

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

PRÄSIDIUM

Präsident	Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann, Magdeburg
Vizepräsident	Univ.-Prof. Dr. med. Harald Renz, Marburg
Schriftführer	Prof. Dr. med. Michael Vogeser, München
Schatzmeister	Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Dresden
Weiteres Präsidiumsmitglied	Prof. Dr. Uta Ceglarek, Leipzig
Weiteres Präsidiumsmitglied	PD Dr. Matthias Orth, Stuttgart

GESCHÄFTSSTELLE

Geschäftsstelle DGKL
Friesdorfer Str. 153, D-53175 Bonn

Telefon: 0228 - 92 68 95-13
e-mail: sekretariat@dgkl.de

Geschäftsstelle Berlin
Alt Moabit 96, 10559 Berlin
Telefon: 030 - 39 40 54 15
e-mail: berlin@dgkl.de

STÄNDIGE KOMMISSIONEN

Kommission für die Weiterbildung und Anerkennung als klinischer Chemiker	Prof. Dr. med. Hannsjörg Baum, Ludwigsburg
Kommission für die Ausbildung	Univ.-Prof. Dr. med. Cornelius Knabbe, Bad Oeynhausen

REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Geschäftsstelle

Dr. Rolf Kruse
Dr. Wolf-Jochen Geilenkeuser
Dr. Anja Kessler
Friesdorfer Str. 153, D-53175 Bonn
Telefon: 0228 - 92 68 95-0
Telefax: 0228 - 92 68 95-29

Wissenschaftlicher Beirat

Univ.-Prof. Dr. med. Cornelius Knabbe, Bad Oeynhausen

MITTEILUNGEN

Schriftleitung

Prof. Dr. med. Matthias F. Bauer MBA, Ludwigshafen

INHALTSVERZEICHNIS

AUS DEM PRÄSIDIUM

Das neue Präsidium stellt sich vor Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann, Magdeburg	1
Umfangreiches DGKL-Programm auf der analytica conference: Session zu Liquid Profiling Prof. Dr. Uta Ceglarek, Leipzig	3

AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

Neue Ansprechpartnerin der DGKL in der Hauptstadt	6
Labs are Vital	7
Zum Wechsel in der Aufgabe des Schriftleiters	8
Der neue Schriftleiter stellt sich vor	9
Mediadaten 2016	11
Die 13. DGKL-Jahrestagung- eingebunden in den 2. gemeinsamen Kongress von DGKL und DVTA (2. DKLM)	12

AUS DEM REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

RfB-Website Update 2016	16
RfB neue Mitarbeiterin	17

AUS DER GESELLSCHAFT

AG Richtwerte - Website auch in englischer Sprache Dr. Thomas Streichert, Köln	18
Forschungsbericht Turbidimetrische versus nephelometrische Cystatin C Analyse zur Einschätzung der Nierenfunktion bei Personen im Alter von 70 Jahren und älter Dr. Elke Schöffner, Dr. Natalie Ebert; Berlin	19
Forschungsbericht Validierung und Standardisierung von Biomarkern zur Individualisierung der Immunsuppression nach Nierentransplantation Dr. med. Maria Shipkova, Prof. Dr. med. Eberhard Wieland; Stuttgart	29

Dissertation

Protein-Tyrosin-Phosphatasen als therapeutisch Zielstrukturen zur Behandlung der Hochfettdiät-induzierten Insulinresistenz	40
--	----

Dr. rer. nat. Janine Krüger, Berlin

Dissertation

Regulation des Transkriptionsfaktors C/EBP β während monozytärer Differenzierung	42
--	----

Dr. rer. nat. Thomas Panterodt, Hannover

AUS DEM MITGLIEDERKREIS

„WASPaLM - IFCC TF YS Joint Session, Cancun 2015“	45
Young Specialists in Lab Medicine of the Future - Preparing Together	

VERANSTALTUNGEN

3. Mitteldeutsche Laborkonferenz vom 26. bis 28. Mai 2016 in Dresden	47
4. Kongress der EFLM und UEMS vom 21. bis 24. September 2016 in Warschau	50
3. Münchner POCT-Symposium vom 13. bis 15. März 2017 in München	52
15. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL vom 01. bis 03. Juni 2016 in Tutzing	54
Veranstaltungskalender	55

PREISE

Preis Ausschreibung Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis 2016	56
Preis Ausschreibung Felix-Hoppe-Seyler-Preis 2016	57

PERSONALIA

Neue Mitglieder, verstorbene Mitglieder	58
Stellenanzeigen	59

Impressum

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

HERAUSGEBER	Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät - Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg, Tel.: +49 (0391) 67 13 400, e-Mail: praesident@dgkl.de
SCHRIFTFLEITUNG	Prof. Dr. med. Matthias F. Bauer MBA, Klinikum der Stadt Ludwigshafen a.Rh. gGmbH, Institut für Labormedizin und Hygiene, Bremserstraße 79, 67063 Ludwigshafen, Tel: +49 (0621) 50 33 550, Fax: +49 (0621) 50 33 555, e-Mail: matthias.bauer@klilu.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

Das neue Präsidium stellt sich vor

Zum Jahreswechsel hat das neue Präsidium seine Aufgaben übernommen. Um sich auf die anstehenden Aufgaben vorzubereiten und das Vorgehen zu besprechen, traf sich das Präsidium Anfang Januar zu einem Retreat in der Nähe von Göttingen. Ein wesentliches Thema war die Nachwuchsarbeit. Um diese besser zu koordinieren und junge Leute besser anzusprechen, soll eine Sektion Nachwuchs gegründet werden. Diese wird einen eigenen Bereich auf der Webpage der DGKL erhalten. Zudem sollen die Fördermöglichkeiten für den Nachwuchs optimiert werden. Angedacht ist, dass sich bereits Medizinstudenten für ein Promotionsstipendium bewerben können oder Institute für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin unterstützende Mittel für Nachwuchsgruppen einwerben können. Die Details hierzu werden in den nächsten Monaten ausgearbeitet werden. Ziel ist es, interessierte und talentierte Wissenschaftler verschiedener Ausbildungsstadien zu erreichen und für das Fach zu begeistern.

Des Weiteren wurde die Umsetzung der Nachwuchsakademie besprochen. Es wurde ein „Fahrplan“ ausgearbeitet, der vorsieht, dass die Nachwuchsakademie im Januar 2017 stattfinden wird. Aktuell laufen die Vorbereitungen – so werden Vorgespräche mit der DFG geführt sowie geeignete Räumlichkeiten



von links: Prof. Dr. Dr. Thomas Demant, Prof. Dr. Uta Ceglarek, Prof. Dr. Michael Vogeser, PD Dr. Matthias Orth, Prof. Dr. Berend Isermann, Prof. Dr. Harald Renz

gesucht. Auch über eine mögliche Verstärkung der Nachwuchsakademie wurde gesprochen. Die Nachwuchsakademie könnte zu einer qualitativ hochwertigen Akademie, die eine Plattform für einen Austausch zwischen dem Nachwuchs des Faches und national und international ausgewiesenen Labormedizinerinnen und Wissenschaftlern darstellt, weiter entwickelt werden.

Zur Sicherung des Nachwuchses im Fach soll des Weiteren ein postgraduierter Studiengang „Klinische Chemie“ für Naturwissenschaftler eingeführt werden. Mögliche Rahmenbedingungen hierfür wurden im Rahmen des Retreats besprochen. Ziel ist es, die Machbarkeit eines postgraduierten

Studienganges „Klinische Chemie“ in den nächsten Monaten zu evaluieren. Parallel soll von der DGKL eine Muster-Studienordnung für Bachelor-Studiengänge zur Weiterqualifikation von MTAs erarbeitet werden. Hintergrund ist, dass verschiedene Hochschulen derartige Studiengänge anbieten wollen und sich ratsuchend an die DGKL wenden. Durch eine Muster-Studienordnung kann die DGKL hier einen Beitrag zu einer qualitativ hochwertigen Weiterbildung leisten.

Die Ausgestaltung der Aktivitäten in der Geschäftsstelle in Berlin ist ein weiteres Thema des Retreats gewesen. Hier ist das Ziel, die DGKL mit anderen Berufs- und Interessenverbänden besser zu vernetzen und der DGKL in Gremien und in der Politik eine gewichtigere Stimme zu geben. Parallel dazu soll die DGKL besser in den internationalen Gesellschaften vernetzt werden.

Die strategische Ausrichtung der Labormedizin war ein weiterer Diskussionspunkt. Die besondere Bedeutung bestimmter Inhalte, wie z.B. des „liquid profilings“, wurde besprochen und Strategien, wie sich die DGKL und die Labormedizin hier besser positionieren kann, wurden erarbeitet. Es wurde bekräftigt, dass die DGKL den Schulterschluss mit den diagnostischen Nachbarfächern weiterhin sucht. Dem von der Diagnostika-Industrie wiederholt geäußerten Wunsch, die Jahreskongresse der diagnostischen Fächer aus zeit- und ökonomischen Gründen gemeinsam

abzuhalten mit einer großen Industrieausstellung, steht das Präsidium aufgeschlossen gegenüber.

Die Umsetzung dieser und anderer Vorhaben kann nur mit der aktiven Unterstützung der Mitglieder gelingen. Hier freut sich das Präsidium auf eine weitere gute Zusammenarbeit!

VERFASSTER:

Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann

DGKL Präsident

Umfangreiches DGKL-Programm auf der analytica conference: Session zu Liquid Profiling



In diesem Jahr ist die DGKL wieder in Zusammenarbeit mit den beiden anderen führenden Fachgesellschaften im Bereich der Analytik, der Gesellschaft deutscher Chemiker (GdCH) und der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM), auf dem weltweit größten Treffpunkt für die internationale Labortechnik-, Analytik- und Biotechnologie-Branche, der 25. analytica, maßgeblich an der Gestaltung des wissenschaftlichen Programms der analytica Conference beteiligt.

Die analytica conference findet im Rahmen der analytica Messe vom 10. bis 12. Mai 2016 im International Congress Center München in direkter Nachbarschaft zu der Leitmesse der Laborbranche statt. Wissenschaftler aus aller Welt berichten dort über aktuelle Forschungsthemen aus der Analytik, Diagnostik, Biotechnologie und den Life Sciences. Ziel dieser Konferenz ist es, Anwender, Hersteller und Forscher zusammenzubringen und den Wissenstransfer sowie den direkten Austausch zwischen Wissenschaft und Industrie zu fördern.

In diesem Jahr gestalten erstmalig die Sektionen und Arbeitsgemeinschaften der DGKL in Zusammenarbeit mit dem Präsidium mit ihren Themen das wissenschaftliche Tagungsprogramm der analytica conference. Somit können wichtige Themen

unserer Fachgesellschaft sowie aktuelle wissenschaftliche Entwicklungen des Fachs Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin in der Gesundheitsforschung, der Prävention und der Therapieüberwachung einem breiten Publikum präsentiert werden. Die Vorträge reichen von Übersichtsvorträgen und Updates zum Thema Toxikologische Diagnostik und Immunologie über Qualitätssicherung und Referenzwertermittlung bis hin zu aktuellen Forschungsergebnissen auf dem Gebiet der Endokrinologie und Entwicklungen auf dem Gebiet Biobanking. Mit dem von der Sektion Molekulare Diagnostik gestalteten Sitzung „Liquid profiling/Liquid biopsy“, zum diagnostischen Nachweis von Tumorzellen bzw. Tumor-DNA im Blut steht ein sehr aktuelles, spannendes Thema auf dem Tagungsprogramm. Für dieses gelang es den Organisatoren, hochrangige nationale und internationale Referenten zu gewinnen.

Für ihre Mitglieder stellt die DGKL auch in diesem Jahr wieder **kostenfreie Tagestickets** für die analytica zur Verfügung, in dem neben dem Eintritt zur Messe auch der Eintritt zur Konferenz enthalten ist. Wer Interesse hat, schickt bitte **bis zum 25. April 2016 eine Mail mit vollständiger Kontaktadresse und DGKL-Mitgliedsnummer unter dem Stichwort analytica 2016 an die Mailadresse: info@dgkl.de**. Die Voucher

AUS DEM PRÄSIDIUM

werden dann umgehend an die interessierten Besucher verschickt. Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass je Mitglied nur eine kostenlose Karte vergeben werden kann.

Im Rahmen der analytica Messe präsentiert sich die **DGKL** an einem **Gemeinschaftsstand** mit der GdCH und informiert über Neuigkeiten aus der Fachgesellschaft und dem Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB). Jan Westhuis und Robert Landsberg freuen sich am **Stand 504** in der Ausstellungshalle **B2** über einen Besuch und stehen gern mit Rat und Tat zur Seite.

VERFASSEN:

Prof. Uta Ceglarek, Leipzig
Weiteres Mitglied des DGKL Präsidiums



Programm



Dienstag, den 10. Mai 2016

11:00 - 13:30 Uhr: LIQUID PROFILING/LIQUID BIOPSY

(Chairs: Prof. Daniel Teupser/ Prof. Michael Neumaier)

- 11:00 „Tumor marker reloaded: overcoming the specificity gap“, PROF. MICHAEL NEUMAIER
- 11:30 Tumor Cells analysis: Following the tumor in peripheral blood“, PROF. EVI LIANDOU
- 12:00 „circulating tumor DNA (ctDNA): diagnostic and technical promises and challenges“,
DR. VERENA HASELMANN
- 12:30 "Liquid Biopsy" -what is the relevance?, PROF. DR. WOLFF SCHMIEGEL
- 13:00 „Good or bad sequencing data? Setting a benchmark for the quality of diagnostic NGS
in the laboratory“, WERENA GUTOWSKA-DING

14:00-15:30 Uhr: CLINICAL APPLICATION OF MASS SPECTROMETRY

(Chairs: Prof. Michael Vogeser/ Prof. Uta Ceglarek)

- 14:00 Clinical applications of mass spectrometry in pediatrics fields, DR. CHRISTIANO RIZZO
- 14:30 Modern TDM by MS, PhD JAN-WILLEM ALFFENAAR
- 15:00 Quantitative steroid analysis in body fluids and hair: One method to rule them all,
ALEXANDER GAUDL

16:00-17:00 Uhr: ANALYTICAL TOXICOLOGY UPDATE

(Chairs: Prof. Michael Vogeser/ Dr. Jürgen Hallbach/ Prof. Katharina Rentsch)

- 16:00 Identification of novel sulfur mustard adducts with implications for verification
and toxicological in vitro testing, DR. HARALD JOHN
- 16:20 The role of LCMS in clinical toxicology, PROF. KATHARINA RENTSCH
- 16:40 Is GC-MS still a working horse in analytical toxicology? DR. JÜRGEN HALLBACH

Mittwoch, den 11. Mai 2016

11:00-13:30 Uhr IMMUNOLOGY

(Chair: Prof. Harald Renz)

- 11:00 Molecular diagnostics of autoimmunities, DR. ELENA NEUMANN
 11:30 Molecular allergy diagnostics, DR. CHRYSANTHI SKEVAKI
 12:00 Companion Diagnostics in der Immunologie: Wohin geht der Trend und wo stehen wir heute, DR. JÖRG-M. HOLLIDT
 12:30 Immundiagnostik trifft mobile-Health, PROF. FRANK BIER
 13:00 Biomarker in der Stratifizierung von Allergie- und Asthmapatienten, PROF. HARALD RENZ

14:00-16:00 Uhr REFERENCE VALUES UND EXTRAANALYTICAL QUALITY

(Chairs: Prof. Martin Fiedler/Dr. Thomas Streichert)

- 14:00 New model for defining performance criteria, DR. THOMAS STREICHERT
 14:30 A multi-center approach to continuous pediatric reference intervals, JAKOB ZIERK
 15:00 Preanalytical aspects of Liquid Biobanking, DR. RONNY BABER
 15:30 Biobank Bern – Integration in den labormedizinischen Prozess, DR. ALEXANDER LEICHTLE

16:00-17:00 Uhr ACCREDITATION IN THE MEDICAL LABORATORY

(Chair: Prof. Eberhard Wieland)

- 16:00 Measurement of immunosuppressive drugs in clinical practice: Recommendations of the IATDMCT Immunosuppressive Drugs Scientific Committee, PROF. EBERHARD WIELAND
 16:30 Characteristics of the new European IVD regulation and implications for medical laboratories, DR. FOLKER SPITZENBERGER

Donnerstag, den 12. Mai 2016

11:00-13:30 Uhr LABORATORY MANAGEMENT

(Chair: Dr. Matthias Orth)

- 11:30 "AWMF-Guidelines und Labormedizin-Wo sind die Verbindungen?", PROF. WALTER HOFMANN
 12:10 QMS Standards in the medical laboratory (EN 15189, EN 17020, EN 17025, Rilibäk or SLIPTA), DR. MATTHIAS ORTH
 12:50 Evolving clinical laboratory management through implementation of a risk assessment plan, S. YENICE

14:00-17:00 Uhr ENDOCRINOLOGICAL LABORATORY DIAGNOSTICS OF HYPERTENSION

(Chair: Dr. Martin Bidlingmaier)

- 14:00 LC-MS/MS based Diagnostics of Catecholamine Producing Tumours as a Cause of Secondary Hypertension, MIRKO PEITZSCH
 14:30 Update: The Diagnosis of Cushing's Syndrome, (DR. ANNA RIESTER)
 15:00 Salivary Cortisol and cortisone in psycho-neuroendocrinology, YOON JU BAE
 16:00 Cortisol- Standardisation of Immunoassay and LC-MS/MS, PROF. MICHAEL VOGESER
 16:30 Primary Aldosteronism, DR. MARTIN BIDLINGMAIER



Neue Ansprechpartnerin der DGKL in der Hauptstadt

Als neue Leiterin der Geschäftsstelle Berlin wurde Karin Stempel gewonnen, die schon zum Jahresbeginn 2016 ihre Tätigkeit in Berlin aufgenommen hat. Da Frau Stempel noch eine selbständige Tätigkeit zu Ende führen wird, ist sie in den kommenden Monaten dort zunächst nur in Teilzeit präsent. Ihre Aufgaben werden vor allem das Networking und die Lobbyarbeit sein, d.h. die Pflege und den Ausbau der Kontakte zu unseren Partnern in den Verbänden und der Politik. Ihr wird eine wichtige Rolle dabei zukommen, die Bedeutung und den Beitrag der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin in Wissenschaft und Krankenversorgung deutlich zu machen und die Sichtbarkeit unseres Faches in der Hauptstadt und darüber hinaus zu steigern.

Aus einer großen Zahl geeigneter Bewerber und Bewerberinnen konnte Frau Stempel das Präsidium überzeugen, die Richtige für diese Aufgabe zu sein, vor allem durch ihre langjährigen Erfahrungen in der Gesundheitspolitik. 24 Jahre gehörte Frau Stempel als direkt gewählte Abgeordnete dem Sächsischen Landtag an, wo sie viele Jahre die gesundheitspolitische Sprecherin ihrer Fraktion war, bevor sie 2014 nicht mehr kandidierte. Weitere Engagements im Gesundheitswesen, so u. a. auch ehrenamtlich für Patienten mit seltenen Krankheiten wie Mukoviszidose, kamen hinzu. Nachdem



sich Frau Stempel inzwischen intensiv in die Ziele und Aufgaben unserer Gesellschaft eingedacht hat, ist sie überzeugt, nicht nur an ihr bisheriges Engagement für die Menschen anknüpfen zu können, sondern ein Anliegen zu vertreten, das ihr zur Herzensangelegenheit werden kann.

Labore öffnen ihre Pforten: DGKL beteiligt sich am Welttag des Labors

Am 23. April 2016 findet weltweit der Tag des Labors statt. Unter dem Dach der Initiative „Labs are Vital“ rufen die DGKL, der BDL, der BNLD, der DVTa sowie zahlreiche andere Institutionen dazu auf, sich mit den unterschiedlichsten Aktionen und Aktivitäten an diesem Tag zu beteiligen.

Ziel des Aktionstages ist es, die Rolle des Labors in unserem Gesundheitssystem hervorzuheben und die Menschen, die in den Laboren auf vielfältige Art und Weise ihren Beitrag zur Diagnostik im Labor leisten, vorzustellen und ihre Arbeit bekannt zu machen. Das kann in Form von Laborführungen, Kurzvorträgen, individuellen Beratungsangeboten wie Blutgruppen-Bestimmungen oder Kreatinin-Messungen geschehen oder als vollständiger Tag der offenen Tür. Damit kann jedes Labor und jeder Mitarbeiter seinen wertvollen Beitrag dazu leisten, das Labor bekannter zu machen und die Öffentlichkeit insgesamt über die medizinische Labordiagnostik aufzuklären. Als übergeordneter Themenvorschlag hat Labs are vital das Motto „Blick ins Blut“ für den Aktionstag gewählt, aber natürlich können auch andere Themen gewählt werden, um die Arbeit und die Menschen im Labor vorzustellen.

Auf der Homepage www.welttag-des-labors.de können sich Labore registrieren lassen, die sich an dem Aktionstag beteiligen



möchten. Diese werden dann mit ihrer Anschrift und ihrem Programm dort veröffentlicht. Besucher finden so eine Übersicht, welche Labore aus ihrer Umgebung mit welchen Aktivitäten mitmachen.

Im Rahmen eines gemeinsamen Pressegesprächs in Berlin am Tag vor dem Aktionstag werden DGKL Präsident Prof. Berend Isermann und der BDL Vorsitzende Dr. Andreas Bobrowski den Welttag des Labors zum Anlass nehmen, um die Bedeutung des Labors hervorzuheben sowie die Sicherung der laborärztlichen Versorgung einzufordern.

Zum Wechsel in der Aufgabe des Schriftleiters

Seit Juni 2006 sind die „Klinische Chemie – Mitteilungen der DGKL“ unter der Schriftleitung von Professor Dr. Dr. Thomas Demant aus dem Institut für Klinische Chemie und Labormedizin des Krankenhauses Dresden-Friedrichstadt entstanden.

In dieser Zeit hat Thomas Demant in enger Zusammenarbeit mit Vanessa Dietrich und Silke Wiesemann (zuständig für Layout & Redaktion) aus der DGKL Geschäftsstelle in Bonn dafür gesorgt, dass die Hefte nicht nur regelmäßig erscheinen konnten, sondern auch stets mit den für die Mitglieder unserer Fachgesellschaft relevanten Themen gut gefüllt waren.

Das bedeutet, dass jede Ausgabe eine gelungene Mischung aus internen Nachrichten aus der Fachgesellschaft sowie aus dem Referenzinstitut für Bioanalytik, Positionspapieren zu zentralen Themen der Laboratoriumsmedizin, Fortschrittsberichten nationaler und internationaler Tagungen in unserem Fachgebiet, der wissenschaftlichen Aktivitäten der klinisch-chemischen Abteilungen an den Universitätskliniken sowie den nichtuniversitären Einrichtungen der Krankenversorgung (Zusammenfassungen von Dissertationen oder Habilitationsschriften) und nicht zuletzt die Ankündigungen von Kongressen und anderen Terminen bietet und somit eine wichtige Informationsquelle für die Mitglieder der DGKL darstellt. Zwei grundlegende Änderungen im Design der „Mitteilungen“ sowie



der Wechsel in der Herstellung von Karlsruhe nach Bonn sind während der Amtszeit von Thomas Demant vollzogen worden, so dass den DGKL-Mitgliedern ein modernes und inhaltlich anspruchsvolles Informationsmedium ins Haus geliefert wird.

Die DGKL-Mitglieder wissen, dass Thomas Demant neben dieser Aufgabe bereits seit vier Jahren das Amt des Schatzmeisters im Präsidium inne hat und dieses auch für die nächsten vier Jahre ausüben wird. Er fand es daher verständlicher Weise an der Zeit, die Schriftleitung der „Mitteilungen“ abzugeben. Die DGKL ist Herrn Demant zu großem Dank für die geleistete Arbeit in dieser Funktion verpflichtet. Dem Nachfolger, Prof. Dr. Matthias Bauer aus dem Institut für Labormedizin und Hygiene am Klinikum Ludwigs-hafen, wünschen wir gutes Gelingen in diesem Amt – und immer reichlich Stoff für die Ausgaben unseres Mitglieder-Journals.

VERFASSER:

Prof. Dr. med. Dr. Klaus P. Kohse
Institut für Laboratoriumsdiagnostik und
Mikrobiologie, Klinikum Oldenburg,

Der neue Schriftleiter stellt sich vor

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

der Jahreswechsel hat wie immer einige Veränderungen mit sich gebracht. Sie halten soeben die erste Ausgabe der Klinischen Chemie Mitteilungen 2016 in den Händen. Der Vorstand der DGKL ist mit dem Wunsch an mich herangetreten, die Schriftleitung für die Klinische Chemie Mitteilungen zum Jahreswechsel zu übernehmen. Bei allen, die mich nicht kennen, möchte ich mich kurz vorstellen.

Als Facharzt für Labormedizin und klinischer Chemiker bin ich langjähriges Mitglied der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Labormedizin. Nach mehrjähriger klinischer und wissenschaftlicher Tätigkeit habe ich am Institut für Klinische Chemie und am Institut für Diabetesforschung des Städtischen Klinikums München-Schwabing unter der Leitung von Prof. Dr. Klaus-Dieter Gerbitz eine Facharztausbildung durchlaufen, den Klinischen Chemiker erworben und habilitiert. Wissenschaftlich habe ich mich mit der Biogenese von Zellorganellen befasst, hier insbesondere mit dem molekularen und klinischen Schwerpunkt erblicher Störungen der Bildung und Funktion von Mitochondrien (im Labor von Prof. Dr. Dr. Walter Neupert). Seit 2006 leite ich das Institut für Labormedizin und Hygiene am Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, wo ich im Jahr 2014 auch zum Ärztlichen Direktor ernannt wurde.



Seit einigen Jahren arbeite ich als Kassensprüfer eng und vertrauensvoll mit dem Vorstand der DGKL zusammen und bin daher seit einiger Zeit mit Schwerpunktthemen und wesentlichen Inhalten unserer Fachgesellschaft vertraut. Die Klinischen Chemie Mitteilungen habe ich als ein wertvolles Medium zur Kommunikation der Belange der DGKL kennengelernt.

Es ist mir daher ein Anliegen, die Herausgabe dieser Zeitschrift nach besten Kräften als Schriftführer zu unterstützen. An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, Herrn Prof. Dr. Dr. Thomas Demant für die langjährige Betreuung des Journals als Schriftführer zu danken. Er hat den Grundstock für eine gelungene Zeitschrift gelegt und das Format wesentlich geprägt, in diesem Sinne möchte ich seine Arbeit gerne fortsetzen.

Labormedizin und Klinische Chemie haben sich in den letzten Jahren rasant weiterentwickelt. Breitenwachstum zeichnet das Fach aus und macht es zu einem unverzichtbaren Element moderner Diagnostik, das aus Krankenversorgung und Forschung nicht wegzudenken ist. Die Labormedizin ist eine Keimzelle wissenschaftlicher und technologischer Innovation und damit ein Motor der Weiterentwicklung auch für die klinischen Fächer.

Die Klinische Chemie Mitteilungen bieten die Möglichkeit, Innovationen im Bereich der Labormedizin und die gesamte Breite des Spektrums dieses Fachgebiets sichtbar zu machen. Für den wissenschaftlichen Nachwuchs sind Chancen zur Darstellung ihrer wissenschaftlichen Arbeit ein kostbares Gut. Sie zu bieten, ist eine wesentliche Aufgabe und Verantwortung der Fachgesellschaft; dazu können die Klinische Chemie Mitteilungen einen wertvollen Beitrag liefern.

Die Klinische Chemie Mitteilungen sind außerdem eine Plattform zur Darstellung von verschiedenen Stiftungen und Drittmittelgebern der Fachgesellschaft. In Zukunft werden Inhalte und Themen breiter aufgestellt sein. Wir werden wiederkehrende thematische Schwerpunkte setzen und den Fokus auf Neuerungen in der Wissenschaft, der Analytik und Automation setzen.

Um eine interessante Zeitschrift herausgeben zu können, ist es uns wichtig, Ihre

Anliegen und Interessen zu kennen, die wir in allen Veränderungen möglichst berücksichtigen wollen. Selbstverständlich werden Sie bewährte Strukturen aber wiederfinden. Wir möchten Sie herzlich bitten, sich in die Gestaltung Ihrer Klinische Chemie Mitteilungen einzubringen. Wir nehmen Ihre Anregungen gerne an.

Wenden Sie sich dazu an die Geschäftsstelle der DGKL, Friesdorfer Str. 153, 53175 Bonn, Telefon: 0228-926895 22, Fax: 0228-92689527, email: geschaeftsstelle@dgkl.de, Internet: www.dgkl.de.

Nicht zuletzt möchte ich dem Vorstand der DGKL für das mir entgegengebrachte Vertrauen und die langjährige gute Zusammenarbeit danken.

Bewährtes erhalten, Neues gestalten: In diesem Sinne freue ich mich auf die Zusammenarbeit mit Ihnen!

VERFASSER:

Prof. Dr. MBA Matthias F. Bauer
Klinikum der Stadt Ludwigshafen a.Rh.
gGmbH, Institut für Labormedizin und
Hygiene, Bremserstraße 79,
67063 Ludwigshafen



KLINISCHE CHEMIE MITTEILUNGEN

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

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

HERAUSGEBER: DGKL-Präsident PROF. DR. BEREND ISERMANN, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät - Institut für Klinische Chemie u. Pathobiochemie, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg, Tel: +49 (0391) 67 13 400, e-Mail: berend.isermann@med.ovgu.de

SCHRIFTFLEITUNG UND REDAKTION: PROF. DR. MED. MATTHIAS F. BAUER MBA, Klinikum der Stadt Ludwigshafen a.Rh. gGmbH, Institut für Labormedizin und Hygiene, Bremserstraße 79, 67063 Ludwigshafen, Tel: +49 (0621) 50 33 550, Fax: +49 (0621) 50 33 555, e-Mail: matthias.bauer@klilu.de

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

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

Jahrgang:	47. Jahrgang 2016
ISSN:	0173-6674
Erscheinungsweise:	vierteljährlich (März, Juni, September, Dezember)
Auflage:	1200 Stück
Anzeigenschluß:	siehe aktuelle Deadline-Übersicht
Heftformat:	170 x 240 mm
Vorlagen:	Elektronische Formate nach Rücksprache (PDF)

INSERTIONSPREISE FÜR FARB-DRUCK:

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

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

Nur Veröffentlichung auf der **DGKL Homepage** für 6 Wochen: 200,- €

STELLENGESUCHE:*

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

* für Ärzte in der Weiterbildung kostenlos

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

Die 13. DGKL Jahrestagung – eingebunden in den 2. gemeinsamen Kongress von DGKL und DVTA 2. Deutscher Kongress der Laboratoriumsmedizin (DKLM)



Termin:
8. bis 30. September 2016

Ort:
Congress Center Rosengarten
Mannheim

Kongresspräsident:
Prof. Dr. Berend Isermann

Kongressorganisation:
Dr. Katrin Borucki

LEITTHEMA:

Labormedizin verbindet! Dieses Kongressmotto wurde gewählt, um die zentrale Rolle der Labordiagnostik im medizinischen Alltag zu demonstrieren. Die Laboratoriumsmedizin ist ein Querschnittsfach wie kein anderes und verbindet interdisziplinär die Medizin miteinander. Dies spiegelt sich in vielen Bereichen des wissenschaftlichen Programms des DKLM wider. Zudem findet eine enge Interaktion von Laborärzten, Naturwissenschaftlern und Medizinisch-Technischen Assistenten im Dienste der medizinischen Versorgung statt.

Um diese Synergien auch im Rahmen eines Kongresses zu nutzen und aufzuzeigen, wurde die gemeinsame Marke DKLM geschaffen und ein gemeinsamer Kongress ins Leben gerufen, der in diesem Jahr in die zweite Runde geht. Er umfasst daher auch die 13. Jahrestagung der DGKL sowie auch die Fachtagung Biomedizinische Analytik des DVTA.

VERANSTALTER:

Gemeinsam mit dem Dachverband für Technologen/-innen und Analytiker/-innen in der Medizin Deutschland (DVTA) ist die DGKL bereits zum zweiten Mal nach 2014 für die Organisation und Durchführung des Deutschen Kongresses für Laboratoriumsmedizin verantwortlich. Dem Organisationskomitee gehören neben dem Kongresspräsidenten, Prof. Berend Isermann, und Dr. Katrin Borucki von der Universität Magdeburg auch die Präsidentin des DVTA, Katharina Gottschall, sowie Christiane Maschek und Prof. Marco Kachler seitens des DVTA an. Für die Geschäftsstelle der DGKL ist Silke Wiesemann in dem Team vertreten.

HOMEPAGE:

Unter www.laboratoriumsmedizin2016.de findet man jetzt schon alle wichtigen Informationen zu dem zweiten gemeinsamen

POCT-Management für Klinik und Praxis, Qualitäts- und Labormanagement, Tumortarget Identifizierung für Therapie und Diagnostik, neue molekulare Zielstrukturen für Biomarker und Therapie des Diabetes mellitus, neue analytische Technologien / NMR-Spektroskopie, Update Biobanking, Update gynäkologische Endokrinologie, zirkulierende



Der Kongress ist in fünf Programmstränge aufgeteilt, darunter finden sich auch 2 Weiterbildungsstränge des BDL und des BNLD, der Arbeitsgemeinschaft unabhängiger Laboratorien (a.u.la) sowie des DVTA wieder. Die Workshops und Kurse des DVTA beginnen bereits am Mittwoch, 28. September, statt und finden an den beiden weiteren Kongresstagen parallel zu den wissenschaftlichen Vorträgen statt. Seitens der DGKL sind für den Mittwoch Nachmittag bereits verschiedene Treffen der Arbeitsgruppen und Sektionen geplant, während für den Nachwuchs in diesem Zeitraum ein Didaktik-Workshop angeboten wird.

Am Donnerstag, 29. September, und am Freitag, 30. September findet jeweils eine Plenarsession mit Professor Thomas Illig (Hannover), Professorin Paola Romagnani (Florenz), Professor Matthias Kretzler (Michigan) und Professor Mathias Uhlen (Stockholm) statt. Neu in die Programmstruktur aufgenommen wurden so genannte Breakfast Sessions, die sich speziell an junge Wissenschaftler richten und für die auch nur eine begrenzte Teilnehmerzahl zugelassen ist. Hier stehen Experten zum Austausch über Entwicklungsperspektiven innerhalb der verschiedenen Bereiche der Laboratoriumsmedizin zur Verfügung. Neben den Lunch-Symposien wurden als neue Option für die Industrie die Breaking-News eingeführt. Hier bietet sich den Firmen der Industrieausstellung in einer Pause die Möglichkeit, in kurzen Sequenzen das Programm zu gestalten. Hierzu wurde eine eigene Breaking-News-Area eingerichtet.

ERÖFFNUNGSVERANSTALTUNG:

Mit einem besonders außergewöhnlichen Festvortrag wird der DKLM am Mittwoch 28. September, ab 18 Uhr feierlich eröffnet. Im Johann-Wenzel-Stamitz-Saal wird Professor Oliver Ullrich vom Anatomischen Institut der Universität Zürich den Schritt ins All wagen und über die Labormedizin in der Raumfahrt-forschung sprechen. Speziell geht es in seinem Vortrag um die Bedeutung der Schwerkraft für die Funktion von Immunzellen.

Zusätzlich wird im Rahmen der Eröffnungsveranstaltung in diesem Jahr der Felix-Hoppe-Seyler-Preis der DGKL verliehen. Er ist mit 10.000 Euro dotiert und wird für besondere Leistungen und Verdienste auf dem Gebiet der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin von der DGKL gestiftet. Der Preis kann an Einzelpersonen wie auch an Arbeitsgruppen verliehen werden. Als preiswürdige Verdienste gelten herausragende Forschungsergebnisse, die Erarbeitung und Umsetzung richtungsweisender Konzeptionen oder ein besonderer Einsatz für die Aus-, Weiter- und Fortbildung.

Vorschläge und Bewerbungen können bis zum 15. Juni 2016 an das Präsidium unter dem Stichwort HOPPE-SEYLER2016 gerichtet werden.

Zudem verleiht die Fachgesellschaft im Rahmen des Staudinger Symposiums Anfang Juni den Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis. Dem Preisträger wird die Möglichkeit gegeben, einen Vortrag im Rahmen des wissenschaftlichen Programms des DKLM zu halten.

REISESTIPENDIEN:

Auch in diesem Jahr möchte die DGKL in Form einer finanziellen Unterstützung jungen Nachwuchswissenschaftlern die Teilnahme an dem Deutschen Kongress der Laboratoriumsmedizin (DKLM) ermöglichen. Daher vergibt die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik im Rahmen

ihrer Nachwuchsförderung insgesamt fünf Reisestipendien in Höhe von 500 Euro.

Bewerben kann sich jeder Kongressteilnehmer bis zur Vollendung des 35. Lebensjahres, allerdings werden nur zwei Bewerber pro Institut/Labor angenommen.

Falls mehr als fünf Anträge für ein Reisestipendium eingehen, erfolgt die Vergabe nach folgenden Kriterien:

- DGKL-Mitglieder werden gegenüber Nichtmitgliedern bevorzugt.
- Bewerber, die ein Abstract eingereicht haben, werden gegenüber Bewerbern ohne Abstract bevorzugt.
- Die am höchsten bewerteten Abstracts werden bei der Stipendienvergabe vorrangig behandelt.
- Sollten mehr Bewerber ohne eingereichte Abstracts einen Antrag auf ein Reisestipendium gestellt haben, wird das Stipendium an den jüngsten Teilnehmer vergeben.

Die Bewerbungsfrist für das Reisestipendium endet am 15. August 2016. Die Bewerbungen, inklusive Motivationsschreiben, Lebenslauf und Bestätigung des Vorgesetzten, bitte per Mail an folgende Adresse schicken: jennifer.hoffmann@mcon-mannheim.de

DKLM-LAUF:

Wer auch beim Kongress die Lafschuhe im Gepäck hat, kann an dem 1. gemeinsamen

DKLM-Lauf teilnehmen. Hier wird morgens in speziellen Laufgruppen im DKLM-Outfit durch Mannheim gelaufen, eingeteilt in unterschiedliche Schwierigkeitsgrade und Laufdistanzen.

DGKL MITGLIEDERVERSAMMLUNG:

Bevor der Kongress zu Ende geht, treffen sich die DGKL Mitglieder traditionell zur Mitgliederversammlung. Turnusgemäß stehen in diesem Jahr die Wahlen der beiden Weiteren Präsidiumsmitglieder auf der Tagesordnung. Die Mitgliederversammlung beginnt am Freitag, 30. September, um 18 Uhr im Congress Center Rosengarten.

GESELLSCHAFTSABEND:

Seinen offiziellen Abschluss findet der DKLM beim festlichen Gesellschaftsabend im Mannheimer Schloss, dem nach Schloss Versailles zweitgrößten Barockschloss Europas: Ein wahrhaft würdevoller Rahmen für den Ausklang des dreitägigen Kongresses, bei dem auch die drei Posterpreise und der Vortragspreis der DGKL an den wissenschaftlichen Nachwuchs verliehen werden. Für die Preisträger des vergangenen Jahres ist ein Platz am Preisträgertisch reserviert. Beginn des Gesellschaftsabends ist am Freitag, 30. September, um 19.30 Uhr.

RfB-Website Update 2016



Zum Jahresbeginn wurde die Rubrik „Auswertungen“ auf der RfB-Website modernisiert, um den Besuch auf der RfB-Homepage noch angenehmer zu gestalten. Mit den neuen Erinnerungs-E-Mails verpasst kein Teilnehmer mehr einen Ringversuch.

Konkret wurden die bereits bestehenden beiden Websites bezüglich Auswertungen zusammengefasst. Die neue Seite bietet dadurch ein frisches übersichtliches Design, welches die abgeschlossenen Ringversuche eines Teilnehmers gruppiert und alphabetisch sortiert. Für jeden Ringversuch kann der Teilnehmer Auswertung und Zertifikat separat herunterladen oder sich die Auswertungen per E-Mail zustellen lassen. Außerdem werden dort die neuen erweiterten Jahresübersichten bereitgestellt, die dem Teilnehmer Hinweise auf systematische Abweichungen geben können.



Auswertungsseite mit Jahresübersicht und der Möglichkeit Auswertungen und Zertifikate herunterzuladen

Erinnerungs-E-Mails erhält ein RfB-Online-Teilnehmer, wenn sich ein Ringversuchszeitraum dem Ende nähert und er noch keine Ergebnisse online abgegeben hat. Um auch hier eine hohe Flexibilität zu gewährleisten, kann der Versand auf Ringversuche eingeschränkt werden, die nur online eingebbar sind. Zudem kann für jeden Ringversuchstyp eine eigene Vorlaufzeit und die gewünschten Empfänger der Erinnerungs-E-Mails eingestellt werden. Dadurch werden unsere Teilnehmer immer rechtzeitig informiert. Außerdem ist sichergestellt, dass kein Teilnehmer mit Erinnerungs-E-Mails überflutet wird. Es wird maximal eine Erinnerungs-E-Mail pro Tag an eine E-Mail-Adresse verschickt, die alle relevanten Informationen für den Teilnehmer enthält.

Versandeinstellungen ?

☒ E-Mail-Benachrichtigung bei vorliegender Auswertung schicken ?

☒ Messwert-Erinnerungsmails ?

☐ nur Web-Ringversuche

☒ alle Ringversuche

Ihre RV-Typen	Postversand	vor Deadline
Alle Ringversuche	rv-spezifisch	rv-spezifisch
AK	alles per Post	3 Tage
AM	nur Zertifikate	3 Tage
BG	alles per Post	4 Tage
BI	alles per Post	3 Tage
CM	alles per Post	3 Tage

Eingabemaske zur Bearbeitung der Versandoptionen für Erinnerungs-E-Mails

Inga Schüppenhauer verstärkt das Team des RfB

Ab 1. März 2016 ist Inga Schüppenhauer als medizinisch-technische Laboratoriumsassistentin für das Referenzinstitut für Bioanalytik tätig. Mit großem Engagement und Motivation wechselte sie von einem etablierten Labor für Blutgerinnungsstörung und Transfusionsmedizin zum RfB, um hier aus dem Blickwinkel der externen Qualitätskontrolle in Sinne der Laboratoriumsmedizin zu arbeiten. Mit ihrer langjährigen Erfahrung in den Bereichen Hämatologie, Immunhämatologie, Hämostaseologie, klinische Chemie und PCR verstärkt die 34-Jährige das Team des RfB in der Auswertung der angebotenen Ringversuche. Ihr umfangreiches Wissen und ihre praktischen Kenntnisse im Laborbereich lässt sie in die Herstellung von Ringversuchsproben und das Probenmanagement einfließen und unterstützt damit die Leitung der Ringversuchorganisation tatkräftig. Das RfB freut sich sehr auf die gemeinsame Zusammenarbeit mit Frau Schüppenhauer.



Kontaktdaten:

Inga Schüppenhauer

E-Mail: i.schueppenhauer@dgkl-rfb.de

AG Richtwerte – Website auch in englischer Sprache

Zur Beurteilung von Messwerten aus dem klinischen Labor verwenden Labormediziner und Klinische Chemiker Referenzintervalle, Entscheidungs- oder Aktionsgrenzen. Unter dem Begriff Richtwerte werden diese Grenzen zusammengefasst. Die Qualität dieser Intervalle und Grenzen ist von hoher medizinischer Bedeutung, oft genug hängt hiervon eine Diagnose oder Therapieentscheidung ab. Daher ist es wichtig, dass die im Labor verwendeten Richtwerte zum einen mit ausreichender Güte ermittelt werden, aber auch hinsichtlich ihrer Validität regelmäßig kritisch überprüft werden. Da der Wert einer Analyse entscheidend von den medizinisch-korrekten Richtwerten abhängt, sind diese in den letzten Jahren (wieder) in den Fokus der Labormedizin und Klinischen Chemie gerückt. Die AG Richtwerte hat sich zum Ziel gesetzt, diese zentralen Fragen zu bearbeiten. So hat die AG Richtwerte ein Verfahren zur Ermittlung von Richtwerten entwickelt, dass eine Abschätzung aus den im Labor vorliegenden Messwerten ermöglicht. Diese sogenannte indirekte Ermittlung von Referenzintervallen erlaubt auch die sonst schwierige Abschätzung bei Kindern oder Senioren. Da dieses sehr leistungsfähige und schnelle Verfahren (R-basiert) mittlerweile als nutzerfreundliches (aus einer Excel-Oberfläche aufrufbares) Programm auf der Website der DGKL

verfügbar ist, ergibt sich auch aufgrund der Vielzahl von Publikationen ein internationales Interesse. Zudem zeigt sich durch die Verzahnung mit der EFLM eine vermehrte Nutzung insbesondere auf europäischer Ebene. Bislang war es dem nur englischsprachigen Besucher der Website aber nur schwer möglich, die entscheidenden Adressen aufzurufen und die angebotenen Downloads zu finden.

Der Vorstand der DGKL stimmte im letzten Jahr dem Vorschlag der AG Richtwerte zu, eine englischsprachige Fassung auf der Website der DGKL zu publizieren. Nach der Übersetzung der Texte und der zum Download angebotenen Programme und Werkzeuge durch die Mitglieder der AG wurde Ende Februar diesen Jahres die englische Version von der Geschäftsstelle der DGKL zunächst als Probeversion erstellt, überprüft und online genommen und steht nun dem internationalen Besucher der Website durch Umschaltung in der Sprachnavigation zur Verfügung.

VERFASSTER:

PD Dr. Thomas Streichert
Institut für Klinische Chemie
Uniklinik Köln, Kerpener Straße 62
50937 Köln
E-Mail: thomas.streichert@uk-koeln.de

Forschungsbericht

Turbidimetrische versus nephelometrische Cystatin C Analyse zur Einschätzung der Nierenfunktion bei Personen im Alter von 70 Jahren und älter

Gefördert durch die Stiftung Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

PD Dr. Elke Schäffner, MS (Epi) und Dr. Natalie Ebert, MPH, Abteilung für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Virchow Klinikum (CVK)

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Rolle von Cystatin C als renaler Biomarker gewinnt zunehmend an Bedeutung. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die Nephelometrie (PENIA) und die Turbidimetrie (PETIA) die beiden in der Routinediagnostik am häufigsten verwendeten Analyseverfahren. Ob und wie stark Cystatin C Werte auf Grund unterschiedlicher Analyseverfahren variieren, ist bislang unklar.

Methodik: Cystatin C wurde in Serumproben von 2.065 Studienteilnehmern der populations-basierten Kohorte „Berliner Initiative Studie“ (BIS) im Rahmen der Baseline Visite (Dezember 2009 bis Juni 2011) sowohl turbidimetrisch als auch nephelometrisch untersucht. Zusätzlich wurde bei einer Subpopulation von 567 Probanden der Vergleich von PENIA mit dem neu entwickelten Generation 2 Roche Assay durchgeführt (Dezember 2014). PENIA Cystatin C Analysen wurden auf dem BNTMII System Nephelometer mit dem N Latex[®] Assay (Siemens Health Care Diagnostics, Deutschland) gemessen.

PETIA Analysen erfolgten auf dem Roche/Hitachi Cobas S System mit dem Tina-quant[®] Generation 1 Assay (Roche Diagnostics, Deutschland) für die 2065 BIS-Teilnehmer, und zusätzlich mit dem Tina-quant[®] Generation 2 Assay für eine Subpopulation von 567 Probanden. Methodenvergleiche wurden mit Bland Altman Analyse durchgeführt. Mit Passing Bablok Regression wurden zufällige Messabweichungen von PETIA und PENIA untersucht.

Ergebnis: Die Bland-Altman Analyse der 2.065 Serum Proben beider Cystatin C Assays ergab eine mittlere Differenz (PETIAGen1 - PENIA) von 0,081 mg/L (95%CI: 0,075 - 0,086) und eine Standard Abweichung von 0,127 mg/L. Parametrische Übereinstimmungsgrenzen für Bland Altman lagen bei -0,18 bis 0,34 mg/L. Die Passing Bablok Regression ergab die folgende Regressionsgleichung: $PETIAGen1 = 0,0604 + 1,013 \cdot PENIA$. In der Subpopulation von 567 BIS-Probanden ergab der Vergleich von Roche Gen2 PETIA mit PENIA eine Cystatin C

Differenz von $-0,003 \text{ mg/L}$ (95%CI: $-0,008 - 0,002$) und eine Standard Abweichung von $0,06 \text{ mg/L}$. Die Bland-Altman Übereinstimmungsgrenzen lagen bei $-0,12$ bis $0,12 \text{ mg/L}$. Die Passing Bablok Regression ergab die folgende Regressionsgleichung: $\text{PETIAGen2} = 0 + 1 \cdot \text{PENIA}$.

Zusammenfassung: Die systematische Differenz zwischen den PETIA (Roche Gen1) und PENIA (Siemens) Cystatin C Assays ergab $0,081 \text{ mg/L}$ bei 2.065 BIS-Studienteilnehmern. Der neue Gen2 Roche Tina-quant® Assay wies eine deutlich geringere Differenz von $-0,003 \text{ mg/L}$ zum PENIA Assay auf. Die aktuellen Ergebnisse zeigen, dass nach Einführung des internationalen Standards ERM-DA471/IFCC bei Roche im Jahr 2014 die Übereinstimmung der turbidimetrischen und nephelometrischen Cystatin C Nachweismethode deutlich zugenommen hat. Damit ist ein wichtiger Schritt in der Vereinheitlichung der Cystatin C Analyse geschaffen.

EINLEITUNG

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gilt international als der beste Indikator zur Bestimmung der Nierenfunktion (1). Um nierenkranke Patienten in das Stadiensystem der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) korrekt einzuteilen, wird die GFR herangezogen. Die GFR wird mittels aktuell verfügbaren Schätzgleichungen berechnet, wobei das Alter, das Geschlecht und die Konzentration des renalen Filtrationsmarkers im Serum in

die Gleichung mit einfließt. Aktuell wird im klinischen Alltag vorwiegend das Serum Kreatinin zum Abschätzen der Nierenfunktion verwendet. Da die Konzentration des Serum Kreatinins maßgeblich von der Muskelmasse abhängt, besteht eine große Variationsbreite zwischen Personen unterschiedlichen Alters, unterschiedlicher Körperkonstitution, Ethnizität und geographischer Herkunft (2).

Alternativ steht das Cystatin C als neuerer Marker zur Auswahl, welches ein nicht-glykosyliertes niedermolekulares Protein ist, das von allen kernhaltigen Zellen im Körper kontinuierlich gebildet und frei vom Glomerulum filtriert wird, ohne tubulär sezerniert zu werden. Cystatin C hat viele Eigenschaften, die es in gewissen Situationen zu einem besseren Marker für die Bestimmung der GFR machen (3, 4) als Kreatinin: Die Serumkonzentration von Cystatin C ist unabhängig von Muskelmasse, Geschlecht, Körperkonstitution und Alter (5). Die klinische Anwendung der Serum Cystatin C Konzentration als Indikator für die GFR wurde von Grubb und Kollegen (6) erstmals 1985 publiziert. Jedoch folgten technische Schwierigkeiten bei der Standardisierung der immunometrischen Analyse-methode, was dazu führte, dass erst seit 1994 einheitliche vollautomatisierte Immunassays zur Verfügung stehen. Hierbei stehen für die Routine zwei Verfahren zum Nachweis von Cystatin C zur Auswahl: zum einen die turbidimetrische PETIA (particle-enhanced turbidimetric immuno-assay)

Methode (7) und zum anderen die nephelometrische PENIA (particle-enhanced nephelometric immuno-assay) Methode (8). Etabliert hat sich die PENIA-Methode am BN-ProSpec von Siemens, wohingegen die PETIA-Methode an großen Analysenautomaten wie z.B. dem Cobas 6000 (Roche Diagnostics) angewandt wird. Bis heute gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben darüber, ob die Cystatin C Ergebnisse beider Methoden gut miteinander übereinstimmen (9) oder ob nicht doch große Diskrepanzen dazu führen, dass die Abschätzung der Nierenfunktion je nach Analyseverfahren deutlich abweicht (10).

Im Jahr 2008 konnten Delanaye und Kollegen zeigen, dass abhängig vom Cystatin C Assay die GFR Ergebnisse, ermittelt durch Cystatin C-basierte Schätzformeln, signifikant unterschiedlich waren (11). Im internationalen Vergleich gibt es bislang kein einheitliches Vorgehen. So verwenden einige auf Cystatin C spezialisierte nordamerikanische Arbeitsgruppen die nephelometrische Meßmethode (4, 12-14), wohingegen die skandinavische Arbeitsgruppe um Grubb die turbidimetrische Messung anwendet (5).

Seit 2010 steht für die nephelometrische Analyse des Cystatin C in humanem Serum ein zertifiziertes Referenzmaterial (ERM-DA471/IFCC) (15) zur Verfügung. Schwankungen der Cystatin C-Werte aufgrund subtiler Veränderungen z.B. des Kalibrators

sollten damit ausgeschlossen sein. Zugleich sollte bei Anwendung des neuen Referenzmaterials eine bessere Vergleichbarkeit der Cystatin C-Werte zwischen den einzelnen Laboren gegeben sein, was wiederum zu einer verbesserten Konsistenz und Exaktheit von berechneten GFR-Werten führen sollte. Im Rahmen der Cystatin C Assay Entwicklung hat auch die Firma Roche seit 2014 einen neuen standardisierten Tina-quant® Assay Generation 2 auf den Markt gebracht, um die Vereinheitlichung der unterschiedlichen Nachweisverfahren voranzubringen.

Für die Ermittlung der Cystatin C-basierten Nierenfunktion ist es von besonders großer Bedeutung, dass das Ergebnis der Cystatin C Konzentration im Serum nicht vom Analyseverfahren abhängt und damit gleichermaßen in allen gängigen GFR-Schätzformeln anwendbar ist. Das konnte in der Vergangenheit bislang jedoch nicht erreicht werden (10).

METHODIK

STUDIENDESIGN UND HAUPTCHARAKTERISTIKA

Die Berliner Initiative Studie (BIS) ist eine populationsbasierte longitudinale Kohortenstudie, in die Studienteilnehmer im Alter von 70 Jahren und älter eingeschlossen wurden (16). Die Rekrutierung der Baseline Visite hatte im Dezember 2009 begonnen und konnte im Juni 2011 abgeschlossen werden. Grundsätzliches Ziel der BIS ist die Untersuchung von Prävalenz und Inzidenz der

chronischen Niereninsuffizienz im Alter und die Erfassung der damit assoziierten Risikofaktoren sowie kardiovaskulären Endpunkte wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod. Mittels face to face Interview wurden Fragen zu Lebensstilfaktoren, Komorbiditäten und Medikation beantwortet, zusätzlich wurden Blut- und Urinproben für Sofortanalyse und Biobank gewonnen.

NEPHRELOMETRISCHE (PENIA) UND TURBIDIMETRISCHE (PETIA) CYSTATIN C ANALYSE

Die PENIA (particle enhanced nephelometric immunoassay) Cystatin C Analyse wurde auf dem BNTMII System Nephelometer und dem N Latex[®] Assay (Siemens Health Care Diagnostics, Deutschland) gemessen. Die Auswertung erfolgte durch den Vergleich mit Referenzkurven, die in einer Mehrpunktkalibration ermittelt wurden. Die Kalibrationsdaten beruhen auf dem zertifizierten Referenzmaterial ERM-DA471/IFCC. Der Interassay Variationskoeffizient lag bei 3,4% und 4,6% bei mittleren Cystatin C Konzentrationen von 1,13 und 2,29 mg/L. Der Referenzwert für gesunde Individuen wird vom Hersteller in dem Bereich von 0,59 bis 1,05 mg/L angegeben. Die Serumproben für die nephelometrische Cystatin C Bestimmung wurden in der Zeit von Dezember 2009 bis Juni 2011 abgenommen, unmittelbar zentrifugiert und die Überstände bei -80 Grad Celsius gelagert. Die Analyse erfolgte in der Zeit zwischen Oktober 2013 und Februar 2014 im

Labor Limbach, Heidelberg. Von Cystatin C ist bekannt, dass es bei -80°C stabil ist (17).

Die PETIA (particle-enhanced turbidimetric immunoassay) Analyse erfolgte auf dem Roche/Hitachi Cobas 6000 (c502) System mit dem Tina-quant[®] Generation 1 Assay für die gesamte Kohorte (n=2065). Als Kalibrator wurde das C.f.a.s. Cystatin C (S1-6) eingesetzt (Spline-Kalibration). Die Methode wurde gegen eine interne Referenzpräparation aus reinem rekombinantem Humancystatin C standardisiert. Messwerte, die außerhalb des Messbereichs lagen, wurden über eine Rerun-Funktion (unter 1:1,5-Verdünnung) wiederholt. Für die interne Qualitätskontrolle wurde Control Set Cystatin C (Roche) eingesetzt. Der Interassay Variationskoeffizient lag bei 5,6% und 4,5% bei mittleren Cystatin C Konzentrationen von 1,04 und 4,48 mg/L. Der Referenzwert für gesunde Individuen wird vom Hersteller in dem Bereich von 0,47 bis 1,09 mg/L angegeben. Die turbidimetrischen Cystatin C Analysen erfolgten 3-4 Tage nach der Probengewinnung ohne zwischenzeitliches Einfrieren in der Zeit von Dezember 2009 bis Juni 2011 im Labor Synlab, Heidelberg.

Bei einer Subpopulation von 567 zufällig ausgewählten BIS-Probanden wurde zusätzlich in der Zeit von Dezember 2011 und Dezember 2014 Cystatin C sowohl mit dem PENIA Siemens Test durchgeführt als auch mit dem neuen Gen2 PETIA Tina-quant[®]

Assay von Roche. Es wurde eine 6-Punkt-Spline Kalibrierung eingesetzt und als Referenzmaterial diente der internationale Standard ERM-DA471/IFCC. Der Interassay Variationskoeffizient lag bei 2,3%, 3,2% und 1,3% bei mittleren Cystatin C Konzentrationen von 1,0, 1,7 und 4,1 mg/L. Der Referenzwert für gesunde Individuen wird vom Hersteller in dem Bereich von 0,57 bis 1,53 mg/L angegeben. Die turbidimetrischen Cystatin C Analysen mit zwischenzeitlichem Einfrieren bei -80°C erfolgten im Dezember 2014 im Labor Limbach, Heidelberg.

STATISTISCHE ANALYSE

Die deskriptive Analyse des vorliegenden Cystatin C Methodenvergleiches beinhaltet Mittelwerte mit 95% Konfidenz Intervallen (95%CI) und Standard Deviationen (SD). Zum Methodenvergleich von PETIA versus PENIA wurde die Bland Altman Analyse angewandt (18). Die Passing Bablok Regression wurde berechnet, um zufällige Messabweichungen von PETIA und PENIA zu untersuchen (19).

ERGEBNISSE/DISKUSSION

Im Zusammenhang mit den Hauptcharakteristika und Studiendesign der Berliner Initiative Studie (BIS) verweisen wir auf die Appendix Tabelle 1 der Publikation „Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older“, die im Oktober 2012 in Annals of Internal Medicine erschienen ist (20). Zusammenfassend war

das mittlere Alter der Kohorte zum Zeitpunkt der Cystatin C Bestimmung 80,4 Jahre, davon 53% Frauen, 26% Diabetiker und 78% Hypertoniker. Die mittleren Serum CysC Konzentration nach PETIA mit Tina-quant® Gen1 betrug $1,23 \pm 0,39$ mg/L (mean $\pm$ SD) und nach PENIA mit N Latex® $1,15 \pm 0,39$ mg/L (mean $\pm$ SD).

Die Bland-Altman Analyse der 2065 Serum Proben beider CysC Assays ergab eine mittlere Differenz (PETIAgen1 – PENIA) von 0,08 mg/L (95% CI: 0,075 bis 0,086) und eine Standard Abweichung von 0,126 mg/L. Die parametrischen Übereinstimmungsgrenzen der Bland Altman Analyse lagen bei -0,18 bis 0,34 mg/L (Abb.1).

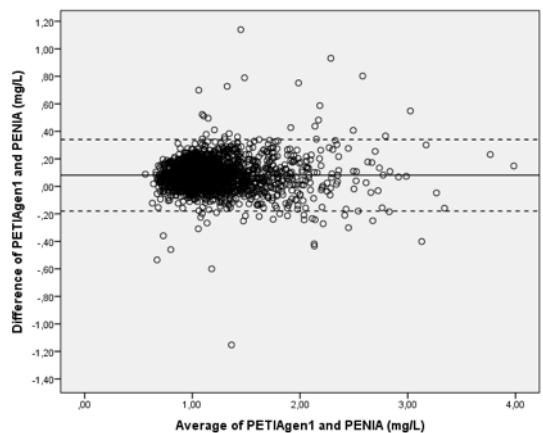


Abbildung 1: Bland Altman Plot von PETIA Gen1 versus PENIA CysC Konzentrationen der 2065 BIS Serum Proben. Die gerade Linie zeigt die mittlere Differenz beider Methoden, die gestrichelten Linien stellen die parametrischen Übereinstimmungsgrenzen dar.

Die Durchführung der Passing Bablok Regression ergab die folgende Regressionsgleichung: $PETIA_{Gen1} = 0,0604 + 1,013 \cdot PENIA$ (Abb.2).

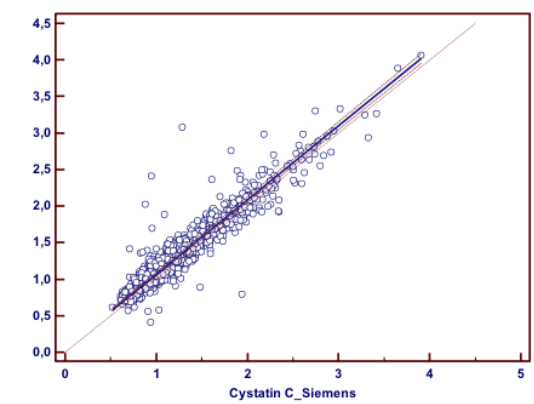


Abbildung 2: Passing Bablok Regression mit Darstellung der Regressionsgeraden von 2065 CysC Proben, die X-Achse zeigt die Konzentrationen, ermittelt durch PENIA Analyse (N Latex®, Siemens), und die y-Achse die durch PETIA (Tina-quant® Gen1, Roche).

Die Details zur Steigung und zum Achsenabschnitt der Regressionsgleichung, inklusive Standardfehler und 95% Konfidenzintervall sind in Tab.1 dargestellt.

Die Eigenschaften der Subpopulation von 567 BIS-Probanden, bei der zu einem zweiten Zeitpunkt erneut CysC mit dem neuen PETIA Tina-quant® Gen2 Assay bestimmt wurde, ist ebenfalls in der oben erwähnten Publikation

in Tabelle 1 charakterisiert (20). Hier lag das mittlere Alter bei 78.5 Jahren, wovon 43% Frauen, 24% Diabetiker und 76% Hypertoniker waren. Die mittleren Serum CysC Konzentration nach PETIA (Tina-quant®Gen2) sowie nach PENIA (N Latex®) betrug jeweils $1,14 \pm 0,37$ mg/L (mean $\pm$ SD).

Der Vergleich von PETIA (Tina-quant Gen2) mit PENIA (N-Latex®) ergab eine CysC Differenz von $-0,003$ mg/L (95%CI: $-0,008 - 0,002$) und eine Standard Abweichung von $0,06$ mg/L. Die Bland Altman Übereinstimmungsgrenzen lagen bei $-0,12$ bis $0,12$ mg/L (Abb.3).

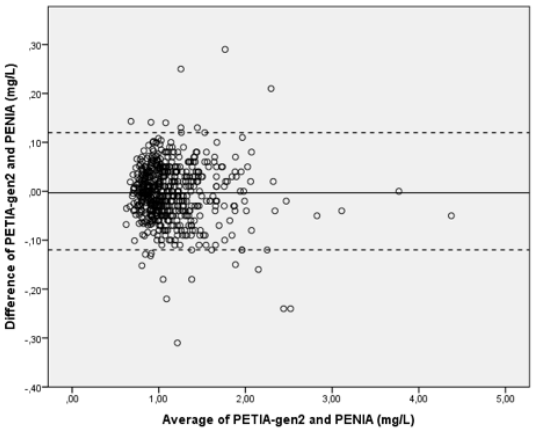


Abbildung 3: Bland Altman Plot von PETIA Gen2 versus PENIA CysC Konzentrationen der 567 BIS Serum Proben. Die gerade Linie zeigt die mittlere Differenz beider Methoden, die gestrichelten Linien stellen die parametrischen Übereinstimmungsgrenzen dar.

Parameter	Koeffizient	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Achsenabschnitt	0,06039	0,008486	0,04482 - 0,07400
Steigung	1,0129	0,008607	1,0000 - 1,0274

Tabelle 1: Details der Regressionsgleichung $PETIA_{Gen1} = 0,0604 + 1,013 \cdot PENIA$

Die Passing Bablok Regression ergab die folgende Regressionsgleichung: $PETIAGen2 = 0 + 1*PENIA$ (Abb.4).

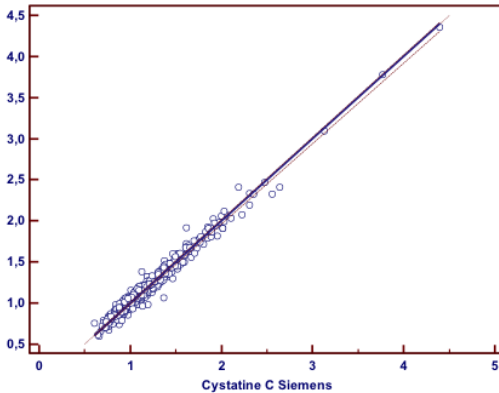


Abbildung 4: Passing Bablok Regression mit Darstellung der Regressionsgeraden von 567 Cystatin C Proben, die X-Achse zeigt die Konzentrationen, ermittelt durch PENIA Analyse (N Latex®, Siemens), und die y-Achse die durch PETIA (Tina quant® Gen2, Roche).

Die Details zur Steigung und zum Achsenabschnitt der Regressionsgleichung, inklusive Standardfehler und 95% Konfidenzintervall sind in Tab.2 dargestellt.

Insbesondere im Rahmen von klinischen Studien oder bei der Untersuchung von definierten Bevölkerungsgruppen (z.B. chronisch Nierenkranke, Transplantierte, alte Menschen) sollte bekannt sein, ob die Art des CysC Assays Auswirkungen auf die berechnete Prävalenz von Nierenfunktionseinschränkung

haben kann. Diesbezüglich geht aus der vorliegenden Arbeit hervor, dass der alte (nicht-standardisierte) PETIA Tina-quant® Gen1 Assay und der standardisierte PENIA Assay zu unterschiedlichen Messergebnissen führen, die über die vorhandene intra-Assay Varianz hinausgehen. Der Roche Gen1 PETIA Assay führt systematisch zu höheren Werten (im Mittel 0,08 mg/L) im Vergleich zum Siemens PENIA Assay. Aus der Passing Bablok Regressionsgleichung ($PETIAGen1 = 0,0604 + 1,013*PENIA$) geht hervor, dass für den alten Gen1 Roche Assay eine Korrektur der Werte notwendig ist. Durch die Weiterentwicklung des Roche PETIA Assays, konnte im Jahr 2014 der nach ERM-DA471/IFCC standardisierte Tina-quant® Gen2 Assay lanciert werden. Die aktuellen Ergebnisse zeigen, dass die CysC Werte beider Assays eine sehr hohe Übereinstimmung aufweisen, so dass eine Korrektur der turbidimetrisch gemessenen Werte von Roche nicht mehr nötig ist.

In einer kürzlich von Grubb und Kollegen veröffentlichten Arbeit wurde zum ersten Mal eine praktisch Assay-unabhängige einfache CysC-basierte und biologisch orientierte Formel für die GFR-Berechnung entwickelt. Die schwedischen Kollegen konnten zeigen, dass

Parameter	Koeffizient	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Achsenabschnitt	0	0,008486	0,0 - 0,018
Steigung	1	0,008607	0.98- 1

Tabelle 2: Details der Regressionsgleichung $PETIAGen2 = 0 + 1*PENIA$

bei der Analyse von 3495 Plasmaproben in den klinisch relevanten CysC Konzentrationen von 1,22, 2,1 und 3,5 mg/L, die eGFR-Bereichen von 15, 30 und 60 ml/min/1,73m² entsprechen, eine „eGFR-Amplitude“ von 14-16, 29-32 und 59-63 ml/min/1,73m² resultierte, je nachdem mit welchem der 7 unterschiedlichen standardisierten Cystatin C Assays die Proben gemessen wurden (9). Das heißt, dass die Bestimmung der Nierenfunktion mit CysC-basierten Schätzgleichungen einer relativ geringen Schwankung unterliegt, wenn einer der 7 standardisierten Assays verwandt wird. Im Gegenzug dazu zeigt eine aktuelle Veröffentlichung von Eckfeldt und Kollegen, dass trotz des Vorhandenseins eines internationalen Referenzmaterials seit 3 Jahren in US-basierten Untersuchungen von Labordaten die Variabilität der gemessenen CysC Werte mit mehreren weitverbreiteten klinischen Messverfahren zu groß erscheint, als dass diese Werte für die Diagnosestellung und Behandlung von nierenkranken Patienten sinnvoll wären (10).

Zusammenfassend konnte anhand der aktuellen Daten gezeigt werden, dass die systematische CysC Differenz zwischen dem alten PETIA Gen1 Roche und dem PENIA Siemens Assay 0,081 mg/L ergab. Im Gegensatz dazu zeigt der neue Gen2 Roche Tina-quant® Assay eine deutlich geringere Differenz von -0.003 mg/L zum PENIA Assay. Die aktuellen Ergebnisse zeigen, dass nach Einführung des internationalen Standards ERM-DA471/

IFCC bei Roche im Jahr 2014 die Übereinstimmung der turbidimetrischen und nephelometrischen Cystatin C Nachweisemethode deutlich zugenommen hat. Damit ist ein wichtiger Schritt in der Vereinheitlichung der Cystatin C Analyse geschaffen. Das heißt, dass das Nachweisverfahren für die CysC Bestimmung im Falle von Siemens und Roche nur mehr einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Schätzung der Nierenfunktion hat. Das heißt auch, dass GFR-Schätzformeln, mit Hilfe derer die Nierenfunktion berechnet werden kann, Assay-übergreifend angewandt werden können. Um diese Aussage zu stützen, wäre es perspektivisch von großem Interesse, in der vorliegenden Studie die mittels CysC geschätzten GFR-Werte mit tatsächlich gemessenen GFR Werten (z.B. Iohexolclearance) zu vergleichen. Damit könnte gezeigt werden, in wie weit die geschätzte CysC-basierte GFR übereinstimmt mit der tatsächlich gemessenen und ob hierbei die Wahl des Assay eine Rolle spielt.

DANKSAGUNG

Wir danken der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik für die finanzielle Unterstützung des beschriebenen Projektes. Unser Dank gilt auch Herrn Dr. Jan Bartel, Limbach, Heidelberg für die inhaltliche Beratung und logistische Unterstützung.

Die Berliner Initiative Studie wird durch die KfH-Stiftung Präventivmedizin finanziert.

RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN

- Ebert, Schaeffner et al., Cystatin C standardization decreases assay variation and improves assessment of glomerular filtration rate, *Clinica Chimica Acta*, 2016 in press
Kidney Week 2014
- Abstract number 2846: "Impact of two Cystatin C assays (PENIA and PETIA) on estimating GFR in a population-based cohort of older adults, the Berlin Initiative Study (BIS)"
- Abstract number 2358: "Systematic Analysis of Two Cystatin C assays (PENIA and PETIA) using samples of 2057 older adults from the Berlin Initiative Study (BIS)"

Manuskript zur Publikation in der Entstehung

REFERENZEN

1. Smith H. Comparative physiology of the kidney. In: Smith, H ed. *The Kidney: Structure and function in health and disease.* New York: Oxford University Press.; 1951.
2. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I, et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):147-55.
3. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 2):89-104.
4. White CA, Rule AD, Collier CP, Akbari A, Lieske JC, Lepage N, et al. The impact of interlaboratory differences in cystatin C assay measurement on glomerular filtration rate estimation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2150-6.
5. Grubb A, Bjork J, Nyman U, Pollak J, Bengzon J, Ostner G, et al. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(2):145-9.
6. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand.* 1985;218(5):499-503.
7. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 1994;40(10):1921-6.
8. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem.* 1997;43(6 Pt 1):1016-22.
9. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Bjork J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem.* 2014;60(7):974-86.
10. Eckfeldt JH, Karger AB, Miller WG, Rynders GP, Inker LA. Performance in Measurement of Serum Cystatin C by Laboratories Participating in the College of American Pathologists 2014 CYS Survey. *Arch Pathol Lab Med.* 2015.
11. Delanaye P, Pieroni L, Abshoff C, Lutteri L, Chappelle JP, Krzesinski JM, et al. Analytical study of three cystatin C assays and their impact on cystatin C-based GFR-prediction equations. *Clin Chim Acta.* 2008;398(1-2):118-24.
12. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(1):20-9.
13. Spahillari A, Parikh CR, Sint K, Koyner JL, Patel UD, Edelstein CL, et al. Serum Cystatin C- Versus Creatinine-Based Definitions of Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2012.
14. Shastri S, Katz R, Shlipak MG, Kestenbaum B, Peralta CA, Kramer H, et al. Cystatin C and albuminuria as risk factors for development of CKD stage 3: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2011;57(6):832-40.
15. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(11):1619-21.
16. Schaeffner ES, van der Giet M, Gaedeke J, Tolle M, Ebert N, Kuhlmann MK, et al. The Berlin

initiative study: the methodology of exploring kidney function in the elderly by combining a longitudinal and cross-sectional approach. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(3):203-10.

17. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(12):1664-86.
18. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.
19. Passing H, Bablok. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983;21(11):709-20.
20. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gadeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):471-81.

VERFASSTER:

D Dr. Elke Schäffner, MS (Epi) und Dr. Natalie Ebert, MPH, Abteilung für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Campus Virchow Klinikum (CVK)

Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin,
Tel.: 030-450 665517 / 653209, Email:
elke.schaeffner@charite.de; natalie.ebert@charite.de

Forschungsbericht

Validierung und Standardisierung von Biomarkern zur Individualisierung der Immunsuppression nach Nierentransplantation

Gefördert durch die Stiftung Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

Maria Shipkova, Dr. med. d-r. (BG) und Eberhard Wieland, Prof. Dr. med.

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Laborpraxis am Katahrinenhospital, Zentrum für Diagnostik, Klinikum Stuttgart

ABSTRACT

Biomarker zur besseren Individualisierung der immunsuppressiven Therapie werden dringend benötigt, um das Langzeitergebnis der Nierentransplantation zu verbessern. Die meisten Methoden sind zeitaufwändig, umständlich, wenig standardisiert und analytisch unzureichend validiert. Deshalb stehen bisher nur wenige Kandidaten für einen Routineeinsatz zur Verfügung. Zellfunktionsassays für ein Immunmonitoring benötigen lange Inkubationszeiten, was sie für eine zeitnahe Anpassung der Therapie ungeeignet macht. Das Ziel des Projektes war es, exemplarisch Biomarker, die wegen ihrer praktikablen Analysenzeiten und Analytik vielversprechend für einen Routineeinsatz waren, analytisch zu validieren. Dazu wurden die Stabilität, die Nachweisgrenzen, die Unpräzision und die Vergleichbarkeit der Methoden untereinander sowie zwischen Laboratorien untersucht. Es zeigte sich, dass

die pharmakodynamischen Assays zum Monitoring der Therapie mit Calcineurininhibitoren (NFAT-abhängige Genexpression) und mit mTOR-Inhibitoren (Phosphoflowassay des phosphorylierten ribosomalen S6 Proteins) analytisch robust waren. Das traf auch auf die Messung regulatorischer T-Zellen (Tregs) mittels quantitativer PCR des demethylierten FOXP3-Locus zu. Bei Laborvergleichen korrelierten die NFAT-abhängige Genexpression und der demethylierte FOXP3-Locus zwar, aber die Ergebnisse waren quantitativ nicht identisch. Für den Phosphoflowassay stellt die Stabilität des Vollblutes eine präanalytische Einschränkung dar und ein Vergleich zu einem Western-Blot, der auf dem Nachweis eines anderen phosphorylierten Proteins (ribosomale Protein S6 kinase beta-1) beruht, war unbefriedigend. Nicht gut reproduzierbar war die Bestimmung der mRNA-Expression des Proliferating Cell Nuclear

Antigens (PCNA) als Maß für die Lymphozytenproliferation. Die Ergebnisse zeigen, dass für vergleichbare Ergebnisse und den Routineeinsatz eine Standardisierung der in der Mehrzahl robusten Methoden zur Messung der Biomarker nötig ist.

EINLEITUNG

Die Transplantation ist heute eine Standardtherapie, wenn die Funktion eines Organes unwiederbringlich verloren ist. Bei einem irreversiblen Ausfall der Leber-, Lungen- oder Herzfunktion ist der Organersatz die einzige mögliche Maßnahme. Bei Ausfall der Nierenfunktion besteht die Option der Hämodialyse, die aber im Vergleich zur Nierentransplantation mit einer deutlich höheren Mortalität und schlechteren Langzeitprognose einhergeht (1). Die Erfolge der Transplantationsmedizin sind auf Fortschritte in den chirurgischen Techniken, auf das bessere Verständnis der Immunologie der Abstoßungsreaktion, aber vor allem auch auf die Entwicklung potenter Immunsuppressiva und deren Überwachung durch ein Therapeutisches Drug Monitoring zurückzuführen. Die wichtigsten Medikamente sind die Calcineurininhibitoren (CNI) Ciclosporin oder Tacrolimus) meist in Kombination mit Mycophenolsäure (MPA) oder zunehmend auch mit Sirolimus oder Everolimus, welche zu den Inhibitoren des Mammalian Target of Rapamycin (mTOR-Inhibitoren) gehören (2). Obwohl sich die Funktionszeit der Nierentransplantate in den letzten 20

Jahren deutlich verlängert hat, ist nur bei ca. 74% der in Deutschland transplantierten Nieren nach fünf Jahren die Funktion komplett erhalten (3). Um in Zukunft die Langzeitergebnisse zu verbessern, fehlt es im Moment an Indikatoren, die eine zuverlässige Einschätzung des individuellen Immunstatus der Patienten und der Organfunktion erlauben. Um die immunsuppressive Therapie besser an den individuellen Immunstatus anpassen zu können, wird verstärkt nach spezifischen pharmakogenetischen und pharmakodynamischen Biomarkern sowie nach unspezifischen Biomarkern für den Status des Immunsystems inklusive von Indikatoren einer Toleranzentwicklung gesucht. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Biomarkerstudien publiziert. Die meisten Assays, die zur Messung der Biomarker hierbei zum Einsatz kamen, sind aber mit wenigen Ausnahmen weder nach internationalen Leitlinien (4-8) ausreichend analytisch validiert noch wegen ihres komplizierten Aufbaus und der langen Analysezeiten für den Routineeinsatz geeignet (9,10).

Ziel des Projektes war es Biomarker, die das Potenzial für einen Einsatz in der Routinediagnostik besitzen, analytisch zu validieren und soweit möglich bei nierentransplantierten Patienten anzuwenden. Hierzu wurden Biomarker ausgewählt, die als vielversprechend in präliminären klinischen Untersuchungen identifiziert wurden und günstige analytische Voraussetzungen hinsichtlich

der Analysenzeiten, Verfügbarkeit kommerzieller Reagenzien sowie Praktikabilität erfüllten. Unsere Wahl fiel auf zwei In-Haus-Methoden aus der Literatur zur Messung der Lymphozytenproliferation (11) und zur Bestimmung regulatorischer T-Zellen (12) sowie auf zwei Methoden, für die Komponenten als Forschungskits und etablierte Protokolle erhältlich sind (Search-LC, Heidelberg und Beckman Coulter, Krefeld). Einmal handelte es sich dabei um eine PCR zum quantitativen Nachweis der mRNA, der durch NFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells)-regulierten Gene Interleukin 2 (IL-2), Interferon γ (INF- γ) sowie Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) und zum anderen um die intrazelluläre Messung des phosphorylierten ribosomalen S6 Proteins mit der Durchflusszytometrie (13-16).

METHODIK

Als unspezifischer pharmakodynamischer Biomarker wurde die Proliferation von Lymphozyten untersucht. Hierzu wurde die quantitative Bestimmung von Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) mRNA mittels quantitativer RealTime PCR (qPCR) auf dem Light-Cycler Instrument (Roche, Mannheim, D) nach Niwa et al. etabliert (11) und als Quotient zum Housekeeping-Gen β -Aktin ausgewertet. Das Vollblut wurde für 20 Stunden bei 37°C mit 15 $\mu\text{g/l}$ PMA und 1,5 mg/l Ionomycin stimuliert. Als Kontrolle diente nicht stimuliertes Vollblut.

Ein spezifischer pharmakodynamischer Biomarker für die Wirkung von mTOR-Inhibitoren ist das S6 ribosomale Protein (S6RP), welches durch das ribosomale Enzym P70S6 Kinase 1 beta (P70S6K) phosphoryliert wird (pS6RP). Die mTOR-Inhibitoren unterdrücken die Phosphorylierung des S6RP in Lymphozyten, was mit einem Durchflusszytometer (Navios, Beckman Coulter, Krefeld, D) und der sogenannten Phosphoflowtechnik gemessen werden kann (15,16). Für den intrazellulären Nachweis von pS6RP wurde ein etabliertes Phosphoflowprotokoll eingesetzt, das als Kit (Perfix-Expose) von der Firma Beckman-Coulter kommerziell erworben wurde. Zur Markierung des pS6RP kam ein ebenfalls kommerziell verfügbarer Antikörper (Alexa Fluor® Conjugates, Molecular Probes Inc., USA) zum Einsatz. Das Messergebnis wurde als Quotient der Fluoreszenzsignale vor und nach Stimulation angegeben. Dieser spezifische pharmakodynamische Assay wurde in vitro im Vollblut von gesunden Probanden nach Zugabe von unterschiedlichen Everolimusdosen, und ex vivo bei freiwilligen Probanden nach einmaliger Einnahme des Medikaments sowie bei immunsupprimierten Transplantationspatienten durchgeführt. Das Vollblut wurde jeweils für 6 Minuten mit 150 $\mu\text{g/l}$ PMA stimuliert, um den mTOR-Signaltransduktionsweg und damit die Bildung von pS6RP zu stimulieren. Ein Methodenvergleich wurde mit einem Western-Blot-Verfahren durchgeführt, das auf dem Nachweis

der Phosphorylierung von P70S6K beruht, die direkt durch den Rapamycin-Complex 1 (TORC1) erfolgt. Hierfür wurden isolierte mononukleäre Zellen ebenfalls mit 150 µg/l PMA stimuliert und für 30 Minuten inkubiert (17).

Für das pharmakodynamische Monitoring der CNI wurden PCR-Protokolle für die Expression der NFAT-abhängigen Gene IL-2, IFN-γ und GM-CSF wie bei Zahn et al. beschrieben etabliert (18). Die mRNA-Expression wurde mittels qPCR auf dem LightCycler Instrument (Roche Diagnostics, Mannheim, D) bestimmt. Zur Messung des Effekts der CNI wird Vollblut mit 100 µg/l PMA und 5 mg/l Ionomycin für 3 Stunden inkubiert und die Genexpression stimulierter und nicht stimulierter Proben in Gegenwart von CNI wird als Quotient ausgedrückt und als residuale Genexpression (RGE) angegeben. Die Reagenzien für die qPCR wurden als Teil eines Kits gekauft (Search-LC, Heidelberg, D). Das Assayprotokoll wurde ebenfalls von Search-LC zur Verfügung gestellt.

Als möglicher Biomarker für die Toleranzentwicklung gelten regulatorische T-Zellen (Tregs), die phänotypisch mit der Durchflusszytometrie anhand von Oberflächenmarkern (CD4+CD25+CD127low) quantifiziert werden können (19). Als spezifischer Nachweis der für die Toleranzentwicklung besonders relevanten natürlichen Tregs gilt aber die quantitative Erfassung demethylierter Forkhead Box P3 (FOX P3) DNA, für deren quantitative

Bestimmung eine publizierte PCR-Methode etabliert wurde (12). Die sogenannten Treg-spezifische demethylierte Region (TSDR) im FOX P3-Gen wurde nach Umwandlung unmethylierter Cytosine in Uracil mittels Bisulfit und anschließende Amplifikation der demethylierten und methylierten DNA gemessen. Der Quotient aus dem qPCR-Ergebnis vor und nach Bisulfitbehandlung in Prozent stellt das Maß für die Demethylierung dar, wird als Demethylierungs-Index angegeben und entspricht der prozentualen Menge an Tregs. Da sich der FOXP3-Locus auf dem X-Chromosom befindet und eines der beiden TSDR-Allele bei Frauen wegen der X-Chromosom-Inaktivierung methyliert ist, muss das Ergebnis bei weiblichen Individuen mit den Faktor 2 korrigiert werden.

Für alle oben genannten Methoden wurden Untersuchungen zur Probenstabilität, zu den Nachweisgrenzen, zur Unpräzision in der Serie sowie zwischen den Serien durchgeführt. Methodenvergleiche fanden innerhalb unseres Labors (Tregs) und zwischen Laboratorien (mTOR Phosphoflow, NFAT-abhängige Genexpression, Tregs) statt. Darüber hinaus wurden erste Untersuchungen in Patientenkollektiven durchgeführt.

ERGEBNISSE/DISKUSSION

PCNA PCR

Trotz mehrfacher Rücksprache mit den Autoren der Originalarbeit ließ sich die Methode

nicht reproduzierbar in unserem Labor etablieren. Die Unpräzision in der Serie lag bei Verwendung des publizierten Protokolls (11) bei Einzelbestimmungen >65% (n=6). Durch Optimierung der PCR konnte die Unpräzision auf ca. 32% gesenkt werden. Um eine Präzision in der Serie <10% zu erreichen, mussten die Ansätze in Triplikaten erfolgen, was für Routineanwendungen nicht praktikabel ist. Daher haben wir die Validierung an diesem Punkt abgebrochen. Die quantitative Bestimmung der PCNA mRNA-Expression nach dem publizierten Protokoll (11) ist daher nach unseren Erfahrungen kein valider Biomarker, um über die Proliferationshemmung der Leukozyten bei immunsupprimierten Patienten den Aktivierungsgrad des Immunsystems festzustellen.

PHOSPHORYLIERTES S6 RIBOSOMALES PROTEIN (PS6RP)

Mit Vollblut von gesunden Blutspendern zeigte sich *in vitro* eine dosisabhängige Abnahme der Phosphorylierung von S6RP in

CD4+ und CD8+ Zellen bei Zugabe von Everolimus in Konzentration zwischen 0,003 und 0,03 $\mu\text{mol/l}$ (2,87 – 28,7 $\mu\text{g/l}$). Das entspricht Konzentrationen, die im Blut von immunsupprimierten Patienten zu finden sind (Abbildung 1). Die einmalige Einnahme von 0,5 mg Everolimus führte bei drei Probanden zu einer zeitabhängigen Unterdrückung der durch PMA ausgelösten Phosphorylierung des S6RP, die invers mit der mittels LC-MS/MS gemessenen Everolimuskonzentration korrelierte (Abbildung 2).

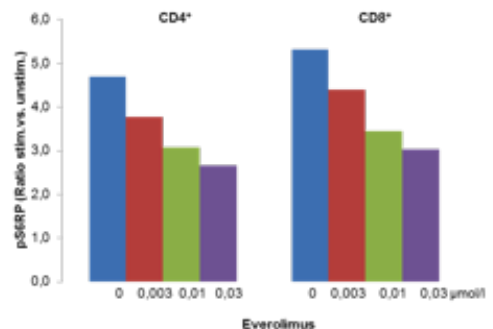


Abbildung 1. Dosiswirkungskurve von Everolimus mit Vollblut von zwei Probanden. pS6RP in CD4+- und CD8+-Zellen. Mittelwert aus Doppelbestimmungen.

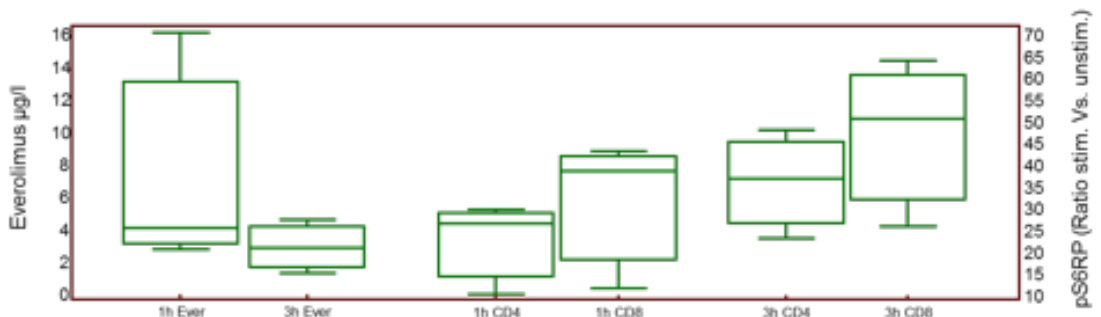


Abbildung 2. Everolimuskonzentration im Vollblut und pS6RP in CD4+- und CD8+-T Zellen 1h und 2h nach Medikamenteneinnahme bei gesunden Probanden (n = 3, Median, 5., 25., 75. und 95. Perzentile).

Ein Vergleich verschiedener Patientengruppen ergab, dass es bei Patienten unter der Therapie mit Everolimus oder Sirolimus ein Trend zu niedrigeren Phosphoflowsignalen in CD4+- und CD8+-Zellen kam und eine signifikante Hemmung ($p < 0,05$) der Phosphorylierung von S6RP in CD8+-T Zellen im Vergleich zu gesunden Kontrollen ($n = 8$) zu beobachten war. Zwischen Patienten mit oder ohne mTOR-Inhibitorthherapie (Dialysepatienten, Patienten mit Calcineurininhibitoren) bestand kein Unterschied vor und nach Stimulation. Ein Methodenvergleich zum pharmakodynamischen Monitoring der mTOR-Therapie mittels des Nachweises von pP70S6K im Western-Blot zeigte keine signifikante ($p > 0,05$) Korrelation zwischen den Assays ($r = -0,05$ gegen CD4+ und $r = -0,34$ gegen CD8+). Untersuchungen zur Stabilität ergaben, dass die Vollblutproben weniger als 24 Stunden stabil waren, weshalb kein Interlaborvergleich durchgeführt werden konnte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Messung von pS6RP mittels der Phosphoflowtechnik in der Serie zwar reproduzierbar ist und den Effekt einer mTOR-Therapie in vitro und ex vivo reflektiert, der Assay aber wegen der Präanalytik und fehlender Vergleichbarkeit zu einer alternativen Methode derzeit als unreif für die Validierung in multizentrischen Studien angesehen werden muss. Möglicherweise stellt das pS6RP auch kein gutes Zielprotein dar, da es sehr weit distal in der Signaltransduktionskaskade

des mTOR-Wegs zu finden ist. Darüber hinaus zeigen Arbeiten der jüngeren Zeit, dass S6RP auch durch andere Signalwege phosphoryliert werden kann (20).

EXPRESSION NFAT-ABHÄNGIGER GENE

Bei der Aktivierung von T-Zellen, wie sie im Rahmen einer Abstoßungsreaktion stattfindet, transloziert der Transkriptionsfaktor NFAT in den Zellkern und induziert u.a. die mRNA-Expression von IL-2, IFN- γ und GM-CSF. Ciclosporin und Tacrolimus (Tac) hemmen diese Translokation und die Expression der NFAT-abhängigen Gene wurde als spezifischer pharmakodynamischer Marker der immunsuppressiven Therapie mit diesen Medikamenten erfolgreich eingesetzt (14, 18). Die Methode wurde bisher nur für Studien im Labor der Erstbeschreiber in Heidelberg verwendet und in keinem anderen Labor analytisch systematisch validiert, obwohl die PCR-Reagenzien kommerziell erhältlich sind. Wir konnten mit Blut von gesunden Probanden, das mit steigenden Konzentration von Tac (6,25 $\mu\text{g/l}$, 12,5 $\mu\text{g/l}$, 25,0 $\mu\text{g/l}$, 50,0 $\mu\text{g/l}$) inkubiert wurde, eine dosisabhängige Reduktion der Genexpression von IL-2, IFN- γ und GM-CSF in vitro feststellen. Die Unpräzision der RGE lag in der Serie zwischen 12,5% und 16,3% (jeweils $n = 6$) mit Proben, denen in vitro 50,0 $\mu\text{g/l}$, 25,0 $\mu\text{g/l}$ und 12,5 $\mu\text{g/l}$ Tac zugegeben worden waren. Die Unpräzision zwischen Serien wurde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt und lag

zwischen 6,8% und 13,7% mit den o.g. Tac-Konzentrationen. Die Nachweisgrenze der NFAT-regulierten Genexpression lag für alle drei Gene bei 100 Kopien. Über dieser Kopienzahl betrug der Variationskoeffizient immer weniger als 20% (n=6). Die Stabilität der Vollblutproben war für mindestens 24h gegeben. Der Unterschied in der RGE betrug $\leq 19\%$ bei wiederholter Messung innerhalb dieses Zeitraums (n = 3). Daher konnte im Unterschied zur Phosphoflowmethode ein Vergleich zwischen Laboratorien durchgeführt werden. Zu diesem Zweck haben wir in einem Kooperationsprojekt mit Kollegen in Heidelberg 10 Aliquots von Transplantationspatienten innerhalb von 24 Stunden analysiert, die in Heidelberg bereits gemessen worden waren. Für alle Proben war mit Ausnahme eines Aliquots, in dem die RGE sehr niedrig war ($RGE \leq 6\%$ in beiden Laboratorien), die Differenz zwischen den Laboratorien $< 40\%$. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Spearman-Korrelation ($r = 0,951$, $p < 0,05$, $n = 10$).

Eine Auswertung nach Bland-Altman zeigte eine mittlere Differenz zwischen Methoden von 4,5% allerdings wurden im unteren Bereich in Stuttgart niedrigere und im oberen höheren Werte gefunden (Abb. 3).

Auf der Basis dieser Untersuchungen kann festgehalten werden, dass die NFAT-abhängige Genexpression ein reproduzierbares Verfahren darstellt, um die Pharmakodynamik

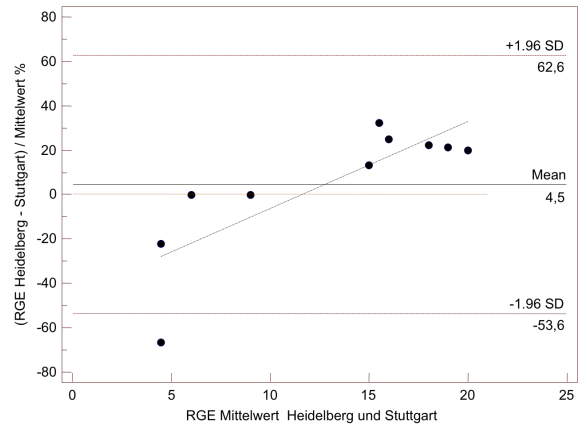


Abbildung 3. Laborvergleich NFAT-regulierte Genexpression zur pharmakodynamischen Messung der Calcineurinihibitorwirkung.

der CNI zu erfassen und die Methode in unterschiedlichen Laboratorien bei Verwendung desselben Protokolls zu ähnlichen, wenn auch nicht absolut vergleichbaren Ergebnissen führt. Durch weitere Standardisierungsmaßnahmen, kann die Vergleichbarkeit sicher noch optimiert werden. Das macht diesen Biomarker zu einem guten Kandidaten für die diagnostische Validierung in multizentrischen Studien.

REGULATORISCHE T-ZELLEN (TREGS)

Die Unpräzision in der Serie (n = 6) und zwischen den Serien (n = 6) lag für die qPCR der TSDR bei $< 20\%$ für sowohl gesunde Individuen als auch Transplantationspatienten unter einer immunsuppressiven Therapie mit Tac, MPA und Steroiden. Für die qPCR sowohl vor als auch nach Umwandlung der Cytosine in Uracil lag die Nachweisgrenze bei

100 Kopien. Vollblutproben waren 24h stabil bei Raumtemperatur und für 12 Monate bei -80°C . Es fiel auf, dass Frauen signifikant mehr Tregs hatten als Männer ($p < 0,05$).

Ein Methodenvergleich mit dem Universitätsklinikum Göttingen ($n=30$) zeigte eine signifikante Korrelation ($r = 0,65$ $p < 0,05$) aber einen relevanten Bias von ca. 50% und ist in Abbildung 4 dargestellt.

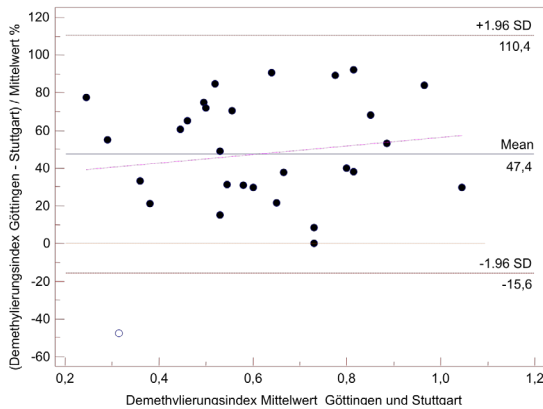


Abbildung 4. Vergleich des Demethylierungs-Index Stuttgart gegen Göttingen nach Bland-Altman.

Es handelt sich um In-Haus-Methoden in zwei Laboratorien, die zwar nach demselben Protokoll etabliert wurden, aber die Reagenzien und Instrumente waren von unterschiedlichen Herstellern. Dies kann evtl. die Unterschiede erklären und weist auf das Potenzial hin durch eine bessere Standardisierung des gesamten analytischen Prozesses eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Die Tregs wurden bei 60 gesunden Kontrollpersonen und 73 Nierentransplantatempfängern

mit der qPCR für den TSDR und mit der phänotypischen durchflusszytometrischen Methode bestimmt. Im Gegensatz zu der befriedigenden Vergleichbarkeit der molekularbiologischen Methoden zwischen den Laboratorien zeigte sich zwischen der Bestimmung der Tregs anhand der Oberflächenmarker $\text{CD4}+\text{CD25}+\text{CD127low}$ und der qPCR des TSDR keine gute Korrelation bei gesunden Kontrollpersonen ($r = 0,4$; $p < 0,05$) und Transplantierten ($r = 0,2$; $p > 0,05$). Das deutet darauf hin, dass anhand der Marker mit der Durchflusszytometrie eventuell andere Zellpopulationen erfasst werden.

Wenn man die Tregs über die spezifische qPCR quantifiziert, fiel auf, dass transplantierte Patienten unter Immunsuppression weniger Tregs als gesunde Kontrollen aufwiesen (Männer im Median 0,31%; vs. 0,47%. Frauen im Median 0,57% vs. 1,01%). Es gab weder bei den Männern ($r = -0,239$; $p > 0,05$) noch bei den Frauen ($r = 0,305$; $p > 0,05$) eine signifikante Korrelation mit den Tac-Konzentrationen im Vollblut, die mittels LC-MS/MS bestimmt wurden. Im gesunden Kollektiv konnte ein Referenzintervall ermittelt werden, das zwischen der Nachweisgrenze der Methode und 1,46% Tregs lag.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der demethylierte FOXP3-Locus als Maß für Tregs reproduzierbar in verschiedenen Laboratorien bestimmt werden kann und dass die Proben hinreichend stabil sind, um auch zwischen

Laboratorien versendet zu werden. Diese Eigenschaften machen diesen Biomarker zu einem guten Kandidaten für multizentrische Studien zum Immunmonitoring. Ob Tregs, die mit dieser Methode bestimmt werden, tatsächlich ein geeigneter Indikator der Toleranzentwicklung sind und inwieweit verschiedene Immunsuppressiva die Entwicklung von Tregs begünstigen, bedarf weiterer Untersuchungen.

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass unterschiedliche Methoden, die in der Literatur für dieselben Biomarker verwendet werden, nicht zu vergleichbaren Ergebnissen führen, auch wenn die analytische Zuverlässigkeit der einzelnen Methode befriedigend ist. Dies war sowohl für die Messung der Tregs, als auch für das pharmakodynamische Monitoring der mTOR-Inhibitoren der Fall. Wenn genau dieselben Zielmoleküle verwendet wurden, korrelierten die Messungen auch zwischen zwei Laboratorien besser, ohne aber zwingend zu quantitativ identischen Ergebnissen zu führen. Leider wurde bisher in vielen klinischen und diagnostischen Biomarkerstudien auf diese analytischen Unterschiede zu wenig geachtet, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in Frage stellt und damit auch zu einer Über- oder Unterbewertung der diagnostischen Wertigkeit von bestimmten Biomarkern führen kann. Deshalb

muss eine bessere Harmonisierung oder idealerweise Standardisierung der Biomarkeranalytik in der Transplantationsmedizin gefordert werden. Die Erfahrung mit der NFAT-Methode hat bestätigt, dass die Verwendung von Kits in diesem Sinne vorteilhaft ist. Die Standardisierung der Analytik durch Verwendung eines Kits ist aber alleine nicht ausreichend, wie der Phosphoflowassay gezeigt hat, da auch die Präanalytik eine wichtige Rolle spielt, besonders bei durchflusszytometrischen Verfahren, die mit frischen Zellen arbeiten. Eine Übersicht über die analytischen Herausforderungen bei der Etablierung neuer Biomarker in der Transplantationsmedizin wurde kürzlich unter unserer Federführung publiziert (10).

DANKSAGUNG

Die Autoren danken der Stiftung Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik für die großzügige finanzielle Unterstützung des Projektes. Ganz herzlichen Dank an unsere Kooperationspartner in Göttingen (Dr. L. Binder und R. Andag) sowie in Heidelberg (Prof. Dr. C. Sommerer, T. Giese) für die Unterstützung beim Aufbau der Methoden zur Messung der NFAT-regulierten Genexpression und des TSDR mittel qPCR sowie die Bereitschaft sich an Vergleichsmessungen zwischen den Laboratorien zu beteiligen. Danken möchten wir auch Herrn PD Dr. B. Hartmann und Frau Herzog für die Durchführung der Western-Blot-Analytik zum Methodenvergleich für die

pharmakodynamische Messung der mTOR-Aktivität sowie den Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik für Nephrologie und Transplantationsmedizin des Klinikums Stuttgart für die Aufklärung der Patienten und die Blutentnahmen (Prof. Dr. C. Olbricht, Dr. R. Bolley, Dr. J. Wollmeyer, V. Schauerte).

RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN:

- Abdel-Kahaar E, Giese T, Sommerer C, Rieger H, Shipkova M, Wieland E., Analytical validation and cross-validation of a commercially available NFAT-regulated gene expression assay for pharmacodynamic monitoring of the therapy with calcineurin inhibitors. Manuskript in Vorbereitung und Poster auf dem 15. Internationalen Kongress der IATDMCT, Rotterdam, Oktober 2015.
- Abdel-Kahaar E, Kabakchiev M, Hartmann B, Wieland E, Shipkova M., Performance of a phosphoflow assay to determine phosphorylation of S6 ribosomal protein as a read-out for mTOR Inhibition. Manuskript in Vorbereitung und Poster auf dem 15. Internationalen Kongress der IATDMCT, Rotterdam, Oktober 2015.
- Metzker M, Shipkova M, Abe M, Klett C, Wieland E. Analytical validation of a quantitative demethylation analysis of the FOXP3 locus as a biomarker of regulatory T cells. Manuskript in Vorbereitung.

LITERATUR

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-1730.
2. Hong JC, Kahan BD. Immunosuppressive agents in organ transplantation: past, present, and future. *Semin Nephrol.* 2000;20:108-125.
3. Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013;27:267-274.
4. European Medicines Agency. Guideline on validation of bioanalytical methods. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 (2009). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf. Zugriff am 16.12.2015.
5. Wu DY, Patti-Diaz L, Hill CG. Development and validation of flow cytometry methods for pharmacodynamic clinical biomarkers. *Bioanalysis* 2010;2:1617-1626.
6. O'Hara DM, Xu Y, Liang Z, Reddy MP, Wu DY, Litwin V, Recommendations for the validation of flow cytometric testing during drug development: II assays, *J Immunol Meth.* 2011;363:120-134.
7. Raymaekers M, Smets R, Maes B, Cartuyvels R. Checklist for Optimization and Validation of Real-Time PCR Assays. *J Clin Lab Anal.* 2009;23:145-151.
8. Guidance for Industry – Bioanalytical Method Validation 2001. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070107.pdf>. Zugriff am 16.12.2015.
9. Wieland E und Shipkova M. Biomarker im Blut zur Individualisierung der immunsuppressiven Therapie nach der Transplantation solider Organe. *J Lab Med.* 2014;38:333-343.
10. Shipkova M, López OM, Picard N, Noceti O, Sommerer C, Christians U, Wieland E. Analytical aspects of the implementation of biomarkers in clinical transplantation. *Ther Drug Monit.* 2015 Jul 30. [Epub ahead of print]
11. Niwa M, Miwa Y, Kuzuya T, Iwasaki K, Haneda M, Ueki T, Katayama A, Hiramitsu T, Goto N, Nagasaka T, Watarai Y, Uchida K, Nakao A, Kobayashi T. Stimulation index for PCNA mRNA in peripheral blood as immune function monitoring after renal transplantation. *Transplantation* 2009;87:1411-1414.
12. Wieczorek G, Asemissen A, Model F, Turbachova I, Floess S, Liebenberg V, Baron U, Stauch D, Kotsch K, Pratschke J, Hamann A, Loddenkemper C, Stein H, Volk HD, Hoffmüller U, Grützkau A, Mustea A, Huehn J, Scheibenbogen C, Olek S. Quantitative DNA methylation analysis of FOXP3 as a new method for counting regulatory T cells in peripheral blood and solid tissue. *Cancer Res.* 2009;69:599-608.

13. Giese T, Zeier M, Meuer S. Analysis of NFAT-regulated gene expression in vivo: a novel perspective for optimal individualized doses of calcineurin inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;Suppl.4:IV55-60.
14. Sommerer C, Meuer S, Zeier M, Giese T. Calcineurin inhibitors and NFAT-regulated gene expression. *Clin Chim Acta* 2012;413:1379-1386.
15. Chow S, et al. Whole blood fixation and permeabilization protocol with red blood cell lysis for flow cytometry of intracellular phosphorylated epitopes in leukocyte subpopulations. *Cytometry A*. 2005;67:4-17.
16. Dieterlen MT, Bittner HB, Klein S, et al. Assay validation of phosphorylated S6 ribosomal protein for a pharmacodynamic monitoring of mTOR-inhibitors in peripheral human blood. *Cytometry B Clin Cytom*. 2012;82:151-157.
17. Hartmann B. p70S6 kinase phosphorylation for pharmacodynamic monitoring. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1387-1390.
18. Zahn A, Schott N, Hinz U, Stremmel W, Schmidt J, Ganten T, Gotthardt D, Meuer S, Zeier M, Giese T, Sommerer C. Immunomonitoring of nuclear factor of activated T cells-regulated gene expression: The first clinical trial in liver allograft recipients. *Liver Transpl*. 2011;17:466-473.
19. Klein S, Kretz CC, Krammer PH, Kuhn A. CD127(low/-) and FoxP3(+) expression levels characterize different regulatory T-cell populations in human peripheral blood. *J Invest Dermatol*. 2010;130:492-499.
20. Meyuhas O. Ribosomal Protein S6 Phosphorylation: Four Decades of Research. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2015;320:41-73.

VERFASSEN:

Maria Shipkova, Dr. med. d-r. (BG)
und Eberhard Wieland, Prof. Dr. med.
Zentralinstitut für Klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin
Laborpraxis am Zentrum für Diagnostik
Klinikum Stuttgart
Kriegsbergstraße 62
70174 Stuttgart
Tel: 0711-27834800
Email: e.wieland@klinikum-stuttgart.de

Dissertation

Protein-Tyrosin-Phosphatasen als therapeutische Zielstrukturen zur Behandlung der Hochfettdiät-induzierten Insulinresistenz

Dr. rer. nat. Janine Krüger

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Betreuer: Prof. Dr. med. Kai Kappert

ZUSAMMENFASSUNG

Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTPs) stellen wichtige Regulatoren in zahlreichen intrazellulären Signalkaskaden dar, indem sie vor allem mit Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs) in Wechselwirkung treten. Darüber hinaus ist bekannt, dass Adipositas in metabolischen Geweben durch eine erhöhte Expression bzw. Aktivität von PTPs gekennzeichnet ist. Damit verbunden sind pathologische Veränderungen bis zur Entwicklung einer Insulinresistenz, wobei die molekularen Mechanismen nur teilweise erforscht sind. Daher wurde in dieser Arbeit die Bedeutung der ubiquitär exprimierten PTPs SHP1 und DEP1 bei der Hochfettdiät (HFD) induzierten Insulinresistenz in Mausmodellen näher untersucht.

Für SHP1 lagen bislang vorrangig leberspezifische Hinweise auf eine regulatorische Wirkung in der Insulin-Signaltransduktion vor. Unter Verwendung von Natriumstiboglukonat, einem spezifischen SHP-1-Inhibitor, konnte in dieser Arbeit bei insulinresistenten Mäusen erstmals eine Verbesserung des gesamten metabolischen Phänotyps nachgewiesen werden.

Charakterisiert war dieser primär durch eine erhöhte Insulinsensitivität sowie eine verbesserte Glukosetoleranz. Letztere wurde zusätzlich auf molekularer Ebene durch in vitro Experimente untermauert, indem ein Anstieg der Glukoseaufnahme nach SHP-1-Inhibition und nach siRNAvermittelter SHP1 Reduktion in Skelettmuskelzellen nachgewiesen werden konnte.

Weiterhin wurde die Phosphatase DEP1 charakterisiert, die bislang im Modell der diätetisch induzierten Adipositas und Insulinresistenz noch nicht untersucht wurde. Unter HFD konnte eine verstärkte Aktivität von DEP1 nachgewiesen werden, die pathophysiologisch an der Entstehung der Insulinresistenz beteiligt sein könnte [1]. In einem therapeutischen Ansatz erfolgte die Applikation von Antisense-Oligonukleotiden gegen DEP1, wodurch ein verbesserter metabolischer Phänotyp erreicht wurde. Dieser ging einher mit Gewichtsreduktion, erhöhter Insulinsensitivität und reduzierter Insulin und Leptinkonzentration im Serum [1]. Ergänzend wurde die Funktion von DEP1 in einem konventionellen Knockout-Modell charakterisiert

[2]. DEP1defiziente Mäuse waren durch eine gesteigerte Insulinsensitivität und darüber hinaus durch eine verbesserte Glukosetoleranz gekennzeichnet. Gestützt wurden diese Ergebnisse durch in vitroArbeiten, wobei eine erhöhte Glukoseaufnahmefähigkeit in Skelettmuskelzellen nach siRNAvermittelter DEP-1-Reduktion nachgewiesen wurde [2]. Molekularbiologisch konnte in der vorliegenden Arbeit im Weiteren gezeigt werden, dass eine Insulininduzierte Rekrutierung von DEP1 an den Insulinrezeptor in situ zu beobachten war. Zudem wurde die Dephosphorylierung des phosphorylierten Insulinrezeptors durch DEP1 in vitro gezeigt [1].

Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Arbeit zum einen das therapeutische Potenzial von Natriumstiboglukonat im Insulinresistenz-Modell dargestellt. Zum anderen konnte erstmalig für DEP1 eine bisher unbekannte Rolle in der InsulinSignaltransduktion sowie dessen Funktion als negativer Regulator bei der Entstehung einer Insulinresistenz nachgewiesen werden [1-2]. Mit SHP1 und vor allem DEP1 wurden neue therapeutische Zielmoleküle der HFDinduzierten Insulinresistenz identifiziert. Ihre Wirkung als Antagonisten in der Insulin-Signaltransduktion kennzeichnet sie als attraktive Zielstrukturen bei der Therapie der Insulinresistenz und des Diabetes mellitus Typ 2.

[1] Krüger J, Trappiel M, Dagnell M, Stawowy P, Meyborg H, Böhm C, Bhanot S,

Ostman A, Kintscher U, Kappert K. Targeting density-enhanced phosphatase-1 (DEP-1) with antisense oligonucleotides improves the metabolic phenotype in high-fat diet-fed mice. *Cell Commun Signal*. 2013 Jul 26;11:49.

[2] Krüger J, Brachs S, Trappiel M, Kintscher U, Meyborg H, Wellnhofer E, Thöne-Reineke C, Stawowy P, Östman A, Birkenfeld AL, Böhmer FD, Kappert K. Enhanced insulin signaling in density-enhanced phosphatase-1 (DEP-1) knockout mice. *Mol Metab*. 2015 Feb 12;4(4):325-36.

VERFASSTER:

Dr. rer. nat. Janine Krüger

Institut für Laboratoriumsmedizin,
Klinische Chemie und Pathobiochemie
Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Dissertation

Regulation des Transkriptionsfaktors C/EBP β während monozytärer Differenzierung

Dr. rer. nat. Thomas Panterodt, Institut für Klinische Chemie

(Direktor: Prof. Dr. med. Korbinian Brand), Medizinische Hochschule Hannover

Monozyten übernehmen im Immunsystem als Vermittler zwischen angeborener und erworbener Immunität eine entscheidende Steuerungsfunktion. Die Differenzierung dieser Zellen wird u.a. vom Transkriptionsfaktor C/EBP β (CCAAT/enhancer binding protein β) reguliert, wobei es während dieses Prozesses zu einem sehr starken Proteinanstieg der größeren, transaktivierungsaktiven C/EBP β -Isoformen LAP* und LAP (liver-enriched activating protein) - aber nicht der inhibitorischen kleinen Isoform LIP (liver-enriched inhibiting protein) - und zur Verschiebung der LAP/LIP-Ratio kommt. Die vorgelegte Promotionsarbeit untersucht verschiedene Mechanismen, die an der Steuerung dieser Effekte beteiligt sind. Der Fokus dieser Arbeit lag dabei auf der Analyse von (post-)translationalen Mechanismen, da in initialen Experimenten gezeigt werden konnte, dass sich die C/EBP β -Proteinmenge im Laufe der Differenzierung tatsächlich signifikant erhöht, die C/EBP β -mRNA unter diesen Bedingungen aber nur leicht ansteigt. Dies deutet auf eine von der Transkription

größtenteils unabhängige Regulation der intrazellulären Konzentrationen dieses Transkriptionsfaktors hin. Diese Ergebnisse konnten dabei in mehreren (prä-)monozytären Zellmodellen (THP-1, MM6) und mit verschiedenen differenzierungsinduzierenden Reagenzien (PMA, VitD3) bestätigt werden.

Um die beteiligten Regulationsmechanismen zu untersuchen, wurden zunächst die entscheidenden Signalwege untersucht. Dabei gelang es mithilfe von Inhibitor- und siRNA-Ansätzen zu zeigen, dass der mTOR-S6K-Signalweg unter differenzierenden Bedingungen keinen Einfluss auf die LAP*/LAP-Menge hat. Stattdessen weisen die Daten auf eine Regulation durch den MEK-RSK-Signalweg hin, der eine alternative Steuerung der Proteinexpression vermittelt. So traten in Anwesenheit von PMA erhöhte Mengen an totalem sowie phosphoryliertem (und damit aktiviertem) ERK1/2- bzw. RSK-Protein auf. Zielmoleküle dieses Signalweges sind an der Translation entscheidend beteiligte Faktoren, z.B. das ribosomale Protein S6 (rpS6) und der eukaryotische

Translationsinitiations-Faktor eIF4B. Weitere Experimente ergaben, dass insbesondere eIF4B unter differenzierenden Bedingungen verstärkt exprimiert und aktiviert wird, was mit einer Zunahme der C/EBP β -Proteinexpression korreliert. Die RSK-vermittelte Induktion und Phosphorylierung von eIF4B ist in diesem Zusammenhang vermutlich für eine gesteigerte Aktivität der RNA-Helikase eIF4A verantwortlich, die an der für die Translation nötigen Entwindung der GC-reichen C/EBP β -mRNA beteiligt sein dürfte. Eine aus dieser Modulation des Translationsapparates resultierende Zunahme der C/EBP β -Translation dürfte also zur starken Zunahme des C/EBP β -Proteins beitragen.

Im folgenden Projektabschnitt wurde überprüft, ob die o.g. beschriebenen Effekte durch eine negative Modulation der Proteindegradation zusätzlich unterstützt werden und eine potentielle Erhöhung der C/EBP β -Proteinstabilität ebenfalls zur LAP*/LAP-Akkumulation beiträgt. Bei diesen Analysen wurde eine massive Stabilisierung des C/EBP β -Proteins unter differenzierenden Bedingungen nachgewiesen. Dabei wurde sowohl eine Beteiligung des Proteasoms (insbesondere der chymotrypsinartigen proteolytischen Aktivität) als auch von Calpainen beim Abbau von C/EBP β beobachtet. Da beide proteolytische Aktivitäten nach Einleitung der Differenzierung immer weiter abnehmen, kann man hier von einer allgemeinen Reduktion der proteasomalen und der Calpain-abhängigen

Protein-Degradation ausgehen. Diese Ergebnisse wurden auch durch die Akkumulation von ubiquitinierten Proteinen während des Differenzierungsprozesses bestätigt. Im Gegensatz zur Translation wird dieser Effekt allerdings nicht durch die RSK gesteuert, da eine Inhibition der RSK keinen Einfluss auf die Inhibition der Proteolyse hatte.

Insgesamt zeigen die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen, dass die deutlich erhöhte C/EBP β -Proteinexpression während der monozytären Differenzierung auf einer Kombination aus erhöhter Translation und verringerter Proteolyse beruht. Dieser Mechanismus, der von einer Erhöhung der mRNA-Menge weitgehend unabhängig zu sein scheint, könnten dabei ein prototypisches Beispiel für die koordinierte Regulation der Expression differenzierungsassoziierter Gene in monozytären Zellen repräsentieren. Die vorliegende Arbeit leistet somit einen Beitrag zum Verständnis der (post-)translationalen Regulation des Transkriptionsfaktors C/EBP β während der monozytären Differenzierung.

RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN

- Huber R, Pietsch D, Panterodt T, and Brand K. (2012). Regulation of C/EBP β and resulting functions in cells of the monocytic lineage. *Cell Signal*. 24: 1287-1296.
- Huber R*, Panterodt T*, Welz B*, Christmann M, Friesenhagen J, Westphal A, Pietsch D, and Brand K. (2015). The expression of large CCAAT/enhancer-binding protein β isoforms during

monocytic differentiation is mediated by RSK/eIF4B-dependent signalling and increased protein stability. In Revision.

* equal contribution

RESULTIERENDE ABSTRACTS

- Pietsch D, Huber R, Panterodt T, and Brand K. (2012). Characterization of the LMTP signaling principle in the myelomonocytic cell type using C/EBP β as a model. 9. Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Leipzig. Clin Chem Lab Med. 50(9): A226.
- Panterodt T. (2014). C/EBP β -LAP*/LAP expression during monocytic differentiation is regulated by (post)translational mechanisms. H.-J. Staudinger Symposium 2014 – Forschung in Pathobiochemie, Klinischer Chemie und Laboratoriumsmedizin. Klin Chem Mitt. Abstract-Band 2014: 32-33.

VERFASSTER

Dr. rer. nat. Thomas Panterodt
 Institut für Klinische Chemie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Straße 1
 30625 Hannover
 Tel.: + 49 / 511 / 532 3930
 E-Mail:Panterodt.Thomas@mh-hannover.de

„WASPaLM - IFCC TF YS Joint Session, CANCUN 2015“

18th November 2015, 8.00AM-11.00AM

Young Specialists in Lab Medicine of the Future – Preparing Together

WASPaLM in conjunction with Mexican Federation of Clinical Pathology and the Federation of Pathology of Mexico organised the XXVIII World Congress WASPaLM-2015 from 18 to 21 November 2015 in Cancun. Cancun is a beautiful city located on the Caribbean Sea in south eastern Mexico near the center of the Mayan Civilisation.

This joint session of WASPaLM and IFCC was conducted on 18 November 2015 as a clinical pathology course (CPC9). The goal of the session was to bring young scientists from both sides of the Atlantic together on the same platform for discussion, networking and exchange of ideas in the rapidly changing world of healthcare; both in terms of technology and economic pressures. Medical tests impact patient health by influencing clinical management and decisions. Thus, in addition to their role in diagnosis, clinical laboratories are now increasingly becoming involved in assisting physicians make therapeutic decisions. Laboratories therefore may need to develop different implementation strategies for their hospitals, general practitioners or other clinician clients to increase awareness, thus facilitating adherence of recommendations through acceptance and adoption designs.



Dr. Pradeep Kumar Dabla, Chair IFCC-TFYS

The session was opened with welcome addresses by Dr Lai Meng Looi, President of WASPaLM, and Dr Maurizio Ferrari, President of IFCC, coordinated by Dr Rosa Sierra-Amor, EB-IFCC. These were followed by a short introduction to the IFCC-Task Force on Young Scientists (TFYS) by Dr Pradeep Kumar Dabla, Chair IFCC-TFYS. The first talk of the session was given by Dr Michael Oelrich, Director for Europe, WASPaLM, titled „Future of Laboratory Medicine - Challenges & Opportunities“. He discussed the major current forces driving clinical laboratory organization and the opportunities of personalized diagnostics. He concluded that despite all challenges we should be optimistic because the new technologies and advances in Molecular Diagnostics provide an environment in which Laboratory Medicine has

a chance to grow as an academic profession. The next talk was given by Dr Roberto Ruiz-Cordero, a young WASPaLM scientist doing a fellowship at Anderson Cancer Center, USA. The title of his talk was "Healthcare & Medical Laboratory - State of Major Transformations" where he summarized the financing, work environment and key delivery issues and how to tackle them. The third talk was given by Dr Pradeep Kumar Dabla, Chair IFCC-TFYS, entitled "Interface Linking Laboratory Medicine & Clinical Medicine - Two sides of same coin". He emphasized that the role of the laboratory in patient management should be improved by adding value to laboratory tests through the use of appropriate test requests and utilisation that meet changing testing needs. He explained that the laboratory-clinical interface is of fundamental importance to ensure that the patient is given high quality care. Lastly Dr José Francisco Muñoz-Valle, Professor at the Universidad de Guadalajara, discussed "Education & Training Programmes Opportunities – Preparing Lab work force" in which he gave

a clear view of the requirements and different educational programmes available in different parts of Mexico for young laboratory scientists.

The meeting ended with a vote of thanks from Dr Rosa Sierra-Amor and the commitment by Senior Leaders of both societies to again conduct such joint educational and networking activities in the near future.

The TFYS would like to thank all Senior Members of WASPaLM, IFCC and the participants for their attendance and support. The session was successful in contributing to the understanding of the current trends in Laboratory Medicine and in allowing young scientists to be aware of future challenges and opportunities.

FOR INFORMATION & QUERIES:

Dr. Pradeep Kumar Dabla

Chair IFCC-TFYS

pradeep_dabla@yahoo.com



Persons in the center, from left to right: Dr. Michael Oellerich (Former President WASPaLM), Dr Rosa Sierra-Amor (EB-IFCC), Dr Maurizio Ferrari (President IFCC), Dr Lai-Meng Looi (President WASPaLM), Dr. Tjin-Shing Jap (Organizing Committee ASCPaLM 2016), Dr Pradeep Kumar Dabla (Chair IFCC-TFYS)

Mitteldeutsche Laborkonferenz 2016 in Dresden vom 26. bis 28. Mai 2016 in Dresden

Die Mitteldeutsche Laborkonferenz hat sich aus regionalen Laborleitertagungen der Bundesländer Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen entwickelt. Während die Laborleitertagungen vorwiegend ein Forum für erfahrene Kollegen darstellten, wendet sich die Mitteldeutsche Laborkonferenz als labormedizinisches Weiterbildungsforum gleichermaßen an Nachwuchswissenschaftler, Ärzte in Weiterbildung und erfahrene Kollegen in der Labormedizin. Als Teilnehmer der Veranstaltung werden Laborärzte, Klinische Chemiker und MTA aus klinischen sowie ambulanten Laboratorien und Instituten ebenso wie medizinisches Personal aus den Kliniken erwartet.

Die 3. Veranstaltung dieser Reihe findet **vom 26. bis 28.05.2016 im Dorint Hotel Dresden** unter dem Motto **„Labormedizin und Klinische Chemie – ein interdisziplinärer Partner in Klinik und Forschung“** statt.

Eröffnet wird die 3. Mitteldeutsche Laborkonferenz am Abend des 26.05.2016 im barocken Festsaal des Marcolini-Palais im Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt. An den Eröffnungsvortrag von Professor Suzanne Eaton, Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, unter dem Titel „A central role for lipoproteins in

regulating Hedgehog signaling“ schließt sich die Besichtigung des Neptun-Brunnens, der nicht nur der bedeutendste barocke Brunnen Dresdens ist, sondern auch zu den großartigsten barocken Brunnenschöpfungen Europas zählt, an. Im Anschluss erklingt das Streichsextett Nr. 1 B-Dur op 16 von Johannes Brahms. Nach der Rückfahrt zum Hotel erwartet die Industrieausstellung die Gäste zum Get-Together.

Das wissenschaftliche Programm am 27.05.2016, dem Hauptveranstaltungstag, umfasst die Themenkomplexe:

- Bidirektionale Wechselwirkung zwischen Entzündung und Metabolismus
- Individualisierte Molekulardiagnostik – fachübergreifende Ansätze
- Hämatologie – Technische Entwicklungen und ihre Umsetzung in der Praxis
- Labormedizin – ein interdisziplinärer Partner in der Hämostaseologie

Im interdisziplinären Dialog zwischen Klinik und Labor werden sich die Beiträge von der Umsetzung neuer diagnostischer Entwicklungen in die Praxis über die sich aus neuen Therapeutika ergebenden Konsequenzen für die Laboranalytik bis zur patientenorientierten Diagnostik in der Krankenversorgung

erstrecken. Die Inhalte der vier Themenblöcke werden in Form von Haupt- und Kurzvorträgen sowie als Round-Table-Diskussion angeboten. Dazwischen bietet sich die Gelegenheit für den Besuch der Industrieausstellung sowie für individuelle Diskussionen.

Der Samstag, 28.05.2016, steht im Zeichen des 45-jährigen Bestehens des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden. Im Mittelpunkt der Veranstaltung stehen 45 Jahre Entwicklung von Diagnostik und Therapie des Metabolisch-Vaskulären Syndroms. Beendet wird die Veranstaltung mit Berichten über aktuelle Forschungsthemen des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.

Aktuelle Programmdetails unter:

www.mitteldeutsche-laborkonferenz.de

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG DER MITTELDEUTSCHEN LABORKONFERENZEN:

Prof. Dr. Dr. Thomas Demant, Dresden;
Prof. Dr. Berend Isermann, Magdeburg;
PD Dr. Michael Kiehntopf, Jena;
Prof. Dr. Gabriele Siegert, Dresden;
Prof. Dr. Joachim Thiery Leipzig

LOKALES WISSENSCHAFTLICHES KOMITEE:

Prof. Dr. Gabriele Siegert,
Prof. Dr. Triantafyllos Chavakis,
Prof. Dr. Dr. Thomas Demant

VERFASSEN:

Prof. Dr. Gabriele Siegert
Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

3 MITTELDEUTSCHE LABORKONFERENZ

MODERNE ANALYTIK IN DER PATIENTENVERSORGUNG

26.–28.05.2016
DORINT HOTEL DRESDEN

LABORMEDIZIN UND KLINISCHE CHEMIE
– EIN INTERDISZIPLINÄRER PARTNER IN KLINIK UND FORSCHUNG

- Bidirektionale Wechselwirkung zwischen Entzündung und Metabolismus
- Individualisierte Molekulardiagnostik – fachübergreifende Ansätze
- Hämatologie und Cytologie – Technische Entwicklungen und ihre Umsetzung in der Praxis
- Labormedizin – ein interdisziplinärer Partner in der Hämostaseologie – Die Veranstalter des Dresdner Gerinnen-Dinners im Dialog zu wichtigen hämostaseologischen Fragen



www.mitteldeutsche-laborkonferenz.de

4. Kongress der EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) und UEMS (European Union of Medical Specialists) vom 21. bis 24. September 2016 in Warschau

Vom 21.09. bis 24.09.2016 findet in Warschau der 4. gemeinsamen Kongress der EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) und der UEMS (Union Européenne des Médecins Spécialistes/European Union of Medical Specialists). Der Kongress hat das Motto „Laboratory Medicine at the Clinical Interface“. An diesem Motto orientiert sich das medizinisch breit gefächerte Programm, in dem Kliniker und Diagnostiker zu aktuellen medizinischen Themen zu Wort kommen. Durch die enge Kooperation zwischen Klinik und Labormedizin unterscheidet sich der Kongress von anderen Veranstaltungen mit rein labordiagnostischem Schwerpunkt.

Neben 6 Plenarvorträgen zu Themen wie personalisierte Diagnostik und Therapie in der Onkologie, Schnittstelle zwischen Klinik und Labor, Entzündung in der Pathogenese der Atherosklerose sowie Bedeutung des Mikrobioms in der Entstehung chronischer Erkrankungen wird es 15 Parallelsymposien zu Schwerpunkten geben, die sich von der Pädiatrie über die Neurologie, Kardiologie, Nephrologie, Transplantationsmedizin, Allergologie, Infektiologie, Endokrinologie bis zur POCT-Diagnostik spannen. Es werden Referenten und Teilnehmer aus mehr als 20 Nationen erwartet.

Den Eröffnungsvortrag wird Prof. Dennis Lo mit dem Titel „Plasma DNA: Driver of a revolution in molecular diagnostics for the clinic“ halten. Pro- und Kontra Debatten betreffen die Themen Vitamin D und neue orale Antikoagulanzen (NOAK).

Eine Industrieausstellung und Workshops der Industrie ergänzen das Programm.

Besonderer Wert wird auf Beiträge des Nachwuchses gelegt. Für junge Kolleginnen und Kollegen gelten reduzierte Kongressgebühren, für die besten Poster werden Preise vergeben und hervorragende Abstracts erhalten die Möglichkeit zu einer mündlichen Präsentation. Die EFLM vergibt Reisestipendien für Nachwuchswissenschaftler.

Lokaler Gastgeber ist die Polnische Gesellschaft für Labordiagnostik (PTdL). Der September gehört zu den besten Reisezeiten für den Austragungsort Warschau. Warschau hat als Hauptstadt Polens einiges zu bieten. Die Stadt mit 1,7 Millionen Einwohnern ist ein Zentrum des osteuropäischen Wirtschaftsbooms und das alte Königsschloss, der davor gelegene Schlossplatz mit seinen mittelalterlichen Bauten sowie die Heiligkreuzkirche, in der das Herz des Komponisten und polnischen Nationalhelden Frédéric Chopin

aufbewahrt wird, gehören zum Unesco-Weltkulturerbe.

Weitere Informationen zum Kongress, zur Abstrakteinreichung und Registrierung finden sich auf der Internetseite

<http://www.eflm-uems.warsaw2016.eu/>.

VERFASSER:

Prof. Dr. Eberhard Wieland

Klinikum Stuttgart Katharinenhospital

Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Kriegsbergstraße 60,

70174 Stuttgart

E-Mail: e.wieland@klinikum-stuttgart.de

4th Joint EFLM-UEMS Congress

EFLM
EUROPEAN FEDERATION
OF CLINICAL CHEMISTRY
AND LABORATORY MEDICINE

PTDL

UEMS
European Union of Medical Specialists
Section of Laboratory Medicine/Medical Biopathology

„Laboratory medicine at the clinical interface“
www.eflm-uems.warsaw2016.eu

WARSAW
September 21-24th 2016
Venue: Double Tree by Hilton, Warsaw

Important dates:
Early bird registration: June 30th 2016
On-line registration deadline: August 30th 2016
Abstract submission deadline: May 15th 2016

Under the auspices of:

IFCC
International Federation
of Clinical Chemistry
and Laboratory Medicine

Under the auspices of:

COLLEGIUM MEDICUM

3. Münchner POCT-Symposium, 13. bis 15. März 2017, Klinikum rechts der Isar der TU München

Das Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie wird zusammen mit der Arbeitsgruppe POCT innerhalb der DGKL vom **13. bis 15. März 2017** das 3. Münchner POCT-Symposium unter dem Motto „**Klinisch relevante analytische Techniken, Konzepte und Zukunftsperspektiven der patientennahen Labordiagnostik**“ veranstalten.

Damit wird das bereits 2012 und 2014 erfolgreich veranstaltete Symposium fortgesetzt. Es soll weiterhin ein wissenschaftliches Forum zur Diskussion und zum interdisziplinären Austausch zwischen der medizinischen Labordiagnostik und den technisch-analytischen Fächern darstellen. Neu ins Programm wird dazu auch eine Postersession aufgenommen, die in Form einer **ePoster**-Ausstellung geplant ist.

Eine begleitende Industrieausstellung rundet die Veranstaltung ab. Schirmherren des Symposiums werden die DGKL, RfB, INSTAND e.V. und der VDGH sein.

Zur Tagung im Hörsaaltrakt des Klinikums rechts der Isar der TU München werden ca. 350 wissenschaftliche Teilnehmer erwartet.

Die Entwicklung und Verbreitung der POCT-Diagnostik verläuft derzeit mit hohen Wachstumsraten weltweit extrem dynamisch. Viel

Potential haben dabei auch innovative POCT-Systeme zum schnellen Nachweis von bakteriellen und viralen Erregern. Dies wird für die Behandlung von akut erkrankten Patienten in Zukunft wichtig werden. Daher soll dieses Symposium die klinisch-diagnostischen, technologisch-analytischen und organisatorischen Aspekte der patientennahen Labordiagnostik ausgiebig darstellen. Auch der Stellenwert innerhalb des Faches Laboratoriumsmedizin soll gebührend diskutiert werden.

Schwerpunktthemen des Symposiums sind:

- Patientenorientierte POCT-Konzepte und Problemlösungen;
- POCT in der Intensiv- und interventionellen Medizin;
- analytische Neuerungen und innovative Anwendungen;
- POCT für mikrobiologische und virologische Testungen;
- POCT-Anwendungen in der Dritten Welt;
- POCT-Prozesssicherheit und POCT-Management;
- State-of-the-Art von POCT aus Sicht der IVD-Industrie.

Im Vergleich zu den beiden ersten Veranstaltungen wird der Trend zur Internationalisierung weiter verstärkt. Es sind eine Reihe von Beiträgen aus Österreich, Italien, Norwegen, Niederlande, Großbritannien, Spanien und den USA geplant, die Kongresssprachen werden also Deutsch und Englisch sein.

Die Organisatoren laden Sie herzlich zu diesem Symposium nach München ein. Wir freuen uns auf gemeinsame interessante Vorträge und ePoster und auf produktive Diskussionen und Eindrücke.

Programminhalte und Registrierung finden Sie unter der Homepage:

www.poct-symposium.de.

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG:

Prof. Dr. med. Peter B. Lippa
Institut für Klinische Chemie
und Pathobiochemie
Klinikum rechts der Isar der TU München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
E-Mail: p.lippa@tum.de



The poster is for the 2. Münchner Point-of-Care Testing Symposium. It features a dark blue header with the logos of the Klinikum rechts der Isar and the Technische Universität München (TUM). The title '2. MÜNCHNER POINT-OF-CARE TESTING SYMPOSIUM' is prominently displayed in white. Below the title, the organizing institutions are listed in green and white text. A light blue box contains the dates '15.–17. September 2014'. A green bar at the bottom of the header section contains the website 'www.poct-symposium.de'. The lower half of the poster has a pink background with a large, stylized red graphic that resembles a flame or a leaf.

Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

TUM

2. MÜNCHNER POINT-OF-CARE TESTING 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

www.poct-symposium.de

15. Jahrestagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL
(Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.)

1. - 3. Juni 2016

Tutzing/Starnberger See

Auditorium
Evangelische Akademie Tutzing

Schloßstraße 2 + 4
82327 Tutzing



Tagungsbüro:

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

Chancen und Risiken der Globalisierung

Mittwoch 1. Juni 2016

19:00 Informelles Get-together im Schloss

Donnerstag 2. Juni 2016

Sitzung I – AG Genomics

Vorsitz: Dr. Hanns-Georg Klein, MVZ Martinsried

09:00 Von der Arbeitsgruppe Chipdiagnostik zur Sektion Molekulare Diagnostik – Ein Rückblick
Prof. Dr. Harald Funke, Universitätsklinikum Jena
Dr. Hanns-Georg Klein, MVZ Martinsried

09:30 Perspectives of Molecular Diagnostics in 2030 – An Outlook
Dr. Mark T. Ross, Illumina Cambridge Ltd.

10:00 Ethische und datenschutzrechtliche Aspekte von Genomanalysen
Prof. Dr. Reiner Anselm, LMU München

10:30 Gesundheitsökonomische Aspekte von Genomanalysen
Dr. Larissa Schwarzkopf, Helmholtz Zentrum München

11:00 Pause

11:30 Geführter Firmenrundgang
Moderation: Dr. Hanns-Georg Klein, MVZ Martinsried

12:30 Mittagessen

13:30 Implications of the 100,000 Genomes Project in Health Care
Prof. Dr. Tim Hubbard, King's College London

14:00 Bedeutung von Genomanalyse im klinischen Alltag
Prof. Dr. Markus Nöthen, Universität Bonn

14:30 Genomanalysen in der Diagnostik: von der Variante zum Befund
PD Dr. Arne Pfeufer, Helmholtz Zentrum München

15:00 Pause

Sitzung II – AG Proteomics/Metabolomics

Vorsitz: Prof. Dr. Uta Ceglarek, Universitätsklinikum Leipzig
Prof. Dr. Peter Findeisen, Universitätsklinikum Mannheim

15:30 Fast and precise quantitative proteomic analysis of clinical specimens using PCT-SWATH
Dr. Tiannan Guo, ETH Zürich

16:00 Requirements and guidelines for the introduction of quantitative Clinical Chemistry Proteomics (qCCP) into the diagnostic routine
Prof. Dr. Christa Cobbaert, Medical Center University Leiden

16:30 Präanalytik von Metabolomuntersuchungen in humanen Körperflüssigkeiten
Dr. Therese Koal, Biocrates Innsbruck

17:00 Impact of environmental challenges on the human metabolome
Prof. Jerzy Adamski, Helmholtz Zentrum München

17:30 Pause/Zeit zur freien Verfügung

18:30 **Schifffahrt mit Dinner und Keynote Lecture** (begrenzte Teilnehmerzahl, nur mit Voranmeldung, Rückkehr ca. 22 Uhr)
Genomdiagnostik im Zeichen der Globalisierung
Prof. Dr. Erwin Boettinger, Berliner Institut für Gesundheitsforschung (BIG)

Freitag 3. Juni 2016

Sitzung III – AG Bioinformatik

Vorsitz: Prof. Dr. Georg Hoffmann

09:00 Erstellung und Einsatzgebiete von biomedizinischen Datenbanken
Dr. Andreas Rueppel, Helmholtz Zentrum München

09:30 Interpretation von Variantendaten mithilfe von Datenbanken und Vorhersage-Werkzeugen
Niroshan Nadarajah, Münchner Leukämie Labor

10:00 VarWatch - Technische und datenschutzrechtliche Problemlösungen bei der Einrichtung eines digitalen Registers für „in-limbo-Varianten“
Dr. Marc Höppner, Universitätsklinikum Kiel

10:30 Pause

Sitzung IV – AG Biobanken

Vorsitz: PD Dr. Dr. Michael Kiehntopf, Universitätsklinikum Jena

11:00 Internationale Bemühungen zur Qualitätssicherung im Biobanking - DIN ISO/TC 276 WG/2 Biobanks and Bioresource
Dr. Jörg Geiger, Universitätsklinikum Würzburg

11:30 Internal and external QC in Integrated BioBank of Luxembourg (IBBL)
Prof. Dr. Fay Betsou, IBBL Luxembourg

12:00 Einfluss unterschiedlicher Biobank-assoziiierter Faktoren auf die Stabilität klinisch relevanter Biomarker in einem Langzeit-Lagerungsversuch
Dr. Ronny Baber, Universitätsklinikum Leipzig

12:30 Verabschiedung
Prof. Dr. Daniel Teupser, LMU München

13:00 **Sektionstreffen**
(nur für Sektionsmitglieder, Ende ca. 15:00)

Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
06.04.-10.04.2016 Leipzig	10th International Congress on Autoimmunity
22.04.2016 Berlin	6. Workshop der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik der DGKL
04.05.-07.05.2016 Berlin	DDG - Diabetes Kongress 2016
10.05.-13.05.2016 München	Analytica
19.05.-21.05.2016 Berlin	DGP - 100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie
25.05.-27.05.2016 La Baule (Frankreich)	EMSOS 2016 - 29th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society
26.05.-28.05.2016 Dresden	3. Mitteldeutsche Laborkonferenz
26.05.-28.05.2016 München	DACH-Tagung der DGE, ÖGES und SGED - European Congress of Endocrinology 2016
01.06.-03.06.2016 Starnberger See	15. Jahrestagung des Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL
01.06.-03.06.2016 Bremen	XII. Symposium - Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie
08.06.-10.06.2016 Berlin	Hauptstadtkongress - Medizin und Gesundheit 2016
22.06.-24.06.2016 Paris (Frankreich)	JIB 2016 - Journées Internationales de Biologie

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

Ausschreibung für den Ivar-Trautschold-Nachwuchs-Förderpreis für Klinische Chemie und Pathobiochemie 2016

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

IVAR-TRAUTSCHOLD-NACHWUCHS-FÖRDERPREIS

aus.

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

Die Arbeiten sind zusammen mit einer Kurzdarstellung des beruflichen Werdeganges bis zum **15. März 2016** an die Geschäftsstelle der DGKL einzureichen:

Geschäftsstelle der DGKL

Kennwort: TRAUTSCHOLD2016

z.Hd. Vanessa Dietrich
Friesdorfer Str. 153
53175 Bonn

oder als PDF per Mail unter geschaeftsstelle@dgkl.de.

Der Preis wird anlässlich des **Staudinger Symposiums** vom 05. bis 07. Juni 2016 in Kloster Banz verliehen.



AUSSCHREIBUNG FELIX-HOPPE-SEYLER-PREIS 2016

Auf dem Deutschen Kongress der Laboratoriumsmedizin vom 28.09. bis 30.09.2016 im Congress Center Rosengarten Mannheim wird der

Felix-Hoppe-Seyler-Preis

vom Präsidenten der DGKL verliehen.

Der Preis wird für besondere Leistungen und Verdienste auf dem Gebiet der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin von der DGKL gestiftet.

Er wird an Einzelpersonen, Gruppen von Einzelpersonen oder Arbeitsgruppen verliehen, die sich in besonderer Weise Verdienste um die Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin erworben haben.

Als preiswürdige Verdienste gelten herausragende Forschungsergebnisse, die Erarbeitung und Umsetzung richtungsweisender Konzeptionen oder ein besonderer Einsatz für die Aus-, Weiter- und Fortbildung.

Eine Teilung des Preises ist nicht möglich.

Der Preis ist mit 10.000,00 € dotiert.

Nationale Ausschreibung

Bitte richten Sie Ihre(n) ausführliche(n) Bewerbung / Vorschlag bis zum 15.07.2016 an das Präsidium der DGKL unter folgender Anschrift:

Geschäftsstelle der DGKL

KENNWORT: HOPPE-SEYLER2016

z.Hd. Vanessa Dietrich
Friesdorfer Str. 153
53175 Bonn

Für weitere Fragen steht Ihnen die Geschäftsstelle Bonn unter 0228/926895-13 gerne zur Verfügung.

DGKL Geschäftsstelle

NEUE MITGLIEDER:

Die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin begrüßt das folgende neue Mitglied:

DR. CHRISTOF WINTER

Klinikum rechts der Isar, München

VERSTORBENE MITGLIEDER:

DR. DR. JAKOB SPERLING

Höhne 79, 42275 Wuppertal

PROF. DR. HEINRICH WAGENER

Spitzwegstraße 10, 86356 Neusäß

DR. HANS-DIETER ZUCHHOLD

Daisbacherweg 8, 65326 Aarbergen



Kommen Sie ins „Wir“: Denn wir sind das Marienhospital.

Das Marienhospital Stuttgart ist eine Einrichtung der Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH und akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen und beschäftigt rund 2.000 Mitarbeiter. Als Krankenhaus der Zentralversorgung verfügt es über 761 Betten mit 18 Fachabteilungen und 17 interdisziplinären Zentren. Ein medizinisches Versorgungszentrum ist angeschlossen. Besonderheiten sind zwei Palliativstationen, eine regionale Stroke Unit und eine Intermediate-Care-Station. Das Marienhospital ist zugleich Sitz der Geschäftsführung der Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH mit den weiteren Einrichtungen "Vinzenz Therme" und "Vinzenz Klinik" in Bad Dittzenbach sowie der „Luise von Marillac-Klinik“ in Bad Überkingen.

ARZT FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN/ARZT FÜR MIKROBIOLOGIE ODER ASSISTENZARZT (m/w).

Der Beschäftigungsumfang beträgt 40 Stunden wöchentlich.

Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Priv.-Doz. Dr. M. Orth (Ärztlicher Direktor, Tel. 0711 6489-2760, E-Mail: matthias.orth@vinzenz.de) gerne zur Verfügung.

Ihre schriftliche Bewerbung richten Sie bitte an:

Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH
Marienhospital Stuttgart Personalabteilung/1630
Böheimstraße 37 · 70199 Stuttgart
Oder bevorzugt per E-Mail: personalabteilung@vinzenz.de

www.marienhospital-stuttgart.de



**Medizinische Hochschule
Hannover**

Die Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Chemie, OE 8110, sucht zum 01.06.2016 eine/n

ARZT/ÄRZTIN ODER WISSENSCHAFTLICHE/N MITARBEITER/IN

Die Aufgaben beinhalten die Mitarbeit in der diagnostischen Krankenversorgung, Forschung und Lehre. Die Möglichkeit der Weiterbildung zum/zur Arzt/Fachärztin für Laboratoriumsmedizin oder zum/zur Klinischen Chemiker/in bzw. zur Habilitation ist gegeben. Übergeordnetes Ziel unserer Forschungstätigkeit ist ein besseres Verständnis von Mechanismen der Signalübertragung bei entzündlichen Prozessen.

Gesucht wird ein/e Mitarbeiter/in mit abgeschlossenem Hochschulstudium der Medizin, Biochemie, Chemie oder Biologie. Sie verfügen bereits über ausgeprägte Kenntnisse auf dem Gebiet der Molekularbiologie. Erfahrungen in der Beantragung von Drittmitteln sind von Vorteil.

Die Stelle ist befristet bis zum 31.05.2019. Es handelt sich um eine nicht teilzeitgeeignete Vollzeitstelle mit fester Arbeitszeit. Die Teilnahme am Bereitschaftsdienst ist erforderlich. Die Eingruppierung erfolgt je nach persönlicher Qualifikation und Voraussetzungen nach TV-L bzw. TV-Ä. Die MHH setzt sich für die Förderung von Frauen im Berufsleben ein. Bewerbungen von Frauen sind deshalb besonders erwünscht. Schwerbehinderte Bewerber/innen werden bei gleicher Qualifikation bevorzugt berücksichtigt.

Für fachliche Fragen wenden Sie sich bitte an Prof. Dr. K. Brand, OE 8110, Telefon: 0511 532-6614.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte bis zum **08.04.2016** per E-Mail an brand.korbinian@mh-hannover.de oder per Post an:

Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. med. Korbinian Brand
Institut für Klinische Chemie, OE 8110
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover



www.mh-hannover.de