

2. Symposium in Ulm

HÄMATOLOGIE HEUTE 2013*

Seltene Anämien



Foto: Informationsdienst Wissenschaft

Prof. Dr. med. Holger Cario, Ulm



Foto privat

Dr. med. Stephan Lobitz, MSc,
Berlin

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

vom 18. bis 20. April 2013 dürfen wir Sie zum 2. Symposium HÄMATOLOGIE HEUTE zum Thema „Seltene Anämien“ willkommen heißen, das im Stadthaus Ulm stattfindet. Damit setzen wir nach dem Auftakt in Berlin im vergangenen Jahr unser Vorhaben fort, eine regelmäßige Reihe von Veranstaltungen zu begründen, die Spezialisten und andere Interessierte einmal im Jahr zusammen bringt, um sich über Behandlungsstandards und Neuigkeiten auf dem Gebiet der nicht-malignen Bluterkrankungen auszutauschen.

In mancher Hinsicht kontrastiert die diesjährige Veranstaltung zu der im vergangenen Jahr: Nach dem „großen“ Berlin nun das beschauliche Ulm, nach der Hörsaalruine des Medizinhistorischen Museums nun das 1993 eröffnete, von Richard Meier entworfene Stadthaus in Ulm (gleich neben dem gotischen Münster), und zu guter Letzt anstelle der Konzentration auf einen Schwerpunkt, die Hämoglobinoopathien, nun ein Potpourri von Themen.

Im Mittelpunkt des diesjährigen Symposiums stehen Erkrankungen, die im Gegensatz zu den Hämoglobinoopathien auch aus globaler Sicht eine geringe Prävalenz aufweisen. Es sind sehr heterogene, vielfältige Erkrankungen, deren Erforschung in den vergangenen Jahrzehnten nicht nur zur besseren Versorgung der betroffenen Patienten, sondern auch zum grundlegenden Verständnis physiologischer Prozesse der Blutbildung insgesamt, aber auch in der einzelnen Zelle geführt hat. Allerdings wird auch in diesem Jahr das Thema der Hämoglobinerkrankungen nicht fehlen.

- Den Auftakt des Symposiums bildet eine Übersicht zu den Hämoglobinoopathien, gefolgt von einer Diskussion der

gerade bei Hämoglobinoopathien häufig diskutierten Präimplantations- und Pränataldiagnostik aus wissenschaftlicher und ethischer Sicht.

- Am zweiten Tag werden verschiedene Krankheitsgruppen und Krankheitsbilder zum zentralen Thema des Symposiums, den seltenen Anämien, vorgestellt, gefolgt von einem kleinen Abstecher zu anderen seltenen Erkrankungen des roten Blutbildes, den Erythrozytosen.
- Am letzten Tag wird zunächst das wichtige Thema der Behandlung der sekundären Eisenüberladung und daraus resultierender Komplikationen – u.a. bei nicht regelmäßig transfundierten Patienten sowie im Kontext einer Stammzelltransplantation – diskutiert, bevor wie im vergangenen Jahr Zeit für die Diskussion von Fallbeispielen aus dem Auditorium ist.

Danken möchten wir an dieser Stelle den Firmen Novartis Pharma, Swedish Orphan Biovitrum, Nordic Pharma, Alexion, Novo Nordisk, Vifor Pharma, Biotest, GHD GesundheitsGmbH und Intersero, ohne deren großzügige finanzielle Unterstützung diese Veranstaltung nicht möglich wäre.

Wir freuen uns, Sie in Ulm begrüßen zu dürfen.




Holger Cario, Stephan Lobitz
 Organisatoren von HÄMATOLOGIE HEUTE

* Weitere Informationen unter:
www.haematologie-heute.de

HÄMATOLOGIE HEUTE 2013

1 Hämoglobinopathien in Deutschland

Prof. Dr. med. Elisabeth Kohne

Hämoglobinlabor, Universitätsklinikum Ulm

Hämoglobinopathien gehören zu den häufigsten monogenen Erbkrankheiten der Weltbevölkerung, mit hoher Prävalenz im Mittelmeerraum, in Afrika und Asien. Die Inzidenz in der autochthonen deutschen Bevölkerung ist niedrig. Durch die Zuwanderung von Millionen Menschen aus den Endemiegebieten nach Mitteleuropa haben die ehemals exotischen Krankheiten in Deutschland erheblich zugenommen – mit weiter steigender Tendenz.

In einer Langzeitstudie (1972–2012) wurden im Hämoglobinlabor, Universitätsklinikum Ulm, 120 475 Hämoglobinanalysen durchgeführt und retrospektiv ausgewertet. 75,2% der Untersuchungen betrafen Personen mit Migrationshintergrund, 24,7% die deutschstämmige Bevölkerung.

Bei 41 235 Personen (= 34,3%) des gesamten Kollektivs wurde eine Hämoglobinopathie nachgewiesen, und zwar bei 30,2% der Immigranten bzw. bei 4,3% der Deutschen. Die Mehrzahl der Betroffenen waren gering symptomatische oder asymptotische Anlageträger. Die Anzahl der schwerkranken bzw. dauerhaft therapiebedürftigen Patienten betrug mehr als 4000.

Mit den Ergebnissen der Studie wird erstmals ein zahlenmäßig größerer Überblick über Vorkommen und Spektrum der Hämoglobinopathien bei der heute in Deutschland lebenden Bevölkerung vermittelt. Mit dem Nachweis von mehr als 40 000 betroffenen Personen kann hinreichend belegt werden, dass es sich auch hierzulande um ein relevantes Thema der Medizin handelt. Am weitesten verbreitet sind Thalassämie-Syndrome, allen voran die β -Thalassämien. Im Rahmen der Diagnostik angeborener Anämie kann bei bis zu 29,7% der Immigranten mit einer Thalassämie gerechnet werden. Durch vermehrte Zuwanderung aus asiatischen Ländern ist in den letzten Jahren auch die Zahl an α -Thalassämien erheblich angestiegen. Zahlenmäßig an zweiter Stelle der Häufigkeit stehen die Erkrankungen durch Hämoglobin-Strukturanomalien, unter denen vor allem die Sichelzellkrankheiten und die HbC- und HbE-Anomalien bedeutsam sind. Typisches Merkmal unserer multiethnisch zusammengesetzten Bevölkerung ist eine außerordentlich große Vielfalt der Hämoglobinopathien mit einem breiten Spektrum variabler Krankheiten und Gendefekte. In jedem Fall ist daher eine differenzierte Aufschlüsselung der Thalassämie-Typen bzw. der Hb-Varianten als Grundlage zu deren Beurteilung sowie zur Erarbeitung der Therapiekonzepte und von Präventivmaßnahmen erforderlich.

Abschließend wird in einer kritischen Analyse die medizinische Situation der Hämoglobinopathie-Patienten in Deutschland dargestellt. Das Hauptproblem ist die fehlende Wahrnehmung dieser Krankheiten im Rahmen des öffentlichen Gesundheitswesens. Die obligaten Bestandteile der europaweit empfohlenen Versorgungsstandards werden aufgelistet.

2 Preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis of haematologic disorders – an overview

Prof. Dr. med. Béatrice Gulbis

Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Belgien

The presentation will focus on the commonest genetic defect worldwide with an estimated 269 million carriers i.e. haemoglobinopathies. They are the consequence of mutations in the globin genes. These mutations are leading to a decreased synthesis of globin chains, thalassaemias, or to haemoglobin variants. Healthy carriers are protected against the severe forms of malaria and this is the reason why in Europe affected individuals were originally confined to South European countries; the highest incidence rates were present in those EU countries i.e. Italy, Greece, Cyprus. In this context, haemoglobinopathies were long considered as exotic disorders in Northern and Western European countries, but that last decade many publications have demonstrated the dramatic increase in the number of affected births. In Capital-cities like London, Paris, and Brussels the number of affected births by a haemoglobinopathy are higher than those affected by cystic fibrosis.

Couples at risk to transmit a genetic condition to their offspring learn during genetic counselling about various features of the condition, therapeutic options, prognosis, recurrence risks and possible ways to prevent transmission. Among these are the conventional prenatal diagnosis established during pregnancy or the more recently developed preimplantation genetic diagnosis established before pregnancy. It refers to a procedure whereby a genetic diagnosis is established in day 3 to day 5 embryo obtained after in vitro fertilisation. Advantages and disadvantages of those procedures will be presented.

But a prerequisite to those procedures is the realisation by family doctor or obstetricians of a screening strategy i.e. to identify women at risk for a haemoglobinopathy (ideally before pregnancy); if woman at risk, testing the partner; if couple at risk for a major haemoglobinopathy, offering genetic counselling. Moreover, one must not consider a screening strategy as a “technical” goal or an individual initiative. Another prerequisite for such a programme to be effective is a national plan with central coordination, budgetary allocation, control of quality and ethical issues i.e. acceptance of the prospective parents towards carrier identification, and also monitoring and evaluation.

3 Präimplantations- und Pränataldiagnostik bei hämatologischen Erkrankungen – Ethische Aspekte

Prof. Dr. med. Heiner Fangerau

Institut für Geschichte, Philosophie und Ethik der Medizin, Universität Ulm

Die Entzeitlichung von Krankheit, das heißt die Vorverlagerung von Diagnosen und möglicherweise Therapien hat mit der Etablierung molekularmedizinischer Methoden in den vergangenen Jahren immer weitere Bereiche der Medizin erreicht. Auch die Genetik hämatologischer Erkrankungen ist zuneh-

ment in den Fokus des klinischen und wissenschaftlichen Studieninteresses gerückt. So wird für einige Erkrankungen durch die Registrierung von betroffenen Familien und den Aufbau von Biomaterialbanken eine Korrelation zwischen Merkmalsausprägung und Genotyp angestrebt.

Diese Entwicklung impliziert auch neue Verfahren der pränatalen Diagnostik. Die hiermit verbundenen Probleme – wie etwa die Möglichkeit einer vorgeburtlichen Selektion – werden im Vortrag adressiert. Sowohl in der klinischen Anwendung als auch in der Forschung stellt sich die Frage nach den adäquaten Erwartungen von Eltern und weiteren Angehörigen im Bezug auf diese Diagnostik, ihre Konsequenzen und das Bild, das die Betroffenen jeweils von einer in Frage stehenden Krankheit und ihrem Ungeborenen haben. Chancen und Risiken der pränatalen Diagnostik werden aus Sicht der Medizinethik und Medizingeschichte thematisiert.

Zu diesem Zweck werden auf der einen Seite bestehende ethische Regelungen zusammengestellt und evaluiert. Auf dieser Basis sollen auf der anderen Seite Lösungskonzepte für sich aus der aktuellen Praxis ergebende Dilemmata in Forschung und Klinik analysiert werden, um zuletzt zu diskutieren, inwieweit diese dem gesamtgesellschaftlichen Diskurs über Sinn, Zweck und Grenzen pränataler Diagnostik bei hämatologischen Erkrankungen abbilden können.

4 Ein rationaler und rationeller Algorithmus zur Differenzialdiagnose der Anämie im Kindesalter

Prof. Dr. med. Andreas E. Kulozik

Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Die Anämie stellt vom Neugeborenenalter bis ins spätere Leben ein häufiges und komplexes differenzialdiagnostisches Problem dar. Die Erfahrung zeigt, dass bei vielen Kindern und Jugendlichen mit Anämie wenig gerichtete und aufwändige Laboruntersuchungen veranlasst werden.

Der hier vorgestellte Algorithmus hat sich in der Praxis als hilfreich erwiesen. Er basiert neben den Informationen aus Anamnese und körperlichem Untersuchungsbefund generell auf einer optimalen Nutzung der in jedem maschinell erstellten Blutbild enthaltenen Daten und insbesondere auf der weichenstellenden Bedeutung altersentsprechender Referenzwerte, des Erythrozytenvolumens und der Retikulozytenzahlen.

Dieser Algorithmus erlaubt es, mikrozytäre, normozytäre und makrozytäre Anämien sowie hyporegeneratorische und hyperregeneratorische hämolytische Anämien mit einem Minimum an Aufwand zu unterscheiden und bei den meisten Patienten zu einer richtigen Diagnose zu kommen und aufwändige Spezialuntersuchungen gezielt einzusetzen, um so auch seltene Ursachen einer Anämie zu diagnostizieren.

5 Differenzialdiagnostik der Anämie aus Sicht des Internisten

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Bommer

Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Infektiologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Ulm

Die Frage nach der Ursache einer Anämie gehört zu den häufigsten Fragen an den hämatologisch tätigen Internisten. Gleichwohl die große Mehrzahl der Anämien sich rasch in einfache Kategorien (z. B. Substratmangel bei chronischer Blutung oder Vitaminmangel) klassifizieren lässt, ist es dennoch ratsam, einen klaren diagnostischen Algorithmus unter Verwendung von einfachen, schnell erhebbaren Parametern wie dem mittleren korpusklären Volumen (MCV), der Retikulozytenzahl, Ferritin und LDH zu befolgen. Trotzdem bleiben immer wieder Patienten mit Anämien übrig, die einem schnellen diagnostischen Zugriff versagt bleiben. Neben erworbenen Anämien wie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH), Anämien im Rahmen chronischer Entzündungen (ACD) und Frühformen myelodysplastischer Syndrome sind auch im Erwachsenenalter – dann jedoch meist bei jüngeren Patienten – hereditäre Anämien, die sich spät manifestieren können, zu berücksichtigen. Dazu zählen u. a. die kongenitale dyserythropoetische Anämie (CDA), Formen der sideroblastischen Anämie genauso wie hereditäre hämolytische Anämien und myelodysplasieähnliche Veränderungen und aplastische Anämien bei Patienten mit Telomerasedefekten.

Fast noch mehr als in der Pädiatrie sind in der Inneren Medizin Begleitumstände des Auftretens einer Anämie von Bedeutung. Spezielle Situationen wie Schwangerschaft, Essstörungen, Alkoholismus, erworbene Maldigestion oder Malabsorption im Rahmen chronischer entzündlicher Darmerkrankungen sowie das weite Spektrum neuropsychiatrischer Erkrankungen, z. T. mit autoaggressiver Komponente, z. T. mit hämatologischen Folgen chronischer Medikamenteneinnahme. Zunehmend wichtig wird für den hämatologisch tätigen Internisten die Wahrnehmung hereditärer Anämien ob der erheblich verbesserten Lebenserwartung dieser Patienten. Damit verbunden ist insbesondere die Schwierigkeit einer reibungslosen Transition dieser Patienten aus der Hand des jahrzehntlang betreuenden Pädiaters in die Erwachsenenmedizin und die umfassende Versorgung dieser teils komplexen Fälle in einem dafür bislang (noch) nicht optimierten medizinischen Umfeld.

6 Kongenitale dyserythropoetische Anämien – Genetik und Diagnostik

Dr. med. Klaus Schwarz

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik (IKT), DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gGmbH, Ulm

7 Kongenitale dyserythroetische Anämien – Klinik und Behandlung

Prof. emerit. Dr. med. Hermann Heimpel

Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm

Als kongenitale dyserythroetische Anämien (CDAs) bezeichnet man phänotypisch ähnliche, aber genetisch unterschiedliche seltene Erkrankungen der Erythropoese. Die 1968 auf Grund der morphologischen Veränderungen vorgeschlagene Einteilung in drei Typen wurde später durch genetische Unterschiede bestätigt. Daneben gibt es eine inhomogene Gruppe mit identischen allgemeinen Definitionskriterien (hyperplastische, hochgradig ineffektive Erythropoese, charakteristische morphologische Veränderungen der Erythroblasten, normaler Phänotyp der übrigen Blutzellreihen, Ausschluss einer Hämoglobinoopathie) aber variablen phänotypischen Details, die als Varianten bezeichnet werden. Die häufigste Form, die CDA II (zurzeit sind über 500 Familien in aller Welt bekannt) wird auch als HEMPAS-Syndrom (*hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified serum test*) bezeichnet. Die Klassifikation stützt sich primär auf die Morphologie (Typ I durch Chromatinbrücken verbundene Erythroblasten, Typ II mehrkernige Erythroblasten, Typ III vielkernige Rieserythroblasten), welche die bestätigende Mutationsanalyse mit hoher Sicherheit voraussagen lassen. Bei Typ II sind Membranveränderungen von Bande 3 hochgradig spezifisch und sensitiv.

Die Anämie manifestiert sich in schweren Fällen intrauterin, sonst kurz nach der Geburt; die richtige Diagnose wird aber oft erst im späteren Kindesalter oder bei Erwachsenen gestellt. Bei Manifestation im Kindesalter kommt es zu einer u. U. transfusionsbedürftigen Anämie mit Hepatosplenomegalie. CDAs sind eisenladende Anämien, so dass auch ohne Transfusionen im Verlauf die biochemischen Zeichen und Organschäden einer Eisenüberladung auftreten. Weitere Komplikationen sind wie bei angeborenen hämolytischen Anämien häufig Gallensteine, seltene aplastische Krisen und Unterschenkelgeschwüre.

Die Therapie richtet sich nach dem CDA-Typ und der Schwere der Erkrankung. Nur bei CDA I führt eine Behandlung mit Interferon- α zur Besserung der Anämie und Normalisierung des Eisenstoffwechsels. Bei CDA II ist bei symptomatischer Anämie die Splenektomie indiziert, die zu einem Anstieg des Hämoglobins, allerdings nicht zu einer Normalisierung der erhöhten Eisenresorption führt. Bei den Zeichen einer organgefährdenden sekundären Hämochromatose ist wie bei den Thalassämien Eisendepletion notwendig. Eine allogene Stammzelltransplantation kann bei Kindern die Erkrankung heilen; die Erfahrungen sind auf wenige Fälle beschränkt.

Referenzen

Heimpel H, Iolascon A (2009). Congenital dyserythropoietic anemia. Disorders of homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis (ed. by C. Beaumont, Ph. Beris, Y. Beuzard, & C. Brugnara), pp. 178–201. European School of Haematology, Paris.

Heimpel H, Kohne E (2013). Angeborene dyserythroetische Anämien. www.kinderblutkrankheiten.de.

Iolascon A, Russo R, Delaunay J (2011). Congenital dyserythropoietic anemias. *Current Opinion in Hematology*, 18: 146–151.

Renella R, Wood WG (2009). The congenital dyserythropoietic anemias. *Haematology/Oncology Clinics of North America*, 23: 283–306.

8 Diamond-Blackfan-Anämie – Pathophysiologie, Genetik und therapeutische Prinzipien am Beispiel der DBA-2000-GPOH-Studie

Prof. Dr. med. Charlotte Niemeyer, Dr. med. Marcin Wlodarski

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Die Diamond-Blackfan-Anämie (DBA) ist ein kongenitales Syndrom mit hypoplastischer Anämie, assoziierten körperlichen Fehlbildungen und leicht erhöhtem Malignitätsrisiko. Die Prävalenz wird in Europa auf 5–7 / 1 Mio. Lebendgeburten geschätzt, ohne ethnische Häufung und mit gleicher Geschlechterverteilung. Kleinwuchs und körperliche Fehlbildungen (meistens im Gesicht, urogenital, kardial oder skelettal) treten bei mindestens der Hälfte der DBA-Patienten auf. Die Anämie manifestiert sich in der Regel nicht bei Geburt, sondern in den Monaten danach. Die meisten Patienten (95%) werden aber symptomatisch vor dem Erreichen des zweiten Lebensjahres. Die Erythroblasten fehlen ganz oder sind deutlich reduziert in sonst normozellulärem Knochenmark. Manche Mutations-träger können einen stillen Phänotyp zeigen, d. h. ohne Auftreten von Symptomen oder nur mit Vorgeschichte einer transienten Anämie in der Kindheit. Die Labormarker, die bei meisten DBA-Patienten die Diagnose unterstützen und bei unauffälligen Familienangehörigen auf den Trägerstatus hinweisen können, sind: Makrozytose, erhöhte Aktivität der erythrozytären Adenosinaminase (e-ADA) und erhöhtes Hämoglobin F. Das Risiko für die Entwicklung von soliden Neoplasien oder MDS/AML ist niedriger als bei anderen Erkrankungen mit kongenitalem Knochenmarkversagen, z. B. bei der Fanconi-Anämie oder Dyskeratosis congenita.

Die genetische Ursache der DBA basiert auf Veränderungen der Proteine der großen und der kleinen Untereinheiten der Ribosomen (RPS = *ribosomal protein small*, RPL = *ribosomal protein large*). Bislang sind mindestens 12 Gene bei ca. 55% der DBA-Patienten heterozygot mutiert: *RPS7*, *RPS10*, *RPS17*, *RPS19*, *RPS24*, *RPS26*, *RPL5*, *RPL9*, *RPL11*, *RPL19*, *RPL26* und *RPL35a*. Bei Patienten im GPOH-Register wurden bislang keine Mutationen in *RPL9*, *RPL19* und *RPL26* gefunden. Zusätzlich können bei ca. 10–15% der Patienten heterozygote Mikrodeletionen auftreten, welche die Gene *RPL5*, *RPL11*, *RPL15*, *RPL35a*, *RPL26*, *RPS26*, *RPS17* und *RPS19* umfassen. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt, mit einer variablen Expressivität. Bei Patienten im deutschen GPOH-DBA-Register treten die Mutation in ca. 55% der untersuchten Familien *de novo* auf, während bei ca. 45% der Fälle die Gendefekte von den Eltern vererbt werden. Interessanterweise haben mehr als ein Drittel der betroffenen Eltern einen stillen Mutationsträgerstatus und zeigen viel weniger körperliche Fehlbildungen, was grundsätz-

lich auf die Möglichkeit einer genetischen Antizipation hinweist. Bisherige Genotyp/Phänotyp-Korrelationsstudien zeigen lediglich, dass kraniofaziale Anomalien (wie die Mund-Kiefer-Gaumenspalte) fast ausschließlich bei Patienten mit mutierten *RPL5*- und *RPL11*-Genen auftreten.

Die Therapie der DBA ruht auf zwei Grundpfeilern:

- Kortikosteroide und
- regelmäßige Transfusionen kombiniert mit Eisentherapie.

Während bis zu 80% der Patienten initial auf Steroide ansprechen, bleiben auf lange Dauer nur max. 25–30% der Patienten steroid-sensibel. Ungefähr 25–30% der DBA-Patienten der GPOH-Studie sind Langzeit-transfusionsabhängig. Manche Patienten können im Verlauf eine spontane Remission zeigen (keine Therapien > 1 Jahr, im GPOH-Register sind es ca. 20% der Patienten).

Die dritte, kurative Therapiemöglichkeit ist (insbesondere bei panzytopenen Patienten) die Stammzelltransplantation, wobei jüngeres Alter und Geschwisterspende prognostisch günstige Faktoren sind. Fallbeispiele, welche die Wirksamkeit anderer Medikamente aufzeigen, sind eher anekdotisch und konnten in Studien nicht reproduziert werden. Die Aminosäure Leucin wird demnächst in einer interventionellen Phase-1/2-Studie in den USA bei transfusionsabhängigen Patienten erprobt.

9 Membranopathien – Übersicht

Prof. Dr. med. Arnulf Pekrun

Prof.-Hess-Kinderklinik, Klinikum Bremen-Mitte

10 Hereditäre Sphärozytose

Prof. Dr. med. Stefan Eber¹, Priv.-Doz. Dr. med. Gerhard Stöhr²

¹Schwerpunktpraxis Pädiatrische Hämatologie / Onkologie und Kinderklinik der Technischen Universität München; ²Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Marienhospital Bottrop

Die dominant vererbte hereditäre Sphärozytose ist bei der kaukasischen Rasse die häufigste genetisch bedingte hämolytische Anämie (1:5000). Die Diagnose wird neuerdings durch einen pathologischen *Acidified-glycerolysis*-Test sowie eine verminderte Bande-3-Bindung im Eosin-Maleimid-Test (EMA) gesichert. Anhand der unterschiedlichen Hämoglobin- und Bilirubinkonzentration sowie der Retikulozytenzahl unterscheidet man vier Schweregrade von leichter bis zu sehr schwerer Anämie. Erythrozytentransfusionen sind in den ersten beiden Lebensjahren bei Patienten mit schwerer Sphärozytose, im späteren Verlauf bei aplastischen Krisen (Parvovirus B 19) oder selten bei schweren hämolytischen Krisen erforderlich. Bei Kontakt zu Ringelröteln empfehlen die Autoren die sofortige Gabe von 2–5 ml s. c. Parvovirus-AK-haltigem Immunglobulin. Eine Transfusion sollte in der Regel erst bei einem Hämoglobinabfall unter 50–60 g/l und/oder entsprechender klinischer Symptomatik erfolgen.

Bei bekanntem chronischen Verlauf und akut verstärkter Hämolyse (Hb < 50 g/l) kann zur Vermeidung einer Bluttransfusion eine passagere Milzblockade mit hochdosiertem Predniso(lo)n versucht werden (am einfachsten mit Rectodelt 100 mg supp., wiederholte Gabe nach 1–2 Tagen möglich).

Die Milzentfernung führt nahezu ausnahmslos zu einer vollständigen Normalisierung der Hämoglobinkonzentration und Retikulozytenzahl; lediglich bei Patienten mit sehr schwerer Sphärozytose kann eine leicht gesteigerte Hämolyse fortbestehen. Die Milzentfernung sollte möglichst nicht vor dem 6. Lebensjahr erfolgen (auf keinen Fall vor dem 3. Lebensjahr). Da 0,1–0,4% der Patienten an einer schweren Postsplenektomie-Infektion (v. a. Pneumokokken-Sepsis und –Meningitis) versterben, sollte dabei die nahezu vollständige Milzresektion (NTS) der vollständigen Entfernung vorgezogen werden. Die NTS führt zu einer langfristigen Normalisierung der Hämoglobinkonzentration und deutlichen Verminderung der gesteigerten Hämolyse. Die Autoren führen zurzeit eine retrospektive Studie zum Ergebnis der nahezu vollständigen Splenektomie mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu 16 Jahren durch.

11 Autoimmunhämolytische Anämien – Pathophysiologie und Therapie

Dr. med. Beate Mayer, Prof. Dr. med. Abdulgabor Salama

Institut für Transfusionsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) sind mit einer geschätzten Inzidenz von ca. 1–3:100 000 selten. Sie können prinzipiell in allen Altersstufen auftreten. Kinder sind jedoch seltener als Erwachsene betroffen. Anhand klinischer und serologischer Kriterien werden AIHA vom Wärmetyp, vom Kältetyp (Kälteagglutinerkrankung), vom Donath-Landsteiner-Typ (paroxysmale Kältehämoglobinurie) und medikamentös induzierte Formen unterschieden.

Bei der AIHA kommt es zur Bildung von erythrozytären Autoantikörpern, die gegen eigene Erythrozyten gerichtet sind und zu deren vorzeitigem Abbau führen. Der genaue Pathomechanismus der Autoantikörperbildung ist bisher nicht bekannt. Diskutiert werden u.a. strukturelle Alterationen der Erythrozytenmembran (Haptene, Viren, mikrobielle Strukturen) sowie somatische Mutationen. Erythrozytäre Autoantikörper gehören vorwiegend zur IgG-, seltener zur IgM- und/oder IgA-Klasse. Sie können sowohl extravasale als auch intravasale Immnhämolysen verursachen. Im ersteren Fall werden die Erythrozyten über die Fc-Rezeptoren für IgG-Moleküle (IgG3, IgG1, selten IgG2) und/oder über den C3b-Komplementrezeptor (CR1/CD35) von Makrophagen phagozytiert. Bei einer Aktivierung der terminalen Komplementkomponente kommt es auch zur intravasalen Immnhämolyse.

Bei der AIHA vom Wärmetyp reagieren die Autoantikörper bei Körpertemperatur (37°C). Die Ursache der Autoimmunisierung ist bei etwa der Hälfte der Patienten unklar (idiopathische AIHA). Bei den übrigen Patienten ist die AIHA mit einer Grunderkrankung assoziiert (sekundäre AIHA), wobei bei Kin-

dern v. a. Infektionen und systemische Autoimmunerkrankungen, seltener Lebendimpfungen, lymphoproliferative Erkrankungen sowie Stammzell- und Organtransplantationen eine Rolle spielen. Die Therapie der Wahl stellen Kortikoide dar. Bei langfristiger Therapieindikation oder Kontraindikationen besteht die Therapie vorwiegend aus Azathioprin oder Cyclophosphamid. Bei therapierefraktären Patienten kommt die Gabe von Rituximab in Frage. Die am schnellsten wirksame Therapie bei lebensbedrohlicher Anämie stellt die Bluttransfusion dar. Die Behandlung der sekundären Formen richtet sich nach der Grunderkrankung.

Kälteagglutinine sind seltener Ursache einer AIHA. Diese Antikörper sind bei Temperaturen unter 37°C (Optimum 0–4°C) reaktiv. Im Kindesalter tritt die AIHA vom Kältetyp überwiegend als akut-reversible Form, v. a. bei Infektionen (atypische Pneumonien, Mononukleose) auf. Kälteschutz ist die am schnellsten wirksame Maßnahme zur Vermeidung von Hämolyse. Sofern erforderlich, sollten Bluttransfusionen über ein entsprechendes Wärmergerät durchgeführt werden. Ein Teil der Pat. mit chronischer AIHA vom Kältetyp spricht auf eine Therapie mit Rituximab an, wobei die Wirkung häufig nur von kurzer Dauer ist.

Die paroxysmale Kältehäoglobinurie kommt fast ausschließlich bei Kindern unter 10 Jahren im Rahmen von Infektionen vor. Die Hämolyse bildet sich in der Regel innerhalb weniger Tage spontan zurück. Schutz vor Kälteeinwirkung ist die wichtigste supportive Maßnahme. Medikamentenabhängige Antikörper verursachen häufig schwere und akute intravasale Immuhämolyse. Wichtigste Maßnahme ist das sofortige Absetzen aller verdächtigen Medikamente.

12 Polycythaemia vera

Prof. Dr. med. Heike Pahl

Sektion Molekulare Hämatologie, 1. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg

Das Verständnis der molekularen Ursachen der Polycythaemia vera ist in den vergangenen Jahren durch die Entdeckung diverser genetischer Veränderungen deutlich gestiegen. Mit der zunehmenden Erkenntnis steigt auch die Einsicht, dass die PV nicht durch den Erwerb einer einzigen Mutation entsteht, sondern dass mehrere Aberrationen an der Ausprägung des klinischen Bildes einer PV beteiligt sind. Gerade diese Vielzahl an neuen molekularen Markern und deren Bedeutung in der Diagnostik und zur Verlaufskontrolle führt jedoch häufig zu Unsicherheiten in der täglichen Routine.

Anhand von Kasuistiken werden in diesem Vortrag alltägliche Probleme in der Differenzialdiagnostik von Patienten mit Verdacht auf PV vorgestellt und besprochen. Der Stellenwert neuer molekularer Marker (TET2, EZH-2, ASXL-1, LNK, CBL und IDH1/2) für die Diagnostik und für Therapieentscheidungen wird behandelt. Zudem werden kurz die neuesten experimentellen Daten zu denen in jüngster Zeit beschriebenen molekularen Veränderungen dargestellt und ihre mögliche Bedeutung für den klinischen Alltag diskutiert. Anhand eines vorgestellten

Algorithmus soll den Teilnehmern die Entscheidung, welche molekularen und klinischen Untersuchungen bei Verdacht auf PV notwendig sind, erleichtert werden.

13 Die Sauerstoff-abhängige Regulation der Erythropoese

Prof. Dr. med. Christof Dame

Klinik für Neonatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Die molekularen Mechanismen der Sauerstoff-abhängigen Regulation der Erythropoese wurden seit der Entdeckung des Hypoxie-abhängigen Faktors 1 (HIF1) genauer charakterisiert. Für das Verständnis, wie ein physikalischer Parameter, hier der Sauerstoffpartialdruck, in einen biologischen Regulator übersetzt wird, war die Identifizierung der Prolyl-/Asparagyl-Hydroxylierung als Schlüssel der posttranslationalen Modifikation der sauerstoffabhängigen HIF- α -Degradation essenziell. Mittlerweile sind vier Prolyl-Hydroxylasen (PHD1 bis 3 und P4H-TM) sowie eine Asparagyl-Hydroxylase (FIH1; *factor-inhibiting-HIF*) bekannt, deren enzymatische Aktivität vom zellulären Sauerstoffpartialdruck abhängt. Bei Normoxie wird das HIF- α -Protein nach der Hydroxylierung poly-ubiquitiniert und durch das Proteosom abgebaut. Unter Hypoxie wird jedoch die Aktivität der Hydroxylasen vermindert, wodurch die rasche Degradation der Prolyl-hydroxylierten HIF- α -Untereinheiten durch das von-Hippel-Lindau-Protein (VHL) gehemmt wird und HIF- α akkumulieren kann. Dies ermöglicht die Bindung von HIF- α an HIF- β , sodass der dimersierte HIF-Komplex mit cis-Elementen der DNA interagiert und die Transkription aktiviert wird. Während HIF-1 β (ARNT; *arylhydrocarbon receptor nuclear translocator*) konstitutiv im Zellkern lokalisiert ist, wird die HIF- α -Untereinheit bei Hypoxie in den Kern transportiert. Einige hundert Sauerstoff-abhängige Gene werden durch die unterschiedliche Rekrutierung von HIF1 α oder HIF2 α zellspezifisch reguliert, wozu auch das Erythropoietin (Epo)-Gen zählt. Bei der zellspezifischen Aktivierung des *Epo*-Gens spielen auch andere Transkriptionsfaktoren (z. B. GATA4, Wt1) eine Rolle, die nicht primär Sauerstoff-abhängig sind, aber mit dem HIF-Komplex interagieren können.

Die Kenntnis dieser molekularen Regulationsprozesse ist für das Verständnis und neue Therapiekonzepte bei einer gestörten Erythropoese essenziell. Bei der renalen Anämie kann durch Substanzen, die die enzymatische Aktivität der Prolylhydroxylasen hemmen, die Epo-Expression in der Leber experimentell spezifisch reaktiviert bzw. induziert werden. In sehr seltenen Fällen ist eine Erythrozytose durch Mutationen in den Genen bedingt, die PHD2, HIF2 α oder VHL kodieren. Diese Formen der Erythrozytose sind von der Polycythaemia vera, die durch Mutationen im Epo-Rezeptor (*EpoR*)-Gen oder in Signalwegen des EpoR (z. B. im *JAK2*-Gen) bedingt sind, zu unterscheiden, da sie mit komplexen Krankheitsbildern assoziiert sind.

14 Kongenitale Erythrozytosen und Polycythaemia vera im Kindes- und Jugendalter

Prof. Dr. med. Holger Cario

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Ulm

Erythrozytosen bilden bei Patienten ohne kardiale oder pulmonale Grunderkrankungen eine sehr seltene, heterogene Gruppe von Erkrankungen, die ätiologisch in vielen Fällen ungeklärt sind. Es gibt hierzu nur wenige systematisch erhobene Daten, ebenso wie zur Polycythaemia vera bei pädiatrischen Patienten. Pathogenetisch hat sich die Einteilung in primäre, durch intrinsische Defekte der erythroiden Vorläuferzellen bedingte Erythrozytosen und sekundäre, in der Regel über eine Erythropoetin(Epo)-Erhöhung vermittelte Erythrozytosen durchgesetzt. Die einzigen zurzeit bekannten Ursachen für eine kongenitale primäre Erythrozytose sind Mutationen im *EPOR*-Gen, das den Epo-Rezeptor kodiert. Diese Mutationen führen zur Verkürzung des Rezeptors, die einen negativen Feedback-Mechanismus stört, so dass eine dauerhaft verstärkte Rezeptoraktivität resultiert. Im Rahmen der deutschen Registerstudie PVERYKA-03 konnten wir bei fünf Patienten eine solche Veränderung diagnostizieren

Bekannte Veränderungen, die zu einer kongenitalen sekundären Erythrozytose führen, sind Mutationen im *HBB*- und *HBA*-Gen, die zu einer erhöhten Sauerstoffaffinität des Hämoglobins führen sowie der pathophysiologisch verwandte 2,3-DPG-Mangel. Eine andere Gruppe von Veränderungen betrifft Faktoren, die in die Sauerstoff-abhängige Epo-Synthese involviert sind. Dazu gehören Mutationen im *VHL*-, *EPAS1(HIF2a)*- und *EGLN1(PHD2)*-Gen. Wir identifizierten sechs Patienten mit einer homozygoten sowie drei Patienten mit einer heterozygoten Mutation *VHL* Arg200Trp. Zwei heterozygote Patienten zeigten eine nahezu ausschließliche mRNA-Expression des mutierten *VHL*-Allels. Bei einer Patientin wurde eine heterozygote Mutation *VHL* Gly104Val identifiziert.

In einer internationalen Kooperation gelang es, Daten von neun pädiatrischen Patienten mit Polycythaemia vera (PV) zu erheben. Dabei ergaben sich einige für die PV bei pädiatrischen Patienten charakteristische Besonderheiten, u. a. die häufige Entwicklung eines Budd-Chiari-Syndroms. Molekulargenetische Analysen erbrachten bei sechs Patienten eine somatische Mutation *JAK2* Val617Phe. Bei zwei Patienten wurden Mutationen im Exon 12 des *JAK2*-Gens entdeckt.

Eine frühzeitige Diagnosestellung und Ursachenklärung sind bei einer Erythrozytose notwendig, um einen möglichst komplikationslosen Langzeitverlauf zu gewährleisten. Die PV spielt aufgrund der Seltenheit in der pädiatrischen Hämatologie eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung dar.

15 Eisenmangelanämie

Dr. med. Stephan Lobitz, MSc

Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie/KMT, Charité – Universitätsmedizin Berlin

HÄMATOLOGIE HEUTE 2013 beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit den seltenen Anämien. Es ist allgemein bekannt, dass Eisenmangel keine seltene, sondern in den meisten Regionen der Welt die häufigste Ursache für Anämie ist. Der Eisenmangel ist daher immer eine wichtige Differenzialdiagnose im diagnostischen Prozess einer Anämie. Er ist so häufig, dass er oft zusätzlich zu einer anderen Ursache einer Anämie besteht und dadurch die klinische Symptomatik verschärft und/oder Laborwerte (z. B. Erythrozytenindizes) verfälscht. Der Kliniker kann dadurch in eine falsche Richtung geleitet werden.

Die Diagnose eines koexistenten Eisenmangels bei anderer Grunderkrankung ist nicht immer trivial und wird dadurch manchmal verspätet oder gar nicht gestellt. Bei einer Sichelzellerkrankung ist das Ferritin beispielsweise nicht als Marker des Eisenhaushalts verwendbar, da es als Akute-Phase-Protein bei nahezu allen Patienten erhöht ist und daher einen Eisenmangel maskieren kann. Auch die Behandlung eines Eisenmangels ist bei vielen Patienten in der Praxis nicht unproblematisch. In diesem Vortrag wird es daher vor allem darum gehen, Aspekte des Eisenmangels in Erinnerung zu rufen, die man im Alltag vielleicht nicht immer sofort parat hat.

16 Behandlung der Eisenüberladung bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämien und anderen „iron loading anaemias“

Dr. med. Andrea Jarisch

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main

Die Behandlung der Eisenüberladung bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämien (NTDT) stellt eine besondere klinische Herausforderung dar. In Gegensatz zu Patienten mit einer Thalassämie major (TM), deren Eisenüberladung durch regelmäßige Bluttransfusionen entsteht, entwickelt sich die Eisenüberladung bei NTDT-Patienten langsam und wird meist erst im zweiten Lebensjahrzehnt klinisch relevant. Dennoch sollte das Monitoring der Eisenüberladung dieser Patienten auch im Kindesalter regelmäßig erfolgen.

Die Genese der Eisenüberladung bei NTDT lässt sich aus Modellen zur Pathophysiologie der Thalassämie intermedia ableiten. Eine Kombination aus ineffektiver Erythropoese und chronischer Anämie führt zu einer Suppression von Hepsidin, gefolgt von einer erhöhten Eisenresorption im Darm und einer erhöhten Freisetzung von Eisen aus dem retikuloendothelialen System (RES). Die Folge sind eine Eisendepletion in den Makrophagen, relativ niedrige Serumferritinkonzentrationen und eine bevorzugte Eisenspeicherung in der Leber. Im Gegensatz zu den Patienten mit TM, deren transfusionsbedingte Ei-

senüberladung zunächst im RES und Parenchym beginnt, lagern NTDT-Patienten das Eisen primär in den Hepatozyten ab. Die Folgen sind Leberfibrose und -zirrhose, gegebenenfalls auch die Entstehung von hepatozellulären Karzinomen. Aber auch Endokrinopathien, Thrombosen, pulmonale Hypertension und Knochenschäden können auftreten.

Aufgrund der häufig niedrigen Serumferritinspiegel bei NTDT-Patienten muss die Eisenüberladung der Leber (LIC) mit Hilfe von nicht-invasiven Methoden wie Magnetresonanztomographie (MRT R2 (1/T2)) oder SQUID-Biomagnetometer bestimmt werden.

Bei entsprechender Eisenüberladung muss auch bei NTDT-Patienten eine Eiseneleminationstherapie begonnen werden. Detaillierte Empfehlungen in Leitlinien wurden bisher aufgrund fehlender Daten nicht ausgesprochen. 2012 wurden die ersten Daten zur Effektivität und Sicherheit von Eiseneleminationstherapie mit Deferasirox bei NTDT-Patienten veröffentlicht (THALASSA-Studie). Diese Studie zeigte, dass eine Eiseneleminationstherapie bei NTDT-Patienten sicher und effektiv durchgeführt werden kann. Weitere Studien, insbesondere Langzeitbeobachtungen sind jedoch erforderlich.

17 Endokrine und kardiale Komplikationen bei sekundärer Eisenüberladung und ihre Behandlung

Regine Grosse

Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Die kardiale Eisenüberladung und die daraus resultierenden Probleme, wie Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod, sind noch immer die häufigste Todesursache bei Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung. Ein Versterben an den Folgen einer kardialen Siderose tritt meistens bereits im frühen Erwachsenenalter und noch vor dem 30. Lebensjahr ein (Borgna-Pignatti et al., 2004). Lebereisenkonzentration und Ferritin korrelieren nur wenig mit der kardialen Eisenüberladung, so dass auch gut chelierte Patienten an einer kardialen Siderose leiden können. In Studien konnte gezeigt werden, dass bereits ab dem 10. Lebensjahr eine kardiale Siderose vorliegen kann, so dass mittlerweile die Empfehlung gilt, ab dem 10. Lebensjahr in regelmäßigen Abständen die kardiale Eisenüberladung mittels MRT-Messung zu überwachen. Dadurch konnte in den vergangenen Jahren die Mortalität der Kardiosiderose deutlich gesenkt werden.

Obwohl mittels MRT sowohl die Herzgröße, als auch die Herzfunktion, untersucht werden können, sollten weiterhin in regelmäßigen Abständen eine Ultraschalluntersuchung des Herzens, sowie ein EKG und Langzeit-EKG durchgeführt werden, um Rhythmusstörungen oder Erregungsrückbildungsstörungen frühzeitig zu erfassen.

Begleiterkrankungen wie pulmonaler Hypertonus und thromboembolische Ereignisse sowie endokrinologische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hypoparathyreoidis-

mus und Wachstumshormonmangel, können zusätzlich die Herzfunktion beeinträchtigen. Akute Infektionen können bei einer kardialen Siderose zu einer plötzlichen Dekompensation einer bis dahin subklinischen Herzinsuffizienz führen.

Endokrinologische Funktionsstörungen gehören zu den häufigsten Komplikationen bei Patienten mit Transfusions siderose. Die Häufigkeit endokrinologischer Komplikationen wurde in einer großen italienischen Studie mit Thalassämie-Patienten abgeschätzt (De Sanctis, 2002): Hypothyreose 9%, Minderwuchs 34%, Diabetes mellitus 19%, verzögerte Pubertätsentwicklung 43%, Ausbleiben der Menarche 50%. Ein einmal eingetretener Hormonausfall ist meistens irreversibel, daher sollte der Erhalt der Hormonfunktionen ein vorrangiges Therapieziel sein. Durch engmaschige Kontrollen und frühzeitiges Eingreifen sind schwerwiegende Schäden vermeidbar.

18 Behandlung der sekundären Eisenüberladung nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Priv.-Doz. Dr. med. Ansgar Schulz¹, Prof. Dr. med. Holger Cario²

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Ulm, ²Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Ulm

Die Eisenüberladung des Organismus ist mit erheblichen toxischen Folgeschäden assoziiert, die insbesondere Herz, Leber und das Endokrinum betreffen. Die sekundäre Hämochromatose ist für Krankheiten, die ein chronisches Transfusionsregime benötigen, gut untersucht. Durch den Einsatz moderner oraler Chelatoren kann die Eisenüberladung effektiv vermindert werden. Allerdings zeigen viele Patienten mit Hämoglobinopathien und anderen transfusionsbedürftigen Erkrankungen wie insbesondere myelodysplastischen Syndromen und aplastischen Anämien, aber auch mit akuten Leukämien, eine erhebliche Eisenüberladung, wenn sie einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) zugeführt werden. Die sekundäre Hämochromatose kann für Patienten im Rahmen der HSZT kurzfristige wie langfristige Folgen haben:

- Toxische Schäden durch sekundäre Eisenüberladung sind bei multimorbiden Patienten im Rahmen der HSZT oft nicht ohne weiteres von Schäden durch andere Ursachen, z.B. GvHD, zu differenzieren.
- Einige Studien insbesondere bei erwachsenen Patienten zeigen, dass Surrogatmarker für eine Eisenüberladung, wie das Ferritin und die Zahl der Transfusionen mit akuten toxischen (venous occlusive disease) und infektiösen (Pilzpneumonien) assoziiert sind und mit einer erhöhten akuten „treatment related mortality“ einhergehen.
- Durch eine HSZT wird zwar die Grundkrankheit überwunden und es besteht kein Transfusionsbedarf mehr; jedoch verbleibt das Eisen, das vor und während der HSZT zugeführt wurde, im Körper und kann chronische Folgeschäden bewirken.

Dies führt zu einer signifikant höheren Langzeitmorbidity und Mortalität von Patienten, die mit einer sekundären Hämochromatose durch eine HSZT behandelt werden, was natürlich insbesondere für pädiatrische Patienten relevant ist. Daher ist es heutzutage unerlässlich, bei Risikopatienten die Eisenüberlagerung vor, während und nach einer HSZT möglichst objektiv zu untersuchen (z. B. Eisenbestimmung mittels MRT der Leber und des Herzens) und zu behandeln (Phlebotomie und/oder Chelatoren). Aktuelle Studien sowie eigene Erfahrungen zu diesem Thema werden dargestellt und diskutiert.

19 Fallbeispiele und typische Fallstricke

Prof. Dr. med. Holger Cario¹, Dr. med. Stephan Lobitz, MSc²

¹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Ulm, ²Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie/KMT, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Der letzte Programmpunkt des Symposiums HÄMATOLOGIE HEUTE 2013 soll die Möglichkeit geben, Fälle aus der eigenen Praxis im Plenum zu diskutieren. Es ist nichts zwangsweise notwendig, dass die eigenen Bemühungen im konkreten Fall zu einer Diagnose geführt haben. Vielmehr geht es darum zu diskutieren, welche diagnostischen Schritte bei der Diagnosefindung hilfreich waren oder noch sein könnten.

Alle Teilnehmer sind eingeladen, Fälle aus ihrem Alltag vorzubereiten und nach Absprache mit den Organisatoren vorzustellen.