

## Bestmögliche Medizin und Qualität bei hohem Servicelevel – Labormedizin heute

**Im Wahljahr 2017 wird die Diskussion um die Weiterentwicklung unseres Gesundheitswesens möglicherweise nicht so sehr im Vordergrund der Wahlkämpfenden stehen. In Diskussionen mit Politikern stellt sich ein einfacher Grund als wohl stimmig heraus: die wirtschaftlichen Rahmenbedingungen für die Finanzierung der notwendigen Maßnahmen für eine weiterhin international hoch beachtete Patientenversorgung sind gut. Den Standard unseres Gesundheitssystems nehmen wir als selbstverständlich hin und realisieren manchmal erst bei Notfällen oder anderem Behandlungsbedarf im Ausland die hohe Qualität des hier Entwickelten und Erreichten. Seitens der Politiker mischt sich dabei auch ein wenig Kritik an die Adresse der Akteure, da die Zufriedenheit mit diesem Stand an in Deutschland verfügbarer medizinischer Versorgung manchmal zu wünschen übrig ließe.**

Die „Selbstverständlichkeit“ der Verfügbarkeit von medizinischer Versorgung unter den gegebenen Rahmenbedingungen lässt sich auf die labormedizinische Patientenversorgung ebenfalls übertragen. Auch hier ist es so, dass sich alle daran gewöhnt haben, beinahe online und stets alles an Labordiagnostik unter Einschluss der hierzu gehörenden fachärztlichen Kompetenz aus dem Labor „verfügbar“ zu haben. Der Zugang der Patientinnen und Patienten zu einer qualitativ hochwertigen Diagnostik in allen Bereichen der Labormedizin,



der Mikrobiologie, Virologie und Infektions-epidemiologie einschließlich sehr differenzierter Untersuchungen aus den Bereichen der Molekularbiologie und Molekulargenetik und die bundesweit flächendeckende Verfügbarkeit wird sichergestellt durch ein dichtes Netz an medizinischen Laboratorien mit einem hochkomplexen und sehr flexiblen, d. h. auf die Bedürfnisse der Arztpraxen, Krankenhäuser und sonstigen medizinischen Einrichtungen abgestimmten Probentransportdienst.

Ebenso selbstverständlich erfolgt die Versorgung der zuweisenden Einrichtungen mit allem Notwendigen, was die Probenentnahme, sei es Blut, Urin, Wundabstriche oder anderes angeht. Über die vergangenen ca. 15 Jahre wurde hier eine gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit im Sinne einer im Ergebnis hocheffizien-

ten Patientenversorgung aufgebaut. Dies geschah und geschieht in der wesentlichen Erkenntnis, dass insbesondere die moderne Medizin von heute nur noch durch Kooperation und interdisziplinäre Zusammenarbeit zu bewerkstelligen ist. Stetig steigende Fallzahlen mit immer komplexeren Anforderungen an Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie erfordern aufgrund der nicht überall gleichsinnig zunehmenden Anzahl an speziellen Fachärzten eine Verbesserung der Organisation und gegenseitigen Unterstützung.

Der Gesetzgeber hat hier mit dem E-Health-Gesetz wichtige Weichen gestellt, um in der medizinischen Versorgung der Bevölkerung die Möglichkeiten und Werkzeuge der digitalen Welt unter Beachtung aller notwendigen Erfordernisse des Datenschutzes besser nutzen zu können. Aktuell freuen sich alle Beteiligten, dass es ab dem 01. Juli 2017 erlaubt sein wird, unter bestimmten organisatorischen und apparativen Voraussetzungen die Laborauftragserteilung elektronisch vorzunehmen. Wir im Labor 28 bereiten uns seit einigen Monaten auf diese wichtige und wünschenswerte Verbesserung in der Kommunikation mit den zuweisenden Arztpraxen vor. Der Erfolg in der breiten Anwendung hängt auch davon ab, ob im Gesundheitswesen elektronische Schnittstellen zwischen den verschiedenen IT-Anwendungen, wie beispielsweise dem Praxisverwal-

Inhalt:	Seite
Bestmögliche Medizin und Qualität bei hohem Servicelevel – Labormedizin heute . . . . .	1
Diagnostische Pfade – Eine Zwischenbilanz nach zwei Jahren . . . . .	2
Immunologische bedingte rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN) . . . . .	3
Neue Nachweismethode zur Diagnostik von Clostridium difficile-Infektionen . . . . .	4
Fallvorstellung aus der hämostaseologischen Sprechstunde . . . . .	4
Hypophosphatasie . . . . .	5
Thalassämie-Syndrome und diagnostisches Vorgehen. . . . .	6
Aufstellung unserer Laborinfos . . . . .	8

tungssystem (PVS) der Arztpraxen untereinander und auch zwischen PVS und dem Laborinformationssystem des Facharzlabor verbindlich eingeführt werden. Hier hinkt der Gesetzgeber den berechtigten Bedürfnissen der ambulanten Medizin noch hinterher.

Mit der Freigabe der elektronischen Erstellung von Laboraufträgen und -überweisungen sind wichtige Möglichkeiten verbunden, die die bereits angesprochene interdisziplinäre Patientenversorgung weiter verbessern helfen. So wird es jetzt möglich sein, der elektronischen Laborüberweisung auch klinische Informatio-

nen in standardisierter Form mitzugeben, z. B. einen ausgefüllten Kurzfragebogen im Rahmen des Therapiemonitorings. Auch können dem Facharzt im Labor Differenzialdiagnosen oder auch beabsichtigte Antibiotikaverordnung mitgeteilt werden. Auf diese Weise ist es dann möglich, bei der ärztlichen Befundinterpretation auf diese klinischen Aspekte noch konkreter Bezug zu nehmen und eine individuelle ärztliche Befundung vorzunehmen.

Aus dem Blickwinkel eines stationär tätigen Kollegen mutet diese Beschreibung womöglich etwas merkwürdig an, da in einem modernen

Krankenhaus durchaus schon einige Jahre eine voll vernetzte elektronische Kommunikation zwischen allen Fachdisziplinen eher Standard als Ausnahme ist. Im ambulanten Bereich stellen die Einführung des elektronischen Arztbriefes sowie die Möglichkeit der elektronischen Laborüberweisung wichtige und innovative Verbesserungen dar, über die wir uns insgesamt sehr freuen. Auch das ist ein Anlass, mit dem Erreichten zufrieden zu sein, um auf das eingangs Erwähnte zurückzukommen.

## Diagnostische Pfade – Eine Zwischenbilanz nach zwei Jahren

### Versorgungsforschung durch das Labor 28

**Vor zwei Jahren haben wir an dieser Stelle über den Beginn der Einführung der Labordiagnostischen Pfade zur Unterstützung unserer Einsender bei der Indikationsstellung von Labordiagnostik berichtet. Seitdem haben wir 23 Pfade publiziert.**

Erstellt werden diese Pfade in enger Zusammenarbeit mit klinisch erfahrenen Kollegen. Der Laborarzt verfasst zunächst den Pfad unter Berücksichtigung von Leitlinien der Fachgesellschaften, neueren Originalarbeiten sowie Übersichtsartikeln. Ebenso fließt unsere langjährige Laborerfahrung mit ein. Angestrebt wird dabei auch eine übersichtliche einheitliche graphische Darstellung. Danach werden die Entwürfe mit klinisch tätigen Kollegen diskutiert, auf ihre Praxistauglichkeit überprüft und ggf. korrigiert. Erst dann erfolgt die Aussenanwendung an unsere Einsender.

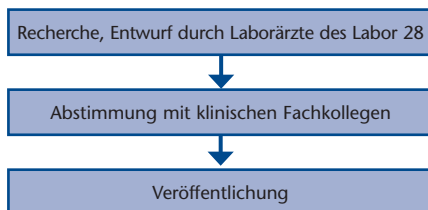


Abbildung der bisherigen Pfade:

Nr.	Titel/Thema
1	Arthritis
2	Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
3	Verlängerte PTT
4	Lymphknotenschwellung
5	Isolierte Quickwert-Verminderung
6	Schilddrüse – Schwangerschaft und Subfertilität
7	Schilddrüse – Hyperthyreose
8	Schilddrüse – Hypothyreose
9	Neutrophile Leukozytose
10	Monozytose
11	Lymphozytose

Nr.	Titel/Thema
12	Erythrozytose
13	Essentielle Thrombozytose
14	Blutungsneigung I
15	Blutungsneigung II
16	Hypokalziämie
17	Hyperkalziämie
18	Verdacht auf Lebererkrankung (Erhöhte GPT)
19	Thrombose – Erstereignis
20	Unklare Ferritinerhöhung/Eisenüberladung
21	Hämaturie
22	Endokriner Hypertonus
23	Proteinurie

Zusätzlich zu diesen Veröffentlichungen legen wir auch Wert darauf, dass die Labordiagnostischen Pfade bei von uns angebotenen ärztlichen Fortbildungen im Fokus stehen. So haben wir in den letzten zwei Jahren bis Februar 2017 insgesamt acht Fortbildungsveranstaltungen mit dem Schwerpunkt „Labordiagnostische Pfade“ durchgeführt. Bei diesen Fortbildungen berichtet neben dem Laborarzt, der den Pfad erstellt hat, ein klinisch erfahrener Kollege zum selben Thema und steht darüber hinaus für Fragen zur Verfügung.

In dieser Betonung von Differenzialdiagnose bzw. Diagnosestellung und der daraus resultierenden zielgerichteten Anforderung von Laborleistungen sehen wir einen wichtigen Beitrag für die gemeinsame Patientenversorgung.

Wesentliche Messgrößen werden nicht übersehen und überflüssige Diagnostik wird vermieden. Alle Labordiagnostischen Pfade sind im Übrigen über unsere Homepage als pdf-Dateien erhältlich (<http://labor28.de/einsender/fachinformationen/diagnostische-pfade/>).

### Versorgungsforschung

Mit Blick auf eine verbesserte Patientenversorgung ist es zudem unser Anliegen, unsere Laboraten anonymisiert im Rahmen von Studien im Bereich Versorgungsforschung auszuwerten, da diese Daten wichtige klinische Aspekte berühren. Solche Daten repräsentieren relevante Informationen über Patienten in Berlin und Umgebung und können einen wichtigen Beitrag für die gemeinsame Patientenversorgung leisten.

### Impressum

Herausgeber und verantwortlich für den Inhalt:  
 Dr. med. Michael Müller  
 Facharzt für Laboratoriumsmedizin  
 Geschäftsführer  
 der Labor 28 Management GmbH  
 Mecklenburgische Str. 28  
 14197 Berlin  
 Telefon 030. 82093-330  
 Telefax 030. 82093-301  
 info@labor28.de  
 www.labor28.de



SONIC  
HEALTHCARE  
GERMANY

Erscheinungsweise:  
 3 Ausgaben im Jahr  
 Auflage: 2000 Stück

In diesem Zusammenhang haben wir 2015 eine Kooperation mit renommierten Epidemiologen begonnen. Schwerpunkt der Arbeit war zunächst die Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Frühgeburtlichkeit unter besonderer Berücksichtigung von Eisenstoffwechsel und Schilddrüsenfunktion. Durch die gemeinsame Auswertung unserer Labordaten konnten wir in einer ersten Arbeit zeigen, dass 24 % der bei uns untersuchten Schwangeren einen latenten Eisenmangel aufweisen. Hierfür war die Untersuchung des Ferritins der geeignetste Messparameter (ggf. zusammen mit dem CRP), welches allerdings nur bei 25 % der Schwangeren bestimmt worden war. Die Studie zeigte auch, dass eine alleinige Bestimmung des Hb zur Beurteilung der Eisenversorgung bei Schwangerschaft nicht ausreichend ist. Als Schlussfolgerung hieraus haben wir in dieser Arbeit einen Labordiagnostischen

Pfad zur Eisenmangeldiagnostik in der Schwangerschaft unter Berücksichtigung von Hämoglobin, Ferritin, CRP und löslichem Transferrinrezeptor vorgeschlagen.

Die Studie wurde kürzlich publiziert (W. Kirschner, H.U. Altenkirch, J.W. Dudenhausen, R. Neuber, M. Müller, L. Röcker, A. Kunz. Diagnostik der Anämie und des Eisenmangels in der Schwangerschaft. Frauenarzt 57(12), 2016). In einer weiteren Untersuchung zur Hyper- und Hypothyreose in der Schwangerschaft zeigen unsere bislang unveröffentlichten Daten die Notwendigkeit, Schilddrüsendysfunktionen in der Schwangerschaft rechtzeitig zu erkennen und ggf. zu behandeln.

Am 12. Juli 2017 wird Herr Prof. Dudenhausen einen Vortrag zum Thema Prävention zur Verminderung der Frühgeburtsraten halten und

Herr Dr. Altenkirch wird die Daten zum Eisenmangel und zur Schilddrüsendysfunktion, die anhand der Labordaten des Labor 28 erhoben worden sind, vorstellen. Außerdem wird Frau Prof. Führer, eine renommierte Endokrinologin, die die endokrinologische Abteilung der Uniklinik Essen leitet, über Risiken und Therapie bei nicht euthyreoter Schilddrüsendysfunktion sprechen. Da Anämien und Schilddrüsendysfunktionen in der Schwangerschaft häufig sind, ist die Veranstaltung auch für Hausärzte und Internisten interessant. Wir hoffen auf eine rege Teilnahme.

**Bitte merken Sie sich den 12. Juli 2017, 18:30 Uhr vor.**

**Literatur:**

- [1.] Forschung, Beratung und Evaluation GmbH, Berlin
- [2.] MVZ Labor 28 GmbH Berlin
- [3.] Charité-Universitätsmedizin Berlin und Weill Cornell Medical College New York/USA, Frauenarzt 57 (2016), Nr. 12 S. 1146–55

## Immunologische bedingte rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN)

Die rasch progrediente (rapid progressive) Glomerulonephritis ist eine aggressive Form der Glomerulonephritis (GN), deren klinischer Verlauf durch eine schnelle Verschlechterung der Nierenfunktion charakterisiert ist, die innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen zur Dialysepflicht führen kann. Die RPGN ist daher als nephrologischer Notfall zu betrachten.

Patienten mit RPGN zeigen klinisch oft nur unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Fieber oder Myalgien. Ein rascher Abfall der glomerulären Filtrationsrate und ein aktives Urinsediment (dysmorphe Erythrozyten, Akanthozyten, Erythrozytenzylinder) erlauben die Verdachtsdiagnose einer RPGN, die zügig serologisch und mittels Nierenbiopsie abgeklärt werden muss. Ursächlich liegt der RPGN am häufigsten eine Vaskulitis oder eine Autoimmunerkrankung zugrunde, die renal limitiert sein oder aber andere Organsysteme mitbefallen kann, z. B. in Form eines pulmorenalen Syndroms bei Morbus Wegener oder beim Goodpasture-Syndrom.

**Labordiagnostik**

Neben der Überwachung des Serumkreatinins (eGFR) und der Bestimmung von Entzündungsmarkern (CRP, BSG) ist zur

differenzialdiagnostischen Abklärung primär die serologische Untersuchung von ANCA (c-ANCA, Proteinase 3-AK, p-ANCA, Myeloperoxidase-AK), AK gegen glomeruläre Basalmembran, ANA, dsDNA-AK, zirkulierenden Immunkomplexen und C3-, C4-Komplement sowie ggf. die Bestimmung von Streptokokken-AK und Kryoglobulinen erforderlich.

In der Nierenbiopsie kann histopathologisch typischerweise eine extrakapillär-proliferative GN mit sog. Halbmondbildung (Proliferation der glomerulären Epithelzellen) nachgewiesen werden.

So gelingt die Zuordnung zu einer der drei immunpathogenetischen Formen der RPGN, die entweder lineare IgG-Ablagerungen in der glomerulären Basalmembran (Typ I), glomeruläre Immunkomplexablagerungen (Typ II) oder keine Immunablagerungen (pauci-immune GN, Typ III) aufweisen:

Bei der RPGN sind eine zügige Diagnostik und eine rasche immunsuppressive Therapie entscheidend für den Erhalt der Nierenfunktion und die Prognose des Patienten.

**Literatur:**

- [1.] Siegenthalers Differenzialdiagnose. Innere Krankheiten – vom Symptom zur Diagnose. Hrsg. Battegay E. Georg Thieme Verlag 2013
- [2.] Arimura Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. Clin Exp Nephrol (2016) 20:322–41
- [3.] KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Volume 2, Issue 2, June 2012. <http://www.kidney-international.org>

RPGN-Typ	Erkrankung
<b>Typ I: Antibasalmembran-RPGN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• renal limitiert oder</li> <li>• pulmorenales Syndrom (Goodpasture-Syndrom)</li> </ul>
<b>Typ II: Immunkomplex-RPGN</b>	Infektiöse und postinfektiöse GN Autoimmunerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus-Nephritis</li> <li>• Kryoglobulinämie</li> <li>• Purpura Schoenlein Henoch</li> </ul> Primäre GN: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgA-Nephritis</li> <li>• Membranoproliferative GN</li> </ul>
<b>Typ III: Kleingefäßvaskulitis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Renal limitierte Vaskulitis</li> <li>• Granulomatose mit Polyangiitis (M. Wegener)</li> <li>• Mikroskopische Polyangiitis</li> <li>• selten: Churg-Strauss-Syndrom.</li> </ul>

# Neue Nachweismethode zur Diagnostik von Clostridium difficile-Infektionen

**Clostridium difficile ist ein obligat anaerob wachsendes Stäbchenbakterium und kommt ubiquitär in der Umwelt und im Darm von Mensch und Tier vor. Aufgrund der Bildung aerotoleranter Sporen besitzt der Erreger eine hohe Umweltresistenz. Pathogene Stämme von C. difficile produzieren Toxine (z. B. Enterotoxin A und Zytotoxin B), die zu einer zytotoxischen Schädigung der intestinalen Epithelzellen führen können. Besonders unter und nach Antibiotikatherapie kommt es zu Veränderungen der physiologischen Darmflora, die die Vermehrung von C. difficile begünstigen. In den letzten Jahren wurde für viele Länder von einer zunehmenden Anzahl der C. difficile-Infektionen (CDI) berichtet.**

Nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen bis mehreren Wochen kann es zu einer Erhöhung der Stuhlfrequenz mit breiig, wässrigen Durchfällen, abdominalen Schmerzen und gelegentlich Fieber kommen. Komplikationen sind Darmperforation, Sepsis oder die Ausbildung eines toxischen Megakolons. Hypervirulente bakterielle Stämme können ein vergleichsweise schwereres Krankheitsbild auslösen. Die Letalität beträgt 1 bis 2 %, bei hypervirulenten Stämmen kann sie auf bis zu 30 % ansteigen. Die **Therapie** der CDI (in Abhängigkeit vom Schweregrad und Rezidivhäufigkeit, z. B. mit Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin) richtet sich nach der Symptomatik. Asymptomatische Patienten sollten daher nicht therapiert werden, sogar

bei Nachweis eines toxinbildenden C. difficile Isolats.

Hinweisen möchten wir in diesem Zusammenhang erneut auf die seit Mai 2016 bestehende **Meldepflicht** des behandelnden Arztes für schwere Fälle einer Infektion mit C. difficile!

Eine **mikrobiologische Diagnostik** sollte **bei Patienten mit Diarrhö** erfolgen, wenn diese in den letzten 2 Monaten Antibiotika eingenommen haben, wenn sie zu Risikogruppen gehören (z. B. > 65 Jahre, Immunsuppression, schwere Grund- oder gastrointestinale Erkrankung) oder länger als 3 Tage erkrankt sind ohne den Nachweis anderer Erreger. Eingeschickt werden sollten ungeformte, breiige Stühle; geformte, feste Stuhlproben sprechen gegen das Vorliegen einer CDI. Die Proben sollten schnell ins Labor gelangen; bis zur Abholung können sie bei 2 bis 8 °C (maximal 72 Stunden) gelagert werden, da das Toxin bei Raumtemperatur innerhalb weniger Stunden zerfällt.

Im Labor 28 erfolgte bislang der **Nachweis der Toxine mittels ELISA** (Sensitivität ca.

70 %) sowie der **Nachweis der C. difficile Glutamat-Dehydrogenase (GDH)**. Aufgrund des sehr hohen negativen prädiktiven Werts des GDH-Tests (99–100 %) ist bei einem negativen Testergebnis eine CDI mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen. Unbefriedigend war bislang jedoch die Befundinterpretation bei Proben, bei denen nur ein Test (meist der GDH-ELISA) ein positives Ergebnis erbracht hatte, da aufgrund der eingeschränkten Sensitivität des Toxin-ELISAs eine CDI nicht ausgeschlossen werden konnte. Wir haben daher seit Kurzem den **Erreger- und Toxinnachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR)** eingeführt, welcher automatisch bei diskrepanten ELISA-Befunden in der Diagnostik angeschlossen wird und eine zusätzliche Entscheidungshilfe ist bei der Frage, ob eine CDI vorliegt (s. Tabelle).

Die Neueinführung dieser Nachweismethode im Labor 28 zur Abklärung diskrepanter ELISA-Befunde stellt somit eine qualitative Verbesserung der mikrobiologischen Diagnostik bei klinischem Verdacht auf CDI dar und wird in Zukunft die Befundinterpretation deutlich erleichtern.

PCR-Ergebnis		Interpretation
C. difficile	Toxin	
positiv	positiv	CDI möglich. Gennachweis jedoch nicht gleichbedeutend mit Toxin-Produktion in vivo.
positiv	negativ	CDI sehr unwahrscheinlich.
negativ	negativ	CDI sehr unwahrscheinlich. GDH-ELISA falsch positiv oder Nachweis einer anderen GDH-positiven Clostridien-Spezies.

## Fallvorstellung aus der hämostaseologischen Sprechstunde

### Labor ist wichtig, aber nicht ALLES ...

Beim Hausarzt fiel im August 2016 bei einer 35-jährigen Patientin eine extrem verlängerte aPTT (> 300 sec) und ein extrem erniedrigter Quickwert (< 8 %) auf (gemessen in einem externen Labor).

Die nun sehr verunsicherte Patientin stellte sich zur weiteren Klärung in unserer Gerinnungssprechstunde im September 2016 vor. Seit Juli 2016 zeigten sich vermehrt oberflächliche Hämatome, ausschließlich an den unte-

ren Extremitäten, besonders progredient nach der 2. Schwangerschaft im März 2016. Besenreiser und eine Varikosis sind bekannt. Die weitere Blutungsanamnese war unauffällig: keine Epistaxis, keine Nachblutung nach Knie-Operation 1993, keine Nachblutung nach Zahnextraktionen, Regelblutung unauffällig. Klinische Zeichen von Einblutungen fielen bei der Untersuchung ebenso nicht auf.

Bei der Kontrolluntersuchung in unserem Labor waren alle globalen Gerinnungsteste (aPTT, Quick, TZ) unauffällig. Auch die wei-

terführenden Analysen, die orientierende Von-Willebrand-Diagnostik (Von-Willebrand-Faktor-Antigen, Ristocetin-Co-Faktor und PFA-100), zeigten keinen pathologischen Befund.

Bei der vorliegenden Klinik und Vorgeschichte ist ein präanalytischer Fehler anzunehmen!

Eine deutliche Unterfüllung der Monovetten bei der externen Blutentnahme wäre eine naheliegende Ursache.

## Fazit:

Citrat-Monovette unmittelbar nach der Entnahme zur vollständigen Durchmischung mehrmals schwenken, da die Vermischung des Vollblutes mit dem Antikoagulant bei der Blutentnahme nur teilweise erfolgt. Citrat-

Monovetten müssen bis zum Eichstrich gefüllt werden. Die Unterfüllung der Monovette unter eine vom Hersteller festgelegte Toleranzgrenze führt über ein verändertes Mischungsverhältnis zu falschen Gerinnungswerten.

Im Labor 28 eingesendete deutlich unterfüllte Citratröhrchen werden daher nicht bearbeitet. Die notwendige Neueinsendung wird automatisch erbeten.



## FÜR SIE GELESEN

# Hypophosphatasie

**Die Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene Erkrankung, die durch Mutation im Gen der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase (AP) verursacht wird. Die klinische Symptomatik zeigt eine große Variabilität (lebensbedrohliche kindliche Formen bis zu milden Formen mit Manifestation im Erwachsenenalter). Niedrige Serumspiegel der AP sind das Hauptmerkmal der Erkrankung.**

Die Prävalenz in Europa: milde Form 1:6370, schwere lebensbedrohliche Form 1:300.000.

Milde Formen manifestieren sich im Jugend- und Erwachsenenalter und sind deutlich häufiger als bisher angenommen. Differenzialdi-

agnostisch sollte deshalb vor allem bei Patienten mit unklaren und unspezifischen Symptomen, wie rezidivierende Knochen-, Muskel- oder Gelenkschmerzen sowie Kopfschmerzen oder Zahnproblemen an diese Krankheit gedacht werden.

## Pathogenese

Neben drei gewebespezifischen alkalischen Phosphatasen aus Leber, Knochen und Niere gibt es eine gewebeunspezifische AP. Sie alle spalten die Diphosphate. Die wichtigsten Substrate der AP sind Pyridoxalphosphat (aktives Vitamin B6 kann erst nach Spaltung durch die Plasmamembran gelangen), anorganisches Pyrophosphat und Phosphoätholamin. Nach der Spaltung können sich Monophosphate zusammen mit Kalzium zu Hydro-

xylapatit verbinden und in die Knochenmatrix eingelagert werden. Bei verminderter Aktivität der AP kommt es deshalb zu einer verminderten Mineralisierung des Knochengewebes.

## Symptome

- Erhöhtes Frakturrisiko mit atypischen Frakturen und Stressfrakturen
- Frühzeitiger Zahnverlust
- Rezidivierende Knochen-, Muskel- und Gelenkschmerzen
- Schwere Kopfschmerzen, Schluckbeschwerden, Verdauungsbeschwerden (deren Ursache anderweitig nicht erklärt werden kann)
- Krampfanfälle (Folge des Vitamin B6-Mangels)

## Einteilung der Hypophosphatasie mit charakteristischen Symptomen und Differenzialdiagnosen

Subtyp der Hypophosphatasie	Manifestation	Symptome	Differenzialdiagnosen
Perinatale Form	Intrauterin oder perinatal	Schwere Hypomineralisation des Skeletts Lungenhypoplasie Krampfanfälle	Osteogenesis imperfecta Chondrodysplasie
Perinatale benigne Form	Intrauterin oder perinatal	Knochendeformitäten in utero Spontane Verbesserung nach Geburt	Osteogenesis imperfecta Chondrodysplasie
Infantile Form	1.–6. Lebensmonat	Schwere Hypomineralisation des Skeletts Kraniosynostosen Muskelhypotonie Nephrokalzinosen Frühzeitiger Milchzahnverlust	Cleidocraniale Dysplasie Osteogenesis imperfecta Chondrodysplasie
Kindliche Form	Nach dem 6. Lebensmonat	Rachitisähnliche Hypomineralisation des Skeletts Reduzierte Körpergröße Verzögerte motorische Entwicklung Muskelhypotonie Frühzeitiger Milchzahnverlust Knochenschmerzen	Idiopathische juvenile Osteoporose Renale Osteodystrophie Battered-child-Syndrom
Adulte Form	Diagnose im Erwachsenenalter	Stressfrakturen Frakturheilungsstörungen Chondrokalzinose Kopfschmerzen Nephrokalzinosen Frühzeitiger Zahnverlust	Osteoporose Osteopenie Osteomalazie Osteoarthritis Fibromyalgie Rheumatoide Arthritis Pseudogicht
Odontohypophosphatasie	Jedes Alter	Keine Symptome am Knochen Frühzeitiger Zahnverlust Starke Kariesbildung	Parodontitis Dentinogenesis imperfecta

Laborwert	Erkrankung			
	Hypophosphatasie	Osteomalazie/ Rachitis	Osteogenesis imperfecta	X-gebundene hypophosphatämische Rachitis
Alkalische Phosphatase	↓	↑	n	↑
Pyridoxalphosphat	↑	n	n	↓
Kalzium	n ↑	↓ n	n	↓
Phosphat	n ↑	↓ n	n	↓
Parathormon	n ↑	↑	n	n
25-Hydroxy-Vitamin D	n ↓	↓	n	n (1,25-Dihydroxy-Vitamin D ggf. erniedrigt)

**Differenzialdiagnosen**

Differenzialdiagnosen einer verminderten Aktivität der alkalischen Phosphatase

- Zöliakie
- Morbus Wilson
- Morbus Cushing
- Hypothyreose
- Milch-Alkali-Syndrom
- Multiples Myelom
- Cleidokraniale Dysplasie
- Bypassoperation am Herzen
- Ausgeprägte Anämie
- Medikamentöse Therapie mit Fibraten
- Schwermetallvergiftung
- Anorexie
- Vitamin-C-Mangel

**Labordiagnose**

- AP-Verminderung
- Pyridoxalphosphat-Anstieg (falsch positive Werte durch Vitamin B6-Zufuhr, z. B. Multivitaminpräparate)
- Ggf. genetische Bestätigung

**Cave:** Fehldiagnose „Osteoporose“ bei Knochendichtemessung mit folgender Verordnung von Biphosphonaten, die bei der Hypophosphatasie kontraindiziert sind.

**Therapie**

Da die HPP eine Multisystemerkrankung ist, sollte die Therapie im Rahmen eines multimodalen und multidisziplinären Ansatzes erfolgen und möglichst in einem mit HPP-Patienten erfahrenen Zentrum durchgeführt werden. Seit

2015 steht in Europa eine Enzyersatztherapie zur Verfügung.

**Literatur:**

Schmidt T, Amling M, Barvencik F. Hypophosphatasie. Was ist gesichert in der Therapie? Internist 2016, 57:1145-54

**Übersicht der Therapieoptionen bei Hypophosphatasie**

	Therapiemöglichkeiten
Enzyersatz	Zulassung zur Behandlung der Knochenmanifestation bei Patienten mit Diagnosestellung im Kindes- und Jugendalter
Ernährung	Lebenslange laborchemische Überprüfung des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels und ggf. phosphat- und kalziumreduzierte Diät
	Anpassung der Kalziumaufnahme und Vitamin-D-Substitution an altersabhängige Empfehlung Vermeidung von Übergewicht
Knochen/ Frakturen	Sturzprophylaxe
	An die Knochenqualität angepasste operative Versorgung
Schmerzen	Nichtsteroidale Antirheumatika bei Bedarf unter strenger Kontrolle der Nierenfunktion
Neurologie/ Psychologie	Bei Krampfanfällen im Säuglingsalter Pyridoxal oder Antiepileptika
	Soziale Unterstützung
	Aufklärung über Erkrankung Psychologische Betreuung, z. B. bei Depression und Angstzuständen
Lunge	Intensivmedizinische Überwachung bei schwer betroffenen Säuglingen und ggf. mechanische Beatmung
Zähne	Lebenslange regelmäßige zahnärztliche und ggf. kieferorthopädische Kontrollen
	Frühe Erziehung zur Zahnhygiene
	Bei Milchzahnverlust ggf. temporäre Zahnprothese Bei Zahnverlust im Erwachsenenalter ggf. Zahnimplantate

# Thalassämie-Syndrome und diagnostisches Vorgehen

**In den letzten Ausgaben unserer Zeitschrift berichteten wir über die Diagnostik der Hämoglobinopathien im Allgemeinen sowie über die Diagnostik der Sichelzellanämie bzw. HbS-Anlage-träger als Beispiel für die häufigste Hämoglobinstrukturvariante.**

Deutlich häufiger als Hämoglobinstrukturvarianten sind die Thalassämien, bei denen es je nach zugrundeliegendem Gendefekt (meist

autosomal rezessiver Erbgang) zu einer mehr oder minder ausgeprägten Syntheseverminderung einer in der Struktur unveränderten Globinkette kommt. Die drei Hauptkomponenten des Hämoglobins setzen sich aus den vier verschiedenen Globinketten (α, β, δ und γ) zusammen:

- HbA = 2 α- und 2 β-Ketten ca. 97 % bei Erwachsenen
- HbA2 = 2 α- und 2 δ-Ketten ca. 3 % bei Erwachsenen

HbF = 2 α- und 2 γ-Ketten < 0,5 % bei Erwachsenen  
Neugeborene haben zu 70–90 % HbF und erreichen nach ca. einem Jahr Erwachsenenwerte.

Bei Thalassämien entsteht ein Ungleichgewicht der Globinkettensynthese mit defizitärer und/oder überschüssiger Synthese einzelner Komponenten. Die größte Bedeutung haben α- und β-Thalassämien, da die α- und β-Ketten die Hauptkomponenten des Hämoglobins

beim Erwachsenen darstellen. Bei den **häufigen heterozygoten** Formen findet sich typischerweise eine leichte mikrozytäre, hypochrome eisenrefraktäre Anämie meist ohne Krankheitswert. Im Unterschied zur Eisenmangelanämie ist die Erythrozytenzahl im Vergleich zum Hämoglobin ungewöhnlich hoch (oberer Normbereich oder darüber), im Blutausstrich sieht man oft Targetzellen. Zudem findet sich, anders als beim Eisenmangel, keine Anisozytose, zu erkennen am unauffälligen RDW. Allerdings besteht insbesondere bei Kindern und Schwangeren oft ein gleichzeitiger Eisenmangel, der dann in Kombination mit heterozygoter Thalassämie zu einer erheblichen Anämie führen kann.

Bei den **seltene homozygoten** Formen handelt es sich um schwere Krankheitsbilder mit ausgeprägter hypochromer hämolytischer Anämie.

Nach Ausschluss eines Eisenmangels führt neben dem Blutbild bei den  $\beta$ -Thalassämien die Hämoglobinelektrophorese zur sicheren Diagnose, wogegen für die Diagnose der  $\alpha$ -Thalassämien eine molekulargenetische Untersuchung erforderlich ist. Auch wenn die heterozygoten Formen keine Therapie erfordern, ist eine Diagnose aus differenzialdiagnostischen Gründen und ggf. bei Familienplanung anzustreben (Indikationen zur Labordiagnostik s. letzte Ausgaben unserer Laborzeitschrift, sowie aktuelle LaborInfo 203).

### 1. $\beta$ -Thalassämie-Syndrome

Sie stehen zahlenmäßig bei Personen mit Migrationshintergrund deutlich an erster Stelle. Die meisten Patienten stammen aus dem Mittelmeerraum, Südosteuropa, Arabien und Asien.

Die Ursache sind meist Punktmutationen im  $\beta$ -Globin, wodurch es zu partiellem ( $\beta^+$ ) oder totalem ( $\beta^0$ -Thalassämie) Synthesedefekt kommt.

Am häufigsten ist die **heterozygote  $\beta$ -Thalassaemia minor** ( $\beta^+/\beta$  oder  $\beta^0/\beta$ ). In nahezu allen Fällen findet sich eine kompensatorisch vermehrte Synthese von HbA<sub>2</sub>.

**Die Diagnose ist ab dem 4. bis 5. Lebensmonat mit Hilfe des Blutbildes und der Hämoglobinelektrophorese mit folgender Konstellation sicher zu stellen:**

- HbA<sub>2</sub> erhöht  
> 3,5 % (meist 4–6 %, maximal 8 %),
- MCH erniedrigt < 27 pg (meist niedriger)
- HbF in 30 % der Fälle erhöht  
1–3 %, selten bis 15 % (gilt für Erwachsene)
- MCV meist auch erniedrigt < 75 fl

- Hämoglobin leicht vermindert  
i. d. R. aber nicht < 9 mg/dl
- Ferritin nicht vermindert
- Keine Anisozytose der Erythrozyten  
RDW < 16

Eine molekulargenetische Untersuchung ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

Da in seltenen Fällen ein gleichzeitiger Eisenmangel vorübergehend zu einem „falsch“ normalen HbA<sub>2</sub>-Anteil führen kann, ist ggf. nach Ausgleich eines Eisenmangels und weiterbestehendem V. a. Thalassämie die Hb-Elektrophorese zu wiederholen. In der Schwangerschaft sollte bei bestehendem Eisenmangel und V. a. zusätzliche Thalassämie bei ausgeprägter Anämie ggf. eine molekulargenetische Untersuchung zur raschen Diagnostik durchgeführt werden.

**Die seltene  $\beta$ -Thalassaemia major** ( $\beta^+/\beta^+$ ,  $\beta^0/\beta^0$  oder  $\beta^+/\beta^0$ ) manifestiert sich schon im frühen Kindesalter ab dem 3. bis 5. Lebensmonat mit einem schweren Krankheitsbild: Blässe, Ikterus, Hepato-Splenomegalie, Infektneigung, Wachstumsstörungen etc. Die Patienten sind lebenslang transfusionspflichtig. Typische Laborwerte:

- Hb < 8 mg/dl
- MCH < 22 pg
- MCV 50–60 fl
- Retikulozytose sowie Normoblasten und ausgeprägte Poikilozytose im Blutbild
- Ferritin erhöht
- Hämolyse-Parameter positiv
- Hb-Elektrophorese HbA fehlt,  
HbF 20–80 %

Die Diagnostik wird verfälscht, wenn die Patienten vor der Blutentnahme Erythrozytenkonzentrate erhalten (dies ist bei Anforderung einer Hb-Elektrophorese unbedingt zu vermeiden!). Eine molekulargenetische Untersuchung zur genauen Bestimmung des Gendefektes sollte abgeschlossen werden.

Bei der ebenfalls eher seltenen  **$\beta$ -Thalassaemia intermedia** handelt es sich um eine klinische Diagnose. Die Patienten zeigen im Blutbild und der Hb-Elektrophorese ein der Thalassaemia major entsprechendes Bild, haben aber einen fehlenden oder geringeren Transfusionsbedarf. Der Hämoglobinwert liegt lange Zeit um 8 mg/dl. Neben der Hb-Elektrophorese sollte eine Hb-Genotypisierung (alpha- und beta-Globin) durchgeführt werden.

### 2. $\alpha$ -Thalassämie-Syndrome

Diese waren ursprünglich weit verbreitet in

Afrika, Arabien und Südostasien, kommen inzwischen aber weltweit vor.

Anders als bei der  $\beta$ -Thalassämie kodieren zwei Gene (vier Allele) für die  $\alpha$ -Globinketten. Auch hier unterscheidet man partielle ( $\alpha^+$ ) von kompletten ( $\alpha^0$ ) Synthesedefekten, die in 95 % durch Deletionen und nur in 5 % durch Punktmutationen zustande kommen.

Somit ergeben sich im Wesentlichen vier  $\alpha$ -thalassämische Krankheitsbilder:

- **$\alpha$ -Thalassaemia minima**  
(heterozygote  $\alpha^+$ -Thalassämie =  $-\alpha/\alpha\alpha$ )
- **$\alpha$ -Thalassaemia minor**  
(heterozygote  $\alpha^0$ -Thalassämie =  $--/\alpha\alpha$ )
- **HbH-Krankheit**  
(compound-heterozygote  $\alpha^0/\alpha^+$ -Thalassämie =  $--/\alpha$ )
- **HbBart's Hydrops fetalis Syndrom**  
(homozygote  $\alpha^0$ -Thalassämie =  $---/-$ )

Da die  $\alpha$ -Globinkette in allen drei Hämoglobinkomponenten (HbA, HbF, HbA<sub>2</sub>) vorkommt, ergibt sich prozentual keine Verschiebung der Hb-Anteile, weshalb **bei der häufigen  $\alpha$ -Thalassaemia minima und minor die Hb-Elektrophorese unauffällig ist**. Gelegentlich findet sich ein ungewöhnlich niedriger HbA<sub>2</sub>-Anteil und bei den seltenen schweren Formen können sogenannte pathologische „Überschuss-Hämoglobine“ in Form von HbH ( $\beta_4$ -Tetraden) oder HbBart's ( $\gamma_4$ -Tetraden) in der Hb-Elektrophorese auffallen.

Die minor- und minima-Formen zeigen meist ein leicht verändertes Blutbild mit evtl. geringer Anämie (hypochrom und oft mikrozytär) bei hochnormalen oder erhöhten Erythrozytenzahlen und unauffälliger Hämoglobinelektrophorese. Eine **Klärung ist dann nur mittels molekulargenetischer Untersuchungen möglich**.

Die seltene HbH-Krankheit manifestiert sich mit krisenhaften Anämien, z. B. im Rahmen von Infektionen. Beim HbBart's Hydrops fetalis Syndrom kommt es schon intrauterin zur schweren hämolytischen Anämie, die Krankheit ist ohne Therapie nicht mit dem Leben vereinbar.

**Für die Diagnostik der Hämoglobinopathien erforderliches Material:**

- EDTA-Blut für Blutbild und Hämoglobinelektrophorese
- Serum für Ferritin, ggf. CRP, löslicher Transferrinrezeptor, Haptoglobin etc.
- EDTA-Blut und Einwilligung nach Gendiagnostikgesetz für evtl. zusätzliche molekulargenetische Untersuchungen

# Aufstellung unserer Laborinfos

ALLERGIE	Nr.
Allergiediagnostik bei Kindern	65
Rekombinante Allergene	130
Exogen-allergische Alveolitis	160
CD 63-Aktivitätsmarker	111
Pseudoallergie (Diaminoxidase als Marker der Histamin-Intoleranz)	157
Tryptase	158
ENDOKRINOLOGIE/STOFFWECHSEL	Nr.
Diabetes mellitus	
Standardisierung der Bestimmung von HbA <sub>1c</sub>	166
Diagnose Diabetes mellitus mit HbA <sub>1c</sub>	178
Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus	152
Glukoseabhängiger Risikomarker	33
Intaktes Proinsulin/Insulinresistenz	144
Schilddrüse	
Labordiagnostik der Schilddrüsenfunktion	2
Schilddrüse und Fertilität	104
Schilddrüse und Schwangerschaft	95
Hypertonus	
Hypertonie-Zusammenfassung	8
Katecholamine – Katecholaminmetabolite	15
Primärer Hyperaldosteronismus	88
Fettstoffwechsel	
Fettstoffwechselstörungen	50
Lipide Entscheidungsbereiche – Update 2015	200
Zielwerte bei Hyperlipidämie	74
Lipidelektrophorese	54
Lipoprotein (a)	40
Procarn-Risiko-Score	126
Gynäkologische Endokrinologie	
Hormone bei gestörter Ovarialfunktion	101
Anti-Müller-Hormon (AMH)	162
Diagnostik PCOS	106
Adrenale Hyperandrogenämie	103
Prolaktin	99
Makroprolaktin	85
Schilddrüse und Fertilität	104
Schilddrüse und Schwangerschaft	95
Präeklampsie	176
HELLP-Syndrom	127
Andrologie	
Andrologie	46
Gynäkomastie	41
Knochenstoffwechsel	
Osteoporose-Knochenstoffwechsel	19
Vitamin D-Mangel/Parathormon	122
Wachstum	
IGF1, IGFBP-3	51
Wasserhaushalt	
CT-proAVP (Copeptin)	185
GASTROENTEROLOGIE	Nr.
Helicobacter	137
Helicobacter pylori-Stuhltest	71
Rationelle Labordiagnostik bei akuter Pankreatitis	118
Pankreasinsuffizienz	113
Akute hepatische Porphyrie	191
Interpretation pathologischer Leberwerte	17
Nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH)	86
Autoimmune Lebererkrankungen	165
Morbus Wilson	167
Hämochromatose	49
α1-Antitrypsin (AAT)-Mangel	196
Laktose-Intoleranz	119
Zöliakie – Labordiagnostik	163
Zöliakie – HLA-DQ2/DQ8-Bestimmung	198
Calprotectin im Stuhl	170
Prokollagen-III-Peptid	63
HÄMATOLOGIE	Nr.
Anämie/Eisenstoffwechsel	145
Vitamin B <sub>12</sub> /HoloTC	151
Retikulozytenproduktionsindex (RPI)	27
Eosinophilie	194
RDW	169
Gezielte Anforderung eines manuellen Blutausschnitts – wann indiziert?	197
Kryoglobuline	180
Kälteagglutinine	182
Erythropoetin (EPO)	28
Stufendiagnostik bei V. a. eine Hämoglobinopathie	203

Thalassämie-Diagnostik	6
Lymphom-Diagnostik	59
ZAP-70 – Prognosemarker für die B-CLL	142
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	192
HÄMOSTASEOLOGIE	Nr.
Blutungsleiden	37
Verlängerte aPTT	148
Quick-Test (TPZ) und INR	42
Diagnostik von Thrombozytenfunktionsstörungen (PFA-100®)	58
Pseudothrombozytopenie (PTP)	66
Thrombozytenantikörper, Blutungsgefahr bei reifen Neugeborenen	67
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)	189
Update Thrombophiliediagnostik	98
APC-Resistenz/Faktor V-Mutation	20
Faktor-II-Mutation	44
Antiphospholipid-Syndrom (APS)	164
Homocystein	24
MTHFR-Mutation	60
Thrombophiliediagnostik in der Schwangerschaft	105
D-Dimer	38
Fibrinolyse-System	22
Anti-Faktor-Xa-Einheiten (Überwachung der NMH-Therapie)	177
Überwachung der Therapie mit Fondaparinux	188
Clopidogrel-/ASS-Non-Responder (Multiplate®)	156
Einfluss neuer oraler Antikoagulantien auf Gerinnungsanalysen	183
Dabigatran, Rivaroxaban: Neue Testverfahren zur Konzentrationsbestimmung	186
IMMUNOLOGIE/RHEUMATOLOGIE	Nr.
ANA	121
Neue Klassifikationskriterien der RA (2010): Stellenwert der CCP-AK	83
Rheumatologie	52
Reaktive Arthritiden	123
HLA-B 27	120
Autoantikörperdiagnostik beim Diabetes mellitus	152
Immundefekte	138
IgG-Subklassen	29
Bullöse Autoimmunerkrankungen der Haut	57
Angioödem	195
Sinnvolle Labordiagnostik beim sekundären Raynaud-Syndrom	199
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)	23
C-reaktives Protein (CRP)	97
Kapillarelektrophorese	179
MEDIKAMENTE/DROGEN	Nr.
Drogenscreening im Urin	84
Alkoholabusus: Biomarker zur Diagnostik	190
TDM-Psychopharmaka	135
TDM-Psychopharmaka/Medikamenten-Tabelle	135a
Immunsuppressiva	143
Anti-HIV-Medikamente (TDM)	155
TNFα-Antagonisten, Therapie mit	202
MIKROBIOLOGIE UND HYGIENE	Nr.
Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)	91
Aspergillose	125
Blutkultur-Diagnostik	3
Bordetella pertussis (Keuchhusten)	43
Borreliose	77
Candida-Serologie	128
Chlamydia trachomatis + Neisseria gonorrhoeae, Direktnachweis	11
Chlamydieninfektion/Antikörperdiagnostik	31
Clostridium difficile	131
Cytomegalievirus (CMV)	76
Epstein-Barr-Virus (EBV)	80
ESBL	89
FSME	147
Harnwegsinfektionen, Diagnostik bei	7
Haut- und Nagelmykosen/Gewinnung von Untersuchungsmaterial	12
Helicobacter pylori-Labordiagnostik	137
Helicobacter pylori-Stuhltest	71
Hepatitis: Virushepatitiden	1
Hepatitis C/Serologische Diagnostik	10
Hepatitis E-Virus	174
HBV- und HCV-Diagnostik mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	14
HIV-viral load	25
HIV-Diagnostik	201

Humane Papilloma-Viren (HPV)/Nachweis und Charakterisierung mittels Gensonden-Test	13
Hygiene	173
IL28B – prognostischer Marker der HCV-Therapie	175
Influenza-Virus	72
Legionellose	36
Listeriose	153
LK-Schwellung – Lymphotrope Erreger	154
MRGNE	193
MRSA-Screening	134
Norovirus	116
Parodontitis-Markerkeime	62
Parvovirus B19	55
Parvovirus B19 und Schwangerschaft	139
Procalcitonin bei Atemwegsinfektionen	4
RS-Virus	184
Sexuell übertragbare Erkrankungen (STD, sexually transmitted diseases)	18
Staphylococcus aureus – MRSA	73
Syphilis	109
Tbc-Diagnostik	21
TBQuantIFERON® Tuberkulose	133
Trinkwasserverordnung	132
Varizella Zoster-Virus	92
Varizella Zoster-Virus-Infektion in der Schwangerschaft	93
NEPHROLOGIE	Nr.
Harnstatus	150
Mikroalbuminurie	5
CKD-EPI-Formeln	140
Diagnostik der Proteinurie	114
Cystatin C	117
Renale Anämie	181
NEUROLOGIE	Nr.
Liquor-Stufendiagnostik	141
Laborkonstellation bei ZNS-Erkrankungen	141e
Liquoruntersuchungen bei ZNS-Infektionen	110
Multiple Sklerose	168
Demenz	136
Paraneoplastische Syndrome des ZNS	146
Immunvermittelte Polyneuropathien	100
ONKOLOGIE	Nr.
Tumormarker-Übersicht	75
Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern	129
Tumormarker in der Gynäkologie	102
Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	48
HE4: Ein neuer Tumormarker beim Ovarialkarzinom	187
PSA/freies PSA	32
PLAP (Seminom)	82
Monoklonale Gammopathie	124
Freie Leichtketten (Kappa, Lambda)	94
Lymphom-Diagnostik	59
ZAP-70 – Prognosemarker für die B-CLL	142
Thymidinkinase	69
Tumormarker S-100 (malignes Melanom)	34
Septin 9, M2-PK, HämoCCult, Hb-immunologisch	172
NMP-22 (Blasenkarzinom)	87
Neuroendokrine Tumoren (Karzinoid)	79
PRÄNATALDIAGNOSTIK	Nr.
FMF-Ersttrimester-Screening	70
Integriertes Screening	112
Quadruple-Test	115
PRÄVENTION/KARDIOLOGIE	Nr.
Troponin T high sensitive	171
NT-pro-BNP	81
CK-Isoenzym-Elektrophorese	108
Hypertonie	8
Zielwerte bei Hyperlipidämien	74
hs-CRP	90
Homocystein	24
Glukoseabhängiger Risikomarker	33
Molekulare Diagnostik der MTHFR-Mutation	60
Mikroalbuminurie	5
Procarn-Risiko-Score	126
Antioxidanzien	30
SPURENELEMENTE	Nr.
Schwermetalle als Spurenelemente und Schadstoffe	9
Magnesium	149
Zink	159
Selen	64

