

## „Wir arbeiten für Ihr Leben gern“ – Die Kampagne gilt auch für das Labor

**Die Vertreterversammlung der KBV hat die Verlängerung der erfolgreichen Kampagne „Wir arbeiten für Ihr Leben gern“ für das Jahr 2017 beschlossen. Seit einigen Jahren sieht man in vielfältiger Weise Vertragsärztinnen und -ärzte auf großen Plakaten und in Anzeigen, die aus ihrer jeweiligen Perspektive ein Statement zur Bedeutung der ärztlichen Tätigkeit für die Patientenversorgung abgeben.**

Vergeblich sucht man hier Fachärztinnen oder Fachärzte aus den diagnostischen Fachgebieten. Kein Laborarzt, keine Mikrobiologin; auch Transfusionsmediziner sind nicht zu finden. Wenn man bedenkt, dass die Gruppe der Fachärzte im Labor nach den Allgemeinärzten die Arztgruppe mit den zweithäufigsten Patientenkontakten darstellt, ließe sich hier das Thema der Darstellung vertragsärztlicher Tätigkeit und deren Bedeutung für eine gute Patientenversorgung um diesen Aspekt sicher gut ergänzen.

Klar, der „Patientenkontakt“ der Laborärztin bzw. des Laborarztes ist in den allermeisten Fällen „nur“ ein indirekter Kontakt; dennoch ist die etablierte und stets verfügbare außerordentlich hohe Qualität der Versorgung mit Labormedizin auch eng mit der direkten Arbeit der Fachärztinnen und Fachärzte für Laboratoriumsmedizin bzw. für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie verbunden. Hinzu kommen die vielen direkten Anrufe von Patienten in den medizinischen



Laboratorien zur Befundbesprechung oder die direkten Kontakte im Labor im Zusammenhang mit einer Beratungsanfrage.

Zwei ganz wesentliche Aspekte dieser Arbeit dokumentieren die positive Verbindung zur eingangs erwähnten Kampagne der KVen. Zunächst betrifft das die Entscheidungsfindung für die Durchführung von Laboruntersuchungen sowie die Stellung der medizinischen Indikation. Hier haben wir es uns aus dem Labor 28 über die vielen Jahre zur Aufgabe gemacht, jeden zuweisenden Kollegen bei diesem wichtigen Schritt der Indikationsstellung auf Wunsch mit unserer fachärztlichen Erfahrung und aktuellem Wissen zu unterstützen. Eine große Anzahl direkter Anrufe belegt die Bedeutung dieses direkten ärztlichen Kontaktes gleich zu Beginn der Patientenbehandlung. So können auf der Grundlage der

Erkenntnisse des behandelnden Arztes differenzialdiagnostische Überlegungen gemeinsam diskutiert werden.

Weitere Hilfen stellen stets das aktuelle Online-Leistungsverzeichnis, die regelmäßig an verfügbare Leitlinien und Publikationen angepassten Laborfachinformationen sowie die kontinuierliche Fortbildungsreihe im Labor 28 dar. Mit großem Erfolg und hoher Akzeptanz haben wir in 2014 unser Konzept der „Diagnostischen Pfade in der ambulanten Medizin“ eingeführt. Bis heute sind mehr als 20 solcher Pfade entwickelt und etabliert worden. Die Fortbildungen hierzu, bei der in aller Regel die Diagnostischen Pfade im Zusammenhang mit einem dazu passenden klinisch-orientierten Vortrag präsentiert und erläutert werden, erfreuen sich eines besonderen Zuspruchs. Unser Ärzteteam – bestehend aus nun 16 fachärztlichen Kolleginnen und Kollegen und einem Weiterbildungsassistenten – arbeitet hier kontinuierlich an weiterer Verbesserung der Unterstützung einer Indikationsstellung zu labordiagnostischen Untersuchungen.

Der zweite direkte Kontaktpunkt der im Labor tätigen Ärztinnen und Ärzte zur Kampagne „Wir arbeiten für Ihr Leben gern“ ergibt sich bei der Befunderstellung und -übermittlung. Das Verfahren der „medizinischen Validation“ wird für jeden Laborauftrag im Labor 28

Inhalt:	Seite
„Wir arbeiten für Ihr Leben gern“ – Die Kampagne gilt auch für das Labor . . . . .	1
Diagnostik der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) . . . . .	2
Steckbrief: Zwergfadenwurm ( <i>Strongyloides stercoralis</i> ) . . . . .	3
Sjögren-Syndrom von Diana Ernst und Torsten Witte . . . . .	4
Die Milbenallergie . . . . .	4
Sammelmappe Diagnostische Pfade . . . . .	5
Sichelzellerkrankheit und heterozygote HbS-Anlageträger – Diagnose . . . . .	6
Neue Rechtsprechung zur Umsatzsteuerfreiheit von Leistungen eines Laborarztes . . . . .	7

durchgeführt. Diejenigen Aufträge, für die eine individuelle Beurteilung der Befunde, insbesondere im Zusammenhang mit Vorbefunden oder mitgeteilten Befunden, Therapien oder Fragestellungen, medizinisch sinnvoll bzw. erforderlich ist, werden entsprechend ärztlich beurteilt. Auch alle übrigen Befunde durchlaufen ein Verfahren der analytischen sowie medizinischen Bewertung, so dass wir medizinisch wichtige Befunde direkt übermitteln. Hier unterstützt ein Team von ausgebildeten Mitarbeiterinnen in der Befundübermittlung per Telefon bzw. auf elektronischem Wege an die Praxis oder den überweisenden Arzt direkt.

Daneben kommt es regelmäßig vor, dass im ärztlichen Spätdienst nach den Praxisöffnungszeiten noch besonders wichtige medizinische Befunde übermittelt werden müssen. In einer früheren Ausgabe der Laborzeitschrift haben wir bereits darüber berichtet und um die Mitteilung einer persönlichen Erreichbarkeit bei solchen medizinisch wichtigen Fällen gebeten. Leider stehen wir dabei immer wieder vor der Situation, trotz eines labordiagnostischen Befundes, aus dem sich eine unmittelbare Handlungsnotwendigkeit ergibt, keine solche Erreichbarkeit mitgeteilt bekommen zu haben. So kommt es in jeder Woche vor, dass dann über den KV-Notdienst versucht wird, jeman-

den zu erreichen. Gelingt auch hier keine Kontaktaufnahme, so wird mit teils sehr hohem Aufwand versucht, den betroffenen Patienten direkt zu erreichen. Als letzte Maßnahme bleibt im Extremfall nur noch der Anruf bei den öffentlichen Notrufnummern, um Hilfe für den Betroffenen sicherzustellen. Unabhängig von der für den Arzt im Labor ebenfalls bestehenden Haftungsfrage wäre es im Sinne des Kampagne-Mottos wünschenswert, wenn bei wichtigen Laboraufträgen dem Labor die Erreichbarkeit mitgeteilt würde. Hier ist eine gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen allen Beteiligten im Interesse der Patientenversorgung besonders wichtig.

## Diagnostik der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV)

**Die Einteilung und Nomenklatur der Vaskulitiden wurde 2012 in der Chapel Hill Konsensuskonferenz (CHCC2012) erheblich geändert. Die Kleingefäßvaskulitiden werden seither in die sog. pauci-immunen ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV), bei denen Ablagerungen von Immudepots in situ fehlen und Immunkomplex-Vaskulitiden unterteilt. Zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) gehören die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener), die Mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss).**

Die AAV sind oft durch einen lebensbedrohlichen Verlauf mit Multiorganbeteiligung gekennzeichnet (vor allem oberer Respirations-

trakt, Lungen und Nieren), zeigen initial aber oft nur unspezifische Symptome. Eine rechtzeitige Diagnosestellung und Erfassung der Organbeteiligung und des Schweregrads bzw. der Aktivität sind unerlässlich, um den Patienten zeitgerecht einer adäquaten Therapie zuzuführen und schwerwiegende Organschäden zu verhindern.

### Labordiagnostik

Zur Basislabordiagnostik bei V. a. **Kleingefäßvaskulitiden** zählen insbesondere Entzündungsmarker (CRP und BSG), gr. BB (Anämie, Leukozytose, Thrombozytose oder Eosinophilie), Kreatinin, Leberenzyme, Komplementfaktoren

(C3, C4), zirkulierende Immunkomplexe (CIC), Kryoglobuline und die Urindiagnostik (Hämaturie, Proteinurie, dysmorphe Erythrozyten).

Die derzeit noch gültigen internationalen Empfehlungen zur **Autoantikörperdiagnostik bei V. a. ANCA-assoziierte Vaskulitis** sehen den **indirekten Immunfluoreszenztest (IFT) auf Äthanol- und Formalin-fixierten humanen neutrophilen Granulozyten** als Screening-Methode vor (Minimalempfehlung). Mit diesem etablierten labormedizinischen Verfahren werden die beiden Hauptmuster **c-ANCA** und **p-ANCA** unterschieden (zytoplasmatische bzw. peri-

### Krankheitsassoziationen mit ANCA-Fluoreszenzmustern

Fluoreszenzmuster	Zielantigen	Erkrankungen
<b>c-ANCA</b> (zytoplasmatisch)	<b>Proteinase 3 (PR3)</b>	Granulomatose mit Polyangiitis <i>selten:</i> Mikroskopische Polyangiitis Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis Polyarteriitis nodosa
<b>p-ANCA</b> (perinukleär)	<b>Myeloperoxidase (MPO)</b>	Mikroskopische Polyangiitis pauci-immune fokal-nekrotisierende Glomerulonephritis bzw. rapid-progressive Glomerulonephritis <i>selten:</i> Granulomatose mit Polyangiitis Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis Polyarteriitis nodosa Goodpasture-Syndrom
<b>atypische ANCA</b> (alte Bezeichnung: x-ANCA)	z.B. BPI (bactericidal permeability increasing protein), neutrophile Elastase, Lysozym, Cathepsin G, α-Enolase, Lactoferrin	Colitis ulcerosa, Primär Sklerosierende Cholangitis, Autoimmune Hepatitis <i>selten:</i> M. Crohn, Rheumatoide Arthritis Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

**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. 820 93-330  
Telefax 030. 820 93-301  
info@labor28.de  
www.labor28.de



Erscheinungsweise:  
3 Ausgaben im Jahr  
Auflage: 2000 Stück

nukleäre Fluoreszenz der Granulozyten). Im positiven Falle schließt sich ein **Antigen-spezifischer Immunoassay** an, um AK gegen das entsprechende Zielantigen zu identifizieren: **Proteinase 3 (PR3) als Hauptzielantigen bei c-ANCA bzw. Myeloperoxidase (MPO) als Hauptzielantigen bei p-ANCA**.

Bisher wurde im Labor 28 jeder positive oder unklare ANCA-IFT-Befund durch einen spezifischen Immunoblot zum Nachweis von AK gegen Proteinase 3 bzw. Myeloperoxidase abgeklärt.

Künftig wird beim Screening und Therapiemonitoring einer AAV zum Erreichen der besten Sensitivität und Spezifität der kombinierte Einsatz von Immunfluoreszenztest und Immunoassay mit quantitativer Bestimmung von AK gegen Proteinase 3 und Myeloperoxidase erfolgen.

Da bei gastroenterologischen Fragestellungen (z.B. Colitis ulcerosa, Primär Sklerosierende Cholangitis) andere Zielantigene erkannt werden (atypische ANCA), ist hier zur Musterbeurteilung weiterhin der Immunfluoreszenztest ausschlaggebend. Wir bitten

daher um Mitteilung der Verdachtsdiagnose.

#### Literatur:

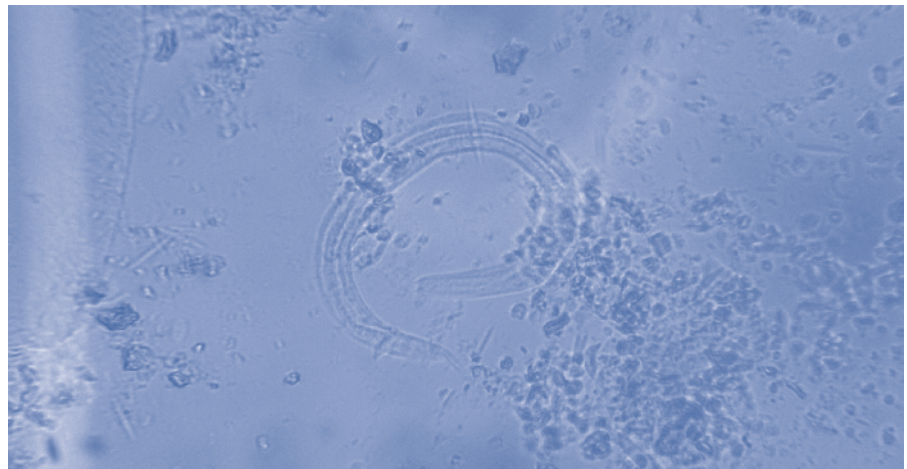
- [1.] Savige et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111:507–13
- [2.] Holle JU. ANCA-assoziierte Vasculitiden. *Internist* 2015; 56:41–52
- [3.] Damoiseaux J, Csernok E et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicenter European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. <http://ard.bmj.com/> on August 1, 2016
- [4.] Avery TY et al. Diagnostic ANCA algorithms in daily clinical practice: evidence, experience and effectiveness. *Lupus* 2016; 25:917–24

## Steckbrief: Zwergfadenwurm (*Strongyloides stercoralis*)

**Die infektiösen Larven des Zwergfadenwurms bohren sich bei Kontakt mit dem Menschen durch dessen intakte Haut. Anschließend gelangen die meisten Larven über Lunge und Bronchialsystem in den Rachenbereich. Nach dem Verschlucken entwickeln sich im Darm sämtliche Larven zu weiblichen Würmern, die durch Parthenogenese Eier produzieren, aus denen jedoch schnell zunächst nicht infektiöse Larven schlüpfen. Diese gelangen mit dem Stuhl ins Freie, können sich allerdings auch noch im Menschen wieder in infektiöse Larven umwandeln (cave: Autoinfektion!). Im Boden erfolgt dann entweder die Umwandlung in infektiöse Larven (die unter geeigneten Bedingungen lange überleben, jedoch auch sofort einen neuen Wirt befallen können) oder es entwickeln sich adulte, männliche und weibliche Würmer, die nach geschlechtlicher Vermehrung erneut Larven produzieren.**

Auch wenn die Erkrankung weltweit, insbesondere in Ländern mit unzureichenden hygienischen Standards, bedeutsam ist, werden in Deutschland Infektionen mit dem Zwergfadenwurm selten gesehen. Genaue Zahlen fehlen, da weder Infektion noch Erregernachweis meldepflichtig sind.

Die Klinik richtet sich nach dem befallenen Organsystem. An der Haut kann die Invasion der Larven zu einer juckenden **Dermatitis** führen; die intrakutane, vor allem perianale Wanderung führt zu länglichen urtikariellen, sich in der Haut bewegenden Strukturen („Larva currens“). Ein eosinophiles **Lungen-**



**infiltrat** kann Korrelat der Durchwanderung der Lunge sein, typische Symptome des Befalls des Darms sind **Übelkeit, abdominelle Schmerzen und Diarrhö**. Bei chronischen Infektionen reicht das klinische Bild von asymptomatischen Verläufen bis zum lebensbedrohlichen **Hyperinfektionssyndrom** bei abwehrgeschwächten Patienten (bedingt durch eine unkontrollierte Autoinfektion). Hier kann die sonst oft nachweisbare periphere Eosinophilie fehlen.

Die Labordiagnose erfolgt am besten über den **Erregernachweis im Stuhl**. Sensitiver als die Standard-Untersuchung auf Parasiten und Wurmeier sind hierbei Nachweisverfahren, die auf dem Auswandern der Larven aus der Probe beruhen. Wir haben daher im Labor 28 seit Kurzem das Agar-Kulturverfahren nach Koga etabliert, bei dem die Larven aus der Stuhlprobe auf eine Agarplatte auswandern und dort mikroskopisch nachgewie-

sen werden können. Hierfür ist jedoch die Präanalytik zu beachten (**taggleiche, nicht gekühlte Stuhlprobe!**). Zusätzlich hilfreich bei der Diagnose der Strongyloidiasis können serologische Untersuchungen und die Bestimmung des Gesamt-IgEs sein.

Mittel der Wahl zur Therapie der Strongyloidiasis ist **Ivermectin**, welches über eine internationale Apotheke bezogen werden muss. Alternativ kommt Albendazol zum Einsatz. Besonders schwere Fälle können durch wiederholte Ivermectin- bzw. eine verlängerte Albendazol-Gabe oder eine Kombinationstherapie mit beiden Präparaten behandelt werden.

#### Literatur:

- [1.] Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten, Robert Koch-Institut, Berlin 2011
- [2.] Koga K et al. A modified agar plate method for detection of *Strongyloides stercoralis*. *Am J Trop Med Hyg* 45:518–21, 1991.

# Die Milbenallergie

**Milben (Acari) sind Spinnentiere und weltweit verbreitet. Sie sind 0,1 bis 0,8 mm groß – damit mit dem bloßen Auge nicht zu erkennen – und eine häufige Ursache von allergischen Atemwegserkrankungen.**

In Mitteleuropa ist der Hauptanteil an Milbenallergien auf die **Hausstaubmilben** der Gattungen *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae* zurückzuführen, die untereinander stark kreuzreaktiv sind und mit den Extrakttesten **d1 (D. pteronyssinus)** und **d2 (D. farinae)** nachgewiesen werden können.

Als **Majorallergene** werden im Sinne einer Stufendiagnostik die Allergenkomponenten **rDer p1(d202)** und **rDer p2 (d203)** von *D. pteronyssinus* eingesetzt, auf die ca. 80 bis 90% der Hausstaubmilbenallergiker sensibilisiert sind und die hoch kreuzreaktiv zu *D. farinae* sind.

Als weiteres molekulares Allergen wird **Tropomyosin (rDer p10 [d 205])**, ein Panallergen der Invertebraten (Wirbellose) von *D. pteronyssinus* eingesetzt. Zwar sind nur ca. 10% der Hausstaubmilbenallergiker gegen dieses Minorallergen sensibilisiert, es nimmt jedoch insofern eine wichtige Stellung ein, als eine Hausstaubmilben-assoziierte Allergie gegen Meeresfrüchte auf das Tropomyosin zurückgeführt wird.

Ca. 80% der Shrimps-Allergiker zeigen eine Sensibilisierung gegen Tropomyosin (Hauptallergen bei Meeresfrüchteallergien).

**Vorratsmilben** als weitere wichtige Ursache von Milbenallergien, v. a. im ländlichen Bereich aber auch in Stadtwohnungen, zeigen keine relevante Kreuzreaktivität zu den Hausstaubmilben, so dass bei entsprechendem klinisch-anamnestischen Verdacht eine Diagnostik mit den Vorratsmilbenextrakten (z.B. **d71, d72**) angestoßen werden muss. Vorratsmilben untereinander sind ebenfalls nur wenig kreuzreaktiv.

Neben der Labordiagnostik mit spezifischem Serum-IgE oder zellgebundenem spezifischen IgE (CD63-Expression) bilden parallel auch der Prick-Test bzw. die diagnostische Provokation weitere komplementäre Ansätze.

Der Nachweis von IgE gegen **rDer p1** bzw. **rDer p2** dient als Kriterium für die Immuntherapieauswahl bei der Hausstaubmilbenallergie als erfolgversprechende Therapieoption neben therapeutischen Maßnahmen wie Encasings oder symptomatischer Medikation.

#### Literatur:

- [1.] *Allergo J* 2013; 22(8)
- [2.] *Allergo J* 2014; 23(7)
- [3.] Heppt W, Bachert C: *Praktische Allergologie*. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart (2011)

## FÜR SIE GELESEN



# Sjögren-Syndrom von Diana Ernst und Torsten Witte

**Das Sjögren-Syndrom gehört zur Gruppe der Kollagenosen und hat eine Prävalenz von ca. 1%.**

Neben Risikogenen, die bei der Regulation des Immunsystems eine Rolle spielen, können multiple Faktoren die Entstehung der Krankheit begünstigen. So stimulieren z.B. weibliche Geschlechtshormone die B-Zellen und können damit die Produktion von Autoantikörpern beeinflussen.

Tritt das Syndrom ohne eine andere Autoimmunerkrankung auf, wird es als primäres Sjögren-Syndrom bezeichnet. Ansonsten handelt es sich um ein sekundäres Sjögren-Syndrom.

Neben einer chronischen Entzündung der Tränen- und Speicheldrüsen können in ca.

50% extraglanduläre Manifestationen auftreten:

#### Klinik des Sjögren-Syndroms

##### Glanduläre Manifestationen

- Wiederkehrende Konjunktivitis
- Hornhauterosionen des Auges
- Häufige Infekte der oberen Atemwege
- Parotis-Schwellung
- Soor
- Trockene Haut/Juckreiz

##### Extraglanduläre Manifestationen

- Arthritis
- Polyneuropathie
- Tastbare Purpura
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Interstitielle Nephritis
- Myositis
- Hashimoto-Thyreoiditis

Für das Sjögren-Syndrom gibt es eine Vielzahl an Klassifikationssystemen. Am häufigsten

#### Klassifikationskriterien des Sjögren-Syndroms der American European Consensus Group

Kriterium	Befund	Ausprägung
1	Augensymptome	trockene Augen Fremdkörpergefühl Einsatz künstlicher Tränen > 3x täglich
2	orale Symptome	trockener Mund Speicheldrüsenanschwellung Trinken zum Schlucken trockener Speisen notwendig
3	okuläre Befunde	Schirmer Test < 5mm/5 min Van-Bijsterveld-Score pathologisch
4	Histopathologie	Speicheldrüsenbiopsie pathologisch
5	Speicheldrüsen	Speicheldrüsenzintigraphie pathologisch Parotis-Sialographie pathologisch Speichelflussmessung pathologisch
6	Autoantikörper	Anti-SS-A(Ro)-AK positiv Anti-SS-B(La)-AK positiv



werden die Kriterien der American European Consensus Group angewandt.

### Klassifizierung

Ein sicheres primäres Sjögren-Syndrom nimmt man an, wenn

- mindestens vier Kriterien (davon mindestens eines der Kriterien 4 und 6) positiv sind oder
- drei der vier objektiven Kriterien (3 bis 6) erfüllt sind.

Ein sekundäres Sjögren-Syndrom verlangt den Nachweis von

- einer gesicherten definierten Kollagenose und
- Kriterium 1 oder 2 plus
- zwei weiteren positiven Kriterien (nur 3, 4, 5)

Die vermeintlich typische Sicca-Symptomatik ist ein sehr subjektives Empfinden und korreliert nur in wenigen Fällen mit einer objektivierbaren Augen- oder Mundtrockenheit (bis zu 30% der Bevölkerung klagen über trockene Augen oder Mundtrockenheit). Bei Verdacht auf Sjögren-Syndrom muss deshalb eine

Messung der Tränen- und Speichelproduktion mittels Schirmer-Test, Farbstofftest oder Saxon-Test erfolgen.

Eine wichtige Rolle bei der diagnostischen Abklärung spielt außerdem die Antikörperdiagnostik. In 50 bis 60% findet man SS A- und SS B-Antikörper (früher Ro- und La-Antikörper).

Rheumafaktoren – bei Sjögren-Syndrom in 30 bis 40% nachweisbar – sind relativ unspezifisch. Zusammen mit einem ANA von mindestens 1:320 bilden sie jedoch ein Kriterium für das Sjögren-Syndrom (s. Klassifikationskriterien der Sicca-Research Group).

Bei 64% der Patienten mit einem primären Sjögren-Syndrom findet man IgA-Antikörper gegen alpha-Fodrin und 97% haben eine Hypergammaglobulinämie als Ausdruck der erhöhten B-Zell-Aktivität.

Bei negativen Antikörpern und weiterbestehendem Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom ist eine labiale Speicheldrüsenbiopsie empfehlenswert.

Bildgebende Verfahren, wie die Speicheldrüsen-Sonografie, Speicheldrüsen-Szintigrafie und Sialografie oder das MRT, können die Diagnostik ergänzen.

### Differenzialdiagnostik der Sicca-Symptomatik

- Physiologische Drüsenatrophie im Alter
- Medikamente (trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Beta-Blocker, Diuretika)
- Chronische Virusinfektionen (HIV, HCV)
- Sarkoidose, IgG4-assoziierte Erkrankungen

### Differenzialdiagnose bilateraler Speicheldrüenschwellung

- Mumps
- HCV-, HIV-Infektion
- Sarkoidose
- Tuberkulose
- IgG4-assoziierte Erkrankung

### Therapie

- Symptomatisch (Tränenersatzstoffe wie Augentropfen oder -Gel, Speichelersatzstoffe Kaugummi, zuckerfreie Bonbons, ggf. Pilocarpin)
- Bei extraglandulärer Manifestation muss immunsuppressiv behandelt werden (z.B. Hydrochloroquin, Methotrexat oder Azathioprin bzw. ggf. Cyclophosphamid).
- Bei refraktärem Verlauf: Biologika (die besten Daten liegen für Rituximab vor).

### Literatur:

Ernst D, Witte T. Dtsch. Med. Wochenschr 2016; 141: 544-49

### Neuer Vorschlag für Klassifikationskriterien des Sjögren-Syndroms (SICCA-Research Group)

Kriterium	Befund	Ausprägung
1	Autoantikörper	Nachweis von Antikörpern gegen SS-A (Ro) und/oder SS-B (La) oder Nachweis von Rheumafaktor und ANA-Titer $\geq$ 1:320
2	Histopathologie	Biopsie aus Speicheldrüsen der Unterlippe mit einem Score von mindestens einem Fokus/4 mm <sup>2</sup>
3	Augenbefunde	Keratokonjunktivitis sicca mit einem Score der Hornhautfärbung von mindestens 3

## Sammelmappe Diagnostische Pfade

Seit über 2 Jahren werden die von unseren Laborärzten zusammengestellten Diagnostischen Pfade an unsere Einsender im DIN-A4-Format versendet.

Nun steht eine Sammelmappe zusätzlich auch im DIN-A5-Format zur Verfügung, die Sie über den Bestellservice oder Online-Webshop anfordern können. Ergänzungen werden dann zukünftig im A5- als auch A4-Format zugeschickt.

Alle bisher erschienenen **Diagnostischen Pfade** finden Sie ebenfalls auf unserer Webseite [www.labor28.de/einsender/fachinformationen/](http://www.labor28.de/einsender/fachinformationen/) als pdf-Datei zum Download.

Übrigens: unter [www.labor28.de/einsender/service/downloadbereich/](http://www.labor28.de/einsender/service/downloadbereich/) finden Sie verschiedene Formulare und Begleitscheine.

The screenshot shows the LABOR 28 website interface. The top navigation bar includes 'LABOR 28', 'EINSENDER', 'PATIENTEN', and 'LEISTUNGEN'. A search bar is located in the top right corner. The main content area is divided into a sidebar on the left and a main panel on the right. The sidebar contains a 'FACHINFORMATIONEN' section with a red arrow pointing to 'Diagnostische Pfade'. Other sidebar items include 'Laborinformationen', 'Labor 28 Zeitschrift Online', 'Präanalytik', 'FACHKOMPETENZ', and 'SERVICE'. The main panel displays 'EINSENDER > Fachinformationen' and 'Themenübersicht Fachinformationen'. Below this, there is a list of links: 'Diagnostische Pfade: Diagramme, die die Stufendiagnostik übersichtlich darstellen', 'Laborinformationen: Texte zu diagnostischen Fragestellungen, Regelmäßig aktualisiert und dem aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst.', 'Die Online-Ausgabe unsere "Labor 28" Zeitschrift mit zahlreichen Fachartikeln', and 'Präanalytik'. A 'Newsblock' section at the bottom left of the main panel contains 'Wichtiges und Neues'.

# Sichelzellkrankheit und heterozygote HbS-Anlageträger

## Diagnose

**Das Hämoglobinmolekül setzt sich aus jeweils zwei  $\alpha$ - und zwei weiteren identischen Globinketten mit je einer Hämgruppe zusammen. Bei Erwachsenen besteht Hämoglobin zu**

- **97% aus HbA (2  $\alpha$ -, 2  $\beta$ -Ketten)**
- **ca. 3% aus HbA2 (2  $\alpha$ -, 2  $\delta$ -Ketten)**
- **< 0,5% aus HbF (2  $\alpha$ -, 2  $\gamma$ -Ketten)**

Wie im Übersichtsartikel in der letzten Laborzeitschrift beschrieben, werden die genetisch determinierten Hämoglobinvarianten in zwei Gruppen eingeteilt:

1. Rein quantitative Störung der Hämoglobinsynthese (Thalassämien)
2. Synthese qualitativ veränderter Hämoglobine (Hb-Strukturvarianten)

Die in Deutschland häufigste Hb-Strukturvariante ist das HbS. Hierbei kommt es durch eine Punktmutation auf dem Chromosom 11 zu einem Aminosäureaustausch (Valin statt Glutamin) an Position 6 der  $\beta$ -Globinkette. Das entstehende HbS-Molekül zeigt eine verminderte Löslichkeit im deoxygenierten Zustand. Es bilden sich vor allem in der Endstrombahn der Gefäße lange Hb-Polymere, die zur sichelartigen Verformung der Erythrozyten und erhöhter Adhäsionsfähigkeit an das Gefäßendothel führen. Es kommt zur chronischen Inflammation und Gefäßokklusion.

Die Erythrozyten nehmen unter erhöhtem O<sub>2</sub>-Partialdruck zwar wieder ihre normale Form an, ihre Lebensdauer ist jedoch durch z.T. intravasale Hämolyse deutlich herabgesetzt. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

**Nur die homozygoten Patienten (HbSS) sind schwer krank, der Anteil an HbS liegt hier > 50%!**

Eine Sichelzellkrankheit liegt vor bei homozygoten Patienten (HbSS) und bei Patienten mit Compound-Heterozygotie. Bei letzterem handelt es sich um Kombinationsformen aus HbS und einer weiteren Hämoglobinopathie wie z.B. HbSC, HbS $\beta^o$ , HbS $\beta^+$  und andere Kombinationen. Bei heterozygoten Anlageträgern (HbAS) darf weder von einer Sichelzellkrankheit noch von einer Sichelzellanämie gesprochen werden, da sie gesund sind (s.u.). Der Begriff Sichelzellkrankheit ersetzt den Begriff Sichelzellanämie, da nicht die Anämie, sondern andere Symptome im Vordergrund stehen.

### Häufigkeit

Bei den schwer verlaufenden Hämoglobinopathien steht die Sichelzellkrankheit in Deutschland an erster Stelle. Es werden Patientenzahlen zwischen 1500 und 3000 genannt (s. Abb. 1 und 2). Da HbS einen Selektionsvorteil in Gebieten mit Malaria darstellt, gibt es in diesen Regionen einen hohen Anteil an Anlageträgern und Kranken (Malariagürtel: Afrika, Mittelmeerländer, naher Osten, südliches Asien).

Anhand der Prävalenz in den Herkunftsländern und der Anzahl der Migranten wurde die Zahl der HbS-Anlageträger in Deutschland auf ca. 150.000 bis 200.000 geschätzt (s. Abb. 2).

### Klinik

Im Vordergrund stehen bei der **Sichelzellkrankheit** rezidivierende Schmerzkrisen

durch Gefäßverschlüsse im Knochenmark und anderen Organen und dadurch akute und chronische Organschäden. Zusätzlich besteht durch die funktionelle Asplenie ein erhöhtes Infektionsrisiko. Die chronische hämolytische Anämie führt zu Hb-Werten von 6–9 g/dl. Die Symptome treten schon in früher Kindheit auf.

Die **heterozygoten Anlageträger sind gesund**. Nur bei ca. 4% wird eine schmerzlose Makrohämaturie durch Papillennekrosen beschrieben. Die Lebenserwartung ist normal.

### Labordiagnostik und Indikation

Die Diagnose erfolgt primär anhand des Blutbildes und der Hämoglobin-Elektrophorese/HPLC (in unserem Labor Kapillarelektrophorese). Hiermit kann das pathologische HbS sicher nachgewiesen werden. Das Elektrophoresebild erlaubt eine eindeutige Unterscheidung zwischen homozygotem HbSS und heterozygoten Anlageträgern (s. Abb. 1 und 2). Eine molekulargenetische Diagnostik ist in der Regel nicht erforderlich. Zur Diagnosesicherung wird z.B. der Löslichkeitstest empfohlen. Auch Compound-Heterozygotien werden sicher erkannt. Hier wird aber oft eine weitere molekulargenetische Untersuchung erforderlich, um z.B. HbS $\beta^o$  von HbS $\beta^+$  abzugrenzen. Denn neben homozygotem HbSS bedingt die Kombination HbS $\beta^o$ -Thalassämie die schwerste Form der Sichelzellkrankheit.

Alle Untersuchungen können aus einem EDTA-Blut-Röhrchen durchgeführt werden. Sollte eine molekulargenetische Abklärung er-

Abb. 1: Heterozygoter HbS-Träger

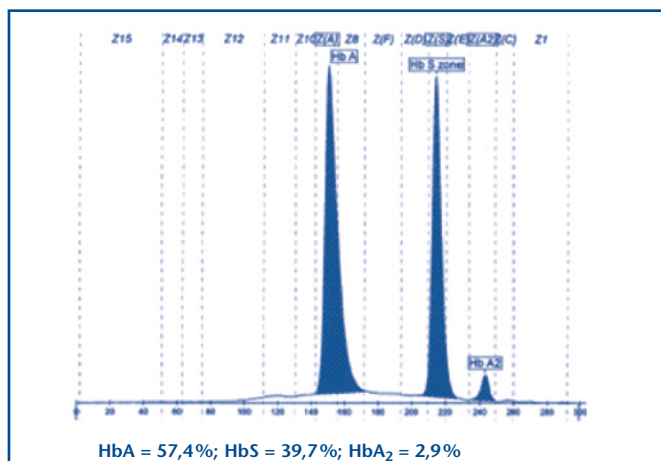
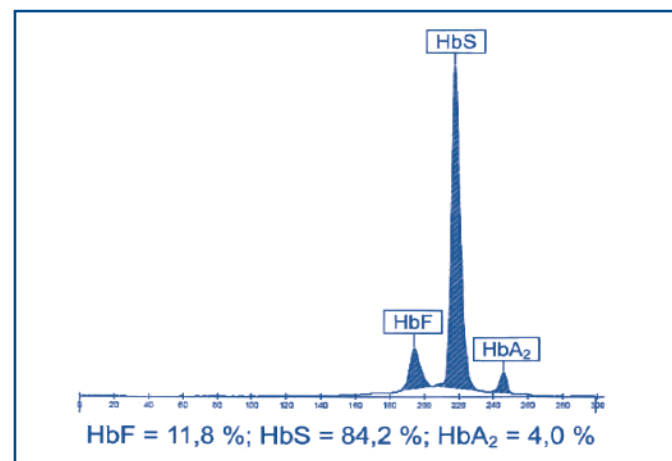


Abb. 2: Homozygotes HbS



forderlich sein, ist eine Einwilligung nach Gen-Diagnostikgesetz erforderlich.

Die Indikation zur Diagnose ergibt sich bei entsprechender Klinik bei den schweren Verlaufsformen bereits im Kindesalter. In Ländern mit höherer Prävalenz wird ein Neugeborenen-Screening durchgeführt. Dies wird seit längerem auch für Deutschland diskutiert.

#### Typischer Befund bei homozygoter Sichelzellerkrankheit (s. Abb. 2):

- hämolytische Anämie, Hb 6–9 g/dl
- Erythrozyten normo- oder hypochrom, normo- oder mikrozytär
- mikroskopisch oft Sichelzellen im Blutausschlag (nicht immer!)
- typische Hb-Elektrophorese mit HbS-Anteil > 50 %  
HbF erhöht  
HbA2 oft erhöht  
HbA ist nicht nachweisbar

Da heterozygote Anlageträger gesund sind und ein vollkommen unauffälliges Blutbild aufweisen, ergibt sich die Indikation zur Diagnostik hier in erster Linie aus familienplanerischen Gründen. Es wird empfohlen, alle

gebärfähigen Frauen aus Risikoländern mittels Hb-Elektrophorese zu untersuchen (die Molekulargenetik ist primär nicht erforderlich). Bei heterozygoten HbS-Anlageträgerinnen sollte dann auch der Mann untersucht werden. Findet sich auch hier eine Hämoglobinopathie (HbS oder  $\beta$ -Thalassämie), ist bei Kinderwunsch eine genetische Beratung und ggf. pränatale Diagnostik anzustreben.

#### Typischer Befund bei heterozygotem HbS (s. Abb. 1):

- unauffälliges Blutbild, weder Anämie noch mikroskopische Auffälligkeiten
- Erythrozyten-Indizes normal
- typische Hb-Elektrophorese mit HbS-Anteil ca. 35–40 %  
HbA2 oft leicht erhöht

Findet sich bei einem heterozygoten Anlageträger eine Anämie, so muss hier eine weitere Klärung erfolgen. Bei mikrozytärer, hypochromer Anämie und einem HbS-Anteil unter 30 % muss an einen zusätzlichen Eisenmangel oder eine  $\alpha$ -Thalassämie gedacht werden.

**Compound-Heterozygotien** wie HbSC, HbS $\beta^0$  oder HbS $\beta^+$  werden durch Beurteilung der Blutbildveränderungen zusammen mit

den typischen Elektrophoresebildern erkannt und ggf. molekulargenetisch gesichert.

#### Therapie

Die Therapie ist sehr komplex und je nachdem, welche Form der Hämoglobinopathie vorliegt, auch unterschiedlich.

So sind z.B. Erythrozytentransfusionen in bestimmten Situationen bei Patienten mit homozygotem HbS erforderlich (das Hb darf dabei nicht über 10 g/dl angehoben werden!), wogegen bei HbSC-Anomalie aufgrund des oft bestehenden Hyperviskositätssyndroms Aderlässe sinnvoll sein können. Die Patienten sollten deshalb unbedingt in entsprechend kompetenten Zentren oder Praxen betreut werden. Ein intensiver interdisziplinärer Austausch ist erforderlich. Bei optimaler Therapie erreichen heutzutage ca. 90 % der Kinder mit homozygotem HbSS das Erwachsenenalter.

#### Literatur:

- [1.] Dickerhoff R: Hämoglobinkerkrankungen Internist 2015, 56:1009–18
- [2.] Kohne E, Kleihauer E: Hämoglobinopathien – eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte, Dtsch Arzteb 2010; 107 (5):65–71
- [3.] Dickerhoff R, von Rücker A, Kohne E: Heterozygote Hämoglobin S-Anlage, Dtsch Arzteb 2000; 97 (41):A2717–9

## STEUERTIPP

# Neue Rechtsprechung zur Umsatzsteuerfreiheit von Leistungen eines Laborarztes

**Mit seinem Urteil 2 K 2409/13 vom 10.11.2015 hat das Finanzgericht Berlin-Brandenburg festgestellt, dass Leistungen eines Laborarztes umeinsteuerfrei sind, auch wenn zwischen Arzt und Patient kein Vertrauensverhältnis besteht. Bisher hat die Finanzverwaltung für die Anerkennung der Umsatzsteuerfreiheit ein solches Vertrauensverhältnis für die Steuerfreiheit ausdrücklich gefordert.**

Entschieden wurde über den Fall eines Facharztes für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik ohne kassenärztliche Zulassung. Dieser war für ein Laborunternehmen tätig und erbrachte dabei im Wesentlichen ärztliche Hilfestellungen bei transfusionsmedizinischen Maßnahmen und Leistungen der Befunderhebung bezüglich konkreter labor-

ärztlicher Diagnosen. Die Finanzverwaltung behandelte die von ihm erbrachten Leistungen als dem Regelsteuersatz (19 %) unterliegende Umsätze, da die Leistungen von klinischen Chemikern und Laborärzten nicht auf einem persönlichen Vertrauensverhältnis zu den Patienten beruhen würden. Dies sei die Voraussetzung für die Umsatzsteuerfreiheit von Heilbehandlungen nach § 4 Nr. 14a UStG.

Nach Ansicht des Finanzgerichts Berlin-Brandenburg sind die Leistungen des Facharztes nach § 4 Nr. 14a UStG umeinsteuerfrei. In seinem Urteil stellt das Gericht fest, dass die Leistungen des Facharztes begünstigte Heilbehandlungen im Bereich der Humanmedizin sind. Die vom Arzt zusätzlich erbrachten Organisations- und Beratungsleistungen erwiesen sich für das Finanzgericht lediglich als Nebenleistungen, die das steuerliche Schicksal der

Hauptleistung, also Leistungen der Befunderhebung und ärztlicher Hilfestellung, teilen.

Entgegen der von der Finanzverwaltung vertretenen Auffassung setzt nach Ansicht des Gerichts die Steuerbefreiung des § 4 Nr. 14a UStG kein persönliches Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patienten voraus. Ein solches Erfordernis konnte das Gericht weder dem Wortlaut noch der Systematik des Umsatzsteuergesetzes und der Mehrwertsteuer-Systemrichtlinie entnehmen. Auch die einschlägige Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofes sowie des Bundesfinanzhofes stützt die Verwaltungsauffassung nicht.

Da das Finanzgericht Berlin-Brandenburg die Revision gegen sein Urteil zugelassen hat, ist eine grundsätzliche Stellungnahme des Bundesfinanzhofes zu der Thematik zu erwarten.





# 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.
<b>Diabetes mellitus</b>	
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	Nr.
Labordiagnostik der Schilddrüsenfunktion	2
Schilddrüse und Fertilität	104
Schilddrüse und Schwangerschaft	95

Hypertonus	Nr.
Hypertonie-Zusammenfassung	8
Katecholamine – Katecholaminmetabolite	15
Primärer Hyperaldosteronismus	88

Fettstoffwechsel	Nr.
Fettstoffwechselstörungen	50
Lipide Entscheidungsgebiete – Update 2015	200
Zielwerte bei Hyperlipidämie	74
Lipidelektrophorese	54
Lipoprotein (a)	40
Procam-Risiko-Score	126

Gynäkologische Endokrinologie	Nr.
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	Nr.
Andrologie	46
Gynäkomastie	41

Knochenstoffwechsel	Nr.
Osteoporose-Knochenstoffwechsel	19
Vitamin-D-Mangel/Parathormon	122

Wachstum	Nr.
IGF1, IGFBP-3	51

Wasserhaushalt	Nr.
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
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 Antikoagulanzen 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
Blutkörperchengeschwindigkeit (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	135 a
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
MIRGNE	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	141 e
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 (Karzinoide)	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
Procam-Risiko-Score	126
Antioxidanzien	30

SPURENELEMENTE	Nr.
Schwermetalle als Spurenelemente und Schadstoffe	9
Magnesium	149
Zink	159
Selen	64