

Klinische Chemie

# MITTEILUNGEN

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



# Weltweit Ihr Partner in Medizin und Wissenschaft

Blutentnahme & Diagnostische Produkte



Laborautomation & Geräte



Laborartikel & Life Sciences



Medicalprodukte & Transfusion



[www.sarstedt.com](http://www.sarstedt.com) · [info@sarstedt.com](mailto:info@sarstedt.com)

 **SARSTEDT**

SARSTEDT AG & Co. · Postfach 12 20 · D-51582 Nümbrecht  
Telefon (+49) 0 22 93 305-0 · Telefax (+49) 0 22 93 305-2470 · ☎ Service 0800 (Deutschland)

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

### PRÄSIDIUM

Präsident	Univ.-Prof. Dr. med. 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. rer. nat. Uta Ceglarek, Leipzig
Weiteres Präsidiumsmitglied	PD Dr. med. Matthias Orth, Stuttgart

### GESCHÄFTSSTELLE

Dr. rer. nat. Thomas Bonk  
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. rer. nat. Rolf Kruse Dr. med. Wolf-Jochen Geilenkeuser Dr. rer. nat. 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

Hochschullehrerkonferenz in Kloster Banz: Bachelorstudiengänge  
Fördermöglichkeiten durch die SPMD 123  
Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann

DFG-DGKL Nachwuchsakademie: 33 Projektskizzen in der ersten  
Bewerbungsrunde eingereicht 125  
Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann

Dr. Thomas Bonk übernimmt das Amt des Stiftungsvorstandes  
und Geschäftsführers der DGKL 126  
Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann

## AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

Neue DGKL-Sektion „Junges Labor“ wird auf dem DKLM gegründet 127

Labormedizin verbindet!  
Der Deutsche Kongress der Laboratoriumsmedizin (DKLM) für Kurzentschlossene 130

## AUS DEM REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Dr. rer. nat. Rolf Kruse - Das RfB verabschiedet seinen langjährigen  
Leiter in den Ruhestand 133  
Prof. Dr. Heinrich Patscheke

RfB-Workshop beim DKLM: Ringversuche aus einem anderen Blickwinkel betrachten 135

RfB-Programmheft ist erschienen: Ringversuche für 2017 ab sofort bestellbar 136

## AUS DER GESELLSCHAFT

Sektionsbericht  
6. Workshop der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik 2016  
„Diagnostik und Therapiekontrolle des Diabetes Mellitus“ 138  
Prof. Dr. Jürgen Kratzsch

Forschungsbericht  
Entwicklung eines Verfahrens zur Untersuchung des Lipidstoffwechsels mit  
stabil Isotopen-markiertem Palmitat in sehr kleinen Gewebeproben von Mäusen 142  
Dr. Miriam Hoene, Prof. Dr. Rainer Lehmann

Dissertation	
Molekulare Mechanismen der TNF-Toleranz in monozytaren Zellen	153
Dr. Rolf Bikker	
Dissertation	
Pseudoxanthoma elasticum: potential involvement of ABC transporter ABCC6 in human cellular cholesterol and lipoprotein metabolism	156
Dr. Patricia Kuzaj	
<b>AUS DEM MITGLIEDERKREIS</b>	
AM-VSG und Laboratoriumsmedizin	158
PD Dr. Matthias Orth	
<b>VERANSTALTUNGEN</b>	
Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern 2016	161
Dr. Klaus-Günter Heinze	
XII. Symposium Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie in Bremen vom 01. bis 03. Juni 2016	169
Prof. Dr. Nicolas von Ahsen	
3. Münchner Point-of-Care Testing Symposium, München, 13. bis 15. März 2017	173
Mini-Symposium der Arbeitsgruppe Klinische Toxikologie der DGKL am 26. und 27. Oktober 2016 in Kloster Banz	174
Personalized Medicine Convention 2016, 30. Nov./01.Dez. 2016, Kölnmesse	176
Veranstaltungskalender	177
<b>PREISE</b>	
Hervorragende Arbeit an der Schnittstelle von Diagnostik, Therapie und Grundlagenforschung	178

## PERSONALIA

Neue Mitglieder, verstorbene Mitglieder	180
Stellenanzeigen	181

## 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 LAYOUT & ANZEIGENVERWALTUNG	Silke Wiesemann Silke Wiesemann, 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

## Hochschullehrerkonferenz in Kloster Banz: Bachelorstudiengänge und Fördermöglichkeiten durch die SPMD

Im Vorfeld des diesjährigen Staudinger Symposiums Anfang Juni trafen sich 18 Vertreter der Hochschulen im Kloster Banz zur Hochschullehrerkonferenz. Zunächst berichteten Prof. Dr. Michael Vogeser und Prof. Dr. Berend Isermann zu dem Thema Zertifizierung von Studiengängen. Die DGKL wurde von verschiedenen Hoch- und Fachschulen angesprochen, ob die Fachgesellschaft Bachelorstudiengänge für die weiterführende Ausbildung von MTAs oder Masterstudiengänge für das weiterführende Studium von Bachelorstudenten unterstützen würde. Die Bachelorstudiengänge sollen MTAs eine weiterführende Ausbildung, wie in anderen europäischen Ländern bereits etabliert, ermöglichen. Die Masterstudiengänge sollen Studenten mit einem naturwissenschaftlichen Bachelorabschluss für das Fach „Klinische Chemie“ ausbilden.

Das Präsidium hat diese Anliegen diskutiert und beschlossen, eine Ausbildungsrichtlinie und Zertifizierung entsprechender Bachelor- und Masterstudiengänge anzubieten. Dieses Vorhaben wurde positiv im Rahmen der Hochschullehrerkonferenz diskutiert. Prof. Vogeser wird mit Unterstützung einer Arbeitsgruppe die Ausbildungsrichtlinien und Zertifizierungen von Bachelorstudiengängen vorbereiten, und die erste Sitzung



der Arbeitsgruppe „Zertifizierung von Bachelorstudiengängen“ wird bereits im Oktober stattfinden. Eine entsprechende Arbeitsgruppe für die Masterstudiengängen konnte noch nicht gegründet werden. Interessenten werden aufgefordert, sich bei der Geschäftsstelle in Bonn zu melden.

Prof. Dr. Uta Ceglarek stellte einen Entwurf für die Entwicklung eines postgraduierten Studienganges „Klinische Chemie“ vor. Vorbereitende Gespräche zeigten, dass es ein breites Interesse für einen berufsbegleitenden, postgraduierten Studiengang „Klinische Chemie“ gibt. Das vorgestellte Konzept wurde mehrheitlich begrüßt und wichtige Punkte, die bei der Umsetzung zu beachten sind, wurden diskutiert. Prof. Ceglarek wird in Zusammenarbeit mit Prof. Isermann und Dr. Kathrin Borucki (Magdeburg) dieses Projekt weiter verfolgen. Interessierte können das

Vorhaben gern durch aktive Mitarbeit unterstützen.

Der Stand der DGKL-DFG-Nachwuchsakademie war ein weiterer Punkt der Hochschul-lehrerkonferenz, über den an anderer Stelle in dieser Ausgabe der KCM berichtet wird (s. Seite 125).

Prof. Isermann stellte dann die neuen und verschiedenen Fördermöglichkeiten durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik (SPMD) vor. Diese sind auf der DGKL-Webpage ([www.dgkl.de](http://www.dgkl.de)) einsehbar. Die Neustrukturierung der Fördermöglichkeiten sieht nun eine Förderung von Wissenschaftlern verschiedener Karrierestufen vor, beginnend mit Medizin-Doktoranden bis hin zu Nachwuchsgruppen und – wie bisher – Stiftungsprofessuren.

Ein weiterer Punkt war die Entwicklung im Gebiet des „Liquid profiling“. Hier wurde die Idee eines Portals für Spezialanalytik vorgestellt, das über die RfB-Webpage ([www.rfb.bio](http://www.rfb.bio)) zur Verfügung gestellt wird. Über dieses Portal wird es möglich sein, Material für seltene Analysen innerhalb der universitären Labore auszutauschen. Dieses Portal wird nicht auf „Liquid profiling“ im Sinne eines Nachweises von zell-freier DNA im Blut beschränkt sein und perspektivisch auch nicht-universitären Einrichtungen zur Verfügung stehen. Wir werden im weiteren Verlauf über die Etablierung des Portals für Spezialanalytik und dessen Entwicklung informieren.

Abschließend wurde über die Entwicklung an den Standorten und den Lehrstühlen berichtet. Hierbei wurde erneut beschlossen, dass zur besseren Erfassung der bei der DFG-eingereichten und von der DFG geförderten Anträge alle Lehrstühle diese Zahlen für die vergangenen drei Jahre an die Geschäftsstelle in Bonn mitteilen (z.Hd. Frau Wiesemann). An dieser Stelle noch mal der Aufruf, dieser Aufforderung bitte, sofern noch nicht erfolgt, unbedingt nachzukommen. Die Erfassung dieser Zahlen ist äußerst wichtig. Auf der Grundlage dieser Auswertung kann die wissenschaftliche Leistung innerhalb des Faches korrekt erfasst und nach außen kommuniziert werden.

VERFASSER:

---

Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann  
DGKL Präsident

## DFG-DGKL Nachwuchsakademie:

### 33 Projektskizzen in der ersten Bewerbungsrunde eingereicht

Nachdem die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) die erste Nachwuchsakademie in der Laboratoriumsmedizin unter dem Titel „Systemdiagnostik entzündlicher Prozesse“ bewilligt hat und die Ausschreibung erfolgt ist, sind nun auch die weiteren Planungen weitestgehend abgeschlossen: Neben den Einladungen, die an die Referenten aus dem In- und Ausland ausgesprochen wurden und der Festlegung des Veranstaltungsortes für die Nachwuchsakademie wurden in den vergangenen Wochen die Bewerbungen der Nachwuchswissenschaftler nach DFG-Kriterien eingruppiert.

Insgesamt 33 Projektskizzen wurden von Nachwuchswissenschaftlern aus ganz Deutschland bis zum 17. Juli 2016 bei der DGKL Geschäftsstelle eingereicht. Diese erfreulich hohe Anzahl an Anträgen wurde in den folgenden Wochen vom Wissenschaftlichen Beirat der DFG Nachwuchsakademie bewertet. Nach individueller Begutachtung der Anträge wurde eine „Querschnittsnote“ der Anträge erstellt und die Anträge wurden entsprechend „gerankt“. Die Nachwuchswissenschaftler, deren Anträge positiv bewertet wurden, sind nun aufgefordert, bis zum 30. September 2016 eine erweiterte Projektskizze einzureichen. Diese Projektskizze bildet dann die Grundlage für die individuelle Beratung der Nachwuchswissenschaftler im Rahmen der Nachwuchsakademie.

Die Nachwuchsakademie wird vom 6. bis 11. Januar 2017 in Rauischholzhausen bei Marburg stattfinden. Ausgewiesene Wissenschaftler werden zusammen mit dem Wissenschaftlichen Beirat der DGKL Vorträge zum Thema „Systemdiagnostik entzündlicher Prozesse“ präsentieren. Die Nachwuchswissenschaftler werden ihrerseits ihre Projektskizzen vorstellen und anschließend im Plenum diskutieren. Zudem werden die Nachwuchswissenschaftler in verschiedenen Workshops ihre Anträge bearbeiten und verbessern. In einem „hands-on Workshop“ können die Nachwuchswissenschaftler zudem die Modellierung von Daten mit Petri-Netzen erlernen. Damit soll die Grundlage für weiterführende Kooperationen im Bereich der Systemdiagnostik und eine erfolgreiche DFG-Antragsstellung geschaffen werden.

Während der gesamten Akademie-Woche werden auch Vertreter der DFG anwesend sein, um die Durchführung der Akademie zu begleiten und den wissenschaftlichen Nachwuchs kennen zu lernen.

---

#### VERFASSER:

Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann  
DGKL Präsident

### Dr. Thomas Bonk übernimmt das Amt des Stiftungsvorstandes und Geschäftsführers der DGKL

Zum 1. September 2016 hat Dr. Thomas Bonk das Amt des Vorstandes der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik sowie das Amt des Geschäftsführers der DGKL in der Geschäftsstelle in Bonn übernommen. Das Präsidium und der Stiftungsrat hatten in einem mehrstufigen Bewerbungsverfahren Dr. Thomas Bonk ausgewählt.

Dr. Bonk hat in Duisburg Chemie und in Witten/Herdecke Biochemie studiert und seine Promotion in Erlangen im Jahre 2000 abgeschlossen. Er konnte im Nachgang in verschiedenen Bereichen umfassend Erfahrungen im Bereich der biochemischen Analytik sammeln. Darüber hinaus sind Dr. Bonk Aufbau von Analyselaboren bzw. spezielle Analyseverfahren sowie Abläufe im Qualitätsmanagement bestens vertraut. Im Anschluss an die Promotion arbeitete Dr. Bonk zunächst bei der MWG Biotech AG in Ebersberg im Bereich der SNP-Analyse. Später übernahm er den Aufbau und die Leitung eines Labors für massenspektrometrische Analysen bei der mtm Laboratories AG in Heidelberg.

Über mehrere Jahre arbeitete er danach zunächst im Qualitätsmanagement, später als Manager in der wissenschaftlichen Abteilung bei Philip Morris Laboratories in Köln und später in Neuchatel in der Schweiz. Dr. Bonk hat vier Patente angemeldet und verschiedene



Arbeiten in peer-reviewed Zeitschriften publiziert. Er wohnt mit seiner Familie in Köln. Das Präsidium und der Stiftungsrat freuen sich, mit Dr. Thomas Bonk einen ausgezeichneten Wissenschaftler und erfahrenden Manager mit langjähriger Führungserfahrung als neuen Stiftungsvorstand und Geschäftsführer begrüßen zu können, der mit Sicherheit weitere Akzente bei der Fortentwicklung der Stiftung und des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB) sowie in der Verbandsarbeit der wissenschaftlichen Fachgesellschaft, der DGKL, setzen wird.

Der Stiftungsrat, das DGKL Präsidium sowie die Mitarbeiter der DGKL Geschäftsstellen in Bonn und Berlin, der Stiftung und des RfB wünschen Dr. Bonk einen guten Start.

VERFASSER:

---

Univ.-Prof Dr. Berend Isermann  
DGKL Präsident

## Neue DGKL-Sektion „Junges Labor“ wird auf dem DKLM gegründet

Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses gehört zu den wesentlichen Kernaufgaben der Fachgesellschaft. Nachwuchsförderpreise, Doktoranden-Stipendien, Staudinger Symposium, DFG-Nachwuchsakademie – dies alles sind Initiativen, mit denen die DGKL versucht, den Nachwuchs zu unterstützen und ihn langfristig an das Fach zu binden.

In der Vergangenheit wurde immer häufiger der Wunsch geäußert, dem Nachwuchs auch ein eigenes Forum bzw. Portal zu geben. Diesem Wunsch stand das Präsidium sehr offen und positiv gegenüber: Nun haben sich vier engagierte junge Wissenschaftler aus dem Fach Labormedizin zusammengeschlossen und beim Präsidium erfolgreich den Antrag auf Gründung einer Sektion „Junges Labor“ innerhalb der DGKL eingereicht.

Im Rahmen des Deutschen Kongresses der Laboratoriumsmedizin laden nun Dr. Ramona Dolscheid-Pommerich (Bonn), Dr. Maik Brunne (Heidelberg), Dr. Ronald Biemann (Magdeburg) und Dr. Andreas Bietenbeck (München) für Donnerstag, 29. September 2016, von 13.30 bis 14.15 Uhr zum offiziellen Kick-off der Sektion „Junges Labor“ ein.

Ziel dieser Sektion ist es, ein Forum innerhalb der DGKL einzurichten, um eine Vernetzung von angehenden Labormedizinern und Klinischen Chemikern aufzubauen. Denn

obwohl die beruflichen Perspektiven in der Laboratoriumsmedizin vielversprechend und weitreichend sind, gibt es in dem vergleichsweise kleinen Fach Labormedizin in Relation zu den großen klinischen Fächern weniger Kollegen, die den Weg der Weiterbildung zum Labormediziner wählen. Folglich fehlt es häufig an Austauschmöglichkeiten zwischen den Kollegen in der Weiterbildung (Laboratoriumsmedizin/ Klinischer Chemiker). Die Möglichkeiten eines informativen und kreativen Austausches, der gerade in den frühen Karrierestadien bedeutend ist, ist daher häufig erschwert.

Aus diesem Grund soll der fachliche, wissenschaftliche, aber auch insbesondere der persönliche Austausch durch die Sektion „Junges Labor“ für Weiterbildungsassistenten und junge Labormediziner / Klinische Chemiker ermöglicht und gefördert werden. Die Vernetzung der jungen Kolleginnen und Kollegen soll außerdem den Austausch hinsichtlich thematischer Schwerpunkte wie Karriereplanung in der Wissenschaft und generelle Berufsperspektiven des Fachgebiets ermöglichen. Die vielfältigen Fördermöglichkeiten seitens der DGKL sollen transparent durch die Sektion vermittelt werden.

Konkret soll/sollen aufgebaut werden:

- Regelmäßige persönliche Treffen zu fachlichen und wissenschaftlichen

Themen sowie Treffen bei aktuellem Bedarf

- (Online-) Kommunikationsplattform
- Nachwuchsarbeit/-werbung/ Teilnahme an Nachwuchskongressen
- Forschungsvernetzung
- Austausch/ Kooperationen
- Karrierewege

Wer Interesse an der **Sektion „Junges Labor“** hat, ist zu der **Kick-off-Veranstaltung am Donnerstag, den 29. September 2016 von 13.30 bis 14.15 Uhr in den Besprechungsraum 3.9 im Congress Center Rosengarten** herzlich eingeladen.

**GET IN TOUCH**

**SEKTION JUNGES LABOR**

**KICK-OFF**

**Donnerstag 29.09.2016**  
13:30 - 14:15 Uhr

**Besprechungsraum 3.9**  
Congress Center Rosengarten - Mannheim

**Neue Sektion**

## JUNGES LABOR

- Labormedizin verbindet
- Labormedizin ist ein bedeutendes Querschnittsfach
- Labormedizin vereint klinische Labordiagnostik, Wissenschaft und Lehre
- Labormedizin bietet hervorragende berufliche Perspektiven

Und trotzdem...

...gibt es im Vergleich zu den klinischen Fächern nur wenige Kolleginnen und Kollegen, die den Weg der Labormedizin wählen.

## PROGRAMM

13:30	Begrüßung und Kurzvorstellung Dr. med. Ramona Dolscheid-Pommerich Dr. med. Andreas Bietenbeck
13:40	Vorstellungsrunde der Teilnehmer
13:50	Sektionsziele
14:00	Erfahrungsaustausch Ideen Wünsche Anmerkungen
14:10	Schlusswort

LIEBE ANGENEHENDE LABORMEDIZINER,  
LIEBE JUNGFACHÄRZTE,  
LIEBE ANGENEHENDE KLINISCHE CHEMIKER,  
LIEBE JUNGE WISSENSCHAFTLER,

wenn Ihr auch wie wir den persönlichen Austausch sucht, Euch gemeinsam mit uns untereinander vernetzen möchtet, um Euch fachlich, wissenschaftlich und vor allem persönlich auszutauschen, dann kommt zu unserer Kick-off Veranstaltung auf dem Deutschen Kongress der Laboratoriumsmedizin oder kontaktiert uns.

**Kontakt: [jungeslabor@dgkl.de](mailto:jungeslabor@dgkl.de)**

**WIR FREUEN UNS AUF EUCH!**

**Dr. med. Ramona  
Dolscheid-Pommerich**  
UK Bonn

**Dr. med.  
Maik Brune**  
UK Heidelberg

**Dr. troph.  
Ronald Biemann**  
UK Magdeburg

**Dr. med.  
Andreas Bietenbeck**  
TUK r. d. Isar München

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

## Labormedizin verbindet!

### Der Deutsche Kongress der Laboratoriumsmedizin (DKLM) für Kurzentgeschlossene

**Termin:**

28. bis 30. September 2016

**Ort:**

Congress Center Rosengarten Mannheim

Kongresspräsident: Prof. Dr. Berend Isermann (Magdeburg)

**Kongressmotto:**

Labormedizin verbindet!

**Veranstalter:**

DGKL & DVTA

**Last-Minute-Teilnehmer:**

Unter [www.laboratoriumsmedizin2016.de](http://www.laboratoriumsmedizin2016.de) kann man sich noch zum Kongress anmelden. Bereits auf der Startseite springt dem Betrachter der Button „Registrieren Sie sich hier!“ ins Auge. Auf der Homepage findet man auch alle anderen wichtigen Hinweise rund um den Kongress, vom wissenschaftlichen Programm bis hin zur Hotelübersicht oder dem Spezial-Angebot der Deutschen Bahn. Für ganz Kurzentgeschlossene gibt es natürlich auch noch die Möglichkeit, Karten am Kongress-Counter direkt zu erwerben. Diese sind allerdings 10 Euro teurer, als bei der Online-Registrierung.



**Eröffnungsveranstaltung:**

Mit einem besonders außergewöhnlichen Festvortrag wird der DKLM am Mittwoch 28. September 2016, 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 Raumfahrtforschung 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. Preisträger ist Professor Dr. Dr. Wolfgang Vogt aus München. Die Laudatio wird DGKL-Präsident Professor Isermann halten.

**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 sowie die Wahl des Vizepräsidenten auf der Tagesordnung. Weiterhin steht eine Satzungsänderung auf der Agenda: Die Mitglieder werden darüber entscheiden, ob das Wort „Vereinte“ aus dem Namen der DGKL herausgenommen wird. 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. Einige Restkarten für den Gesellschaftsabend gibt es noch am Kongress-Counter.



## Dr. rer. nat. Rolf Kruse – Das RfB verabschiedet seinen langjährigen Leiter in den Ruhestand

Wer in den vergangenen Jahrzehnten eine Frage an das Referenzinstitut für Bioanalytik richtete, landete vielleicht direkt bei ihm, bestimmt aber indirekt, denn Dr. Rolf Kruse war wie kein anderer an den Aktivitäten des RfB maßgebend beteiligt. Als Mitarbeiter des RfB seit 35 Jahren und seit 20 Jahren als dessen Leiter trug er zentrale Verantwortung für den Ringversuchsbetrieb. Bei mehr als 6.000 Ringversuchsteilnehmern, darunter viele ausländische, war das eine Herausforderung in organisatorischer, viel mehr aber noch in fachlicher Hinsicht. Wer als Kunde des RfB eine Frage hatte, konnte auf seine umfassende Expertise bauen. Als Dr. Kruse 1981 in das RfB eintrat, damals noch die Ringversuchsorganisation der DGKC (Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie e.V.), war er als Chemiker noch kaum in die fachlichen Anforderungen der Laboratoriumsmedizin und die Konzepte zur Qualitätssicherung in der Krankenversorgung eingedacht. Die erste RiliBÄK (Richtlinie der Bundesärztekammer für die Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen) aus dem Jahre 1971 war erst wenige Jahre alt. Seither hat die Qualitätssicherung im medizinischen Labor eine rasante Entwicklung in fachlich-wissenschaftlicher Ausprägung und im Umfang genommen, die Dr. Kruse an



führender Stelle mitgestaltet hat. Im Wissenschaftlichen Beirat des RfB war er mit der geballten Erfahrung seiner täglichen Arbeit im Ringversuchsbetrieb unverzichtbar, um die Balance zwischen Wünschbarem und Machbarem zu finden. Dabei war er immer gegenüber dem Neuen aufgeschlossen, was die enorme Ausweitung des Ringversuchsprogrammes in den vergangenen Jahrzehnten unterstreicht.

Dr. Kruse hat sich nie in den Vordergrund gedrängt, aber jeder der mit ihm zusammengearbeitet hat, wusste seine umfassenden Kenntnisse und sein Urteil zu schätzen. Seine Autorität bei den Mitarbeitern war daher vor allem auf seine Kompetenz gebaut. So wie die Ringversuchsorganisation konstituiert ist, bis 2010 getragen von der DGKL als Verein, ab 2011 als Teil einer Stiftung, wechselten oft die ehrenamtlichen Entscheider an

der Spitze der Organisation. Dr. Kruse hat mit allen loyal zusammengearbeitet, was für ihn gewiss nicht immer einfach war. Als Schatzmeister der DGKC, dann DGKL und als Mitglied des Stiftungsrates war ich sein unmittelbarer Ansprechpartner zwischen 1997 bis 2011, danach in 2012 und nochmal seit Oktober 2015 bis August 2016 als Stiftungsvorstand. Während dieser langen Zeit, die von einem stetigen Wachsen der Ringversuchsorganisation gekennzeichnet war, war unsere Zusammenarbeit durchweg konstruktiv und es gab keine einzige Missstimmung.

In seine Ära fallen wichtige Wegmarken auf dem Weg zur modernen Ringversuchsorganisation, wie wir das RfB heute kennen. Von den Anfängen als Mieter in erst einer, dann mehreren Etagen in einem Wohnhaus im Bonner Jagdweg, dann in einem Neubau in Bonn-Lengsdorf, wurde im Jahre 2011 das heutige Gebäude in Bad Godesberg bezogen.

Der Umfang des Ringversuchsprogramms und die Zahl der Mitarbeiter wuchsen dabei mit. Insbesondere die umfassende Ausweitung des Ringversuchsprogramms auf alle anderen Fachgebiete der medizinischen Labordiagnostik wurden von Dr. Kruse mitgestaltet und maßgebend voran gebracht.

Wenn eine so lange erfolgreiche Tätigkeit zu Ende geht, erwächst für die Nachfolgenden eine nicht geringe Herausforderung, die hinterlassene Lücke zu schließen. Darauf hat sich das RfB frühzeitig eingestellt und mit

Frau Dr. rer. nat. Anja Kessler eine überaus kompetente Nachfolgerin gewonnen, die als stellvertretende Leiterin des RfB in die Fußstapfen von Dr. Kruse treten wird. Sie ist seit vielen Jahren dem RfB als Mitarbeiterin und später Leiterin des Kalibrierlabors I in Bonn eng verbunden. Dr. Wolf-Jochen Geilenkeuser wird die Leitung des RfB von Dr. Kruse übernehmen.

Dr. Kruse wird zum 01. November 2016 in den wohlverdienten Ruhestand treten. Das RfB, die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik und die DGKL haben ihm viel zu verdanken. Er hat einen bedeutenden Teil der Entwicklung des RfB mitverantwortet und einen hervorragenden Anteil an seinem Erfolg. Dafür gebühren ihm Dank und Anerkennung.

VERFASSER:

---

Prof. Dr. Heinrich Patscheke

Geschäftsführer DGKL

Vorstand der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik bis 31.08.2016

## RfB-Workshop beim DKLM: Ringversuche aus einem anderen Blickwinkel betrachten



Externe Qualitätssicherung ist für medizinische Laboratorien schon seit längerem verpflichtend und sicherlich weitgehend in die Routineabläufe integriert. Dennoch lohnt es sich, auch einmal hinter die Kulissen eines Ringversuchsveranstalters zu schauen und die Ringversuche aus einem anderen Blickwinkel zu betrachten.

Im Rahmen des diesjährigen Deutschen Kongresses der Laboratoriumsmedizin (DKLM) richten sich Dr. Wolf-Jochen Geilenkeuser (Chair), Dr. Anja Kessler, Johannes Leidheiser und Dr. Christina Ritter-Sket in dem Workshop „RfB-Ringversuche – Durchführung, Auswertung und Hintergründe“ an MTAs und alle an der externen Qualitätskontrolle Interessierten.

Die Präsentationen spannen einen Bogen über das Thema „Externe Qualitätssicherung in der Anwendung“ mit den Beiträgen:

- Referenzinstitut für Bioanalytik – das RfB stellt sich vor
- Von der Bestellung bis zur Auswertung – die Möglichkeiten effektiv nutzen



- Allgemeine und spezielle Auswertungskonzepte
- Referenzmethodenwert-Konzept – was steckt dahinter?

Ziel des Workshops ist es, offene Fragen zu beantworten und die Teilnehmer zur Diskussion einzuladen, um auch in Zukunft die externe Qualitätssicherung zu verbessern.

**Das RfB lädt alle Interessierten zu der Veranstaltung für Freitag, den 30.09.2017, 13:30 – 15:30 Uhr in den Saal „Maurice Ravel“ ein.**

### KONTAKT:

Dr. Wolf-Jochen Geilenkeuser  
Referenzinstitut für Bioanalytik, Bonn

## RfB-Programmheft ist erschienen: Ringversuche für 2017 ab sofort bestellbar

Eine Kernaufgabe des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB) ist es, die Entwicklungen in der Laboratoriumsmedizin durch entsprechende Angebote zur Qualitätskontrolle adäquat zu unterstützen. In das Programmheft 2017 sind daher zahlreiche Messgrößen neu aufgenommen worden.

Das Spektrum der von der Bundesärztekammer benannten Ringversuchsorganisation umfasst sowohl die RiliBÄK-pflichtigen Analyte als auch mehr als 150 weitere Messgrößen.

Im Bereich der Virus-Serologie gibt es neue Ringversuche für den Nachweis von

- Epstein-Barr-Virus (EBVimm),
- Herpes Viren (HerpVimm),
- Masern Mumps (MaMuImm).

Das Screening auf resistente Erreger gewinnt ebenfalls zunehmend an Bedeutung. Das RfB bietet daher ab 2017 entsprechende Ringversuche für folgende Erreger an:

- B-Streptokokken (B-Strscre),
- multiresistente gramnegative Erreger (MRGNscre),
- Vancomycin-resistente Enterokokken (VREscre).



### Ringversuche 2017

Referenzinstitut für Bioanalytik  
Aktiviert nach DIN EN ISO/IEC 17043



Frieddorfer Straße 153, 53175 Bonn  
Telefon 0228 928895-0 - Telefax 0228 928895-29  
Internet: www.rfb.bio - E-Mail: info@bqgk-rfb.de

Zahlreiche Laboratorien haben verschiedene Methoden zum Nachweis unterrepräsentierter mutierter Allele in der Zirkulation von Tumorpatienten entwickelt und setzen diese zum Teil bereits in der klinischen Routinediagnostik ein. Nach der erfolgreichen Durchführung eines Pilotringversuchs wird das RfB zusammen mit dem European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) ab 2017 zweimal jährlich den Ringversuch circulating Tumor-DNA (ctDNA) anbieten.

Neben den inhaltlichen Erweiterungen hat das RfB auch sein Web-System kundenfreundlicher gestaltet. Online-Nutzer können ihre Auswertungen noch übersichtlicher einsehen. Und „Erinnerungsmails“ können verhindern, dass der Einsendeschluss von Ringversuchen verpasst wird.

Die Bestellungen von Teilnehmern, die den Abonnement-Service nutzen, sind bereits auf 2017 übertragen worden. Alle weiteren Teilnehmer sind herzlich eingeladen, ab sofort die Ringversuche für 2017 zu bestellen.

VERFASSER:

---

Dr. Anja Kessler

Referenzinstitut für Bioanalytik Bonn

## Sektionsbericht

### 6. Workshop der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik 2016

#### „DIAGNOSTIK UND THERAPIEKONTROLLE DES DIABETES MELLITUS“

Am 22.4.2016 fand im Versammlungsraum der DGKL-Geschäftsstelle in Berlin der 6. Workshop der Sektion Endokrinologische Laboratoriumsdiagnostik statt, an dem etwa 60 Sektionsmitglieder und Gäste teilnahmen. Die Veranstaltung widmete sich dem Themenkomplex „Diagnostik, Therapiekontrolle und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus (DM)“.

Nach der Begrüßung der Teilnehmer durch Jürgen Kratzsch aus Leipzig erörterte Henri Wallaschofski aus Erfurt das Thema **Diagnosekriterien, Therapieziele, Bestimmung der Insulinresistenz für die Praxis**. Im Zentrum seines Vortrages standen klinisch relevante analytischspezifische Limitationen und Einflussfaktoren auf Biomarker des DM, die durchaus zu einer Fehlinterpretation der Messwerte führen können. So werden im Disease Management Programm für Diabetes zwar die regelmäßige Bestimmung des HbA1c gefordert, jedoch eine Blutbildanalytik zur Detektion einer Anämie vollkommen außer Acht gelassen.

Im zweiten Vortrag diskutierte Peter Lupp vom Klinikum rechts der Isar aus München **analytische Herausforderungen**



**der Blutzuckermessung im Rahmen der Point-of-care Analytik und der Blutzuckerselbstkontrolle durch Patienten.** Dabei ging er besonders auf Einflussgrößen, Störfaktoren und Interferenzen ein, wie z.B. ein hoher Hämatokrit oder körpereigene Metabolite und Medikamente, die zu veränderten Glukosemesswerten führen können. Ein weiterer Schwerpunkt in seinem Vortrag waren Probleme in der Durchführung von Ringversuchen für Glukose innerhalb der POCT-Diagnostik, wie z.B. schlechte Übereinstimmung mit der Referenzmethode bzw. Matrixeffekte in den Kontrollproben.

Darauf gab es einen Beitrag von Michael Steiner aus Rostock, der zu bedenken gab, dass mit der Einführung der **prä-analytisch optimierten Blutentnahmesysteme** (Glucomedics) eine dramatische

Zunahme hyperglykämischer Befunde auftritt, die von den einsendenden Ärzten häufig bezweifelt werden. Dadurch entstehen im klinischen Alltag mühsame Debatten und auch der Verweis auf das HbA1c ist wenig hilfreich, da das Laborbudget der Einsender zusätzlich belastet wird und es viele Befunde gibt, die bei Nüchtern- oder Gelegentheitshyperglykämie HbA1c-Konzentrationen zeigen, die nicht im geringsten an einen DM denken lassen. Deshalb sind viele Kollegen im niedergelassenen Labor zögerlich geworden, die Umstellung auf die neuen Systeme vorzubereiten. Erste Veröffentlichungen im Schrifttum bestätigen die Situation ebenfalls und Befürchtungen gehen um, dass es zu einem sprunghaften Anstieg von falsch positiven Hyperglykämie-Befunden und folglich der Diagnose eines DM kommen könnte. Deshalb muss eine Neudefinition des cut-points für DM bei Verwendung dieser Röhrchen diskutiert werden.

Wichtige neue Erkenntnisse zu **Qualität, Problemen und Fallstricken der Messung von HbA1c** wurde im dritten Vortrag durch Guido Freckmann aus Ulm dargelegt. Er verwies darauf, dass der HbA1c-Wert in der Diabetologie als Langzeitmarker für die Blutzuckereinstellung gilt, sowie als Risikomarker für Folgeerkrankungen und auch zur Diagnosestellung verwendet wird. So kann laut der Praxisleitlinie der DDG bei einem HbA1c  $\geq 6,5\%$  die Diagnose DM gestellt werden und bei einem HbA1c  $< 5,7\%$  kann DM

ausgeschlossen werden. Aus dieser großen Bedeutung lassen sich hohe Ansprüche an die Genauigkeit der Messung ableiten. Um die Qualität und Vergleichbarkeit der HbA1c-Ergebnisse zu verbessern, wurde die NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) Standardisierung eingeführt. In den vergangenen Jahren wurde von der IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) eine Referenzmethode zur Rückführung auf ein HbA1c-Referenzmaterial etabliert. Während nach NGSP die Ergebnisse in % angegeben werden, ist die IFCC-Einheit mmol/mol. Trotz der Standardisierung der Messmethoden zeigten z.B. Lenters-Westra und Slingerland (Clin Chem 2014), dass von 7 zertifizierten HbA1c-POCT-Systemen nur 4 auch tatsächlich die Qualitätskriterien von einer maximalen Abweichung von  $\pm 6\%$  vom Zielwert erfüllten.

Die externe Qualitätskontrolle nach Rili-BÄK hat eine zulässige Abweichung vom Zielwert beträgt  $\pm 18\%$  für den HbA1c. Andere Länder wie die USA, Norwegen oder die Schweiz lassen lediglich Abweichungen von  $\pm 6\%$  zu. Dadurch konnte beispielweise in Norwegen die Qualität der verfügbaren HbA1c-Messsysteme deutlich verbessert werden. Hinzu kommt, dass es für Ringversuchsproben keine einheitliche Matrix gibt, eine Lösung wäre die einheitliche Verwendung frischer Vollblutproben. Um auch in Deutschland eine effizientere Überprüfung

der Qualität der HbA1c-Messung zu erreichen, schlug Guido Freckmann vor, dass eine schrittweise Verschärfung der Qualitätskriterien von 18% auf z.B. 6% angestrebt, sowie die Verwendung von Vollblut als Probenmaterial umgesetzt werden sollte.

Der Themenkomplex wurde durch den Vortrag zu **alternativen Biomarkern der Diabeteseinstellung** von Erwin Schleicher aus Tübingen abgeschlossen. Nicht-klassische Glykämie marker sind insbesondere glykierte Serumproteine, die einerseits als glykiertes Albumin über z.B. Immunoassays spezifisch gemessen werden können oder mit Hilfe eines Reduktionstests als „Fruktosamin“ colorimetrisch bestimmt werden können. Bei spezifischer Messung haben die glykierten Serumproteine/Albumin einige Vorteile gegenüber dem HbA1c:

1. Der Referenzbereich ist enger und sie reagieren schneller aufgrund der kürzeren Halbwertszeit des Albumins.
2. Sie sind dem HbA1c bei diabetischen Dialysepatienten deutlich überlegen.
3. Sie sind unabhängig von der Erythrozytenlebenszeit, die durch z.B. Anämie u.a. beeinflusst wird.
4. Sie werden nicht von Hämoglobinanomalien beeinflusst

Ein von der Glykierung von Blutproteinen unabhängiger Parameter ist das 1,5-Anhydro-D-glucitol. Dieser Serumparameter ist

ein Marker für postprandiale Erhöhung des Blutzuckers, kann aber nicht stark schwankende Blutzuckerkonzentrationen detektieren. Einerseits haben die alternativen Marker der Diabeteseinstellung gegenüber dem HbA1c unter bestimmten Bedingungen deutliche Vorteile, andererseits gibt es nur sehr wenige, größere Studien, die ihre prospektive Aussagekraft belegen.

Der zweite Vortragsblock beschäftigte sich vorwiegend mit Biomarkern der Therapiekontrolle des DM. So trug Johannes Liermann aus Mainz Daten zur Rolle des **Proinsulins als Marker der beta-Zell-Funktion** vor. Daher sind erhöhte Werte an intaktem Proinsulin ein relevanter Biomarker der „late-stage“ beta-Zell Dysfunktion im Zusammenhang mit Insulinresistenz. Außerdem sind erhöhte Proinsulinwerte nach 120 Minuten im oGTT prädiktiv für die spätere Entwicklung des Typ 2 (T2) DM.

Im nächsten Vortrag beschrieb Peter Achenbach aus München die **klinische Relevanz der Antikörperdiagnostik bei Typ1 (T1) DM und LADA**. So stellen die spezifischen Antikörper gegen beta-Zell Antigene wie Insulin, Proinsulin, GAD65, IA-2, Zink-Transporter oder Tetraspannin 7 wichtige Marker für die Diabetes Klassifikation, die Prädiktion der Insulintherapie und des T1 DM-Risikos sowie für den Einschluss in Präventionsstudien, als Studienendpunkt oder als diagnostisches Kriterium dar. Dabei nimmt die

diagnostische Relevanz dieser Marker mit der Anzahl der parallel nachgewiesenen positiven Antikörperbefunde zu. Um die Vergleichbarkeit dieses Nachweises zu verbessern gibt es derzeit, u.a. am NIH, Initiativen zur Standardisierung entsprechender Assays. Peter Achenbach wies darauf hin, dass es zur Zeit erste Studien zur Früherkennung des T1 DM bei Kleinkindern in Deutschland gibt: Beim Nachweis von mehr als 2 parallel auftretenden Inselzellantikörpern gilt dieses Frühstadium als nachgewiesen und zieht ein Aufklärungsprogramm, ein T1 DM Follow-up mit enger Betreuung und eine möglicherweise frühe Insulin-Therapie nach sich.

In einem weiteren Vortrag befasste sich Ute Schäfer-Graf mit **Screening und Diagnostik des Gestationsdiabetes**. Nach dem im März 2012 in die deutschen Mutterschaftsrichtlinien (MuRiLi) aufgenommenes obligatorisches Blutzuckerscreening auf Gestationsdiabetes (GDM) wird jeder Schwangeren als primäres Screening ein 50g Suchtest angeboten, im nicht nüchternen Zustand mit nur einer Messung 1 Stunde nach Belastung. Erst bei einem Blutzuckerwert  $\geq 135$  mg/dl darf ein 75 g oGTT durchgeführt werden. Die Diagnosestellung erfolgt ausschließlich auf Grundlage des oGTTs, nur bei einem 50g Suchtest-Ergebnis  $> 200$ mg/dl darf die Diagnose GDM ohne Durchführung eines oGTTs gestellt werden. Das vorgeschriebene zweizeitige Screening-Verfahren birgt jedoch Probleme hinsichtlich der Testvalidität.

Es gibt keine aktuellen Daten zur Validität des 50 g Testes Schwangere mit hohem GDM-Risiko zuverlässig zu erfassen. Zudem scheint eine Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zur letzten Nahrungsmittelaufnahme und der Tageszeit zu bestehen. Subanalysen der HAPO-Studie, auf denen unsere gültigen oGTT-Grenzwerte beruhen, zeigen, dass bei 33% der Schwangeren nur aufgrund eines erhöhten Nüchternblutzuckerwertes die Diagnose GDM gestellt worden wäre. Der Nüchternblutzucker wird jedoch beim 50 g Test nicht bestimmt, folglich ist anzunehmen, dass wir eventuell mit unserem in den MuRiLi vorgeschriebenen Vorgehen 33% der GDM-Schwangeren nicht diagnostizieren und dementsprechend nicht behandeln. Das könnte erklären, warum die Prävalenz von GDM in Deutschland seit 2012 nicht gestiegen ist, obwohl jetzt jede Schwangere getestet wird. Angesichts internationaler Vergleichswerte erscheint die niedrige Prävalenz von 4,7% unrealistisch.

Im letzten Vortragsblock ging es schwerpunktmäßig um die Charakterisierung von Folgeerkrankungen des DM. Michael Fischer, München, stellte bisherige Erkenntnisse zum **FGF23, einen neuen Analyten im Bereich der nephrologischen Labordiagnostik** vor. FGF23, ein Peptid von 251 Aminosäuren wird von Osteozyten produziert, insbesondere in Reaktion auf eine Hyperphosphatämie. Damit ist ein FGF23-Anstieg möglicherweise ein sehr früher Indikator

renaler Diabetes-Komplikationen. Bei manifester Nephropathie sind hohe FGF23-Konzentrationen mit kardiovaskulären Komplikationen assoziiert. Es steht zu erwarten, dass die Verfügbarkeit von standardisierten FGF23-Assays künftig Aussagen zum diagnostischen Stellenwert dieses Parameters ermöglichen wird.

Im zweiten Vortrag zum Thema Folgeerkrankungen des DM berichtete Klaus Parhofer, München, über **diabetische Dyslipoproteinämien und insbesondere über aktuelle Empfehlungen zu ihrer medikamentösen Behandlung**. Der Referent betonte, dass der DM als globale Stoffwechselstörung verstanden werden muss, in der die Hyperglykämie das Leitsymptom darstellt, aber keinesfalls isoliert betrachtet werden darf. Die langfristige Prognose von Diabetikern wird entscheidend durch kardiovaskuläre Komplikationen bestimmt. Zur Therapie stehen neben den Statinen mittlerweile PCSK-9-Antikörperpräparate zur Verfügung, die heute in Einzelfällen eine wichtige Erweiterung der Therapie ermöglichen.

Abschließend sprach Michael Schaab aus Leipzig über **Adipokine in der Diagnostik und im Therapiemonitoring des DM**. Adipokine als bioaktive Faktoren des Fettgewebes kontrollieren lokal die Adipogenese und sind an der Regulation der Migration von Immunzellen beteiligt. Außerdem nehmen sie Einfluss auf den Metabolismus und

die Funktion von Fettzellen z.B. auf die Einlagerung von Triglyzeriden. Systemisch beeinflussen sie das Appetit- und Sättigungsgefühl, Blutdruck, Endothelfunktion sowie den Glukose- und Lipidstoffwechsel. Adipokine lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen: 1) proinflammatorisch, diabetogen und atherogen und 2) antiinflammatorisch und insulin-sensitivierend. Bei einer Zunahme der Fettgewebsmasse z.B. bei Adipositas kommt es zu einer Dysbalance der zwei Gruppen hin zu einem proinflammatorisch und diabetogenen Fettgewebstyp. Diese Veränderungen der Adipokinkonzentration und/oder -funktion in Folge einer Adipositaserkrankung sind wahrscheinlich an der Pathogenese des T2 DM beteiligt.

Einzelmessungen von Adipokine scheinen nach derzeitigem Stand keinen diagnostischen Mehrwert zu haben. Allerdings könnte die Messung ausgewählter Adipokine bei Adipösen zur Prädiktion des T2 DM von Bedeutung sein. So scheint die Adiponektinkonzentration zusammen mit der %-Rate der Makrophageninfiltration des viszeralen Fettgewebes der stärkste Prädiktor für die Insulinsensitivität bei Adipösen zu sein. Auch für Leptin, Vaspin, FGF21, Progranulin, Chemerin und RBP4 existieren relevante klinische Studien, die eine Assoziation zur Pathogenese des T2 DM zeigen. Zukünftige prospektive Studien unter dem Einbezug proteom- sowie metabolombasierter Ansätze könnten das diagnostische Potential von Veränderungen der

Adipokinsekretion für die Prädiktion des T2 DM verbessern.

**Die nächste Fortbildungsveranstaltung der DGKL-Sektion Endokrinologie ist für den 28. April 2017 geplant** und wird ebenfalls in der DGKL-Geschäftsstelle Berlin stattfinden. Thematisch wird die Veranstaltung der andrologischen Diagnostik gewidmet sein.

VERFASSER:

---

Prof. Dr. Jürgen Kratzsch  
Universitätsklinikum Leipzig - AÖR  
Institut für Laboratoriumsmedizin,  
Klinische Chemie, Molekulare Diagnostik  
Paul-List-Str. 13-15, 04103 Leipzig  
Tel.: +49 341 97 22241  
E-Mail: [juergen.kratzsch@medizin.uni-leipzig.de](mailto:juergen.kratzsch@medizin.uni-leipzig.de)

## Forschungsbericht

### Entwicklung eines Verfahrens zur Untersuchung des Lipidstoffwechsels mit stabil Isotopen-markiertem Palmitat in sehr kleinen Gewebeproben von Mäusen

Miriam Hoene<sup>1</sup>, Jia Li<sup>2</sup>, Shili Chen<sup>2</sup>, Guowang Xu<sup>2</sup>, Andreas Peter<sup>1</sup>, Rainer Lehmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen

<sup>2</sup> CAS Key Laboratory of Separation Science for Analytical Chemistry, Dalian Institute of Chemical Physics, Dalian, China

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

#### ZUSAMMENFASSUNG

Ziel des durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik geförderten Projektes war die Etablierung eines Verfahrens, um in Mäusen als wichtigen Modelltieren (patho)biochemische Veränderungen des Lipidstoffwechsels im Muskelgewebe umfassend untersuchen zu können. Dazu entwickelten wir zunächst eine Extraktionsmethode, die es erlaubt, in einer sehr kleinen Gewebeprobe wie dem Soleus-Muskel der Maus (Trockengewicht ca. 3 mg) sowohl lipo- als auch amphiphile Metabolitklassen zu analysieren. Die Extraktions-Methode erwies sich auch als geeignet, um humane Muskelbiopsien mit einem Gewicht von weniger als 2 mg zu untersuchen. Im nächsten Schritt wurde mittels UHPLC-MS-Lipidomics- sowie zielgerichteten Analysen für freie Fettsäuren und Acylcarnitine ein Lipidprofil des Soleus erstellt und mit dem Profil des

Gastrocnemius-Muskels sowie der Leber verglichen. Hierbei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Muskeln und Leber, aber auch Unterschiede zwischen den Muskeln, welche auf den höheren Anteil oxidativer Fasern im Soleus-Muskel zurückzuführen sein dürften. Die Sensitivität unserer Methode ermöglichte es zudem, mittels stabil Isotopen-markiertem <sup>13</sup>C<sub>16</sub>-Palmitat die Metabolisierung freier Fettsäuren in vivo zu verfolgen.

#### EINLEITUNG

Veränderungen im Lipidmetabolismus des Muskels spielen bei der Entstehung von Stoffwechselkrankheiten wie Typ 2 Diabetes eine entscheidende Rolle <sup>1</sup>. Die wirkungsvollste Präventions- und Therapieoption besteht in einer Veränderung des Lebensstils hin zu verringerter Energieaufnahme und erhöhter körperlicher Aktivität <sup>2,3</sup>. Allerdings

gibt es große interindividuelle Unterschiede im Erfolg dieser Art von Lebensstilinterventionen, welche durch genetische Faktoren oder durch hochdosierte, als Nahrung konsumierten Antioxidantien negativ beeinflusst werden könnten<sup>5</sup>. Um diese und ähnlich komplexe Fragestellungen zu untersuchen, kann nicht allein auf Zellkulturmodelle zurückgegriffen werden, sondern es müssen Experimente mit humanen Probanden oder funktionelle Untersuchungen im Tiermodell durchgeführt werden, etwa um mithilfe stabil Isotopen-markierter Tracer Veränderungen in der Aufnahme und Metabolisierung zirkulierender freier Fettsäuren (FFS) in verschiedenen Geweben wie Leber und Muskel verfolgen zu können<sup>6,7</sup>.

Mäuse, die am häufigsten verwendeten Modelltiere, bewegen sich relativ zu ihrer Körpergröße sehr schnell und haben daher einen grundsätzlich höheren Anteil schnell kontrahierender, glykolytischer Skelettmuskelfasern als der Mensch<sup>8</sup>. Unter den Maus-Skelettmuskeln ist der Soleus der oxidativste<sup>8</sup> und somit aus metabolischer Sicht der humanen Skelettmuskulatur am ähnlichsten. Allerdings hat er ein Trockengewicht von weniger als 3 mg und ist damit ebenso limitierend wie Gewebe aus humanen Muskelbiopsien. Diese haben typischerweise ein Feuchtgewicht von 50 mg<sup>9</sup>, entsprechend 15 mg Trockenmaterial das für verschiedenste Untersuchungen wie mRNA-Quantifizierung, Enzymaktivitätstests, Histologie

und Metabolitextraktionen ausreichen muss. Wenn der Lipidstoffwechsel auf Metabolitebene umfassend abgebildet werden soll, sind neben Triglyzeriden und komplexen Lipiden besonders FFS und Acylcarnitine als Zwischenprodukte der Fettsäure-Oxidation relevant. Um zugleich Lipide und amphiphile Metabolite wie Acylcarnitine zu analysieren, sind in der Regel zwei separate Extraktionen notwendig, so dass beispielsweise im Falle des Soleus-Muskels der Maus kein Material mehr für weiterführende Analysen zur Verfügung steht.

Die zwei Ziele dieser Arbeit waren erstens, eine Methode zur simultanen Extraktion von lipophilen und amphiphilen Metaboliten aus sehr kleinen Gewebeproben zu entwickeln und zweitens, unter Zuhilfenahme eines mit stabilen Isotopen markierten Tracers den Lipidstoffwechsel des Soleus-Muskels mit dem Gastrocnemius und der Leber zu vergleichen. Der Gastrocnemius ist ein Muskel mit ähnlicher biomechanischer Funktion wie der Soleus, aber zehnfach niedrigerem Anteil an oxidativen Fasern<sup>8</sup>. Die Leber spielt im Lipidstoffwechsel eine zentrale Rolle. Als Tracer-Fettsäure wurde Palmitat gewählt, die in Muskeln und Leber von Mäusen dominierende FFS-Spezies<sup>10</sup>.

#### METHODIK

Die Methyl-tert-butylether (MTBE)-Extraktion basierte auf einem zuvor für Lipidomics beschriebenen Protokoll<sup>11</sup> und wurde durch

Anpassung des Wasseranteils so eingestellt, dass mit einem Verhältnis von MTBE:Methanol:Wasser von 20:6:7 das Verhältnis polare:apolare Phase am Ende der Extraktion 1:2 betrug, ohne dass sich dabei die Lipid- ausbeute verschlechterte <sup>12</sup>. Zur Herstellung der Mischphase wurden polare und apolare Phase im Verhältnis 1:2 gemischt. Für die separate Analyse der einzelnen Phasen wurden ihre anteiligen Volumina an der Mischphase verwendet. Als universelle Vergleichsmethode diente eine einfache Proteinfällung mit Methanol:Wasser im Verhältnis 4:1 <sup>13</sup>. Alle Proben wurden vakuumgetrocknet und zur Analyse rekonstituiert. Ein Set aus internen Standards für Acylcarnitine, FFS, Tri- und Diglyzeride, Phosphatidylethanolamine, Phosphatidylcholine, Lysophosphatidylcholine, Ceramide und Sphingomyeline wurde mit Beginn der Extraktion zugegeben. Deuterierte FFS- und Acylcarnitinstandards wurden auch für die Bestimmung des linearen Bereichs der Extraktionsmethode verwendet. 20% der jeweiligen Gesamtvolumina waren ausreichend für die Analyse von Acylcarnitinen und FFS an einem Agilent 1290 UHPLC-System, das über Elektrospray-Ionisierung (ESI) an ein Agilent 6460 triple Quadrupol-Massenspektrometer (MS) gekoppelt war. Die Lipidomics-Analyse fand an einer Thermo Fisher Accela 1000 UHPLC, ESI-gekoppelt mit einem LTQ Orbitrap XL MS (Thermo Fisher Scientific), statt. Im Detail sind die analytischen Methoden hier <sup>12</sup> beschrieben.

Für die Extraktionen wurden ganze Muskeln von Mäusen oder 10 mg gefriergetrocknete Leber verwendet, welche aufgrund ihrer besseren Verfügbarkeit auch als Gewebe für die Methodenetablierung gewählt wurde. Männliche C57BL/6-Mäuse im Alter von 12 Wochen wurden mit Ketamin und Xylazin anästhetisiert. Dann wurde in die Schwanzvene 21 nmol/g Körpergewicht Albumin-gekoppeltes, [U13C]-markiertes 13C16-Palmitat injiziert <sup>10</sup>. Zehn Minuten nach der Injektion wurden Muskeln und Leber präpariert, in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bis zur Extraktion bei -80°C gelagert. Für das Tierexperiment lag eine Genehmigung des Regierungspräsidiums Tübingen vor.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

### **Simultane Extraktion von Metabolom und Lipidom aus sehr kleinen Proben**

Im ersten Teilprojekt wurde eine Methode entwickelt, um aus einem Soleus-Muskel der Maus mit ca. 3 mg Trockengewicht gleichzeitig lipo- und amphiphile Metabolite zu extrahieren (Abb. 1). Während für amphiphile Metabolite universellen Einphasenmethoden wie Proteinfällungen mit 80% Methanol <sup>13</sup> genügen, erfordern Neutrallipide in der Regel Zweiphasenmethoden und den Einsatz organischer Lösungsmittel. Als weniger gesundheitsgefährdende Alternative zum traditionell verwendeten Chloroform wurde unlängst eine MTBE-basierte Extraktion vorgestellt <sup>11</sup>, die von uns - wie

im Methodenteil beschrieben - modifiziert wurde. In der apolaren Phase lassen sich beim Einsatz von weniger als 3 mg Maus-Muskeltgewebe über 200 Lipide detektieren (Abb. 1).

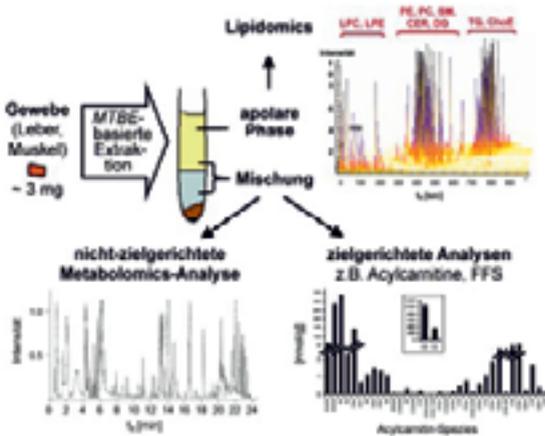


Abb. 1: Mithilfe Methyl-tert-butylether (MTBE)-basierter Extraktion können aus einer einzelnen Gewebeprobe von ca. 3 mg Trockengewicht gleichzeitig Lipide und amphiphile Metabolite isoliert und mittels Lipidomics, zielgerichteten und nicht-zielgerichteten Metabolomics-Analysen umfassend untersucht werden.

Freies Carnitin und 35 Acylcarnitine quantifizierten wir zunächst mittels UHPLC-MS in der polaren Phase eines MTBE-Leberextraktes. Lediglich Acylcarnitine bis zu einer Kettenlänge von 10 Kohlenstoff-Atomen konnten in der polaren Phase vergleichbar gut wie nach Proteinfällung mit Methanol detektiert werden (Abb. 2 oben). In der apolaren Phase waren umgekehrt lediglich die längererkettigen Acylcarnitine quantitativ detektierbar (Ergebnisse nicht gezeigt). Um die gesamte Klasse der Acylcarnitine erfassen zu können, wurde daher als nächstes

eine Mischung aus gleichen relativen Volumina der polaren und apolaren Phase analysiert. Tatsächlich war die Ausbeute an Acylcarnitinen aller Kettenlängen vergleichbar gut wie bei der Methanol-Extraktion (Abb. 2 oben). Die Präzision betrug für die verschiedenen Spezies 0,3-9,9% und Linearität war in den physiologischen Konzentrationsbereichen von 1-5.000 nmol/g Gewebe für Carnitin, 0,1-500 nmol/g für Acetylcarnitin sowie 0,02-25 nmol/g für Octanoylcarnitin und Hexadecanoylcarnitin gegeben <sup>12</sup>.

Neben zielgerichteten sind für viele Fragestellungen auch nicht-zielgerichtete Metabolomics-Analysen relevant. Vorhergehende Arbeiten anderer Gruppen zeigten bereits, dass die polare MTBE-Phase hierfür verwendet werden kann <sup>14,15</sup>. Ausgehend von der Vermutung, dass eine Mischung auch hier die Erfassung von Metaboliten im apolaren Bereich verbessern könnte, führten wir daher zusätzlich eine nicht-zielgerichteten UHPLC-MS-Analyse durch. Tatsächlich konnten in sechs Extraktionsreplikaten von Leberproben 3429 Merkmale in der Mischung reproduzierbar detektiert werden, während es in der polaren Phase lediglich 2641 waren. Die zusätzlichen Signale lagen, wie zu erwarten, vorwiegend im apolaren spät-eluierenden Bereich (Abb. 2 unten). Die Reproduzierbarkeit war mit einem Variationskoeffizienten-Median von 14,8% für die Mischung und 15,4% für die polare Phase vergleichbar gut <sup>12</sup>.

Für die Methodenetablierung wurde Maus-Leber verwendet, da dieses Gewebe eine besonders wichtige Funktion im Lipidstoffwechsel innehat und zudem in einer für Mehrfachbestimmungen ausreichenden Menge zur Verfügung steht. Zur Bestätigung, dass unsere neue Methode für Muskelgewebe geeignet ist, wurden die beiden Soleus-Muskeln einer Maus extrahiert und neben Acylcarnitinen auch FFS in der Mischung sowie Lipide in der apolaren Phase analysiert. Neben 42 Acylcarnitinen und 24 FFS konnten mehr als 200 Lipidspezies reproduzierbar quantifiziert werden<sup>12</sup>. Darüberhinaus konnte die Extraktionsmethode auch für 1,6 mg humanes Muskelbiopsie-Gewebe erfolgreich angewandt werden (Ergebnisse nicht gezeigt).

#### VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DES LIPIDSTOFFWECHSELS VON SOLEUS- UND GASTROCNEMIUS-MUSKELN UND LEBER VON MÄUSEN

Im zweiten Teilprojekt wurden zunächst die Lipidprofile des oxidativen Soleus, des glykolytischen Gastrocnemius-Muskels sowie der Leber verglichen. Hierzu führten wir eine UHPLC-MS-Lipidomics-Analyse sowie zwei zielgerichteten Analysen, für Acylcarnitine und FFS, durch. Um einen Überblick über die 270 detektierten Lipide und Lipidmetabolite zu gewinnen, wurde zunächst eine multivariate Principal Component-Analyse (PCA) erstellt (Abb. 3). Diese zeigte deutlich, dass sich nicht nur die Lipidprofile von Leber und

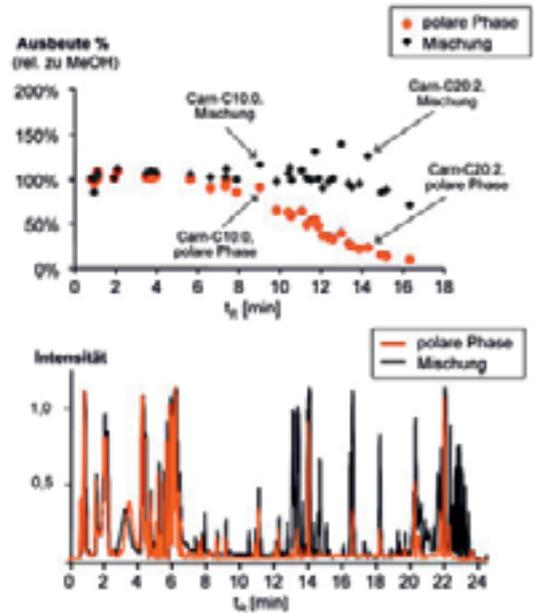


Abb. 2, oben: Relative Ausbeute an Acylcarnitinen in der polaren Phase oder einer Mischung aus polarer und lipophiler Phase einer MTBE-basierten Extraktion von Lebergewebe. Zum Vergleich wurde die gleiche Menge Gewebe mit 80% Methanol extrahiert. Unten: Nicht-zielgerichtete UHPLC-MS-Metabolomics-Analyse der polaren Phase und der Mischung (überlagerte Chromatogramme). Die in der Mischung zusätzlich detektierten Merkmale liegen vorwiegend im spät-eluierenden Bereich.

Muskel, sondern auch diejenigen der beiden Muskeln unterscheiden (Abb. 3).

Der Soleus unterschied sich vom Gastrocnemius unter anderem durch eine 3,5-fach höhere Konzentrationen an freiem Carnitin (Tab. 1). Darüberhinaus enthielt er größere Mengen an Acetyl- und kurzkettigen Acylcarnitinen, FFS, Lysophospholipiden und Diacylglyceriden sowie geringere Mengen an Plasmalogenen und mittel- und langkettigen Acylcarnitinen (Tab. 1). Diese Befunde

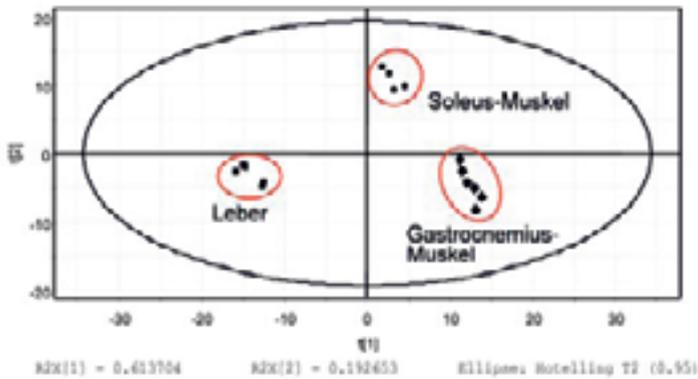


Abb. 3: Multivariate Principal Component- Analyse (PCA) des Lebergewebe von C57BL/6-Mäusen (n=4-6).

reflektieren die metabolischen Unterschiede zwischen den beiden Muskeln. Frühere Studien zeigen, dass der Soleus nicht nur eine höhere Fettsäureoxidationsrate, sondern auch eine größere Carnitin-Aufnahmekapazität hat <sup>16,17</sup>. Die Leber unterschied sich

von den Muskeln insbesondere durch eine größere Menge an FFS sowie an Membranlipiden (Tab. 1). Cholesterinester konnten lediglich in der Leber detektiert werden.

	Gastrocnemius-Muskel		Soleus-Muskel		Leber		
	Mittelwert nmol/g	Stabw.	Mittelwert nmol/g	Stabw.	Mittelwert nmol/g	Stabw.	
FFS	974	265	2.817	1.115	5.710	1.704	* # \$
Ceramide	57	7	58	4	292	50	# \$
Hexosylceramide	281	172	143	90	64	4	#
Diglyzeride	2.165	427	16.891	4.416	11.569	4.402	* #
Lysophosphatidylcholine	277	21	1.012	271	1.178	84	* #
Lysophosphatidylethanolamine	19	2	190	56	111	14	* # \$
Phosphatidylcholine	25.413	603	30.212	5.649	52.390	3.037	# \$
Phosphatidylethanolamine	8.188	404	8.420	2.576	30.796	4.107	# \$
Sphingomyeline	1.548	154	2.027	126	4.297	344	* # \$
Triglyzeride	46.987	18.971	72.733	15.992	83.120	23.540	#
Plasmalogene	1.368	207	813	348	529	84	* #
Cholesterinester	n.d.		n.d.		8	3	
Freies Carnitin	319	57	1.137	193	397	105	* \$
Acetylcarnitin	186	9	309	73	151	13	* \$
Kurzkettige Acylcarnitine	6	1	13	4	22	5	* # \$
Mittel- u. Langkettige Acylcarnitine	139	13	81	48	40	6	* #
Hydroxylierte Acylcarnitine	11	1	20	3	9	1	* \$

Mittelwerte pro g Trockengewicht. \*: p<0,05 Gastrocnemius gegen Soleus. # p<0,05 Gastrocnemius gegen Leber. \$ p<0,05 Soleus gegen Leber (n=4-6).

Tab. 1: Summen der unterschiedlichen Lipidklassen in Gastrocnemius-Muskel, Soleus-Muskel und Leber von C57BL/6-Mäusen.

Zum Vergleich der Palmitat-Metabolisierung in den drei Geweben wurde zusätzlich eine geringe Menge stabil Isotopen-markiertes  $^{13}\text{C}_{16}$ -Palmitat appliziert — eine Methode, die erfolgreich in Zellkulturexperimenten<sup>18</sup> und in humanen Studien<sup>7,19</sup> angewandt wird. Zehn Minuten nach der Applikation war der Tracer in allen drei Geweben detektierbar (Abb. 4). Zugleich konnten wir  $^{13}\text{C}_{16}$ -Palmitoylcarnitin sowie mehrere markierte Triglyzerid- und Phosphatidylcholin-Spezies detektieren. Während die Muskeln mehr markiertes Palmitoylcarnitin enthielten als die Leber (über 0,1 nmol/g gegenüber 0,04 nmol/g), war in der Leber die Menge an markierten Lipiden um ein vielfaches höher: Die Summe Palmitat-markierter Triglyzeride betrug  $34,6 \pm 13,4$  nmol/g in der Leber,  $1,7 \pm 1,5$  nmol/g im Soleus und  $0,8 \pm 0,3$  nmol/g im Gastrocnemius. Die Summe markierter Leber-Phosphatidylcholine betrug  $15,7 \pm 6,2$  nmol/g, während in den Muskeln weniger als 1 nmol/g detektierbar waren (Abb. 4). Diese Ergebnisse zeigen, dass überschüssige zirkulierende FFS nicht nur effizient als Triglyzeride in der Leber gespeichert werden<sup>20</sup>, sondern dass freies Palmitat auch in hepatische Phospholipide integriert wird, während im Skelettmuskel die Bildung des Carnitin-Derivats eine wichtigere Rolle spielt. Für zukünftige Arbeiten könnte die Fragestellung relevant sein, ob diese Unterschiede spezifisch für die gesättigte Fettsäure Palmitat oder auf andere FFS-Spezies übertragbar sind.

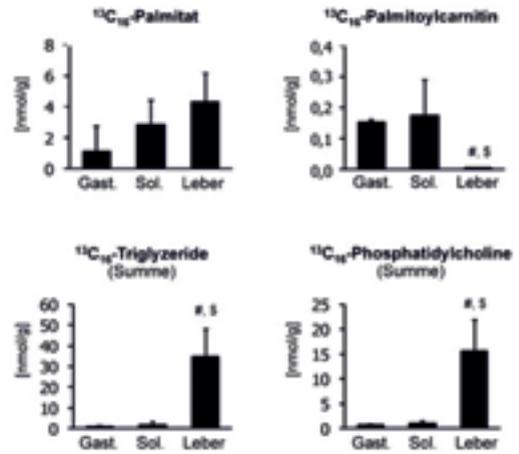


Abb. 4: Stabil Isotopen-markiertes Palmitat und Palmitoylcarnitin sowie Summen markierter Phosphatidylcholine und Triglyzeride in Gastrocnemius (Gast.) und Soleus (Sol.)-Muskel und Leber. #  $p < 0,05$  Gastrocnemius gegen Leber. \$  $p < 0,05$  Soleus gegen Leber ( $n=4-6$ ).

Zusammenfassend möchten wir festhalten, dass mit dem von uns entwickelten MTBE-basierten Extraktionsprinzip eine umfassende Charakterisierung des Lipidstoffwechsels (Lipidomics, Acylcarnitine und FFS) in sehr kleinen Gewebeproben und damit auch in einem einzelnen Maus-Soleusmuskel sowie in humanen Biopsien möglich ist. Entsprechend der Unterschiede im Anteil oxidativer Muskelfasern waren der Soleus- und der glykolytischere Gastrocnemius-Muskel von Mäusen durch ihre Lipidstoffwechsel-Profile ebenso deutlich voneinander zu unterscheiden wie von der Leber. Darüberhinaus konnten wir zeigen, dass stabil Isotopen-markiertes  $^{13}\text{C}_{16}$ -Palmitat geeignet ist, um die Gewebe-spezifische Metabolisierung zirkulierender FFS in vivo im Mausmodell zu untersuchen.

## DANKSAGUNG

Unser Dank gilt Heike Runge, Andrea Drescher und Prof. Dr. Cora Weigert für die Mitwirkung bei Mausexperimenten und Probenextraktionen sowie der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik für die großzügige Förderung dieses Projektes.

## RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN

- Hoene M, Li J, Li Y, Runge H, Zhao X, Häring H-U, Lehmann R, Xu G, Weigert, C. Muscle and liver-specific alterations in lipid and acylcarnitine metabolism after a single bout of exercise in mice. *Sci. Rep.* 2016; 6:22218.
- Hoene M\*, Chen S\*, Li J, Li Y, Zhao X, Häring H-U, Schleicher ED, Weigert C, Xu G, Lehmann R. Simultaneous extraction of metabolome and lipidome with methyl tert-butyl ether from a single small tissue sample for ultra-high performance liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 2013; 1298:9–16. \*Erstautoren
- Hoene M\*, Li J\*, Zhao X, Chen S, Wei H, Häring H-U, Lin X, Zeng Z, Weigert C, Lehmann R, Xu G. Stable isotope-assisted lipidomics combined with nontargeted isotopomer filtering, a tool to unravel the complex dynamics of lipid metabolism. *Anal. Chem.* 2013; 85:4651–4657. \*Erstautoren

## REFERENZEN:

1. Saltiel, A. R. & Kahn, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414, 799–806 (2001).
2. Tuomilehto, J. Nonpharmacologic therapy and exercise in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32 Suppl 2, S189–S193 (2009).
3. Knowler, W. C. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N.Engl.J.Med.* 346, 393–403 (2002).
4. Böhm, A., Weigert, C., Staiger, H. & Häring, H.-U. Exercise and diabetes: relevance and causes for response variability. *Endocrine* 51, 390–401 (2016).
5. Soni, M. G. et al. Safety of vitamins and minerals: controversies and perspective. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 118, 348–355 (2010).
6. Kanaley, J. A., Shadid, S., Sheehan, M. T., Guo, Z. & Jensen, M. D. Relationship between plasma free fatty acid, intramyocellular triglycerides and long-chain acylcarnitines in resting humans. *J. Physiol.* 587, 5939–5950 (2009).
7. Guo, Z. & Jensen, M. D. Intramuscular fatty acid metabolism evaluated with stable isotopic tracers. *J. Appl. Physiol.* 84, 1674–1679 (1998).
8. Bloemberg, D. & Quadrilatero, J. Rapid determination of myosin heavy chain expression in rat, mouse, and human skeletal muscle using multicolor immunofluorescence analysis. *PLoS One* 7, e35273 (2012).
9. Tipton, K. D. et al. Stimulation of net muscle protein synthesis by whey protein ingestion before and after exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 292, E71–76 (2007).
10. Hoene, M. et al. Muscle and liver-specific alterations in lipid and acylcarnitine metabolism after a single bout of exercise in mice. *Sci. Rep.* 6, 22218 (2016).
11. Matyash, V., Liebisch, G., Kurzchalia, T. V., Shevchenko, A. & Schwudke, D. Lipid extraction by methyl-tert-butyl ether for high-throughput lipidomics. *J. Lipid Res.* 49, 1137–1146 (2008).
12. Chen, S. et al. Simultaneous extraction of metabolome and lipidome with methyl tert-butyl ether from a single small tissue sample for ultra-high performance liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1298, 9–16 (2013).
13. Want, E. J. et al. Solvent-dependent metabolite distribution, clustering, and protein extraction for serum profiling with mass spectrometry. *Anal. Chem.* 78, 743–752 (2006).
14. Giavalisco, P. et al. Elemental formula annotation of polar and lipophilic metabolites using (13) C, (15) N and (34) S isotope labelling, in combination with high-resolution mass spectrometry. *Plant J. Cell Mol. Biol.* 68, 364–376 (2011).

15. Whiley, L., Godzien, J., Ruperez, F. J., Legido-Quigley, C. & Barbas, C. In-Vial Dual Extraction for Direct LC-MS Analysis of Plasma for Comprehensive and Highly Reproducible Metabolic Fingerprinting. *Anal. Chem.* 84, 5992–5999 (2012).
16. Minokoshi, Y. et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 415, 339–343 (2002).
17. Furuichi, Y., Sugiura, T., Kato, Y., Shimada, Y. & Masuda, K. OCTN2 is associated with carnitine transport capacity of rat skeletal muscles. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* 200, 57–64 (2010).
18. Li, J. et al. Stable isotope-assisted lipidomics combined with nontargeted isotopomer filtering, a tool to unravel the complex dynamics of lipid metabolism. *Anal. Chem.* 85, 4651–4657 (2013).
19. Sacchetti, M., Saltin, B., Olsen, D. B. & van Hall, G. High triacylglycerol turnover rate in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 561, 883–891 (2004).
20. Hu, C. et al. Lipidomics analysis reveals efficient storage of hepatic triacylglycerides enriched in unsaturated fatty acids after one bout of exercise in mice. *PLoS One* 5, e13318 (2010).

---

#### VERFASSER

Dr. Miriam Hoene

Prof. Dr. Rainer Lehmann

Zentrallabor des Universitätsklinikums

Tübingen, Abteilung Innere Medizin 4,

Universitätsklinikum Tübingen

Otfried-Müller-Str. 10

72076 Tübingen

E-Mail: [miriam.hoene@med.uni-tuebingen.de](mailto:miriam.hoene@med.uni-tuebingen.de)

E-Mail: [rainer.lehmann@med.uni-tuebingen.de](mailto:rainer.lehmann@med.uni-tuebingen.de)

## Dissertation

### Molekulare Mechanismen der TNF-Toleranz in monozytären Zellen

Dissertation (Dr. rer. nat.) aus dem Institut für Klinische Chemie (Direktor: Prof. Dr. med. Korbinian Brand) an der Medizinischen Hochschule Hannover  
Rolf Bicker, Hannover

Der Tumor Nekrose Faktor (TNF) ist eines der Masterzytokine des Immunsystems und bei einer Vielzahl inflammatorischer Prozesse involviert. Einige der Hauptproduzenten sind die Monozyten und Makrophagen, welche einen Teil der angeborenen Immunität bilden. Sie entwickeln in Folge der Stimulation mit TNF einen refraktären Zustand gegenüber einem wiederholten Stimulus derselben Substanz. Dieses Phänomen wird auch als TNF-Toleranz bezeichnet und beschreibt einen wichtigen immunregulatorischen Zustand der Zelle. Der molekulare Hintergrund ist bislang nur unzureichend charakterisiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde in primären humanen Monozyten sowie in den Zelllinien THP-1 und HeLa eine differenzierte Charakterisierung der molekularen Mechanismen der TNF-Toleranz durchgeführt. Hierbei wurde systematisch der durch TNF in Monozyten induzierte und Toleranz-abhängige Signalweg analysiert. Einleitend wurde die Induktion der Toleranz durch den TNF-Rezeptor untersucht, wobei gezeigt werden konnte, dass der Rezeptor nur partiell an der Toleranzentwicklung beteiligt ist. Im Folgenden

ließen sich im inflammatorischen Signalweg entscheidende molekulare Schlüsselprozesse abwärts vom Rezeptor identifizieren.

Ausgehend von einem im Vorfeld durchgeführten Microarray konnte eine massive Einschränkung des NF- $\kappa$ B-Signalwegs festgestellt werden. Weiterführende Analysen ergaben klare Unterschiede zwischen unbehandelten und toleranten Zellen im RIP1-Proteinlevel und bei der IKK-Phosphorylierung. Weiterhin deutete der Microarray die Partizipation von fünf Signalweg-inhibierenden Proteinen an (A20, CYLD, ABIN1, ABIN2, OPTN).

Die Untersuchung von ABIN2 und OPTN zeigte keinen Effekt auf die TNF-Toleranz, wohingegen A20, CYLD und ABIN1 sich als toleranzvermittelnde Proteine identifizieren ließen. Hierbei ließ sich im Rahmen von Knockdown-Studien und IL-8-mRNA-Reporter-genenalysen für CYLD und ABIN1 lediglich eine partielle Beteiligung an der TNF-Toleranz herausarbeiten. A20 konnte hingegen als das Schlüsselprotein der Toleranzentwicklung identifiziert werden. Dies zeigte sich vor allem durch den markanten Effekt

auf die IL-8-mRNA-Induktion bei A20-Knockdown. Zudem konnte gezeigt werden, dass das Protein bei einer hohen Präinkubationsdosis eine Degradation von RIP1 forciert sowie eine persistierende IKK-Aktivierung limitiert, was die eingangs beobachteten Befunde mechanistisch erklärt. Die weitere Untersuchung regulatorischer Mechanismen von A20 zeigte eine Initialspaltung von A20 nach TNF-Kurzzeitstimulation. In Korrelation mit der beobachteten Spaltung, wurde eine mögliche Rolle von MALT1 näher charakterisiert.

Weiterhin wurde in Kombinationsanalysen zur Kooperation von CYLD und A20 festgestellt, dass CYLD und A20 zwar beide an der Toleranzentstehung beteiligt sind, jedoch in Ihrer Funktion in einem differenzierten Kontext aktiv sind. Gegenseitig beeinflussen diese Proteine ihre Expression nicht.

Neben der zentralen Rolle von A20 im Zuge der Toleranzentwicklung konnte auch ein Zusammenhang des Proteins mit anderen Zytokinen im Zuge pathophysiologischer Vorgänge gezeigt werden. Hierbei wurde zunächst der Einfluss einer IFN- $\beta$ -Behandlung auf die Toleranz untersucht. Die Untersuchungen zeigten, dass IFN- $\beta$  die Entstehung der Toleranz klar verhindert. Bei der Analyse des molekularen Hintergrunds dieses Prozesses wurde eine Degradation von A20 postuliert und verifiziert. Weiterhin wurde festgestellt, dass A20 im Rahmen der monozytären

Differenzierung – ausgelöst durch PMA – induziert wird und im Rahmen einer längeren Inkubationsdauer ein Toleranz-ähnlicher Zustand durch die Anwesenheit von A20 generiert wird.

Insgesamt konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die TNF-Toleranz maßgeblich über A20 vermittelt wird. Der TNF-Rezeptor sowie die adjuvanten Moleküle CYLD und ABIN1 haben hingegen nur einen partialen Effekt auf die Toleranz. Der tolerante Zustand wird hierbei von A20 über die Degradation von RIP1 und die Limitation einer persistierenden IKK-Aktivierung induziert. Eine initiale Regulation scheint über MALT1 oder proteasomale A20-Degradation vermittelt zu sein. Die ubiquitäre Bedeutung von A20 für die Induktion eines toleranten Zustands aber auch im Zuge konstitutiver Signalübertragung in Monozyten wurde durch die Folgeuntersuchungen mit den Stimuli IFN- $\gamma$  und PMA zusätzlich akzentuiert.

Zusammenfassend tragen die Ergebnisse dieser Arbeit zu einem besseren Verständnis der TNF-Toleranz bei und die Identifikation von A20 als zentralem Schlüsselregulator bietet Ansätze für eine spezifische Modulation von Entzündungsprozessen.

---

**RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN**

1. Günther J, Vogt N, Hampel K, Bikker R, Page S, Müller B, Kandemir J, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Huber R and Brand K. (2014). Identification of Two Forms of TNF Tolerance in Human Monocytes: Differential Inhibition of NF- $\kappa$ B/AP-1- and PP1- Associated Signaling. *J Immunol.* 192: 3143-55.

---

**RESULTIERENDE ABSTRACTS**

1. Vogt N, Günther J, Hampel K, Bikker R, Page S, Müller B, Kandemir J, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Huber R, Brand K. (2013). Mechanisms of TNF tolerance in human monocytes. *Clin Chem Lab Med.* 51: eA21-22.
2. Vogt N, Bikker R, Hampel K, Page S, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Huber R, Brand K. (2014). TNF tolerance of human monocytes is regulated by A20-dependent mechanisms. *Clin Chem Lab Med.* 52: eA172.
3. Bikker R, Friesenhagen J, Hampel K, Vogt N, Dittrich-Breiholz O, Huber R, Brand K. (2015). A20 as a molecular key mediator of TNF tolerance in humans. 50 Years of Scientific Excellence at Hannover Medical School - Abstract Book: 15.

---

**VERFASSEN**

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

## Dissertation

### Pseudoxanthoma elasticum: potential involvement of ABC transporter ABCC6 in human cellular cholesterol and lipoprotein metabolism

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalis (Dr. rer. nat.) aus dem Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. C. Knabbe), Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, vorgelegt an der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld (2014).

Patricia Kuzaj, Bad Oeynhausen

Mutations in the ABC transporter ABCC6 were recently identified as the cause of Pseudoxanthoma elasticum (PXE), a rare genetic disorder characterized by progressive mineralization of elastic fibers. However, the physiological function of ABCC6 is still unknown.

Searching for a causal link between functional loss of ABCC6, cellular metabolic alterations and disease pathogenesis, I performed for the first time an untargeted metabolic approach to identify biochemical differences between human dermal fibroblasts from healthy controls and PXE patients. 358 compounds including lipids, amino acids, peptides, carbohydrates, nucleotides, vitamins and cofactors, xenobiotics and energy metabolites, were identified by mass spectrometry. I found glycerophospholipid composition, leucine and isoleucine dipeptides, polypeptides and alterations in pantothenate and

guanine metabolism to differ substantially between control and PXE patients indicating probable association of these metabolic pathways with PXE pathogenesis. Many ABC transporters are involved in trafficking of metabolites derived from cholesterol and lipid metabolism. Therefore, I investigated the regulation of cellular cholesterol biosynthesis in human dermal fibroblasts derived from PXE patients and healthy controls. I developed a fast, sensitive, and efficient method to determine HMG-CoA reductase (HMGCR) activity in human cell lines measuring mevalonolactone (MVL) levels by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). For the first time, increased HMGCR activities were found in PXE fibroblasts. Moreover, I performed gene expression analysis of 84 targets indicating dysregulations in cholesterol metabolism in PXE fibroblasts. Transcript levels of ABCC6 were

strongly increased using lipoprotein-deficient serum (LPDS) and under serum starvation in healthy control fibroblasts. I further observed strongly elevated transcript and protein levels for the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), as well as a significant reduction in apolipoprotein E (APOE) mRNA expression in PXE. Regarding extracellular matrix degradation in dependence of cholesterol and lipoprotein supply, strongly increased gene expression levels of matrix metalloproteinase 12 (MMP12) were detected in PXE fibroblasts for the first time.

In summary, metabolic findings of this study can be linked to extracellular matrix remodeling and increased oxidative stress, which reflect characteristic hallmarks of PXE. Increased cholesterol biosynthesis, elevated PCSK9 levels and reduced APOE mRNA expression newly found in PXE fibroblasts could enforce atherogenesis and cardiovascular risk in PXE patients. Moreover, the increase in ABCC6 expression accompanied by the induction of cholesterol biosynthesis indicates a functional role for ABCC6 in human lipoprotein and cholesterol homeostasis.

---

AUS DER DISSERTATION RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN:

- Kuzaj, P., Kuhn, J., Michalek, R.D., Karoly, E.D., Faust, I., Dabisch-Ruthe, M., Knabbe, C., Hendig, D. (2014) Large-scaled meta-

bolic profiling of human dermal fibroblasts derived from pseudoxanthoma elasticum patients and healthy controls. *PLoS One*. 29;9(9):e108336.

- Kuzaj, P., Kuhn, J., Dabisch-Ruthe, M., Faust, I., Götting, C., Knabbe, C., Hendig, D. (2014) ABCC6- a new player in cellular cholesterol and lipoprotein metabolism? *Lipids Health Dis*. 27;13:118.
- Kuzaj, P., Kuhn, J., Faust, I., Knabbe, C., Hendig, D. (2014) Measurement of HMG CoA reductase activity in different human cell lines by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 10;443(2):641-645.

---

KONTAKT:

Sekretariat des Lehrstuhls für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Georgstr. 11, 32545 Bad Oeynhausen,

Tel.: 05731-97-1391, Fax: 05731-97-2307,  
E-Mail: akuhlmann@hdz-nrw.de

## AM-VSG und die Laboratoriumsmedizin

Am 23. August 2016 fand die Anhörung zu dem geplanten Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AM-VSG) in Berlin statt. Vor dem Hintergrund einer guten Patientenversorgung und vor allem einer Eindämmung der Kosten für Arzneimittel sind im Gesetzentwurf verschiedene Maßnahmen vorgesehen, die von den geladenen Beteiligten bei der Anhörung äußerst kontrovers diskutiert wurden. Die Verbindung zwischen dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz und der Laboratoriumsmedizin scheint auf dem ersten Blick nicht offensichtlich, doch das geplante Gesetz ist in dreifacher Hinsicht sehr wichtig auch für unser Fach.

Im Gesetzentwurf erwähnt wurde explizit die Companion diagnostic mit dem Ziel, die Zulassung des Medikamentes und des dafür notwendigen diagnostischen Testes zeitgleich zu erreichen. Dieser Punkt ist sehr wichtig insbesondere beim Umgang mit der Diagnostik von zellfreien Nukleinsäuren, dem „Liquid profiling“. Hier herrscht gerade eine Phase des Umbruchs, so dass die Diagnostik eben nicht mehr (nur) aus dem Tumorgewebe durchgeführt werden muss, sondern besser oder sogar exklusiv nur aus dem Plasma durchgeführt wird. Die Herausforderungen liegen in den sehr ausgeklügelten Wegen der Pharmaindustrie, um die Zulassung der in der Regel extrem hochpreisigen Medikamente zu erreichen. Der entscheidende Maßstab

für die Zulassung ist die Nutzenbewertung des Medikamentes, wobei in Deutschland ein signifikanter Nutzen gegenüber der Vergleichstherapie gefordert, aber dieser Nutzen – ganz im Gegensatz zu anderen Ländern – nicht mit Geld hinterlegt wird (vgl. z.B. die ganz andere Regelung mit den „quality-adjusted life years“ (QALY) in GB).

Die Companion diagnostic ist hier nicht im Fokus der Medikamentenzulassung, sondern eher nur ein lästiges Anhängsel, ohne die aber das Medikament nicht angewendet werden darf. Das Procedere der Zulassung dieser Medikamente birgt allerdings viele Herausforderungen für die Labormedizin und auch insgesamt ist die mögliche Einflussnahme auf die Companion diagnostic ausgesprochen kompliziert: So gibt es häufig sehr konkrete Vorgaben zur durchzuführenden Methode (z.B. die Anwendung ausschließlich eines Reagenzkits oder einer ganz speziellen Methodik) oder die Diagnostik wird – auch außerhalb der Heilkunde – vom Hersteller selber oder von Laboren im Ausland durchgeführt.

Da im Ausland die RiliBÄK nicht gilt, liegen ein möglicher Schaden für den Patienten und eine Benachteiligung deutscher Laboratorien auf der Hand. Bei vielen Indikationen ist die Anzahl der Patienten recht niedrig, so dass die komplizierten Ausnahmen für „orphan drugs“ gelten, selbst wenn das Medikament

selber schon bei vielen anderen Patienten eingesetzt wird. Bei anderen Tumorerkrankungen ist die Datenlage ungenügend, so dass zum sog., umstrittenen, „Evidenztransfer“ gegriffen wird (d.h. es liegt keine Evidenz für diese Patienten vor, aber anhand anderer Tumoren oder von Subgruppen wird ein Nutzen vermutet). Interessanterweise finden sich die weitaus meisten Google-Treffer zum Begriff „Evidenztransfer“ nur im Zusammenhang mit diesem Gesetzesentwurf. Weiter findet die Behandlung oft an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Therapie statt, so dass hier alle Varianten der Erbringung (§116 SGB V, neue Untersuchungs- und Behandlungsverfahren (NUBs), ambulante spezialärztliche Versorgung (ASV) nach §116b SGB V, Einzelverträge, usw.) zur Anwendung kommen.

Der administrative Aufwand hierbei ist immens und die erwarteten Patientenzahlen in vielen Fällen eher niedrig. Andererseits werden diese Untersuchungen in Zukunft sehr wichtig für unser Fach und vermutlich wird in Kürze die erste Diagnostik von Tumorerkrankungen schon mittels des „Liquid profiling“ vorgenommen. Daher sollte das spannende Thema unbedingt sowohl wissenschaftlich als auch in der Krankenversorgung aktiv mit begleitet und weiterentwickelt werden.

Der andere Punkt wird im Gesetzesentwurf bislang nicht angesprochen, nahm aber die größte Zeit der Anhörung ein. Bislang konnten Krankenhausapotheken Zytostatika auch

für ihre ambulanten Patienten zubereiten. Seit kurzem gibt es hier eine Unzahl von Einzelverträgen zwischen Kostenträgern und oft überregionalen einzelnen Anbietern. Hintergrund ist, dass die Vergütung der Zubereitung (die sog. Hilfstaxe) viel zu niedrig war, dass aber über kreative Tricks die Zytostatikaherstellung für die Apotheker trotzdem lukrativ war. Ein Vorteil der bisherigen Lösung war der extrem niedrige Verfall von den oft sehr hochpreisigen, einzeln zubereiteten Medikamenten.

Mit den Einzelverträgen ändert sich ganz massiv die Struktur der Zytostatikazubereitung und es wird, in bestimmten Bereichen wie auf dem „flachen Land“ sicher zu recht, eine Gefährdung der Patientenversorgung befürchtet. Die Labormedizin ist hier sehr eng mitbeteiligt, da die meisten Zytostatikazubereitungen „just in time“ anhand der aktuellen Laborbefunde der Patienten rezeptiert und sofort darauf zubereitet werden. Wenn nun plötzlich mit den Einzelverträgen eine Entfernung von 150 km zwischen der Zytostatikazubereitung und der Patienten-anwendung liegen darf und die sehr zeitnahe Fortführung der Chemotherapie erreicht werden soll, dann werden die Laboratorien künftig stark gefordert werden, die Labordiagnostik für diese Patienten massiv zu beschleunigen. Die Interessen aller Beteiligten sind hier insgesamt sehr konträr und die künftige deutschlandweite Struktur kaum vorherzusagen.

Ein weiteres Thema wird im Gesetzentwurf nur kurz angerissen, aber in der Begründung detaillierter ausgeführt. Zur Verminderung von Antibiotikaresistenzen soll per Gesetz die Verwendung von point of care (POC)-Testen die Voraussetzung für den Einsatz von Antibiotika bei ambulanten Patienten werden. Insgesamt ist es unglücklich, wenn per Gesetz Ärzte zur Verwendung eines bestimmten Testes gezwungen werden, insbesondere in einem so komplexen Gebiet wie der infektiologischen Diagnostik. Grundsätzlich sollte der Arzt die Möglichkeit haben, die für den jeweiligen Patienten am besten geeignete Diagnostik zu wählen und es wäre kontraproduktiv, wenn künftig bei jeder Antibiotikaverordnung nur zur Vermeidung von Regressen ein CRP- oder Procalcitonin (PCT)-Test durchgeführt werden müsste. Die schriftlichen Einwände der DGKL sind auch auf der DGKL-Website ([www.dgkl.de](http://www.dgkl.de)) sowie auf der Homepage der AWMF gemeinsam mit denen der anderen ärztlichen Disziplinen veröffentlicht (<http://www.awmf.org/medizin-versorgung/stellungnahmen.html>).

Ein besonderer Dank gilt insbesondere an Karin Stempel von der Geschäftsstelle Berlin, durch deren Unterstützung erst die Teilnahme an dem Stellungnahmeverfahren ermöglicht wurde.

---

**VERFASSENDE:**

PD Dr. med. Matthias Orth  
Institut für Laboratoriumsmedizin  
Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH  
Marienhospital Stuttgart  
Postfach 103163  
E-Mail: [Matthias.Orth@vinzenz.de](mailto:Matthias.Orth@vinzenz.de)

## Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern 2016

Am 17./18.06.2016 fand das 24. Laborleitertreffen unter der Leitung und wissenschaftlichen Organisation von Dr. Thomas Ansorge (Magdeburg), Prof. Dr. Frank Bühling (Cottbus), Dr. Lutz Briedigkeit (Schwerin) sowie Dr. Klaus-Günter Heinze (Berlin) in Potsdam statt. Für die Veranstaltung (8 Fortbildungspunkte) konnten namhafte Referenten gewonnen werden, die traditionsgemäß wieder ein breites Spektrum der Laboratoriumsmedizin behandelten.

Der erste Tag des Treffens wurde von Prof. Bühling sowie Dr. Briedigkeit moderiert, der zweite von Dr. Ansorge sowie Dr. Heinze.

Dr. Andreas Bobrowski aus Lübeck (Erster Vorsitzender des Berufsverbands Deutscher Laborärzte e. V.) berichtete über „Aktuelles aus der Berufspolitik: Die Zukunft der Laboratoriumsmedizin in GOÄ und EBM“. In welchem Gebührenordnungssystem auch immer - die angemessene Vergütung der Laborärzte und die Vermeidung der ökonomischen Überforderung der Patienten müssen die Basis darstellen. Auch wenn im PKV-Bereich die Novellierung der GOÄ schon viele Jahre dauert und ein schweres Feld darstellt, darf man nicht den Fehler begehen, sich zurückzuziehen: „Wer aus dem Raum geht, verliert die Chance, mitreden zu können.“ Ebenso darf man nicht die Aktivitäten reduzieren, nur weil

die Aussage „In dieser Legislaturperiode wird es keine neue GOÄ geben“ im Raum steht. Die Situation im GKV-Bereich stellt sich nicht deutlich freundlicher dar. Für mehr angeforderte Leistungen wird leider nicht mehr bezahlt. Es sollte nicht darüber nachgedacht werden, Gelder durch zunehmende Quotierung von rund 91% auf bspw. 81% zu generieren; eher ist die Reform der Struktur anzustreben: Der Wegfall des Wirtschaftlichkeitsbonus, die indikationsgerechte Steuerung der Leistungen und die Abschaffung der „Schuhkartonlabore“ in den Praxen vor Ort bieten sich hierbei an. Die rund 400 Millionen Euro aus dem „Wirtschaftlichkeitsbonus“ (prinzipiell Geld für nicht angeforderte Leistungen!) sollte an anderen Stellen sinnvoll eingesetzt werden. Im Krankenhausbereich stellt sich zusätzlich die Frage, warum hier nicht Rabattierungen von Laborleistungen verboten werden? Nun, hier haben wiederum verschiedene Stellen deutliche Interessen: „Warum sollen wir denn mehr bezahlen? Die Laborärzte machen das doch so schön billig .....“. Letztlich müssen wir darauf achten, als Grundprinzip zu verankern, dass Laborleistungen persönliche ärztliche Leistungen sind und die laborärztlichen Tätigkeiten im Kollegenkreis aber auch gegenüber den Patienten aufgewertet werden müssen.

Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen (Charité, Campus Virchow Klinikum, Innere Medizin mit Gastroenterologie und Nephrologie CC13, Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel, Lipidambulanz/Geriatrie, Berlin) zeigte einige „Neue Wege in der Lipidtherapie“. In Deutschland liegen noch sehr viele Patienten außerhalb der vorgegebenen Zielbereich einer optimierten Lipidtherapie, woraus eine nur mäßige Reduzierung der Herzinfarkte und eine etwas deutlichere Senkung der Schlaganfälle resultieren. Die Rolle der LDL- und oxLDL-Partikel als negative sowie die Rolle der HDL-Fraktion als protektive Fraktion ebenso wie der therapeutisch schlecht beeinflussbare Lp(a)-Wert wurden kurz diskutiert. Die überadditiven Wirkungen von Statinen und Resorptionshemmern (bspw. Ezetimib) werden oftmals nicht voll genutzt und eine sog. „Statinintoleranz“, die erst einmal sorgsam nachgewiesen werden muss (Wechsel von zumindest drei Präparaten, andere Ursachen z. B. der Muskelschmerzen; Versuch der Dosisreduzierung), als Begründung angegeben. Ein neues Therapieprinzip der schweren familiären Hypercholesterinämien (FHCD) stellt der Einsatz von PCSK9-Antikörpern dar, der im Bereich des LDL-Rezeptorrecycling ansetzt und letztlich zu einer Erhöhung des LDL-Rezeptors auf der Zelloberfläche mit einer drastischen Senkung der LDL-Fraktion auf Werte oftmals  $< 30$  mg/dl führt; nebenbei ist durch die PCSK9-Antikörper auch eine Senkung des Lp(a) möglich, was aber derzeit ein



off-label use wäre. Weitere Medikamente auf mRNA-Ebene gegen hohe Lp(a)-Werte sind aktuell in der Entwicklung. Für den Einsatz der PCSK9-Antikörper als neue, teure Therapie ist der genetische Nachweis einer FHCD sowie die Ausbehandlung mit der Kombination von Statin (bzw. die vorgenannte Statin-unverträglichkeit) und Resorptionshemmer die Voraussetzung. Für die Begründung der PCSK9-Therapie gegenüber einer Lipidapherese bei den Krankenkassen muss auch angeführt werden, dass diese kostengünstiger, angenehmer für den Patienten und die Wertelage stabiler ist. Der Hinweis von Dr. Bobrowski, dass die Ausschlusskennziffer 03210 für die Molekulargenetik der FHCD abgeschlossen werden wird, sorgte für Empörung nicht nur bei der Referentin. Neben den Hypercholesterinämien dürfen aber auch die schweren Hypertriglyceridämien mit Werten oft  $> 1000$  mg/dl nicht vergessen werden, da diese oft frühzeitig zu rezidivierenden Pancreatitis, starken Beeinträchtigungen der Patienten und Komplikationen letztlich bis

zum Tod der Patienten führen. Eine häufige Fehldiagnose bei diesen Patienten, die oft intensivmedizinisch betreut werden müssen, ist „ach, letztlich einfach Alkoholabusus“. Eine neue Therapieoption im Erprobungsstadium ist die Gentransfertherapie gegen den entsprechenden Defekt (hereditärer Lipoproteinlipasemangel), die auch schon im Einzelfall langfristigen Erfolg/deutliche Besserung erbrachte.

Nach einer kurzen Kaffeepause ermöglichte PD Dr. M. Enders (Mikrobiologe, Virologe, Infektionsepidemiologe, FA Innere Medizin, Infektiologe, Stuttgart) einen Überblick über die „Pränatale CMV Infektion - Diagnose und Prognose“. Die Infektion des Neugeborenen mit dem Cytomegalievirus (CMV) ist mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 3000 bis 4000 (Deutschland) die häufigste infektiöse Ursache mentaler Retardierung und nicht-erblicher Taubheit. Grob 50% der Schwangeren sind seronegativ, wobei etwa 0,5 bis 1,0% der seronegativen Frauen eine CMV-Infektion während der Schwangerschaft erwerben. Die intrauterine Transmissionsrate beträgt im ersten Trimenon ca. 35% und steigt bis auf ca. 65% im dritten Trimenon an, wobei das Hauptrisiko einer Schädigung des Kindes bei einer Infektion in der Frühschwangerschaft besteht. Der V. a. eine maternale CMV-Primoinfektion wird entweder im Rahmen eines Screenings oder bei Vorliegen von Symptomen bzw. Ultraschallauffälligkeiten geäußert. Die Pränataldiagnostik umfasst nicht-invasive

(Ultraschall, MRT) und invasive (Amniozentese, Chordozentese) Maßnahmen, wobei die Konversion von IgG negativ zu positiv serologisch den Goldstandard darstellt. Ein positives IgG plus IgM mit niedriger Avidität ist zwar auch richtungsweisend, aber sehr herstellerabhängig und der Infektionszeitpunkt ist nicht exakt terminierbar; die CMV-DNA Bestimmung ist eher zweitrangig, da eine unzureichende Sensitivität und Unterscheidbarkeit zwischen einer Neuinfektion vs. einer Rekurrenz vorliegt. Die prognostische Abschätzung potentieller Schädigungen des Kindes bleibt problematisch, wobei wiederholt negative Ultraschallbefunde des Kindes einen hohen negativen prädiktiven Wert bzgl. möglicher schwerer Spätfolgen haben. Schwere ZNS- oder extrazerebrale Ultraschallauffälligkeiten bergen ein hohes Risiko für körperliche oder geistige Behinderungen. Die Wertigkeit von MRT-Verfahren wird im Vergleich zum Ultraschall diskutiert, beide bleiben aber abhängig vom Untersucher sowie von den entsprechenden diagnostischen Kriterien. Die Indikation zur invasiven Diagnostik aus Fruchtwasser und/oder Fetalblut liegt vor allem bei einer Primärinfektion in den ersten 20 Schwangerschaftswochen sowie dem Vorliegen von indikativen Ultraschallauffälligkeiten. Die Wertigkeit eines erhöhten  $\beta$ 2-Mikroglobulins, einer erniedrigten Thrombozytenzahl, eines hohen CMV-IgM-Titers/Index sowie einer hohen CMV-DNA-Last im Fetalblut werden als Risikofaktoren

für eine symptomatische Infektion des Feten gesehen, bedürfen aber noch weiteren Studien bzgl. ihrer Aussagekraft.

Prof. Dr. Dr. Klaus P. Kohse (Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Institut für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie, Klinikum Oldenburg) verdeutlichte mit seinem Referat „Referenzintervalle in der pädiatrischen Labordiagnostik“ ein grundsätzliches Problem der Laboratoriumsmedizin: Die Erstellung valider Referenzbereiche. Dieses wird in der Pädiatrie durch die teilweise dramatische Dynamik physiologischer Veränderungen während der Entwicklung von der Geburt bis zum Erwachsenenalter noch kompliziert. Darüber hinaus spielen die ohnehin vorhandenen Probleme, wie die oft fehlende Vergleichbarkeit verschiedener Methoden, schlechte Standardisierung, präanalytische Besonderheiten, intra- sowie interindividuelle Schwankungen, circadiane Periodiken etc. auch hier eine Rolle. Prof. Kohse stellte exemplarisch mehrere Studien mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen vor. So orientiert sich die kanadische CALIPER-Studie (Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals) an den Empfehlungen des CLSI, weist eine hohe Patientenzahl auf, nimmt verschiedene Methoden auf und beachtet die biologische Variabilität der jeweiligen Analyten. Besonders hervorzuheben ist der Umstand, dass sämtliche Originaldaten in Form von Excel-Dateien abrufbar

sind. Kritisch ist teilweise die Auswahl der Methoden (z. B. Kreatinin nach Jaffé, Albumin mit einer Farbstoffbindungsmethode) oder die Auswahl der Analyte (verschiedene Tumormarker) anzumerken. Auch in Deutschland sind umfangreiche Erhebungen durchgeführt worden bzw. sind im Gange (z. B. die sog. KiGGS-Studie (Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS)), vom Robert-Koch-Institut, welche zwar primär eine andere Zielrichtung hatte, aber trotzdem eine Datenbasis von fast 18.000 Kindern lieferte). Neben den schon geschilderten Problemen kommen auch ethische Bedenken speziell in der Pädiatrie zum Tragen: Warum sollte einem Frühgeborenen (teils weniger als 100 ml Gesamtblutvolumen!), Neugeborenen oder Kleinkind Blut abgenommen werden, wenn es nicht irgendwie krank erscheint? Und wenn es krank ist – wie will man die Daten dann zur Erstellung von Referenzwerten Gesunder einsetzen? Abschließend wies er noch auf die Möglichkeiten hin, mittels spezieller statistischer Verfahren aus dem riesigen „Angebot“ unserer Labordaten selbst eine interne Referenzwertermittlung vorzunehmen. Problematisch ist aber hierbei vor allem die Implementierung der statistischen Funktionen in den jeweiligen Laborinformationssystemen, die dann auch zur Darstellung fließender, geschlechts- und altersspezifischer Werte führen sollten. Keiner der Teilnehmer dieses Laborleitertreffens hat ein solches System aktuell implementiert.

Dr. Ansorge eröffnete mit einer kurzen Begrüßung und Einführung des Referenten den zweiten Tag der Veranstaltung.

Herr Prof. Dr. Matthias Nauck (Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Greifswald) stellte einen Ansatz zum Qualitätsmanagement vor: „EFQM – die Alternative!“. Das von der EFQM (European Foundation for Quality Management) entwickelte Excellence Modell ist kein nur auf Labore bezogenes Management-System; vielmehr bietet es eine offene, praxisorientierte Grundstruktur, um unabhängig von der Branche oder der Größe das Unternehmen „nach vorne“ zu bringen. Alle Mitarbeiter müssen sich sicher in dem System bewegen können und es akzeptieren; das alleinige Festlegen von Regeln oder Vorgaben führt nicht zur Zielerreichung. Die RiliBÄK sind Mindestanforderungen, welche großteils die Regelungen der DIN EN15189 sowie die Akkreditierungsvorgaben der DAkkS erfüllen. Beschreitet man konsequent bzgl. des Qualitätsmanagements die PDCA-Zyklen, kann EFQM das bisherige QM-System ersetzen. Prof. Nauck bemerkte, dass EFQM acht Grundprinzipien (die Bibel allerdings 10 ...) habe: a) ausgewogenen (nicht identisch mit gewinnmaximierte) Ergebnisse, b) Nutzen für den Kunden, c) mit Visionen, Inspiration und Integrität führen, d) Prozesse managen, e) durch die Mitarbeiter (work-life-balance beachten) erfolgreich sein, f)

Innovation/Motivation fördern, g) Verantwortung für eine nachhaltige Zukunft übernehmen.

Dr. Dipl. Biol. Astrid Petersmann (Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Greifswald) knüpfte direkt an den Vortrag von Prof. Nauck an und beschrieb mit „IQsmart – Prozesse darstellen und verstehen“ die Umsetzung eines Qualitätsmanagementprogramms im Labor. IQsmart soll alle Prozesse möglichst visuell darstellen, so dass man umgehend zu den geforderten Dokumenten (SOPs, Verfahrensanweisungen, Rili-BÄK-Kapitel oder Gesetzestexte etc.) gelangt, ohne lange Texte lesen zu müssen. So können die wirklichen Arbeitsabläufe im Labor leicht verständlich mit den notwendigen Dokumenten verknüpft werden. In einer DAkkS-Begehung (Akkreditierung des Labors) wurde das System als sehr gut bewertet und eine Ablösung des aktuellen QM-Systems für möglich gehalten werde. Diskutiert wurde, ob z. B. Studien-Auftraggeber einen Wechsel tolerieren würden oder der zeitliche, personelle und finanzielle Aufwand vertretbar seien. Beides wurde weitgehend positiv beschieden, wenngleich eine vorbereitete IQsmart-Matrix über die Firma c.a.r.u.s zu einem noch recht hohen Preis vertrieben werde.

Eine ergänzende Facette zum gängigen Qualitätsmanagementsystem vieler Labore

fügte Thomas Herfort (IMD Labor Oderland GmbH, MVZ Ärztliches Labor Dr. Frank Berthold und Kollegen, Frankfurt/Oder) mit der Darstellung „Umweltmanagement-System nach EMAS – Erfahrungen aus dem medizinischen Labor“ hinzu. Grundsätzlich muss man beim Umweltschutz von einem gemeinsamen Wert für die Gesellschaft ausgehen. Ein Umweltmanagementsystem ist der Teil des Managements einer Organisation, welcher sich mit betrieblichen und behördlichen Umweltschutzbelangen beschäftigt. Die resultierenden Aufgaben sind zum Teil unbequem und verursachen schwer zu kalkulierende Kosten. Es müssen alle Mitarbeiter involviert werden und man muss seine Prozesse nach ökonomischen wie auch ökologischen Gesichtspunkten gestalten. EMAS (Eco Management and Audit Scheme) wurde 1993 von der EU entwickelt und stellt weltweit das anspruchsvollste System für nachhaltiges Umweltmanagement dar. Abfall- und Energiemanagement, Integration in das QM-System allgemein und die „Mitnahme“/Begeisterung aller Mitarbeiter sind zentrale Teile. So reichen die Maßnahmen von Heizen der Räume mit der Abwärme der Geräte, Integration eigener Solaranlagen bis zur Motivation zum „autofreien Tag des Labors“ vom Pförtner bis zur Chefetage. Auch wenn selbst Dr. Herfort neben der positiven Außer-darstellung bei den Einsendern einen rein finanziellen Gewinn für das Unternehmen nicht sofort 100%ig belegen könne, wird er täglich

schon allein durch seine Kinder motiviert, eine saubere Umwelt zu hinterlassen.

Nach einer kurzen Erholungspause mit Kaffee und Kuchen leitete Dr. Heinze den letzten Teil der Veranstaltung ein.

Herr Prof. Dr. Volker Kiefel (Abteilung für Transfusionsmedizin, Universitätsmedizin Rostock) stellte mit seinem Referat „Thrombozytopenien und Thrombozytosen – ihre Klärung in der klinischen Routine“ mögliche Vorgehensweisen zur Diagnostik quantitativer Störungen der Thrombozyten auch außerhalb hochspezialisierter Labore vor. Thrombozytosen sind im Regelfall reaktiver Natur (ca. 85% der Fälle) im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion (u. a. durch Erhöhung von Il1, 4, 6, Thrombopoetin, TNFalpha). Seltener sind Erhöhungen im Rahmen myeloproliferativer Prozesse (u. a. Klärung durch die JAK-Mutation); kongenitale Formen gelten als Raritäten. Thrombozytopenien lassen sich anhand der zugrunde liegenden Abweichungen klassifizieren. 1) Verminderung der Thrombopoese durch Schädigung der Megakaryozytenzahl und/oder -aktivität, 2) vermehrte Speicherung („pooling“) bei Splenomegalie und 3) beschleunigter Verbrauch oder Abbau, wobei bei letzterer Gruppe die normale Thrombozytenüberlebenszeit (normal ca. 7 – 10 Tage) verkürzt ist. Thrombotische Mikroangiopathien (TTP, HUS), die große Zahl hereditärer Thrombopenien (CAMT-, TAR,

MYH9-Mutationen; May-Hegglin-Anomalie, Sebastian-Syndrom, Fechter-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom u. a.) erfordern meist die definitive Diagnostik in Speziallaboratorien. Die ITP hat eine neue Einteilung nach Dauer der Erkrankung erfahren, medikamenten-induzierte bzw. -assoziierte Immuthrombopenien (z. B. durch Chinin, Heparin) müssen geklärt werden. Ebenso muss die Differenzialdiagnose der Thrombopenien in der Schwangerschaft, von der häufigen, harmlosen „schwangerschaftsassozierten“ Form bis zur gefährlichen Ausprägung beim HELLP-Syndrom bedacht werden. Die Thrombopenie bei Neugeborenen ist häufig durch eine Sepsis bedingt, kann aber auch durch Antikörper (meist gegen HpA1a) analog eines Mhn hervorgerufen werden. Vor der bei weitem nicht immer indizierten Suche nach antithrombozytären Antikörper oder gar invasiver Diagnostik müssen immer Pseudothrombozytopenien durch EDTA oder eine Thrombozytensatellitose ausgeschlossen werden.

Den Abschlussvortrag übernahm Prof. Dr. Henri Wallaschofski (Ärztliche Schwerpunktpraxis für Endokrinologie, Diabetologie und Gesundheitsberatung, Erfurt). Er beleuchtete in seinem Vortrag „Hypogonadismus des Mannes“ kritisch einige Probleme der endokrinologischen Diagnostik sowie den Vorgehensweisen in den aktuellen Leitlinien. Bei 50% der Patienten in den USA, welche eine Testosteronsubstitution erhalten, wurde

nicht einmal die Konzentration bestimmt. Die Ursache und Art eines Hypogonadismus (primär bei Hodenversagen, sekundär, Androgendefizienz-Syndrom, „late onset Hypogonadismus etc.) müssen geklärt sein; vor allem die Frage: Bei welchen Werten gilt die Definition „Hypogonadismus“? Klinische Zeichen (Mattigkeit, Libidoverlust, Hodengröße u. a.) sind unspezifisch und selbst die Leitlinien berücksichtigen keine klare Abhängigkeit der Testosteronspiegel in Abhängigkeit vom Bauchumfang, BMI und nicht einmal vom Lebensalter, wobei die jährliche Abnahme der Konzentration von ca. 1 bis 2% ab dem 40. Lebensjahr bekannt ist. Auch bei der Spermienzahl zeigt sich eine klare negative Korrelation mit dem steigenden BMI („je fatter – desto fauler“). Auf jeden Fall müssen die Leitlinien überarbeitet werden und ein Therapieversuch muss sich an altersabhängigen, individuellen (z. B. BMI) Kriterien wie auch am klinischen Erfolg hinsichtlich der Überlebensqualität, der Stoffwechselfunktion und letztlich der Überlebenszeit, orientieren. Bei der Beurteilung klinischer Studien bzgl. der Testosteronsubstitution muss der bias bedacht werden, dass positive Ergebnisse auch deutlich öfter zitiert werden, wenngleich etliche Studien keinen Vorteil zeigen.

In einem kurzen Schlusswort dankte Dr. Heinze allen Referenten für Ihre Mühe, den Zuhörern für Ihr Interesse und den Sponsoren (BD Preanalytical Systems, allen voran

Edith Rothermel, die für alle Wünsche schon lange im Vorfeld der Veranstaltung offen war, Roche Diagnostics sowie Sysmex Deutschland GmbH) für ihre Unterstützung. Für das nächste Jahr wurde bereits ein Termin (Freitag, 16.06.2017 und Samstag, 17.06.2017) angedacht. Die definitiven Termine werden frühzeitig auf der Internetseite der DGKL bekannt gegeben; ebenso sind die Vorträge nach Freigabe durch die Referenten auf dieser Seite abrufbar. Dr. Heinze bat noch einmal nachdrücklich um die Bewertung der Veranstaltung, der Organisation incl. der Unterbringung, sowie um Themenvorschläge und weitere Anregungen, damit das Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt auch im nächsten Jahr wieder eine interessante Veranstaltung werden kann, auf der sich neben den „alten Gesichtern“ auch viele neue finden, die von dem Erfahrungsaustausch, Wissenszuwachs und schlicht dem Kennenlernen anderer Kollegen profitieren können.

VERFASSER:

---

Dr. Klaus-Günter Heinze  
Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam MVZ GbR  
Nicolaistraße 22  
12247 Berlin  
E-Mail: kg.heinze@imd-berlin.de

## XII. Symposium Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie in Bremen vom 1. bis 3. Juni 2016

In der Arbeitsgemeinschaft Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP e.V.) sind Naturwissenschaftler, Laborärzte, Pharmazeuten und Kliniker vereint. Das diesjährige XII. Symposium wurde vom Medizinischen Labor Bremen ausgerichtet. Es fand vom 1.-3. Juni 2016 in den Tagungsräumlichkeiten des Bremer Innovations- und Technologie Zentrums kombiniert mit einer Industrieausstellung statt. Die 120 Teilnehmer repräsentierten die unterschiedlichen Fachgebiete, aus denen sich die AGNP e.V. rekrutiert. Ebenso spiegelte sich in den Vorträgen vom Nachwuchswissenschaftler bis zum Lehrstuhlinhaber auch die inhaltliche Breite dieses Interessengebietes wider.

Die Eröffnung erfolgte am Mittwochnachmittag durch Prof. Gerhard Gründer, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Uniklinik RWTH Aachen, und Prof. Nikolaus Kühn-Velten, Medizinisches Labor Bremen. Diese Sitzung zum „Praxisnahen TDM von Psychopharmaka im (deutschen) Versorgungsalltag“ diente speziell der Fortbildung niedergelassener Ärzte aus dem neurologisch-psychiatrischen Tätigkeitsbereich. Das erste Referat widmete sich den Möglichkeiten zur Ableitung therapeutischer Referenzbereiche aus publizierten Studiendaten zur Pharmakokinetik. Zwei Besonderheiten steigern die Ergebnisqualität, mögen aber dem labormedizinisch geprägten Leser befremdlich erscheinen: 1. Das Streumaß für die eng zu haltenden therapeutischen



Gruppenbild der Teilnehmer vor dem Sankt-Petri-Dom in Bremen.

Bereiche ist nur der 1S Bereich. 2. In Studien sind idealerweise Responder, Non-Responder und Placebo-Responder zu ermitteln, nur die Daten von Respondern werden berücksichtigt (Herr Böhr / Frau Unholzer, Regensburg). Die zuletzt im Jahr 2011 publizierte „AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry“ mögen vielen Kollegen bekannt und im Alltag nützlich sein. Prof. Christoph Hiemke, Mainz, stellt die beachtliche Entwicklung dieser Leitlinie über die Publikationsjahre 2004, 2011 und (geplant) 2017 dar: Die Zahl der Autoren verdreifachte sich auf nunmehr 39, ca. 1400 Referenzen unterlegen einen neuropsychopharmakologischen Datenschatz, der immer mehr Fakten zur verstoffwechselnden Enzymen, Pharmakogenetik und dosisbezogenen Referenzbereichen enthält. Letztere sind das Thema von Prof. Ekkehard Haen, Regensburg, der das Prinzip der individuellen Befundkommentare unter Berücksichtigung der therapeutischen (Frage: Patient im therapeutischen Bereich?) und dosisbezogenen Referenzbereiche (Frage: Wie hoch ist die Dosis für den erzielten Spiegel?) vorstellte. Gute Kooperation mit dem Auftraggeber ist notwendig, denn ohne klinische Angaben lässt sich selbstverständlich nicht kompetent beraten. Die unmittelbar analytischen Aspekte des TDM umriss Prof. Nicolas von Ahnen, Bremen, in seinem Vortrag, um für die Kliniker in der AGNP e.V. die komplexen Arbeitsgänge und Qualitätssicherung im Labor



Vom lokalen Organisationskomitee, v.l.n.r., Prof. W. Nikolaus Kühn-Velten, Dr. Gabriela Zurek, Brigitte Engelken.

verständlich zu machen. Zwei abschließende Vorträge zeigten anhand klinischer Kasustiken die zahlreichen Ursachen und Auswirkungen von Arzneimittel-Interaktionen bei Psychopharmaka (PD Dr. Thomas Messer, Pfaffenhofen / Prof. Markus Schwarz, München). Ein Großteil der Teilnehmer ließ den Abend bei einem geselligen Treffen am nahe gelegenen Stadtwaldsee ausklingen.

Den Donnerstagvormittag begann eine Session zur „Pharmakovigilanz über die Lebensspanne“. Der besonderen Bedeutung des TDM für die Substanzgruppe der atypischen Antipsychotika wurde durch Vorträge von Daniel Renné, Stuttgart, (AGNP-Leitlinien-basiertes TDM in der Klinik) und von Dr. Karin Egberts, Würzburg, (pädiatrische Aspekte des TDM) Rechnung getragen. Den Schwierigkeiten der Therapie mit psychoaktiven Substanzen in Schwangerschaft und Stillzeit widmete sich PD Dr. Dr. Niels Bergemann, Rodewisch. Die beachtliche



Verleihung der Posterpreise. V.l.n.r., Prof. Hienke, Prof. Haen, Margarete Silva Gracia, Bianca Fay, Hans-Willi Clement, Jasna Neumann, Prof. Gründer.

Verordnungsprävalenz von Psychopharmaka und deren Interaktionspotential bei betagten Patienten zeigte Bianca Fay, Regensburg. Im weiteren Verlauf brachte der Themenkomplex „TDM - Forschungstrends: Von der Biochemie zur Bildgebung“ neue Sichtweisen auf die Enzymologie der CYP P450 Monooxygenasen (Prof. Kühn-Velten, Bremen), Therapieindividualisierung mittels TDM und Pharmakogenetik (Dr. Stefan Unterecker, Würzburg) sowie Einsatz der im PET gemessenen cerebralen Dopamin-Rezeptorbelegung zur besseren Definition therapeutischer Referenzbereiche (Prof. Gründer, Aachen).

Die internationalen Referenten der Sitzung am Donnerstagnachmittag boten den inspirierenden Blick in Nachbarländer. Vergleichbare klinische Probleme, die in unterschiedlich strukturierten Gesundheitssystemen unterschiedlich gelöst werden (Prof. Bengtsson, Linköping; Prof. Conca, Bozen; Frau Prof. Dahl, Stockholm; Prof. Eap, Lausanne; Prof. Touw, Groningen). Im Anschluss bestand die Möglichkeit, in Kleingruppen an Exkursionen teilzunehmen, die Interessierte

zur Firma Bruker Daltonik GmbH, zur Abteilung für Neuropharmakologie am Zentrum für Kognitionswissenschaften der Universität Bremen, zum Fallturm am Zentrum für angewandte Raumfahrttechnologie und Mikrogravitation oder zur Laborführung im Medizinischen Labor Bremen führte. Auch am Abend zeigte sich das Wetter noch von seiner sonnigen Seite. Die Teilnehmer trafen sich am Bremer Roland / Rathausplatz, gingen eine Runde durch die Altstadt und das angrenzende Schnoor-Viertel, besuchten das Geschichtenhaus und ließen den Abend beim Gesellschaftsabend kurzweilig ausklingen.

Der Freitagvormittag begann mit dem Thema „TDM in der Suchtmedizin“. Opiode sind ebenfalls Substanzen mit engem therapeutischen Bereich und zahlreichen Interaktionsmöglichkeiten. Neben Kontrollen zur Sicherung der Compliance bedingen Komorbiditäten oft eine Komedikation mit Antidepressiva, Antipsychotika oder Antikonvulsiva. Frau Laib, Mainz, und Dr. Ivana Adamovic, Göttingen, stellten klinische Fälle und Hintergrundinformationen zum Management dieser komplexen Fälle dar. Dipl. Ing. August Goebel, Bremen, präsentierte Daten zum sehr aktuellen „Stoff“ neue psychoaktive Sub-



Diskussion vor den ausgestellten Postern.



Besuch der Industrieausstellung in der Pause.

stanzen. Unter Umgehung des noch gültigen BTM-Gesetzes werden synthetische Cannabimimetika als Cannabisersatz sowie Phenethylamin- und Cathinon-Derivate als Stimulantien legal vertrieben. Resultierende Intoxikationen können schwerwiegend sein. Die Substanzen werden im Screening nicht durch die klassischen Immunoassays erfasst, sondern nur durch massenspektrometrische Analysen.

Die Podiumsdiskussion zu „TDM & Pharmakogenetik zwischen klinischem Nutzen und Kostendiskussion“ wurde von Prof. Gründer, Aachen, geleitet, nach Impulsreferaten von Prof. Ingolf Cascorbi, Kiel, (Pharmakogenetik, Einsatz von Biomarkern für bessere Arzneimittelsicherheit) und Dr. Karin Mohn, GBA, Berlin (individualisierte Therapie als Herausforderung für Nutzenbewertung und Arzneimittelversorgung). Aus Sicht des GBA ist der regulatorische Aufwand klar auf Seiten der aktuellen onkologischen Companion-Diagnostika. TDM ist zwar für die Zulassung von Psychopharmaka wenig relevant aber TDM ist aktuell die praxisrelevanteste Maßnahme zur Therapieindividualisierung.

Zum Ende des Symposiums verlieh Prof. Gründer Posterpreise an Frau Silva Gracia und Bianca Fay, beide Regensburg, Prof. Hans-Willi Clement, Freiburg und Jasna Neumann, Dessau. Prof. Kühn-Velten dankte dem Veranstaltungsteam für die geleistete Arbeit; es kann gemeinsam auf eine erfolgreiche Veranstaltung zurückgeblickt werden. Das nächste AGNP-TDM Symposium ist für 2018 geplant.

---

#### WISSENSCHAFTLICHES KOMITEE

Prof. Nicolas von Ahsen, Bremen  
Prof. Andreas Conca, Bozen  
Prof. Chin Eap, Lausanne  
Dr. Karin Egberts, Würzburg  
Prof. Gerd Gründer, Aachen  
Prof. Ekkehard Haen, Regensburg  
Prof. Ursula Havemann-Reinecke, Göttingen  
Prof. Christoph Hiemke, Mainz  
Prof. W. Nikolaus Kühn-Velten, Bremen

---

#### LOKALES ORGANISATIONSKOMITEE

Prof. Dr. Nicolas von Ahsen, Brigitte Engelen, Prof. W. Nikolaus Kühn-Velten, Dr. Gabriela Zurek

---

#### VERFASSER

Prof. Dr. Nicolas von Ahsen  
Medizinisches Labor Bremen  
Haferwende 12, 28357 Bremen  
E-Mail: nicolas.vonahsen@mlhb.de



Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München



### 3. MÜNCHNER POINT-OF-CARE TESTING SYMPOSIUM

**Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie**

Klinikum rechts der Isar der  
Technischen Universität München

**Arbeitsgruppe POCT**

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

13.–15. März 2017



SAVE THE DATE

Minisymposium der Arbeitsgruppe  
Klinische Toxikologie der DGKL:  
**UPDATE Klinische Toxikologie  
2016 – Klinik und Labor**

26. und 27. Oktober 2016 im  
Bildungszentrum Kloster Banz



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, Ihnen das nächste Minisymposium „Klinik und Labor“ der DGKL AG Klinische Toxikologie in Banz anzukündigen und möchten Sie gerne dorthin einladen. Das Kloster Banz bietet uns wie in den Jahren zuvor den Rahmen für ein vielfältiges Programm (s. 2. Seite) mit viel Raum für Diskussionen.

Ihre **Anmeldungen** zum Treffen nehmen wir gerne per E-Mail entgegen unter:

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

Die Teilnahmegebühr beträgt **200 €**. Darin enthalten sind die Unterbringung im Bildungszentrum Kloster Banz sowie die Mahlzeiten und der gemeinsame Abend in Bamberg. Bitte überweisen Sie den Betrag auf folgendes Konto:

DGKL e.V.  
IBAN: DE35 6609 0800 0017 4583 47  
BIC: GENODE61BBB  
Verwendungszweck "TOX Banz 2016"

## Anmeldeschluss für Restplätze: 25.9.2016

**Bitte beachten Sie:** die Anmeldung ist erst mit Zahlungseingang gültig! Da die mögliche Zahl der Teilnehmer auf 40 begrenzt ist, werden die Teilnahmezusagen nach der Reihenfolge der eingehenden Überweisungen vergeben. Teilnahmebestätigungen mit Zahlungsnachweis werden bei der Veranstaltung ausgegeben. Eine Rechnung kann vorab nicht gestellt werden.

Wir freuen uns wieder auf eine interessante und angenehme Tagung mit Ihnen/Euch!

Fritz Degel und Jürgen Hallbach

## UPDATE Klinische Toxikologie 2016 – Klinik und Labor

Minisymposium der AG Klinische Toxikologie der DGKL

26. und 27. Oktober 2016 im Bildungszentrum Kloster Banz

Hans-Seidel-Stiftung e.V., Kloster Banz, Seminarraum 9, 96231 Bad Staffelstein

### Programm:

#### **Mittwoch, 26.10., Anreise bis 12 Uhr**

12:00 Uhr Lunchbuffet

13:30 – 18:00 Uhr Vorträge und Diskussion

- N. Felgenhauer (München): Vergiftungen mit cardiotoxischen Substanzen
- H. John (München): Application of novel microsampling devices for sample drawing, storage and shipping to prove sulfur mustard exposure in dried plasma samples
- M. Ebbecke (Göttingen): Schwere Vergiftungen durch Streckmittel in illegalen Drogen
- J. Schäper (München): NPS-Analytik
- H. Maurer (Homburg/Saar): Umfassendes Tox-Screening in Urin und Plasma mittels LC-Q-Exactive-MS/MS
- 

**18:15 Uhr: Busfahrt nach Bamberg, Altstadtführung im Kleinvenedig von Bamberg, Abendessen**

#### **Donnerstag, 27.10.:**

09:00 – 13:00 Uhr Vorträge und Diskussion

- H. Desel (Berlin): Die Gelkapsel-Story
- J. Hallbach (München): Personalisierte Medizin
- M. Schwarz (München): Auf dem Weg zu individualisierten Referenzwerten: Therapeutische Bereiche, therapeutische Quotienten und dosisabhängige Referenzwerte
- Hilke Andresen-Streichert (Hamburg): Alkoholismusmarker
- M. Meyer (Heidelberg): Wenig, Viel oder Sehr Viel – Einfache Lösungen zur Konzentrationsbestimmung in der Klinischen Toxikologie

13:00 Uhr Lunchbuffet und Abschlusßdiskussion

**Personalized Medicine Convention 2016**  
Die internationale Kongressmesse für personalisierte Medizin  
**30. November + 1. Dezember 2016 // Koelnmesse**



**Redefining Health Care  
in the Genome Era -  
Versagt unser System bei  
echten Innovationen?**

- // **Erstmals praxisnahe Schulungen für alle Ärzte im Umgang mit Krebspatienten.**
- // **In der Vergangenheit gab es bis zu 16 CME Punkte. Erneute Beantragung in 2016!**
- // **Mitglieder der DGKL erhalten auf alle Preiskategorien 10% Rabatt!**

Weitere Informationen unter: [www.permedicon.de](http://www.permedicon.de)  
[permedicon@koelnmesse.de](mailto:permedicon@koelnmesse.de)



## Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
03.10-05.10.2016 Griechenland	8th. Santorini Conference Biologie Prospective
05.10-06.10.2016 Postdam	International Technology Forum 2016 "In vitro-Diagnostics and Bioanalysis
07.10.-09.10.2016 Berlin	4. Deutsche Pathologietage Berlin 2016
20.10-21.10.2016 München	15. Europäischer Gesundheitskongress
26.10.-27.10.2016 Bad Staffelstein	Minisymposium der AG Klinische Toxikologie der DGKL
07.11-08.11.2016 Bad Staffelstein	14. Anwendertreffen LC-MS/MS in der Labormedizin
30.11.-01.12.2016 Berlin	The World Congress on Clinical Trials in Diabetes
30.11.-01.12.2016 Köln	Personalized Medicine Convention
01.12.-02.12.2016 Berlin	10. Nationaler Qualitätskongress Gesundheit
07.12.-08.12.2016 Berlin	5. Nationales Biobanken- Symposium 2016

Weitere Informationen zu den Veranstaltungen finden Sie unter [www.dgkl.de](http://www.dgkl.de).

## Hervorragende Arbeit an der Schnittstelle von Diagnostik, Therapie und Grundlagenforschung

Dr. Kathrin Nickel, Mitarbeiterin des Instituts für Klinische Chemie am Universitätsklinikum Eppendorf, ist in diesem Jahr mit dem Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis der DGKL ausgezeichnet worden. Der Preis, der mit 7.500 Euro dotiert ist, wurde im Rahmen eines Festaktes während des Staudinger Symposiums im Juni in Kloster Banz verliehen.

Den Preis erhielt Dr. Nickel für ihre Arbeit „The polyphosphate-factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis“, die in *Blood* erschienen ist (*Blood* 2015, 126:1379-89). In dieser Arbeit wie auch in ihren vorherigen Publikationen hat sie einen neuen Pathomechanismus für die Tumor-assoziierte Thromboseentstehung identifiziert, der neue Perspektiven für die Therapie und Diagnostik bei Patienten mit malignen Erkrankungen eröffnet. In einem beeindruckenden und mit sehr viel Beifall bedachten Vortrag erläuterte die 33-Jährige ihre Forschungsergebnisse:

Venöse Thromboembolien sind eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Eine prophylaktische Antikoagulation stellt bei Tumorkranken eine besondere Herausforderung dar, da diese Patienten sowohl vermehrt therapieassoziierte Blutungen als auch rezidivierende Thrombosen erleiden.



Die Blutgerinnung bei venösen Thrombosen kann durch den Tissue Factor-getriebenen „extrinsischen“ oder dem Faktor XII-getriebenen „intrinsischen“ Weg gestartet werden.

Die Arbeitsgruppe, in der Dr. Nickel arbeitet, hat erarbeitet, dass Faktor XII-defiziente Mäuse in experimentellen Thrombosemodellen geschützt sind, jedoch die Blutstillung bei Faktor XII-Mangel völlig normal ist. Die Arbeitsgruppe konnte das anorganische Polymer Polyphosphat als physiologischen Aktivator von Faktor XII identifizieren. Eine mögliche Funktion und diagnostische Bedeutung von Polyphosphat/Faktor XII bei thromboembolischen Erkrankungen war nicht bekannt.

Mittels komplexer Gerinnungsanalysen in Patientenplasmen, Analyse von Tumormaterial, rekombinanten Proteinen und genetisch modifizierten Mausmodellen konnte gezeigt

werden, dass Polyphosphat/Faktor XII eine zentrale Rolle bei Prostata-tumor-assoziierten Thrombosen spielt. Sowohl ein hereditärer Faktor XII- Mangel als auch eine pharmakologische Blockade dieses Gerinnungsfaktors oder von Polyphosphat reduzierte die Gerinnungsaktivierung in Patientenplasma und schützte Mäuse vor Prostata-tumor-induzierten Lungenembolien. Erhöhte Polyphosphat Plasmaspiegel sind mit dem Thromboserisiko bei Tumorpatienten assoziiert. Im Gegensatz zu allen aktuell verfügbaren Antikoagulantien, erhöhen Polyphosphat/Faktor XII-Inhibitoren die Blutungsneigung nicht und stellen die ersten sicheren Antikoagulantien für Tumorpatienten mit weitreichenden therapeutischen Implikationen dar.

DGKL-Präsident Professor Dr. Berend Isermann würdigte Dr. Nickel als eine der erfolgreichsten Nachwuchswissenschaftlerinnen in Deutschland, die seit fast einem Jahrzehnt in der experimentellen und klinischen Herz-Kreislauf-Forschung mit dem Schwerpunkt Thrombose und Hämostase arbeitet. Mit ihren Forschungen an der Schnittstelle von Diagnostik, Therapie und Grundlagenwissenschaften leiste sie eine hervorragende Arbeit für die wissenschaftliche Zukunft des Faches. Dieses hatte sie auch bereits im Rahmen der ersten DGKL Nachwuchsakademie unter Beweis gestellt, als sie zu den zwei besten Absolventen gehörte.



Nach ihrer Ausbildung als Master of Science in Biochemie an der Ruhr Universität Bochum hat Dr. Nickel am Institut Cardiovascular Research der Bayer AG promoviert und war anschließend Postdoc am Karolinska Institut in Stockholm und am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Sie befindet sich derzeit in Weiterbildung zur Klinischen Chemikerin und ihre Arbeiten wurden durch die DGKL finanziell unterstützt.

Als ihre beruflichen Ziele am Universitätsklinikum Hamburg nannte die engagierte Nachwuchswissenschaftlerin im Anschluss an ihren Vortrag die Habilitation, den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe sowie die Einwerbung von Drittmitteln.

Der Ivar-Trautschold-Nachwuchsförderpreis ist nicht der einzige Preis, mit dem Dr. Nickel in diesem Jahr ausgezeichnet wurde. Sie erhielt 2016 bereits den „Bernd R. Binder Publication Prize“ der Medizinischen Universität Wien sowie den Nachwuchsförderpreis Thromboseforschung/vaskuläre Medizin der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH).

**NEUE MITGLIEDER:**

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

DR. ANGELIKA BÄUERLE-BUBECK

Regionale Kliniken Holding RKH GmbH  
Ludwigsburg

DR. BIANCA KARNUTH

ZLM GmbH, Essen

DR. CHRISTOPH ROTTLEB

Labor Dr. Krause & Kollegen MVZ GmbH  
Kiel

DR. JOHANNES REMMLER

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

DR. NICK NEUWINGER

Labor Berlin-Charité Vivantes GmbH  
Berlin

DR. DANIEL PIOTR POTACZEK

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

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
MAGDEBURG A.Ö.R.**



OTTO VON GUERICKE  
UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG



Die Medizinische Fakultät ist integraler Bestandteil der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und wirkt mit dem Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. in Forschung, Lehre und Krankenversorgung zusammen. Das Forschungsprofil der Fakultät wird durch die beiden Schwerpunkte „Immunologie einschließlich Molekulare Medizin der Entzündung“ und „Neurowissenschaften“ geprägt. Pro Jahr werden ca. 185 Studierende der Humanmedizin immatrikuliert.

Am **Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie** (Direktor: Prof. Isermann) ist die Stelle einer/eines **Fachärztin/Facharzt für Laboratoriumsmedizin oder Assistenzärztin/arzt in Ausbildung zum Laboratoriumsmediziner bzw. Wissenschaftliche(r) Mitarbeiter(in)** (Entgeltgruppe Ä1 bzw. Ä2 nach TV-Ä bzw. Entgeltgruppe 13 nach TV-L) zunächst befristet zu besetzen.

Das Institut verfügt über das gesamte Spektrum labordiagnostischer Verfahren mit einem Schwerpunkt in der Hämostaseologie und Lipiddiagnostik. Moderne Technologien wie LC-MS/MS und digitale PCR werden angewendet. Es bestehen enge Kooperationen mit anderen Bereichen der Medizinischen Fakultät im Rahmen der klinischen Diagnostik und der Durchführung von klinischen Studien. Dem Institut sind ein MVZ (Laboratoriumsmedizin), das Neugeborenencreening und eine Ambulanz für schwere Dyslipidämien angegliedert. Das Institut ist zuständig für die POCT Diagnostik im Klinikum.

Wir erwarten eine motivierte, teamfähige und aufgeschlossene Persönlichkeit mit der Facharztbezeichnung Laboratoriumsmedizin oder in der Ausbildung zum Laboratoriumsmediziner oder mit Weiterbildung zum klinischen Chemiker. Eine Beteiligung an der studentischen Lehre ist vorgesehen. Wissenschaftliches Engagement, insbesondere in den Bereichen Hämostaseologie, diabetische Komplikationen, sterile Entzündung bzw. den Forschungsschwerpunkten in der Universität Magdeburg (Immunologie/Entzündung, neurodegenerative Erkrankung) ist gewünscht. Bestrebungen, eine wissenschaftliche Karriere aufzubauen, werden unterstützt und die Möglichkeit zur Habilitation ist gegeben.

Wir bieten neben einem tarifgerechten Arbeitsvertrag und der Mitarbeit in einem engagierten Team eine eigenverantwortliche, spannende und abwechslungsreiche Tätigkeit in einem kollegialen Arbeitsumfeld. Eine finanzielle Förderung für die Teilnahme an nationalen und internationalen Kongressen ist möglich.

Anfragen richten Sie bitte an [berend.isermann@med.ovgu.de](mailto:berend.isermann@med.ovgu.de).

Bewerbungen von schwerbehinderten Menschen werden bei gleicher Eignung, Befähigung und fachlicher Qualifikation bevorzugt berücksichtigt. Die Otto-von-Guericke-Universität strebt eine Erhöhung des Anteils von Frauen im wissenschaftlichen Bereich an und bittet daher Wissenschaftlerinnen nachdrücklich um ihre Bewerbung.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte an die nachfolgende Anschrift oder per Mail an: [G2@med.ovgu.de](mailto:G2@med.ovgu.de)

**Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Medizinische Fakultät  
Geschäftsbereich Personal (K24)  
Referenznummer 316/2016  
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg**

**Bankverbindung**

Deutsche Bundesbank, Filiale Magdeburg Kto.: 810 015 04 BLZ: 810 000 00 IBAN: DE 10 81000000 00 81001504 BIC: MARKDEF1810

# Sicher voran



Der Klinikverbund Südwest ist einer der größten und leistungsfähigsten kommunalen Krankenhausverbände in Baden-Württemberg und verfügt über mehr als 1.500 Planbetten. Unsere 4.300 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter versorgen an sechs Standorten jährlich rund 75.000 Patienten stationär und annähernd 300.000 ambulant.

Die Kreiskliniken Böblingen gGmbH sucht für das **Institut für Laboratoriumsmedizin, Transfusionsmedizin und Mikrobiologie am Standort Sindelfingen** zum 01.10.2016, vorerst befristet bis zum Ende der Weiterbildung, einen

## Facharzt (m/w) Laboratoriumsmedizin oder Weiterbildungsassistenten (m/w) in Voll- oder Teilzeit (mind. 80 %) | Kennziffer SI 2759\_16

Das Institut verfügt über ein Zentrallabor in Sindelfingen sowie Basislabore an allen Standorten und erbringt im Jahr ca. 4,9 Mio. Einzelanalysen. Die Laborautomation des Zentrallabors ist ausgestattet mit hochkonsolidierten Geräten der neuesten Generation zur Abdeckung des gesamten klinisch-chemischen Untersuchungsspektrums einschließlich Gerinnungsanalytik. Weitere Schwerpunkte stellen die Transfusionsmedizin mit Immunhämatologie und Blutdepot dar sowie die Hämatologie, Autoimmundiagnostik, Infektionserregerserologie und die spezielle Liquordiagnostik. Die Mikrobiologie umfasst ein breites Spektrum an Analysen im Bereich der Molekularbiologie sowie ein S3\*\*-Labor, ausgestattet u. a. mit MALDI-TOF-Massenspektrometrie und deckt das gesamte Spektrum der klinischen mikrobiologischen Diagnostik einschließlich Hygieneuntersuchungen ab.

Der Klinikverbund Südwest zeichnet sich durch ein hervorragendes Hygienemanagement aus, welches durch das Zentrallabor analytisch und beratend, natürlich in enger Zusammenarbeit mit der Fachabteilung für Hygiene und Infektionsprävention, unterstützt wird.

### Unser Angebot

- Die volle Weiterbildung Laboratoriumsmedizin
- Ein vielseitiges und anspruchsvolles Tätigkeitsfeld in einem herzlichen Team
- Eine umfassende und strukturierte Einarbeitung in ein breites Tätigkeitsfeld
- Die Vereinbarkeit von Beruf und Familie durch individuelle Dienstplangestaltung
- Die Teilnahme an unserem umfangreichen Fort- und Weiterbildungsangebot
- Ein Arbeitsverhältnis mit Vergütung nach TV-Ärzte/VKA und betrieblicher Altersvorsorge

### Ihre Aufgaben

- Befundung und Validation labormedizinischer Untersuchungsergebnisse
- Überwachung der internen und externen Qualitätskontrolle, einschließlich POCT, nach den Richtlinien der Bundesärztekammer für laboratoriumsmedizinische Untersuchungen
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit mit unseren einsendenden Ärzten, telefonische Beratung, Befundinterpretation, Gestaltung einer Stufenanalytik gemäß der klinischen Fragestellung
- Unterstützung und Führung unserer engagierten medizinisch-technischen Analytiker/-innen
- Aktive Teilnahme am Antibiotic Stewardship, Begleitung der Visiten an unseren Kliniken
- Enge Zusammenarbeit mit den Hygienefachkräften an allen Standorten

### Ihr Profil

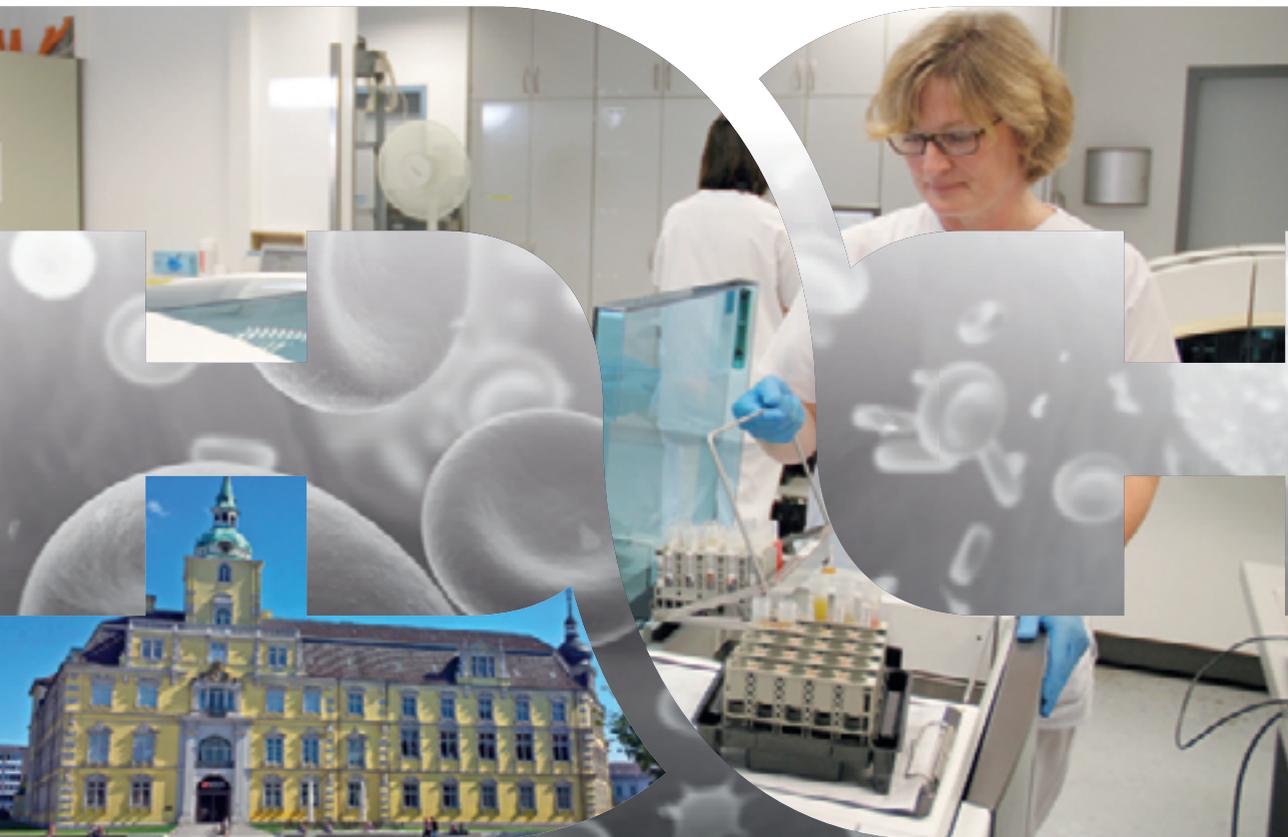
Wir wünschen uns eine fachlich qualifizierte Persönlichkeit mit Approbation, die bevorzugt bereits über klinische Erfahrung verfügt, Freude an einer verantwortungsvollen Tätigkeit besitzt sowie teamfähig und kommunikationsstark ist. Quereinsteiger (z. B. aus der Inneren Medizin), welche den Facharzttitel für Laboratoriumsmedizin erwerben möchten, sind herzlich willkommen!

Für ein erstes Gespräch steht Ihnen der Institutsleiter, Herr Dr. Rünz (Tel.: 07031 98-13941), gerne zur Verfügung.

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung. Bitte senden Sie uns diese **bevorzugt online** ([www.karriere-kvsw.de](http://www.karriere-kvsw.de)) oder unter Angabe der o. g. Kennziffer postalisch (Klinikverbund Südwest GmbH, Personalmanagement, Frau Schrempf, Arthur-Gruber-Straße 70, 71065 Sindelfingen).



Klinikverbund  
Südwest



## 14. Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

in Kooperation mit der Niederländischen Vereinigung für Klinische Chemie  
und Laboratoriumsmedizin (NVKC)

Laboratoriumsmedizin – von „omics“ und „Big  
Data“ zur Grundversorgung

**11. - 14. Oktober 2017**  
**Weser-Ems-Hallen**  
**Oldenburg**





## EINFACH. GUT. VERNETZT.

Im Labor der Zukunft müssen verschiedene Funktionen und Strukturen neu überdacht werden, denn das Zeitalter der Digitalisierung ist längst im Labor angekommen.

Wichtige Zukunftstechnologien haben in der Wertschöpfungskette im Labor ihren Platz gefunden und dabei ist die Informationstechnologie ein wichtiger Faktor. Es geht längst um die Digitalisierung der Prozesse und um Wachstumsorientierung, was bedeutet, die Wirtschaftlichkeit zu verbessern, Strukturen zu optimieren und Flexibilität zu erhöhen.

Entscheidende Erfolgsfaktoren werden dabei die Sicherheit, hochauflösende Analysengeräte, modernste Laborausstattung und eine schnelle Datenverfügbarkeit sein.

Wir sind Ihr Partner, um diese Veränderungen mit Ihnen gemeinsam aufzugreifen und Sie für die Zukunft zu rüsten!

Dabei sind höchste Qualität, Zuverlässigkeit und Wirtschaftlichkeit die Werte, an denen wir uns messen lassen.