



NEWSLETTER

Seite 2 / 3

- Autoimmunes Polyendokrinopathie Syndrom
- Geschlechtsentwicklung

Seite 4 / 5

- Laborreform 2018
- Managerkrankheiten

Seite 6 / 7

- Autoimmune Enzephalitis
- Pränatale Diagnostik
- HbH-Krankheit

Seite 8

- Cystatin C – Der bessere Nierenparameter?

Zielwerte bei Störungen des Lipidstoffwechsels

PETER DEGENHARD

Die European Society of Cardiology (ESC) und die European Atherosclerosis Society (EAS) haben ihre Leitlinien zum Management der Dyslipidämien aktualisiert. Die Zielwerte orientieren sich an einer Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos nach dem SCORE-System. Anhand von SCORE-Charts wird eine Einschätzung des 10-Jahres-Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung durch eine Kombination von Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Rauchen, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin) vorgenommen. Diese Einteilung entfällt bei Patienten, denen nach bestimmten Kriterien (z. B. dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes mellitus) automatisch ein hohes oder sehr hohes Risiko zugeordnet wird. Primäres Therapieziel ist das LDL-Cholesterin.

Risikogruppe	Zielwerte LDL-Cholesterin
Sehr hohes Risiko <ul style="list-style-type: none">• Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung• Diabetes mellitus mit Zielorganschäden oder in Kombination mit einem Risikofaktor• GFR < 30 mL/min/1,73 m²• SCORE ≥ 10 % für 10-Jahres-Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung	LDL < 70 mg/dL oder eine LDL-Reduktion um mindestens 50 %, wenn der Ausgangswert im Bereich zwischen 70 und 135 mg/dL liegt
Hohes Risiko <ul style="list-style-type: none">• Prominente Risikofaktoren (z. B. familiäre Hypercholesterinämie oder RR ≥ 180/110 mm Hg)• Diabetes mellitus• GFR 30 – 59 mL/min/1,73 m²• SCORE ≥ 5 % und < 10 % für 10-Jahres-Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung	LDL < 100 mg/dL oder eine LDL-Reduktion um mindestens 50 %, wenn der Ausgangswert im Bereich zwischen 100 und 200 mg/dL liegt
Moderates Risiko <ul style="list-style-type: none">• SCORE ≥ 1 % und < 5 % für 10-Jahres-Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung	LDL < 115 mg/dL
Niedriges Risiko <ul style="list-style-type: none">• SCORE < 1 % für 10-Jahres-Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung	LDL < 115 mg/dL

Quelle: ESC/EAS-Leitlinien (European Heart Journal (2016) 37, 2999-3058)

EDITORIAL

Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege,
sehr geehrtes Praxisteam,

mit der neuen Ausgabe unseres Newsletters möchten wir Sie in bewährter Weise zu aktuellen Themen rund um die Laboratoriumsmedizin informieren.

Neben den fachlichen Beiträgen gibt es aber auch andere berichtenswerte Entwicklungen. So gab es mit dem Inkrafttreten der Laborreform zum 01.04.2018 Anpassungen unter anderem zur Berechnung des Wirtschaftlichkeitsbonus und bei der Verwendung der Ausnahmekennziffern. Nähere Informationen entnehmen Sie bitte Seite 4 und 5 dieser Ausgabe.



Mit freundlichen Grüßen,

PD Dr. med. Gunnar Brandhorst
Ärztlicher Leiter
Medizinisches Labor Oldenburg

Autoimmunes Polyendokrinopathie Syndrom

MICHAEL GRÜNWALD

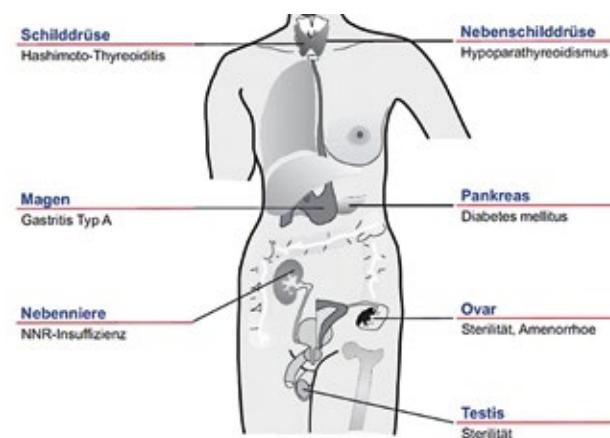
Die Symptome Kribbelparästhesien, Schwäche und Amenorrhoe führen über Nebennierenautoantikörper zur Diagnose Polyendokrinopathie.

Der Fall: eine junge Patientin mit länger bestehenden perioralen Kribbelparästhesien und Muskelkrämpfen stellt sich mit ausgeprägter Schwäche und niedrigem Blutdruck beim Hausarzt vor. Das morgendliche Cortisol im Serum ist erniedrigt und begründet die Verdachtsdiagnose M. Addison. Daraufhin werden Auto-Ak gegen Nebennierenrinde (NNR-Ak) bestimmt, das Ergebnis ist positiv. Damit steht eine autoimmune Nebenniereninsuffizienz im Raum.

Die Bestimmung der NNR-Ak erfolgt mittels Immunfluoreszenztest (IFT) auf einer Kombination von Gewebeschnitten der Nebenniere, des Ovars und der Schilddrüse: als Nebenbefund werden gleichzeitig Auto-Ak gegen Ovar und Schilddrüsen-Peroxidase (TPO-Ak) gefunden. Zusätzlich sind Parietalzell-Ak nachweisbar. Diese Befunde weisen auf ein Polyendokrinopathie-Syndrom hin. Die Rücksprache mit dem Einsender erhärtet den Verdacht: klinisch bestehen eine Amenorrhoe und eine mukokutane Candidiasis. Durch den Nachweis der AIRE-Mutation wird schließlich die Diagnose Polyendokrinopathie Syndrom Typ 1 gesichert.

Autoimmune Polyendokrinopathie-Syndrome (APS) sind Autoimmunerkrankungen mit Auswirkungen auf verschiedene endokrine Organe (siehe Tabelle).

Die Symptomatik ist dementsprechend vielgestaltig und wird durch den Grad des Funktionsausfalls der betroffenen endokrinen Gewebe bestimmt. Während das APS Typ 1 eine autosomal-rezessive genetische Erkrankung darstellt – hervorgerufen durch Mutationen und Fehlfunktion des Transkriptionsfaktors AIRE – ist das APS Typ 2 eine erworbene Autoimmunerkrankung, bei der lediglich eine genetische Prädisposition besteht.



Bildquelle: Labor Schottdorf

	APS Typ 1	APS Typ 2	
Synonym	APECED*	Schmidt Syndrom	
Manifestationsalter	Kinder und Erwachsene (bis 5. Lebensdekade)	Erwachsene	
Genetik	AIRE-Gen	Prädisposition (HLA-B8/DR3)	
Symptome und assoziierte Endokrinopathien			assoziierte Auto-Ak
Hypoparathyreoidismus	+++	-	Parathyreоidea-Ak
M. Addison	++	+++	NNR-Ak
Mukokutane Candidiasis	++	-	
Hypogonadismus	Frauen ++ Männer +	+	Ovar-Ak Testis-Ak
Diabetes mellitus Typ 1		+++	GAD65, IA-2, Insulin-Ak
Hashimoto-Thyreoiditis		+++	TPO-Ak
Vitamin B12-Mangel/ Perniziöse Anämie	+	+	Parietalzell-Ak Intrinsic-Faktor-Ak
Diabetes insipidus		+	
Alopezie, Vitiligo		+	

*Autoimmun-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermal dystrophie-Syndrom Typ I

Varianten der Geschlechtsentwicklung

DR. MED. FRANZISKA STELLMER

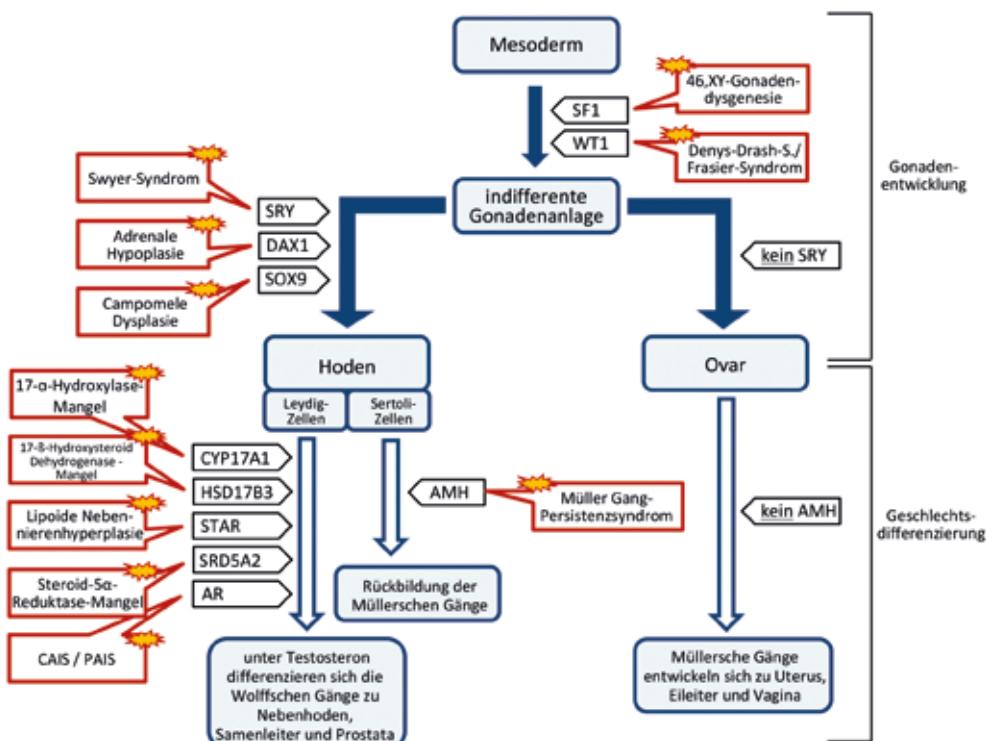
In der Gesellschaft und den Medien findet zunehmend ein Diskurs darüber statt, ob ein rein binäres Konzept bei der Betrachtung der Geschlechter noch zeitgemäß ist. Statt einer eindeutigen Zuordnung zu „weiblich“ oder „männlich“ plädieren die Betroffenen für eine Vielfalt von Geschlechtsidentitäten und Rollenverhalten. Sie hoffen so auf eine verbesserte Lebensqualität. Gründe, warum sich Menschen nicht einfach einem der beiden klassischen Geschlechter zuordnen können, sind vielfältig. Hierzu zählt unter anderem eine Reihe von genetischen Veränderungen, die ursächlich sind für Varianten der Geschlechtsentwicklung (engl. disorders of sexual development, DSD).

Obgleich das Kerngeschlecht eines Kindes bereits bei der Befruchtung durch das Vorliegen eines XX- oder XY-Chromosomensatzes festgelegt ist, verläuft in den ersten Wochen der Embryonalentwicklung die Anlage der Geschlechtsorgane bei Mädchen und Jungen zunächst gleich. In der 8. SSW beginnt die Differenzierung des Geschlechts. In der ersten Phase wird die Gonadenentwicklung durch die An- oder Abwesenheit verschiedener Faktoren bestimmt, allen voran durch den Transkriptionsfaktor SRY. Liegt bei Embryonen mit XY-Chromosomensatz für das Y-chromosomal lokalisierte SRY-Gen ein Funktionsdefekt vor, so bleibt die Ausbildung des Hodens aus. Menschen mit diesem **Swyer-Syndrom** zeigen später ein weitgehend unauffälliges weibliches äußeres Erschein-

nungsbild und fallen in der Pubertät durch das Ausbleiben der Menstruationsblutung bei Vorliegen von Stranggonaden auf.

In der zweiten Phase der Geschlechtsentwicklung erfolgt die Ausdifferenzierung der Genitalorgane. Hier kommt unter anderem der An- oder Abwesenheit von Testosteron eine entscheidende Rolle zu. Liegt bei Embryonen mit XX-Chromosomensatz ein zu hoher Testosteronspiegel vor, wie es bei dem **Adrenogenitalen Syndrom** mit CYP21A2-Defekt der Fall ist, so kommt es zu einer Virilisierung des äußeren Genitales. Bei Feten mit XY-Chromosomensatz führt ein **Mangel der 5α-Reduktase** zu einer Verringerung von aktivem Testosteron und in Folge zu einem bei Geburt weiblichen äußeren Genitale mit jedoch Virilisierungsscheinungen ab der Pubertät.

Neben den hier genannten Beispielen können Mutationen in mehr als 10 verschiedenen Genen für Varianten der Geschlechtsentwicklung ursächlich sein. Hinweise auf das ursächliche Gen liefern der Karyotyp, das Hormonprofil, der äußere Phänotyp und eine Bildgebung der inneren Geschlechtsorgane. Die Kenntnis des ursächlichen genetischen Defekts kann therapeutische und prognostische Relevanz haben. Sie kann aber auch eine psychische Entlastung für die Betroffenen und ihre Familie bedeuten und eine Risikoabschätzung für weitere Familienmitglieder erlauben.



Bildquelle: Labor Lademannbogen

Laborreform 2018: eine Reform für eine bessere Patientenversorgung mit Labordiagnostik?

DR. MED. MICHAEL MÜLLER, PD DR. MED. HABIL. FELIX STELTER



Um aus einem breiten Analysespektrum richtige Werte schnell zu liefern, braucht man hochqualifiziertes Personal und die modernsten Geräte. Dieser Struktur werden durch die Laborreform Mittel entzogen. Bildquelle: Bioscientia / Fotograf Scherhauser

Seit dem 1. April ist die von der Vertreterversammlung der KBV als „erste Stufe“ bezeichnete Laborreform in Kraft. Die Maßnahmen sollen einen lange schwelenden honorarpolitischen Interessenkonflikt zwischen Haus- und Fachärzten lösen und über eine Reduktion der Leistungsmenge die Nachschusspflicht für die Laborvergütung begrenzen.

Die Reform wird mit einer überproportionalen Zunahme der Leistungsmenge im Labor begründet. Diese Untersuchungsmenge ist akzeptiert und auf einige wenig steuerbare aber vorhersehbare Faktoren zurückzuführen, die den Bedarf an labormedizinischer Versorgung bestimmen: Alters- und Morbiditätsentwicklung, Leitlinienempfehlungen, Monitoring von Therapie-Nebenwirkungen, therapiesteuernde Laboruntersuchungen beim Einsatz moderner (und teurer) Medikamente, Companion Diagnostics und die Weiterentwicklung der diagnostischen Effizienz neuer und alter Biomarker. Ebenso bewirken verstärkte Impulse zur Prävention und Früherkennung von Krankheiten eine zunehmende Nachfrage nach Labordiagnostik. Aus den genannten Faktoren resultiert auch ein zunehmender Bedarf an fachärztlicher Beratung bei der Indikationsstellung und bei der individuellen Befundinterpretation.

Es ist deshalb nicht nachvollziehbar, dass die Reform einzig und allein auf eine Reduktion der Anforderungsgröße abzielt. Es sollte vielmehr oberstes Ziel sein, dass

sich die Indikationsstellung für Laboruntersuchungen am medizinisch Notwendigen orientiert. Leider steht eine am medizinischen Bedarf und an klinischen Fragestellungen ausgerichtete Weiterentwicklung der Versorgung nicht ausreichend im Fokus der Reformbeschlüsse.

Die Labore der Sonic Healthcare versorgen an über 50 Standorten flächendeckend täglich ca. 200.000 Patienten mit Laborleistungen. Dafür arbeiten ca. 7.000 Mitarbeiter, darunter 320 Fachärzte und Naturwissenschaftler. Die Laborreform betrifft Laborärzte und Mikrobiologen: bei steigenden Kosten werden uns signifikant Mittel entzogen, die wir für die Aufrechterhaltung der Versorgung dringend benötigen. Zudem ist die erhebliche Abwertung der Laborgrundpauschale (EBM 12220) nicht hinnehmbar. Wer den ärztlichen Inhalt der fachärztlichen Laborversorgung stärken möchte, sollte eine faire und angemessene Honorierung der ärztlichen Tätigkeit von Laborärzten und Mikrobiologen nicht aus den Augen verlieren.

Für die primär behandelnden Ärzte birgt die Reform eher Unsicherheiten: So ist vor allem der Zuschnitt der Ziffernkämme für die 16 Ausnahmeindikationen vom medizinischen Standpunkt aus gesehen weder klar noch vollständig. Bei einigen Indikationen ist zu Recht das Kreatinin eingeschlossen, jedoch nur mit der veralteten und störanfälligen Jaffé-Methode (EBM-Ziffer 32066).

Managerkrankheit, Chronic Fatigue Syndrome und andere Entitäten: Was kann das Labor zur Klärung beitragen?

PROF. DR.MED.HABIL. W. NIKOLAUS KÜHN-VELTEN

Die heute durchgeführte enzymatische Standardmethode (32067) ist dagegen nicht enthalten. Bei der Ausnahmeindikation „Manifester Diabetes mellitus“ (32022) fehlt die quantitative Albuminbestimmung im Urin, die seit langem in Leitlinien und DMP's verankert ist. Die Ziffernkränze sind dringend im Sinne einer guten Patientenversorgung anzupassen. Der Neuzuschnitt des Wirtschaftlichkeitsbonus und seine vermeintliche Steuerungswirkung sind kritisch zu sehen. So bleibt als Empfehlung nur, weiterhin die Laboruntersuchungen zu ordnen, die medizinisch-ärztlich indiziert sind.

Aus Patientensicht bringt diese Laborreform wohl keine erkennbaren Vorteile. Eher besteht das Risiko, dass aus honorarpolitischen Erwägungen (Erreichen des Wirtschaftlichkeitsbonus) auf medizinisch notwendige Labordiagnostik verzichtet wird.

Die im Gesundheitswesen zur Verfügung stehenden Ressourcen sind insgesamt begrenzt. Deshalb ist es uns ein Anliegen, die im Labor vorhandenen Mittel auch wirtschaftlich einzusetzen. Aus diesem Grunde unterstützen wir neben der Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin „Klug entscheiden“, die sich gegen Über-, Unter- und Fehlversorgung richtet, auch die aktuellen Bemühungen im KV-System, sich daran zu orientieren, was für die Versorgung medizinisch indiziert und notwendig ist. Hierzu wollen wir mit Empfehlungen zu diagnostischen Standards für wichtige Indikationen (z. B. Schilddrüse, Anämie, Allergie) beitragen.

Wir begrüßen es sehr, dass die KBV erste konkrete Schritte eingeleitet und einen Workshop von Hausärzten, Internisten und Laborärzten etabliert hat. In diesem konstruktiven interdisziplinären Dialog sollen die für die medizinische Versorgung besten qualitativen Ergebnisse erzielt werden. Wir sind deshalb zuversichtlich, dass gute ärztliche Lösungen im Sinne einer bestmöglichen medizinischen Versorgung der Patienten erreicht werden können, die bei aller Kostendiskussion den Erhalt – und die Verbesserung – der Qualität unseres Gesundheitswesens weiter im Blick behalten. Wir Laborärzte und Mikrobiologen als Teil der Fachärzteschaft werden uns hier aktiv mit unserem Wissen und Erfahrung in den notwendigen interdisziplinären Dialog einbringen. Um es auf den Punkt zu bringen: Ohne eine gute Labormedizin ist eine Patientenversorgung heute und in Zukunft nicht denkbar. Das wissen alle, die in der Versorgung tätig sind: Labomedizin ist ein ärztlich verantwortetes „Konditionalfach“ für ein zukunftsorientiertes Gesundheitssystem.

Der Begriff der Managerkrankheit, erstmals 1950 erwähnt, flankiert von weiteren Bezeichnungen wie „Burnout“ oder dem japanischen „karoshi“ und unterfüttert vom Stressbegriff aus der Adaptationsökonomie, wurde ursprünglich rein statistisch mit einer Zunahme von Herz- und Gefäßerkrankungen verknüpft, wird aber heute als ein Gewebe von psychischen (Depersonalisierung, emotionale Erschöpfung) und somatischen Faktoren gesehen.

Diese Konstellation macht einen labomedizinischen Zugang zur Diagnostik und Kontrolle schwierig, doch sei aus hiesiger Erfahrung folgendes Profil vorgeschlagen: Kleines Blutbild, Lipidprofil (evtl. ergänzt um Lp(a)), Glucose, TSH, FSH, Cortisol, CRP, Ferritin, Zn, Se und Mg als Spurenelemente sowie die Vitamine D (Calcidiol), B1, B6, B12 und Folsäure. Dies mag bei Fragen nach einer „metabolic / nutritive balance“ ergänzt werden um die Aminosäuren im EDTA-Plasma (ggfs. unter Einschluss von asymmetrischem Dimethylarginin) und die Essentiellen Fettsäuren in Erythrozytenmembranen (aus EDTA-Blut).

Auch für das sog. Chronic Fatigue Syndrome (CFS; vom National Institute of Medicine auch als SEID = systemic exertion intolerance disease bezeichnet) gibt es bis heute keine eindeutige wissenschaftlich-biomedizinische Grundlegung. Neuere Ansätze verfolgen die These, dass die Mitochondrien als die Organellen, die Signale des oxidativen und bioenergetischen Stress übertragen, überlassen sind. Tatsächlich hat man bei Patienten mit schwerem CFS höhere Anteile apoptotischer Zellen, depolarisierter Mitochondrien und eine verminderte Expression von Sirtuin-5 gefunden. Auf der Grundlage dieses Konzepts sollte es sich empfehlen, zusätzlich zu den oben benannten Parametern ein Screening auf Organische Säuren im Urin (mit dem eine relative Insuffizienz der Mitochondrien erkannt werden kann) und eine Quantifizierung von Vitamin B2 durchzuführen, da Riboflavin eine korrekte Faltung intramitochondrialer Enzyme (ETFDH) unterstützt. Neben eher unspezifischen therapeutischen Ansätzen wie Stressabbau, vermehrter körperlicher Aktivität und kognitiver Therapie kann die Gabe von Resveratrol als Antioxidans, Coenzym Q und ggfs. eben Riboflavin erwogen werden.

Autoimmune Enzephalitis und paraneoplastische neurologische Syndrome

MICHAEL GRÜNWALD

Beide Gruppen von Autoimmunerkrankungen sind durch das Auftreten von Autoantikörpern gegen Proteine der Neuronen und Gliazellen gekennzeichnet, die Immunreaktion ist auf das ZNS beschränkt. Wird die Bildung der Autoantikörper durch einen soliden Tumor in der Peripherie getriggert, liegt ein paraneoplastisches Syndrom vor.

Bei der **Autoimmun-Enzephalitis** sind die Ak pathogen, nur in einem Teil der Fälle liegt ein Tumor vor. Die Prognose ist variabel und hängt davon ab, ob die immunsuppressive Therapie vor dem Eintreten irreversibler Schäden begonnen wird.

Bei den **paraneoplastischen neurologischen Syndromen** sind die Ak nahezu immer mit einem Tumor assoziiert. Für Verlauf und Prognose der neurologischen Symptome ist die Curabilität des zugrunde liegenden Tumors entscheidend.

Der Nachweis spezifischer Autoantikörper im Serum und im Liquor ist im Labor möglich (s. Tabellen). Die Palette der mit diesen Syndromen assoziierten Ak erweitert sich ständig.

Literatur: Dalmau, J.; Graus, F; N Engl J Med 2018; 378:840-851.
Leitlinie Paraneoplastische Syndrome, DG für Neurologie, 2015.

Autoantikörper bei autoimmuner Enzephalitis

Auto-Ak gegen	Synonym	Erkrankung/Syndrom	Klinik	Paraneoplasie
Glutamat-Rezeptoren				
NMDA Rezeptor		NMDAR-Enzephalitis	Epileptische Anfälle, Dyskinesien, Verhaltensauffälligkeiten, Psychose	Teratom des Ovars (>50 % bei Frauen)
AMPA 1/2 Rezeptor	GluR1/GluR2	Limbische Enzephalitis	Verwirrung, Gedächtnisverlust	SCLC, Thymom, Mamma-Ca (ca. 50 %)
GABA-B Rezeptor	GABA Rezeptor Typ B	Limbische Enzephalitis	Epileptische Anfälle, Gedächtnisverlust, Verwirrung	SCLC (ca. 50%)
Kalium-Kanäle				
LGI1		Limbische Enzephalitis	Gedächtnisverlust, faciobrachiale dystonische Anfälle, Hyponatriämie	Thymom (< 5%)
CASPR2		Limbische Enzephalitis (Morvan Syndrom)	Gedächtnisverlust, Insomnie, Dysautonomie, Ataxie, Übererregbarkeit peripherer Nerven, neuropathischer Schmerz	Thymom (< 5%)
DPPX		Enzephalitis	Myoklonie, Verwirrung, Tremor, Hyperekplexie, Diarrhoe, Gewichtsverlust	B-Zell-Neoplasie (< 10%)
Astrozyten				
Aquaporin-4		Neuromyelitis optica	Sehstörungen, Querschnittssyndrom, Übelkeit, epileptische Anfälle	

Autoantikörper bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen

Onkoneuronale Antikörper; in der überwiegenden Zahl der Fälle Tumor-assoziiert (> 95 %)			
Auto-Ak gegen	Synonym	Manifestation im ZNS	Paraneoplasie
Hu	ANNA-1	Enzephalomyelitis, Limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration, Sensorische Neuropathie, Autonome Neuropathie (chronische gastrointestinale Obstruktion)	SCLC, Neuroblastom, Prostata-Ca, Merkel-Zell-Ca
Yo	PCA-1	Kleinhirndegeneration	Ovarial-Ca, Mamma-CA, Uterus-Ca
CV2	CRMP5	Enzephalomyelitis, Limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration, Polyneuropathie, Optikusneuritis, Chorea	SCLC, Thymom
Ma 1/2	Ta, PNMA2	Limbische Enzephalitis, Rhombenzephalitis, Neuropathie	Mamma-Ca, Bronchial-Ca, Keimzell-Tumor I (Ma2)
Ri	ANNA-2	Rhombenzephalitis, Opsoklonus-Myoklonus, Kleinhirndegeneration, Myelitis	Mamma-Ca, Ovarial-Ca, SCLC
Amphiphysin		Stiff-Person Syndrom, Limbische Enzephalitis, Rhombenzephalitis, Kleinhirndegeneration, Polyneuropathie	Mamma-Ca, SCLC
Recoverin		Retinopathie	Bronchial-Ca
Teilweise charakterisierte Antikörper, Tumor-assoziiert (< 95 %)			
Auto-Ak gegen	Synonym	Manifestation im ZNS	Paraneoplasie
Tr	DNER	Kleinhirndegeneration	Hodgkin-Lymphom, NHL
Zic4		Kleinhirndegeneration	SCLC
SOX-1	AGNA	Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)	SCLC, Bronchial-Karzinoid
PCA-2	280 kD Protein	Enzephalitis, LEMS, Neuropathie	SCLC

Hürdenabbau bei erweiterter pränataler Diagnostik

DR. MED. DR. RER. NAT. MOJGAN DRASDO

Pränatale Genanalysen sind seit diesem Jahr unabhängig von ihrem Umfang ohne vorherige Beantragung bei der gesetzlichen Krankenkasse möglich. Bislang musste die Kostenübernahme pränataler Next Generation Sequencing (NGS)-Analysen ab einer gewissen Panelgröße (>25 Kilobasen) bei den gesetzlichen Krankenkassen beantragt werden. Dadurch ging viel Zeit verloren und die werdenden Eltern wurden durch die Wartezeit und die mögliche Ablehnung einer erweiterten Diagnostik belastet. Diese Hürde ist inzwischen abgebaut. Bei begründetem medizinischen Verdacht werden umfassende NGS-Analysen ohne vorherigen Antrag von den Krankenkassen übernommen. Durch diese Entscheidung des Bewertungsausschusses (404. Sitzung) sind nun auch genetisch komplexe Krankheitsbilder einer sinnvollen genetischen Diagnostik zugänglich.

Primär beruht die Pränataldiagnostik auf Ultraschallbefunden. Jedoch hat die molekulargenetische Diagnostik hohe Bedeutung für:

- die Bestätigung der Verdachtsdiagnose,
- die molekulargenetische Klassifizierung,
- den Gewinn präziser Erkenntnisse für die genetische Beratung (Prognose, Therapieoptionen, Wiederholungsrisiko).

Rund 3 Prozent aller Neugeborenen weisen genetisch (mit-)bedingte Erkrankungen oder körperliche Fehlbildungen auf. Der Bedarf an umfangreichen Genanalysen zeigt sich zum Beispiel bei Skelettdysplasien, Nierenerkrankungen oder fetalen Herzrhythmusstörungen. Wird eine genetische Ursache frühzeitig erkannt, kann zum Beispiel bei Herzrhythmus- oder starken Wachstumsstörungen eine Behandlung bereits im Mutterleib dazu beitragen, die Überlebens- und Entwicklungschancen des Ungeborenen zu verbessern.

Nicht alle pränatalen Fragestellungen lassen sich durch die Molekulargenetik beantworten. Daher ist ein Laborpartner interessant, der weitere Diagnostikverfahren anbietet:

- Ersttrimesterscreening
- Nicht-invasiver Pränataltest (NIPT)
- Zytogenetik
- Array-CGH
- Sequenzanalysen (vom Nachweis einzelner Varianten bis zur pränatalen Exom Sequenzierung).

Die Änderung im EBM bezieht sich nur auf molekulargenetische Diagnostik. *Diagnostische* Genanalysen können von jedem Arzt veranlasst werden. Vor einer *prädiktiven* Testung ist eine genetische Beratung für Ratsuchende durch einen Humangenetiker oder entsprechend qualifizierten Facharzt verpflichtend.

HbH – Krankheit (Der besondere Fall)

DR. MED. KATHRIN V. HARSDORF & DR. MED. SASKIA HERBST

Die α-Thalassämie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch eine beeinträchtigte Synthese der α-Globin-Ketten gekennzeichnet ist. Dadurch ergibt sich ein Überschuss an β-Ketten. Anageträger besitzen eine partielle Resistenz gegen Malaria.

Durch die zunehmende Zuwanderung ist die Inzidenz dieser ursprünglich in Deutschland seltenen Krankheitsgruppe in den letzten Jahren stark angestiegen. Insbesondere bei mikrozytärer Anämie sollte daher differentialdiagnostisch an eine Thalassämie gedacht und eine Hb-Elektrophorese angefordert werden (ggf. ergänzt durch eine molekulargenetische Analyse).

Bei einem sechsjährigen Mädchen irakischer Herkunft wurde in der Hämoglobin-Kapillarelektrophorese (Sebia) Hämoglobin H mit einem relativen Anteil von 14,4% nachgewiesen. Die Untersuchung erfolgte bei bekannter HbH-Krankheit des vierjährigen Bruders. In der weiteren Familienanamnese ergab sich eine Konsanguinität der Eltern (Cousin und Cousine 2. Grades); in der Familie des Vaters mütterlicherseits ist ein gehäuftes Auftreten von α-Thalassämie bekannt. In der molekulargenetischen Untersuchung zeigte sich bei beiden Eltern eine heterozygote *HBA2*-Mutation c.*94A>G, entsprechend einer α-Thalassämie minor. Bei der Tochter wurde diese Mutation in homozygoter Form *HBA2* c.*94A>G nachgewiesen. Diese Punktmutation führt zu einer gestörten Prozessierung der mRNA, so dass die Proteinbiosynthese des betroffenen Allels schwer beeinträchtigt wird. Weil diese Mutation insbesondere in der (saudi-)arabischen Bevölkerung auftritt, wird sie auch als α^{Tsaudi} bezeichnet. Die homozygote Form (α^{Tsaudi} a / α^{Tsaudi} a) ist mit der HbH-Krankheit assoziiert.

HbH besteht aus einem instabilen Tetramer von β-Ketten und bildet intraerythrozytäre Präzipitate. Mikroskopisch imponiert es als zart gepunktetes Muster. Im Blutausstrich des Kindes zeigten sich neben einer deutlichen Mikrozytose (MCV = 56,5 fl) eine erhöhte Retikulozytenzahl, Heinz-Innenkörper sowie HbH-Zellen.

Die HbH-Krankheit ist charakterisiert durch variabel ausgeprägte hämolytische Anämien sowie ggf. eine Hepatosplenomegalie. Die Therapie erfolgt symptomatisch, bei Bedarf durch Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Eine Heilung ist nur durch eine Stammzell-transplantation möglich. Betroffenen Patienten und ihren Angehörigen muss entsprechend § 10 des Gendiagnostikgesetzes eine humangenetische Beratung angeboten werden.

