemann, Zürich
- 11:30 MALDI Imaging und Fingerprinting
Prof. Dr. Carsten Hopf, Mannheim
- 12:00 Zusammenfassende Diskussion
Leitung: Prof. Dr. Daniel Teupser, München
- 13:00 Sektionstreffen (nicht-öffentlich)
Leitung: Prof. Dr. Daniel Teupser, München



Balkan
Clinical
Laboratory
Federation



IFCC WORLDLAB ISTANBUL 2014

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

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

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

22-26 June 2014

ISTANBUL, TURKEY

ISTANBUL CONGRESS CENTER

www.istanbul2014.org

See you in Istanbul 2014



12. Anwendertreffen

LC-MS/MS in der Labormedizin

am 27. / 28. November 2014

Kloster Banz bei Bad Staffelstein



Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

zum 12. Mal organisiert die DGKL-Arbeitsgruppe LC-MS/MS vom 27.-28.11.2014 ein Anwendertreffen. Veranstaltungsort ist wieder das Bildungszentrum Kloster Banz bei Bad Staffelstein in Franken (<http://www.hss.de/bildungszentren/kloster-banz.html>).

Unsere Tagung ist auf alle Anwendungen der LC-MS/MS-Technologie in diagnostischen Routineanwendungen aber auch auf die labormedizinische Forschung ausgerichtet. Das Programm wird neben Plenarvorträgen Berichte über methodische Neuerungen beinhalten. Analytische Probleme aus dem Teilnehmerkreis werden in bewährter Art wieder in offenen Diskussionsrunden thematisiert. Das Programm wird so ausgelegt, dass ausreichend Zeit für Gespräche und *Networking* zur Verfügung steht. Anregungen zur Programmplanung sind sehr willkommen.

Dieses Jahr wird erstmals die Möglichkeit geboten, Poster zu präsentieren. Aus den hierfür einzureichenden Abstracts werden auch Vorträge ausgewählt. Hierdurch möchten wir als einen Schwerpunkt der Veranstaltung insbesondere den wissenschaftlichen Nachwuchs ansprechen. Erstmals werden in diesem Zusammenhang drei Stipendien in Höhe von 300 € für Reise und Tagungsgebühr für Nachwuchswissenschaftler vergeben.

Die Veranstaltung wird mit einem Mittagessen am Donnerstag dem 27. November beginnen und ebenfalls mit einem Mittagessen am nächsten Tag enden. Der Tagungsbeitrag beträgt 180 €; dies beinhaltet die Unterbringung im Bildungszentrum sowie die Mahlzeiten.

Anmelden können sie sich per E-mail unter michael.vogeser@med.uni-muenchen.de; bitte warten Sie damit nicht zu lange, da die Teilnehmerzahl wie in den vergangenen Jahren auf 120 begrenzt ist. Erst mit Eingang der Zahlung ist die Anmeldung gültig.

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

Anmeldeschluss ist der 30. August 2014; sollten mehr Anmeldungen eingehen als Tagungsplätze zur Verfügung stehen, gilt das Datum der Überweisung.

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

Uta Ceglarek für die

Arbeitsgruppe LC-MS/MS der DGKL

(U. Ceglarek, U. Kobold, R. Schreiner, M. Rauh, Ch. Seger, M. Vogeser, G. Zurek)

Abstracts und Fragen bitte an: Uta.Ceglarek@medizin.uni-leipzig.de

Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
21.03.-22.03.2014 Wuppertal	4. Diagnostik Update 2014
26.03.-29.03.2014 Alpbach (Österreich)	24th Annual Meeting of the Society for Virology
01.04.-04.04.2014 München	Analytica - 24. Internationale Leitmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und Analytica Conference
11.04.-13.04.2014 Berlin	Berufsverband Pathologie
07.05.-08.05.2014 Senftenberg	8. Senftenberger Innovationsforum: „Multiparameteranalytik - Autoimmundiagnostik“
08.05.-09.05.2014 Leipzig	1. Mitteldeutsche Labordiagnostikkonferenz - Moderne Analytik in der Patientenversorgung
15.05.-16.05.2014 Tutzingen	13. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik
15.05.-17.05.2014 Den Haag (NL)	27th International Symposium of the „International Society for Laboratory Hematology“ (ISLH-2014)
22.05.-24.05.2014 Köln	27. Tumorzytogenetische Arbeitstagung 2014
31.05.-05.06.2014 Seoul (Korea)	33rd International Congress of the ISBT
12.06.-15.06.2014 Berlin	98. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.
20.06.-22.06.2014 Istanbul (Türkei)	XIIIth International Congress of Pediatric Laboratory Medicine
22.06.-26.06.2014 Istanbul (Türkei)	IFCC WorldLab Istanbul 2014
25.-27.06.2014 Montpellier (Frankreich)	11th International Symposium on Aeromonas and Plesiomonas

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



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

GÁBOR-SZÁSZ-PREIS

FÜR KLINISCHE CHEMIE UND PATHOBIOCHEMIE 2014

Die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin wird auf der 11. Jahrestagung der DGKL (24. bis 27. September 2014 in Mannheim) zum fünfzehnten Mal den Gábor-Szász-Preis verleihen. Dieser Preis ist mit

€ 15.000,--

dotiert und wird für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der Klinischen Chemie und Pathobiochemie von der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. gestiftet. Für die Bewerbung um den Preis können eingereicht werden:

- Arbeiten, die nach dem 15.06.2007 publiziert oder zur Publikation angenommen wurden,
- mehrere Arbeiten, die in hervorragender Weise ein bestimmtes Arbeitsgebiet umfassen oder
- ein Vorschlag für einen Preisträger durch ein Mitglied der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin mit einer ausführlichen Begründung und entsprechenden Unterlagen.

Bewerbungen (bei Publikationen mit mehreren Autoren bitte Bewerber deutlich angeben) und Vorschläge können in dreifacher Ausfertigung **bis spätestens 15. Juli 2014** eingereicht werden an:

Geschäftsstelle der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)

Friesdorfer Str. 153

53175 Bonn

Tel: 0228 92 68 95 22

Fax: 0228 92 68 95 27

E-Mail: geschaeftsstelle@dgkl.de

Der Namensgeber eines bedeutenden Preises: Gábor Szász



Seit 1981 trägt ein Preis zunächst der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKC) und nach ihrer Fusion mit der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin (DGLM)

der DGKL seinen Namen: Gábor Szász. Vielen ist der Name geläufig, ist er doch untrennbar mit dem Wirken und Forschen auf dem Gebiet der Klinischen Enzymologie verbunden. Zudem hat Gábor Szász durch sein wissenschaftliches Lebenswerk und seine fachliche Qualifikation maßgeblich zur Entwicklung des Fachgebietes und zu seiner nationalen und internationalen Wahrnehmung und Anerkennung beigetragen.

Vier Jahre lang, von 1972 bis 1976, stand er zudem als Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie vor und war von 1968 bis zu seinem Tod 1979 als Professor für Klinische Chemie an der Universität Gießen tätig.

Der gebürtige Ungar begann nach dem Abitur seinen Berufsweg mit dem Chemiestudium und legte nach seinem Staatsexamen als Diplomchemiker mit der Tätigkeit im Budapester Paul-Heim-Kinderkrankenhaus die Grundlagen für seine wissenschaftliche Tätigkeit. Seine Promotion über die klinische Bedeutung der Enzymaktivitätsmessung bei neurologischen Erkrankungen im Kindesalter zeigte bereits die Richtung, in die seine

spätere intensive Forschungsarbeit ging, die er auch mit großem Engagement als akademischer Lehrer weitergab.

Als Delegierter in nationalen und internationalen Fachgremien vertrat er auf Tagungen, Kongressen, in Symposien und Workshops stets die Interessen seines Faches und auch als Vorstandsmitglied der DGKC setzte er sowohl im wissenschaftlichen wie auch im berufspolitischen Bereich wesentliche Akzente.

Um das wissenschaftliche Werk von Gábor Szász hervorzuheben und um Forschungsarbeiten zunächst auf dem Gebiet der Klinischen Enzymologie anzuregen und zu fördern, hat die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie nach dem Tod von Gábor Szász beschlossen einen Preis zu stiften und nach ihm zu benennen. Zu Beginn war der Preis mit 10.000 DM dotiert und wurde erstmalig für das Jahr 1981 ausgeschrieben. Heute erhalten die Preisträger 15.000 Euro für herausragende wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der Klinischen Chemie und Pathobiochemie.

Auch die Ungarische Gesellschaft für Klinische Pathologie hat das Wirken von Gábor Szász gewürdigt. Eine Gedenktafel am Eingang des Labors des Paul-Heim-Kinderkrankenhauses in Budapest erinnert an sein Lebenswerk und seine Forschungsleistungen, aber auch an seinen Einsatz für die Zusammenarbeit der ungarischen und deutschen Fachgesellschaften.

Preisträger Gábor-Szász-Preis

- 2010 **F. MÜLLER** (STOCKHOLM/SE) für ihre Arbeit „Platelet poyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo“ und **TH. HORNEMANN** (ZÜRICH/CH) für seine Arbeiten über den „Sphingosin-Stoffwechsel und die Rolle von atypischen Deoxyshingoid-Basen bei der hereditären sensorischen Neuropathie Typ 1 (HSAN1)“
- 2007 **W. KAMINSKI** (MANNHEIM/DE), **K. PÜLLMANN** (HANNOVER/DE), **D. TEUPSER** (LEIPZIG/DE) für ihre Arbeit über einen variablen Immunorezeptor in einer Subpopulation humaner Neutrophiler und die Identifikation von Kandidatengen und Genloci mit Relevanz für die Atherosklerose
- 2005 **TH. RENNÉ** (WÜRZBURG/DE) für seine Arbeiten über die Bedeutung des Gerinnungsfaktors XII für Thrombose und Blutstillung
- 2003 **ST. DOOLEY** (AACHEN/DE) für seine Arbeit „Smad7 Prevents Activation of Hepatic Stellate Cells and Liver Fibrosis in Rat“
- 2001 **O. HUBER** (BERLIN/DE) für seine Arbeiten über die „Rolle der Cadherin-vermittelten Adhäsion und des Wnt-Signalwegs bei der Zelldifferenzierung
- 1999 **H. RENZ** (MARBURG/DE) für seine neuen grundlegenden Konzepte der molekularen und zellbiologischen Mechanismen chronischer Entzündungsreaktionen in Lunge und Haut, die zu einer Optimierung der Diagnostik und zur Entwicklung immunmodulatorischer Therapiestrategien geführt haben.
- 1998 **E. SCHLEICHER** (TÜBINGEN/DE) für seine Arbeit zur Regulation der extrazellulären Matrix, die insbesondere im Zusammenhang mit der Pathogenese der diabetischen Nephropathie von Bedeutung ist
- 1996 **A. BRAUN** (MÜNCHEN/DE) für seine Untersuchungen über „Polymorphismen im humanen B2-Bradykininrezeptor-Gen“
- 1994 **M. NEUMAIER** (HAMBURG/DE) für seine Arbeit „Specific detection of carcinoembryonic antigen expressing tumor cells in bone marrow aspirates by polymerase chain reaction“
- 1991 **L. SIEKMANN** (BONN/DE) für seine Leistungen im Zusammenhang mit der Entwicklung der Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie (ID-GC/MS-Methode für Steroide)
- 1987 **W.J. SCHNEIDER** (WIEN/AT) für besondere Leistungen auf dem Gebiet der Klinischen Chemie und Pathobiochemie
- 1985 **E. SCHMIDT** (ISERNHAGEN/DE) für außerordentliche Verdienste um die Klinische Enzymologie
- 1983 **W.G. GUDER** (MÜNCHEN/DE) für seine grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiet der Enzymologie der Niere
- 1981 **T. BÜCHER** (MÜNCHEN/DE) für seine richtungsweisenden Arbeiten auf dem Gebiet der Klinischen Enzymologie

Die DGKL trauert um Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Max Georg Bachem

Am Montag, dem 24.02.2014, ist der Ärztliche Direktor der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm, Prof. Dr. med. Dr. troph. Dr. h.c. Max Georg Bachem, langjähriges Mitglied der DGKL, nach kurzer, schwerer Krankheit im Alter von 62 Jahren verstorben.

Die Ulmer Universitätsmedizin sowie die Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin in Deutschland verlieren mit Professor Bachem einen kompetenten Klinischen Chemiker, einen exzellenten und international anerkannten Wissenschaftler und sehr geschätzten Kollegen. Prof. Bachem war seit 1988 Mitglied unserer Fachgesellschaft und hat die Gründung der DGKL von Anbeginn begleitet.

Herr Professor Bachem, der seit 2003 als Ärztlicher Direktor die Zentrale Einrichtung Klinische Chemie im Universitätsklinikum Ulm geleitet hat, genoss internationales Ansehen als Forscher auf dem Gebiet der Pankreasfibrose und der Zellbiologie pankreatischer Sternzellen. In den Jahren 1998 bis 2007 war er Mitglied in mehreren Sonderforschungsbereichen, von 2010 bis 2013 bewilligte ihm die Deutsche Krebshilfe ein größeres Forschungsprojekt. Eine beeindruckende Zahl von Original- und Übersichtsarbeiten legt Zeugnis seiner umfangreichen Forschungstätigkeit ab. Auf den Jahrestagungen unserer Fachgesellschaft präsentierte er regelmäßig die neuesten Ergebnisse seiner wissenschaftlichen Arbeiten.

Darüber hinaus hat er sich aber auch in der Weiterbildung der Klinischen Chemiker



engagiert. Über viele Jahre hat er beim „Repetitorium Klinische Chemie“ der DGKL die Vorlesungen über die Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik der Erkrankungen des Pankreas und des Gastrointestinaltraktes gehalten und damit das Ideal der forschungsbasierten Lehre in der Weiterbildung demonstriert. Weiterhin hat er sich in der DGKL für die Sichtbarkeit der Klinischen Chemie am Standort Ulm in Deutschland und darüber hinaus eingebracht und um unser Fach verdient gemacht.

Die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin wird Prof. Bachem stets ein ehrendes Gedenken bewahren. Unsere aufrichtige Anteilnahme gilt in dieser Zeit ganz besonders seiner Familie.

Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier
DGKL Präsident

Prof. Dr. Dr. Klaus Peter Kohse
DGKL Schriftführer

NEUE MITGLIEDER:

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

DR. VERENA HASELMANN
Universitätsmedizin Mannheim

DR. HALA BARSOOM
Laboratoriumsmedizin/Carl-Thiem-Klinikum
gGmbH, Cottbus

M. SC. ISABEL FAUST
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Bad Oeynhausen

DR. JÜRGEN CHRISTOPH
Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der
Bult, Zentrallabor, Hannover

DR. FLORIAN MAYER
TU Dresden Medizinische Fakultät
Institut für Pathobiochemie, Dresden

DR. KORNELIA HUMMEL
MEDILYS GmbH, Klinische Chemie,
Hamburg

DR. MARTINA BRÖCKER-PREUSS
Universitätsklinik Essen

DR. TOBIAS FUCHS
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

MAHER NASSOUR
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

DR. SEBASTIAN HASSEL
Klinikum Ingolstadt

DR. GEORG DIERKES
Universitätsklinikum Bonn - Zentrallabor

DR. MOHAMMED KARIM GORSCHLÜTER
MVZ Dr. Eberhard und Partner, Dortmund

FRAU DR. GABRIELA ZUREK
Medizinisches Labor Bremen MLHB

DR. RAMONA CHRISTINA DOLSCHEID-POMMERICH
Universitätsklinik Bonn

VERSTORBENE MITGLIEDER:

DR. WOLFGANG GÄRTNER
MVZ Labor Dr. Gärtner & Kollegen
Ravensburg

UNIV.-PROF. DR. WERNER KÜBLER
Gießen

FRAU DR. URSULA MEIER
Bayreuth

PROF. DR. DR. DR. MAX GEORG BACHEM
Universitätsklinikum Ulm

VERSCHOLLENE MITGLIEDER:

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

DR. SVEN C. GIRGENSOHN
Bioscientia GmbH, Ingelheim

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

DR. NORBERT MUSIOL, Bochum

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

DR. HILKEA KRESTEL, Aschau i. Chiemgau

DR. WOLFGANG WITHOLD, Lemförde

UNIV.-PROF. DR. RUDOLF KARL ZAHN
Wiesbaden

DR. ANNE SCHOLZ, Senftenberg

FRAU DR. PH.D. ZSUZSANNA WOLF
Institut für Klinische Chemie und
Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar
der TU München

DR. REINHARD ZIEBIG
Charité-Universitätsmedizin Berlin

DR. JOSEF ECKER
Universitätsklinikum Regensburg
Institut für Klinische Chemie

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



Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie
Société Suisse de Chimie Clinique
Società Svizzera di Chimica Clinica

Jahresversammlung

**Schweizerische Gesellschaft
für Klinische Chemie**

**29.–31. Oktober 2014
Congress Center Basel**



Motto

Die Rolle der Klinischen Chemie in der modernen Medizin

Themen

- Labormedizin – weg vom Produzieren von Resultaten zu patientenorientierten Befunden
- Referenzbereiche – Ermittlung, Verifizierung und Anwendung
- Notfallanalytik – die Rolle der Klinischen Chemie in der Notfallmedizin
- POCT – Konkurrenz zum Zentrallabor
- Präanalytik – immer wieder eine neue Herausforderung

**Mehr Informationen unter
www.congrex.ch/sgkc2014**

bs.ch/Juri Weiss