

Klinische Chemie MITTEILUNGEN

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

PRÄSIDIUM

Präsident	Univ.-Prof. Dr. med. Berend Isermann, Magdeburg
Vizepräsident	Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Nauck, Greifswald
Schriftführer	Prof. Dr. med. Michael Vogeser, München
Schatzmeister	Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Dresden
Weiteres Präsidiumsmitglied	Dr. rer. nat. Jürgen Hallbach, München
Weiteres Präsidiumsmitglied	Prof. Dr. med. Frank Bühling, Cottbus

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
Kommission für die Ausbildung

Prof. Dr. med. Hannsjörg Baum, Ludwigsburg

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

REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Geschäftsstelle

Dr. med. Wolf-Jochen Geilenkeuser
Dr. rer. nat. Anja Kessler
Friesdorfer Str. 153, D-53175 Bonn
Telefon: 0228 - 926895-0
Telefax: 0228 - 926895-29

Wissenschaftlicher Beirat

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

MITTEILUNGEN

Schriftleitung

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

INHALTSVERZEICHNIS

AUS DEM PRÄSIDIUM

Bericht von der Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL) Univ.-Prof. Dr. med. Berend Isermann Prof. Dr. med. Michael Vogeser	129
--	-----

AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

14. DGKL-Jahrestagung in Oldenburg ein voller Erfolg! Peter Blechschmidt	135
---	-----

AUS DER GESELLSCHAFT

Dissertation: Die Rolle des Transkriptionsfaktor C/EBP β bei der Regulation der Proliferation und Differenzierung von monozytären Zellen Dr. rer. nat. René Huber Prof. Dr. med. Korbinian Brand	140
Kongressbericht: 3. Münchner POCT-Symposium Prof. Dr. med. Peter Bruno Lupp	143
AACC verleiht Preis „Outstanding Contributions in Point-of-Care Testing“ an Prof. Dr. Peter B. Lupp Dr. med. Andreas Bietenbeck	144
EFLM-Newsletter (EuroLabNews) Prof. Dr. med. Michael Vogeser	145
Ein Aufruf Univ.-Prof. Dr. med. Michael Neumaier Univ.-Prof. Dr. med. Berend Isermann	148

Skriptenreihe der AG Bioinformatik / Lektion 2	150
Einführung in die Biostatistik mit R	
Prof. Dr. med. Georg Hoffmann	
Prof. Dr. Frank Klawonn	
Forschungsbericht: Rolle des Adipokins Chemerin	160
und seines Rezeptors CMKLR1 im Hepatozellulären Karzinom	
PD Dr. med. Christa Büchler	
Dr. Gerhard Liebisch	
Nachlese zur IFCC WorldLab in Durban	167
PD Dr. Matthias Orth	
Bericht zum Forschungsvorhaben „ <i>Adapting conCLIP to illuminate the role of RNA-binding proteins (RBPs) in pathophysiological processes</i> “	170
Univ.-Prof. Dr. med. Sven Danckwardt	
STELLENANZEIGEN	172
VERANSTALTUNGEN	
Veranstaltungskalender	174
Tagungen	175

Impressum

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

HERAUSGEBER Univ.-Prof. Dr. med. Berend Isermann, Otto-von-Guericke-Universität, 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 Labordiagnostik, Hygiene und Transfusionmedizin, Bremserstr. 79, 67063 Ludwigshafen, Tel: +49 (0621) 50 33 550, Fax: +49 (0621) 50 33 555, e-Mail: bauermat@klilu.de

**REDAKTION
LAYOUT &
ANZEIGENVERWALTUNG** Anja Turkalj, Geschäftsstelle der DGKL, Friesdorfer Str. 153, 53175 Bonn, Tel: +49 (0228) 926895-22, e-Mail: geschäftsstelle@dgkl.de

**DRUCK
UND VERSAND** Brandt GmbH, Rathausgasse 13, 53111 Bonn
Tel: +49 (0228) 65 19 19, info@druckerei-brandt.de

AUFLAGE ca.1200 Stück

ERSCHEINUNGSWEISE vierteljährlich

ISSN 0173-6647



oben: Die Mitgliederversammlung im großen Festsaal, Weser-Ems-Hallen in Oldenburg

Bericht von der Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.

Das vollständige Protokoll ist für DGKL-Mitglieder im Mitgliederbereich der DGKL-Website einzusehen

Freitag, 13. Oktober 2017, 18.15 - 19.40 Uhr
Weser-Ems-Hallen, Grosser Festsaal, Euro-
paplatz 12, 26123 Oldenburg

TOP 1 / Feststellung der ordnungsgemäßen Ladung und der Beschlussfähigkeit der Mitgliederversammlung

Der Präsident stellt die satzungs- und fristgemäße Ladung sowie die Beschlussfähigkeit der Mitgliederversammlung fest. Dem wird nicht widersprochen. Als Nicht-Mitglieder sind anwesend: Frau Ch. Maschek, Präsidentin des DVTA, eine interessierte Kollegin, Dr. Thomas Bonk (Geschäftsführer der DGKL), sowie Mitarbeiter der DGKL-Geschäftsstelle. Gegen ihre Anwesenheit wird von den Mitgliedern kein Widerspruch erhoben, sie beteiligen sich nicht an den Wahlen.

TOP 2 / Annahme der Tagesordnung

Die Tagesordnung wird ohne Änderungswünsche angenommen.

TOP 3 / Bericht des Präsidenten und Aussprache über den Bericht

Zu Beginn seines Berichtes erinnert der Präsident an die im vergangenen Jahr verstorbenen Mitglieder der Gesellschaft. Es sind dies Prof. Dr. Dr. Marika Geldmacher von Malinckrodt, Prof. Dr. Claus Maurer sowie PD Dr. Markus Nauck. Die Anwesenden erheben sich zum stillen Gedenken an die Verstorbenen.

Zum 10.10.2017 hat die DGKL 1.159 Mitglieder.

Prof. Isermann berichtet, dass die Zahl der Teilnehmer am DKLM 2017 in Oldenburg, der gemeinsam mit der niederländischen Schwesterfachgesellschaft ausgerichtet wird, bei etwa 900 liegt. Im Rahmen der Veranstaltung wurde der Preis Biochemische Analytik an Frau Prof. Carpentier verliehen, der Ivar Trautschold Nachwuchspreis an Fr. PD Dr. Ursula Amstutz. Für den Gábor-Szász-Preis gab es keine Bewerbungen. Das Präsidium wird beraten, ob der Preis für den Kongress 2018 erneut ausgeschrieben wird. 2018 wird

die Veranstaltung von den Stuttgarter Kollegen Prof. Wieland, Prof. Baum und PD. Dr. Orth in Mannheim ausgerichtet werden, 2019 wird der Jahreskongress in Magdeburg stattfinden und 2020 in Berlin (fachübergreifend ausgerichtet von Prof. Nauck). 2021 wird der Jahreskongress der DGKL als Teil der Euro-MedLab in München stattfinden.

Vom 6. Bis zum 11. Januar 2017 fand die DFG-DGKL-Nachwuchsakademie statt; sie war dem Themenbereich *Systemdiagnostik entzündlicher Erkrankungen* gewidmet. Prof. Isermann dankt dem wissenschaftlichen Beirat, dem Organisationsteam, sowie den 17 Kollegen, die in diesem Rahmen hochrangige Vorträge gehalten hatten. Resultierend aus der Akademie wurden schließlich 14 Anträge bei der DFG eingereicht, von denen 10 zu einer Förderung geführt haben (1 Antrag wurde vorzeitig zurückgezogen). Das Präsidium strebt eine Wiederholung der Nachwuchsakademie an und eine Weiterentwicklung zu einem nachhaltigen Tool der Nachwuchsarbeit der DGKL.

Prof. Isermann weist darauf hin, dass es von sehr großer Wichtigkeit für das Fach ist, dass Anträge auf Forschungsförderung an die DFG unter dem Fach 205-07 *Klinische Chemie und Pathobiochemie* eingereicht werden. Sowohl bei positiven als auch bei negativem Bescheid soll die korrekte Zuordnung zu diesem Fach überprüft werden. Nur wenn die DFG-Anträge in dem Fach 205-07 *Klinische Chemie und Pathobiochemie* eingereicht wer-

den, werden diese auch statistisch für das Fach erfasst. Alle Anträge, die unter anderen Fächern eingereicht werden, werden den anderen Fächern zugerechnet. Von der Anzahl der eingereichten Anträge für ein Fach hängt ab, wie viele Fachkollegiaten das Fach stellt. Es kann sein, dass die DFG nach Einreichung die Gutachter aus einem anderen Fachbereich wählt. Das hat dann laut Auskunft DFG keinen Einfluss auf die statistische Erfassung. Für die statistische Erfassung ist alleine entscheidend, unter welchem Fach der Antrag **EINGEREICHT** wurde.

Der Präsident berichtet vom zweitägigen Retreat des Präsidiums im Januar 2017 in Berlin, bei dem insbesondere längerfristige strategische Ausrichtungen der DGKL erörtert worden sind.

Prof. Isermann berichtet von der weiteren zügigen Entwicklung des (im Rahmen des letztjährigen Berichtes vorgestellten) Projektes eines Rili-BÄK-Zertifizierungsprogramms der DGKL.

Bezüglich der anhängigen oder angestrebten Lehrstuhlbesetzungen wird berichtet, dass in Regensburg Verhandlungen geführt werden und in Leipzig die Ausschreibung erfolgt ist. In Oldenburg wurden Gespräche mit dem Dekan und dem Klinikvorstand geführt; die Situation in Rostock ist noch offen.

Der Präsident berichtet von Gesprächen zwischen DGKL und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), die auf eine en-

gere Zusammenarbeit der diagnostischen Fächer abzielen. Im Rahmen des DKLM 2017 wurde bereits eine Session gemeinsam ausgerichtet.

Prof. Isermann dankt Prof. Schuff-Werner für dessen großen Einsatz als Herausgeber von Laboratoriumsmedizin/Journal of Laboratory Medicine. Die Zeitschrift wird künftig als Journal of Laboratory Medicine ausschließlich englischsprachig erscheinen. Eine stärkere Einbindung der DGKL-Sektionen und AGs bei der Akquise von Artikeln und insbesondere der Ausrichtung von Special Issues ist vorgesehen.

Es wird von der ersten *DGKL Akademie* berichtet, die als eintägiger Hands-on-Workshop im Mai 2017 vom Labor Dr. Klein in Martinsried bei München ausgerichtet worden ist. Die Veranstaltung zum Themenbereich *Liquid Profiling* fand sehr guten Anklang. Weitere *DGKL Akademien*, auch zu anderen Themen, werden als neues Element der Verbandsarbeit angestrebt.

Prof. Isermann dankt Frau Strempel für Ihre sehr engagierte und vielfältige Arbeit in der Geschäftsstelle Berlin. Herausragend war neben der aktiven Teilnahme an verschiedenen Kongressen die Ausrichtung eines Parlamentarischen Abends im Bundestag im März 2017.

Ebenso wird Dr. Bonk und seinen Mitarbeitern in der Bonner Geschäftsstelle für Ihre hervorragende Arbeit gedankt. Nach dem Ausscheiden von Fr. Weller, Fr. Steinbach

und Fr. Lütz-Löhr konnten Fr. Jäger (Buchhaltung), Fr. Turkalj (Marketing), Fr. von Loe (Eventmanagement) sowie Hr. Antweiler als neue Mitarbeiter gewonnen werden.

Prof. Isermann berichtet vom Beschluss des Präsidiums, die Position eines wissenschaftlichen Referenten zu etablieren.

Zum Bericht des Präsidenten erfolgen keine Wortmeldungen.

TOP 4 / Bericht des Schatzmeisters (Geschäftsjahr 2016)

Prof. Th. Demant (Dresden, Schatzmeister) erläutert die Finanzdaten der Gesellschaft im Geschäftsjahr 2016. Nach Berücksichtigung von Rücklagen ergibt sich ein ausgeglichener Jahresabschluss, der als verkürzte Gewinn- und Verlustrechnung für das Jahr 2016 dargestellt wird.

Prof. Demant legt dar, dass die DGKL im Hinblick auf das Gesetz zur *Bekämpfung der Korruption im Gesundheitswesen (2016)* und der *Freiwilligen Selbstkontrolle der Arzneimittelindustrie (FSA)* künftig striktere Regeln bei der Unterstützung von Veranstaltungen, an denen die Mitglieder als Ausrichter beteiligt sind, anwenden muss. Es gilt, dass – Teilnehmerbeiträge grundsätzlich kostendeckend sein müssen hinsichtlich Übernachtung, Verpflegung und Sozialprogramm

- *vor der Zusage einer Kostenübernahme durch die DGKL ein Finanzierungsplan (Einnahmen/Ausgaben) vorgelegt werden muss*
- *die DGKL unter diesen Bedingungen die Abdeckung eines Defizits in vorher festgelegter Höhe übernehmen kann*

TOP 5 / Bericht des Kassenprüfers (Geschäftsjahr 2016)

Prof. M. Bauer (Ludwigshafen) berichtet, dass er am 18. September 2017 in der GS Bonn eine eingehende Kassenprüfung vorgenommen hat.

Die Prüfung fand unter Hinzuziehung des vorliegenden vollständigen Jahresabschlusses 2016 in Anwesenheit des Schatzmeisters der DGKL (Prof. Demant) statt. Der Jahresabschluss war durch das Rechnungswesen der DGKL, in Abstimmung mit dem Schatzmeister, erstellt und durch den Wirtschaftsprüfer Herr Vater von der Steuerberatungsgesellschaft Flick, Gocke, Schaumburg, Bonn, kontrolliert worden. Sämtliche Belege lagen zur Kassenprüfung vor. Im Rahmen seiner Stichprobenprüfung der vorliegenden Belege bestätigt der Kassenprüfer die ordnungsgemäße Verbuchung und Ableitung des Jahresabschlusses aus den Konten und Einzelbelegen. Prof. Bauer empfiehlt als Kassenprüfer den Mitgliedern die Entlastung des Vorstands.

TOP 6 / Aussprache über die Berichte zu TOP 4 und TOP 5

Keine Wortmeldungen

TOP 7 / Entlastung des Präsidiums

Prof. Kohse (Oldenburg) stellt einen Antrag auf Entlastung des Präsidiums. Dieser Antrag wird in der folgenden Abstimmung per Handzeichen einstimmig angenommen, die Mitglieder des Präsidiums enthalten sich; dem Präsidium wird dadurch Entlastung erteilt.

TOP 8 / Beitragsordnung 2017, Anlage 1

Gegen die in die aktuell gültige Beitragsordnung werden von den Anwesenden keine Einwände erhoben.

TOP 9 / Wahlen

Prof. Isermann schlägt für diesen Tagesordnungspunkt Prof. Renz (Marburg) als Wahlleiter vor. Die Versammlung stimmt dem per Handzeichen ohne Gegenstimme zu. Prof. Renz übernimmt für diesen TOP die Versammlungsleitung. (Beim Einlass in den Versammlungsraum sind jedem DGKL-Mitglied gegen Unterschrift jeweils ein Wahlzettel für die beiden anstehenden Wahlen ausgehän-

digt worden.)

1.) Wahl des Präsidenten (Amtsperiode 2018-2019, Nachfolge Prof. Isermann), Vorschlag des Präsidiums: Prof. Dr. med. Matthias Nauck (Greifswald). Ein Lebenslauf wurde als Anlage 2 mit der Einladung verschickt. Auf Befragen durch den Wahlleiter werden aus der Versammlung keine weiteren Kandidaten genannt. Prof. Nauck stellt sich der Versammlung vor. Es werden aus der Versammlung keine Fragen an ihn gerichtet. Prof. Nauck wird anschließend von der Mitgliederversammlung als Präsident gewählt; er nimmt die Wahl mit Dank an.

2.) Wahl des Vizepräsidenten (Amtsperiode 2018-2019, Nachfolge Prof. Nauck), Vorschlag des Präsidiums: Prof. Dr. med. Triantafyllos Chavakis (Dresden). Ein Lebenslauf wurde als Anlage 3 mit der Einladung verschickt. Prof. Chavakis stellt sich der Versammlung vor. Es werden aus der Versammlung keine Fragen an ihn gerichtet. Prof. Chavakis wird von der Mitgliederversammlung anschließend als Vizepräsident gewählt; er nimmt die Wahl mit Dank an.

TOP 10 / Sonstiges

Prof. Baum (Ludwigsburg) und PD Dr. Orth (Stuttgart) laden (auch im Namen von Prof. Wieland (Stuttgart) zur 15. Jahrestagung vom 26. bis zum 29. September 2018 nach Mannheim ein. Die Veranstaltung steht unter dem Titel „*Laboratoriumsmedizin – Das Fundament für Diagnose und Therapie*“. Sie wird gemeinsam mit dem DVTA und den Kollegen aus Österreich und der Schweiz organisiert. Die Mitglieder werden aufgefordert, Vorschläge und Wünsche zum Programm an die Veranstalter zu richten.

Da keine weiteren Wortmeldungen bestehen, schließt der Präsident um 19.40 Uhr die Mitgliederversammlung.

VERFASSEN

Präsident:

Univ.-Prof. Dr. med. Berend Isermann

Schriftführer:

Prof. Dr. med. Michael Vogeser



oben: Eröffnungsveranstaltung im Alten Landtag Oldenburg

14. DGKL-Jahrestagung in Oldenburg ein voller Erfolg!

Brillante Referenten, gut informierte Zuhörer und zufriedene Aussteller - die 14. DGKL-Jahrestagung in Oldenburg vom 11. bis zum 14. Oktober war nach übereinstimmender Einschätzung der Teilnehmer ein voller Erfolg. Unter dem Motto „Von Omics und Big Data zur Grundversorgung“ ging es in Referaten, Symposien und Arbeitsgruppen um die Frage, wie Grundlagenforschung und in unvorstellbar großer Zahl anfallende Untersuchungsergebnisse („Big Data“) zum Nutzen des einzelnen Patienten eingesetzt werden können. 680 Teilnehmer hatten sich zum Kongress angemeldet. Kooperationspartner der DGKL bei der Veranstaltung war die Niederländische Vereinigung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (NVKC).

Ein mitreißender Vortrag des Chemie-Nobelpreisträgers Bernard Lucas „Ben“ Feringa am Eröffnungsabend hatte die Teilnehmer auf die Tagung eingestimmt. Mit Witz und Enthusiasmus entführte der Niederländer im alten Oldenburger Landtag seine Zuhörer in die Welt der Nanotechnologie. Eine Dreiviertelstunde lang sprach Feringa über molekulare Schalter und molekulare Motoren und die Möglichkeiten, die sich durch synthetisch hergestellte Moleküle für die Medizin ergeben können. Feringas wissenschaftlich

hochkarätige und gleichwohl verständliche Festrede war ein Musterbeispiel für die zuvor vom Präsidenten der niederländischen Vereinigung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Marc Elisen, bekräftigte Forderung, dass die Wissenschaft aus ihrem Elfenbeinturm heraus müsse, wenn sie verloren gegangenes Vertrauen der Menschen wiedergewinnen wolle.

Zweiter Höhepunkt des Abends war der Vortrag von Emmanuelle Charpentier, mit dem sie eindrucksvoll deutlich machte, dass sie zu Recht den diesjährigen **DGKL-Preis „Biochemische Analytik“** erhalten hat. Die Direktorin des Max-Planck-Instituts für Infektionsbiologie in Berlin erforscht das Immunsystem der Bakterien und hat dabei bahnbrechende Ergebnisse für die Gentechnik erzielt. Frau Charpentier überzeugte gleichermaßen durch ihre wissenschaftlichen Erkenntnisse wie durch die bescheidene Unaufgeregtheit, mit der sie ihre weltweit beachtete Forschungstätigkeit präsentierte.

Tagungspräsident Klaus P. Kohse begrüßte die Kongressteilnehmer in Oldenburg als der Stadt mit der jüngsten arbeitenden medizinischen Fakultät in Deutschland. Zweck der Tagung sei zu zeigen, wo die Labormedizin heute in Forschung und Anwendung ste-

he, so Kohse. DGKL-Präsident Berend Isermann hob die Bedeutung der Labormedizin als dem klassischen Querschnittsfach der Medizin hervor. Mit ihren vielfältigen Anwendungsgebieten begleite sie die Menschen von der Geburt bis ins hohe Alter.

VON NANO-ROBOTERN UND GENSCHEREN

Zurück zu Ben Feringa. Der 66-jährige Chemiker von der Universität Groningen erhielt 2016 zusammen mit zwei anderen Wissenschaftlern den Chemie-Nobelpreis für das Design und die Synthese von „molekularen Maschinen“. In allen lebenden Zellen vereinigen sich Moleküle zu komplexen „molekularen Maschinen“, die beispielsweise bewirken, dass Muskeln sich zusammenziehen oder Bakterien sich ausbreiten können. Feringa arbeitet seit Jahren an der synthetischen Herstellung solcher molekularer Maschinen und auch molekularer Schalter. Man spricht auch von Nano-Robotern. Diese könnten eingesetzt werden, um etwa Medikamente – zum Beispiel in der Krebstherapie – gezielter und damit für den Gesamtorganismus schonender an den Herd einer Erkrankung heranzuführen und dort präziser ihre Wirkung entfalten zu lassen. Feringa machte allerdings auch deutlich, dass die Forschung in diesem Bereich noch am Anfang stehe und konkret nutzbare Resultate möglicherweise erst in 20 oder 30 Jahren zur Verfügung stehen würden.

Mit molekularen Maschinen in Bakterien beschäftigt sich die Französin **Emmanuelle Charpentier**. Sie erhielt die diesjährige höchste wissenschaftliche Auszeichnung der DGKL, den Preis „Biochemische Analytik“. Frau Charpentier untersucht, wie bakterielle Infektionen ablaufen und wie sich die Bakterien gegen das Eindringen fremder DNA schützen. Auf Basis dieser Forschungsarbeiten hat sie eine „Gen-Schere“ entwickelt, mit der Gene gezielt und spezifisch verändert werden können. Bei Patienten mit genetisch determinierten Erkrankungen können diese Erkenntnisse zukünftig bei der Entwicklung neuer Medikamente und Therapien helfen. Der Preis „**Biochemische Analytik**“ wird gefördert von der **Sarstedt AG**, einem führenden Anbieter von Labor- und Medizintechnik mit Hauptsitz in Nümbrecht, Nordrhein-Westfalen. Er ist mit **50.000 Euro** dotiert und zählt damit zu den bedeutendsten Auszeichnungen, die in Deutschland von einer medizinischen Fachgesellschaft verliehen werden.

Als weitere Preisträgerin konnte DGKL-Präsident Isermann am Eröffnungsabend die Schweizer Biochemikerin **Ursula Amstutz** ehren. Die 35-Jährige erhielt den mit **7500 Euro** dotierten **Ivar-Trautschold-Nachwuchspreis** für ihre Forschung im Bereich medikamentöser Nebenwirkungen. Schwere oder sogar lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen stellen ein großes Problem medikamentöser Therapien dar. Noch im-

mer können eine Mehrzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen schlecht erklärt und deren Risiko in individuellen Patienten schlecht abgeschätzt werden. Aus diesem Grund beschäftigt sich Ursula Amstutz mit dem Einfluss genetischer Variabilität auf das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit dem Ziel, die Mechanismen, die zu einem erhöhten Risiko führen, besser zu verstehen. Außerdem sollen mittels prädiktiver Tests Patienten mit erhöhtem Risiko besser identifiziert werden.



Fotograf: Mark Bollhorst

VERFASSER

Peter Blechschmidt, freier Journalist
Corneliusstr. 3
10787 Berlin

Die Rolle des Transkriptionsfaktor C/EBP β bei der Regulation der Proliferation und Differenzierung von monozytären Zellen

Dissertation (Dr. rer. nat.) von Frau Romina Gutsch aus dem Institut für Klinische Chemie (Direktor: Prof. Dr. med. Korbinian Brand) an der Medizinischen Hochschule Hannover

Monozyten spielen im Immunsystem eine entscheidende Rolle, indem sie angeborene und erworbene Immunität miteinander verbinden. In dieser Promotionsarbeit wurden daher verschiedene Mechanismen untersucht, die an der Steuerung der monozytären Proliferation, Apoptose und Differenzierung beteiligt sind. Der Schwerpunkt der Arbeit lag dabei auf der Analyse der regulativen Mechanismen, die bei der Kontrolle des Gleichgewichts zwischen Proliferation und Differenzierung eine entscheidende Rolle spielen, da diese nach wie vor ungenügend untersucht sind. Dabei wurde insbesondere die Bedeutung des Transkriptionsfaktors C/EBP β (CCAAT/enhancer binding protein β) bei diesen Prozessen untersucht, da bereits in früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe gezeigt werden konnte, dass eine Zunahme der größeren, transaktivierenden C/EBP β -Isoformen LAP* und LAP (liver-enriched activating protein) an der Differenzierung monozytärer Zellen beteiligt ist, während die verkürzte und somit inaktive Variante LIP (liver-enriched inhibiting protein) mit ihrer Proliferation assoziiert zu sein scheint.

Um den Einfluss von C/EBP β auf die Monozyten-Entwicklung weiter zu untersuchen, wurden in einem ersten Schritt auf der Basis von THP-1-Zellen stabil transduzierte Zelllinien generiert, die jeweils eine C/EBP β -Isoform (LAP* oder LIP, bezeichnet als C/EBP β -long- bzw. C/EBP β -short-Zellen) überexprimieren. Als Kontrolle wurde außerdem eine mit einem Leervektor transduzierte Zelllinie erzeugt (SF91). Diese Modell-Zelllinien wurden im Folgenden eingesetzt, um unter normalen bzw. differenzierenden Bedingungen (d.h. unter PMA-Stimulation) die Proliferationsrate, die Apoptoserate und die Differenzierung der Zellen zu studieren. Dabei gelang bei diesen Analysen der Nachweis, dass die Proliferationsrate der C/EBP β -long-Zellen deutlich niedriger lag als die der SF91-Zellen, während die C/EBP β -short-Zellen eine mit den SF91-Zellen vergleichbare Proliferation zeigten. Die verstärkte Proliferation der C/EBP β -short-Zellen konnte dabei auch unter differenzierenden Bedingungen bestätigt werden. Im Hinblick auf die Apoptoserate ergaben die durchgeführten Analysen, dass die Überexpression beider C/

EBP β -Isoformen einen leichten, aber statistisch signifikanten anti-apoptotischen Effekt in den Zelllinien vermittelt, insbesondere unter pro-apoptotischen Rahmenbedingungen (UV-Bestrahlung). Ein deutlicher Einfluss der C/EBP β -Überexpression auf die Zellmorphologie konnte in den generierten Zelllinien hingegen weder unter normalen noch unter differenzierenden Bedingungen nachgewiesen werden, wodurch ein direkter Einfluss von C/EBP β auf die Morphologie der Zellen ausgeschlossen werden konnte.

Auf molekularer Ebene konnten die bereits beschriebenen Phänomene vor allem einer Beeinflussung von Proteinen, die am Ablauf und an der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind, zugeordnet werden. Insbesondere konnte mittels Konzentrations- und Promotoraktivitätsstudien eine konstitutiv erhöhte Expression von positiven Zellzyklusregulatoren bzw. eine konstitutiv verringerte Expression von Zellzyklusinhibitoren in den C/EBP β -short-Zellen gezeigt werden, während in den C/EBP β -long-Zellen eine gegenteilige Regulation gefunden wurde. Eine differenzielle Interaktion der verschiedenen C/EBP β -Isoformen mit Zellzyklusinhibitoren oder eine Veränderung der Proteinhalbwertszeit scheint hingegen keine Rolle in diesem Kontext zu spielen.

Abschließend wurden diese Untersuchungen in einem C/EBP β -Knock out-Modell vertieft. In makrophagenähnlichen Knock out-Zellen findet man eine deutlich höhere

Proliferationsrate als in den entsprechenden Wildtyp-Zellen. Diese im Wildtyp reduzierte Proliferationsrate wurde auch in einer Zellzyklusanalyse bestätigt. Die in den stabil transduzierten THP-1-Zellen bereits gezeigten molekularen Mechanismen, d.h. die im Vergleich zu Kontrollzellen differenziell regulierte Expression der Zellzyklus-Modulatoren, konnten dabei auch im Knock out-Modell bestätigt werden. Weiterhin zeigen die vorliegenden Experimente in den C/EBP β -Knock out-Zellen im Vergleich zu den Wildtypzellen einen Verlust der typischen Makrophagenmorphologie. Weitere Experimente demonstrieren, dass eine Stimulation der Zellen mit PMA zu einer Verringerung der Proliferation bei gleichzeitiger Zunahme der makrophagenähnlichen Morphologie im C/EBP β -Knock out-Modell führt.

Insgesamt zeigen die durchgeführten Untersuchungen, dass die wichtige Funktion von C/EBP β bei der monozytären Differenzierung zu einem großen Teil auf der Inhibition der Proliferation beruht. Diese Hemmung der Proliferation scheint in monozytären Zellen die Differenzierungsneigung zu erhöhen und indirekt zu einer deutlicheren Ausprägung der makrophagenähnlichen Morphologie beizutragen.

RESULTIERENDE PUBLIKATIONEN

1. Haas SC*, Huber R*, Gutsch R, Kandemir JD, Cappello C, Krauter J, Duyster J, Ganzer A, and Brand K. (2010). ITD- and FL-induced FLT3 signal transduction leads to increased C/EBP β -LIP expression and LIP/LAP ratio by different signalling modules. *Br J Haem.* 148: 777-790.
2. Gutsch R*, Kandemir JD*, Pietsch D, Cappello C, Meyer J, Simanowski K, Huber R, and Brand K. (2011). CCAAT/enhancer-binding protein beta inhibits proliferation in monocytic cells by affecting the retinoblastoma protein/E2F/cyclin E pathway but is not directly required for macrophage morphology. *J Biol Chem.* 286: 22716-22729.

* equal contribution

Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (DGKL), Leipzig. *Clin Chem Lab Med.* 47(9): A57-58.

2. Gutsch R, Kandemir JD, Simanowski K, Pietsch D, Cappello C, Meyer J, Huber R, and Brand K. (2010). C/EBP β inhibits proliferation in monocytic cells by affecting the Rb/E2F pathway with differential effects on morphology. 7th Annual Conference of The German United Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (DGKL), Mannheim. *Clin Chem Lab Med.* 49(9): A98.

VERFASSTER

Dr. rer. nat. René Huber

Prof. Dr. med. Korbinian Brand, Institut für Klinische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover

RESULTIERENDE ABSTRACTS

1. Huber R, Haas SC, Gutsch R, Kandemir JD, Cappello C, Krauter J, Duyster J, Ganzer A, and Brand K. (2009). ITD- und FL-induzierte FLT3-Rezeptor-abhängige Signalwege vermitteln eine Erhöhung der C/EBP β -LIP-Expression und der LIP/LAP-Ratio über differentielle Signalmodule. 6th Annual Conference of The German United Society of

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

Die Arbeitsgruppe POCT der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) hat vom 13. bis 15. März 2017 das 3. Münchner Symposium zum Thema „Weiterentwicklung der patientennahen Sofortdiagnostik in unterschiedlichen klinischen Anwendungsbereichen“ organisiert. Dabei wurden die Themenschwerpunkte von 43 Vortragenden in 9 Sitzungen behandelt.

Eine angeschlossene Industrieausstellung mit 29 IVD-Unternehmen zeigte die neuesten POCT-Analysengeräte. Erstmals fand zudem eine ePosterausstellung mit 24 Postern in zwei eigenen Sitzungen statt. Neu war auch die Vergabe von vier Vortrags- und zwei Posterpreisen, gestiftet von der DGKL (zusammen mit JLM) und dem DGBMT.

Die dreitägige Tagung war mit ca. 350 Teilnehmern wieder ein großer Erfolg. Der Kongress wird 2019 fortgesetzt. In einem Anfang 2018 erscheinenden Sonderheft der Zeitschrift „Laboratoriumsmedizin“ werden ein ausführlicher Bericht und acht herausragende Beiträge veröffentlicht werden (www.degruyter.com/view/j/labm).



oben: Kongress im Hörsaal der TU München

VERFASSER

Prof. Dr. med. Peter Bruno Luppä, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der TU München

AACC verleiht Preis „Outstanding Contributions in Point-of-Care Testing“ an Prof. Dr. Peter B. Lupp

Prof. Dr. Peter B. Lupp, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, hat auf dem diesjährigen Kongress der American Association for Clinical Chemistry (AACC) in San Diego den Preis für „**Outstanding Contributions in Point-of-Care Testing**“ erhalten. Der renommierte Preis würdigt seine Beiträge zur technologischen Entwicklung und Qualitätssicherung der im Krankenhausbereich eingesetzten patientennahen Sofortdiagnostik (POCT).

Prof. Lupp ist bereits seit 2004 POCT-Koordinator im Klinikum rechts der Isar der TU München und zuständig für die komplette Vernetzung aller POCT-Geräte wie Glucometer oder Blutgasanalysatoren auf den Stationen und Ambulanzen des Hauses. In der DGKL ist Herr Lupp Vorsitzender der AG POCT. In diesem Jahr haben Herr Lupp zusammen mit Prof. Junker die dritte Auflage des Buches „*POCT - Patientennahe Labor-diagnostik*“ herausgegeben. Ebenfalls zum dritten Mal jährte sich das „*Münchner Point-of-Care Testing Symposium*“ das unter der Schirmherrschaft der DGKL von Herrn Lupp organisiert wurde.



oben: Prof. Dr. Peter B. Lupp

VERFASSEN

Dr. med. Andreas Bietenbeck, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, München

EFLM-Newsletter (EuroLabNews)



oben: Site der EFLM, www.eflm.eu

Seit Mitte des Jahres erscheinen die Newsletter der EFLM in neuer Aufmachung. Der Bezug dieses attraktiven Periodikums in pdf-Form kann sehr einfach über die Website der EFLM angefordert werden. Dort sind auch alle bisherigen Ausgaben der EFLM-Newsletter hinterlegt.

Die EFLM ist der Dachverband der europäischen Fachgesellschaften in Klinischer Chemie und Laboratoriumsmedizin, damit auch der **DGKL**.

An dieser Stelle sei auch nochmals insbesondere auf die hochwertigen edukatorischen Inhalte im Webauftritt der EFLM hingewiesen.

Über die EFLM-Website können auch alle offiziellen Protokolle von EFLM-Sitzungen eingesehen werden.

Das 9. General Meeting der EFLM fand am 11. Juni 2017 im Rahmen der EuroMed-Lab in Athen statt.



Ana-Maria Simundic wurde dort zur EFLM President-elect gewählt, Guiseppe Lippi zum Schriftführer und Huib Storm zum Schatzmeister. Tiago Guimaraes und Tomas Zima wurden als Weitere Mitglieder gewählt. Hinsichtlich der weiteren Inhalte wird auf die Minutes, die als Download verfügbar sind, verwiesen.



oben: Online verfügbare Protokolle des EFLM-Präsidiums

VERFASSEN

Prof. Dr. med. Michael Vogeser, Schriftführer der DGKL

Ein Aufruf

Die DGKL sieht in der Diagnostik der zellfreien Nukleinsäuren in Plasma und Körperflüssigkeiten ein wesentliches Diagnostikgebiet unseres Faches mit erheblichem Wachstums- und Aufgabenpotenzial nicht nur in der modernen und zukünftigen Onkologie. Die hinter den molekularen Defekten sich verbergenden pathobiochemischen Mechanismen des malignen Wachstums sind in ihrer Komplexität nur mit biochemischer Expertise und vor dem biochemischen Kontext labormedizinischer Untersuchungsergebnisse zu beurteilen. Diese Expertise weist unser klinisches Fach wie kein anderes diagnostisches Fach auf. Die Klinische Chemie/Laboratoriumsmedizin muss die kompetente Abdeckung dieses neuen Gebietes zum Zwecke der optimalen Versorgung der Patienten als vornehmen Auftrag unseres Gesundheitssystems sehen. Interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Gewebepathologie sollten Teil eines integrierten Konzeptes mit klarer Aufgabenteilung insbesondere bei der Frage von Therapiesteuerung im Verlauf, Therapieresistenz und minimal residual disease sein. Um diese Aufgabe zu erfüllen, ist zwingend, ein Fortbildungsprogramm aufzulegen, welches die Schaffung vernetzter Expertisen zum Ziele hat. Hierzu sollten Zentren mit Erfahrung

sich zu einem Arbeitskreis zusammenfinden, der Expertisen sichtet und wertet und anschließend bereit ist, eine Rolle in der Fortbildung bei der Vermittlung dieser Techniken zu übernehmen bzw. solche zu organisieren. Dies könnte im Sinne von Rotationsaufenthalten geschehen, die über das verfügbare Heinz-Breuer Stipendienprogramm finanziert werden und es jungen Kolleginnen und Kollegen ermöglichen, für ihre Standorte diese Techniken zu erlernen und zu üben. Stipendien sollte gemeinsam von den lehrenden und lernenden Partnern beider DGKL beantragt werden können.

VERFASSER

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Neumaier,
Medizinische Fakultät Mannheim der
Universität Heidelberg, Institut für Klinische Chemie

Liebe DGKL-Mitglieder,

ich schließe mich dem Aufruf von Kollegen Neumaier aus Mannheim an! Das Heinz-Breuer Stipendium ist eine Fördermöglichkeit der Stiftung, die es zum Ziel hat, methodische Kenntnisse und Wissen in ein Labor „zu importieren“. Damit ist diese Förderungsmöglichkeit exzellent geeignet, um neue Methoden in einem Labor zu etablieren oder auszubauen. Die inhaltliche Vernetzung der akademischen und nicht-akademischen diagnostischen Labore ist wichtig, um das Fach zu stärken und die Sichtbarkeit zu erhöhen. Die von Kollegen Neumaier angesprochene Methode des „Liquid Profiling“ ist eine methodische Herausforderung, der wir uns jetzt stellen müssen. Ich erinnere auch noch mal an die Bedeutung dieser Methode nicht nur für die Onkologie, sondern auch für andere Erkrankungen und Therapien, wie z.B. im Bereich der Transplantationsmedizin oder der chronischen Erkrankungen. Ich kann mit Nachdruck alle ermuntern, diese Methode im Interesse der eigenen Labortätigkeit zu etablieren – und dafür gerne das Heinz-Breuer Stipendium zu verwenden (Richtlinien auf der Webpage unter: www.dgkl.de/PA100136_DE_VAR100?sid=M4Id9B0vn57121). Auch kurzfristige Aufenthalte, z.B. für wenige Wochen, sind förderungsfähig.

Selbstverständlich kann diese Förderungsmöglichkeit auch für andere Techniken und Methoden, die erlernt werden wol-

len, genutzt werden. Darauf weise ich an dieser Stelle noch mal explizit hin! Ich hoffe, dass diese Möglichkeit des Wissenstransfers in Zukunft intensiver genutzt wird – und damit das eigene Labor und das Fach als Ganzes stärken wird!

VERFASSER

Univ.-Prof. Dr. med. Berend Isermann,
Präsident der DGKL

Skriptenreihe der AG Bioinformatik / **Lektion 2**

Einführung in die Biostatistik mit R

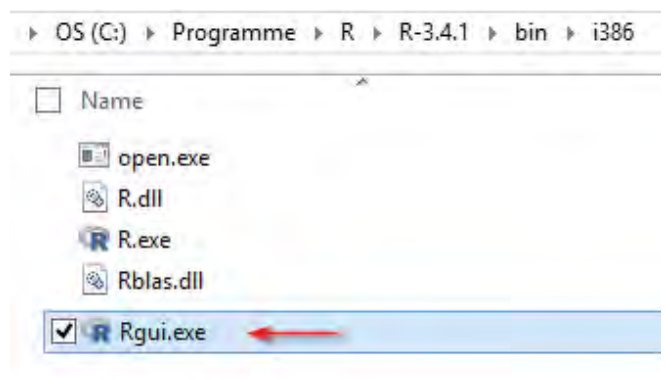
In der letzten Ausgabe von KCM startete die AG Bioinformatik der DGKL eine Skriptenreihe, die im Rahmen der künftigen Weiterbildung zum Klinischen Chemiker Grundkenntnisse der Biostatistik vermitteln soll [1]. Für die Durchführung der Übungsbeispiele und die Auswertung eigener Daten wurde das kostenlose Programmpaket R vorgestellt, das aus dem Internet unter www.r-project.org geladen und installiert werden kann [2].

In Lektion 2 folgen nun erste praktische Anwendungen. Sie lernen, kleine R-Programme zu schreiben, mit denen man Mittelwert und Standardabweichung aus simulierten Zah-

len berechnet und die Verteilung der Daten grafisch darstellt. Abschließend werden Sie Echtzeiten aus Ihrer bevorzugten Programmumgebung (z. B. Excel) mit R einlesen und in ähnlicher Weise verarbeiten.

Um dem Kurs folgen zu können, ist also ein Computer mit installierter R-Software erforderlich. Diese startet man durch Klick auf das blaue R-Icon, das bei der Installation auf dem Bildschirm abgelegt wurde. Ist dieses Icon nicht vorhanden, so kann man R auch direkt starten, indem man im Programmordner nach *Rgui.exe* sucht (Abb. 1). *gui* steht dabei für *graphical user interface* (grafische Benutzerschnittstelle mit Menüsteuerung).

Abb.1: Start von R mit dem Programm Rgui.exe



Nach dem Start öffnet sich die Arbeitsoberfläche (engl. Console) zur Ausführung einfacher Aufgaben, wie zum Beispiel die Berechnung einer Standardabweichung. Bevor Sie loslegen, führen Sie über das Menu folgende zwei Befehle aus:

- 1) Löschen Sie den Text auf der Console mit *Edit* | *Clear Console*.
- 2) Stellen Sie das Arbeitsverzeichnis zum Speichern Ihrer Ergebnisse mit *File* | *Change dir ...* ein.

Am besten erzeugen Sie sich für diesen Kurs einen neuen Dateiordner, zum Beispiel mit dem Namen *R-Kurs*, und definieren diesen bei jedem Programmstart mit dem obigen Menübefehl als Ihren Arbeitsordner.

Geben Sie nun auf der Console folgende Befehlszeile (unter genauer Beachtung der Klammern) ein:

```
sd(c(1,2,3,4,5))
```

`sd` steht für *standard deviation* und `c` für *combine*. Damit wird also die Standardabweichung aus der angegebenen Zahlenkombination berechnet; als Ergebnis erhalten Sie 1.581139. Statt `sd` können Sie auch zum Beispiel `mean` oder `median` schreiben, um den Mittelwert oder Median zu erhalten.

Weitere einfache Rechenoperationen auf der Console wurden in Lektion 1 beschrieben. Dort haben Sie unter anderem gelernt,

dass man anstelle von `c(1,2,3,4,5)` auch einfach nur `1:5` schreiben kann, denn der Doppelpunkt steht in R für „bis“. Probieren Sie es aus:

```
sd(1:5) oder mean (5:15)
```

Als Ergebnisse erhalten Sie 1.581139 bzw. 10. Beachten Sie, dass R mit Dezimalpunkten arbeitet; das Komma dient hier der Abgrenzung der einzelnen Elemente einer Zahlenfolge, also zum Beispiel `c(1,2,3,4,5)`. Dieses Datenformat ist in der Statistik und Informatik weit verbreitet; es wird abgekürzt mit *csv* (*comma separated values*).

Programmieren mit R

Die obigen Befehle wollen wir uns noch etwas genauer ansehen, denn sie enthalten die beiden wichtigsten Komponenten jedes Computerprogramms: Daten und Funktionen. Die Daten sind in diesem Fall die Zahlenfolgen 1 bis 5 bzw. 5 bis 15; die Funktionen tragen die Namen `sd` bzw. `mean`, gefolgt von Klammern, in denen die zu bearbeitenden Daten stehen.

Für mehrzeilige Programme bietet R einen sog. Skript-Editor an. Als Skript (von lat. Scriptum = das Geschriebene) bezeichnet man nicht nur einen Vorlesungs- oder

Kurstext wie den hier vorliegenden, sondern auch ein Computerprogramm, das in einer Skriptsprache wie zum Beispiel R, Basic oder Javascript geschrieben wurde. Der Skript-Editor bietet gegenüber der Console den Vorteil, dass Sie Ihr Programm in Ruhe formulieren können, ohne dass jede Zeile sofort ausgeführt wird. Anschließend bestimmen Sie selbst, wann welche Zeile ausgeführt werden soll.

Öffnen Sie also den Skript-Editor von R, indem Sie im Menü *File* | *New script* wählen (Abb. 2). Tippen Sie dann unter genauer Beachtung der Dezimalpunkte und Kommas folgende drei Zeilen ein (der Pfeil besteht aus einem Minus- und einem Größer-Zeichen):

```
c(4.2, 3.6, 4.3, 4.1, 3.9, 4.1, 4.4,
4.8) -> Kalium
mean(Kalium)
sd (Kalium)
```

Sie haben damit ein funktionsfähiges Computerprogramm erstellt. Die erste Zeile weist der Zahlenreihe den (von uns frei erfundenen) Variablennamen *Kalium* zu. Die zweite und dritte berechnet daraus mit den vordefinierten Funktionen *mean()* und *sd()* Mittelwert und Standardabweichung. Zur Ausführung des Programms können Sie im Menü unter *Edit* den Befehl *Run all* wählen, oder Sie markieren alle drei Zeilen (Abb. 2) und drücken Strg-R (Ctrl-R). Sehen Sie sich anschließend die Ausgabe auf der Console an: Die markierten Befehle wurden dorthin übertragen; als Ergebnisse erhalten Sie 4.175 und 0.3535534.

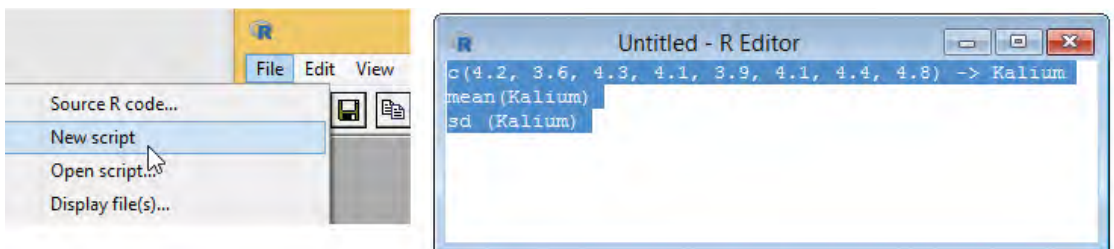


Abb.2: Der Skript-Editor von R

Das Programm lässt sich nun um weitere Funktionen erweitern. Schreiben Sie in die nächsten zwei Zeilen

```
sort(Kalium)
summary(Kalium)
```

und führen Sie auch diese Befehle mit Strg-R aus. Die Funktion `sort()` liefert die aufsteigend sortierten Kaliumwerte, die Funktion `summary()` eine kleine Tabelle mit sechs statistischen Kennzahlen: Sie finden dort den bereits oben berechneten Mittelwert 4.175, den niedrigsten und höchsten Wert $\text{Min}=3.6$ und $\text{Max}=4.8$ sowie drei sog. „Quartile“, die die Häufigkeitsverteilung aller acht Zahlen charakterisieren. Um diese Zahlen besser zu verstehen, fügen Sie noch eine Grafikfunktion hinzu:

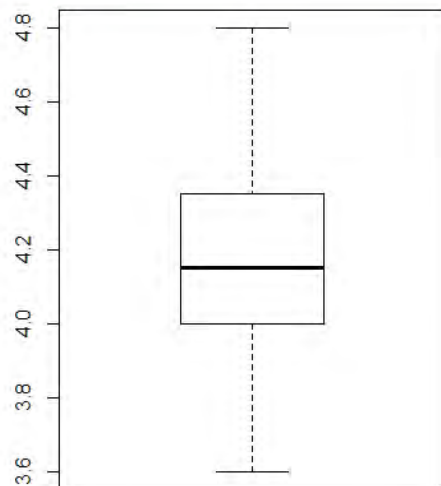
```
boxplot(Kalium)
```

Dieser Befehl erzeugt den in der Statistik häufig benutzten „Boxplot“, auch „Box and Whiskers Plot“, deutsch „Kastengrafik“ (engl. *box* = Kasten, *whiskers* = Antennen). Die Grafik wurde vor allem durch den amerikanischen Statistiker John W. Tukey (1915–2000) bekannt gemacht [3]; sie liefert einen guten Überblick über die Wertelage und Streubreite beliebig großer Datenreihen, ohne dass man jede Zahl einzeln anschauen muss (Abb. 3).

Zur Berechnung von Quartilen unterteilt der Computer die aufsteigend sortierte Datenreihe in vier gleich große Portionen (daher der Name „Quartil“). In unserem Beispiel mit acht Werten ist das leicht auszuzählen, denn in jeder Portion befinden sich genau zwei Werte. Vergleichen Sie die Zahlenwerte mit der Grafik: Die Box reicht vom 1. bis zum 3. Quartil, der dicke Strich markiert das 2. Quartil, auch Median genannt, und die Whiskers umfassen hier den gesamten Wertebereich vom niedrigsten bis zum höchsten Wert.

Abb. 3: Sortierte Kaliumwerte mit Summary (oben) und grafische Darstellung als Boxplot (unten)

```
> sort(Kalium)
[1] 3.6 3.9 4.1 4.1 4.2 4.3 4.4 4.8
> summary(Kalium)
  Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 3.600  4.050  4.150  4.175  4.325  4.800
> boxplot(Kalium)
```



Überzeugen Sie sich auch anhand der sortierten Zahlen, dass die Berechnung stimmt. Interessant ist hier vor allem der Median mit dem Wert 4.15, der das Zentrum des Zahlenfelds angibt: 50% der Werte (also vier) müssen darunter und 50% darüber liegen. Jeweils zwei Werte (25%) finden Sie unterhalb von 4.050 (erstes Quartil) bzw. oberhalb von 4.325 (drittes Quartil).

Quartile und Boxplots eignen sich sehr gut für die Zusammenfassung von Messwerten in Berichten und Publikationen, weil sie die Datensätze für den Leser sehr intuitiv aufbereiten. Insbesondere zeigt der Boxplot auch visuell an, ob die Verteilung der Werte symmetrisch oder asymmetrisch ist und ob sich in den Daten Ausreißer befinden.

Im vorliegenden Fall sind die Kaliumwerte der gesunden Probanden in etwa symmetrisch um einen Median von 4.15 mmol/l verteilt, die zentralen 50% der Werte streuen in einem engen Bereich von etwa 0.2 mmol/l nach oben und unten, und es gibt keine Ausreißer: Alle acht gemessenen Werte befinden sich im Referenzintervall. Dieses liegt etwa zwischen 3.6 und 4.8 mmol/l [4] und kann je nach Messmethode, Probenmaterial und Literaturquelle schwanken.

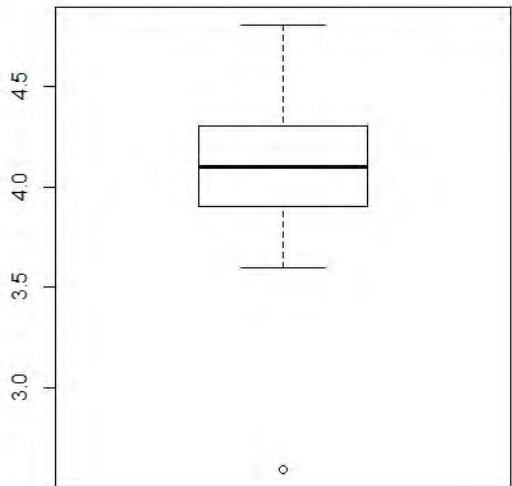
Fügen Sie in die erste Programmzeile nun einen stark erniedrigten Kaliumwert von 2.6 ein:

```
c(4.2, 3.6, 4.3, 4.1, 3.9, 4.1, 4.4, 4.8,
2.6) -> Kalium
```

und führen Sie das gesamte Programm erneut durch (Menü: *Edit | Run all*). Sie sehen den Ausreißer nun als zusätzlichen Punkt in der Boxplotgrafik (Abb. 4). Weiterhin erkennen Sie an den Kennzahlen im Summary, dass der Mittelwert (mean) empfindlicher auf Ausreißer reagiert als der Median.

Abb.4: Auswirkungen eines Ausreißers auf die Kennzahlen und den Boxplot

```
> sort(Kalium)
[1] 2.6 3.6 3.9 4.1 4.1 4.2 4.3 4.4 4.8
> summary(Kalium)
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
   2.6     3.9     4.1     4.0     4.3     4.8
> boxplot(Kalium)
```



Speichern und Einlesen von Daten

Sichern Sie Ihr erstes R-Programm mit dem Menüpunkt *File | Save as ...*. Als Dateiname geben Sie *Test1* ein; als Dateiextension wählen Sie die Voreinstellung *R files (*.R)*. Danach können Sie den Skript-Editor schließen und das Programm *Test1.R* jederzeit mit dem Menüpunkt *File | Open script ...* wieder einlesen.

Auch die Boxplot-Grafik können Sie speichern. Bringen Sie dafür den Bildrahmen zuerst durch Ziehen mit der Maus in die gewünschte Form (zum Beispiel schmaler und höher); wählen Sie dann im Menü *File* den Punkt *Save as*. Es stehen verschiedene Grafikformate zur Verfügung: *png* und *pdf* benötigen zum Beispiel wenig Platz und eignen sich für Powerpoint-Präsentationen bzw. die Publikation im Internet, während TIFF hoch aufgelöste Bilder für den Druck in einer Zeitschrift liefert. Geben Sie dem Bild den Namen *Kalium* und drücken Sie Return.

Schließlich wollen wir das Gelernte natürlich auch auf eigene Daten anwenden; diese können in den unterschiedlichsten Formaten, zum Beispiel in der Datenbank Ihres Labor-Information-Systems, als Excel- oder SPSS-Dateien, oder auch als html-Tabellen im Internet vorliegen. R bietet für das Einlesen solcher Daten spezialisierte Packages an, zu denen Sie im Internet passende Anleitungen finden (googeln Sie zum Beispiel einmal nach „*R Excel einlesen*“). Wir werden diese

spezifischen Lösungen hier nicht behandeln, sondern stattdessen das Einlesen von Textdateien erläutern – eine generell einsetzbare Alternative, die ohne Zusatzpakete auskommt.

Erzeugen Sie zunächst eine Textdatei mit normalverteilten Kaliumwerten direkt aus R heraus. Dazu öffnen Sie mit *File | New Script* den Script-Editor und tragen folgende drei Zeilen ein:

```
x <- rnorm(1000, 4.1, 0.3)
K <- round(x, 2)
write(K, „Kalium.csv“,1)
```

Führen Sie das Programm aus und überzeugen Sie sich, dass sich nun auf Ihrer Festplatte eine Datei namens *Kalium.csv* mit 1000 plausiblen Messwerten befindet.

Für eine ausführliche Erläuterung aller Programmdetails ist es an dieser Stelle noch zu früh. Einige Elemente dürften Ihnen aber bereits vertraut vorkommen. Die Buchstaben *x* und *K* sind wieder frei erfundene Variablennamen, ähnlich wie *Kalium* im obigen Beispiel. Diesen Variablen weisen wir mit dem Pfeil Werte zu, wobei wir die Richtung der Zuweisung diesmal zur Abwechslung umgekehrt haben: Die Variablennamen stehen links, und deshalb weisen auch die Pfeile nach links.

Auf der rechten Seite der ersten Zeile steht die Funktion *rnorm()*, die Sie aus Lektion 1 kennen. Sie erzeugt im vorliegenden

Fall 1000 normalverteilte Zufallswerte für Kalium (r =random, $norm$ =normal). In der zweiten Zeile nutzen wir die Funktion `round()`, um diese Werte auf zwei Nachkommastelle zu runden, und mit der dritten Funktion `write()` werden die Daten der Variablen `K` unter dem Dateinamen `Kalium.csv` in das eingangs definierte Verzeichnis auf Ihrer Festplatte geschrieben. Die 1 in der Klammer bestimmt die Zahl der Spalten in dieser Datei.

Das Programm hat damit seine Schuldigkeit getan. Sie können es zur späteren Wiederverwendung unter dem Namen `Test2.R` speichern und schließen. Danach öffnen Sie den Skript-Editor erneut und schreiben folgende vier Zeilen:

```
Kalium <- scan(„Kalium.csv“)
sort(Kalium)
summary(Kalium)
boxplot(Kalium)
```

`scan()` ist das Pendant zu `write()`; es übernimmt Daten aus einer externen Quelle und weist sie einer Variablen zu. Diese Quelle wird in der Klammer definiert und heißt im vorliegenden Beispiel `Kalium.csv`. Der Rest des Programms ist Ihnen bereits bekannt: Er sortiert die Werte, liefert einige statistische Kennzahlen und zeichnet einen Boxplot. Speichern Sie dieses Programm unter dem Namen `Test3.R`.

	A	B	C	D
1	ID	Hb	MCV	Leuko
2	40739004	18,3	91,8	5,41
3	40738931	9,8	88,1	6,86
4	40738743	15,5	86,9	3,77
5	40738741	10,5	86,2	8,1
6	40738772	21,2	92,8	8,95
7	40738594	9,4	80,8	8,54
8	40738288	14,3	83,2	8,07
9	40738169	13	84,9	5,97
10	40737888	13,7	89,5	4,73
11	40737887	12,1	102,8	8,19
12	40737878	9,1	112,3	7,48
13	40737800	12,3	84,5	7,89
14	40737766	17,6	88	2,63
15	40737760	17,8	92,2	7,45

Abb. 5: Beispieldatei für Laborwerte in Excel

Häufig werden Ihre Daten etwa so aussehen, wie in Abb. 5 gezeigt. Diese können Sie folgendermaßen in die gewünschte Form bringen: Prüfen Sie zuerst, ob die Daten, die Sie verarbeiten möchten, wirklich nur Zahlen enthalten (keine Leerstellen, keine Texte wie etwa „hämolytisch“ oder „>10“). Markieren Sie diese Werte ohne Überschrift, kopieren Sie sie in den Zwischenspeicher (Strg-C oder rechte Maustaste), öffnen Sie den Skript-Editor und fügen Sie die Zahlen dort ein (Strg-V). Etwaige Dezimalkommas wandeln Sie mit dem Menüpunkt `Edit | Replace` in Punkte um. Dann speichern Sie die Datei mit `File | Save as` unter einem geeigneten Namen (zum Beispiel `Hb.csv`). Dazu müssen

Sie die Voreinstellung von *R files (*.R)* in *All files (*.*)* ändern, sonst wird standardmäßig die Extension *.R* angehängt.

Überprüfen Sie, ob alles geklappt hat, indem Sie die neue Datei mit *File | Display file(s) ...* öffnen und anschauen. Anschließend können Sie sie mit Ihrem Programm *Test3.R* einlesen und auswerten. Sie müssen nur noch die Namen anpassen, zum Beispiel:

```
Hb <- scan(„Hb.csv“)
summary(Hb)
boxplot(Hb)
```

Falls Sie lieber eine flexiblere Version haben möchten, können Sie auch schreiben:

```
x <- scan(file.choose())
summary(x)
boxplot(x)
```

Dann bietet Ihnen R an, die Datei im File-Manager (z. B. im Windows Explorer) selbst auszuwählen und lädt die Werte in eine neutrale Variable mit dem Namen *x*.

Für IT-Experten sei abschließend noch eine ganz schnelle Lösung erwähnt, die so gut wie alle Datenformate einschließlich SPSS, PDF und HTML (Internet-Tabellen) einlesen kann:

- Stellen Sie sicher, dass die Daten keine Kommas, sondern Dezimalpunkte ent-

halten (in Excel können Sie das Dezimaltrennzeichen im Menüpunkt *Datei | Optionen | erweitert* umstellen).

- Kopieren Sie die gewünschten Daten in den Zwischenspeicher (Ctrl-C).
- Schreiben Sie auf der Console (!) den Befehl `x<-scan()` und drücken Sie Return.
- Fügen Sie die Daten mit Ctrl-V ein.

Sie können dann das Einlesen am Bildschirm verfolgen. Wenn der Rechner fertig ist, testen Sie den Erfolg mit bekannten Funktionen wie etwa `mean(x)`, `sd(x)`, `summary(x)`, `boxplot(x)` oder gern auch `hist(x)` aus der Lektion 1.

Ausblick

Sie haben damit das Rüstzeug, um eigene Daten einzulesen, Kennzahlen zu berechnen und Grafiken zu zeichnen. Einzige Voraussetzung: Die Daten müssen vorläufig noch exakt in der Form vorliegen wie in der Datei *Kalium.csv*. Flexiblere Verfahren werden in der nächsten Lektion erläutert.

Ganz nebenbei haben Sie in dieser Lektion auch die beiden Hauptgebiete der Statistik kennengelernt. Der größte Teil widmete sich der deskriptiven (beschreibenden) Statistik: Sie liefert Kennzahlen und Grafiken, mit denen man sich ein Bild von realen Da-

tensätzen machen kann, ohne jeden Wert einzeln betrachten zu müssen. Die inferenzielle (schließende) Statistik basiert dagegen auf mathematischen und somit idealisierten Annahmen, beispielsweise über „normalverteilte“ Daten, wie wir sie mit der Funktion `rnorm()` erzeugt haben. Daraus ergeben

sich nützliche Schlussfolgerungen, beispielsweise ob sich die Hämoglobinwerte von Männern und Frauen signifikant unterscheiden.

Mit diesen Fragen werden wir uns in der nächsten Lektion intensiver befassen.

Fragen zur Lektion 2

1. Wofür steht das Dateiformat `csv`?
2. Schreiben Sie im Skript-Editor von R eine Befehlszeile, die eine Variable namens `FT4` mit zwölf Messwerten zwischen 0.8 und 1.8 erzeugt; führen Sie den Befehl mit Strg-R aus.
3. Ergänzen Sie das Programm um zwei weitere Zeilen, die Mittelwert und Standardabweichungen berechnen; führen Sie alle drei Befehle mit dem Menübefehl *Run all* aus.
4. Was versteht man unter Quartilen? Erläutern Sie den Begriff, indem Sie aus Ihren zwölf `FT4`-Werten einen Boxplot erstellen. Speichern Sie diese Grafik unter dem Namen `ft4.bmp`.
5. Überführen Sie eigene Echtdaten aus der von Ihnen bevorzugten Programmumgebung (zum Beispiel Excel) in eine `csv`-Datei, die nur Zahlen mit Dezimalpunkten enthält.
6. Lesen Sie diese Datei mit der Funktion `scan()` nach R ein, berechnen Sie die Quartile der Messdaten mit der Funktion `summary()` und zeichnen Sie einen Boxplot.

Literatur

[1] AG Bioinformatik. Weiterbildungsinhalte aus der Biostatistik und Bioinformatik. KCM 2017; 48: 58-60

[2] Hoffmann G. Skriptenreihe der AG Bioinformatik; Grundlage für Kurse und Selbststudium. KCM 2017; 48: 114-120

[3] John W. Tukey. Exploratory data analysis. Addison-Wesley 1977, ISBN 0-201-07616-0

[4] Thomas L. Clinical laboratory diagnostics. TH-Books 1998, ISBN 3-9805215-4-0

VERFASSEN

Prof. Dr. med. Georg Hoffmann,
Med. Fachverlag Trillium GmbH, Grafrath

Prof. Dr. Frank Klawonn, HZI, Biostatik,
Braunschweig

Forschungsbericht: Rolle des Adipokins Chemerin und seines Rezeptors CMKLR1 im Hepatozellulären Karzinom

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

Prof. Dr. Christa Büchler, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I

PD Dr. Gerhard Liebisch, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,
Universitätsklinikum Regensburg

ZUSAMMENFASSUNG

Bisher gibt es neben alpha Fetoprotein keine geeigneten Serummarker zur Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Da ein Leberkarzinom meist auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht, erscheint es klinisch sinnvoll Marker zu identifizieren, die das HCC von der Zirrhose differenzieren. Neuere Arbeiten zeigen jedoch, dass sich bei Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung ein HCC auch in der nicht-zirrhatischen Leber ausbilden kann [1, 2].

Tumor Zellen weisen massive Veränderungen im Lipidstoffwechsel auf [3]. Die massenspektrometrische Analyse erlaubt die Messung verschiedenster Lipidspezies. Ziel des Projekts war es, die im HCC im Vergleich zum angrenzenden nicht-tumorösen Gewebe veränderten Lipide zu identifizieren. Dies wurde ergänzt durch die Analyse des Serumlipidoms von HCC Patienten, Patienten mit Leberzirrhose und Kontrollen.

1. Analyse des Lipidoms von hepatozellulären Karzinomen und den angrenzenden Geweben

In dieser Studie wurden hepatozelluläre Karzinome (HCC) und das jeweils angrenzende Gewebe von 21 männlichen Patienten (HBV und HCV negativ) untersucht. Das p53 Protein war – wie bereits publiziert [4] – im Tumorgewebe stark heraufreguliert, es konnten jedoch keine Mutationen in den kodierenden Bereichen des Gens nachgewiesen werden. Die Lipide wurden mit Elektrospray Ionisierung Tandem-Massenspektrometrie (ESI-MS/MS) gemessen.

Im Tumor war die Konzentration der Cholesterinester verringert, für freies Cholesterin ergab sich kein Unterschied [5]. Annexin A6 ist ein Lipid-bindendes Protein mit einer hohen Expression in der Leber [6, 7]. Annexin A6 ist im HCC Gewebe stark vermindert [7]. Da Annexin A6 die Cholesterinverteilung zwischen der Plasmamembran und

späten Endosomen reguliert [6], sollten hier weitere Untersuchungen bzgl. der zellulären Cholesterinverteilung folgen.

Weiterhin war im HCC Gewebe die Menge fast aller gesättigten Phospholipidklassen erhöht während mehrfachungesättigte (PUFA) Spezies erniedrigt waren. Ceramid war im Tumor stark vermindert und Sphingomyelin erhöht, was auf eine Aktivierung der Sphingomyelinase hinweist. Die im HCC veränderten Lipidspezies zeigten mit Ausnahme von Ceramid d18:1/16:0, Ceramid d18:1/24:1, Phosphatidylcholin (PC) 38:6 und Lysophosphatidylcholin (LPC) 22:6 keine Korrelation mit den im Serum gemessenen Spezies [5].

Ceramid war in den nicht-tumorösen Geweben von TNM3 HCC Patienten im Vergleich zu TNM1 Patienten erhöht und korrelierte positiv mit CD163, einem Makrophagen spezifischen Antigen. Es wurde bereits von einer anderen Arbeitsgruppe publiziert, dass Ceramid ein Chemoattraktant für Makrophagen ist [8] und dies könnte auch die in unserer Arbeit gefundene Korrelation von Ceramid und CD163 erklären.

Die lipidomische Analyse zeigte zusammenfassend, dass eine Vielzahl von Lipidspezies im HCC verändert ist. Die Erhöhung von Tumor-spezifischem Ceramid, welches zytotoxisch wirkt, könnte somit ein Ansatzpunkt für eine mögliche Therapie darstellen [5].

2. Lysophosphatidylcholin im Serum von Patienten mit Leberzirrhose

Obwohl die lipidomischen Analysen in der Leber wissenschaftlich interessant sind, eignen sich solche Studien nur bedingt zur Identifizierung von im Blut nachweisbaren Biomarkern. Lysophosphatidylcholin im Serum ist in Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen verändert [9, 10]. In Patienten mit Leberzirrhose ist es verringert [10]. Wir haben untersucht, ob die Konzentration dieser Lipidklasse mit der Leberfunktion in 45 Patienten mit Leberzirrhose korreliert. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose haben im Vergleich zu Patienten mit kompensierter Erkrankung erniedrigte Konzentrationen der gesättigten Lysophosphatidylcholin Spezies während einfach ungesättigte und PUFA Lipide nicht verändert waren. Es ergaben sich negative Korrelationen mit dem MELD Score und Bilirubin. Die gesättigten Spezies waren in der hepatischen Vene im Vergleich zur Pfortader erhöht. Dies zeigt, dass Lysophosphatidylcholin von der Leber freigesetzt wird [11].

Da gesättigte Lysophosphatidylcholine mit klinischen Parametern der Leberdysfunktion korrelieren erscheinen sie als spezifischer Biomarker für ein HCC ungeeignet. Es ist vielmehr anzunehmen, dass diese Lipide primär die verminderte hepatische Albumin und Lipoproteinsynthese reflektieren.

3. Sphingolipide im Serum von Patienten mit Leberzirrhose

Sphingolipide sind ebenfalls Bestandteil von Lipoproteinpartikeln [12]. Da Ceramide im Serum von Patienten mit HCC induziert sind [13], wollten wir wissen, inwieweit Ceramide im Serum von Patienten mit Leberzirrhose verändert sind und ob sich die Sphingomyeline ähnlich verhalten. Es zeigte sich, dass der Quotient von Ceramiden und Sphingomyelinen mit der identischen Acylkette nicht mit Markern der Leberfunktion korreliert, während dies für individuelle Spezies durchaus nachgewiesen werden konnte. Daher ist anzunehmen, dass Ceramide und Sphingomyelin mit der Hypcholesterinämie in den Patienten mit Leberzirrhose assoziiert sind. Tatsächlich sind, wenn der Einfluss von Cholesterin berücksichtigt wird, keine Assoziationen der Sphingolipidspezies mit der Leberfunktion nachzuweisen. Daher stellt sich die Frage, ob die Messung einzelner Sphingolipidspezies einen Vorteil gegenüber der routinemäßig durchgeführten Cholesterinmessung birgt. Des Weiteren zeigt diese Analyse, dass der Ceramid / Sphingomyelin Quotient nicht mit der Leberfunktion assoziiert ist [14]. Da Ceramide und Sphingomyeline im HCC im Vergleich zum angrenzenden Gewebe verändert sind könnte deren Verhältnis als HCC Marker dienen.

4. Das Verhältnis von Cholesterinester/ freiem Cholesterin ist im HCC erhöht

Diese Hypothese wurde mit Serumproben von 21 HCC Patienten, 41 Patienten mit Leberzirrhose und 22 Kontrollen überprüft. Das Verhältnis verschiedener Lipidklassen wie PUFA / gesättigtes Phosphatidylethanolamin oder Phosphatidylcholin / Phosphatidylethanolamin war in den Kontrollen, Patienten mit Leberzirrhose und HCC Patienten vergleichbar. Der Quotient von PUFA / einfach ungesättigten Lysophosphatidylcholin, Ceramid / Sphingomyelin und Cholesterinester / freies Cholesterin waren selektiv im HCC verändert. Eine Receiver-Operating-Characteristic-Kurve zeigte, dass sich Letzterer am besten als HCC Marker eignet [15].

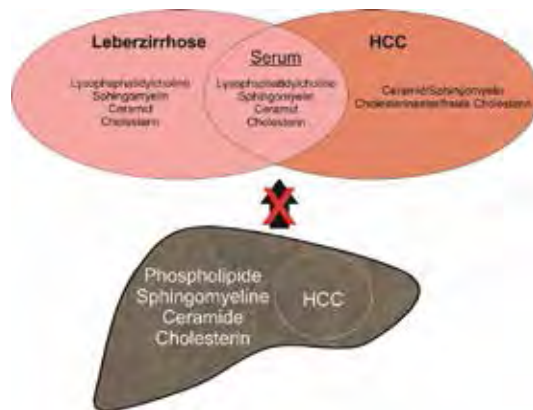
5. Lipocalin 2 im Serum von Patienten mit Leberzirrhose

Lipocalin 2 ist ein im Tiermodell gut untersuchtes hepatoprotektives Protein, dessen hepatische Expression aber auch Serumkonzentration in Nagern mit Leberschädigung ansteigen. Für Patienten mit Lebererkrankungen liegen vergleichsweise wenige Daten vor [16-18].

Es zeigten sich jedoch vergleichbare Lipocalin 2 Werte im Serum von Kontrollen, von Patienten mit sonographisch bestimmter nicht-

alkoholischer Fettlebererkrankung und Patienten mit Leberzirrhose. Des Weiteren ergaben sich im letzteren Kollektiv keine Korrelationen mit klinischen Parametern der Leberschädigung. Die Lipocalin 2 Konzentration in der hepatischen Vene war in Patienten mit Child-Pugh A und C Zirrhose vergleichbar. Daher ist nicht anzunehmen, dass die hepatische Synthese einhergehend mit einer vermehrten Leberdysfunktion der Patienten ansteigt. Unsere Daten schließen aus, dass zirkulierendes Lipocalin 2 als Biomarker für Lebererkrankungen wie nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung oder Zirrhose geeignet ist [19].

Zusammenfassung:



Im HCC Gewebe finden sich Veränderungen in allen untersuchten Lipidklassen. Dies korreliert jedoch nicht mit den Lipiden im Serum der HCC Patienten. Hier scheint die mit der Leberzirrhose assoziierte Hypcholesterinämie ausschlaggebend für das Lipidprofil zu

sein. Der Quotient aus Ceramid und Sphingomyelin bzw. Cholesterinester und freiem Cholesterin ist jedoch spezifisch im HCC sowohl im Vergleich zur Zirrhose als auch Leber-gesunden Kontrollen erhöht.

Schlussfolgerung

In unseren Arbeiten konnten wir das Lipidom von humanem HCC im Vergleich zu den angrenzenden, nicht-tumorösen Geweben beschreiben. Allerdings spiegeln sich die lokalen Veränderungen im Gewebe zumeist nicht im Serum wieder. Ein HCC kann sich sowohl auf dem Boden einer Zirrhose als auch auf dem Boden einer nicht-zirrhatischen Fettlebererkrankung entwickeln. Da beide Erkrankungen mit einem veränderten Lipoproteinstoffwechsel einhergehen, könnte die Berechnung von Quotienten bestimmter Spezies eine bessere Strategie sein, um Biomarker für das HCC zu identifizieren.

Aus dem Projekt hervorgegangene Veröffentlichungen

1. Krautbauer S, Buchler C and Liebisch G: Relevance in the Use of Appropriate Internal Standards for Accurate Quantification Using LC-MS/MS: Tauro-Conjugated Bile Acids as an Example. *Anal Chem* 88: 10957-10961, 2016.
2. Krautbauer S, Eisinger K, Wiest R, Liebisch G and Buechler C: Systemic saturated lysophosphatidylcholine is associated with

hepatic function in patients with liver cirrhosis. Prostaglandins Other Lipid Mediat 124: 27-33, 2016.

3. Krautbauer S, Meier EM, Rein-Fischboeck L, Pohl R, Weiss TS, Sigrüener A, Aslanidis C, Liebisch G and Buechler C: Ceramide and polyunsaturated phospholipids are strongly reduced in human hepatocellular carcinoma. Biochim Biophys Acta 1861: 1767-1774, 2016.

4. Meier EM, Pohl R, Rein-Fischboeck L, Schacherer D, Eisinger K, Wiest R, Krautbauer S and Buechler C: Circulating lipocalin 2 is neither related to liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease nor to residual liver function in cirrhosis. Cytokine 85: 45-50, 2016.

5. Meier EM, Rein-Fischboeck L, Pohl R, Wanning J, Hoy AJ, Grewal T, Eisinger K, Krautbauer S, Liebisch G, Weiss TS and Buechler C: Annexin A6 protein is downregulated in human hepatocellular carcinoma. Mol Cell Biochem 418: 8190, 2016

6. Krautbauer S, Wiest R, Liebisch G and Buechler C: Associations of systemic sphingolipids with measures of hepatic function in patients with liver cirrhosis are related to cholesterol. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 21: 131:25-32, 2017

7. Krautbauer S, Weiss TS, Wiest R, Schacherer D, Liebisch G and Buechler C: Diagnostic value of systemic cholesteryl ester/free cholesterol ratio in hepatocellular carcinoma. Anticancer Res. 37: 3527-3535, 2017

Präsentation der Studien

- 26th Congress of the Italian Society of Analytical Chemistry, 21.09.2016, Messina, Sizilien, Vortrag Gerhard Liebisch
- 6th ENOR (European Network for Oxysterol Research) Symposium, 29.09.2016, Paris, Vortrag Sabrina Krautbauer
- 2. Lipidomics-Forum, 15.11.2016, Dortmund, Vortrag Sabrina Krautbauer
- 6th European Lipidomic Meeting, 11.04.2017, Toulouse, Poster Sabrina Krautbauer
- 45th HPLC, 20.06.2017 Prag, Vortrag Gerhard Liebisch

Danksagung

Wir bedanken uns sehr herzlich bei der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik für die finanzielle Unterstützung des Projekts.

Referenzen

- [1] N. Kawada, K. Imanaka, T. Kawaguchi, C. Tamai, R. Ishihara, T. Matsunaga, K. Gotoh, T. Yamada, Y. Tomita, Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis, *J Gastroenterol*, 44 (2009) 1190-1194. doi: 10.1007/s00535-009-0112-0
- [2] A. Marengo, C. Rosso, E. Bugianesi, Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis, *Annual review of medicine*, 67 (2015) 103-117. doi: 10.1146/annurev-med-090514-013832
- [3] D. Beyoglu, J.R. Idle, The metabolomic window into hepatobiliary disease, *J Hepatol*, 59 (2013) 842-858. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.030
- [4] M.F. Zhang, Z.Y. Zhang, J. Fu, Y.F. Yang, J.P. Yun, Correlation between expression of p53, p21/WAF1, and MDM2 proteins and their prognostic significance in primary hepatocellular carcinoma, *Journal of translational medicine*, 7 (2009) 110. doi: 10.1186/1479-5876-7-110
- [5] S. Krautbauer, E.M. Meier, L. Rein-Fischboeck, R. Pohl, T.S. Weiss, A. Sigrüener, C. Aslanidis, G. Liebisch, C. Buechler, Ceramide and polyunsaturated phospholipids are strongly reduced in human hepatocellular carcinoma, *Biochimica et biophysica acta*, 1861 (2016) 1767-1774. doi: 10.1016/j.bba-lip.2016.08.014
- [6] L. Cubells, S. Vila de Muga, F. Tebar, P. Wood, R. Evans, M. Ingelmo-Torres, M. Calvo, K. Gaus, A. Pol, T. Grewal, C. Enrich, Annexin A6-induced alterations in cholesterol transport and caveolin export from the Golgi complex, *Traffic*, 8 (2007) 1568-1589. doi: 10.1111/j.1600-0854.2007.00640.x
- [7] E.M. Meier, L. Rein-Fischboeck, R. Pohl, J. Wanninger, A.J. Hoy, T. Grewal, K. Eisinger, S. Krautbauer, G. Liebisch, T.S. Weiss, C. Buechler, Annexin A6 protein is downregulated in human hepatocellular carcinoma, *Molecular and cellular biochemistry*, 418 (2016) 81-90. doi: 10.1007/s11010-016-2735-9
- [8] E. Kakazu, A.S. Mauer, M. Yin, H. Malhi, Hepatocytes release ceramide-enriched pro-inflammatory extracellular vesicles in an IRE-1 α -dependent manner, *Journal of lipid research*, 57 (2016) 233-245. doi: 10.1194/jlr.M063412
- [9] S. Chen, P. Yin, X. Zhao, W. Xing, C. Hu, L. Zhou, G. Xu, Serum lipid profiling of patients with chronic hepatitis B, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma by ultra fast LC/IT-TOF MS, *Electrophoresis*, 34 (2013) 2848-2856. doi: 10.1002/elps.201300341
- [10] T. Wu, X. Zheng, M. Yang, A. Zhao, M. Li, T. Chen, J. Panee, W. Jia, G. Ji, Serum lipid alterations identified in chronic hepatitis B, hepatitis B virus-associated cirrhosis and carcinoma patients, *Scientific reports*, 7 (2017) 42710. doi: 10.1038/srep42710
- [11] S. Krautbauer, K. Eisinger, R. Wiest, G. Liebisch, C. Buechler, Systemic saturated lysophosphatidylcholine is associated with hepatic function in patients with liver cirrhosis, *Prostaglandins & other lipid mediators*, 124 (2016) 27-33. doi: 10.1016/j.prostaglan-

dins.2016.06.001 [12] P. Wiesner, K. Leidl, A. Boettcher, G. Schmitz, G. Liebisch, Lipid profiling of FPLC-separated lipoprotein fractions by electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Journal of lipid research*, 50 (2009) 574-585. doi: 10.1194/jlr.D800028-JLR200

[13] G. Grammatikos, N. Schoell, N. Ferreiros, D. Bon, E. Herrmann, H. Farnik, V. Koberle, A. Piiper, S. Zeuzem, B. Kronenberger, O. Waidmann, J. Pfeilschifter, Serum sphingolipidomic analyses reveal an upregulation of C16- ceramide and sphingosine-1-phosphate in hepatocellular carcinoma, *Oncotarget*, (2016). doi: 10.18632/oncotarget.7741

[14] S. Krautbauer, R. Wiest, G. Liebisch, C. Buechler, Associations of systemic sphingolipids with measures of hepatic function in liver cirrhosis are related to cholesterol, Prostaglandins & other lipid mediators, 131 (2017) 25-32. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.06.004

[15] S. Krautbauer, T.S. Weiss, R. Wiest, D. Schacherer, G. Liebisch, C. Buechler, Diagnostic Value of Systemic Cholesteryl Ester/Free Cholesterol Ratio in Hepatocellular Carcinoma, *Anticancer research*, 37 (2017) 3527-3535. doi:

[16] E. Borkham-Kamphorst, E. van de Leur, H.W. Zimmermann, K.R. Karlmark, L. Tihaa, U. Haas, F. Tacke, T. Berger, T.W. Mak, R. Weiskirchen, Protective effects of lipocalin-2 (LCN2) in acute liver injury suggest a novel

function in liver homeostasis, *Biochimica et biophysica acta*, 1832 (2013) 660- 673. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.01.014

[17] M.J. Xu, D. Feng, H. Wu, H. Wang, Y. Chan, J. Kolls, N. Borregaard, B. Porse, T. Berger, T.W. Mak, J.B. Cowland, X. Kong, B. Gao, Liver is the major source of elevated serum lipocalin-2 levels after bacterial infection or partial hepatectomy: a critical role for IL-6/STAT3, *Hepatology*, 61 (2015) 692-702. doi: 10.1002/hep.27447

[18] Z. Ye, S. Wang, Z. Yang, M. He, S. Zhang, W. Zhang, J. Wen, Q. Li, Y. Huang, X. Wang, B. Lu, Z. Zhang, Q. Su, R. Hu, Serum lipocalin-2, cathepsin S and chemerin levels and nonalcoholic fatty liver disease, *Molecular biology reports*, 41 (2014) 1317-1323. doi: 10.1007/s11033-013-2977-5

[19] E.M. Meier, R. Pohl, L. Rein-Fischboeck, D. Schacherer, K. Eisinger, R. Wiest, S. Krautbauer, C. Buechler, Circulating lipocalin 2 is neither related to liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease nor to residual liver function in cirrhosis, *Cytokine*, 85 (2016) 45-50. doi: 10.1016/j.cyto.2016.06.004

VERFASSEN

PD Dr. med. Christa Büchler, Innere Medizin, Universitätsklinikum Regensburg

Dr. Gerhard Liebisch, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Regensburg

Nachlese zur IFCC WorldLab in Durban



Foto: PD Dr. Matthias Orth; Teilnehmer des Satellitenworkshops „Intelligent Clinical Laboratory Management: Impacts on Quality System Improvement“ am 22.10.2017 im Hilton Hotel Durban

Der 23. Weltkongress der IFCC fand erstmals in Afrika statt. Zusammen mit dem 57. Treffen der South African Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine und dem 5. Kongress der African Federation of Clinical Chemistry wurde dafür Afrikas größtes, sehr modernes Kongresszentrum in Durban ausgewählt. Davor fanden

noch einige Satellitenmeetings statt wie das POCT Satellite Meeting, der XIV. International Congress of Paediatric Laboratory Medicine (mit Vorträgen aus Deutschland von Klaus Kohse und Jakob Zierk über „Reference Intervals in Paediatric Laboratory Medicine – Where are we in 2017“ bzw. „Data-mining of laboratory information systems

and modern approaches to laboratory test result interpretation“), dem Symposium Biomarkers for Diabetes und dem Symposium Intelligent Clinical Laboratory Management: Impacts on Quality System Improvement der Arbeitsgruppe C-CLM der IFCC mit den Vorträgen „Defining analytical performance specifications“ und „Which QMS Standard should be chosen for the structural quality of a medical laboratory?“ von Matthias Orth.

Während die Teilnehmerzahl der Satellitensymposien den Erwartungen entsprach, so blieb die Teilnehmerzahl am Hauptkongress leider weit hinter den Erwartungen zurück. Ein wichtiger Grund war mit Sicherheit die in diesem Juni in Athen stattgefundene EuroMedLab, die eine sehr hohe Kongressbesucherzahl erreichen konnte und auch für die Industrieaussteller sehr attraktiv war. Die Kannibalisierung der WorldLab durch die EuroMedLab zeigte sich bei der Teilnehmerzahl (ca. 700) und der Größe der Industrieausstellung. Dies ist ausgesprochen schade, weil die beiden Kongresspräsidenten Ravi Erasmus und Tahir Pillay großen Einsatz gezeigt haben, mit der erstmaligen Vergabe des Kongresses nach Afrika dies auch in den Kongressschwerpunkten und den Referenten sichtbar zu machen. Die enge Verbindung von Durban als die Stadt mit der größten indischen Population außerhalb von Indien zeigte sich dann auch bei der Auswahl der Referenten. Die Erreichbarkeit des Kongressortes stellt allerdings einen sehr wichti-

gen Faktor für die Besucherzahl dar, und die Veranstaltung eines konkurrierenden Kongresses, der für die meisten Interessenten bedeutend leichter zu erreichen ist, nur ein paar Wochen davor ist daher ausgesprochen unglücklich.

Sehr zu begrüßen ist die Entscheidung der IFCC, mittels verschiedener Stipendien 105 jungen Wissenschaftlern v.a. aus Afrika und aus Indien, Pakistan, Nepal, Indonesien und Guatemala die Teilnahme am Kongress zu ermöglichen. Das Thema des Kongresses „Multi-omics and laboratory medicine“ wurde in 21 Symposium, 14 Workshops und 8 Lunchsymposia eingehend behandelt. Nach der Eröffnung des Kongresses und der Preisvergabe der verschiedenen IFCC Preise an Dennis Lo, Jocely Hicks, Nader Rifai, Susan Branford, Eleftherios Diamandis, Mathias Müller, Jack Ladenson und Rojeet Shrestha ist besonders hervorzuheben die opening lecture von S.S. Abdool Karim aus Durban, der über seine bahnbrechenden Forschungen in der Grundlagenforschung und in den epidemiologischen Untersuchungen und den daraus abgeleiteten Interventionsstudien zur leider immer noch v.a. in Afrika grassierenden HIV-Epidemie und der damit assoziierten XDR-TB Problematik berichtete.

Schwerpunkte des Kongresses waren die Standardisierung der Laboruntersuchungen und der Referenzbereiche mittels direkter und indirekter Methoden, der Einsatz moderner Methoden wie cfDNA und Massen-

spektrometrie, diverse Ansätze zur Qualitätsverbesserung durch Vermittlung von Managementkenntnissen und der Einsatz von Labormedizin – oft auch als POCT - in Ländern mit beschränkten Ressourcen. Lehrreich und unterhaltsam waren auch Vorträge, wo interessante klinische Fälle diskutiert wurden und best practice Vorschläge gegeben wurden.

Deutsche Vorträge gab es im Symposium „Biomarkers in urological cancer“ durch Stefan Holdenrieder („Epigenetic nucleosomics biomarkers for detection and management of urological cancer“), im Waspalm/IFCC symposium durch Michael Oellerich („Circulating cell-free DNA in cancer and transplantation“) und im IFCC C-CLM symposium durch Matthias Orth („Direct-to-consumer testing: challenges with lifestyle tests“). Besonders hingewiesen werden soll auch auf das Frühstücksymposium der Association of Clinical Pathologists (ACB) des Vereinigten Königreiches, wobei die ehemals britischen Länder noch enge Kontakte zur ACB haben. Im neunzigsten Jahr ihres Bestehens sieht die ACB ihre Aufgaben in der Vertretung der Pathologen / Labormediziner (es gibt insgesamt 7 Disziplinen des ACB) und bietet dazu auch strukturierte Managementkurse an, um über die fachliche Kompetenz hinaus dem Nachwuchs auch für Leitungsfunktionen bereit zu machen. Ein weiterer Schwerpunkt der ACB ist die Herausgabe der Zeitschrift „Journal of Clinical Pathology“, einer der führenden

Publikationen in unserem Bereich, und die Qualitätssicherung.

Unmittelbar angrenzend an die Industrieausstellung gab es auch eine Posterausstellung.

Ergänzt wurde der Kongress durch diverse IFCC-interne Besprechungen der verschiedenen Arbeitsgruppen und des IFCC-Councils.

Für diejenigen, die nicht den weiten Weg auf sich nehmen konnten, ist das Kongressprogramm einsehbar unter www.durban2017.org, die Abstracts sind erschienen in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), Band 55, Heft s2 (Okt 2017).

VERFASSER

PD Dr. Matthias Orth, Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH Stuttgart, Mitglied des Committee on Clinical Laboratory Management (C-CLM) der IFCC

Bericht zum Forschungsvorhaben „*Adapting conCLIP to illuminate the role of RNA-binding proteins (RBPs) in pathological processes*“

Im Rahmen des beantragten Forschungsvorhabens sollte auf der Grundlage einer von uns zuvor entwickelten experimentellen RNA-Protein-Interaktionsanalytik (Danckwardt et al. Mol Cell 2011) eine an *Next Generation RNA Sequencing* gekoppelte hochdurchsatzfähige RNA-Protein-Interaktionsanalytik entwickelt werden mit dem Ziel die pathogenetische Bedeutung von RBPs in Krankheitsprozessen beleuchten zu können.

RNA-bindende Proteine (RBPs) sind von zentraler Bedeutung für die Genexpression, indem sie das Schicksal von RNAs von ihrer Biogenese bis zum Abbau kontrollieren. Eine zunehmende Anzahl von aktuellen wissenschaftlichen Berichten dokumentiert, dass Störungen von RNA-Protein-Wechselwirkungen Ursache für verschiedene Pathophysiologien wie etwa neurodegenerative Erkrankungen oder Krebserkrankungen darstellen.

Auf der Suche nach neuen diagnostischen Instrumenten zur Erforschung von Krankheiten, die Störungen von RNA-Protein-Interaktion hervorrufen, haben wir eine crosslinking-immunopräzipitations-Technik (CLIP) weiterentwickelt, die es – kombiniert mit einer Hochdurchsatz-Sequenzierung – ermöglicht den Fußabdruck von RNA-

bindenden Proteinen auf der Target-RNA in Einzel-Nukleotid-Auflösung genomweit zu kartieren. Darüber hinaus konnten wir diese Technologie dahingehend optimieren, dass minimalste Mengen Ausgangsmaterial (< 200 ng RNA) für die Analytik ausreichen (durch die Implementierung einer linearen Amplifikation), diese Analytik ohne Radioaktivität auskommt und mit hoher Reproduzierbarkeit, Sensitivität und Spezifität valide Daten liefert. In Kombination mit einer bioinformatischen *Pipeline* haben wir mit CLIP eine vereinfachte und robuste Plattform für die genomweite Analyse von RN-Protein-Interaktionen in der biomedizinischen Forschung etabliert.

In einem *Proof-of-Concept*-Experiment konnten wir die Funktionalität der Technologie unter Beweis stellen und erstmals Belege liefern für einen neuen Genregulationsmechanismus, der die alternative Prozessierung zahlreicher RNAs, einschließlich der ANK2 RNA mit entscheidender Rolle bei der Tumorigenese und der Herzfunktion, beeinflusst. In Kombination mit einer bioinformatischen *Pipeline* fördert die von uns entwickelte CLIP Technologie somit die Beleuchtung von RBP-Protein-Interaktionen in

(patho)physiologischen Prozessen und liefert neue Einblicke in bis *dato* nicht identifizierte Krankheitsmechanismen.

Dieser wichtige wissenschaftliche Beitrag konnte mit Beendigung der Förderung als Research Article in *Nucleic Acids Research* publiziert werden und wurde auf zahlreichen Kongressen unter anderem auf der DGKL Tagung in Oldenburg 2017 im Rahmen eines Vortrages präsentiert.

[sCLIP-an integrated platform to study RNA-protein interactomes in biomedical research: identification of CSTF2tau in alternative processing of small nuclear RNAs.](#) Kargolova Y, Levin M, Lackner K, Danckwardt S. *Nucleic Acids Res.* Jun 2;45(10):6074-6086. doi: 10.1093/nar/gkx152.

Auf Grundlage dieser Arbeit ist darüber hinaus eine Antragstellung zur weiteren Konsolidierung der Technik bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft in Vorbereitung.

VERFASSER

Univ.-Prof. Dr. med. Sven Danckwardt,
Universitätsmedizin Mainz, Centrum für
Thrombose und Hämostase (CTH)

ZLM
ZENTRUM FÜR LABORMEDIZIN
UND MIKROBIOLOGIE GMBH



Die Contilia Gruppe steht für Dienstleistungen rund um Gesundheit und Medizin und ist mit über 5.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter einer der bedeutenden Gesundheitsdienstleister der Metropole Ruhr.

Das **Zentrum für Labormedizin und Mikrobiologie** (ZLM GmbH) ist ein modernes und zukunftsorientiertes medizinisches Labor mit mehr als 160 Mitarbeitern/-innen in Essen. Gesellschafter des Labors sind neben der Contilia Gruppe die Kliniken Essen-Mitte und das Alfried Krupp Krankenhaus, deren labormedizinische Versorgung durch das ZLM an acht Standorten sichergestellt wird. Im Jahre 2000 wurde ein Qualitätsmanagementsystem etabliert, das nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert ist.

Zur Verstärkung unseres Teams der Laborstandorte in **Essen** suchen wir zum nächstmöglichen Zeitpunkt in Voll- oder Teilzeit einen/eine

Facharzt/Fachärztin Laboratoriumsmedizin

Ihre Aufgaben:

- Ärztliche Leitung zweier Laborstandorte
- Beratung der klinischen Kollegen der Krankenhäuser in labormedizinischen und transfusionsmedizinischen Fragestellungen
- Teilnahme am Rufbereitschaftsdienst
- Fachlich-medizinische Betreuung und Befunderstellung in allen Bereichen der Labormedizin

Ihr Profil:

- Abgeschlossene Facharztweiterbildung in der Labormedizin
- Fähigkeit zur interdisziplinären Zusammenarbeit
- Kommunikationsstärke im Umgang mit Kollegen/-innen
- Zuverlässigkeit, Eigeninitiative und Teamfähigkeit
- Selbstständigkeit, Verantwortungsbewusstsein, Flexibilität und Lernbereitschaft

Wir bieten Ihnen:

- Eine vielseitige und interessante Tätigkeit in einem unbefristeten Angestelltenverhältnis
- Workshops und Weiterbildungsangebote in allen Bereichen der Laboratoriumsmedizin
- Viel Raum für eigenverantwortliches Arbeiten und sehr gute Entwicklungsmöglichkeiten
- Angenehmes, kollegiales Arbeitsklima
- Attraktive Vergütung in Anlehnung an AVR Caritas

Für Rückfragen steht Ihnen die Geschäftsführerin Dr. Yuriko Stiegler telefonisch unter 0201 65056-8151 gerne zur Verfügung.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte – bevorzugt per E-Mail – an

■ ZLM – Zentrum für Labormedizin und Mikrobiologie GmbH
Herwarthstraße 100 • 45138 Essen
E-Mail: y.stiegler@contilia.de

Für das Wichtige. Im Leben.



Die **SYNLAB-Gruppe** ist der führende Anbieter von Labordienstleistungen in Europa. Das Unternehmen bietet die gesamte Bandbreite innovativer und zuverlässiger medizinischer Diagnostik für Patienten, niedergelassene Ärzte, Krankenhäuser und die pharmazeutische Industrie an. Auch für die Bereiche Tiermedizin und Umwelt werden vielfältige Laboranalysen erstellt. SYNLAB ist in über 30 Ländern auf vier Kontinenten aktiv und nimmt in den meisten Märkten eine führende Position ein. Zum Erfolg der Unternehmensgruppe tragen täglich über 13.000 Mitarbeiter bei.

Für unseren **SYNLAB-Laborstandort Hamburg** suchen wir zum nächstmöglichen Zeitpunkt einen

Facharzt (m/w)

für Laboratoriumsmedizin mit Schwerpunkt Mikrobiologie

Unser Laborstandort Hamburg bietet innerhalb des SYNLAB-Verbundes ein größeres Spektrum an Analysen und dient mit der Versorgung niedergelassener Ärzte und Krankenhäuser aus dem Raum Hamburg und näherer Umgebung. Zudem können Sie von einem attraktiven Lebensumfeld mit vielseitigen Freizeitangeboten sowie vom Seemanns- und Großstadtfair der Hansestadt profitieren.

Das sind Ihre Aufgaben:

- Fachlich-medizinische Betreuung in allen Bereichen der Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie
- Infektionsserologische Befundstellung
- Ansprechpartner (m/w) und Beratung einer großen, zuweisenden Klinik aus der Region
- Umgang mit Laborinformationssystemen

Das bringen Sie mit:

- Abgeschlossene Weiterbildung zum Facharzt (m/w) für Laboratoriumsmedizin oder Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie
- Interesse an allen Aufgabenbereichen eines Labors sowie der Transfusionsmedizin
- Bereitschaft zu regelmäßiger Anwesenheit im Kliniklabor
- Ausgeprägte Kommunikationsstärke, Eigeninitiative und eine selbstständige und zielorientierte Arbeitsweise
- Hohe Dienstleistungs- und Kundenorientierung

Das können Sie von uns erwarten:

- Ein anspruchsvolles und abwechslungsreiches Arbeitsumfeld und ein hohes Maß an Verantwortung
- Gestaltungsspielraum und sehr gute Entwicklungsmöglichkeiten
- Die Möglichkeit, die Laborleitung eines größeren Krankenhauslabors in der Region zu übernehmen
- Leistungsgerechte Vergütung
- Angenehmes, kollegiales Ärzteteam und gutes Arbeitsklima

Wir freuen uns auf Sie!

SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Personalmanagement | Gubener Straße 39 | 86156 Augsburg
 Frau Schneider | +49 (0)821 52157-166 |
 sarah.schneider@synlab.com | www.synlab.de



HUMANMEDIZIN



VETERINÄRMEDIZIN



UMWELT



PHARMA



AKADEMIE

Veranstaltungskalender

Datum, Ort	Veranstaltungen
18.02.-21.02.2018 Bochum	70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V.
26.02.-01.03.2018 Göttingen	3. German Pharm-Tox-Summit / 84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) / 20. Jahrestagung der Klinischen Pharmakologie (VKliPha) in Zusammenarbeit mit der AGAH
11.03.-15.03.2018 Saarbrücken	51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Massenspektrometrie (DGMS) / gemeinsame Veranstaltung mit der französischen MS-Gesellschaft
14.03.-17.03.2018 Würzburg	28. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie
15.03.2018 Zeulenroda	11. Thüringer Biomaterial-Kolloquium
10.04.-13.04.2018 München	analytica conference 2018, Messe München
01.06.-02.06.2018 Potsdam	Laborleitertreffen Brandenburg, Berlin, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt 2018



Prüfungstermine 2018 zum Klinischen Chemiker/ Klinische Chemikerin

**Prüfungstermin: 19. und 20. April 2018
Anmeldeschluss: 31.01.2018**

**Prüfungstermin: 18. und 19. Oktober 2018
Anmeldeschluss: 31.07.2018**

**Prüfungsort ist die Geschäftsstelle Berlin. Rückfragen bitte an den
Vorsitzenden der Weiterbildungskommission, Herrn Prof. Dr.
Hannsörg Baum, richten. hannsjoerg.baum@verbund-rkh.de**

DGKL e. V. Geschäftsstelle Berlin
Alt-Moabit 96
10559 Berlin



Registrierung
www.thgot.de

Programm

11. Thüringer Biomaterial-Kolloquium

15. März 2018

Bio-Seehotel Zeulenroda

Im Anschluss an die 13. Thementage

Grenz- und Oberflächentechnik

Unterstützer/ Mitwirkende:





Messe München
Connecting Global Competence



analytica conference 2018

Talking science—today's knowledge for tomorrow's applications

Conference
findet im
ICM statt

Organisiert von:



April 10–12, 2018
Messe München

www.analytica.de/conference



analytica
conference

Geschäftsstelle
Friesdorfer Straße 153, 53175 Bonn
Tel: +49 228 - 92 68 95 0
Fax: +49 228 - 92 68 95 27
www.dgkl.de

