

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

PRÄSIDIUM

Präsident	Univ.-Prof. Dr. med. Michael Neumaier, Mannheim
Vizepräsident	Univ.-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	PD Dr. Uta Ceglarek, Leipzig
Weiteres Präsidiumsmitglied	PD Dr. Matthias Orth, Stuttgart

GESCHÄFTSSTELLE

Prof. Dr. med. Michael Schmidt
Geschäftsstelle der DGKL
Friesdorfer Str. 153, D-53175 Bonn
Telefon: 02 28 - 92 68 95-17
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

INHALTSVERZEICHNIS

AUS DEM PRÄSIDIUM

Die DGKL auf dem Weg zur DFG Nachwuchsakademie 53
Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier, Mannheim

AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

Der Deutsche Kongress der Laboratoriumsmedizin 2014 in Mannheim - 57
das Wichtigste auf einen Blick!

Besucherrekord bei der Analytica 2014 - 60
Gemeinschaftsstand von DGKL und GdCH

AUS DEM REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Neues aus dem Referenzinstitut für Bioanalytik 62

AUS DER GESELLSCHAFT

Umsetzung der EU Direktive 2005/36/EG und die Stellung des 61
„European Specialist in Laboratory Medicine“
Prof. Dr. Hannsjörg Baum, Ludwigsburg; Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen, Hannover

2. Nationales Biobanken-Symposium 2013 65
PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf, Jena

Sektionsbericht

13. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL 70
Prof. Dr. Michael Schmidt, Bonn

Forschungsbericht

Etablierung eines Multiplex Fluoreszenz Immunoassay (MFI) zum Nachweis 72
spezifischer Antikörper gegen H. pylori Virulenz Faktoren
Prof. Dr. Markus Gerhard, München; Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier, Mannheim

Erfahrungsbericht - Ein Jahr an der Stanford University 81
gefördert durch das Heinz-Breuer-Stipendium
Eva Katharina Kohse, Heidelberg

Forschungsbericht

- Aktiviertes Protein C hat im Rahmen der experimentellen diabetischen Nephropathie über die epigenetische Regulation des RedOx-Regulators p66shc einen schützenden Effekt 85
 Fabian Bock, Magdeburg

AUS DEM MITGLIEDERKREIS

Rezension

- „Transfusion Medicine and Patient Safety“ von Giustina De Silvestro, Arianna Veronesi und Maria Vicarioto 90
 Prof. Dr. Michael Schmidt, Bonn

VERANSTALTUNGEN

12. HJ. Staudinger Symposium der DGKL vom 25. bis 27. Mai 2014 96
 Dr. Doris Hendig, Bad Oeynhausen
- Abstract Staudinger Symposium
 „Hepatic heat shock proteins and protein quality control in long term diabetic complications“ 101
 Dr. Maik Brune, Heidelberg
- Die 1. Mitteldeutsche Labordiagnostikkonferenz vom 08. bis 10. Mai 2014 in Leipzig 100
 Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann, Magdeburg
- Diagnostik update 2014 - der interdisziplinäre Dialog wird fortgesetzt 105
 Prof. Dr. Michael Schmidt, Bonn
- Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt 2014 107
 Dr. Klaus-Günter Heinze, Berlin
- MSACL 2014 Europe, 02. bis 05. September 2014, Salzburg 114
12. Anwendertreffen LC-MS/MS, 27. bis 28. November 2014, Kloster Banz 115
2. Münchner Point-of-Care Testing Symposium, 15. bis 17. September 2014, München 116

Jahresversammlung Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie 29. bis 31. Oktober 2014, Basel	117
The 3rd EFLM-UEMS Congress, 07. bis 10. Oktober 2014, Liverpool (UK)	118
Veranstaltungskalender	119
PREISE	
Ausschreibung Gábor-Szász-Preis 2014	120
Verleihung des Ivar-Trautshold-Nachwuchsförderpreis 2014 beim Staudinger Symposium an Prof. Dr. Dr. Lesca Holdt	121
Abstract Prof. Dr. Dr. Lesca Holdt	123
PERSONALIA	
Neue Mitglieder, Verstorbene Mitglieder, Verschollene Mitglieder	125
Stellenanzeigen	127

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
SCHRIFTLLEITUNG	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	Silke Wiesemann und Vanessa Dietrich
LAYOUT & ANZEIGENVERWALTUNG	Vanessa Dietrich, Geschäftsstelle der DGKL, Friesdorfer Str. 153, 53175 Bonn, Tel: +49 (0228) 926895-22, e-Mail: geschaeftsstelle@dgkl.de
DRUCK UND VERSAND	Brandt GmbH, Rathausgasse 13, 53111 Bonn Tel: +49 (0228) 65 19 19, e-Mail: info@druckerei-brandt.de
AUFLAGE	ca. 1200 Stück
ERSCHEINUNGSWEISE	vierteljährlich
ISSN	0173-6647

Die DGKL auf dem Weg zur DFG Nachwuchsakademie

Bei der letzten Hochschullehrerkonferenz in Berlin (2012) berichtete Dr. Eberhard Picht, Referatsleiter bei der DFG, dass das Fach Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin den vorletzten Platz in Bezug auf die Anzahl der eingereichten DFG Drittmittelanträge einnimmt. Nur die Urologen befinden sich, so Dr. Picht, noch hinter der Klinischen Chemie. Dr. Picht räumte jedoch ein, dass einige Anträge aus den Reihen der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin sicherlich bedingt durch das Querschnittfach anderen Fachkollegiaten zugeordnet werden und somit die Realität ein wenig davon abweichen kann.

Hieraus entstand unmittelbar im Anschluss die Initiative der Fachgesellschaft, das Instrument einer Nachwuchsakademie nach dem Modell der DFG zu etablieren, um junge Nachwuchswissenschaftler gezielt dahingehend zu fördern, Forschungsanträge bei der DFG einzureichen und eine Förderung von dort zu erhalten. Vorgestellt wurde diese Akademieform und die sich daraus

ergebenden weiteren Fördermöglichkeiten für junge Wissenschaftler seitens der zuständigen DFG Abteilungsleiterin für Klinische Chemie, Dr. Astrid Golla, auch im Rahmen der vergangenen Jahrestagung in Dresden.

Damit wurde neben dem Staudinger Symposium, das seit vielen Jahren als Synonym für die Nachwuchsförderung in der DGKL gilt, eine weitere Option für den wissenschaftlichen Nachwuchs eröffnet, sich und seine Forschungsvorhaben vorzustellen und Kontakte untereinander, aber auch zu den Ordinarien anderer Institute aufzubauen. Gleichzeitig wurde seitens der Fachgesellschaft ein Instrument geschaffen, dass zur Stärkung der wissenschaftlichen Sichtbarkeit des Fachgebietes in den Life Sciences sowie bei den anderen medizinischen Disziplinen beiträgt.

Zur Vorbereitung auf die DFG Nachwuchsakademie wurde im März eine fachgesellschaftsinterne DGKL Nachwuchsakademie veranstaltet. Unter der wissenschaftlichen Leitung des Koordinators, Professor Dr. Christoph Wagener und der Unterstützung

Zu Gast im Kloster Eberbach: Die Teilnehmer der DGKL Nachwuchsakademie mit den Mitgliedern des Wissenschaftlichen Fachbeirates.





Der Koordinator der DGKL Nachwuchsakademie Prof. Dr. Christoph Wagener

eines Wissenschaftlichen Fachbeirates, dem Prof. Dr. Michael Neumaier, Prof. Dr. Berend Isermann, Prof. Dr. Karl Lackner, Prof. Dr. Joachim Thiery, Prof. Dr. Daniel Teupser, Prof. Dr. Cornelius Knabbe und Prof. Dr. Ulrich Walter angehören, wurde die DGKL Nachwuchsakademie ausgeschrieben und junge Nachwuchswissenschaftler wurden aufgefordert, sich mit konkreten Projekten zu bewerben. Als übergeordnetes Thema wurde „Pathobiochemische Grundlagen der Systemdiagnostik“ definiert.

32 Bewerbungen aus ganz Deutschland gingen bei der DGKL-Geschäftsstelle ein, die nach einem anonymisierten Reviewverfahren seitens des Wissenschaftlichen Fachbeirates bewertet wurden. Die 16 besten Bewerber, die auch gleichzeitig die formalen DFG-Kriterien erfüllten, wurden zu einem Akademie-Wochenende ins Kloster Eberbach in den Rheingau eingeladen. Drei Tage

lang präsentierten sie dort in Kurzvorträgen ihre Projekte und diskutierten diese mit den Vertretern des Fachbeirates und den Nachwuchskollegen. Die einzelnen Forschungsvorhaben wurden außerdem noch in einer von Dr. Doris Hendig (Bad Oeynhausen) hervorragend organisierten Schreibwerkstatt unter die Lupe genommen. Dabei wurden neben den Stärken auch die Verbesserungspotenziale der Anträge analysiert und anhand konkreter Beispiele aufgezeigt, worauf es beim Erstellen von Drittmittelanträgen und Publikationen ankommt.

In einem abschließenden Mentorengespräch erhielt zum Abschluss des Wochenendes noch jeder Teilnehmer ein wissenschaftlich-fachlichen Rat durch ein Mitglied des Beirats. In diesem Gespräch wurden neben der wissenschaftlichen Perspektive des Antrages auch der Vortrag und die Präsentation des Forschungsvorhabens besprochen.

Insgesamt erhielten 11 der 16 Teilnehmer der DGKL Nachwuchsakademie bereits im Rahmen des Mentorengesprächs eine Zusage für eine Förderung seitens der DGKL. Zwei Teilnehmer der Akademie, Dr. Kathrin Nickel aus Hamburg, und Dr. Raik Rönnicke aus Magdeburg, präsentierten sehr ausgereifte Forschungsprojekte, die als unmittelbar DFG-fähig eingeschätzt wurden. Hier konnte angeregt werden, ihren Projektantrag direkt einzureichen. Diese beiden Projekte wurden durch eine Förderung in zwei

Stufen unterstützt, wobei die zweite Tranche die entsprechend eingereichten DFG-Anträge voraussetzen.

Aus den Erfahrungen der dreitägigen DGKL Nachwuchsakademie und der Qualität der dort vorgestellten Projekte hat das DGKL Präsidium gemeinsam mit dem Koordinator der Nachwuchsakademie und dem Wissenschaftlichen Fachbeirat entschieden, nun einen Antrag auf eine DFG Nachwuchsakademie einzureichen. Dieser Antrag, der zurzeit von Professor Wagener und den Mitgliedern des Fachbeirates geschrieben wird, soll im Herbst 2014 bei der DFG vorgelegt werden, mit dem Ziel im Frühjahr 2015 eine DFG Nachwuchsakademie für das Fach Klinische Chemie stattfinden zu lassen.

Diese ebenfalls themenbezogene DFG Nachwuchsakademie wird dann öffentlich ausgeschrieben und jeder, der die formalen Kriterien der DFG erfüllt, kann sich als Teilnehmer hierfür bewerben. Zu diesen formalen Kriterien gehört unter anderem, dass die Kandidaten kurz vor der Promotion stehen sollten oder ihre Promotion nicht länger als sechs Jahre zurückliegen darf. Weiterhin dürfen die Bewerber für eine DFG Nachwuchsakademie noch keinen Antrag bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft gestellt haben.

Nach Bewilligung des Antrags durch die DFG werden bis zu 20 Kandidaten und Kandidatinnen zu einer einwöchigen Akademie

eingeladen, die vergleichbar mit der DGKL Nachwuchsakademie in einem strukturierten, anonymisierten Reviewverfahren seitens des Wissenschaftlichen Fachbeirates und in enger Kooperation mit der DFG ausgesucht wurden. Unter Anleitung etablierter Wissenschaftler und Vertretern der DFG wird es bei der DFG Nachwuchsakademie ebenfalls um die Vorstellung und kritische Diskussion der wissenschaftlichen Projekte gehen und daraus dann DFG-fähige Anträge zu konzipieren und die Kandidaten zudem an erste eigene Projektleitungen wie auch an Drittmittelwerbung heranzuführen.

Von den dort vorgestellten Forschungsvorhaben werden dann maximal 10 durch die DFG gefördert. Dabei können förderungswürdige Forschungsprojekte bis zu 50.000 Euro Unterstützung erhalten. Die Begutachtung der Anträge erfolgt an dieser Stelle durch die DFG. Abschluss dieser DFG Nachwuchsakademie wird dann etwa nach eineinhalb Jahren ein Workshop bilden, bei dem dann alle geförderten Teilnehmer den aktuellen Stand ihrer Projekte präsentieren.

Mit diesem intensiven Ausbau der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses zeigt die DGKL erneut, welchen Stellenwert die Förderung der jungen Mediziner und Naturwissenschaftler innerhalb ihrer Aktivitäten einnimmt. Denn neben dem Staudinger Symposium und der Nachwuchsakademie fördert die DGKL über die 1999 gegründete

Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik dauerhaft verschiedene Projekte aus dem Fachgebiet Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Hier ist das Ziel, über eine Anschubfinanzierung, die Qualität der wissenschaftlichen Arbeiten zu steigern und die Datenmenge zu erhöhen, damit im Anschluss eine weitere Drittmittelförderung zum Beispiel durch die DFG erreicht wird. Darüber hinaus werden auch bewusst Projekte durch die Stiftung gefördert, die für die Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin eine große Bedeutung haben, jedoch auf Grund der thematischen Ausrichtung grundsätzlich nicht für eine DFG-Förderung geeignet sind. Allein in den vergangenen 10 Jahren hat die

Stiftung Forschungsförderung in Höhe von 5,9 Millionen Euro bewilligt und 80 Personen gefördert. Die zahlreichen Publikationen, die sich aus dieser Förderung ergeben, zeigen neben der Qualität des wissenschaftlichen Nachwuchses auch die große Bandbreite, die die Klinische Chemie und die Laboratoriumsmedizin abdecken.

VERFASSER:

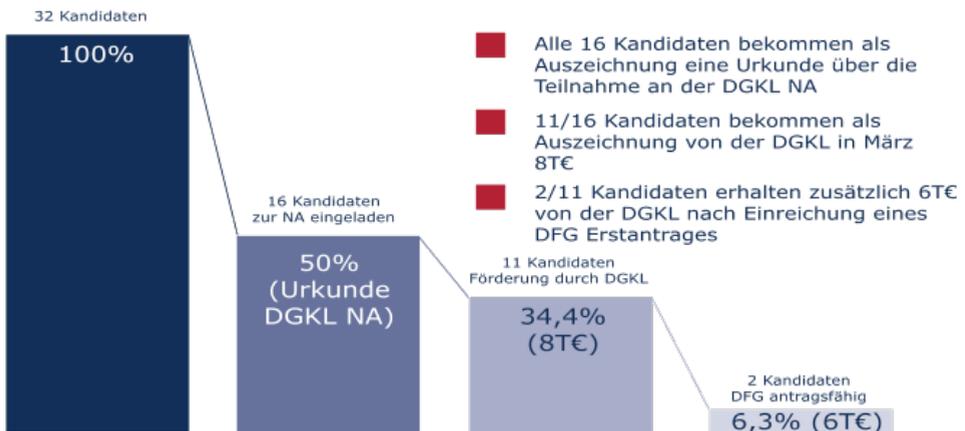
Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier

DGKL Präsident

6



DGKL - Nachwuchsakademie, Ergebnis



Der Deutsche Kongress der Laboratoriumsmedizin 2014 in Mannheim – das Wichtigste auf einen Blick!

TERMIN

24. bis 27. September 2014

ORT

Congress Center Rosengarten, Mannheim

TITEL

„Moderne Labormedizin in der sich wandelnden Gesellschaft“

TAGUNGSSTRUKTUR

Der Deutsche Kongress der Laboratoriumsmedizin versteht sich als Kongress für alle im Labor Tätigen und vereint die 11. Jahrestagung der DGKL mit der Fachtagung für Biomedizinische Analytik des DVTA, des Dachverbandes für Technologen/innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland e.V.. Weitere Partner des Kongresses sind der Berufsverband Deutscher Laborärzte, die Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik, die Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie sowie die Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (s. auch Gäste). Kongresspräsident ist der derzeit amtierende DGKL-Präsident Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier.



WICHTIGE DEADLINES

30. Juni 2014 Abstracteinreichung

15. August 2014 Ablauf Frühbucherrabatt für die Kongressregistrierung

HOMEPAGE

www.laboratoriumsmedizin2014.de

Dort findet man tagesaktuell alle wichtigen Informationen zu dem Deutschen Kongress der Laboratoriumsmedizin, das Formular für die Abstracteinreichung, die Teilnehmerregistrierung, das umfangreiche wissenschaftliche Programm sowie Hinweise für die Anreise zu einem Spezialpreis mit der Deutschen Bahn und zu den verschiedenen Hotels in Mannheim.

ABSTRACTS

Gestalten Sie das wissenschaftliche Programm des Kongresses mit: Bis zum **30. Juni 2014** können Sie auf der Homepage Ihr Abstract in englischer Sprache zu folgenden Themen einreichen: Endocrinology, Hematology & Hemostasis, Immunology,

Autoimmunity, Allergy, Inflammation, Cardiovascular Disease, Metabolomics, Lipidomics, Proteomics, Mass Spectrometry, Molecular Diagnostics, Neurodegeneration, Ageing, Dementia, Oncology, POCT, Therapeutic Drug Monitoring – Toxicology, Quality Assurance, Laboratory Management, Infectious Disease, New Methods and Parameters, Biobanking, Foundation for Pathobiochemistry and Molecular Diagnostics, Diagnostics of non-blood based Specimens (Urine, CSF, others), other Topics. Selbstverständlich werden auch 2014 wieder die besten eingereichten Arbeiten mit mehreren Abstract- und Posterpreisen ausgezeichnet.

TEILNEHMERREGISTRIERUNG

Teilnehmer können sich bereits online zum Kongress anmelden und noch bis zum 15. August 2014 den Frühbucherrabatt nutzen. Einfach auf der Homepage den passenden Button anklicken und anmelden!

EINTRITTSPREISE

- Tagungskarte **DGKL Mitglied**: 130 Euro (Frühbucherrabatt), 180 Euro
- Tagungskarte Nichtmitglied: 180 Euro (Frühbucherrabatt), 230 Euro
- Tagungskarte Studenten, Pensionäre, Arbeitssuchende: 40 Euro (Frühbucherrabatt), 50 Euro

Für Tageskarten ist kein Frühbucherrabatt vorgesehen, sie kosten für DGKL-Mitglieder 90 Euro (25. und 26. September 2014), für Nichtmitglieder 120 Euro.

Für Teilnehmer, die erst beim Kongress das Ticket erwerben, erhöht sich die Gebühr um jeweils 10 Euro.

VORPROGRAMM

Das Vorprogramm kann als pdf von der Homepage heruntergeladen werden und gibt einen umfassenden Überblick über die verschiedenen Veranstaltungsstränge, wissenschaftlichen Vorträge, Fortbildungsveranstaltungen und Industrie-Symposien. Das Vorprogramm ist online verfügbar, das Hauptprogramm erhalten die Teilnehmer dann gebunden bei der Veranstaltung.

ERÖFFNUNGSVERANSTALTUNG

24. September 2014, 17 Uhr: Feierliche Eröffnung der Veranstaltung durch den Kongresspräsidenten, Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier, und die Vorstandsvorsitzende des DVTA, Diana Klein. Ein Festredner sowie die Preisverleihung des Gábor-Szász-Preises der DGKL und die Würdigung der Preisträgerin des Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreises der DGKL runden das Programm ab. Anschließend erfolgt ein Get Together.

FACHAUSSTELLUNG

LABORDIAGNOSTIK & BIOANALYTIK

Über 60 Assteller präsentieren im Rahmen der Industrieausstellung Ihre Produkte und Dienstleistungen für den Bereich der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin.

ABEND DER INDUSTRIE

25. September, ab 19 Uhr: Traditionell klingt der erste Kongresstag mit dem Abend der Industrie, einem kostenfreien Get Together, im Rahmen der Industrieausstellung aus.

DGKL-MITGLIEDERVERSAMMLUNG

26. September 2014, 17.45 bis 19 Uhr

GESELLSCHAFTSABEND

26. September 2014, ab 19.30 Uhr, Technoseum Mannheim

GÄSTE

- Berufsverband Deutscher Laborärzte (BDL) mit eigenem Symposium am 26. September 2014 von 16 bis 17.30 Uhr sowie der BDL-Mitgliederversammlung am 27. September 2014 von 9.30 bis 12.30 Uhr

- Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik (BNLD) mit eigenem Symposium am 25. September 2014 von 18 bis 19 Uhr
- Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie (SGKC) mit eigenem Symposium am 25. September 2014 von 16 bis 17.30 Uhr
- Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) mit eigenem Symposium am 26. September 2014 von 16 bis 17.30 Uhr

OPEN DAY LABOR

27. September 2014, 8.30 bis 13 Uhr: Öffentlichkeitsveranstaltung mit Gerätedemonstration

Teilnehmerregistrierung

Bitte registrieren Sie sich hier:



[Nichtmitglieder](#)



[DGKL - Mitglieder](#)



[DVTA - Mitglieder](#)



[Schüler/-in, Studenten / Arbeitssuchende / Pensionäre](#)

Suche nach:



Gäste des DKLM 2014



Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie
Société Suisse de Chimie Clinique
Institut Brasileiro de Química Clínica

Ihr Weg zum Deutschen Kongress der Laboratoriumsmedizin: Unter <http://laboratoriumsmedizin2014.de/teilnehmerregistrierung/> können sich die Teilnehmer anmelden.

Besucherrekord bei der Analytica 2014 – Gemeinschaftsstand von DGKL und GDCh

Mit einer Rekordzahl an Besuchern konnte die Analytica, die internationale Leitmesse für moderne Labortechnik, Analytik und zukunftsweisende Biotechnologie, in diesem Jahr aufwarten. Mehr als 35.000 Fachbesucher nahmen Anfang April an der Messe rund um Produktneuheiten und Branchentrends aus der Diagnostik und Labortechnik in München teil, darunter 12.000 Teilnehmer aus dem Ausland. Hier zählten zu den Top-Besucherländern Österreich, die Schweiz, Italien, Großbritannien, die USA, China und Korea.

Auch bei den Ausstellern wurde ein Spitzenwert erreicht: 1.142 Unternehmen aus 40 Ländern präsentierten sich vor Ort. Zum Vergleich: Zwei Jahre zuvor nutzten 1.026 Unternehmen die Möglichkeit der Präsentation auf der Analytica. Dieses Plus generierte sich vor allem aus den Bereichen Biotechnologie und Labortechnik, wie die Messe München im Anschluss an die Veranstaltung bekannt gab. Neben Deutschland zählten vor allem die USA, Großbritannien, China, die Schweiz und Frankreich zu den ausstellerstärksten Ländern.

Die DGKL hatte traditionsgemäß wieder einen Gemeinschaftsstand mit der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh), der über die gesamte Messezeit hinweg sehr gut besucht wurde und den auch etliche Mitglieder als



Meetingpoint auf der Analytica nutzten. Zudem informierten dort Mitarbeiter über aktuelle Entwicklungen in der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin sowie über die verschiedenen Aktivitäten der Forschungs- und Nachwuchsförderung der Fachgesellschaft.

Zu dem guten Ergebnis der dreitägigen Leitmesse hat vor allem auch die parallel stattfindende Analytica Conference mit einer deutlich gestiegenen Teilnehmerzahl beigetragen, die gemeinsam von den drei wissenschaftlichen Fachgesellschaften DGKL, GDCh und der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) organisiert wurde. Die DGKL hatte drei ganztägige Symposien zu den Themenkomplexen „Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren und Herz-Kreislauf-Krankheiten“, „Biological

Timekeeping by Circadian Clocks“, „Proteomics in Biomedical Research“ veranstaltet.

Ziel der Analytica Conference ist, dass in international besetzten Symposien aufgezeigt wird, was moderne analytische Methoden leisten, wo sie eingesetzt werden können und wo ihre Grenzen liegen. Hierbei wurden Anwender und Geräteanbieter zusammengebracht, Methoden, Verfahren und Techniken analysiert und diskutiert und dadurch ein intensiver Meinungsaustausch zwischen Wissenschaft und Industrie gefördert.

Auch das weitere Rahmenprogramm wurde gut angenommen, darunter die Sonderausstellung „Arbeitsschutz und Arbeitssicherheit“, in der sich die Besucher darüber informierten, wie sie sich vor Gefahren im Labor schützen können und müssen, sowie

die Career Days und die Live Labs, die ebenfalls noch mehr Zulauf erhielten als bei der Messe vor zwei Jahren.

Die Branche trifft sich erneut am 16. Oktober 2014 in Shanghai zur Analytica China wieder, in München findet die Messe das nächste Mal vom 10. bis 13. Mai 2016 statt. Weitere Informationen unter www.analytica.de.



Neues aus dem Referenzinstitut für Bioanalytik



Das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) erweitert in diesem Monat das bestehende Ringversuchsprogramm um 10 weitere Analyten. Dabei handelt es sich um infektiös-serologische Ringversuche für den Nachweis von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi*, *Candida albicans*, Echinokokken, *Entamoeba histolytica*, Plasmodien, Rötelviren, Schistosoma, Streptokokken D Antikörper, *Toxoplasma gondii* und *Treponema pallidum*. Mit mehr als 500 Teilnahmen besteht schon im Vorfeld ein großes Interesse an diesen Ringversuchen. Zu jedem Ringversuch werden den Teilnehmern 4 Ringversuchsproben zur Untersuchung angeboten und damit sowohl die analytische Sensitivität, aber auch die diagnostische Spezifität geprüft. Das RfB baut somit kontinuierlich seine Fachkompetenz aus und deckt den gesamten diagnostischen Bereich für die Klinische Chemie/ Laboratoriumsmedizin, die Mikrobiologie, die Virologie, die Transfusionsmedizin und für die Pathologie ab. Diese große Breite an verschiedenen Ringversuchen des RfB erweist sich sowohl im nationalen, aber auch im internationalen Vergleich als einzigartig.

Ermöglicht werden die neuen Ringversuche durch eine Kooperation mit Prof. Dr. Parviz Ahmad-Nejad und Dr. Beniam Ghebremedhin (Universität Witten-Herdecke,

Helios Klinikum Wuppertal), die am Standort Wuppertal ein Referenzlabor für Pathogene leiten. In diesem Monat erfolgt dann auch eine Abfrage für Teilnahmen an molekularen Ringversuchen für den direkten Nachweis von Pathogenen. Entsprechende Informationen finden Sie auf der Homepage des RfB (www.dgkl-rfb.de).

Ferner erfolgte im April eine regionale Fortbildungsveranstaltung in der Stadt Bonn vom Referenzinstitut für Bioanalytik für Ärzte, Naturwissenschaftler und MTA zu den Themen klinische Urindiagnostik, Bedeutung des Lab-MELD-Scores für die Allokation bei Lebertransplantationen und über aktuelle Änderungen in der Richtlinie der Bundesärztekammer (RiliBÄK). Mit mehr als 50 Teilnehmern wurde die Veranstaltung sehr gut angenommen. Neben der Homepage des RfB (www.dgkl-rfb.de) informiert seit kurzem auch eine [Facebook-Seite](#) über alle Aktivitäten des Referenzinstituts für Bioanalytik. Unter dem Stichwort „RfB“ oder „Referenzinstitut für Bioanalytik“ finden Sie die Facebook-Seite. Schauen Sie doch einmal vorbei, wir freuen uns auf Ihren Besuch.

Umsetzung der EU Direktive 2005/36/EG und die Stellung des „European Specialist in Laboratory Medicine“

Die EU Direktive 2005/36/EG ist seit dem Jahre 2007 gültig. Diese Richtlinie regelt die gegenseitige Anerkennung von Berufsqualifikationen in der Europäischen Union. Dies soll auch der Förderung der Migration zwischen den einzelnen Mitgliedstaaten dienen. Für verschiedene Berufsgruppen gibt es bereits sektorale Direktiven über eine gegenseitige Anerkennung und dem damit verbundenen automatischen Recht, seinen Beruf in einem anderen Mitgliedsstaat ausüben zu können. Dabei handelt es sich um die Berufe der Ärzte, Krankenpfleger, Apotheker, Hebammen, Zahnärzte, Tierärzte und Architekten.

Für alle anderen freien Berufe, für die nicht in einer sektoralen Direktive die gegenseitige Anerkennung festgeschrieben und Ausbildung EU-weit harmonisiert ist, ist die Angelegenheit nicht ganz so einfach. Um in einem anderen Land der EU seinen Beruf ausüben zu dürfen, muss der Bewerber nachweisen, dass seine Ausbildung im Heimatland zu der des anderen Landes äquivalent ist. Die Entscheidung liegt dann jeweils bei der zuständigen Behörde des Aufnahmemitgliedsstaates. Sie kann bei erheblichen Unterschieden in der Ausbildung weiterführende Ausgleichsmaßnahmen fordern, bevor sie eine Anerkennung ausspricht. Diese Regelung gilt

auch für die Naturwissenschaftler in der Laboratoriumsmedizin, wobei in Deutschland jedoch erschwerend hinzukommt, dass es für entsprechend weitergebildete Fachwissenschaftler bislang keine staatliche Anerkennung im Bereich der Gesundheitsberufe gibt.

Um das Verfahren zu vereinfachen, ist in der Richtlinie niedergeschrieben, dass beim Vorhandensein eines gemeinsamen Ausbildungsrahmens (common training framework) in dem jeweiligen Beruf auf Ausgleichsmaßnahmen verzichtet werden kann. Dies würde dann zu einer automatischen Anerkennung der jeweiligen Berufsqualifikation für die Berufe führen, die bislang nicht davon profitieren.

Mit einer gegenseitigen Anerkennung ist eine Ausstellung von Berufsausweisen verbunden. Hierzu wäre zu bemerken, dass in NRW derzeit über die dortige Landesregierung und das Bochumer Zentrum für Telematik und Telemedizin (ZTG) ein Modellprojekt zu dem elektronischen Gesundheitsberuferegister (eGBR) läuft. In Deutschland ist dieses bereits absehbar mit der Ausstellung sogenannter Heilberufeausweise (auch für nicht-verkammerte Berufsgruppen im Gesundheitswesen) verbunden. Optional wird

hier auch die Möglichkeit geprüft, solch ein Modell auf EU-Ebene auszudehnen. Die Interessen medizinischer Fachwissenschaftler bzgl. einer Einbindung in solch ein Register werden seit April 2014 offiziell durch zwei Vertreter im Beirat des eGBR vertreten.

Was bedeutet die Umsetzung der EU-Direktive nun für die Fachwissenschaftler in der Medizin in Deutschland und den EuSpLM?

EC4-RC ist in der EU und der EU Kommission anerkannter Repräsentant für den EuSpLM und Mitglied in „European Council of the Liberal Professions“ (CEPLIS) und gilt somit innerhalb der EU als „freier Beruf“. Für die Mitgliedsstaaten hat EC4RC in den letzten Jahren die Aus- und Weiterbildung im Bereich Labormedizin harmonisiert und einen Äquivalenzstandard definiert. Mit der Vergabe des Titels des „EuSpLM“ wird diese Harmonisierung, konkret die spezifischen Kenntnisse, Fertigkeiten und Kompetenzen, für jeden Einzelnen dokumentiert. Damit ist die Voraussetzung geschaffen, dass eine automatische Anerkennung in allen Mitgliedsstaaten erteilt werden kann. Die andere Voraussetzung ist, dass in mindestens einem Drittel der Mitgliedsstaaten die Ausbildung reglementiert ist. Und hier sind die Fachgesellschaften der einzelnen Mitgliedsstaaten zusammen mit den jeweils zuständigen Behörden gefordert, dies umzusetzen. Durch die unterschiedlichsten Strukturen in den einzelnen Mitgliedsstaaten erscheint dieses

jedoch nicht gerade einfach. Trotzdem ist die EC4RC weiterhin in der Diskussion mit den einzelnen Fachgesellschaften sowie der EU Kommission und CEPLIS, um hier als eine der Ersten eine Umsetzung der EU-Direktive auf den Weg und zum Erfolg zu bringen.

LITERATUR:

Amtsblatt der EU 2005; L255/22

VERFASSER:

Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen

Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum Laboratoriumsmedizin, Institut für
Klinische Chemie, Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
E-Mail: Lichtinghagen.ralf@mh-hannover.de

Prof. Dr. Hannsjörg Baum

Regionale Kliniken Holding RKH GmbH
Zentrum für Laboratoriumsmedizin,
Mikrobiologie, Blutdepot und
Krankenhaushygiene
Posilipostraße 4, 71640 Ludwigsburg
E-Mail: hannsjoerg.baum@verbund-rkh.de

2. Nationales Biobanken-Symposium 2013

Am 12. und 13. Dezember 2013 fand in Berlin das 2. Nationale Biobanken-Symposium statt, das sich mittlerweile, neben den Treffen der Biobank Community jeweils zu den Jahrestagungen der DGKL, der DGP und der TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (www.tmf-ev.de), fest als eine der vier jährlichen nationalen Fachveranstaltungen zur Biobanken-Forschung etabliert hat. Schwerpunkt des vom Deutschen Biobanken-Register (<http://www.biobanken.de>) in Zusammenarbeit mit der TMF organisierten Treffens, war die „Zukunft der Biobanken-Forschung in Deutschland: Vernetzung, Kollaborationen und Strukturaufbau“.

In sechs Sitzungen zu den Themen Biobanking in klinischen Studien, IT-Unterstützung und Interoperabilität, Nachhaltigkeit und Finanzierung von Biobanken, Perspektiven und Hindernisse auf dem Weg zur Qualitätssicherung von Biobanken, Best Practice in Ethik, Datenschutz, Recht und Öffentlichkeitsarbeit und zu neuen Technologien und Entwicklungen haben 190 nationale und internationale Teilnehmer die zunehmende Bedeutung von Biobanken, nicht nur als Kristallisationspunkt für die dringend benötigte Standardisierung und Harmonisierung von Forschungsinfrastrukturen, sondern generell für



die translationale Forschung diskutiert. Zunehmend komplexere und leistungsfähigere bioanalytische Methoden stellen immer höhere Anforderungen an die Qualität biologischer Proben. Die Gewinnung, Verarbeitung und Lagerung von Biomaterialien stellt damit auch die Wissenschaftler vor immer größere Herausforderungen. Hinzu kommen besondere rechtliche, ethische und organisatorische Rahmenbedingungen, insbesondere wenn Proben im klinischen Kontext und besonders in multizentrischen Studien gewonnen werden sollen. An einer Vielzahl von Beiträgen wurde deutlich, dass der hierdurch erforderlichen Professionalisierung nur durch den Aufbau und Betrieb von Biobankstrukturen Rechnung getragen werden kann.

In der Sitzung zum Biobanking in klinischen Studien wurden verschiedene Biobanken-Plattformen z.B. des Deutschen Konsortiums

für Translationale Krebsforschung (DKTK), der Heidelberg Comprehensive Cardiovascular Biobank (HCCB) oder aber des Deutschen Zentrums für Lungenforschung vorgestellt. Auf das Spannungsfeld von Forschung und Versorgung im Kontext des klinischen Biobanking hat Prof. Dr. Christoph Röcken (UKSH, Institut für Pathologie) hingewiesen. Materialien, insbesondere Gewebeproben, aus der klinischen Routineversorgung, werden immer häufiger auch im Rahmen von Forschungsprojekten angefordert und stehen damit nicht mehr für die Nachsorge von Patienten, für die diese Proben eventuell von hoher Relevanz sind, zur Verfügung. Röcken plädierte daher in seinem Vortrag für eine Trennung von Biomaterialsammlungen im Forschungskontext und Behandlungszusammenhang, um den verschiedenen Interessen aus Versorgung und Forschung besser gerecht zu werden.

Zentrale Bedeutung, insbesondere für die Metaanalyse, hat der Austausch von Proben und Daten zwischen Biobanken. In allen Vorträgen der Sitzung zur Interoperabilität von Biobanken wurde deutlich, dass die Daten-Harmonisierung die entscheidende Herausforderung für eine sinnvolle Biobank-übergreifende Datennutzung darstellt. Prof. Dr. Paul Burton (University of Bristol) stellte hierzu exemplarisch das Projekt DataSHIELD vor. Er konnte zeigen, dass eine Metaanalyse auf der Grundlage von gepoolten, individuellen Daten mit der traditionellen

Vorgehensweise einer Metaanalyse, auf der Basis von Studien, vergleichbar ist. Aktuelle Beispiele zu den Bemühungen der Datenintegration verschiedener Biobanken wurden von Dr. Markus Kersting (MHH, Hannover Unified Biobank) und Dr. Andreas Wolf (Universität Kiel, Institut für Medizinische Informatik und Statistik, Zentralisierte Biomaterialbank (cBMB) „PopGen 2.0 Netzwerk“) vorgestellt. Frank Ueckerth (Universitätsklinikum Köln, Zentrum für Pathologie) ist hierzu auf die Entwicklung eines UIID (Universal Institute Identifiers) als Voraussetzung für die eindeutige Identifizierung von Datensätzen und Proben in Standort-übergreifenden nationalen und internationalen Biobanken eingegangen.

Ein weiterer Schwerpunkt des Symposiums beschäftigte sich mit dem Qualitätsmanagement von Biobanken und den Möglichkeiten zur nachhaltigen Finanzierung. Prof. Dr. Martin Yuille (The University of Manchester, Institute of Population Health) ist hierbei auf die Bedeutung, den flexiblen Einsatz und die gute Anwendbarkeit der Zertifizierung von Biobanken in Netzwerken nach DIN EN ISO 9001 eingegangen. Dr. Rainer Warth (Stiftung biobank suisse) hat die Finanzierung von Biobanken mit den Gesundheitsausgaben verglichen und ein Modell zur Finanzierung vorgestellt in dem 0,1% der Gesundheitsausgaben für eine langfristig ausreichende Finanzierung von Biobanken ausreichen könnten. Dr. Tilman T. Rau

(Universitätsklinikum Erlangen, Pathologisches Institut) vertrat in seinem Vortrag die Auffassung, dass Forscher, die Proben für ihre Analysen nutzen, an den projektspezifischen Kosten einer Biobank beteiligt werden sollten, die Grundkosten einer Biobank aber im Rahmen der Forschungsinfrastrukturförderung getragen werden müssten. Die Prozesskostenanalyse kann hierbei den Teil der dienstleistungsorientierten Biobankkosten transparent machen und dem Forscher gegenüber ausweisen. Dipl.-Kfm. Alexander Maier (Universitätsklinikum Heidelberg, Bio-MaterialBank Heidelberg am Pathologischen Institut) führte in seinem Beitrag hierzu aus, dass Biobanken dauerhaft nur nachhaltig betrieben werden könnten, wenn ihre langfristigen Aufwendungen und Erträge zumindest anteilig in einem direkten Zusammenhang stehen.

Die Etablierung von Biobanken hat in den letzten Jahren von den großen Fortschritten im Bereich der automatisierten Verarbeitung und Lagerung von Proben profitiert. Es besteht Einvernehmen darüber, dass sich das Biobanking in Zukunft insbesondere auf die Qualitätssteigerung und Harmonisierung im Bereich der Präanalytik fokussieren muss. In einer sehr interessanten Sitzung zu diesem Thema konnte Prof. Dr. Hartmut Juhl (Individumed GmbH) zeigen, dass die Genexpression in Gewebeproben um bis zu 75 Prozent innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme variiert. Dies verdeutlicht, dass eine schnelle



Quelle Fotos: TMF e.V.

und standardisierte Verarbeitung von Gewebeproben unmittelbar nach der Gewebeentnahme für die Qualität der Proben und den aus ihnen abgeleiteten Daten von überragender Bedeutung ist. Entsprechend aufwendige Prozesse sind nach Auffassung von Juhl in den meisten Probensammlungen nicht gewährleistet, weshalb diese häufig nicht den wissenschaftlichen Anforderungen entsprechen. Juhl betonte, dass die Investition in qualifizierte Biobanken wesentlich sinnvoller sei, als Forschungsmittel für die Untersuchung von qualitativ minderwertigen Proben zu verwenden. Wege zur besseren Charakterisierung der Probenqualität wurden von Dr. Johannes Zander (LMU, Institut für Laboratoriumsmedizin) beschrieben, der den Einfluss von Lagerungsbedingungen auf die Kurzzeitstabilität von Biomarkern im menschlichen Serum und Plasma untersucht hat, von Dr. Beate Kamlage (metanomics GmbH), die über die Variation bestimmter Metabolite zur präanalytischen Qualitätskontrolle von

Plasmaproben berichtet hat und von Prof. Dr. Peter Findeisen (Universitätsmedizin Mannheim, Institut für Klinische Chemie) aufgezeigt, der die Anwendung exogener Reporterpeptide zur Überprüfung der Probenqualität von Serum und Plasmaproben eindrucksvoll darstellte.

Neben diesen wichtigen analytischen Aspekten stehen die ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen sowie der Datenschutz immer wieder im Zentrum des Betriebes von Biobanken. Prof. Dr. Peter Dabrock (Universität Erlangen-Nürnberg, Systematische Theologie II (Ethik), Stellv. Vorsitzender Deutscher Ethikrat) verdeutlichte in seinem Beitrag, dass Biobanken den berechtigten Sorgen um Privatheit und Datenschutz, neben der Einwilligung (informed consent) und der Gewährleistung von Datenschutzstandards, insbesondere dadurch begegnen können, dass sie den „Probanden als Ko-Manager ihrer Daten begreifen und behandeln“ und den Probanden ermöglicht wird, ihre Daten bis zu einem gewissen Grad selber zu kontrollieren. Auch die nachhaltige Bindung des Probenspenders an die Biobank zur jeweiligen Einholung eines individuellen Einverständnisses, im Gegensatz zu einer abstrakten und breiten, allgemeinen Einwilligung in medizinische Forschung, führt eher dazu, dass der Proband näher in die Verwendung seiner Proben und Daten eingebunden wird. Dieses Modell des Dynamic consent wurde in einem weiteren Beitrag von Prof. Dr. Nils Hoppe (Universität Hannover, CELLS)

vorge stellt. Schließlich wurde in dieser Sitzung in einem weiteren Vortrag von Matthias Brumhard (Universität Gießen, Ethikkommission am FB Humanmedizin) der vom Arbeitskreis der medizinischen Ethikkommissionen in Deutschland e.V. empfohlene Mustertext zur Spende, Einlagerung und Nutzung von Biomaterialien sowie zur Erhebung, Verarbeitung und Nutzung von Daten in Biobanken präsentiert, der wesentlich zur Standardisierung, Harmonisierung und Weiterentwicklung des informed zum broad consent beitragen wird.

Obwohl die Implementierung von automatisierten Biobankprozessen in den letzten Jahren erheblich zugenommen hat, gilt es weiterhin eine Reihe technischer Herausforderungen zu lösen. Eine weitere Sitzung, die mit einem Übersichtsvortrag von Prof. Dr. Matthias Nauck (Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin) zu den innovativen Probenlagerungskonzepten der Nationalen Kohorte, eingeleitet wurde, hat sich daher mit neuen technischen Konzepten zum Biobanking beschäftigt. Neben neuen automatisierten -80°C Lagersystemen (Dr. Martin Frey, HAMILTON Bonaduz AG, Storage Technologies) wurden hier auch Systeme zur automatisierten DNA Aufarbeitung (Dr. Thomas Klünner, Promega GmbH, Mannheim), sowie von Dipl.-Inf. Norman Zerbe (Charité – Universitätsmedizin Berlin, ZeBanC) und PD Dr.-Ing. Niels Grabe (Universität Heidelberg, Tissue Imaging & Analysis Center) zur Virtuellen

Mikroskopie vorgestellt. Damit wird deutlich, dass Biobanken zunehmend auch Infrastruktur und Expertise zur Analyse von Proben bereitstellen.

In Zukunft wird das Nationale Biobanken-Symposium zusammen mit dem Deutschen Biobankenregister auch als Kommunikationsplattform genutzt, um über die Aktivitäten des Nationalen Biobanken-Knoten (German Biobank Node, GBN) zu informieren. Prof. Dr. Michael Hummel (Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie) hat als nationaler Koordinator hierzu in seinem Vortrag „The German Biobank Node (GBN): The Bridge to BBMRI“ über die Einbindung der deutschen Biobanken in das europäische Infrastruktur-Projekt BBMRI berichtet.

Insgesamt hat auch dieses zweite Nationale Biobankensymposium gezeigt, welche wichtige Bedeutung Biobanken in der translationalen Forschung haben. Wenngleich die DGKL mit der AG Biobanken in die nationalen und internationalen Biobankaktivitäten bereits eng eingebunden ist, ist eine weitergehende Stärkung und Intensivierung der Aktivitäten zum Biobanking innerhalb der DGKL wünschenswert.

VERFASSER:

PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf

Universitätsklinikum Jena

Institut für Klinische Chemie

und Laboratoriumsdiagnostik

Erlanger Allee 101

07740 Jena

E-Mail: Michael.Kiehntopf@med.uni-jena.de



Das Programmkomitee des 2. Nationalen Biobanken-Symposiums (v.l.n.r.):

Prof. Dr. Michael Krawczak (PopGen 2.0 Biobank-Netzwerk, Universität Kiel), Sebastian C. Semler (TMF e.V. / Deutsches Biobanken-Register), PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf (Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Universitätsklinikum Jena), Prof. Dr. Thomas Illig (Hannover Unified Biobank, Medizinische Hochschule Hannover), Prof. Dr. Peter Schirmacher (Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg), Prof. Dr. Roland Jahns (IBDW, Universitätsklinikum Würzburg), Prof. Dr. Michael Hummel (Institut für Pathologie, Charité Berlin).

13. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL

Unter dem Leitthema „OMICS-Technologien im Klinischen Alltag und in der translationalen Forschung“ hat die Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL unter dem Vorsitz von Herrn Prof. Daniel Teupser (München) am 15. und 16. Juni 2014 zu einem zweitägigen Symposium erneut nach Tutzing eingeladen. Auch in diesem Jahr kamen 120 Teilnehmer und erreichten damit wieder die maximal mögliche Kapazität für das Symposium. Die Sektion Molekulare Diagnostik umfasst gegenwärtig 4 Arbeitsgruppen der DGKL, die AG Genomics, die AG Bioinformatik, die AG Biobanken und die AG Proteomics & Metabolomics. Insgesamt gab es vier Sitzungen, je eine pro Arbeitsgruppe, mit insgesamt 18 Vorträgen. Im Anschluss folgte ein Sektionstreffen unter Teilnahme der Leiter der vier Arbeitsgruppen (Dr. Hans-Georg Klein, Prof. Dr. Georg Hoffmann, PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf, Prof. Dr. Peter Findeisen). Aus der Sitzung zum Thema Genomics gab Frau Dr. Tina Hambuch (San Diego) zunächst einen aktuellen Überblick über genomische Analysen und die Leistungsfähigkeit moderner Next Generation Sequenzer. Durch Erhöhung der Anzahl der „reads“ lässt sich heute eine Sequenzierung in diagnostischer Qualität erreichen. Mit den erweiterten technischen Möglichkeiten werden jedoch auch eine große Anzahl von genetischen Variationen

diagnostiziert. Eine Herausforderung der Zukunft liegt nun darin, die gefundenen genetischen Variationen in klinisch relevante, wenig relevante und irrelevante Variationen einzuteilen. Wie in vielen Bereichen der Medizin gehen mit den neuen technologischen Möglichkeiten auch juristische Fragestellungen einher, die von Frau Dr. Kerrin Schillhorn (Köln) und PD Dr. Eva Winkler (Heidelberg) dargestellt wurden. Eine besondere Herausforderung besteht darin, dass gemäß Genodiagnostikgesetz eine ärztliche Beratung des Patienten zwingend erforderlich und auch nicht delegierbar ist. Weiterhin muss die Aufklärung und Beratung auch Nebenbefunde mit berücksichtigen. Hierbei zeigt sich die gegenwärtige Misere, dass ein Arzt schon über Nebenbefunde aufklären soll, die noch nicht bekannt sind und deren Bedeutung zur Zeit nicht beurteilt werden kann. Das Thema Datensicherheit wurde auch in der Sitzung zu den Biobanken aufgegriffen. Prof. Dr. Michael Krawczak (Kiel) stellte das Spannungsfeld dar, in dem sich sowohl der Patient auf der einen Seite, aber auch der Forscher auf der anderen Seite befindet. Die Patientenrechte werden dabei durch das Recht auf informationelle Selbstbestimmung geschützt, wohingegen die Forscher eine im Grundgesetz beschriebene Forschungsfreiheit besitzen. Die AG Biobanking möchte in

der kommenden Zeit ihre Aktivitäten mit anderen Biobankinitiativen stärker vernetzen und koordinieren wie zum Beispiel ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories) oder BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure). Ferner wird gerade im Bereich der Biobanken auch eine Zusammenarbeit zwischen verschiedenen wissenschaftlichen Fachgesellschaften (DGKL, Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und Deutsche Gesellschaft für Pathologie) angestrebt. Die Tätigkeitsschwerpunkte der AG Bioinformatik gliedern sich in eine Normalisierung der Expressionsdaten, die Exploration größerer labormedizinischer Datensätze, die Konstruktion multiparametrischer Klassifikationen und die Messung komplexer Zeitreihen (Präanalytik) sowie die Konzeption einer Buchreihe. Das Interesse an biomedizinischen Schulungen ist sehr hoch, da der Bioinformatik gerade für diagnostische Methoden, bei denen große Datensätze generiert werden, ein wesentlicher Schlüssel für die klinische Bewertung beigemessen wird. Daher plant die AG Bioinformatik im kommenden Jahr eine „Summer-School“ anzubieten. In der Sitzung der AG Proteomics und Metabolomics wurden neue Ergebnisse zum Proteinprofiling für die Proteomforschung und der klinischen Diagnostik von Prof. Dr. Kai Stühler (Düsseldorf) dargestellt. Frau PD Dr. Uta Ceglarek (Leipzig) zeigte in ihrem

Vortrag die praktische Anwendung der Metaboloms im Neugeborenenenscreening. In Ergänzung berichtete PD Dr. Thorsten Hornemann (Zürich) über atypische Sphingolipide als mögliche neue Biomarker bei kardiometabolischen Erkrankungen. Der große Zuspruch der Teilnehmer, die exzellenten Referate, genügend Zeit für Diskussionen während der wissenschaftlichen Sitzungen, aber auch der ansprechende Tagungsort mit direktem Zugang zum Starnberger See werfen bereits die Schatten auf das nächste Jahrestreffen in Tutzing vom 11. bis 12. Juni 2015 voraus. „Alle sind herzlich eingeladen“, so Prof. Dr. Daniel Teupser, „da die Teilnahmekplätze jedoch auf 120 begrenzt bleiben wird, ist eine frühzeitige Anmeldung empfehlenswert“.

VERFASSER:

Prof. Dr. Michael Schmidt

Stiftung für Pathobiochemie
und Molekulare Diagnostik
Friesdorfer Str. 153

53175 Bonn

E-Mail: stiftungsvorstand@dgkl.de

Forschungsbericht

Etablierung eines Multiplex Fluoreszenz Immunoassay (MFI) zum Nachweis spezifischer Antikörper gegen *H. pylori* Virulenz Faktoren

Dieses Projekt wurde gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

Prof. Dr. med Markus Gerhard, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Technische Universität München

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Neumaier, University Medicine Mannheim, University of Heidelberg, Institute for Clinical Chemistry

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) ist ein gram-negatives Bakterium, das in der Lage ist, den menschlichen Magen dauerhaft zu besiedeln. Durchschnittlich sind etwa 50 % der Weltbevölkerung mit diesem Keim infiziert. Obwohl die Infektion bei einem Großteil der Menschen asymptomatisch verläuft, kann sich in einigen Fällen eine chronische Entzündung der Magenschleimhaut manifestieren. Diese über einen langen Zeitraum anhaltende Gastritis kann in ca. 10-20 % zu einem Ulcus oder in ca. 1-2 % der Infizierten sogar zu einem Magenkarzinom führen. Das Bakterium *H. pylori* wurde 1994 von der WHO als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft.

Es wurden schon zahlreiche Faktoren beschrieben, die im Zusammenhang mit der Manifestation und Virulenz des Bakteriums stehen. Durch den kombinierten Nachweis dieser, in *E. coli* rekombinant erzeugten, Virulenzfaktoren in einem Multiplex

Fluoreszenz Immunoassay (MFI), könnte eine genaue Charakterisierung des infizierenden *H. pylori* Stammes stattfinden und somit in Zukunft vielleicht eine Risikostratifizierung des Infizierten ermöglichen.

Sieben Antigene konnten kloniert, überexprimiert und gereinigt werden. Die Antigene GroEL, gGT, HcpC, UreA, HtrA, FliD, HP0986 wurden an Streptavidin-beschichteten Fluoreszenzbeads gekoppelt und Patientenseren gemessen. Einige Antigene (UreA, HtrA, FliD) zeigten eine nur geringe Sensitivität mit einigen falsch positiven Ergebnissen. Diese drei Antigene wurden für weitere Testungen ausgeschlossen. Der MFI, mit den Antigenen GroEL, HcpC, gGT und HP986, zeigte eine Sensitivität und Spezifität von 70 % und 75 %. Durch Einschluss weiterer Antigene und die Optimierung der Kopplungs- und Testbedingungen sollte es möglich sein, die Testparameter noch weiter zu verbessern.

EINLEITUNG

Die Infektion mit *Helicobacter pylori* führt beim Menschen regelmäßig zu einer chronischen Gastritis in der Magenschleimhaut; einige Patienten entwickeln nach jahrelang bestehender Infektion eine Atrophie, intestinale Metaplasie oder sogar ein Magenkarzinom.

Da die aktuelle Therapie nicht nur sehr kostspielig, sondern auch mit Nebenwirkungen behaftet ist, wird eine Eradikation aller infizierten Individuen kritisch beurteilt. Um dieser Problematik zu begegnen, sollten Patienten in Risikogruppen eingeteilt und anhand dieser Einstufung primär Patienten mit hohem Magenkrebsrisiko eradiziert werden. Ein weiteres Argument für eine nur selektive Behandlung sind mögliche präventive Effekte der Infektion, z.B. ein vermindertes Risiko für allergische Erkrankungen (Reibman et al. 2008).

Sowohl genetische Varianten des Keimes als auch die individuelle Prädisposition des Wirts scheinen für die Entwicklung von Magenkarzinomen ausschlaggebend zu sein. Bestimmte Keimsubtypen beeinflussen die Wirtsreaktion bzw. Immunantwort. Beispielsweise sind Stämme mit verschiedenen Varianten der Proteine CagA und VacA unterschiedlich karzinogen.

In der durchgeführten Studie sollten in menschlichen Magenbiopsien und Blutproben sowohl die Subtypen des Keims als auch Polymorphismen beim Wirt untersucht

werden; hierbei insbesondere Polymorphismen, welche die Immunantwort beeinflussen. Technischer Schwerpunkt des Projektes war die Etablierung und Validierung eines Hochdurchsatzfähigen serologischen Testsystems, basierend auf der Luminex Solution-Phase Biochip Technologie, mit dem die Subtypen des Keims sensitiv und zuverlässig anhand der Immunantwort in Patientenseren nachgewiesen werden können.

METHODIK

Patientenkohorte zur Validierung des MFI

Um die Kopplungsbedingungen und -effizienz der rekombinanten Proteine an die Fluoreszenzbeads zu untersuchen wurden initial Seren von Patienten mit bekanntem *H. pylori* Status herangezogen. Die Patientenseren wurden anhand einer histologischen Begutachtung von erfahrenen Pathologen in zwei Gruppen, *H. pylori* negativ oder positiv, eingeteilt. Die Histologie dient in der *H. pylori* Diagnostik als „Gold Standard“. Weiterhin wurde der serologische *H. pylori* Status durch zwei kommerziell erhältliche Tests (Mikrogen GmbH) bestätigt. Zur Bestimmung des Cut Off Indexes (CO-I) wurde eine Kohorte mit 33 Patientenseren getestet. Von den 33 Patienten waren 20 *H. pylori* positiv und 13 negativ. Schließlich wurde zur Bestimmung der Testparameter eine verblindete Kohorte von 40 Patientenseren getestet, wobei 50 % *H. pylori* positiv und negativ waren.

Auswahl der *H. pylori* Antigene

Für die Entwicklung des MFI, zur sensitiven und spezifischen Detektion und Charakterisierung einer *H. pylori* Infektion, wurden verschiedene Proteine, als mögliche Antigene ausgewählt. Abhängig von ihrer Eigenschaft als Virulenz-Faktor (z.B. CagA, VacA, GroEL, HtrA, NapA,), als Immunevasions-Faktor (z.B. gGT und VacA) oder als allgemeiner Marker für eine *H. pylori* Infektion (z.B. HcpC, HpaA, FlgE, Tig, UreA, HP231). Des Weiteren wurde in Betracht gezogen das die Proteine immunogen sind, also vom Immunsystem erkannt werden und somit serologisch IgG-Immunantworten gemessen werden können. Daher legten wir den Schwerpunkt auf oberflächenlokalisierte und sezernierte *H. pylori* Proteine.

Klonierung und Expression

Zur Klonierung der gewünschten Antigene für den MFI wurden die proteincodierenden Sequenzen, wenn vorhanden ohne Signalsequenz, unter PCR-Standardbedingungen amplifiziert. Als Template dienten verschiedene bereits sequenzierte *H. pylori* Genome (26695, G27, P12, J99). Als Expressionsvektor wurde der pASK_IBA_5+ (IBA GmbH) verwendet. Dieser Expressionsvektor steht unter der Kontrolle des TetA-Promoters und wird mit einer niedrigen Konzentration Anhydrotetracycline (AHT) induziert. Die Proteine werden zur späteren Reinigung N-Terminal an einen Strep-II Tag fusioniert. Der

Selektionsmarker für dieses Plasmid ist eine Ampicillin Resistenz. Die Überexpression der rekombinanten Proteine erfolgte in *E. coli* BL21 DE3 pLysE, mit einem Volumen von bis zu sechs Liter im Schüttelkolben bei einer Temperatur von 37°C und einer Drehzahl von 180 rpm.

Reinigung der rekombinanten Fusionsproteine

Zur Reinigung der rekombinanten Proteine wurde als erster Schritt eine Strep-II Tag Affinitätschromatographie (GE Healthcare) durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Gelfiltration (Superdex S75 oder S200, GE Healthcare) als weiterer Reinigungsschritt. Dies sollte zu einer ausreichenden Reinheit der Proteine für die Kopplung an die Beads führen. Eine SDS-PAGE der gesammelten Fraktionen bestätigte das Vorhandensein und die Reinheit der rekombinanten Proteine. Die Gelfiltration diente ebenfalls zum Pufferaustausch in den gewünschten Lagerungspuffer (100mM Natriumzitat, 140mM NaCl, pH 6).

Kopplung der Proteine an die Beads

Zur Kopplung der rekombinanten Fusionsproteine an die Beads wurde in einem zweiten Ansatz ein N-Terminales Strep-tag II Peptid gewählt. Dieses kurze Peptid (WSHPQFEK) hat kaum Effekte auf das rekombinante Protein und bindet spezifisch an Streptavidin-oberflächenbeschichtete Beads (Firma Multimetrix). Dadurch sind die immobilisierten Proteine für die Antikörper frei zugänglich.

Pro Nachweis (Probe) wurden jeweils 2 µg Antigen an 2000 Beads in 40 µl Assay Puffer (PBS pH7.4, 0,05% Tween20) bei 37°C und 500rpm über 2h gebunden. Zum Blocken der freien Bindungsstellen wurden die Ag-gebundenen Beads gemischt und in die Wells einer 96er Filterplatte verteilt. Der Überstand wurde über eine Vakuumpumpe abgesaugt und anschließend die Beads 1x mit 200 µl Assay Puffer gewaschen. Die abgesaugten Beads wurden pro Well mit 50 µl Blocking Puffer bedeckt und bei RT, 1h unter Schütteln (500rpm) inkubiert.

Evaluierung des MFI anhand von Patientenseren

Der zu entwickelnde Test (MFI) basiert auf der Durchfluss-Analyse von Microbeads, die an einen Fluorophor-Reporter gekoppelt sind. Dadurch können viele Messungen mit unterschiedlichen Parametern simultan durchgeführt werden. Die rekombinanten Proteine wurden über den entsprechenden Strep-II Tag an verschiedenfarbige Beads gekoppelt, um Antikörper die an die unterschiedlichen antigenebeschichteten Beads gebunden haben zu unterscheiden. Die Positivität des Tests wird über einen fluoreszenzmarkierten Sekundärantikörper, der gegen humane IgG-Antikörper gerichtet ist, bestimmt. Die Beads wurden 1x mit Assay Puffer gewaschen, dann in 50 µl (1:16 Verd. in Assay Puffer) der zu überprüfenden Serum-Proben 1h bei RT und unter Schütteln (500rpm)

inkubiert. Anschließend 2x mit 200 µl Assay Puffer gewaschen. Im Anschluss wurden die Beads in 50 µl (1:1000 Verd. in Assay buffer) PE markiertem sek. Antikörper (Gt F(ab')₂ Anti-Human IgG (Y) R-PE Conjugate von Invitrogen) für 1 h inkubiert. Nach dreimaligem Waschen mit 200 µl Assay Puffer wurde die Beads in 100 µl Sheath Fluid aufgenommen und 5 min bei 500 rpm geschüttelt, um dann sofort im Luminex100 Gerät gemessen zu werden.

ERGEBNISSE

Klonierung, Expression und Reinigung der Strap-II Tag Fusionsproteine

Von den 16 gewählten *H. pylori* Proteinen (Tabelle 1.) konnten bis auf CagA alle proteincodierenden Gensequenzen amplifiziert und über die Restriktions-schnittstellen (NarI und BamHI) in den Expressionvektor pASK-IBA-5 kloniert werden. Die richtige Insertion der Sequenzen wurde durch einen Testverdau, mit den für die Klonierung gewählten Restriktionsenzymen und der Sequenzierung bei der Firma MWG Eurofins bestätigt.

Die bestätigten Plasmide wurden in den *E. coli* Expressionsstamm (BL21 DE3 pLysE) transformiert und diese durch eine Kolonie-PCR bestätigt. Zur Überprüfung der erfolgreichen Proteinüberexpression und der Löslichkeit der rekombinanten Proteine wurden kleine Expressionsansätze mit einem Volumen von 20 ml durchgeführt. Für die Antigene GroEL, HcpC, gGT, UreA, HtrA, FliD,

AUS DER GESELLSCHAFT

HP0986 und jhp290 zeigte die SDS-PAGE eine lösliche Proteinüberexpression. Diese acht Proteine wurden in größeren Volumen überexprimiert und für eine Reinigung herangezogen.

Die Proteine VacA, HP0231, NapA und jhp940 führten bei Überexpression in *E. coli* zu *inclusion bodies* und konnten somit ohne weitere Behandlungen, wie z.B. eine Rückfaltung der Proteine nach Denaturierung, nicht zur Reinigung herangezogen werden. Dieser zusätzliche Schritt führte zu zeitaufwendigen Reinigungsprotokollen und sehr geringen Ausbeuten.

E. coli Expressionszellen, die die für HP1209, HP0175 und Tig kodierenden Plasmide enthalten, zeigten nach Zugabe von AHT und einer Inkubationszeit von vier Stunden keine Überexpression des Zielproteins.

Im Ganzen war es möglich, 7 rekombinant in *E. coli* überexprimierte *H. pylori* Proteine (GroEL, HcpC, UreA, HtrA, FliD, gGT, HP0986) für den zu entwickelnden MFI in ausreichenden Mengen und benötigter Reinheit bereit zu stellen (Tabelle 2.).

Nr.	Antigen	Name	<i>H. pylori</i> Stamm	pGEM-Klon	µASK2B45-Klon	Expression	Löslichkeit	NINTA	Gelfiltration	Bemerkung
1	CagA	Cytotoxin associated gen A	J99	nein	nein	nein				Keine Ligation in pGEM und pASK möglich Rückfaltung nur geringe Ausbeute
2	VacA	Vacuolating toxin	G27	ja	ja	ja	unlöslich			
3	HcpC	Helicobacter cysteine rich protein	P12	ja	ja	ja	löslich / DDT	ja	ja	
4	gGT	gamma-Glutamyltranspeptidase	G27	ja	ja	ja	löslich	ja	ja	
5	UreA	Urease Subunit A	G27	ja	ja	ja	löslich	ja	ja	
6	HP0231	Hypothetical Protein 231	266958	ja	ja	ja	unlöslich			
7	NapA	Neutrophil activating protein	G27	ja	ja	ja	unlöslich			
8	HtrA	High temperature requirement protein	26695	ja	ja	ja	löslich	ja	ja	
9	jhp940	Hypothetical Protein 940	J99	ja	ja	ja	unlöslich			Rückfaltung nur geringe Ausbeute
10	jhp290	Hypothetical Protein	J99	ja	ja	ja	löslich	ja		sehr geringe Ausbeute
11	HP1209	Hypothetical Protein 1209	26695	ja	ja	nein				keine Induktion mit AHT
12	HP0175	Hypothetical Protein 175	2695	ja	ja	nein				keine Induktion mit AHT
13	Tig	Trigger factor	J99	ja	ja	nein				keine Induktion mit AHT
14	FliD	Flagella hook associated protein	J99	ja	ja	ja	löslich	ja	ja	
15	GroEL	Heat shock protein 69	26695	ja	ja	ja	löslich	ja	ja	
16	HP0986	Hypothetical Protein 986	26695	ja	ja	ja	löslich	ja	ja	

Tabelle 1: *H. pylori* Proteine und deren Klonierung, Expression und Reinigung als Strap-II Tag Fusionsproteine

Antigen	MW kDA	Volumen Kultur L	Konzentration mg/ml	Protein mg	Ausbeute mg/L	Reinheit %
HcpC	31,8	2	1	3	1,5	>95 %
gGT	58,3	2	1	2	1,0	>95 %
UreA	28,9	1	0,7	0,35	0,4	>50%
HtrA	51,0	1	1	1	1,0	>95 %
FliD	74,1	2	1,6	8	4,0	>95 %
GroEL	59,7	1	1,7	3,4	3,0	>90%
HP986	28,9	6	1,4	3	0,5	>95 %

Tabelle 2: Eigenschaften und Mengen der rekombinanten *H. pylori* Proteine

Kopplung der Strap-II Tag Fusionsproteine an die Beads

Zur Überprüfung der Kopplungseffizienz wurden die antigenbeschichteten Beads einzeln, in einem ersten Ansatz an einer kleinen Patientenkohorte (N= 19) mit bekanntem *H. pylori* Status, getestet. Hierbei zeigten positive Patientenserum im Fall von GroEL, HcpC, gGT und HP986 starke Signale und waren somit gut von negativen Seren

unterscheidbar. Die Antigene HtrA, FliD und UreA zeigten geringere Fluoreszenzintensitätsunterschiede zwischen positiven und negativen Patientenserum (Abbildung1). Für diese drei Antigene musste der Cut-Off Wert angehoben werden, um nicht zu viele falsch positive Ergebnisse zu erhalten, was aber mit einem Verlust an Sensitivität dieser drei Antigene einhergeht.

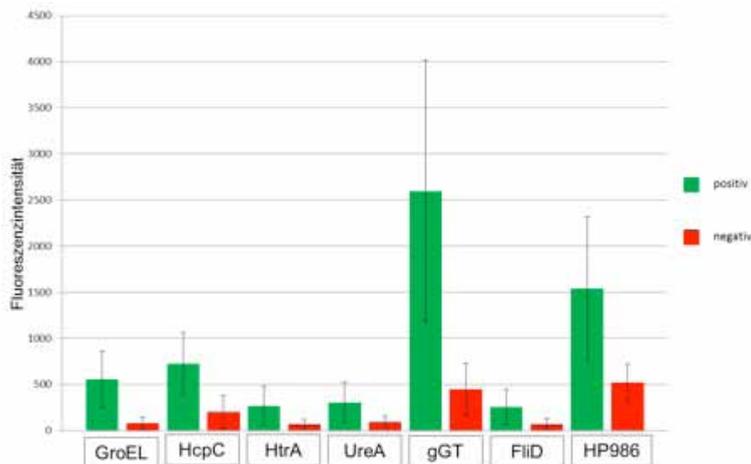


Abbildung 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Fluoreszenzintensitäten für die verschiedenen Antigene getestet an *H. pylori*-positiven und negativen Patientenserum.

Bestimmung des Cut-Off Wertes

Zur Bestimmung des Cut-Off Indexes (CO-I) für die sieben Antigene wurde eine serologisch und histologisch definierte Patientenkohorte (N=29) getestet. Um die einzelnen Werte zu berechnen wurde für jedes Antigen der Mittelwert und Standardabweichung der Fluoreszenzintensität gebildet. Die Mittelwerte addiert mit der doppelten Standardabweichung ergaben die CO-I Werte. Da die doppelte Standardabweichung sehr hohe Werte ergab, wurden die CO-I Werte angepasst um eine optimale Diskriminierung zu erreichen, siehe Tabelle 3.

Antigen	CO-I
GroEL	500
HcpC	660
HtrA	440
UreA	550
gGT	2000
FlhD	220
HP986	701

Tabelle 3: Berechnete Cut Off Indexe (CO-I) für die unterschiedlichen Antigene

Bestimmung der Testparameter des MFI

Zur Bestimmung der Testparameter, wie der Sensitivität und Spezifität, wurden Seren ($N_{\text{Positiv}}=20$, $N_{\text{Negativ}}=20$) mit bekanntem *H. pylori* Status verblindet getestet. Die Berechneten CO-I Werte dienten zur

Kategorisierung der Seren. In einem ersten Ansatz wurden alle sieben getesteten Antigene berücksichtigt. Dies führte zu einer Sensitivität und Spezifität von 55 % und 65 %. Auch leichte Veränderungen der CO-I Werte führten zwar zu einer Verbesserung der Spezifitäten von bis zu 70 %, doch dabei verringerte sich die Sensitivität auf Werte von nur 35 %. In einem dritten Ansatz wurden nur die Antigene berücksichtigt, die in den ersten Testungen klare Signalunterschiede zeigten (gGT, HcpC, GroEL, HP986). Dieser Ansatz führte für den MFI zu einer Spezifität von 70 % und einer Sensitivität von 75 % (Tabelle 4).

		Histologie	
		positiv	negativ
MFI	positiv	14	5
	negativ	6	15

Tabelle 4: Kreuztabelle zeigt die histologische *H. pylori* Detektion verglichen mit dem Luminex Fluoreszenz Immunoassay (MFI)

DISKUSSION

Durch die stetig steigenden Resistenzen gegen gängige Antibiotika in der *H. pylori* Therapie (Selgrad et al. 2013), sollten nicht alle *H. pylori* positive Personenvorschnell behandeln werden. Es sollte individuell anhand eines Risikoprofils unter Berücksichtigung von Virulenzfaktoren des Keimes, Personen mit einem erhöhten Risiko bei anhaltender Infektion eine Folgeerkrankung zu entwickeln, therapiert werden.

Die Virulenzfaktoren des Keimes können serologisch über einer Kombination von Biomarkern bestimmt werden. Durch die weltweit hohe genetische Variabilität des Keims ist ein Nachweisverfahren nötig, das parallel möglichst viele Parameter im Hochsatzdurchsatzverfahren untersuchen kann. Diese Plattform bietet die Luminex Technologie mit seinen unterschiedlich farbigen Fluoreszenzbeads und der verwendeten Messtechnik.

Für den zu entwickelnden MFI konnten sieben *H. pylori* Proteine in ausreichenden Mengen und Reinheiten zur Verfügung gestellt werden. Durch die zeitaufwendige Umklonierung der rekombinanten Proteine als Strep-II Tag Fusionsproteine, war es im Zeitraum des Projekts möglich nur sieben Proteine zu produzieren. Für eine sichere Risikostratifizierung wären weitere Antigene wie z.B. CagA und VacA interessant gewesen, da Studien zeigen, dass eine Korrelation dieser zwei Antigene mit erhöhten Entzündungserscheinungen und mit der Entstehung von Folgeerkrankungen in Verbindung stehen (Miehlke et al. 2000). Auch wegen der Möglichkeit mit dem MFI bis zu hundert Parameter simultan zu untersuchen wären weitere Antigene für einen diagnostischen Test nötig.

Nach Kopplung der Proteine über einen N-Terminalen Strep-II Tag an die Beads, der Inkubation mit *H. pylori* positiven und negativen Seren und der Messung der Fluoreszenzintensität im Luminex Gerät, konnten

eine Sensitivität und Spezifität des MFI von 70 % und 75 % erreicht werden. Die Testparameter fielen etwas geringer aus als erwartet, da mitunter Antigene gewählt wurden, die schon in anderen Testverfahren sich als gute Marker für eine *H. pylori* Infektion erwiesen. Im konkreten Fall von FliD zeigten die beschichteten Beads nur sehr geringe Fluoreszenzsignale bei positiven Seren und waren so kaum von negativen Seren zu unterscheiden. In der Literatur zeigt dieses Antigen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von über 95 % (Khalifeh et al. 2013).

Eine mögliche Ursache der eher geringen Testparameter könnte der Verlust der gekoppelten Antigene bei den unterschiedlichen Waschschrritten gewesen sein. Um die Testparameter weiterhin zu verbessern wäre eine weitere Optimierung der Kopplungsbedingungen möglich, um stringenteren Waschbedingungen für die Kopplung der Antigene an die Beads zu ermöglichen. Im Fall der unspezifischen Antigene (z.B. FliD, HtrA, UreA) wäre ein C-Terminaler Strep-II Tag eine weitere Option die Proteine zu koppeln, um mögliche Epitope, die bei der N-Terminalen Kopplung vielleicht nicht zugänglich sind, dann frei für die Bindung der Antikörper zur Verfügung zu stellen.

Für einen validen Test zur Risikostratifizierung sind sehr gute Testparameter besonders wichtig um die richtige Therapieentscheidung zu treffen. Da in einer Population

mit einer geringen *H. pylori* Prävalenz und einem Test mit geringer Sensitivität und Spezifität die klinisch relevanten Parameter, positiver und negativer Prädiktivwert sehr klein werden, müssen weitere Antigene bereitgestellt und die Kopplungs- und Testbedingungen weiterhin optimiert werden. Der bisher entwickelte MFI bietet dafür eine solide Grundlage, müsste aber noch weiter optimiert werden.

LITERATUR:

- Selgrad M, Meissle J, Bornschein J, Kandulski A, Langner C, Varbanova M, Wex T, Tammer I, Schlüter D, Malfertheiner P.; Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur J GastroenterolHepatol*. 2013 Nov;25(11):1257-60.
- Khalifeh Gholi M, Kalali B, Formichella L, Göttner G, Shamsipour F, Zarnani AH, Hosseini M, Busch DH, Shirazi MH, Gerhard M. *Helicobacter pylori* Flid protein is a highly sensitive and specific marker for serologic diagnosis of *H. pylori* infection. *Int J Med Microbiol*. 2013 Dec;303(8):618-23
- Reibman J, Marmor M, Filner J, Fernandez-Beros ME, Rogers L, Perez-Perez GI, Blaser MJ.; Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population.; *PLoS One*. 2008;3(12):e4060.
- Miehle, S., C. Kirsch, K. Agha-Amiri, T. Gunther, N. Lehn, P. Malfertheiner, M. Stolte, G. Ehninger, and E. Bayerdorffer. 2000. The *Helicobacter pylori vacA s1, m1* genotype and *cagA* is associated with gastric carcinoma in Germany. *Int J Cancer* 87:322-327.

VERFASSER:

Prof. Dr. med Markus Gerhard
 Institut für Medizinische Mikrobiologie,
 Immunologie und Hygiene
 Technische Universität München
 Trogerstrasse 30
 81675 München
 Tel. (office) +49 89 4140 2477
 Fax. +49 89 4140 4139
 markus.gerhard@tum.de

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Neumaier
 University Medicine Mannheim
 University of Heidelberg
 Institute for Clinical Chemistry
 Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
 D-68167 Mannheim
 FON ++49 (0)621 383-2222
 FAX ++49 (0)621 383 3819
 michael.neumaier@umm.de

Erfahrungsbericht – Ein Jahr an der Stanford University gefördert durch das HEINZ-BREUER-Stipendium

Ein eigenständiges wissenschaftliches Projekt zu bearbeiten und in einem Labor Erfahrungen im Bereich der Grundlagenforschung sammeln zu können, das bekannte Umfeld von Medizinstudium und Universität für eine Weile zu verlassen, um nicht nur professionell, sondern auch kulturell bereichert zu werden und internationale Kontakte zu knüpfen – es waren vielfältige Beweggründe, aus denen heraus ich mich entschloss, mich für einen Forschungsaufenthalt an der Stanford University School of Medicine zu bewerben. Im Rahmen meiner medizinischen Dissertation wollte ich neun Monate in einem Labor im Bereich der translationalen Tumorummunologie verbringen und so sowohl die mir bis zu diesem Zeitpunkt weitgehend unbekanntere Forschungswelt als auch das Leben in Kalifornien näher kennen lernen.

Ich wurde im Labor von Herrn Prof. Dr. Edgar Engleman am Department of Pathology, Immunology Division angenommen. Forschungsschwerpunkt der translational ausgelegten Arbeitsgruppe ist die Biologie dendritischer Zellen und die Rolle dieser Zellart in verschiedenen Krankheitsbildern und Zuständen des Immunsystems wie Diabetes mellitus, Lupus erythematoses, Organtransplantationen und mehreren

Tumorerkrankungen. Die Supervision von Seiten der Universität Heidelberg übernahm Herr Prof. Dr. Dirk Jäger, medizinischer Direktor des NCT. Zur Unterstützung meines Vorhabens erhielt ich das Heinz-Breuer-Stipendium der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der Deutschen Vereinigten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V..

Es wurde zunächst entschieden, dass ich an einem Projekt im Bereich gastrointestinaler Tumoren mit dem Titel „Effect of Retinoic Acid on Dendritic Cell and Macrophage Biology in Chronic Intestinal Tumor-Promoting Inflammation“ arbeiten würde. Vorausgehende Arbeiten des Engleman-Labors hatten gezeigt, dass ein lokales Defizit an Retinsäure eine wichtige Rolle in der Progression chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und kolorektaler Karzinogenese spielt. Im APCMin/+ -Mausmodell für familiäre Adenomatöse Polyposis Coli (FAP) verursacht das Fehlen von Retinsäure im Mikromilieu des Dünndarms (hier liegt in diesem Modell der Tumorfokus) einen Phänotypenwechsel von dendritischen Zellen in der Lamina propria von anti- zu proinflammatorisch mit nachfolgender Sekretion von Zytokinen wie TNF α und IL-6 sowie Th17-vermittelter

Entzündungsreaktion. Bei gesunden Mäusen zeigt sich Retinsäure essentiell für die durch dendritische Zellen und Makrophagen veranlasste Bildung regulatorischer T-Zellen zur Aufrechterhaltung der mukosalen Immuntoleranz. Durch exogene Gabe von Retinsäure kann im APCMin/+ -Modell die proinflammatorische Immunsituation umgekehrt und somit ein Fortschreiten der Entzündung und Tumorbildung eingedämmt werden.

Ziel meines Forschungsvorhabens war es, den Mechanismus, mit dem Retinsäure auf dendritische Zellen und Makrophagen wirkt, genauer zu erforschen. Dies beinhaltete einerseits die Analyse der Zytokinexpressionsprofile dendritischer Zellen und Makrophagen mittels ELISA und ihrer Fähigkeit zur T-Zell-Differenzierung in der Kokultur unter Gabe von Retinsäure, weiterhin die Charakterisierung des Effekts von Retinsäure auf das Genexpressionsprofil dieser Zellen. Im Folgenden sollten mittels computergestützter Analyse von Retinsäure regulierte Signalwege identifiziert und deren potentielle Rolle in der Toleranzinduktion mittels selektiver Hemmung überprüft werden. Eine erneute Serie von Experimenten sollte die gewonnenen Erkenntnisse auch am AOM/DSS-Mausmodell für entzündungsinduzierte kolorektale Karzinome überprüfen.

In der experimentellen Phase des Projekts ergaben sich leider in der gegebenen Zeit unüberwindbare technische Schwierigkeiten. Es

stellte sich als logistisch nicht möglich heraus, konstant ausreichende Zellzahlen gewinnen zu können, um die Zytokinsekretion durch Makrophagen und dendritische Zellen eindeutig zu bestimmen. Eine hohe Variabilität der Ergebnisse zwischen Experimenten unter exakt gleichen Bedingungen machte die Auswertung extrem schwierig. Nach Beratung mit Prof. Engleman und einem weiteren Mitarbeiter im Labor, der seit zwei Jahren mit geringem Erfolg an der Isolation und immunologischen Charakterisierung von dendritischen Zellen und Makrophagen im murinen Gastrointestinaltrakt unter Einfluss von Retinsäure arbeitet, entschied ich mich, stattdessen ein erfolversprechenderes Projekt zu beginnen.

In diesem zweiten Forschungsvorhaben beschäftigte ich mich mit den dosisabhängigen Einflüssen von Gammastrahlung auf periphere mononukleäre Zellen des menschlichen Blutes (PBMC). Strahlungsexposition hoher Energie scheint in Geweben nicht nur DNA-Doppelstrangbrüche, Apoptose und Karzinogenese zu induzieren, sondern auch charakteristische Immunantworten hervorzurufen. Je nach Bestrahlungsdauer, -intensität und Grundvoraussetzungen kann die Reaktion regulatorisch ausfallen und somit in der Anwendung interessant für die Ausbildung einer Immuntoleranz gegenüber einem Organtransplantat sein; unter anderen Bedingungen wird die inflammatorische Seite des Immunsystems angeregt, dies könnte in

der immungesteuerten Tumorthherapie eine bedeutende Rolle spielen.

Zunächst wollte ich die Veränderung der großen Immunzellpopulationen des menschlichen Blutes (regulatorische T-Zellen, T-Helfer-Zellen, zytotoxische T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen, NKT-Zellen, Monozyten sowie myeloide und plasmazytoide dendritische Zellen) und die Induktion von Apoptose innerhalb dieser Subtypen im Zeitverlauf von vier, 24 und 48 Stunden nach Behandlung mit Gammastrahlung verschiedener Dosen mittels durchflusszytometrischer Analyse charakterisieren. Es ist bekannt, dass dendritische Zellen relativ radioresistent sind, während Lymphozyten schon bei Exposition zu vergleichsweise geringen Dosen apoptotisch werden; diesen Zusammenhang wollte ich verifizieren. Weiterhin sollte durch Betrachten der Expression verschiedener Aktivierungsmarker auf der Oberfläche dendritischer Zellen ebenfalls mittels Durchflusszytometrie (unter Anderem sollten CD80, CD86 PD-1, PD-L1 und PD-L2 betrachtet werden) der Anregungszustand dieser Zellen bestimmt werden. Arbeiten anderer Gruppen hatten gezeigt, dass dendritische Zellen im menschlichen Blut auf Gammastrahlung mit veränderter Markerexpression reagieren, die relevante Auswirkungen auf ihre orchestrierende Funktion innerhalb des Immunsystems haben könnte. Um die dosisabhängige Veränderung im T-Zell-Aktivierungsprofil dendritischer Zellen zu bestimmen, plante ich

Kokulturen von dendritischen Zellen nach Bestrahlung von verschiedener Intensität mit T-Zellen anzusetzen und anschließend mittels ELISA die Sekretion mehrerer Zytokine zu bestimmen. Abschließend sollten Veränderungen im Aktivierungsstatus unbestrahlter dendritischer Zellen nach Kokultur mit unterschiedlich starker Gammastrahlung ausgesetzter PBMC mithilfe durchflusszytometrischer Analyse der Oberflächenmarkerexpression untersucht werden. Mit den geplanten Experimenten wollte ich die Rolle dendritischer Zellen innerhalb des Immunsystems des menschlichen Blutes unter Bestrahlung und deren Implikationen für verschiedene therapeutische Anwendungsbereiche, vor allem in der Behandlung von Tumorleiden, herausstellen.

In der recht kurzen verbliebenen Zeit von drei Monaten ab Beginn der experimentellen Phase gelang es mir, grundlegende erste Hypothesen aus der Bestrahlung von vollständigen PBMC und anschließender Charakterisierung der Zellpopulationen aufzustellen. So konnte ich die in anderen Arbeiten beschriebene relative Radioresistenz von dendritischen Zellen gegenüber Lymphozyten, insbesondere T-Zellen, ebenfalls darstellen. Mit steigender Strahlungsdosis wurden zunehmend Zellen apoptotisch, hier zeigte sich ein Maximum 24 Stunden nach der Bestrahlung. Für die erfolgreiche Beendigung der Experimente und vollständige Überprüfung aller Hypothesen wäre allerdings ein erheblich

längerer Zeitraum vonnöten gewesen, als mir noch zur Verfügung stand.

Nach reiflicher Überlegung und Abwägung allen Für und Widere entschied ich mich, mich auf mein Fortkommen im Medizinstudium in Deutschland zu konzentrieren und das Forschungsvorhaben nicht zu verlängern. Mein hauptsächlichster Beweggrund, mit einem eigenen Projekt internationale Erfahrungen in der Grundlagenforschung zu sammeln, hatte sich unabhängig von einem erfolgreichen Dissertationsversuch erfüllt. Während meiner Zeit im Labor von Prof. Engleman habe ich in einem Umfang und einer Geschwindigkeit neue, interessante Dinge gelernt, die ich in meinen Studien zuhause sicher nicht erfahren hätte. Mir hat die Zeit an der Stanford University eine Menge neuer Perspektiven eröffnet, für meinen späteren Werdegang als Medizinerin und Forscherin und eventuell für weitere Aufenthalte in den USA. Nicht zuletzt habe ich das aufgeschlossene, junge und internationale Umfeld und die kalifornische Lebensweise genießen dürfen und bin mit einer Vielzahl an wertvollen Kontakten zurück nach Deutschland zurückgekehrt.

Für die außergewöhnliche Bereitschaft, mich ohne signifikante Vorerfahrung in das Labor aufzunehmen, sowie für die umfassende Betreuung durch alle erfolgreichen und nicht so erfolgreichen Phasen meiner Projekte bin ich Herrn Prof. Engleman und meinen Mitarbeitern im Labor sehr dankbar. Auch

Herr Prof. Jäger hat durch seine Anleitung „von Ferne“ wesentlich zum Fortkommen in Planung und Organisation beigetragen. Ohne die Förderung durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik wäre mir die Realisierung meines Auslandsaufenthaltes jedoch sehr schwer gefallen. Daher möchte ich an dieser Stelle die Gelegenheit ergreifen, der Stiftung ein aufrichtiges Dankeschön für die Honorierung meines Forschungsvorhabens mit dem Heinz-Breuer-Stipendium auszusprechen.

VERFASSER:

Eva Katharina Kohse

Medizinstudentin Universität Heidelberg

E-Mail: kohseeva@gmail.com

Forschungsbericht

Aktiviertes Protein C hat im Rahmen der experimentellen diabetischen Nephropathie über die epigenetische Regulation des RedOx-Regulators p66shc einen schützenden Effekt

Fabian Bock, Berend Isermann – Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Universitätsklinikum Magdeburg, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL durch Verleihung eines Heinz-Breuer-Stipendiums an FABIAN BOCK

EINLEITUNG

Die Gerinnungsprotease Protein C (PC) wird durch Thrombin zu aktiviertem Protein C (aPC) aktiviert, wenn Thrombin an Thrombomodulin gebunden ist. Die antikoagulatorische Serinprotease aPC inhibiert die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa durch eine limitierte Proteolyse. Die Tatsache, dass aPC unabhängig von der gerinnungshemmenden Eigenschaft über rezeptorabhängige intrazelluläre Signalkaskaden zellschützende Effekte vermittelt, ist heute etabliert. Diese protektiven Effekte von aPC sind mit der Regulation von Genexpression und Transkriptionsfaktoren assoziiert. In stimulierten Endothelzellen wurde gezeigt, dass aPC den Transkriptionsfaktor NfκB inhibiert und in einem Mausmodell für Amyotrophe Lateralsklerose regulierte aPC den Transkriptionsfaktor Sp1. Beiden Transkriptionsfaktoren ist gemeinsam, dass sie auf oxidativen Stress (ROS) reagieren. Zudem vermitteln supraphysiologische aPC

Konzentrationen in vitro direkt antioxidative Effekte in makrophagen-ähnlichen Zellen. Die physiologische Relevanz dieses Befundes wurde bisher nicht in vivo evaluiert. Es ergibt sich also die Frage, ob die protektiven Wirkungen von aPC auf einer Regulation von oxidativem Stress und Genexpression beruhen. Die Bedeutung einer möglichen antioxidativen Wirkung durch aPC lässt sich anhand der nephroprotektiven Effekte von aPC im Rahmen der diabetischen Nephropathie (dNP) erahnen, einer Krankheit, deren Progression bekanntermaßen mit vermehrter mitochondrialer ROS-Produktion einhergeht. In vitro verhindert aPC die mitochondriale Apoptose und die Akkumulation nitrotyrosinierter Proteine (ROS-Marker) in diabetischen Mauseieren. Reduzierte aPC-Spiegel sind zudem bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhter Albuminurie assoziiert. Offen war bisher jedoch die Frage, ob die schützenden aPC-Effekte im Rahmen der diabetischen Nephropathie kausal mit

der Inhibition mitochondrialer ROS zusammenhängen und ob es eine intrazelluläre molekulare Zielstruktur für diese Effekte gibt.

In diesem Zusammenhang ist das Redoxprotein p66shc eine potentielle Zielstruktur von aPC. p66shc entsteht als eine von drei Isoformen durch alternatives Splicen aus dem Shc-Genlocus und vermittelt, im Gegensatz zu den anderen Spliceformen, proapoptische und prooxidative Effekte. Es kann in den Intermembranraum der Mitochondrien translozieren und dort über die Oxidation von Cytochrom C die Elektronentransportkette beeinträchtigen und mitochondriale ROS generieren. Dies wiederum führt zu mitochondrialer Dysfunktion und zur Verminderung des mitochondrialen Transmembranpotentials.

Der Promoter des Gens für p66shc wird durch epigenetische Modifikationen inhibiert. So wurde für Endothelzellen demonstriert, dass Glukose in vitro eine Hypomethylierung und Histon H3-Hyperacetylierung und damit Hochregulation der p66shc-Expression bewirkt. Die Folgen sind erhöhte p66shc Spiegel mit erhöhter ROS-Produktion und mitochondrialer Dysfunktion. Mäuse, denen p66shc fehlt (p66shc-KO) haben eine erhöhte Resistenz gegenüber oxidativem Stress und sind vor diabetischen Komplikationen wie Wundheilungsstörungen und diabetischer Nephropathie geschützt. Die Mechanismen jedoch, die p66shc im Rahmen der diabetischen Nephropathie regulieren, sind

unbekannt. Da sowohl p66shc als auch aPC eine Rolle bei der ROS-Regulation, mitochondrialen Dysfunktion und diabetischen Nephropathie spielen, ergibt sich die interessante Frage nach einem aPC vermittelten p66shc-abhängigen protektiven Mechanismus im Rahmen der dNP.

METHODEN (AUSGEWÄHLT)

Diabetesmodelle: Im Rahmen des Projektes wurden zwei verschiedene Diabetesmodelle verwendet. Bei beiden wurde mittels Streptozotocin (STZ, intraperitonealen Applikation) die ein Verlust der pankreatischen β -Zellen induziert (Modell für Typ 1 Diabetes). Im Rahmen eines Langzeitmodells wurden die Mäuse unter Glukose- und Körpergewichts-Monitoring für 26 Wochen verfolgt. Zur Testung des therapeutischen Potentials von aPC wurde ein Kurzzeitmodell (8 Wochen) mit einseitig nephrektomierten Mäusen zur Aggravation der dNP verwendet.

Mäuse: Es wurden folgende genetisch modifizierte Mausmodelle verwendet: TMPro/Pro Mäuse, die aufgrund einer Punktmutation von Thrombomodulin verringerte Protein C Aktivierung und aPC Spiegel aufweisen; AP-Chigh-Mäuse, die eine humane hyperaktivierbare Variante von Protein C exprimieren und p66shc-Knockout Mäuse.

Podozytenmodell: Für die Analyse von Podozyten in Zellkultur wurde eine murine immortalisierte Podozytenzelllinie verwendet. Diese Zellen proliferieren mit Interferon- γ

bei 33°C. Zur Differenzierung und Zuführung zum Experiment wurden die Podozyten bei 37°C ohne Interferon- γ für 14 Tage inkubiert.

Methylierungsspezifische PCR: Aus Podozyten in Zellkultur wurde genomische DNA isoliert und mit Natriumbisulfit behandelt. Dabei kommt es zur Desaminierung aller nicht methylierten Cytosine zu Uracil. Nun wurden zwei Primerpaare derart hergestellt, dass ein Paar den methylierten (mit Cytosin) und das andere Paar den nicht methylierten (mit Uracil statt Cytosin) DNA-Abschnitt im p66shc-Promoter erkennt. Das Verhältnis der Amplifikationsprodukte wurde auf einem Agarosegel visualisiert und liefert einen quantitativen Hinweis auf den Methylierungsstatus einer bestimmten Region im Promoter. Universal methylierte DNA diente dabei als Positivkontrolle.

ERGEBNISSE

Die ROS-Marker Nitrotyrosine und 8-OH-Desoxyguanosin kolokalisieren in diabetischen Glomeruli von TMPro/Pro Mäusen mit dem Podozytenmarker Synaptopodin. Wir konnten ebenso zeigen, dass p66shc in den Glomeruli von diabetischen TMPro/Pro Mäusen vermehrt exprimiert wird, nicht aber in TMPro/Pro/APChigh Doppelmutanten. In Podozyten, nicht jedoch in glomerulären Endothelzellen, inhibiert aPC die glukose-induzierte p66shc Erhöhung in vitro. Bringt man die Endothelzellen in Kokultur mit Podozyten, reguliert aPC auch in diesen Zellen p66shc. Dieser Befund deutet auf einen

nierenspezifischen Mechanismus hin. Überdies verhindert aPC die mitochondriale Translokation von p66shc sowie die mitochondriale ROS-Produktion und Dysfunktion. TMPro/Pro Mäuse, deren diabetische Nephropathie aggraviert ist, sind durch genetische Inaktivierung von p66shc in TMPro/Pro /p66shc-Knockout Tieren vor der diabetischen Nephropathie geschützt. Zusammenfassend konnte im ersten Teil des Forschungsvorhabens nachgewiesen werden, dass aPC bei diabetischen Tieren und in der Zellkultur die ROS-Produktion, mitochondriale Dysfunktion abhängig von p66shc in Podozyten in vivo und in vitro inhibiert.

Darauffolgend wurde im Kurzzeitmodell die Reversibilität durch aPC für bereits etablierte diabetische Nephropathie bestätigt (Injektion von aPC alle 48h für mind. 4 Wochen). Darüber hinaus wurde in einem Versuchsansatz aPC mit einem Antikörper der spezifisch die antikoagulatorische Aktivität von aPC aufhebt, präinkubiert. Interessanterweise entfaltete aPC in diesem Versuchsansatz die gleichen protektiven Effekte (erniedrigte Glomerulosklerose und Albuminurie im Vergleich zu diabetischen Kontrolltieren) wie ohne Antikörper. Zudem wurden auch in diesem Modell p66shc und ROS-Marker in den diabetischen Glomeruli herunterreguliert. Folglich sind die beschriebenen Effekte unabhängig von den antikoagulatorischen Effekten von aPC und auch bei bereits etabliertem Nierenschaden wirksam.

Es ist bemerkenswert, dass eine Applikation von aPC alle zwei Tage trotz einer sehr kurzer Halbwertszeit (ca. 20 min in vivo) Langzeiteffekte bei einer chronischen Erkrankung wie diabetischer Nephropathie zeigt. Daher testeten wir die Hypothese, dass aPC die p66Shc Expression durch epigenetische Mechanismen kontrolliert. Wir konnten zeigen, dass aPC in Podozyten in vitro die Glukose-induzierte Hypomethylierung des p66shc Promoters reduziert. Mithilfe der Chromatin-Immunpräzipitation wurde gezeigt, dass aPC die H3-Histonacetylierung spezifisch in der Promoterregion von p66shc vermindert. Das H3-hyperacetylierende Agens Natrium-Butyrat hebt den suppressiven Effekt von aPC auf die glukoseinduziertes p66shc Expression in vitro auf und inhibiert die aPC vermittelte Nephroprotektion in vivo. APC vermindert demnach über epigenetische Veränderung am Promoter für p66shc dessen Expression. Nachfolgend ist dadurch die mitochondriale Dysfunktion und ROS-Produktion, sowie der diabetische Nierenschaden vermindert.

DISKUSSION

Diese Ergebnisse belegen erstmalig, dass aPC nicht nur durch Transkriptionsfaktoren die Genexpression beeinflusst, sondern auch durch epigenetische Mechanismen. Damit wurde erstmalig im Rahmen der diabetischen Nephropathie ein Zusammenhang zwischen Gerinnungsproteasen und Epigenetik hergestellt. Der direkte antioxidative Effekt von aPC wurde in Voruntersuchung bei einer supraphysiologischen Konzentration von bis zu

200nM beobachtet. In der vorliegenden Untersuchung vermittelte aPC bei physiologischeren Konzentrationen von 2nM p66shc-suppressive und antioxidative Effekte. Diese Daten legen nahe, dass weniger die „direkten“ antioxidativen Effekte von aPC pathophysiologisch relevant sind, sondern vielmehr „indirekte“ antioxidante Effekt infolge einer epigenetische Inhibition des prooxidativen p66shc.

Vorstudien haben gezeigt, dass epigenetisch dauerhaft erhöhtes p66shc das vaskuläre metabolische Gedächtnis im Rahmen des experimentellen Diabetes vermittelt. Das eröffnet die interessante Perspektive, dass die Gerinnungsprotease aPC über epigenetische Regulation von p66shc das metabolische Gedächtnis regulieren kann und so vor diabetischen Langzeitkomplikationen schützen kann. Andererseits könnte dies auch bedeuten, dass eine Verringerung der aPC-Spiegel, wie sie bei Typ-2 Diabetikern nachgewiesen wurde, die Entstehung von Langzeitkomplikationen begünstigt. Der dabei entstehende vaskuläre Schaden bedingt seinerseits wiederum eine Verringerung des endothelial gebildetem aPC. Dass sich dieser Teufelskreis therapeutisch durchbrechen lässt, wurde im Rahmen dieser experimentellen Studie im Tiermodell gezeigt. Jedoch gilt es zu bedenken, dass aPC als natürliches Antikoagulans Blutungskomplikationen nach sich zieht, was besonders bei der Langzeitanwendung zum Tragen käme. Daher schlagen wir vor, einerseits neue therapeutische Prinzipien

zu entwickeln, die auf dem protektiven zellulären Mechanismus von aPC basieren, und andererseits sichere nicht-antikoagulierende aPC-Varianten weiter zu testen und erforschen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Gerinnungsprotease aktiviertes Protein C (aPC) entfaltet in verschiedenen chronischen Krankheitsmodellen zellschützende Effekte, die im Zusammenhang mit antioxidativen Effekten von aPC stehen könnten. Wir zeigen, dass aPC oxidativen Stress und das RedOx-Protein p66shc im Rahmen der experimentellen diabetischen Nephropathie in Podozyten herunterreguliert. In vitro verhindert aPC die glukose-induzierte Hypomethylierung und Hyperacetylierung des p66shc Promoters. Diese Inhibition von p66shc durch aPC geht mit einer verringerten mitochondrialen Translokation von p66shc, ROS-Produktion und verbesserten mitochondrialen Funktion einher. Der genetische Knock-Out von p66shc schützt im Mausmodell vor einer durch verringerte Protein C Aktivierung ausgelösten diabetischen Nephropathie. Diese Untersuchungen legen einen bisher unbekanntem schützenden Mechanismus von aPC offen und stellen eine Verbindung zwischen der extrazellulären Protease aPC, epigenetischen Veränderungen und mitochondrialer Funktion im chronischen Krankheitsmodell her.

DANKSAGUNG

Hiermit möchte ich mich bei der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik für die Förderung im Rahmen eines Heinz-Breuer Stipendiums am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie in Magdeburg bedanken. Das Heinz-Breuer-Stipendium der Deutschen ermöglichte mir einen fruchtbaren Forschungsaufenthalt am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie in Magdeburg.

RESULTIERENDE PUBLIKATION

Activated protein C ameliorates diabetic nephropathy by epigenetically inhibiting the redox enzyme p66Shc. (2013) Bock F, Shahzad K, Wang H, Stoyanov S, Wolter J, Dong W, Pelicci PG, Kashif M, Ranjan S, Schmidt S, Ritzel R, Schwenger V, Reymann KG, Esmon CT, Madhusudhan T, Nawroth PP, Isermann B; Proc Natl Acad Sci U S A, 110, 2, 648-53

VERFASSER:

Fabian Bock, cand. med

Otto-von-Guericke-University Magdeburg
Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, E-mail: fabian.bock@med.ovgu.de

Prof. Dr. med Berend Isermann

Otto-von-Guericke-University Magdeburg
Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Leipziger Straße 44 39120 Magdeburg,

E-mail: berend.isermann@med.ovgu.de

Rezension

„Transfusion Medicine and Patient Safety“ von Giustina De Silvestro, Arianna Veronesi und Maria Vicarioto

Im Walter de Gruyter Verlag erscheint seit Kurzem ein neues Buch mit dem Titel „Transfusion Medicine and Patient Safety“ welches einen Überblick über den aktuellen Stand der Transfusionsmedizin und der Patientensicherheit geben soll. Dieses Buch wurde für Sie gelesen und vorgestellt von Prof. Dr. Michael Schmidt (Facharzt für Transfusionsmedizin).

Das Buch gliedert sich in fünf aufeinander aufbauende Kapitel (Basis der Transfusionsmedizin, Prozesse der Transfusionsmedizin, Automatisierte Prozesse in der Transfusionsmedizin, Biologische Validierung der Blutprodukte und Fehler in der Transfusionsmedizin).

In der Einleitung geben die Autoren eine kurze Übersicht über die Meilensteine in der Transfusionsmedizin von William Harvey (1628), der als erster das Herz und das Gefäßsystem der Menschen beschrieben hat, über Karl Landsteiner, der für seine Entdeckung und Beschreibung des AB0-Blutgruppensystems auch den Nobelpreis erhalten hat, bis zur Einführung der Mikroarraytechnologie/Polymerase-Ketten-Reaktions-Technologie in den 1990er Jahren.



Im ersten Kapitel erhält der Leser einen Überblick über die wesentlichen Blutgruppensysteme: das AB0-Blutgruppensystem, das Rhesus-Blutgruppensystem, aber auch darüber hinaus gehende Blutgruppensysteme wie das MNS-System, das P-System, das Lutheran-System, das Kell-System, das Lewis-System und weitere Blutgruppensysteme. Im nächsten Teil des ersten Kapitels wird der Leser dann über reguläre und irreguläre Antikörper informiert und schließlich folgt ein Kapitel über die Regularien in

der Transfusionsmedizin. In der Abbildung 1.2 erklären die Autoren sehr anschaulich die Strukturen des D-Antigens mit den extrazellulären und intrazellulären Anteilen. Im Text wird auf die unterschiedlichen Varianten von Partial-D, weak-D und Del eingegangen.

Im Kapitel über die aktuellen Regeln der Transfusionsmedizin erklären die Autoren zunächst die Indikationen für die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats, die zum einen von dem Alter der Patienten und der zu Grunde liegenden Erkrankung abhängt. So tolerieren in der Regel junge Patienten ohne kardiale Vorerkrankung Hämoglobinkonzentrationen bis 60g/l und bedürfen erst Erythrozytenkonzentrate, wenn die Hb-Konzentration unter diese Konzentration abfällt. Ältere Patienten, vor allem mit respiratorischen oder kardialen Vorerkrankungen und Symptomen benötigen in der Regel Erythrozytenkonzentrate ab einer Hämoglobinkonzentration von 80g/l. Bei Thrombozytentransfusionen ist eine Blutung unwahrscheinlich bei einer Plättchenkonzentration $>50T/\mu\text{l}$ und eine spontane Blutung eher wahrscheinlich bei einer Plättchenkonzentration $< 5T/\mu\text{l}$. Daraus ergeben sich, wiederum in Abhängigkeit der zu Grunde liegenden Erkrankung, unterschiedliche Transfusionstrigger, z.B. bei $10T/\mu\text{l}$ als absoluten Wert bei asymptomatischen Fällen und z.B. $50T/\mu\text{l}$ bei geplanten, großen Operationen, Promyelozytischer Leukämie oder Frühgeborenen. Als eine generelle Maßnahme wird von den Autoren empfohlen,

Leukozyten depletierte Erythrozytenkonzentrate zu verwenden, da es durch die Transfusion von Leukozyten zu einer Immunisierung mit der Entwicklung von Anti-HLA (Human Leukocyte Antigen) oder Anti-HNA (Human Neutrophil Antigen) Antikörper im Empfänger kommen kann. Darüber hinaus besteht die Gefahr, dass durch Leukozyten auch Pathogene wie z.B. humane Cytomegalovirus (HCMV), Eppstein-Barr-Virus (EBV) oder das humane T-Zell-Leukämievirus (HTLV 1 und 2) übertragen werden könnten. Die Autoren beschreiben Möglichkeiten der Virusinaktivierung von Blutkomponenten und beschreiben das Psoralenverfahren (S59), das Riboflavin-Verfahren (Vitamin B2) und Methylen-Blau-Verfahren. An dieser Stelle wäre eine weitere Ergänzung eines neueren Verfahrens unter der Verwendung von UVC-Strahlung (Theraplex)¹⁻³ wünschenswert, um den aktuellen Stand von Wissenschaft und Forschung abzubilden.

Beim Thema der Komplikation in der Transfusionsmedizin verweisen die Autoren auf die britische Shot-Studie (severe hazards of transfusion), die kontinuierlich jedes Jahr upgedatet wird. Systematisch werden mögliche Nebenwirkungen wie die akute intravasale Hämolyse, febrile nicht-hämolytische Reaktion, Urtikaria, allergische Reaktion, anaphylaktische Reaktion, bakterielle Kontamination, akutes pulmonales Ödem, Transfusionsvermittelte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) dargestellt. Auch Nebenreaktionen

wie die extravasale Hämolyse, die Posttransfusionsimmunisierung, die Graft-versus-Host-Erkrankung und die Immunmodulation sowie die Eisenüberladung werden dargestellt.

Im nächsten Kapitel beziehen sich die Autoren auf die Prozesse der Transfusionsmedizin und beschreiben zunächst die Bedingungen und Indikationen für eine Bluttransfusion. Dabei beziehen sich allerdings die dargestellten Prozesse im Wesentlichen auf Italien. Für ein internationales Buchprojekt wäre eine Darstellung der Unterschiede in den verschiedenen europäischen Ländern wünschenswert, da z.B. das Transfusionsalter zwischen 18 und 60 Jahre für Italien in Deutschland erweitert wurde für Dauerspenden bis zum 71. Lebensjahr, um den demographischen Faktor ausgleichen zu können.

In dem Kapitel „Hämovigilanz“ beschreiben die Autoren zunächst die Bedeutung des Wortes, welches sich mit der Überwachung von Wirkungen und Nebenwirkungen in der Transfusionsmedizin beschäftigt und sich im Wesentlichen in vier Gruppen einteilen lässt:

- A: die epidemiologische Spenderentwicklung,
- B: schwere unerwartete Reaktionen bei Spendern,
- C: schwere unerwartete Infekte bei Empfängern einschließlich Transfusionsfehlern und
- D: schwere Erkrankungen.

Hämovigilanzsysteme sind in allen europäischen Ländern implementiert und haben vom normativen Standpunkt aus zwei Direktiven als Grundlage: 2002/98/EC und 2005/61/EC. Trotzdem besteht in einigen Ländern z.B. Deutschland häufig die besondere Schwierigkeit, dass Meldungen an das Robert-Koch-Institut und das Paul-Ehrlich-Institut über Fehler in der transfusionsmedizinischen Praxis auch juristische Konsequenzen nach sich ziehen können im Falle von fahrlässigen oder grob fahrlässigen Verhaltens. Die Sorge vor juristischen Komplikationen mag in dem einen oder anderen Fall ein offenes Meldeverhalten erschweren. In anderen Ländern wie z.B. UK bestehen diese juristischen Konsequenzen nicht, so dass eine höhere Bereitschaft besteht, Fehler zu melden und prospektiv von Fehlern zu lernen, um das gesamte Verfahren der Transfusionsmedizin zu verbessern. Eine interessante Gegenüberstellung mit europäischem Vergleich findet sich in der Abbildung 3.1. bei dem zum einen die Anzahl der transfundierten Blutkomponenten und die Inzidenz der schweren Transfusionsreaktionen pro 100.000 Blutkomponenten dargestellt wird. Dabei fällt zum einen auf, dass Deutschland eine Spitzenposition der transfundierten Blutkomponenten für das Jahr 2008 einnimmt, wobei jedoch eine Normierung bezogen auf die Bevölkerungsdichte fehlt. Damit wird die hohe Anzahl der transfundierten Blutprodukte sicherlich überproportional stark dargestellt. Auf der anderen Seite liegt jedoch die Anzahl einer

schweren Transfusionsreaktion in Deutschland an der Nullgrenze. Im Vergleich dazu nimmt Irland gegenwärtig einen Spitzenplatz mit mehr als 50 Transfusionsreaktionen pro 100.000 transfundierten Blutkomponenten ein. Eine Erklärung und Interpretation der Daten könnte bei den unterschiedlichen Hämovigilanzsystemen liegen und bedarf somit einer besonders vorsichtigen Interpretation.

Im Kapitel „Biologische Validierung von Blutkomponenten“ beschreiben die Autoren, dass gerade moderne molekularbiologische Technologien wie die der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) mit der Option genetisches Material zu vervielfältigen, die Sicherheit der Blutprodukte in Bezug auf virale Infektionen revolutionierte. Das von Kary Bank Mullis^{4,5} beschriebene Verfahren der Polymerase-Ketten-Reaktion führte dazu, dass die einzelnen transfusionsrelevanten Viren wie zum Beispiel das Hepatitis-B-Virus, das Hepatitis-C-Virus und das HI-Virus mit Hilfe der PCR auch in Blutprodukten nachgewiesen werden konnten und damit das diagnostische Fenster gegenwärtig auf ein Minimum von ca. 3-4 Tage für Hepatitis-C, 6-8 Tage für HIV und 20-25 Tage für Hepatitis-B verkürzt werden konnte. Im Prinzip beschreiben die Autoren die Unterschiede zwischen der real-time-PCR und der TMA (transcription mediated amplification) als zwei Säulen des Nachweises. Die Ausführungen könnten jedoch bezüglich der aktuellen Restinfektionsrisiken sowohl für Italien, aber auch für Europa ergänzt werden. Dazu wäre es hilfreich z.B.

internationale Surveys, die von der ISBT (International society blood transfusion) durchgeführt wurden und ein Restinfektionsrisiko für HIV-1 und HCV < 1:1 Mio und für HBV bei ca. 1 : 400.000 angibt, zu benennen^{6,7}.

Abschließend wird im letzten Kapitel auf Fehler in der Transfusionsmedizin eingegangen. Dabei kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass letztendlich in jedem Teilprozess von der Spende bis zur Transfusion Fehler auftreten können. Es ist somit erklärtes Ziel der Transfusionsmedizin, alle Prozesse weiter zu standardisieren und zu optimieren, um ein Null-Fehler-Management zu erreichen. Das Buch liefert somit auf 112 Seiten einen kompakten, ersten Überblick über die Transfusionsmedizin und die Sicherheit der Patienten, richtet sich damit primär an Ärzte und Naturwissenschaftler, die ein Interesse an der Transfusionsmedizin haben, und sich zunächst einen schnellen Überblick über das Fachgebiet verschaffen möchten. Nachteilig anzumerken, ist sicherlich, dass ein Großteil der dargestellten Prozesse und Regularien im Wesentlichen den aktuellen Stand in Italien widerspiegelt und somit sich zumindest in Deutschland partial anders darstellt, so dass auf die aktuellen Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) der Bundesärztekammer⁸ verwiesen werden sollte. Aktuelle Themen der Transfusionsmedizin in Bezug auf die Patientensicherheit wie z.B. das Mutationsrisiko bei molekularbiologischen Nachweisverfahren (PCR

oder TMA-Technologien) welches eine Ursache für transfusionsbedingte HIV-Übertragungen in Deutschland war, wird in diesem Buch nicht angesprochen⁹. Diesbezüglich wird von der Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) gegenwärtig Pionierarbeit betrieben und neue Maßstäbe ab dem kommenden Jahr werden festgelegt. Für Deutschland sind dann nur noch HIV-PCR-Nachweissysteme zugelassen, die ein Dual-Target, das heißt einen Nachweis des Virusgenoms in zwei Genomregionen durchführen. Die aktuellen Entwicklungen in Deutschland haben dazu geführt, dass sich weltweit die Hersteller von Blood-Screening-Nachweisverfahren für die Nukleinsäure Amplifikations Technologie (NAT) bereits darauf eingestellt haben, so dass ab dem kommenden Jahr weltweit ein Dual-Target durchgeführt wird.

Die Autoren beschreiben zu Recht im letzten Kapitel das besondere Risiko durch bakterielle Kontaminationen. Ein aktueller Stand von Wissenschaft und Forschung wird jedoch auch diesbezüglich nicht dargestellt. Neben der weltweiten großen Verbreitung von dem „negative-to-date-Screening-Modell“, bei dem Blutkultursysteme verwendet werden und Thrombozytenkonzentrate nach Herstellung mit einem tagesaktuellen negativen Ergebnis frei gegeben werden, wird das Verfahren in Deutschland durch bakterielle Schnelltestverfahren (automatisierte Fluoreszenzmethoden^{10,11} und 16s PCR Methoden¹²) ergänzt.

Zusammenfassend kommt man zu dem Ergebnis, dass das Buch von Giustina De Silvestro „Transfusion Medicine and Patient Safety“ sehr gut geeignet ist, um einen Einstieg in die Transfusionsmedizin und Patientensicherheit zu finden, jedoch für einen tieferen Einstieg in das Fachgebiet nicht auf relevante Richtlinien und Leitlinien in Deutschland verzichtet werden sollte.

ERGÄNZENDE LITERATURSTELLEN:

- Castro E, Gonzalez LM, Rubio JM, Ramiro R, Girones N, Montero E. The efficacy of the ultraviolet C pathogen inactivation system in the reduction of *Babesia divergens* in pooled buffy coat platelets. *Transfusion* 2014.
- Seltsam A, Muller TH. UVC Irradiation for Pathogen Reduction of Platelet Concentrates and Plasma. *Transfus Med Hemother* 2011;38: 43-54.
- Steinmann E, Gravemann U, Friesland M, Doerrbecker J, Muller TH, Pietschmann T, Seltsam A. Two pathogen reduction technologies--methylene blue plus light and shortwave ultraviolet light--effectively inactivate hepatitis C virus in blood products. *Transfusion* 2013;53: 1010-8.
- Mullis KB. Target amplification for DNA analysis by the polymerase chain reaction. *Ann Biol Clin (Paris)* 1990;48: 579-82.
- Mullis KB. The polymerase chain reaction in an anemic mode: how to avoid cold oligodeoxyribonucleic acid fusion. *PCR Methods Appl* 1991;1: 1-4.
- Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, Weber-Schehl M, Brixner V, Busch MP, Geusendam G, Gubbe K, Mahnhardt C, Mayr-Wohlfart U, Pichl L, Roth WK, Schmidt M, Seifried E, Wright DJ, German Red Cross NATSG. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human

immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion* 2008;48: 1558-66.

- Roth WK, Busch MP, Schuller A, Ismay S, Cheng A, Seed CR, Jungbauer C, Minsk PM, Sondag-Thull D, Wendel S, Levi JE, Fearon M, Delage G, Xie Y, Jukic I, Turek P, Ullum H, Tefanova V, Tilk M, Reimal R, Castren J, Naukkarinen M, Assal A, Jork C, Hourfar MK, Michel P, Offergeld R, Pichl L, Schmidt M, Schottstedt V, Seifried E, Wagner F, Weber-Schehl M, Politis C, Lin CK, Tsoi WC, O'Riordan J, Gottreich A, Shinar E, Yahalom V, Velati C, Satake M, Sanad N, Sisene I, Bon AH, Koppelman M, Flanagan P, Flesland O, Brojer E, Letowska M, Nascimento F, Zhiburt E, Chua SS, Teo D, Stezinar SL, Vermeulen M, Reddy R, Park Q, Castro E, Eiras A, Gonzales Fraile I, Torres P, Ekermo B, Niederhauser C, Chen H, Oota S, Brant LJ, Eglin R, Jarvis L, Mohabir L, Brodsky J, Foster G, Jennings C, Notari E, Stramer S, Kessler D, Hillyer C, Kamel H, Katz L, Taylor C, Panzer S, Reesink HW. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang* 2012;102: 82-90.
- Bundesanzeiger Nr 101a, Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen zur Anwendung von Blutprodukten (ISBN-Nr. 978-3-7691-1294-8).
- Chudy M, Kress J, Halbauer J, Heiden M, Funk MB, Nubling CM. Risk Minimization Measures for Blood Screening HIV-1 Nucleic Acid Amplification Technique Assays in Germany. *Transfus Med Hemother* 2014;41: 45-51.
- Dreier J, Vollmer T, Kleesiek K. Novel flow cytometry-based screening for bacterial contamination of donor platelet preparations compared with other rapid screening methods. *Clin Chem* 2009;55: 1492-502.
- Vollmer T, Knabbe C, Dreier J. Novel flow cytometric screening method for bacterial contamination of red blood cells: a proof-of-principle evaluation. *Transfusion* 2014;54: 900-9.
- Schmidt M, Hourfar MK, Nicol SB, Wahl A, Heck J, Weis C, Tonn T, Spengler HP, Montag T, Seifried E, Roth WK. A comparison of three rapid bacterial detection methods under simulated real-life conditions. *Transfusion* 2006;46: 1367-73.

VERFASSER:

Prof. Dr. med Michael Schmidt

Vorstand Stiftung für Pathobiochemie und
Molekulare Diagnostik

Friesdorfer Str. 153

53175 Bonn

E-Mail: stiftungsvorstand@dgkl.de

Kongressbericht „12. HJ. Staudinger-Symposium“ der DGKL vom 25. bis 27. Mai 2014

Das 12. HJ. Staudinger-Symposium fand wie in den zurückliegenden Jahren in Kloster Banz in Oberfranken unter der Leitung von Prof. Dr. Berend Isermann (Magdeburg) als Vertreter des DGKL-Präsidiums, Prof. Dr. Ingolf Schimke (Berlin) sowie Prof. Dr. Erwin Schleicher (Tübingen) statt und wurde auch in diesem Jahr durch die Firma BD Diagnostics (Heidelberg) gefördert.

Das Forschungssymposium gehört zu den wichtigsten Veranstaltungen der Fachgesellschaft und bietet Nachwuchswissenschaftlern die Möglichkeit, ihre Forschungsaktivitäten in einer ausgewählten Runde vorzutragen und zu diskutieren. Um das Networking zwischen den jungen Nachwuchswissenschaftlern untereinander, aber auch zu den Ordinarien anderer Institute zusätzlich zu fördern,

gab es in diesem Jahr keine Beschränkung von einem Teilnehmer pro Universitätsstandort.

So umfasste das Programm 31 Vorträge aus den unterschiedlichen Bereichen der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin, die im Folgenden auf der Grundlage der vorgelegten Abstracts zusammengefasst werden. Die vollständigen Kurzfassungen finden sich in einem separaten Booklet, welches bereits im Mai 2014 veröffentlicht wurde und ebenfalls von der Internet-Seite der DGKL heruntergeladen werden kann.

Nach der Begrüßung der Teilnehmer durch den DGKL-Präsidenten Prof. Dr. Michael Neumaier berichtete dieser über den Verlauf und aktuellen Stand der



Nachwuchsakademie. Darauf folgten die ersten Beiträge zur Pathobiochemie, Diagnostik und Prävention von bakteriellen Erkrankungen. Im ersten Vortragsblock „Infektiöse Erkrankungen“ gestaltete Melanie Weinstock vom Herz- und Diabeteszentrum NRW, den Auftakt des Symposiums und berichtete über pathobiochemische und zoonotische Aspekte eines Erregers der infektiösen Endokarditis, *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*. Im zweiten Vortrag stellte Dr. Tanja Vollmer, ebenfalls vom Herz- und Diabeteszentrum NRW, ein hochsensitives Verfahren zum Nachweis bakterieller Kontaminationen in Blutprodukten vor. Dr. Johannes Zander von der Ludwig-Maximilian-Universität München referierte über die Entwicklung eines Verfahrens zur Bestimmung von Linezolid-Spiegeln bei Intensiv-Patienten und zeigte hier erste prospektive Daten. Die zweite Vortragsreihe „Zelluläre Prozesse“ begann mit einem Beitrag von Dr. Thorsten Kaiser von der Universität Leipzig, der sich mit dem MELD-Score zur Prognoseabschätzung bei Leberzirrhose befasste. Darauf folgte ein Beitrag von PhD Ioannis Mitroulis von der Technischen Universität Dresden, der sich in seinen Forschungsarbeiten mit der Rolle von Del-1 bei der Protektion hämatopoetischer Stammzellen, z.B. unter Chemotherapie, beschäftigt. Thomas Panterodt von der Medizinischen Hochschule Hannover präsentierte seine Arbeiten zur Expression von C/EBPbeta-LAP*/LAP während der Monozytendifferenzierung.

Der letzte Beitrag in dieser Reihe von PD Dr. Andreas Fischer, Universitätsklinikum Heidelberg, befasste sich mit Notch-Signalwegen in Endothelzellen zur Kontrolle des Blutglucose-Spiegels.

Für den hervorragenden Festvortrag am Sonntagabend konnten die Organisatoren Prof. Dr. Kai Simons (Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden), den Entdecker der „Lipid Rafts“ gewinnen, der einen sehr eindrucksvollen Überblick über seine zurückliegenden und aktuellen Forschungsaktivitäten gab und die jungen Wissenschaftler dazu aufforderte, sich auch an „große Themen“ heranzuwagen.

Den Höhepunkt des Tages bildete die Verleihung des Ivar-Trautshold-Nachwuchsförderpreises durch den Präsidenten der DGKL, Prof. Dr. Michael Neumaier. Mit dem Ivar-Trautshold-Nachwuchsförderpreis für das Jahr 2014 wurde Frau Prof. Dr. Dr. Lesca Miriam Holdt von der Ludwig-Maximilian-Universität München für ihre Forschungsarbeiten zur Aufklärung der Funktion der long noncoding RNA „Anril“ und deren zellulären atherogenen Wirkung im Kontext der koronaren Herzerkrankung geehrt. Insbesondere wurde die Qualität des Beitrags und der Veröffentlichungen von Prof. Dr. Dr. Holdt gewürdigt, die jüngst auf eine W1-Juniorprofessur an der LMU München berufen wurde. Der erste Tag des Staudinger-Symposiums klang mit einem festlichen Abendessen aus.



Am Folgetag umfasste die 3. Session des Symposiums Forschungsarbeiten, die unter dem Topic „Diabetes“ zusammengefasst wurden. Prof. Dr. Kai Kappert, von der Charité in Berlin, referierte über die Rolle von Protein-Tyrosin-Phosphatasen bei Insulinresistenz. Dr. Maik Brune vom Universitätsklinikum Heidelberg berichtete über die Bedeutung der zellulären Qualitätskontrolle bei Hitzeschock-Proteinen bei diabetischen Komplikationen. Fabian Bock von der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, präsentierte in seinem Beitrag Arbeiten zur Bedeutung des Nlrp3-Inflammasoms bei diabetischer Nephropathie. Abschließend hörten die Teilnehmer von PhD Antonios Chatzigeorgiou, Technische Universität Dresden, wie durch die Blockade des CD40/ TRAF6-Signalweges Inflammation, Insulinresistenz und metabolische Dysregulation beeinflusst werden können.

Den Anfang von Session 4 unter dem Topic „Lipide/Atherosklerose“ machte Alexander F. Le Blanc aus dem Klinikum

rechts der Isar der Technischen Universität München. Er stellte seine Arbeiten über Nano-Discs, neuartige, synthetische Lipidbilayer-Nanopartikel zur funktionellen Untersuchung von Membranproteinen vor. Dr. Susen Becker vom Universitätsklinikum Leipzig, berichtete über die Standardisierung der Sphingosin-Analytik in humanem Plasma, insbesondere im Hinblick auf die Präanalytik. Laura Twardowski, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, referierte im Anschluss über die Pathogenese der vaskulären Aortenstenose. Hierbei standen enzymatisch modifizierte LDL als mögliche Komplementaktivatoren im Vordergrund. Den Abschluss der ersten Reihe bildete der Vortrag von Joanna Gawinecka von der Universitätsklinik Zürich. Sie stellte Forschungsarbeiten zum Fatty Acid Binding Protein 4 bei kardiovaskulären Erkrankungen vor.

Die Vortragsreihe 5 stand unter dem Thema „Massenspektrometrie“ und startete mit dem Bericht von Barbara Maier, LMU München, über die Entwicklung eines LC-MS/MS-Assays zur Bestimmung der Aktivität der Mevalonatkinase. Dr. Silke Matysik, Universitätsklinikum Regensburg, berichtete über verschiedene massenspektrometrische Analyseverfahren zur simultanen Bestimmung von Cholesterin-Vorstufen, Phytosterolen und Oxysterolen bei der Diagnostik von Dyslipidämien. Anschließend referierte Diana Karailieva, Universitätsklinikum Jena, über die Entwicklung, Validierung und

Implementierung einer LC-MS/MS-Methode zur simultanen Quantifizierung von Gallensäuren und Konjugaten im Serum.

Den Montagnachmittag füllten sieben Beiträge zu den Schwerpunkten „Entzündung/Stoffwechsel“ und „Molekulare Diagnostik“. Als Erste trug Janine Dokas, Universität Leipzig, ihre Ergebnisse zur TRIB 1-Defizienz und deren Einfluss auf metabolische Prozesse vor. Konstantin Neumann, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, präsentierte seine Arbeiten zu einem inhibitorischen Rezeptor für Harnsäure-Kristalle, welcher eine Rolle in inflammatorischen Prozessen erfüllt. Dr. Friederike Häuser, Universitätsmedizin Mainz, berichtete über die Bedeutung des Proteins MSP für Makrophagen assoziierte entzündliche Prozesse. Abschließend hörten die Teilnehmer von Nancy Blaurock, Universitätsklinikum Jena, aktuelle Erkenntnisse zu CAAP48 als neuen Sepsis-Biomarker mit immunmodulatorischer Funktion. Die 7. Vortragsreihe begann mit dem Vortrag von Stefan Sobek, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, welcher sich mit der Regulation der mitochondrialen Transkription durch die mitochondriale Topoisomerase I befasste. Isabel Faust, Herz- und Diabeteszentrum NRW Bad Oeynhausen, stellte anschließend ihre Arbeiten zur Regulation der humanen Xylosyltransferasen I und II bei der Fibrogenese vor. Zum Abschluss des zweiten Tages des Staudinger Symposiums berichtete Magnus Wolf, Universitätsklinik Tübingen,



über die Effekte anthropometrischer, physiologischer und genetischer Parameter auf die Lysophosphatidylcholin-Synthese humaner primärer Myotuben. Am Abend hatten die Teilnehmer die Gelegenheit, die Diskussionen des Tages bei einem gemütlichen Abendessen weiterzuführen.

Am letzten Tag des Staudinger-Symposiums in der 8. Vortragsreihe unter dem Topic „Methoden/Diagnostik/Qualitätskontrolle“ berichtete Zara Liniger vom Inselspital Bern, über Diagnostische Pfade im Zeitalter von „Big Data“. Raphael A. Seidel vom Universitätsklinikum Jena präsentierte eine neue Methode zur simultanen Bestimmung von Bilirubin-Oxidationsprodukten in humanem Serum, welche sich zur Kontrolle der Probenqualität, beispielsweise für Biomaterialbanken, eignet. Bernd Henrik Northoff, LMU München, sprach über die Entdeckung von Surf4 als Kandidatengen für die Atherosklerose im Mausmodell durch Whole-Transkriptome-Analyse und Next Generation Sequenzier-Technologien. Den Abschluss dieser Beitragsreihe machte Michael Rose,



Universitätsklinikum Jena. Er berichtete über die Identifizierung und Validierung von endogenen Qualitätskontrollmarkern als Werkzeuge zur Prozesskontrolle im Liquid-Biobanking.

Den Abschluss des letzten Symposium-Tages bildeten zwei Vorträge zum Thema „Gerinnung“. Die Reihe begann mit einem Beitrag von Satish Ranjan, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, über die Regulation der Graft-versus-Host Disease durch aktiviertes Protein C. Im letzte Beitrag des diesjährigen Staudinger-Symposiums präsentierte Prof. Dr. Sven Danckwardt von der Universitätsmedizin Mainz. Der Referent präsentierte aktuelle Erkenntnisse zur Regulation der Prothrombin-Expression, u.a. bei der Tumorgenese.

Zusammengefasst zeigte sich unser Fach auch auf dem diesjährigen Staudinger-Symposium mit einem sehr weiten Themenspektrum, das von Entwicklung und Einsatz neuer Analyseverfahren in der Diagnostik bis zu weitgefächerten Themen der Grundlagenforschung reichte. Letztere befasste sich

vorwiegend mit der Aufklärung der Pathobiochemie von Entzündungsprozessen, des Diabetes, der Gerinnung, der Atherosklerose und grundlegenden zellulären Mechanismen. Allen Beiträgen folgte eine lebhafte und anregende Diskussion aus der zahlreiche neue Ideen gewonnen werden konnten. Viele Ergebnisse der exzellenten Beiträge der Nachwuchswissenschaftler wurden jüngst in namenhaften Journalen veröffentlicht. Dieses bestätigt einmal mehr die hohe wissenschaftliche Qualität der Forschungsaktivitäten der Nachwuchswissenschaftler und das Innovationspotential unseres Faches. Allerdings sollte an dieser Stelle auch nicht aus den Augen verloren werden, die zahlreichen guten und vielversprechenden Projekte konsequent fortzuführen, um weitere hochwertige Publikationen zu erzielen und kompetitive Drittmittel einzuwerben.

VERFASSERIN:

Dr. rer. nat. Doris Hendig

Herz- und Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinik der Ruhr-Universität
Bochum, Institut für Laboratoriums- und
Transfusionsmedizin

Georgstraße 11

D-32545 Bad Oeynhausen

E-Mail: dhendig@hdz-nrw.de

Auf Grund der Vielzahl der Referenten beim Staudinger Symposium wurden auch in diesem Jahr alle eingereichten Abstracts in einer Sonderausgabe der Klinischen Chemie Mitteilungen veröffentlicht, die im Nachgang an das Staudinger Symposium bereits allen DGKL Mitgliedern geschickt wurde. Nachfolgendes Abstract wurde erst nach dem Redaktionsschluss eingereicht und wird deshalb an dieser Stelle veröffentlicht.

Abstract Staudinger Symposium

Hepatic heat shock proteins and protein quality control in long term diabetic complications

Dr. med Maik Brune, supervisor: Prof. Dr. med. Peter P. Nawroth, Innere Medizin I, Endokrinologie und Klinische Chemie, Universitätsklinik Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 671, Heidelberg

BACKGROUND

Current regimes for the treatment of Diabetes mellitus type 2 (DM2) can only postpone, but not yet prevent long term diabetic complications. In the course of DM2 complications, damaged and misfolded proteins accumulate in various tissues while protective heat shock proteins (HSP) are repressed. In this study of hepatocyte-specific HSP-reconstitution in diabetic mice, we observed favorable systemic effects which point towards hepatic signaling pathways that regulate the development and progression of long term diabetic complications.

MATERIAL/METHODS

Livers of Streptozotocin-induced type 1 diabetic mice, obesity-induced type 2 diabetic

mice (db/db), mice fed a high-fat diet and respective control mice were analyzed for expression of HSPs by qPCR and western blot. Hepatocyte-specific reconstitution of HSPs in db/db mice was achieved via injection of adenoviral constructs for Hsp70, DNAJB1 and DNAJA2.

RESULTS

The two mouse models of diabetes showed downregulations of up to 90% in the hepatic expression of central HSPs such as Hsp70. In contrast, non-diabetic mice on a high-fat diet showed no significant regulation of hepatic HSP expression.

In db/db mice, two weeks of hepatocyte-specific reconstitution of Hsp70 reduced both fasting glucose and HbA1c by approx. 25%

while parameters of lipid metabolism were not significantly affected.

Since efficient recognition and processing of damaged and aggregated proteins requires the cooperation of HSPs from different HSP families, we next analyzed the *in vivo* effects of a combined reconstitution of three cooperating HSPs. This triple reconstitution improved serum alanine amino transferase by approx. 65%, fasting blood glucose by approx. 40% and accelerated the response to acute glucose challenge. Along with reduced serum insulin levels in HSP-treated mice, the improved glucose tolerance test suggested a reduced insulin resistance in periphery organs like muscle and adipose tissue and an increased systemic glucose uptake. Importantly, only six days after reconstitution of cooperating HSPs, the thermal nociceptive responsiveness was significantly improved

in HSP-treated mice. Peripheral nerve histology revealed a significant change in the number of infiltrating leukocytes, pointing towards immunological mechanisms that reduced the pre-existing diabetic neuropathy.

CONCLUSIONS

The hepatic reconstitution of HSPs cooperating in protein quality control resulted in a profound metabolic improvement in our *in vivo* model of DM2, affecting not only parameters of hepatic carbohydrate metabolism but also systemic insulin resistance and the long term complication of diabetic neuropathy. Our data indicate that hepatic HSPs regulate central signaling pathways which direct the course of diabetes and its long term complications.

Kloster Banz



Die 1. Mitteldeutsche Labordiagnostikkonferenz vom 08. bis 10. Mai 2014 in Leipzig

Um den sich wandelnden Ansprüchen an die Labordiagnostik gerecht zu werden, wurde in diesem Jahr erstmals die Mitteldeutsche Labordiagnostikkonferenz in Leipzig durchgeführt, die in ihrem neuen Format auf die aktuellen Herausforderungen im Bereich der Labordiagnostik eingegangen ist. Im Gegensatz zu bisherigen Laborleitertreffen war es das Ziel, bewusst junge Teilnehmer anzusprechen sowie die Interaktion mit anderen medizinischen und diagnostischen Bereichen zu suchen. Diesem Anspruch konnte die 1. Mitteldeutsche Labordiagnostikkonferenz gerecht werden. Es wurden kompetente Referenten sowie junge und thematisch versierte Vortragende in ein interessantes und spannendes Programm integriert. Neben den Themen Inflammation, Stoffwechselkrankheiten und Gerinnung wurde in der letzten Session auf die besonderen Herausforderungen in der Labormedizin in Bezug auf die Lebertransplantation eingegangen sowie ein Ausblick auf neue Technologien (Epigenetik, miRNA) gegeben.

Im ersten Block zum Thema Inflammation berichtete zunächst in einem „State of the Art“-Vortrag Prof. Michael Bauer aus Jena über neue Marker in der Sepsis-Diagnostik und deren Wertigkeit im klinischen Alltag,

gefolgt von 4 kurzen Vorträgen, in denen zunächst Prof. Peter Mertens aus Magdeburg auf den neuen Entzündungs- und Tumormarker YB-1 (Kälteschockprotein) einging, dann Frau Prof. Regina Treudler aus Leipzig ein Update zur Allergiediagnostik, insbesondere der IgE-Diagnostik, gab. Anschließend gab Privatdozent Dr. Dr. Michael Kiehntopf aus Jena neue Einblicke zur Metabolom- und Proteomanalytik im Rahmen der Sepsis und Privatdozentin Dr. Uta Ceglarek aus Leipzig diskutierte neue Daten des PUFA- und Eikosanoidstoffwechsels in humanem Plasma mittels der Massenspektrometrie.

Im nächsten Block diskutierte Prof. Joachim Thiery (Leipzig) zunächst ausführlich neue Biomarker im Rahmen von Stoffwechsel- und Herzerkrankungen. Diesem „State of the Art“-Vortrag folgten Beiträge von Dr. Ralph Burkhardt (Leipzig), der neue potentielle Marker des Lipidstoffwechsels vorstellte, und von Prof. Gabriele Siegert (Dresden), die Einblicke in das Neugeborenencreening insbesondere der cystischen Fibrose gab. Prof. Martin Fiedler aus Bern berichtete über Metabolomics und ging dabei insbesondere auf die Anforderungen der Datenanalyse von „Big Data“ ein. Letzteres wurde als zunehmende Herausforderung in der Klinischen Chemie

erkannt und erfordert neben bioinformatischen Ansätzen auch eine stärkere Fokussierung auf die Systemdiagnostik (im Rahmen systembiologischer Ansätze).

Im nächsten Block zum Thema Gerinnung stellte Prof. Thomas Renné (Hamburg) ein neues Konzept zum Verständnis der Gerinnungskaskade bzw. zum Verständnis der Hämostase versus Thrombose vor und arbeitete in einem spannenden Vortrag die hieraus resultierenden potentiellen therapeutischen Konsequenzen heraus. In weiteren Vorträgen ging Dr. Michael Metze auf die Thrombozytenfunktionsdiagnostik ein, Privatdozent Dr. Sirak Petros beschrieb die Gerinnungsaktivierung und Thromboseneigung bei Leberfunktionsstörungen und ging damit auf ein klinisch relevantes, aber oft nicht hinreichend beachtetes Thema ein, bevor Prof. Berend Isermann aus Magdeburg über die „Off-Target“ Effekte des Gerinnungssystems im Kontext metabolischer Erkrankungen berichtete.

Ein besonders großes Anliegen war neben der Integration junger Teilnehmer sowie der Vernetzung mit anderen medizinischen Bereichen die Diskussion neuer Herausforderungen in der Labormedizin. Hier konnten Dr. Thorsten Kaiser aus Leipzig und Prof. Hans Lippert aus Magdeburg auf die besonderen Herausforderungen an die Labormedizin im Rahmen der Lebertransplantationen eingehen. Diese wurden anschließend

intensiv diskutiert. Ebenso wurde die mögliche Bedeutung der Epigenetik und der miRNA für den diagnostischen Alltag intensiv diskutiert.

Das erfreulich gut besuchte Symposium, das durch die DGKL und die Labordiagnostikahersteller unterstützt wurde, zeichnete sich durch einen regen Austausch und Diskussionen sowohl im Rahmen der Vorträge als auch in den Pausen aus. Ergänzt wurde die Veranstaltung durch ein Rahmenprogramm am Donnerstagabend im Mendelssohn-Haus in Leipzig – u.a. mit visualisierter Musik– sowie einer Öffentlichkeitsveranstaltung am Samstagvormittag. Bei der öffentlichen Veranstaltung wurde der Stellenwert der Labormedizin mit Laien diskutiert und vermittelt.

Im kommenden Jahr wird die *2. Mitteldeutsche Labordiagnostikkonferenz vom 16. bis 18. April 2015 in Magdeburg* stattfinden. Aufgrund der guten Auftaktveranstaltung in diesem Jahr freuen sich die Veranstalter auf die Fortsetzung und laden alle Interessenten schon jetzt herzlich nach Magdeburg ein.

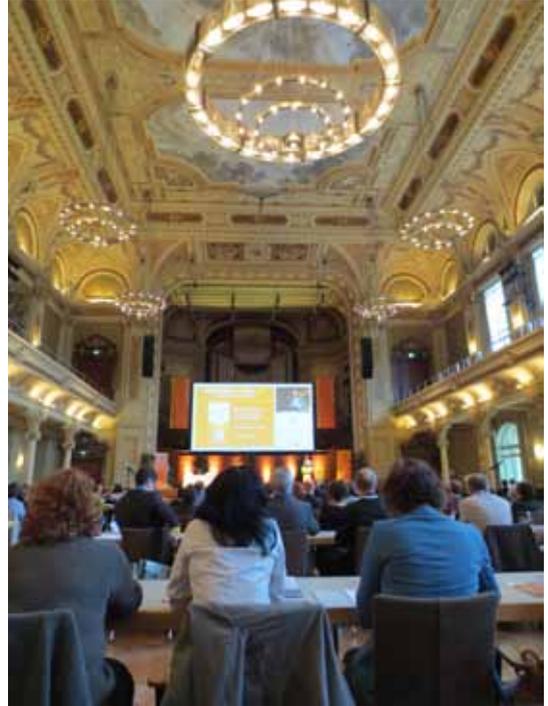
VERFASSER:

Univ.-Prof. Dr. med. Berend Isermann

Otto-von-Guericke-Universität, Medizinische Fakultät, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
E-Mail: berend.isermann@med.ovgu.de

Diagnostik update 2014 – der interdisziplinäre Dialog wurde fortgesetzt

Auch in 2014 haben Prof. Dr. Harald Renz, Prof. Dr. Michael Neumaier (DGKL Präsident) und Prof. Dr. Arnold von Eckardstein im März zum 4. Diagnostik-update Seminar eingeladen. In diesem Jahr fand das interdisziplinäre Treffen rund um die Labormedizin in der Stadthalle Wuppertal statt. Wie schon in der Vergangenheit vermittelte das Diagnostik update Seminar neben dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Forschung der Laboratoriumsmedizin auch den aktuellen Stand des klinischen Wissens und war somit sowohl für Klinische Chemiker, für Labormediziner, aber auch für klinisch tätige Ärzte von großem Interesse. An zwei Tagen wurde in sieben Blöcken das gesamte Gebiet der Inneren Medizin und der Laboratoriumsmedizin von der Hämostaseologie, der Hämatologie, der Allergologie, den systemischen Autoimmunerkrankungen, der Diabetologie/Stoffwechsel/Lebererkrankungen, der Kardiologie, der Infektiologie, der Endokrinologie, der Onkologie, der Transfusionsmedizin, der Nephrologie/ Urinmarker und der Entzündungen systematisch präsentiert. Als Hot Topic wurde in diesem Jahr von Prof. Dr. Thorsten Fischer das Thema der Pränataldiagnostik insbesondere des Präeklampsie-Screenings, der nicht invasiven fetalen Karyotypisierung und der Plazentainsuffizienz dargestellt. Aufgrund des aktuellen



und vielschichten Programms waren 360 Teilnehmer in die historische Stadthalle nach Wuppertal gekommen. „Das Konzept mit der Etablierung der Speaker’s Corner“, so Prof. Dr. Michael Neumaier, „wurde auch in diesem Jahr von den Teilnehmern sehr gut angenommen.“ Darunter versteht man, dass die Referenten für die Teilnehmer in den Pausen für konkrete Nachfragen unmittelbar zur Verfügung stehen. Dadurch entstanden interessante Dialoge zwischen den Fachexperten und den Teilnehmern und die Besucher des Diagnostik updates wurden aktiv in

das Programm mit eingebunden. Viele Teilnehmer kommen jährlich zu dem Diagnostik update und berichten, dass gerade die kompakte Darstellung des gegenwärtigen Standes von Wissenschaft und Forschung für den klinischen Alltag sehr hilfreich ist, da der Berufsalltag auf der einen Seite, aber auch die hohe Dynamik und die Vielzahl von neuen Entwicklungen in der Diagnostik und in der Klinik auf der anderen Seite es dem klinisch tätigen Arzt, aber auch dem Labormediziner nicht ermöglichen, in allen Bereichen stets auf dem aktuellen Wissensstand zu bleiben. Das Diagnostik update ist auch ein gutes Beispiel der Zusammenarbeit zwischen klinisch tätigen Ärzten und Labormedizinern. Der dort begonnene Dialog sollte aus diesem Grund auch mit in den klinischen Alltag übernommen werden, damit die Patienten sowohl die erforderliche Diagnostik und nachfolgend auch die bestmögliche Therapie erhalten können. Medizin auf höchstem Qualitätsstandard ist gerade dann möglich, wenn Experten unterschiedlicher Fachdisziplinen anfangen, miteinander zu reden und in den Dialog zu treten. Der begonnen Dialog und das erfolgreiche Konzept des Diagnostik update wird somit auch im kommenden Jahr fortgesetzt. Aus diesem Grund dürfen wir uns schon jetzt darauf freuen und uns den Termin vom 20. bis 21. März 2015 im Congress Center Rosengarten in Mannheim vormerken.

VERFASSER:

Prof. Dr. med Michael Schmidt

Vorstand Stiftung für Pathbiochemie
und Molekulare Diagnostik

Friesdorfer Str. 153

53175 Bonn

E-Mail: stiftungsvorstand@dgkl.de

Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt 2014

Beim 22. Laborleitertreffen in Potsdam konnte erfreulicherweise Sachsen-Anhalt in den Kreis der teilnehmenden Bundesländer aufgenommen werden. Mit Prof. Dr. Sabine Westphal (Dessau), Prof. Dr. Frank Bühling (Cottbus), Herr Dr. Lutz Briedigkeit (Schwerin) sowie Herrn Dr. Klaus-Günter Heinze (Berlin) war jedes teilnehmende Bundesland mit einem Vertreter des wissenschaftlichen Organisations- und Moderationsteams aktiv vertreten. Überschattet wurde die Veranstaltung leider durch den Tod von Herrn Dr. Klaus Fritz (Schwedt), der viele Jahre neben Herrn Prof. Bühling sowie Herrn Dr. Heinze das Treffen mitgestaltet hatte. Mit ihm ging ein kompetenter, freundlicher und stets hilfsbereiter Kollege verloren. An dieser Stelle unser herzlichstes Beileid an seine Familie.

Die LÄK Brandenburg honorierte die Veranstaltung mit 9 Fortbildungspunkten, wobei der erste Tag von Prof. Dr. Bühling sowie Dr. Briedigkeit, der zweite von Frau Dr. Westphal und Dr. Heinze moderiert wurde.

Prof. Dr. Uwe Groß (Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsmedizin Göttingen) rückte mit seinem Vortrag „Toxoplasma essen Seele auf“, neuropathologische Veränderungen, ausgelöst durch diesen oft lebenslang auch im Nervengewebe

persistierenden Parasiten, in den Fokus. Er schätzte, dass bei ca. 40% des aktuellen Auditoriums vermehrungsfähige Toxoplasmen im Hirngewebe vorhanden seien. Aus Tierexperimenten konnten eindeutige Verhaltensmodulationen durch Toxoplasmen belegt werden. So sind Toxoplasma-Zysten oftmals im Bereich des limbischen Systems, dem Zentrum der Angst, lokalisiert und führen bspw. bei Mäusen zur Unterdrückung von Fluchtreaktionen, die normalerweise durch Katzenurin ausgelöst werden. Grundsätzlich kann der Parasit sämtliche Zellen (außer Erythrozyten) befallen und nutzt bspw. Monozyten als „trojanisches Pferd“, um zum Beispiel ins Hirngewebe zu gelangen. Der Parasit verhindert/verringert in den befallenen Zellen die Apoptose und entzieht sich weitgehend der Erkennung durch das Immunsystem. Vor allem die beiden Komplexe der pränatalen Toxoplasmose sowie die zerebrale Reaktivierung bei Erregerpersistenz und schwerer Immunsuppression stellen nach wie vor große Herausforderungen an die Diagnostik und Therapie. Rechnerisch treten ca. 100 konnatale Toxoplasmosen auf, wobei Augenschäden oft erst im Kindes- und Jugendalter klinisch manifest werden. Ein labordiagnostisches Toxoplasmose-Screening in der Schwangerschaft sei mehr als sinnvoll, die

diesbezügliche Fruchtwasserpunktion jedoch wegen der hohen Abortgefahr mit mehr Risiken als Vorteilen behaftet. Die PCR wird bzgl. ihrer Sensitivität oft überschätzt und gute immunserologische Verfahren sind labordiagnostisch durchaus ausreichend. Neuere Methoden wie Interferon-gamma-release Assays auf Toxoplasmosisantigene sind noch nicht bzgl. des klinischen Nutzens beurteilbar. Grundsätzlich sollte die Therapie in der Schwangerschaft möglichst frühzeitig erfolgen, um freie Parasiten zu erfassen, da in den Zysten die Therapie nicht greift. Neue Leitlinien/Empfehlungen bzgl. der zum jeweiligen Schwangerschaftszeitpunkt einzusetzenden Medikamente sind in Vorbereitung.

Prof. Dr. Martin Möckel (Notfallmedizin/Retungsstellen/Chest Pain Units, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Mitte) stellte „Kardiovaskuläre Biomarker beim ACS und akuter Herzinsuffizienz aus klinischer Sicht“ vor. Das akute Koronarsyndrom (ACS) sowie die akute Herzinsuffizienz (AHF) sind die häufigsten akuten kardialen Erkrankungen, deren frühe Diagnostik vielfach zu unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen führt. Unter allen Notfallpatienten im Krankenhaus stellen die mit dem Leitsymptom „Brustschmerz“ die größte Gruppe dar, wobei aber nur ca. 10% einen akuten Myokardinfarkt aufweisen. Auch hinter dem Symptom „Dyspnoe“ verbergen sich neben dem AHF teils schwer verlaufende andere Erkrankungen (z. B. Pneumonie,



Prof. Dr. Franz Bühling, Prof. Dr. Sabine Westphal, Dr. Lutz Briedigkeit, Dr. Klaus-Günter Heinze (v.l.)

Asthma, COPD) mit hoher Sterblichkeit. Die Basis der Diagnostik des ACS sowie des AHF sind die klinische Präsentation, die Anamnese und das frühe EKG. Ergänzt wird dieses durch bildgebende Verfahren (bspw. Echokardiografie) und spezifische Biomarker. Die Diagnostik des ACS wird von der Quantifizierung hochsensitiver kardiospezifischer Troponine dominiert, wobei das ischemia modified albumin, das fatty acid binding protein und vor allem das sog. Copeptin (ct-pro-Vasopressin) an Bedeutung gewinnen könnten. Beim AHF wurde lange Zeit auf die natriuretischen Peptide fokussiert, wobei auch hier weitere Parameter wie das Procalcitonin, das Galectin-3, der growth-differentiation-factor 15, das midregionale pro-Adrenomodullin und der lösliche Interleukinrezeptor sST-2 Aufmerksamkeit erlangen. Bei der Etablierung derartiger Marker muss der potentielle Nutzen für den Patienten mit dem Aufwand, den Kosten sowie dem Risiko von „Nebenwirkungen“

durch Fehl- oder Überinterpretation kritisch abgewogen werden.

Nach einer kurzen Kaffeepause erläuterte Prof. Dr. Torsten Bauer (HELIOS Klinikum Emil von Behring, Lungenklinik Heckeshorn, Berlin) einige Aspekte des Zusammenspiels von „Infektion und Inflammation“. Schwerpunkte seines Vortrags waren aber auch die Probleme zunehmender Resistenzentwicklung, des falschen Antibiotikaeinsatzes und Beschreibung problematischer klinischer Verläufe durch das Nichtbeachten Leitlinienkonformer Therapieregime (bspw. Behandlung verschiedener Altersgruppen, Infektion ambulant/stationär, Dosierung, Dauer, Verlaufsbeobachtung, spezifische Diagnostik). Zusätzlich ist die Angst vor Therapieversagen eine häufige Triebfeder für Über- oder Fehltherapien. Konsequentermaßen sind schnell, kurz und hochdosiert eingesetzt sind auch Penicilline trotz der Angst vor bestehenden Resistenzen oft gut einsetzbar; ebenso sind Makrolide bei kalkulierter Therapie ambulant erworbener Pneumonien jüngerer Patienten den Cephalosporinen vorzuziehen, da durchaus Mycoplasmen und Chlamydien in das zu erwartende Erregerspektrum gehören. Die Kontrolle des Therapieerfolgs bei einer Pneumonie (klinischer Zustand, Blutdruck, Atemfrequenz nach 1,5 Tagen; Fiebersenkung, Leukozytennormalisierung und Halbierung des CRP nach drei Tagen) mittels radiologischer Diagnostik wird meist zu früh angesetzt, da sich Infiltratzeichen oft

trotz erfolgreicher Therapie erst nach Wochen deutlich verbessern bzw. auflösen. Neben den Eigenschaften des Bakteriums und dem gewählten Antibiotikum ist auch die Abwehrlage des Organismus entscheidend; so kann die Abwehrreaktion per se durch Auslösung eines „Zytokinsturms“ lebensgefährlich wirken. Um die Sterblichkeitsrate bei der Pneumonie zu senken, müssen evtl. künftig auch Wirtsfaktoren (z. B. TNF-alpha-Genotypen) mit berücksichtigt werden. Dem oft vermarkteten Einfluss sog. Probiotika und Nahrungssupplemente auf den Pneumonieverlauf erteilte er eine klare Absage.

Prof. Dr. Wolfgang Herrmann (Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Homburg) hielt seinen Vortrag „Zur klinischen Bedeutung von Vitamin B12 und die Diagnostik des B12-Mangels“. Klinische B12-Mangelzustände können von leichten neurologischen sowie hämatologischen Einschränkungen bis zur vitalen Gefährdung reichen. Da ein Vitamin B12-Mangel irreversible neurologische Schädigungen hervorrufen kann, ist eine zuverlässige, frühzeitige Diagnose erforderlich. Zu den besonderen Risikogruppen gehören vor allem Vegetarier, Schwangere, ältere Personen sowie Patienten mit Nieren- oder intestinalen Erkrankungen. Die alleinige Quantifizierung des Gesamt Vitamin B12 ist unsensitiv und unterbestimmt die Prävalenz sich bereits klinisch manifestierender Vitamin B12-Mangelzustände.

Holo-Transcobalamin (Holo-TC) ist das biologisch aktive Vitamin B12 und der sensitivste Biomarker für einen erniedrigten Vitamin B12-Status bereits im Stadium der Speichorentleerung, wo typische klinische Zeichen noch fehlen können. Erhöhte Methylmalonsäure- sowie Homocysteinspiegel sind Indikatoren für einen funktionellen Vitamin B12-Mangel. Vor allem bei Nierenpatienten ist die Quantifizierung von Methylmalonsäure (signifikanter Abfall der Methylmalonsäure nach Gabe von Vitamin B12 bei bestehendem Vitamin B12-Mangel) ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik, da Vitamin B12 sowie Holo-TC bei eingeschränkter Nierenfunktion keine zuverlässige Information liefern. Es darf nicht vergessen werden, dass sich die klassischen hämatologischen Zeichen des Vitamin B12-Mangels durchaus mit Gaben von Folsäure bessern können – hierdurch bleibt die neurologische Symptomatik aber unbeeinflusst und es kann zu schweren, irreversiblen Schäden kommen. Die sichere Diagnostik eines Vitamin B12-Mangels (im Regelfall mit Bestimmung des Holo-TCs) ist die Basis für die Klärung der eigentlichen Mangel-Ursache sowie einer zielgerichteten Therapie.

In diesem Jahr konnte wenigstens der Aperitif wie geplant auf der Terrasse genossen werden; für ein entspanntes Abendessen auf der Terrasse war es leider noch zu kühl. Die rund 75 Teilnehmer konnten bei gutem Essen und Trinken Gespräche führen sowie neue Gesichter näher kennen lernen. Die wirklich

sehr reizvolle Lage des Hotels lud viele Gäste auch abends noch zu einem Spaziergang am Wasser ein.

Dr. Heinze eröffnete mit einer kurzen Einführung den zweiten Tag der Veranstaltung, welcher wie gewohnt verschiedene Themenkreise der Labordiagnostik umfasste.

Prof. Elisabeth Kohne (Universitätsklinik Ulm, Hämoglobinlabor, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm) schlug mit ihrem Vortrag „Hämoglobinopathien - Diagnostik und klinische Relevanz“ die Brücke zwischen Labor und klinischem Bild. Wenngleich uns in der Laboratoriumsmedizin die technischen Voraussetzungen zur Diagnostik der Hämoglobinopathien (von Auffälligkeiten des Blutbilds über Elektrophorese- und HPLC-Techniken bis zur Humangenetik) durchaus bekannt sind, ist uns die klinische Relevanz der erhobenen Befunde oftmals unklar. Die Hämoglobinopathien gehören zu den häufigsten Erbkrankheiten weltweit und haben durch die Durchmischung der Weltbevölkerung auch in Deutschland erheblich zugenommen. So sind in Deutschland ca. 5% der Immigranten (und auch schon fast 1% der deutschen Bevölkerung) Anlageträger für Hämoglobinopathien. Darüber hinaus ist ein weiterer stärkerer Anstieg zu erwarten, da immer mehr Anlageträger in ein reproduktionsfähiges Alter gelangen. Der Begriff Hämoglobinopathie umfasst zwei Hauptgruppen: Zum einen die Thalassämie-Syndrome

mit den alpha- und beta-Thalassämien als häufigste Vertreter und die pathologischen Hämoglobinvarianten (die eigentlichen Hb-Anomalien) unter denen HbS, HbE und HbC die häufigsten sind. Das klinische Spektrum reicht von nahezu unauffällig (einem oft eher zufälligen Befund) bis hin zum schweren, lebenslang transfusionsbedürftigen (oder sogar schon bei der Geburt tödlichen) Defekt mit Gefahr schwerer Multiorganschäden. Wenngleich die Sichelzellsyndrome vermutlich noch weltweit die größte Relevanz besitzen, nehmen die HbE-Syndrome aus den asiatischen Ländern immer mehr zu, wobei das Erscheinungsbild denen der Thalassämien ähnelt, aber oft nach Einnahme bestimmter Medikamente zu starken Hämolysen führen kann. Auch ist eine Kombination beider Hämoglobinopathien nicht selten und manifestiert sich dann mit dem Bild einer Major-Thalassämie. Die psychische Belastung, die lebenslange Betreuung und (auch genetische) Beratung der Patienten stellt besondere Ansprüche an die ärztliche Versorgung. Die Zusammenarbeit von Basismedizinern mit spezialisierten Zentren wäre ein gangbarer Weg, sich dieser Patienten besser anzunehmen.

Im zweiten Vortrag präsentierte uns Prof. Parviz Ahmad-Nejad (Helios Klinikum Wuppertal, Institut für Medizinische Labordiagnostik, Wuppertal) seinen mehr grundlagenmedizinischen Beitrag „Diagnostisches Potential von MikroRNAs“. Nach den

überragenden Erfolgen der DNA-Diagnostik gewinnt auch die RNA zunehmend an Bedeutung. Die sog. MikroRNA stellt eine Gruppe hochkonservierter, nicht kodierender, ca. 21 bis 23 Nucleotide großer RNA-Moleküle dar, welche auf posttranskriptionaler Ebene in die Genregulation eingreifen. In der Präanalytik gestaltet sich die MikroRNA deutlicher stabiler als die mRNA, was den praktischen Einsatz erleichtern könnte. In der Diagnostik des M. Alzheimer, des Pankreas-Karzinoms oder auch der Takotsubo Kardiomyopathie konnten spezifische Signaturen („pattern“) der MikroRNAs gefunden werden. Jedoch nicht nur diese Muster können diagnostisch verwertet werden, auch singuläre MikroRNAs können Aussagekraft erlangen, was am Beispiel des Myokardinfarkts gezeigt werden konnte. Zugegebenermaßen ist der aktuelle praktische Nutzen noch gering, und es sind riesige Datenmengen zu erwarten, deren spezifische Auswertung noch sehr kompliziert ist, da entsprechende technische Plattformen praktisch nicht zur Verfügung stehen. Darüber hinaus sind auch Probleme mit dem Gendiagnostikgesetz zu erwarten, was auch im Vorfeld des praktischen Einsatzes bspw. in der Onkologie geklärt werden müsste.

Einen Überblick bzgl. des aktuellen Stands der „Hepatitis E“ gab uns Dr. Jürgen Wenzel (Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Regensburg). Die pathogenetische Bedeutung der Hepatitis E Viren (HEV), welche 1980 als

Verursacher der „fäkal-oralen Non A- Non B- Hepatits“ vermutet wurden, konnte 3 Jahre später im Selbstversuch bestätigt werden. Aktuell sind vier HEV Genotypen bekannt, wobei in Indien der Serotyp 1 (mit einer hohen Schwangerenmortalität behaftet), bei uns der Serotyp 3, in der Regel ohne derartige fatale Verläufe, vorherrscht. Auch wenn der Serotyp 3 häufig asymptomatische Verläufe nimmt, sind bei Lebervorschädigung auch tödliche Ausgänge bekannt. Entgegen der Annahme, dass die Hepatits E ein „importiertes Problem“ sei, stellt sich heraus, dass sie häufig ohne entsprechende Reiseanamnese mit Virusisolaten, die bei Haus- und Wildschweinen vorkommen, als einheimische Zoonose zu betrachten ist. In einigen Hausschweinpopulationen liegt die Seroprävalenz für IgG-Antikörper bei ca. 50% und auch im Menschen betrug aktuell die IgG-Seroprävalenz in Deutschland ca. 17%. Es herrscht aber eine große Variabilität dieser Befunde in verschiedenen Studien, was auf unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten (z., B. Verzehr rohen Fleisches) in den Studienpopulationen, vermutlich aber sogar vorrangig auf die unterschiedlichen diagnostischen Sensitivitäten der eingesetzten Tests zurückzuführen ist. In der Routinediagnostik sind Bestimmungen der IgG- sowie IGM-Antikörper ausreichend, müssen aber bei schwer Immunsupprimierten, wo auch chronische Verläufe möglich sind, durch PCR-Methoden ergänzt werden. Eine Therapie bei schweren

Verläufen scheint mit Ribavirin möglich. Als Ratschlag, wann man an eine HEV-Infektion denken sollte, kann der Hinweis „Wer an die Hepatits A denkt, muss auch an die Hepatits E denken“, gelten. Die Beobachtung der potentiell zunehmenden Häufigkeit von HEV-Infektionen lässt sich aus Rückstellproben nicht verifizieren und ist der erhöhten Aufmerksamkeit für diese Infektion geschuldet. In der Transfusionsmedizin könnte ein großes Problem auftreten, da geschätzt jedes 1000te Erythrozytenkonzentrat HEV-RNA positiv sein könnte und somit ein regelhaftes HEV-RNA-Screening der Spender notwendig werden müsste.

An diesen kurzen Ausblick in die Transfusionsmedizin knüpfte dann der letzte Vortrag von Dr. Mathias Tregel (Ostprignitz-Ruppiner Gesundheitsdienste GmbH, Institut für Labormedizin, Neuruppin) an. Nach den Erfolgen bzgl. der Infektionssicherheit von Blutkomponenten rückt die Diskussion um die individualisierten Indikationsgrenzen verschiedener Blutkomponenten („Transfusionstrigger“) immer mehr in den Vordergrund. Schon Ende des 20ten Jahrhunderts konnte in Studien belegt werden, dass die Einstellung „Viel hilft viel“, zumindest in der Transfusionsmedizin oftmals falsch ist. Ein verantwortungsvoller Umgang mit der sich immer weiter verknappenden Ressource Blut (die demographische Entwicklung lässt mehr Blutbedarf bei gleichzeitig sinkender Spenderzahl erkennen) beginnt schon in der

Frühphase des Patientenkontakts. Die Erkennung und ggfls. Beseitigung von Anämien oder Gerinnungsproblematiken durch eine Kombination von Anamnese und labor-diagnostischer Stufendiagnostik kann schon im Vorfeld der Operation zu einer Reduktion des Bedarfs an intra- oder postoperativen Transfusionen führen. Mit Einführung des Begriffs „Patient Blood Management“ (PBM) wurden in jüngster Zeit Forderungen nach einem evidenzbasierten Transfusionsverhalten gestärkt. Nach einem WHO Forum 2011 ruht das PBM auf drei Säulen, a) der Optimierung der eigenen Patientenblutwerte, b) der Minimierung des Blutverlusts und c) dem optimalen Einsatz von Blutkomponenten unter Berücksichtigung der individuellen Anämietoleranz. Mit seiner Bemerkung „10 Kilo Papier ersetzen nicht ein Gramm Gehirn“, erinnerte uns der Referent an unsere Aufgabe, nicht nur Arbeitsvorschriften, Verfahrensanweisungen und ähnliches zu produzieren – die Kommunikation mit den betreffenden Kollegen ist das entscheidende Kriterium für den nachhaltigen Erfolg unserer Bemühungen.

In einem kurzen Schlusswort dankte Dr. Heinze allen Referenten für ihre Mühe, den Zuhörern für ihr Interesse und den Sponsoren (BD Preanalytical Systems, allen voran Edith Rothermel, die in gewohnt souveräner Weise allen Wünschen und Bitten nachgekommen ist, Roche Diagnostics sowie Sysmex Deutschland GmbH) für Ihre Unterstützung. Für das nächste Jahr wurde bereits

ein Termin **(05.06. bis 06.06.2015)** angedacht, welcher sich nicht mit den Ferien sowie anderen größeren Veranstaltungen überschneiden sollte; evtl. Änderungen werden frühzeitig bekannt gegeben. Als Art „Werbung in eigener Sache“ bat Dr. Heinze noch einmal nachdrücklich um Themenvorschläge und weitere Anregungen - vor allem aber auch um weiterhin rege Teilnahme und Information anderer Kollegen.

VERFASSER:

Dr. Klaus-Günter Heinze

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin -
Potsdam MVZ GbR
Nicolaistraße 22
12247 Berlin

MSACL 2014 EUROPE

Mass Spectrometry: Applications To The Clinical Lab

September 2-5
2014
SALZBURG



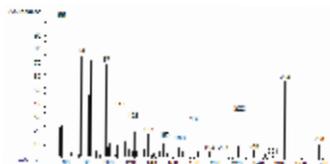
Abstract Deadlines

Podium:

April 29, 2014

Poster:

May 29, 2014



CALL FOR PAPERS!

The sister conference of the highly successful *US-based* clinical mass spectrometry conference. Two days of short courses, two days of scientific sessions, posters and a vendor exhibition.

Travel Awards Available!

SHORT COURSES

Preparing Manuscripts for Publication: Improving Your Chances for Success

Thomas Annesley, PhD

Introduction to Clinical Mass Spectrometry

Judy Stone, PhD & Daniel Holmes, MD

Detection of Pathogens and Toxins using Mass Spectrometry

Jean Armengaud, PhD

How to Process Body Fluids for LC-MS/MS Analysis of Small Molecules

Karl-Siegfried Boos, PhD

Basic Concepts of Mass Spectrometry and Chromatography for Clinical and Bioanalytical Applications

Christoph Seger, PhD, Christian Huber, PhD & Christian Klampfl, PhD

Development and Validation of Quantitative LC-MS/MS Assays for Use in Clinical Diagnostics

Russell Grant, PhD & Brian Rappold

Covering all topics in clinical mass spectrometry including *small molecule analysis, metabolomics, proteomics, microbiology and tissue imaging*, the MSACL conference series brings together clinical mass spec researchers and front-line users with vendors producing the *cutting-edge* technologies that will accelerate the implementation of mass spectrometry in the clinical lab.

With the Support of:

Thermo
SCIENTIFIC

AB SCIEX

BRUKER

Agilent Technologies

SHIMADZU
Excellence in Science

MSACL The Association for
Mass Spectrometry:
Applications to the Clinical Lab

DGKL
DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
KLINISCHE MASSSPEKTROMETRIE
METABOLIZITÄT
GESELLSCHAFT

More info at: msacl-eu.org
MSACL is a 501c3 non-profit company



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 aus 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



Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München



CONVENTUS
- Congressmanagement & Marketing GmbH -

2. MÜNCHNER POINT-OF-CARE TESTING SYMPOSIUM

Labor und POCT – von konträren Ansichten zu komplementären Einsichten

2nd MUNICH POCT SYMPOSIUM

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und

Arbeitsgruppe POCT

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

15.–17. September 2014
MÜNCHEN



VERANSTALTUNGSORT

Klinikum rechts der Isar
Hörsaal A des Hörsaaltraktes des Klinikums
(Eingang Einsteinstraße, Nähe Max-Weber-Platz)
Ismaninger Straße 22 • 81675 München

SESSIONTHEMEN

- Patientenorientierte POCT-Konzepte und Problemlösungen
- POCT-Prozesssicherheit durch intelligente Vernetzung
- POCT für mikrobiologische und virologische Testungen, Anwendungen in der Dritten Welt
- POCT-Management und Ökonomie
- POCT in der Intensiv- und interventionellen Medizin
- Analytische Neuerungen und innovative Anwendungen
- Change Management für die POCT-Koordination
- State-of-the-art aus Sicht der IVD-Industrie



www.poct-symposium.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

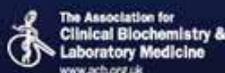
- Labormedizin – weg vom Produzieren von Resultaten zu patientenorientierten Befunden
- Referenzbereiche – Ermittlung, Verifizierung und Anwendung
- Notfallanalytik – die Rolle der Klinischen Chemie in der Notfallmedizin
- POCT – Konkurrenz zum Zentrallabor
- Präanalytik – immer wieder eine neue Herausforderung

Mehr Informationen unter
www.congex.ch/sgkc2014

EuroLabFocus News

The 3rd EFLM-UEMS Congress

Laboratory Medicine at the Clinical Interface



Liverpool, UK • 7-10 October 2014

Issue 2 • March 2014

Dates for your diary:

Abstract submission deadline – 23 May 2014

Early registration deadline – 1 August 2014

Our second newsletter focuses on a diverse scientific programme that explores clinical practice across Europe. Where do our practices differ? What can we learn from each other? The unique selling point is a series of topics of relevance at the interface between the laboratory and the patient. Indeed we have a patient presenting and are actively pursuing patient involvement in the meeting as attendees; Wednesday 8th October is particularly designed with this in mind.

Individual discipline updates on 2014's hot topics are included, the choice of topics reflecting service delivery issues across laboratory medicine. The main programme over 7th – 10th October is supplemented over 6th – 7th October by emerging topics of relevance to both training and continuous professional development. Discounted rates are offered to those wishing to attend the full 5 day programme.

Oral presentations will close individual symposia. Submit an abstract by the **23rd May closing date**, and you may be asked to present if on a complementary theme; presenters in the clinical cases session will also be chosen in this way. This opportunity should appeal to younger presenters across the EU Community.

After a highly successful venture in Dubrovnik 2012, poster rounds over lunchtime led by a facilitator comparing outcomes presented across a range of posters under a specific theme will be included. These sessions attracted large numbers of participants (specialists in their fields, poster presenters, and individual delegates).

Posters will be presented amongst the commercial exhibition. We were delighted with early commercial partner support offered by Roche Diagnostics, Abbott Diagnostics, Beckman Coulter and Randox. Industry Sponsored Workshops are an integral part of the programme, we would also welcome Industry Sponsored Workshops being presented by successful business ventures from laboratories not part of the diagnostics industry. What can others learn from your experience, what has been learned in turn by the venture, what determines success or failure?

Save the date, spread the word! We look forward to seeing you in Liverpool.

Organising Bodies

UEMS Union of European Medical Specialists

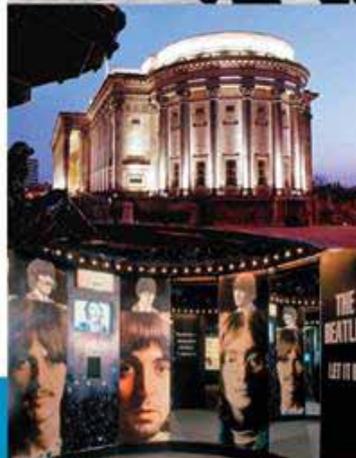
EFLM European Federation of Clinical Chemistry & Laboratory Medicine

ACB Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine

Issued by

EuroLabFocus Organising Committee

Tel: +44 (0) 141 945 6880



See the full programme at:
www.eurolabfocus2014.org

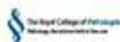


@EuroLabFocus



We are grateful to the following for their support for this conference

Commercial Partners:



Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
01.07. - 03.07.14 Regensburg	Workshop „Lipidomics for biomarker and clinical analysis“
03.07. - 05.07.14 Regensburg	International Conference „Healthcare integrated biobanking and multiomics biomarker analysis“
02.09. - 05.09.2014 Salzburg	MSACL 2014 Europe - Mass Spectrometry: Applications To The Clinical Lab
07.09. - 10.09.2014 Zürich (Schweiz)	Dreiländertagung der Medizinischen Physik Joint Conference of the SGSMP, DGMP, ÖGMP
09.09. - 12.09.2014 Dresden	47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI)
11. September 2014 Stuttgart	Consensus Meeting - Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus
15.09. - 17.09.2014 München	2. Münchner Point-of-Care Symposium (POCT) - Labor und POCT: von konträren Ansichten zu komplementären Einsichten
24.09. - 27.09.14 Mannheim	Deutscher Kongress der Laboratoriumsmedizin in Verbindung mit der 11. Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)
25.09. - 27.09.2014 Frankfurt am Main	22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) e.V.
30.09. - 01.10.2014 München	13. Europäischer Gesundheitskongress München



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 im Rahmen des Deutschen Kongresses der Laboratoriumsmedizin (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 01.01.2012 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

Verleihung des Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreises 2014 beim Staudinger Symposium in Kloster Banz

Die Münchner Laboratoriumsmedizinerin, Prof. Dr. Dr. Lesca Holdt, ist mit dem renommierten Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis der DGKL ausgezeichnet worden. Beim Staudinger Symposium nahm Prof. Holdt die Auszeichnung aus den Händen des DGKL-Präsidenten, Prof. Dr. Michael Neumaier, entgegen. Der Preis ist mit 7.500 € dotiert und wird seit 2014 jährlich verliehen. In den Jahren, in denen kein Staudinger Symposium stattfindet, erfolgt die Verleihung im Rahmen der Jahrestagung.

Prof. Holdt wurde 1980 in Lahr/Schwarzwald geboren und hat in Leipzig Humanmedizin studiert. Ihre mit „summa cum laude“ bewertete Dissertationsarbeit zum Dr. med. hat sie am Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikums Leipzig erstellt. 2007 ist sie als Ärztin approbiert worden und hat ihre Weiterbildung zur Laborärztin/Klinischen Chemikerin begonnen. Parallel hat sie 2007 ein naturwissenschaftliches Studium im MD/PhD Programm der Universität Leipzig aufgenommen und wurde an der Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie der Universität Leipzig im Jahr 2011 mit „magna cum laude“ zum Dr. rer. nat. promoviert.



Prof. Dr. Dr. Lesca Miriam Holdt und DGKL-Präsident Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier bei der Preisverleihung.

Für ihre Arbeiten hat Prof. Holdt mehrere Auszeichnungen erhalten und war im Rahmen eines Forschungsstipendiums an der ETH Zürich tätig. Seit dem 01.04.2014 ist sie W1-Juniorprofessorin für Klinische Chemie und Funktionelle Genetik am Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München. Ihr Forschungsschwerpunkt ist die Identifizierung und funktionelle Untersuchung von genetischen Faktoren der Atherosklerose. Bei der Atherosklerose handelt es

sich um eine häufige Erkrankung der Gefäße, deren Folgen wie Schlaganfall und Herzinfarkt weltweit eine der Haupttodesursachen darstellen.

„Zum Fach Laboratoriumsmedizin bin ich über meine erste Doktorarbeit gekommen. Schon nach wenigen Tagen war ich von der praktischen Arbeit im Forschungslabor fasziniert und habe währenddessen bereits erste Eindrücke von der Arbeit im Routinelabor erhalten. Die einzigartige Möglichkeit, die die Labormedizin bietet, Forschung und klinischen Labordiagnostik zu kombinieren und hier fließende Übergänge zu haben, macht für mich immer noch die Attraktivität des Faches aus“, so die Preisträgerin.

An der LMU möchte Prof. Holdt daher auch in Zukunft dazu beitragen, die Laboratoriumsmedizin als Querschnittsfach zwischen Grundlagen- und patientenorientierter Forschung zu stärken. Sie ist Leiterin eines neuen Laborbereichs für klinische Studien, der neben der logistischen Unterstützung bei der Bearbeitung von Laborproben eine standardisierte Archivierung von Probenmaterial (Biobanking) rund um die Uhr ermöglicht. „Das Biobanking stellt meines Erachtens ein Zukunftsfeld der Labormedizin dar, da gerade Aspekte der Probenprozessierung und Stabilität von Proben sowie die anschließende standardisierte Untersuchung von Biomarkern in unserem klinischen Alltag eine wichtige Rolle spielen und wir diese Expertise für die Unterstützung von Kooperationsprojekten nutzen können“, erklärt Prof. Holdt.

Ihren wissenschaftlichen Schwerpunkt sieht die 33-jährige auch weiterhin in der Erforschung der molekularen Mechanismen der Atherosklerose mit dem besonderen Fokus auf eine neue, bislang schlecht verstandene Molekülgruppe, den sogenannten langen nicht-kodierenden RNAs.

„Wir konnten in aktuellen Arbeiten einen komplett neuen Mechanismus zeigen, mit dessen Hilfe eine lange nicht-kodierende RNA einen Effekt auf die Expression von Zielgenen hat. Diese „Trans-Regulation“ mit Hilfe von sogenannten Alu-Sequenzen, die sehr häufig im menschlichen Genom vorkommen, aber bislang als funktionslos angesehen worden sind, scheint auch eine wichtige Rolle in der Entstehung der Atherosklerose zu spielen. Ich freue mich sehr, dass unsere Arbeiten zu diesem Thema mit dem Ivar-Trauttschold-Nachwuchs-Förderpreis für Klinische Chemie und Pathobiochemie 2014 ausgezeichnet worden sind.“ Auch künftig wird ihre Arbeitsgruppe weiter an langen nicht-kodierenden RNAs arbeiten. „Obwohl einige dieser RNAs mit dem Risiko, eine Atherosklerose zu entwickeln, assoziiert sind, haben wir bislang wenig über ihre molekularen Mechanismen verstanden. Um so mehr freut es mich, dass wir die Möglichkeit haben, im Rahmen des an der LMU neu eingerichteten DFG-Sonderforschungsbereichs 1123, die Funktion dieser RNAs besser zu erforschen und vielleicht neue therapeutische Ansätze für diese häufige Erkrankung zu finden“, resümiert Prof. Holdt.

Abstract

Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell functions through trans-regulation of gene networks.

Holdt LM, Hoffmann S, Sass K, Langenberger D, Scholz M, Krohn K, Finstermeier K, Stahringer A, Wilfert W, Beutner F, Gielen S, Schuler G, Gäbel G, Bergert H, Bechmann I, Stadler PF, Thiery J, Teupser D; PLOS Genetics 2013;9(7):e1003588.

Der Chromosom 9p21 Genort wurde im Jahr 2007 von mehreren unabhängigen Arbeitsgruppen in der ersten Welle genomweiter Assoziationsstudien der koronaren Herzerkrankung identifiziert. Es handelt sich dabei um den stärksten heute bekannten genetischen Faktor der humanen Atherosklerose. Der Genort gab von Beginn an Rätsel auf, da er nicht mit den üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert war und die Region auch keine protein-kodierenden Gene enthielt (Holdt LM, Teupser D, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011 und Holdt LM, Teupser D, *Curr Opin Lipidol* 2013).

Stattdessen wird an Chr9p21 Genort eine lange nicht-codierende RNA exprimiert, die als ANRIL (Antisense Noncoding RNA in the INK4 Locus) bezeichnet wird.

Wir konnten zeigen, dass die Expression von ANRIL durch den Chromosom 9p21 Genotyp beeinflusst wird und eine höhere Expression mit verstärkter Atherosklerose assoziiert war (Holdt LM et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 und Holdt LM et al. *Atherosclerosis* 2011). Diese Ergebnisse

deuteten auf eine möglicherweise pro-atherogene Rolle von ANRIL hin.

Um die Funktion von ANRIL zu verstehen, haben wir zunächst stabil überexprimierenden Zelllinien etabliert. Damit konnten wir zeigen, dass die Überexpression von ANRIL verschiedene, über das Genom verteilte Zielgene regulierte, die gemeinsam zentrale Mechanismen der Atherogenese beeinflussten. Hohe ANRIL Expression führte dabei zur Verstärkung der Proliferation und Zelladhäsion und gleichzeitig zu verringerter Apoptose.

Auf der molekularen Ebene konnte gezeigt werden, dass ANRIL diese Effekte durch Histonmodifikationen vermittelte, indem es epigenetische Effektorproteine des Polycomb-repressive Complex 1 und 2 (PRC1 und PRC2) an definierte Stellen des Chromatins leitete. Durch bioinformatische Untersuchungen konnten wir weiterhin nachweisen, dass diese Rekrutierung in Abhängigkeit von sogenannten Alu-Elementen stattfand, die auch in der ANRIL RNA vorkommen. Die Bedeutung dieser Motive in der ANRIL Funktion konnte anschließend durch weitere funktionelle

Experimente validiert werden: Deletion sowie schrittweise Mutation des Alu-Motivs führte zur Aufhebung der Regulation von Zielgenen und zur Normalisierung zellulärer Funktionen.

Schlußendlich konnten diese in vitro Ergebnisse in die humane Situation translatiert werden: In primären humanen Zellen wurden durch den Chr9p21 Genort und ANRIL die gleichen Gene sowie pro-atherogenen zellulären Funktionen moduliert.

In der Zusammenschau tragen die Ergebnisse dieser Untersuchung wesentlich zum Verständnis des molekularen Mechanismus des Chromosom 9p21 Genorts bei und werfen gleichzeitig ein neues Licht auf die potentielle Bedeutung von häufig im menschlichen Genom vorkommenden Alu-Elementen, die bisher weitgehend als funktionell irrelevante Sequenzabschnitte angesehen wurden.

VERFASSER:

Prof. Dr. Dr. Lesca Miriam Holdt
Ludwig-Maximilians-Universität München
Institut für Laboratoriumsmedizin
Marchioninistraße 15
81377 München
E-Mail: lesca.holdt@med.uni-muenchen.de

NEUE MITGLIEDER:

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

DR. CHRISTINA RITTER-SKET

Referenzinstitut für Bioanalytik, Bonn

DR. MARTIN MÜLLER

Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr Kiel / Aussenstelle Berlin

DR. KARL-HEINZ STRUCKSBERG

Uniklinik Essen

MBBS JEFFREY NETTO

Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig

DR. DIRK POHLERS

Zentrum für Diagnostik GmbH am Klinikum Chemnitz

DR. JUDITH FRIESENHAGEN

Medizinische Hochschule Hannover

FRAU DR. CHRISTINE BECHER

Synlab MVZ Augsburg GmbH

DR. THOMAS WANNACK

LADR GmbH MVZ Neuruppin

DR. TOBIAS CHRISTOPH BALSCHUN

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

DR. RONNY BABER

Universitätsklinikum Leipzig

DR. MICHAEL SCHAAB

Universitätsklinikum Leipzig AöR

DR. AMIR JAHIC

Universitätsklinikum Jena

DR. MICHAEL DROSTE

Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Oldenburg

DR. JULIA KRISTIN DOMBERG

Praxis für Endokrinologie und Diabetologie, Oldenburg

DR. ULRICH C. KLOSTERMEIER

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

DR. AMEI DOROTHEE LUDWIG

Institut für Klinische Chemie - Zentrallabor, Uniklinik Düsseldorf

DR. KATHARINA BODEN

Universitätsklinikum Jena

DR. JOHANNES ZANDER

Klinikum der Universität München

PROF. DR. DR. LESCA MIRIAM HOLDT

Klinikum der Universität München

GABRIELA BERTLEFF

KLG am Markuskrankenhaus

Frankfurt

DR. DORTHE KIXMÜLLER

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

VERSCHOLLENE MITGLIEDER:

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

DR. REINHARD DRIESCH
Universitätsklinikum RWTH Aachen

DR. WOLFGANG WITHOLD
Lemförde

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

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

DR. NORBERT MUSIOL
Bochum

DR. ANNE SCHOLZ
Senftenberg

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

DR. REINHARD ZIEBIG
Charité-Universitätsmedizin Berlin

DR. HILKEA KRESTEL
Aschau i. Chiemgau

Dr. Josef Ecker
Universitätsklinikum Regensburg

VERSTORBENE MITGLIEDER:

PROF. DR. PAUL KIEFER
MVZ Dr. Eberhard & Partner
Dortmund

DR. HARTMUT KLEIN
Offenbach a.M.

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



Die ALB FILS KLINIKEN sind mit rund 2.500 Mitarbeitern der größte Arbeitgeber im Landkreis Göppingen. Mit 850 Betten, 20 Fachkliniken, 5 Instituten und 144.000 ambulanten und stationären Patienten jährlich sind wir der größte Gesundheitsanbieter zwischen Stuttgart und Ulm und zudem Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm. Im Herzen Baden-Württembergs erwarten Sie erfahrene und innovative Teams und suchen Sie als passende Ergänzung!

Facharzt für Laboratoriumsmedizin (w/m) oder Assistenzarzt in der Weiterbildung (w/m)

Das Institut für Laboratoriumsmedizin führt als Zentrallabor mit mikrobiologischer Abteilung und Blutdepot im Medizinischen Versorgungszentrum der ALB FILS KLINIKEN rund um die Uhr ein breit gefächertes Spektrum von Laboruntersuchungen für die ALB FILS KLINIKEN, niedergelassene Ärzte sowie für weitere Einsender durch.

Sie bringen folgende Voraussetzungen mit:

- Grundlegende Erfahrungen in der Hämatologie und/oder Transfusionsmedizin oder
- Eine begonnene Facharztweiterbildung mit bereits abgeschlossenem Jahr in der stationären Patientenversorgung gemäß WBO
- Teamfähigkeit, Offenheit und Kooperation
- Freude und Interesse an der Mitgestaltung innovativer Prozesse
- Zuverlässigkeit und Dienstleistungsorientierung
- Engagement und Willen zur Leistungssteuerung und Entwicklung in der Klinik

Wir bieten Ihnen:

- eine sehr interessante, vielseitige Tätigkeit mit enger Vernetzung zu den klinischen Kollegen
- eine strukturierte und individuelle Einarbeitung
- volle Weiterbildungsmöglichkeiten für den Facharzt für Laboratoriumsmedizin sowie Facharzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie
- Familienfreundliches Umfeld mit eigener Kindertagesstätte
- Mitarbeiterapartments in unmittelbarer Nähe
- Vergütung nach TV-Ärzte/VKA und die Sozialleistungen des öffentlichen Dienstes

WIR FREUEN UNS AUF IHRE BEWERBUNG.

Für weitere Fragen stehen Ihnen Herr Chefarzt Dr. Zabel, Telefon 07161/64-2250 oder Frau Nadica Lipovic, Referentin Bereich Personal unter Telefon 07161/64-2282 gerne zur Verfügung.

bewerbung@alb-fils-kliniken.de
www.alb-fils-kliniken.de/karriere
www.facebook.com/AlbFilsKliniken

ALB FILS KLINIKEN GmbH
 Eichertstraße 3, 73035 Göppingen



Gesundheitszentren in der Oberlausitz



Oberlausitz-Kliniken gGmbH

Akademisches Lehrkrankenhaus an
der Technischen Universität Dresden

Für unseren Standort Bautzen suchen wir in Vollzeit und unbefristet zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine/n

Fachärztin/-arzt für Mikrobiologie, Virologie, Infektionsepidemiologie

Die Laborbereiche an den Krankenhausstandorten in Bautzen und Bischofswerda sichern mit einem breiten Leistungsspektrum die zeitnahe labordiagnostische Versorgung aller Patienten rund um die Uhr. Mehr als 200 Laborparameter werden mit modernsten Methoden und Verfahren der medizinischen Labordiagnostik untersucht. Ein leistungsfähiges EDV-Laborinformationssystem ermöglicht durch die Vernetzung mit den Kliniken, Stationen und Ambulanzen eine schnelle Auftrags- und Befundübermittlung bei derzeit zirka 1,5 Millionen Laboruntersuchungen im Jahr.

Ihre Aufgaben:

- leitende Tätigkeit im Bereich der Mikrobiologie und Einbeziehung in die Leitung des Institutes
- Beratung der ärztliche Auftraggeber (Befunde, Therapieempfehlungen)
- Erarbeitung und Umsetzung von Leitlinien zur Surveillance und Dokumentation von nosokomialen Infektionen und Antibiotikaresistenzen gemäß SächsMedHygVO und KRINKO-Empfehlungen

Wir bieten:

- langfristiges und interessantes Aufgabengebiet
- umfassende Weiterbildungsmöglichkeiten
- attraktive Vergütung nach Haustarif für Ärzte (Tarif Marburger Bund)

Wir erwarten:

- engagierte Persönlichkeit mit entsprechender Facharztanerkennung und fundierten Kenntnisse auf den Gebieten Mikrobiologie, bakterielle Resistenz, Antibiotikatherapie sowie Infektionserologie
- Kenntnisse bzw. Erfahrungen im Bereich Hygiene und Qualitätsmanagement sind von Vorteil
- uneingeschränkte Bereitschaft zur kollegialen und interdisziplinären Zusammenarbeit mit allen Bereichen unseres Hauses, kommunikative Kompetenz
- Freude am selbständigen Arbeiten, Verantwortungsbewusstsein, Organisationsgeschick
- Teilnahme am Rufbereitschaftsdienst
- deutsche Sprachkenntnisse (fließend/verhandlungssicher)

Haben wir Ihr Interesse geweckt?

Für weitere Informationen im Rahmen eines ersten Kontaktes steht Ihnen der komm. Leiter des Instituts für Labordiagnostik, Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Herr Dr. rer. medic. Rainer Findeisen gern, unter Telefon (03591) 363-2425, zur Verfügung.

Senden Sie bitte Ihre vollständigen und aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen an folgende Adresse:

Oberlausitz-Kliniken gGmbH

Personalmanagement

Postfach 1730

02607 Bautzen

oder per E-Mail an: bewerbungen@oberlausitz-kliniken.de

www.oberlausitz-kliniken.de



SALZBURG ZÄHLT AUF UNS,

WIR ZÄHLEN AUF SIE.



Die 5.400 MitarbeiterInnen der Gemeinnützigen Salzburger Landeskliniken Betriebsgesellschaft mbH (SALK) gewährleisten die medizinische Versorgung auf höchstem Niveau. Professionalität und Anspruch auf Qualität prägen unsere Unternehmenskultur. Dieses dynamische Umfeld bietet ständig neue, verantwortungsvolle Herausforderungen für team- und patientenorientierte MitarbeiterInnen.

LANDESKRANKENHAUS SALZBURG
UNIVERSITÄTSINSTITUT FÜR MEDIZINISCH-CHEMISCHE LABORDIAGNOSTIK DER PMU

1447 Fachärztin/Facharzt für Medizinisch-Chemische Labordiagnostik
 Vollzeit

Aufgabenbereich:

- Alle Bereiche des Sonderfaches Medizinische und Chemische Labordiagnostik

Fachliche Anforderung:

- Facharzt/-ärztin
- Erfahrung und Interesse an Wissenschaft und Lehre

Persönliche Anforderung:

- Zuverlässigkeit, Flexibilität und Setzen von Prioritäten
- Teamfähigkeit, Kommunikations- und Konfliktfähigkeit
- Selbstständigkeit und Eigenverantwortung

Wünschenswert:

- Erfahrung in Projektarbeit
- EDV-Kenntnisse im Bereich Laborinformationssysteme

Bewerbungsfrist:

- 4. Juli 2014

Werden Sie Teil von Salzburgs größtem Team und bewerben Sie sich unter <http://karriere.salk.at>. Nähere Informationen sowie Angabe der Mindestjahresbruttogehälter finden Sie auf unserer Website. Wir freuen uns auf Ihre Onlinebewerbung.



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
 DER PARACELSUS MEDIZINISCHEN PRIVATUNIVERSITÄT

