

St. Marien-Krankenhaus Siegen gem. GmbH · Klinik für Hämatologie

Akademisches Lehrkrankenhaus

Hämatologie/Intern. Onkologie
Chefarzt: Prof. Dr. W. Gassmann

Kampenstraße 51, 57072 Siegen

Telefon 0271 231-1302
Telefax 0271 231-1309
Mobil 0170 9035227

Siegen, 14. März 2010

Gutachten zu den medizinischen Ursachen der oft erhöhten Retikulozytenzahl bei Frau Claudia Pechstein

1 Curriculum Vitae

Alter/Facharzt	60 Jahre	Arzt für Hämatologie und internistische Onkologie/Palliativmedizin
Staatsexamen	1977	
Klinischer Werdegang	1978-1980 1980-1997	Medizinische Universitätsklinik Giessen II. Medizinische Klinik der Christian-Albrechts-Universität Kiel
Habilitation	1989	
APL-Professur	seit 1993 seit 1997	Chefarzt der Klinik für Hämatologie und internistische Onkologie am St. Marienkrankenhaus, Siegen und ärztlicher Leiter des Labors
Fachgesellschaften	2004 - 2008 DGHO	Ärztlicher Direktor des Krankenhauses Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Weitere Tätigkeiten	Labor ASCO AIO Instand Netzwerke Soziales	Mitglied im Arbeitskreis Labormedizin der DGHO American Society of Clinical Oncology Arbeitsgemeinschaft für internistische Onkologie Mehrjährig Ringversuchsleiter für Knochenmarkdiagnostik Kompetenznetz akute und chronische Leukämien: Mehrjährig Leiter/Koordinator der morphologischen Leukämie-Diagnostik European Leukemia Net: Mehrjährig Leiter/Koordinator der Diagnostik-Plattform Engagement für die Tour der Hoffnung (Unterstützung für krebserkrankte Kinder)

2 Einleitung

Mir liegt Dr. Andreas Weimanns Untersuchungsbericht von der Charité Berlin vom 10. Februar 2010 vor. Mit einer bislang unbekanntem Mess- bzw. Auswertungsmethodik und mit einer weiteren für die Sphärozytose neu entdeckten, sonst für Eisenmangel-Diagnostikzwecke vorbeschriebenen Methode diagnostizierte er bei Frau Claudia Pechstein eine hereditäre Membranopathie im Sinne einer hereditären Sphärozytose. Die folgende Stellungnahme dient der Bewertung dieses Befundes und der Prüfung, ob er mit den bekannten Blutwerten der Athletin und den Ergebnissen früherer medizinischer Untersuchungen vereinbar ist.

Zur Vorgeschichte: Bis Mitte Dezember 2009 bin ich aufgrund der Berichterstattung in Presse und Funk davon ausgegangen, dass die Dopingvorwürfe gegen Frau Pechstein stimmen. Ein Kollege hat mich nach einer scherzhaften Bemerkung über die Pechstein-Retikulozyten aufgefordert, ihre Original-Blutwerte anzusehen. Per E-Mail habe ich die Athletin um die Werte gebeten und sie unverzüglich erhalten. Aus der ISU-PDF-Liste habe ich mir eine Excel-Tabelle erstellt. Ich hatte damit unmittelbar den Eindruck, dass hier kein Fall von Doping mit Erythropoetin oder ähnlich effektiven Substanzen (ESA) vorliegt.

Als Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Labor in der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie fühlte ich mich nun verpflichtet, der Pechstein'schen Retikulozyten-Problematik auf den Grund zu gehen. Einen Auftrag zu dieser Arbeit habe ich nicht erhalten. Eine Bezahlung meiner Bemühungen ist nicht erfolgt und wird auch für die Zukunft von mir abgelehnt. Die erarbeiteten Tabellen, Abbildungen und Stellungnahmen wurden Frau Pechstein zur Verfügung gestellt, ausdrücklich zur freien Verwendung. Zusätzlich stehen die Dateien jedermann zur beliebigen Nutzung zur Verfügung; Urheberrechte werden nicht geltend gemacht.

Zwei Fragen ergaben sich:

1. Wo könnten sich eventuell hinter den Blutwerten Indizien für Doping mit Erythropoetin oder ähnlich wirkende Substanzen verbergen.
2. Gibt es Hinweise für eine Erkrankung oder Anomalie, mit der die auf jeden Fall nicht-normalen Retikulozytenzahlen erklärt werden könnten.

Zu Frage 1: Im Weiteren habe ich alles nur erdenkliche versucht, Doping-Spuren in den Blutwerten von 2000 bis 2009 zu finden. Insbesondere habe ich mir natürlich die Werte vor, während und nach Top-Ereignissen wie Olympischen Spielen und Weltmeisterschaften angesehen. Ich habe mich auch gefragt, wie war der Hämoglobinverlauf nach hohen Retikulozytenwerten und wie hoch waren die Retikulozyten vor hohen Hämoglobinwerten. Zusätzlich habe ich nach Blutwertverläufen gesucht, die auf die Entnahme von Eigenblut-Konserven hindeuten könnten sowie auch nach auffällig tiefen Retikulozytenwerten etc. Dies ist schriftlich niedergelegt in folgenden Stellungnahmen:

1. Pechstein – CAS-Urteil Fakten
2. Pechstein – CAS-Urteil Problematisches Verhalten des Gerichts
3. Pechstein – Die Arbeit der Doping-Kontrolleure

Alle drei Papiere können auf der Internet-Site des Marienkrankenhauses Siegen eingesehen werden: www.marienkrankenhaus.com. Als Resümee aller dieser Versuche, Doping-Spuren

zu finden, musste/durfte ich feststellen, dass die hohen Retikulozytenwerte von Hamar 2009 mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit **nicht** die Folge eines Epo-ESA-Dopings sein können und dass sich auch in den Jahren vorher keine Belege für Blutdoping welcher Art auch immer finden.

Zu Frage 2: Zur Frage nach Hinweisen auf eine Anomalie zur Erklärung der erhöhten Retikulozytenwerte habe ich mir die ISU-Originaldaten diesbezüglich noch einmal genauer angesehen und mich an Herrn Dr. Lutz, den Verbandsarzt des Deutschen Eisschnelllauf-Verbandes, gewandt. Von dort habe ich die zur Problematik bereits erstellten medizinischen Gutachten und Zusatz-Informationen erhalten. Er stellte auch den Kontakt zu Dr. Weimann von der Charité in Berlin her, der in Zusammenarbeit mit anderen Labormedizinern gerade eine neue Methodik zur Untersuchung von Patienten mit hohen MCHC-Werten, sogenannten Mikro-Erythrozyten (mit normalem Hämoglobingehalt) und wechselnd hohen Retikulozytenzahlen entwickelt hatte, also zur Untersuchung von Menschen, die einzelne Laborphänomene der hereditären Sphärozytose haben, ohne überhaupt irgendwelche Symptome der Erkrankung zu haben. Zu den Begriffen siehe Anhang „Medizinische Begriffe“.

Diese neuen Auswertungs-Algorithmen waren auch mir als ärztlichem Leiter des Labors des St. Marienkrankenhauses Siegen und Mitglied des Arbeitskreises Labormedizin der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie zuvor nicht bekannt gewesen. Dr. Lutz hat mich auf sie aufmerksam gemacht. Sie sind Anlass dieser Stellungnahme und werden im Kontext der ISU-Dopingkontroll-Daten und im Kontext der mir bekannten vorherigen Gutachten bewertet.

3 Ausgangslage: Bericht von Dr. Andreas Weimann, Labormedizin, Charité, Berlin, vom 10. Februar 2010 zu neuen Untersuchungsmethoden und neue Indizes zur Diagnosestellung einer hereditären Sphärozytose bei Frau Claudia Pechstein

Aus dem Untersuchungsbericht Dr. Weimanns ergibt sich zusammengefasst das Folgende:

Neue Messmethodik Seit langem ist das labormedizinische Problem der ganz diskreten „hämolytischen“ Konstellation bekannt mit hohen MCHC-Werten und anderen inkonstanten Hämolyse-Indikatoren. Es sind nicht viele Menschen, die solch eine Konstellation aufweisen, aber es gibt sie doch immer wieder. Mit der Verbesserung der Mess-Technik bei den Hämatologie-Automaten haben sich in letzter Zeit neue Wege eröffnet. Im Jahr 2009 wurden zwei neue Index-Werte für die Differentialdiagnose von Patienten mit asymptomatischer fraglicher hämolytischer Konstellation etabliert, nachdem einer der beiden schon vorher für die oft schwierige Diagnose des Eisenmangels insbesondere in der Abgrenzung zur Thalassämie aber auch bei Dialysepatienten publiziert worden ist (E. Urrechaga: Int. J. Lab Hematol 31: 528, Oktober 2009). Erstmals berichtet wurde über

beide Scores auf einer Fachtagung im Mai 2009 (siehe Gutachten Dr. Weimann).

Bei den neuen Indizes handelt es sich um den HS-Screening-Index und um den Retikulozytenzahl-IRF-Quotienten.

1. Der HS-Screening-Index ist ein Quotient aus besonders kleinen Erythrozyten (%MicroR) dividiert durch den Prozentsatz von Erythrozyten mit auffällig wenig Hämoglobin (%HYPO-He). Dieser Index wurde primär für die oft schwierige Diagnostik des Eisenmangels insbesondere bei Niereninsuffizienz und Thalassämie entwickelt. Zu dieser Thematik gab es in den letzten Jahren einzelne Publikationen. Das Prinzip besteht darin, dass bei Eisenmangel viele Erythrozyten einerseits zu wenig Hämoglobin haben, weil der entscheidende Werkstoff für die Produktion, das Eisen, fehlt. Andererseits sind diese Zellen dann auch klein, weil zu wenig vom entscheidenden „Inhaltsstoff“ des Erythrozyten, dem Hämoglobin vorhanden ist. Dementsprechend muss der Quotient aus beiden bei Eisenmangel nahe bei „1“ liegen: Die zu kleinen Zellen haben auch zu wenig Hämoglobin.

Die Entwicklung des HS-Scores und die Nutzung des Scores für die hereditäre Sphärozytose ist ein Nebenprodukt dieser Forschung. Man beobachtete Menschen mit vielen kleinen Erythrozyten aber „paradoxe Weise“ mit normaler Hämoglobinmenge pro Zelle. Dies ist die Konstellation der Kugelzellenanämie. So wurde aus dem Eisenmangel-Parameter bei niedrigen Werten ein HS-Index bei hohen Werten.

Der Index war bei Frau Pechstein erhöht wie bei hereditärer Membranopathie vom Typ Sphärozytose.

2. Der zweite neu entwickelte Quotient aus Retikulozytenzahl und IRF (immature reticulocyte fraction) zeigt ebenfalls das klare Bild einer abortiven Sphärozytose. Das zu Grunde liegende Phänomen an sich ist seit langer Zeit bekannt und wurde z.B. von Prof. Dr. D'Onofrio in 1996 beschrieben. Die RNA der Sphärozytose-Retikulozyten wird durch den Fluoreszenz-Farbstoff nicht adäquat dargestellt, weil der Farbstoff nicht gut in die Zelle hineinkommt. Da die Farbstoffmenge den Reifegrad des Retikulozyten „definiert“, fehlen bei der Sphärozytose die „unreifen“ Retis, weil der RNA-Gehalt der Retikulozyten methodisch bedingt unterschätzt wird. Dieses Phänomen war bislang nur graphisch darstellbar, nun wurde es in eine einfache mathematische Funktion gebracht.

Diese beiden Quotienten wurden nicht für Doping-Kontroll-Zwecke entwickelt, sondern für die hoch-spezialisierte universitäre Medizin und die Medizin der Spezialabteilungen, bei denen sich das Problem der fehlenden Abklärbarkeit ganz diskreter Hämolysen immer wieder stellte.

Vorgehen	Vom 01.12.2009 bis zum 16.12.2009 wurde an 5 Tagen 6 Blutproben mit jeweils 3-fachen Messungen von Frau Pechstein analysiert. Zusätzlich wurde die Familie untersucht.
Retikulozyten	Bei Messung im Dezember 2009 lag die Retikulozytenzahl bei allen Messungen im Normbereich und deutlich unter den Werten von Patienten mit manifester Kugelzellen-Anämie (HS = hereditäre Sphärozytose).
MCHC	Zum Begriff siehe Anlage. Der durchschnittliche MCHC lag bei 36,2 g/dl (Min 35,7 g/dl und Max = 36,5 g/dl). Alle Werte wurden auf einem Sysmex Gerät ermittelt. Der Referenzbereich dieses Gerätes in diesem Labor liegt bei 31,8-34,7 g/dl) Damit liegen die MCHC-Werte der Athletin oberhalb der 3 fachen Standard-Abweichung einer Referenzpopulation.
Haptoglobin	Auch im Dezember in Berlin lagen die Haptoglobinwerte wieder im unteren Grenzbereich zwischen 38 und 53 mg/dl.
HS-Screening-Index	Die Abkürzung HS steht für hereditäre Sphärozytose. Hereditäre Sphärozytosen haben einen erhöhten Anteil an mikrozytären Erythrozyten. Dieser Anteil von %MicroR hat eine normale Menge Hämoglobin und ist somit nicht hypochrom. Daher ist der Anteil von %HYPO-He nicht erhöht. Diese typische Kombination von vielen %MicroR und wenigen %HYPO-He kann mit einem Index deutlich gemacht werden. Insgesamt wurden die HS-Screening-Indizes an 6 Tagen in 7 Blutproben mit jeweils 3-fach Messungen bestimmt. %Micro-R: 1.1 - 1.4 % %Hypo-He: 0.2 - 0.3 % Die HS-Screening-Indizes lagen bei Werten von 6-7. Werte > 4 sind ein Hinweis auf eine HS (Quelle: Francois Mullier, SYSMEX Europa Symposium 2009, Istanbul, Vortrag).
Quotient Retis/IRF	Patienten mit Kugelzellen-Anämie fallen durch einen hohen Quotienten aus Retikulozyten und dem Prozentsatz unreifer Retis auf. Frau Pechsteins Blutkonstellation entspricht auch in diesem neu definierten Parameter einer Sphärozytose-Konstellation. Der Retikulozyten/IRF-Quotient ähnelt bei Claudia Pechstein am ehesten den Werten von Patienten mit einer milden HS (Quelle: Francois Mullier, SYSMEX Europa Symposium 2009, Istanbul, Vortrag).
Familie	Der Hämoglobinwert der Mutter wurde bei mehreren Messungen zwischen 14.7 und 15.8 g/dl gemessen, der des Vaters zwischen 15.4 und 15.7 g/dl. Claudia Pechstein liegt somit mit ihrem eigenen Hämoglobinwert über die gesamte 10-jährige Beobachtungszeit im „familiären“ genetisch determinierten Bereich.

Vater	<p>Der Vater hat wie Claudia Pechstein ebenfalls einen erhöhten MCHC-Wert (siehe Abbildung) und einen erhöhten Anteil hyperchromer Zellen (9.5%) – die primäre Verdachtskonstellation einer sphärozytischen Konstellation. Bei ihm sind Haptoglobin und die anderen Hämolyseparameter normal.</p> <p>Bei der Mutter ist der Anteil hyperchromer Zellen auch erhöht, aber geringer und der MCHC-Wert ist nur grenzwertig. Zwei untersuchte Geschwister waren bezüglich der hämolytischen Parameter unauffällig (siehe obige Abbildung).</p>
Resümee-Familie	<p>Die komplette Familie wurde untersucht. Bei Claudia Pechstein haben sich bekannten Befunde einer hämolytischen Konstellation bestätigt. Der Vater hat die gleiche Konstellation in milderer Ausprägung.</p>

Eigene Bewertung der Weimann-Daten

Bewertung	<p>Die nach meiner Kenntnis erstmals durch Dr. Weimann in der klinischen Praxis angewandte, zusätzliche Spezialdiagnostik mit den neuen im Jahr 2009 etablierten Indizes und der Familienuntersuchung hat die vermutete, aber im CAS-Verfahren noch nicht bewiesene Diagnose einer abortiven Membranopathie der Erythrozyten im Sinne einer Sphärozytose gesichert. Bei Gesamtbetrachtung aller oben diskutierter Befunde und nach den Leitlinien der Task Force of the British Committee for Standards in Haematology besteht nun kein Zweifel mehr daran, dass die Blutbildkonstellation bei der WM in Hamar auf die hämolytische Konstellation einer Sphärozytose zurückgeht.</p> <p>Es ist zusätzlich davon auszugehen, dass die neuen Indizes die Zahl der erkannten Träger/Patienten mit Sphärozytose-Konstellation deutlich erhöhen wird, weil sicherlich auch ein Teil der Träger rezessiver Sphärozytose-Mutationen (je nach Schätzung bis zu 1% in der Allgemeinbevölkerung siehe unten) aber ebenfalls sicher nicht alle bei diesen neuen Techniken auffällig sein werden.</p>
Resümee-Proteintyp	<p>Bei Voruntersuchungen mit dem Säure-Hämolyse-Test und zur Suche einer speziellen Protein-Anomalität war keiner der bekannten Defekte identifiziert worden. Nach Perrotta (Lancet 372: 1411-1426, 2008) werden folgende proteinchemische Sphärozytose-Typen wörtlich unterschieden; bei Frau Pechstein liegt Typ Nr. 6 vor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Isolated deficiency of spectrin 2. Combined deficiency of spectrin and ancyrin 3. Deficiency of band-3-protein 4. Deficiency of protein 4.2 5. Deficiency of Rh complex 6. <u>Yet to be defined protein abnormalities</u>

4 Eigene Analyse: Gegenüberstellung/Abgleich der Befunde Dr. Weimanns mit den Blutbilddaten der Dopingkontrollen

Kugelzellenanämie - Was ist eine hereditäre Sphärozytose und welche Labor-Auffälligkeiten finden sich?

„HS“

Hereditäre Sphärozytose = Kugelzellenanämie. Die Bezeichnung der Krankheit klingt eindeutig: Es handelt sich um die Anämie (=Blutarmut), bei der ein Teil der roten Blutkörperchen kugelförmig aussieht. Die Bezeichnung ist missverständlich, denn die meisten kranken Erythrozyten haben über lange Zeit hinweg die optimale Scheibenform und nur ein kleiner Teil zirkuliert in Kugelform.

In Wirklichkeit gibt es sehr viele verschiedene Krankheiten, bei denen die Erythrozyten Kugelform annehmen. Die Kugelform ist nicht das zu Grunde liegende Krankheitsprinzip sondern Ausdruck verschiedenster Schädigungstypen des Erythrozyten; er ist danach nicht mehr dazu in der Lage, die für die Sauerstoff-Versorgung des Gewebes bessere Scheibenform zu halten und wird passiv zur Kugel. Der Vererbungsmodus ist unterschiedlich: teils rezessiv, teils dominant. Dominante Vererbung bedeutet, man ist auch krank, wenn von einem Elternteil das gesunde Gen und vom anderen das kranke Gen geerbt hat. Rezessiv heißt, dass die Erkrankung von Vater und Mutter vererbt sein muss. Der Ausprägungsgrad der verschiedenen Formen von Kugelzellenanämie kann extrem unterschiedlich sein.

Stille Träger

Was sind stille Träger?

Stille Träger sind Menschen, die eine rezessive Form (siehe oben) der Erkrankung in ihrem Erbgut tragen. Diese Defekte werden nur dann voll wirksam, wenn sie von Vater und Mutter ererbt werden. Der Betroffene trägt also nur die Anlage in sich, er ist in der Regel nicht oder nur minimal betroffen. Ein Mensch von 20.000 hat eine rezessiv vererbte Kugelzellenanämie. Daraus errechnet sich, dass 1.4% der Bevölkerung stille in der Regel asymptotische Träger einer rezessiven Form einer Kugelzellenanämie sein müssen (Lehrbuch: Handin, Lux, Stossel: Blood - Principles and Practice of Hematology, Kapitel 54, Seiten 1701-1818).

Befunde

Stille Träger der Sphärozytose-Anomalie haben meist verminderte Haptoglobinspiegel, erhöhte Retikulozytenzahlen bei 2.1 +/- 0.8%, verminderte osmotische Resistenz. „Carriers can be detected reliably only considering the results of a battery of tests.“ (Lehrbuch: Handin, Lux, Stossel: Blood - Principles and Practice of Hematology, Kapitel 54, Seite 1756).

Laborwerte

Pathologisch können bei Sphärozytose - dominant oder rezessiv vererbt oder Träger-Status - die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Labor-Parameter sein; Frau Pechsteins Befunde sind

mit Ja/nein gekennzeichnet. Die grau unterlegten Parameter sind als weitgehend obligat zu betrachten.

Labor-Veränderungen der hereditären Sphärozytose			
Bei Frau Pechstein vorhanden: Ja/nein?			
Parameter bei schwerer und mittelschwerer Sphärozytose			
Hämoglobin, Ery-Zahl, Hkt zu niedrig			Nein
Bilirubin zu hoch			Nein
LDH zu hoch			Nein
Oft pathologisch unabhängig vom Schweregrad			
Retikulozytenzahl wechselnd hoch, je höher desto kränker. Werte um 4 % gelten in diesem Zusammenhang als sehr niedrig		Ja	
MCHC hoch		Ja	
Viele hyperchrome/hyperdense Zellen		Ja	
Haptoglobin erniedrigt		Ja	
Wenige unreife Retikulozyten		Ja	
Viele kleine Erys = %Micro		Ja	
Wenige Erys mit wenig Hb = %Hypo		Ja	
Kugelzellen im Blut		Ja	
RDW hoch			Nein
Prinzipielle Untersuchungen			
Inkubierter osmotischer Resistenztest			Nein
Säure-Hämolyse-Test			Nein
EMA-Test			Nein
SDS-PAGE zum Nachweis einer Protein-Anomalie			Nein
Neue Untersuchungen/Methodiken			
HS-Screening-Index: Micro Erys/Hypo-chrome Erys		Ja	
Quotient Retikulozytenzahl/Fraktion „unreifer“ Retikulozyten		Ja	

Die Blutbild-Daten der ISU-Doping-Kontrollen

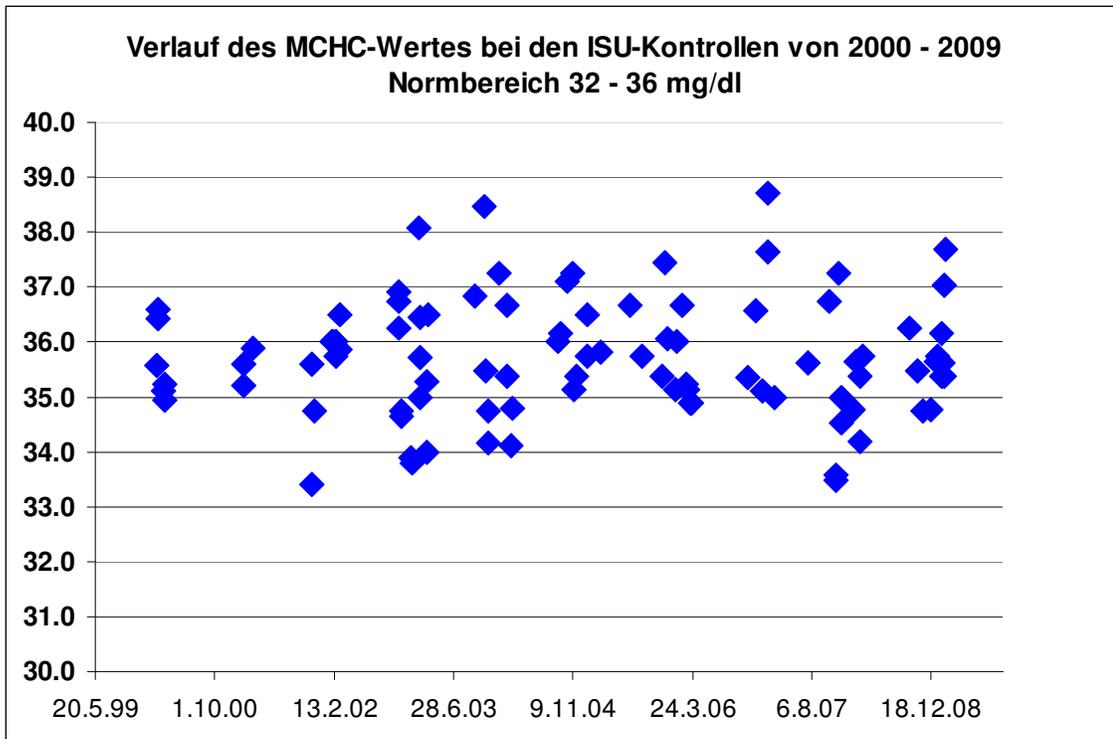
Mir liegt die Tabelle der ISU ohne Datum mit letztem Eintrag vom 18.02.2009 mit den bei Frau Pechstein gemessenen Blutdaten vor. Anhand dieser Daten habe ich die Stichhaltigkeit der Diagnose der abortiven Membranopathie in Form einer Sphärozytose (Kugelzellenanämie) überprüft:

MCHC-Werte

Der MCHC-Wert gibt die mittlere celluläre Hämoglobin-concentration in Hämoglobin pro 100 ml Erythrozyten (nicht pro 100 ml Blut) an. Er ist Ausdruck eines Fehlers bei der Messung oder alternativ Ausdruck eines Fehlers der Erythrozyten selbst und kann somit Ausdruck einer Blut-Anomalie sein. Bei so vielen Werten über 36 g/dl sind Fehlbestimmungen jedoch ausgeschlossen.

Es handelt sich somit um eine „**hyperchrome** Blutbildung“. Im Lehrbuch *Lothar Thomas* „Labor und Diagnose“, 7. Auflage, 2008, heißt es auf Seite 677 (von 2016 Seiten): „Auf Grund des MCV (mittleres corpuskuläres Volumen = Volumen des Erythrozyten) wird eine Anämie in normo-, mikro und makrozytär klassifiziert und an Hand des MCHC in normo- und hypochrom. **Hyperchrome Anämien gibt es nicht.**“ Die Formulierung ist etwas überspitzt – was will der Autor damit sagen: Er will damit andeuten, dass es hohe MCHC-Werte mehr oder weniger nur als Artefakt gibt bei Fehlbestimmung durch das Labor oder durch „Fehlverhalten“ der Erythrozyten. Er schreibt wörtlich auf Seite 680: „Erhöhte MCHC: Wird gefunden bei hochtitrigen Kälteagglutininen und bei hereditärer Sphärozytose.“ Bei letzterer entsteht der erhöhte MCHC-Wert (also die erhöhte Hämoglobinmenge pro 100 ml Erythrozyten) dadurch, dass Wasser durch die etwas defekte Membran der Erythrozyten austritt. Dies passiert nur, wenn die Zellmembran der Erythrozyten geschädigt wird und Flüssigkeit aus den Zellen ausströmen kann und sich durch die intrazelluläre Austrocknung der Hämoglobinmenge im Erythrozyt scheinbar erhöht. Wegen dieser Gegebenheit ist der MCHC-Wert ein so wichtiger Indikator einer leichten Hämolyse auf der Basis einer Schädigung der Zellwand.

Es verbleibt also keine andere Differentialdiagnose als eine hämolytische Konstellation. Der MCHC-Wert ist bei Frau Pechstein in allen Labors hoch. Er liegt meist im oberen Grenzbereich, oft im pathologisch hohen Bereich.

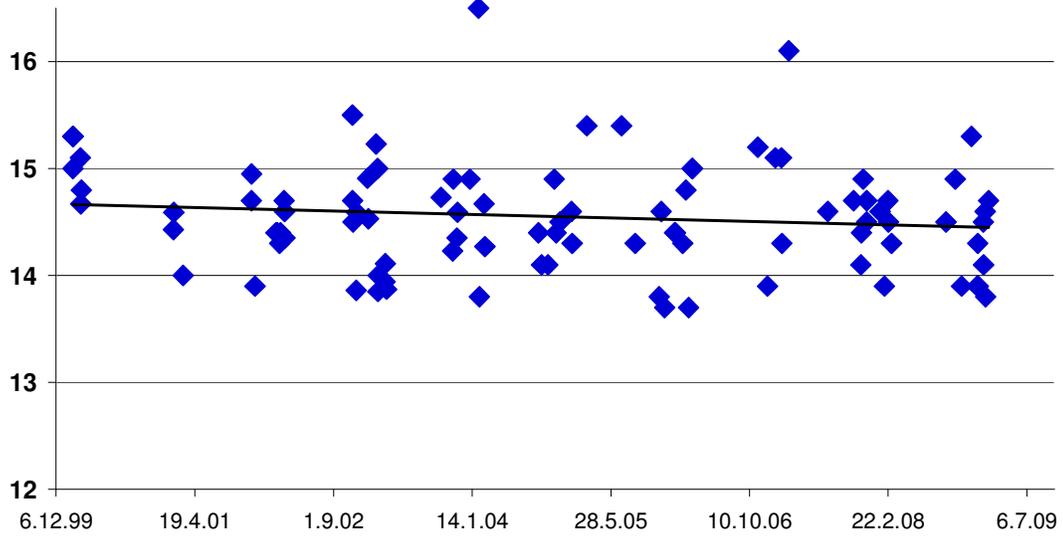


4.1 Die Retikulozytenzahlen steigen tendenziell über 10 Jahre hinweg - die Hämoglobinwerte fallen tendenziell in der gleichen Zeit

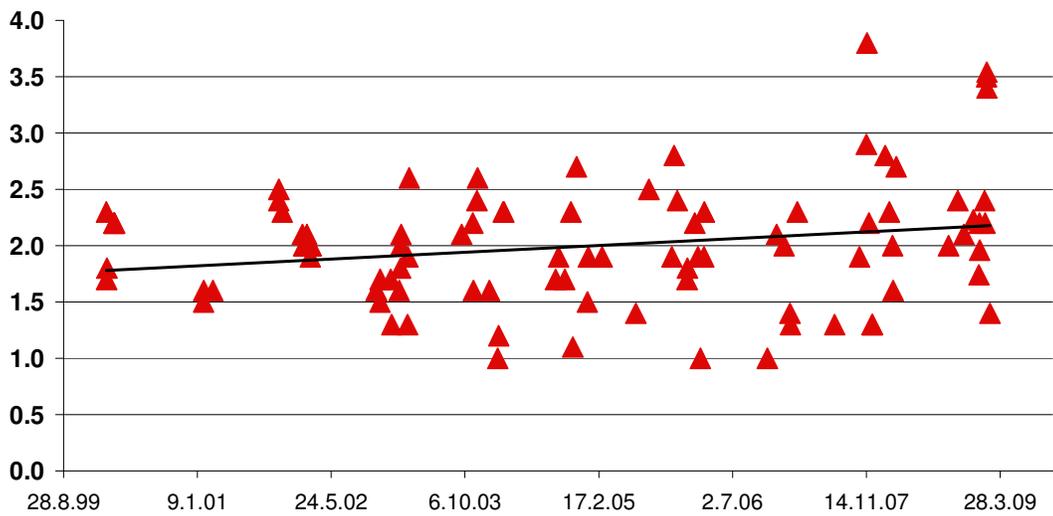
Verlauf Blutwerte Die Hämoglobinwerte über 10 Jahre hinweg von der ISU gemessen tendieren im Lauf der zehn Jahre nach unten, die Retikulozytenzahlen nach oben.

In der Funktion „Trendlinie hinzufügen“ im Excel-Programm zeigt sich ein steigender Reti-Wert von 1.8 auf 2.2% über 10 Jahre, beim Hämoglobinwert stellt sich ein Abwärtstrend von 14.7 auf 14.4 g/dl dar. Dieser abfallende Hämoglobin-Trend bei steigenden Retikulozyten spricht für ein medizinisches Phänomen und gegen Epo-Doping.

Hämoglobinwerte von 2000 - 2009
 Normbereich Lehrbuch plus ISU-Grenzwert 12-16.5 g/dl



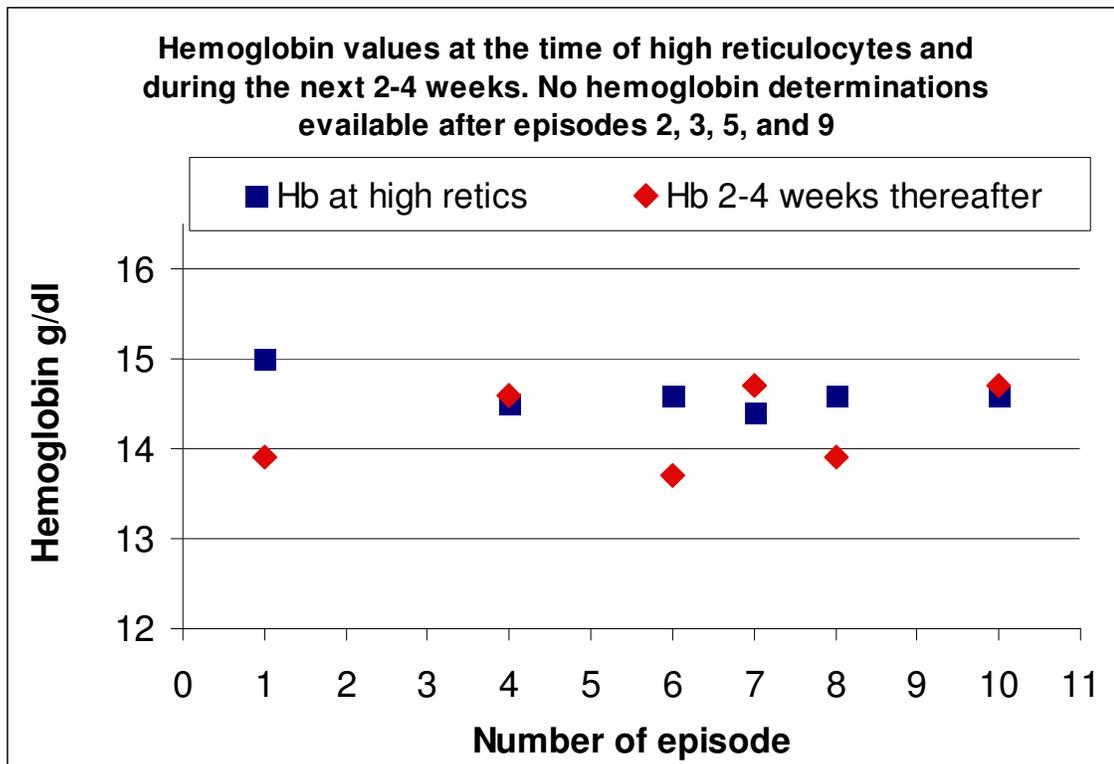
Retikulozyten von 2000-2009
 Normbereich Doping-Richtlinien 0.5-2.4%



4.2 Nach hohen Retikulozytenwerten über 2.4% steigt der Hämoglobinwert nicht – er ist tendenziell niedriger

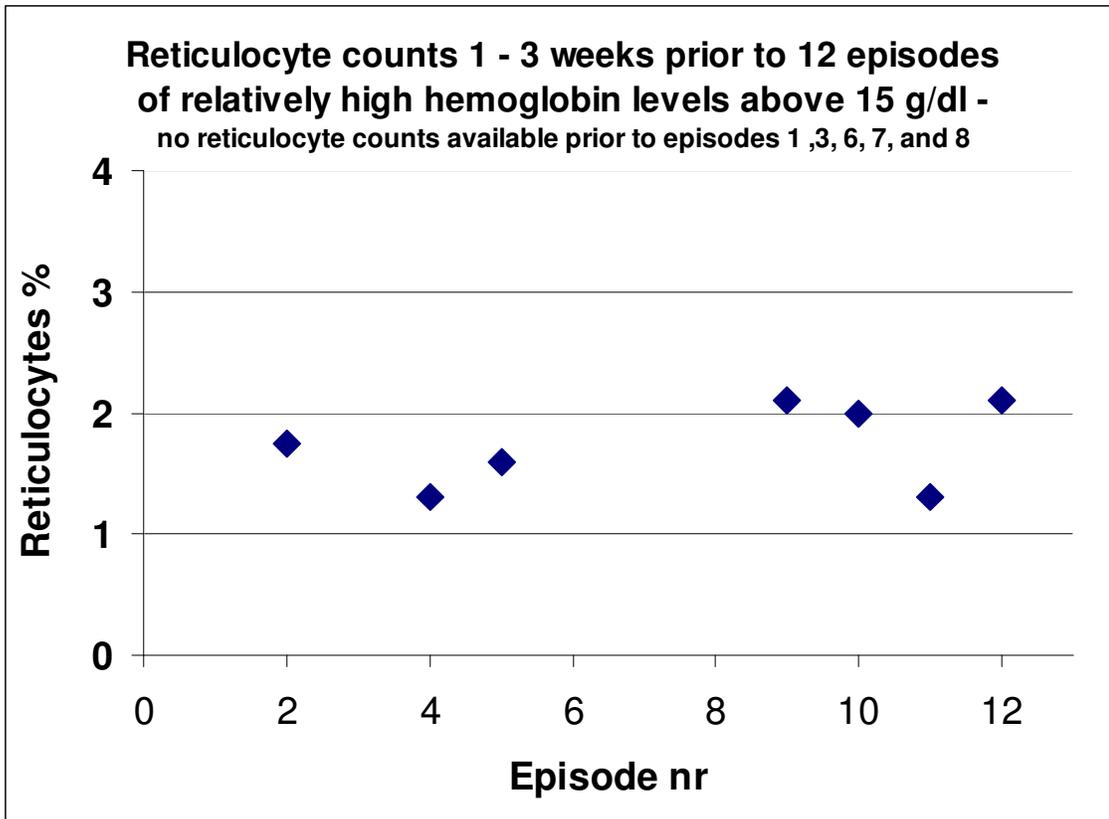
Wenn Epo-Doping die Erhöhung der Retikulozytenzahl über die ISU-Grenzen verursacht, muss der Hämoglobinwert um z.B. 1 g/dl und mehr steigen. Dies war nie der Fall. Tatsächlich lag der mittlere Hämoglobinwert innerhalb der nächsten vier Wochen nach auffälligen Reti-Werten mit 14.3 g/dl niedriger als in allen anderen Situationen (14.6 g/dl). Entsprechendes gilt für den Hämatokrit.

Wenn der Hämoglobinwert innerhalb eines Monats nach hohen Retikulozytenzahlen tendenziell etwas niedriger ist, passt dies keinesfalls zur Doping-Hypothese. Vielmehr ist diese Situation verdächtig für eine subklinische normalerweise nicht auffallende hämolytische Konstellation.



4.3 Vor hohen Hämoglobinwerten über 15 g/dl finden sich keine auffällig hohen Retikulozytenwerte – sie sind tendenziell niedriger.

Es stellt sich die Frage: Wie hoch waren die Retikulozytenwerte jeweils eine bis drei Wochen vor den höchsten Hämoglobinwerten der Patientin.



Wenn die höchsten Hämoglobinwerte der Sportlerin Ausdruck von Epo-Doping wären, könnte sich dies durch hohe Retikulozytenzahlen in der Zeit davor verraten. Dies ist allerdings nicht zwangsläufig der Fall. Bei sehr niedrig dosierter Dauertherapie mit Epo muss die Retikulozytenzahl nicht zwangsläufig hoch sein (siehe auch Prof. Dr. Jelkmann).

Die Zahl der Retikulozyten lag vor hohen Hämoglobinwerten immer im Bereich zwischen 1.3 und 2.3%, der Mittelwert beträgt 1.8% und ist damit niedriger als in anderen Situationen (2.0%).

Insgesamt spricht die Konstellation mit fehlendem bzw. sogar tendenziell niedrigerem Hämoglobinwert nach hohen Retikulozytenzahlen deutlich für eine medizinische Ursache der hohen Zahlen.

4.4 Weitere Parameter zur Differenzierung zwischen epo-induzierten und physiologischen bzw. Sphärozytose-Veränderungen

Hyperchrome Zellen Hyperchrome/hyperdense Erythrozyten sind bei jedem Menschen zu finden. Es sind dies durch Wasserverlust geschrumpfte Zellen. Siehe auch MCHC-Wert. Diese Zellen sind zugleich die Indikatorzellen für die verschiedenen Formen der Sphärozytose. Davon betroffene Patienten haben einen Anteil von 5-55% hyperchromer Erys (Cynober et al J. Lab. Clin 1996).

Bei der Messung in Hamar lag der Anteil hyperchromer Erys bei 5.6%. Bei der Messung im Labor 28 lag er bei 6.5%. Dies ist mehr als in der Allgemeinbevölkerung; der Normbereich geht für einige Autoren bis 2.5%, einzelne geben Werte bis 4% als normal an.

Reti-Hämoglobin Die Retikulozyten-Hämoglobinmessung ist zusätzlich von Bedeutung, weil beim Epo-Doping tendenziell wenig Hämoglobin in den überstürzt gebildeten Zellen vorhanden ist. Die Zellen sind dann tendenziell wasserreich und hämoglobinarm. In Hamar lag der Hämoglobingehalt der Retikulozyten mit 34.2 pg im oberen Grenzbereich.

CHCMr CHCMr gibt den mittleren zellulären Hämoglobingehalt pro 100 ml Retis an. Er ist bei Epo-Doping besonders niedrig. In Hamar war dieser Wert mit 33.4 g/dl erhöht gemessen worden.

Bewertung/Abgleich der Daten der Doping-Kontrollen mit Dr. Weimanns Befunden

Bewertung Alle medizinischen Daten der Doping-Kontrollen passen exakt in das Bild der neuen Weimann-Befunde einer hereditären Sphärozytose:

- Über 10 Jahre hinweg tendenziell fallende Hämoglobin- und Hämatokritwerte bei gleichzeitig tendenziell steigenden Retikulozytenwerten als Ausdruck einer leichten Verschlechterung der Hämolys-Situation.
- Wechselnd hohe MCHC-Werte als Standard-Labor-Auffälligkeit bei Membranopathien
- Hämoglobin nach hohen Retikulozyten niedriger als nach normalen, weil die hohen Retikulozytenwerte Ausdruck einer verstärkten Nachproduktion zerfallener Erythrozyten sind.
- Vor hohen Hämoglobinwerten niedrigere Retikulozytenzahlen, weil die hohen Hämoglobinwerte Ausdruck der Tatsache sind, dass in den letzten Wochen weniger Zellerfall stattgefunden hat.
- Vermehrt hyperchrome Zellen.

5 Gegenüberstellung/Abgleich der Befunde Dr. Weimanns mit den vorher erstellten ärztlichen Gutachten

Mir liegen folgende Gutachten vor, anhand derer ich die Diagnose einer hereditären Membranopathie überprüft habe:

- Gutachten Professor Dr. D`Onofrios vom 22. August 2009
- Vorläufiger Bericht Professor Dr. Schrezenmeiers vom 30. Juli 2009 sowie seine Stellungnahme vom 6. Dezember 2009
- Gutachten Professor Dr. H. Heimpel vom 11. Februar 2010
- Gutachten Professor Dr. Christof Dame
- Gutachten Professor Dr. Walter Schmidt vom 20. Oktober 2009
- Bericht Professor Dr. Lothar Röcker Juli bis September 2009

5.1 Prof. Dr. D`Onofrio, Katholische Universität zu Rom

Prof. Dr. D`Onofrio kommt in seiner zusammenfassenden Wertung auf der Basis der damals vorliegenden Befunde zu der Einschätzung, die Retikulozytenzahlen in Hamar 2009 seien auf Doping zurückzuführen. Er listet aber auch detailliert alle medizinischen Befunde auf, die für eine hämolytische Konstellation im Sinne einer hereditären Sphärozytose sprechen können. Diese Aspekte seiner Stellungnahme vom 22. August 2009 sollen hier dargestellt werden.

Er schreibt an mehreren Stellen, dass neben Doping als Ursache der erhöhten Retikulozytenzahlen aus der Gruppe der vielen hämolytischen Anämien nur eine hereditäre Sphärozytose (Kugelzellenanämie) in Betracht kommt. Die Kugelzellenanämie sei die häufigste angeborene hämolytische Anämie in Nordeuropa mit einer Prävalenz (Häufigkeit) von 1:2000. Er bemüht sich sehr darum, bei den Richtern des CAS Verständnis für diese schwierige Erkrankung zu vermitteln. Er macht mehrfach deutlich, dass diese Erkrankung die zentrale Alternativ-Erklärung für die erhöhten Retikulozytenzahlen ist – nicht für Doping-Verdächtige im allgemeinen, sondern speziell bei Frau Pechstein.

Er beschreibt klinisches Bild, pathophysiologisches Prinzip, genetische Grundlagen, Proteindefekte, Laborkonstellationen und spezielle Testverfahren zum Nachweis.

Er kritisiert, dass Frau Pechstein sich nicht adäquat schnell um die Durchführung der entsprechenden Untersuchungen bemüht habe.

Besonders wichtige, kritische Passagen zitiere ich in Englisch, der Originalsprache der mir vorliegenden Gutachtenversion.

Folgende Untersuchungsdaten zitiert er:

Zitat der Daten des Schweizer Labors für Doping-Analysen am 16. April 2009

- hoch-normaler MCHC-Wert: 35.7 g/dl,
- „rare echino-spherocytes on the peripheral blood film”,
- “serum Epo in the high normal range ...”
- normales Bilirubin

Über die Daten von Prof. Dr. Schrezenmeier schreibt Prof. Dr. D’Onofrio

- Retikulozyten 2.45% (oberhalb des internen Normbereiches)
- „MCHC is increased (37.3 g/dl), as it inconstantly was in former test results; this is in favour of spherocytosis (and it is not a proof of analytical error)”
- “Several spherocytes are present on the peripheral blood film, another element which is in favour of spherocytosis; spherocytes are absent in normal blood.”

Zitat zu hyperchromen Zellen

Er schreibt, in einer limitierten Zahl von durchgeführten Untersuchungen gebe es Informationen über den Prozentsatz hyperchrome Zellen (typisch für Kugelzellenanämie HS); dabei seien erhöhte Werte festgestellt worden. Speziell zu Hamar 2009 schreibt er: „ .. in the Hamar ADVIA reports of 6 and 7 February 2009, they are above 5%.“

Conclusions

Seine “Conclusions” beginnen folgendermaßen: „From a medical and hematological standpoint, as stated since my first Expert Opinion of May 25, two possible explanations remain valid for the exceedingly variable and occasionally high reticulocyte counts observed in the Appellant (Kommentar: “the Appellant”; das ist Frau Pechstein): one is blood doping, the other one is a compensated congenital hemolytic blood disorder (in particular spherocytosis). Some findings including slightly increased Advia MCHC and hyperchromic cells, the findings of even a few spherocytes on the blood film (although I could not personally verify it), can be observed in a patient with compensated spherocytosis.”

Original sieht sein anschließender Text folgendermaßen aus:

In conclusion, the increase in reticulocytes associated to the above mentioned findings can indicate:

- 1) blood doping
- 2) hereditary spherocytosis (or one of its variants).

Im Anschluss beklagt er sich durchaus verständlich, dass ihm die Untersuchungsergebnisse zum Zeitpunkt seiner Gutachten-Erstellung noch nicht vorliegen. Er hält eine kongenitale hämolytische

Erkrankung für „quite unlikely“. Er fährt fort mit den Worten: „**The study of red cell membrane, anyway, available in several laboratories in Europe, could be carried out to definitely rule it out (or confirm it).**“ (Hervorhebung durch mich).

Kommentar:

Die medizinischen Fakten sind adäquat und fair beschrieben. Nur die Aussage des allerletzten Satzes ist falsch. Oder höflicher formuliert, sie deckt sich nicht mit den Publikationen der Top-Experten auf dem Sektor der hereditären Sphärozytose. Kann man keinen der bekannten Protein-Defekte nachweisen, ist ein noch nicht beschriebener nicht ausgeschlossen.

Zur Verdeutlichung der Problematik sei auf das jedermann bekannte Beispiel der Hepatitis-Formen verwiesen. Früher kannte man nur die Hepatitis-Viren A und B. Es wäre vermessen gewesen, hätte man damals bei fehlendem Virusnachweis dem Patienten gesagt, Sie haben keine Virus-Hepatitis. Die Gastroenterologen waren so klug, in solchen Fällen die Diagnose einer NonA-NonB-Hepatitis zu stellen. Heute geht das etwas genauer. Nun ja, das sollten wir Hämatologen auch können.

Great Britain

Leitlinie der General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Bolton, Maggs, Stevens, Dodd et al: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Brit. J. Haemat 126: 455-474, 2004.

Dort heißt es: “Hereditary spherocytosis is a heterogenous group of disorders with regard to clinical severity, protein defects and mode of inheritance. The clinical severity of HS varies from symptom free carrier to severe haemolysis. Mild HS can be difficult to identify because individuals may have a normal haemoglobin and bilirubin. The presence of spherocytes and reticulocytosis will support the diagnosis. If there are no spherocytes seen on the film, no abnormalities in the red cell indices and the reticulocyte count is normal, a carrier state cannot be excluded, but the individual is unlikely to have any clinical sequelae. Occasionally, mild HS can be exacerbated by illnesses that cause splenomegaly, such as infectious mononucleosis.”

Ausdrücklich wird in der Leitlinie darauf hingewiesen, dass Spektrin-Analysen etc normal sein können. Dies gilt auch für die osmotische Resistenz-Tests (negativ bei 10-20% der Patienten).

**Wintrob's Lehrbuch
U.S.A. Chapter 31**

“The primary lesion in HS erythrocytes is caused by membrane protein defects that result in membrane instability. The first biochemical defect recognized in patients with HS was spectrin deficiency, and the degree of spectrin deficiency was found to correlate with the extent of spherocytosis, the degree of abnormality of the osmotic fragility test, and severity of hemolysis (Fig. 31.4) (27,28, 31, 32, 33). In some cases, spectrin deficiency is the result of impaired synthesis, whereas in other instances, it is caused by quantitative or qualitative

deficiencies of other proteins that integrate spectrin into the cell membrane, especially ankyrin. In the latter case, free spectrin is degraded, thereby leading to spectrin deficiency. Analysis of red cell membrane proteins in patients with HS has identified several major abnormal patterns: spectrin deficiency alone, combined spectrin and ankyrin deficiency, band 3 deficiency, protein 4.2 deficiency,

or no obvious biochemical abnormality.

(Hervorhebung durch mich). Each of the variant subsets is associated with mutations that result in different protein abnormalities and varied clinical expression (Table 31.2) (34). A tabulation of these mutations, searchable by gene or phenotype, is available at the Human Gene Mutation Database, Institute of Medical Genetics in Cardiff, www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php.”

Perrotta Lancet 2008 “Membrane loss in hereditary spherocytosis is associated with defects in several membrane proteins. On the basis of densitometric quantification of membrane proteins separated by sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) and western blot analysis, this disease can be divided into subsets: (1) isolated deficiency of spectrin; (2) combined deficiency of spectrin and ankyrin; (3) deficiency of band-3 protein; (4) deficiency of protein 4.2; (5) deficiency of Rh complex; and

(6) yet to be defined protein abnormalities.”

Lancet 372: 1411-1426, 2008.

**5.2 Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier Transfusionsmedizin
Ulm Vorläufiger Bericht vom 30.07.2009**

Pathol. Befunde Pulmonale Spastik (Asthma) mit Medikation von Symbicort und Salbuhexal. Dies ist eine Kombination zur Inhalation bestehend aus „Cortison“ und „Betamimetikum“, beides Medikamente zur Erweiterung der Bronchien. Häufige Infekte im Winter. Auffällige Zyanose (Blauverfärbung) von Lippen, Zunge und Wangen bei Atem-Maneuvern.

Nachgewiesene Hämolyseparameter: hoher MCHC-Wert und erneute Retikulozytenvermehrung. Dazu Kugelzellen.

Erhöhte Retikulozytenzahl und erneut erhöhter MCHC-Wert (Werte nicht angegeben). Umfassende aber zum Berichtszeitpunkt noch nicht komplette Diagnostik mit dem Ziel der Identifizierung einer genau definierten hämolytischen Erkrankung ohne eindeutigen pathologischen Befund.

Ergänzungen Mit Datum vom 6. Dezember 2009 weist Prof. Dr. Schrezenmeier darauf hin, dass er im Urteil des CAS falsch zitiert wurde. Er hatte wiederholt erhöhte Retikulozyten und erhöhte MCHC-Werte

gemessen sowie mikroskopisch Kugelzellen (Sphärozyten) festgestellt.

In seiner Ergänzung mit Datum vom 12.02.2010 bezieht er die Befunde von Dr. Weimann ein und stellt fest, dass „in der Gesamtschau sämtlicher Befunde, insbesondere auch bei Berücksichtigung des neu verfügbaren Auswertungs-Algorithmus“ Diese vereinbar sind mit einer milden Form einer hereditären Sphärozytose.

5.3 Prof. Dr. H. Heimpel

MCHC-Wert

Prof. Heimpel weist darauf hin, dass viele der bei Frau Pechstein gemessenen MCHC-Werte oberhalb der Normgrenze liegen. Der MCHC-Wert ist nur bei sehr seltenen Konstellationen erhöht. Hierzu zählen sogenannte Kälte-Agglutinine, die das Blut an kalten Körperteilen (Lippen, Ohren) verklumpen und zerstören sowie Veränderungen der Erythrozytenstruktur wie z.B. bei der Kugelzellenanämie.

Epo-Doping kann diese Veränderungen nicht auslösen. Es führt beim MCHC-Wert wenn dann zu gegenteiligen Effekten.

Prof. Heimpel wertet dies als ein Beleg dafür, dass die Erythrozyten von Frau Pechstein nicht normal sind und zweitens eine sicher nicht durch Epo verursachte Veränderung aufweisen.

Zusammenfassung

Die niedrig-normalen und zum Teil pathologisch niedrigen Haptoglobinwerte ergänzen die auf eine leichte Hämolyse hindeutende Konstellation. Es wird zusätzlich noch darauf hingewiesen, dass eine Verdopplung des Hämoglobinabbaus im Vergleich zum Gesunden erforderlich ist, um den Haptoglobinwert sinken zu lassen. Dies entspricht einer milden bei anderen Menschen nicht auffallenden Hämolyse.

Prof. Heimpel zitiert Daten, nach denen 1% der Nordeuropäer eine Konstellation zwischen normal und Kugelzell-Anämie haben bei Beschwerdefreiheit und Screening-Blutuntersuchung.

Zusätzlich weist er die Behauptung von Prof. Dr. d'Onofrio zurück, negative erythrozytäre Membran-Untersuchungen könnten eine Erythrozytenerkrankung ausschließen.

In seiner ergänzenden Stellungnahme vom Februar 2010 nach Vorliegen der Daten von Dr. Weimann sieht er seine ursprüngliche Einschätzung voll-umfänglich bekräftigt, dass eine Membranopathie vom Typ hereditäre Sphärozytose vorliegt.

5.4 Prof. Dr. Christof Dame, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Vorgehen Sechs Untersuchungen von Blutbild und Epo-Spiegel sowie molekularbiologische Untersuchungen

Fazit: Prof. Dr. Dame stellte bei Frau Pechstein zwei homozygote, von Vater und Mutter vererbte, Veränderungen im Erythropoetin-Gen fest, von denen eine das Gen sicher aktiviert und es für die andere unbekannt ist, welchen Einfluss sie hat.

Fazit ist, dass bei Frau Pechstein eine Konstellation vorliegen kann, bei der bei vermindertem Blut-Sauerstoff überschießend Erythropoetin gebildet wird und damit die Retikulozyten in pathologische Bereiche gehoben werden können. Da der Sauerstoffmangel bei der Sportlerin (siehe Prof. Dr. Schrezenmeier: Zyanose, Asthma) jeweils nur kurzzeitig auftritt, wäre verständlich, dass der Effekt nicht auf den Hämoglobinwert durchschlägt.

5.5 Prof. Dr. Walter Schmidt, Institut für Sportwissenschaft, Universität Bayreuth

Vorgehen Prof. Dr. Schmidt hat die ISU-Blutwerte von Claudia Pechstein insbesondere die von Hamar analysiert.

Sein Resümee lautet Bei statistischer Betrachtung (z-score) sind die Hamar-Daten sicher verschieden von der Parasotti-Doping-Gruppe mit Epo-Doping über 24 Tage; die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Aussage wurde von Prof. Dr. Schmidt mit zwischen 1% und unter 0.0001% berechnet.

Bei einem zweiten Vergleich mit einer anderen 10-Tage-Epo-Doping-Gruppe von Parisotto (2000b) ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Festlegung „Parisotto-10-Tage-Epo-Doping ist ausgeschlossen“ wurde von ihm mit 5% berechnet.

Bei einem dritten Vergleich mit Epo-Daten von Breymann 1996 mit Kurz-Doping (2 Applikationen) ergab sich ein gleichartiges Ergebnis.

Fazit: Die Retikulozytenzahlen in Hamar sind abnorm. Die zusätzlichen weiteren Veränderungen der Erythrozyten und Retikulozyten sind nicht typisch für Epo-Doping. Die erhöhten Retikulozytenzahlen sind nicht notwendigerweise Folge von Epo-Doping.

5.6 Prof. Dr. Lothar Röcker – Labor 28 – Berlin: Juli – September 2009

Retis

In der Zeit vom 21. Juli bis 25. September wurden regelmäßig Blutbild-Untersuchungen durchgeführt. Bei Untersuchung mit dem Advia-Gerät lag der Hämoglobin-Mittelwert bei 13.8 g/dl, die

Retikulozyten wurden im Mittel bei 2.09% gezählt. Vier von 11 Retikulozytenmessungen zeigten Werte oberhalb der ISU-Grenze von 2.4%. Dabei wurde vom 11.08.2009 an regelmäßig der Erythropoetinspiegel kontrolliert.

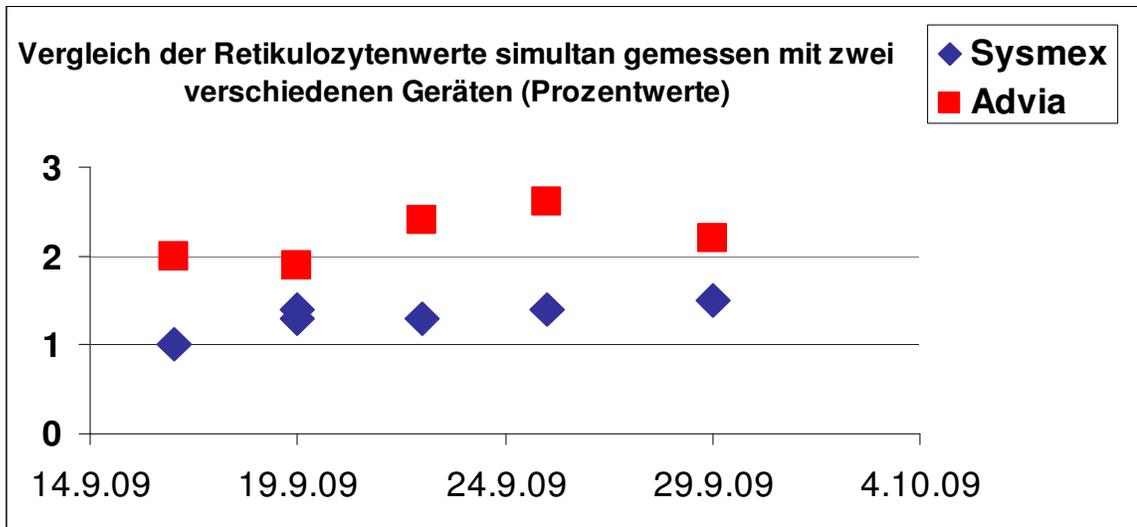
Nach submaximaler Belastung am 21.7.2009 sowie am 19.9.2009 dokumentiert sich ein Retikulozyten-Anstieg in den nächsten Tagen von 1.4% auf 2.6% im Juli und von 1.9 auf 2.6% im September.

Hohe Werte finden sich aber nicht nur nach besonders starker Belastung sondern unabhängig davon z.B. 11. August und am 16. September. Es gibt somit auch belastungsunabhängig hohe Retikulozytenwerte.

Haptoglobin ist ein äußerst empfindlicher Hämolyse-Indikator, weil dieses Protein freies Hämoglobin abfängt und abtransportiert. Das Messprinzip funktioniert so, dass nur das freie Haptoglobin gemessen wird, welches kein aus Erythrozyten freigesetztes Hämoglobin transportiert. Bei leichten Hämolysen ist der Haptoglobinwert erniedrigt, bei mittelgradigen ist freies Haptoglobin gar nicht mehr nachweisbar. Frau Pechstein liegt bei den Messungen im Labor 28 immer im untersten Normbereich bzw. darunter.

Geräte-Vergleich

Im Labor wurden Blutbilduntersuchungen simultan an zwei verschiedenen Geräten durchgeführt, einerseits am Advia-Gerät, das meist bei Doping-Kontrollen verwendet wird sowie an einem Sysmex-Gerät.



Dabei zeigten sich die Retikulozyten bei Frau Pechstein am Sysmex-XE2100-Gerät deutlich niedriger. Der Mittelwert betrug 1.3% gegenüber 2.2% bei paralleler Messung am Advia. Dieser Unterschied ist wesentlich größer als bei Normwertkollektiven gemessen mit beiden Systemen. Dabei ist der Unterschied marginal wenn überhaupt vorhanden und liegt in der Größenordnung von bis 0.4%.

Ein zusätzliches Phänomen fällt auf. Der oben dargestellte Anstieg der Retikulozyten nach Belastung zeigt sich nur beim Advia-Gerät. Auch bei diesen Werten zeigt sich, dass die Erythrozyten von Frau Pechstein abnormal sind und zwar ganz besonders unter oder nach Belastung, weniger in Standard-Situationen.

Dabei zeigten sich die Retikulozyten bei Frau Pechstein am Sysmex-XE2100-Gerät deutlich niedriger. Der Mittelwert betrug 1.3% gegenüber 2.2% bei paralleler Messung am Advia. Dieser Unterschied ist wesentlich größer als bei Normwertkollektiven gemessen mit beiden Systemen. Dabei ist der Unterschied marginal wenn überhaupt vorhanden und liegt in der Größenordnung von bis 0.4%, wie Normwertstudien bei Gesunden gezeigt haben.

Kommentar

Ein zusätzliches Phänomen fällt auf. Der oben dargestellte Anstieg der Retikulozyten nach Belastung zeigt sich nur beim Advia-Gerät.

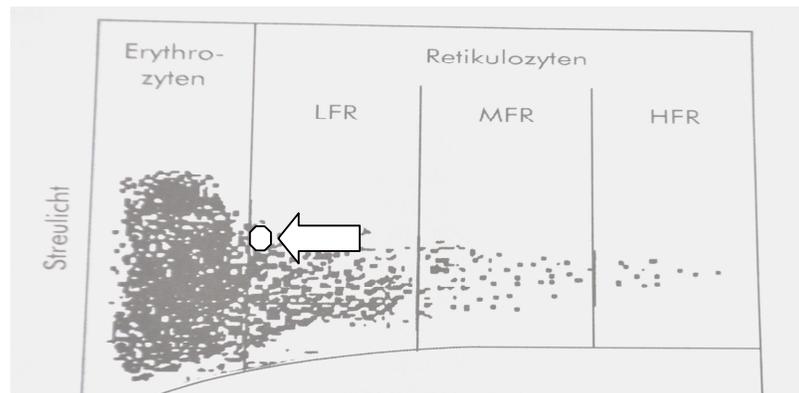
Die Abgrenzung der Retikulozyten erfolgt beim Advia-Gerät und bei dem der Firma Sysmex unterschiedlich. Um den Unterschied zu verstehen müssen einige Fakten erläutert werden. Wie an anderer Stelle erläutert besteht der definierende Unterschied zwischen Erythrozyt und Retikulozyt darin, dass letzterer noch RNA enthält, die im Zähl-Automaten mit Fluoreszenz-Farbstoffen angefärbt wird. Ein Retikulozyt baut die RNA in vier Tagen ab und ist dann ein reifer Erythrozyt – davon drei Tage im Knochenmark und ein Tag im Blut.

Ein Retikulozyt unterscheidet sich vom reifen Erythrozyt nicht nur durch die RNA sondern auch dadurch, dass er größer ist. Im Laufe seiner Reifung gibt er Flüssigkeit ab.

Advia-Prinzip

Beim Advia-Gerät basiert die Trennung zwischen Erys und Retis nur auf der Farbstoff-Aufnahme charakterisiert durch die senkrechte trennende Linie zwischen Erythrozyten und LFR (low fluorescence reticulocytes). MFR und HFR stehen für medium und high FR (Bild etwas schlecht fotografiert aus dem Lehrbuch von Lothar Thomas).

Jeder Punkt der nachfolgenden Abbildung steht für einen Erythrozyt oder Retikulozyt. An der Y-Achse findet sich der Hinweis „Streulicht“ beim Advia bzw. „FSC“ beim Sysmex; das soll bedeuten, je weiter oben eine Zelle abgebildet wurde, desto größer ist sie. Je weiter rechts sie liegt, desto mehr Farbstoff hat die RNA gebunden, desto unreifer ist sie also. Siehe nachstehende Abbildung.



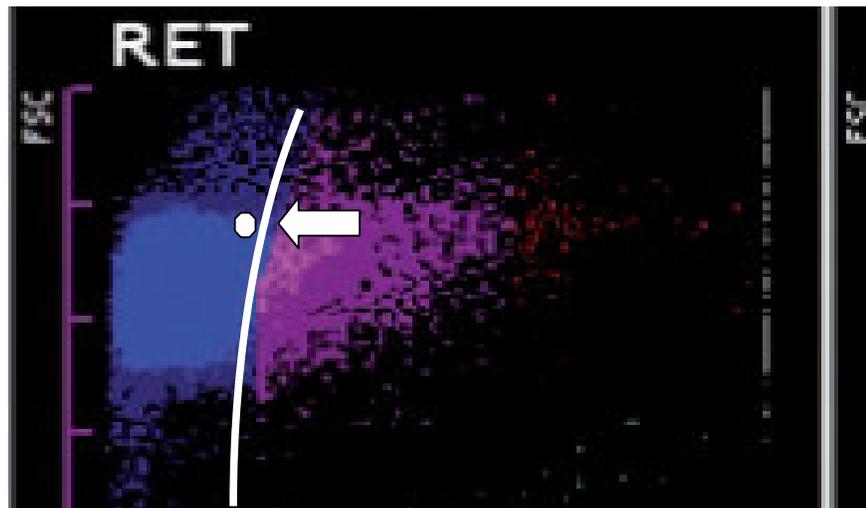
Sysmex-Prinzip

Beim Sysmex-Gerät (siehe Abbildung unten) wird bei der Ery-Reti-Unterscheidung zusätzlich noch die Zellgröße berücksichtigt, wie die gebogen verlaufende Trennlinie zwischen blau dargestellten Erys und pink-farbenen oder und roten Retis zeigt (bei Schwarz-weiß-Druck sicher schlecht zu sehen). Das heißt ganz konkret, große Zellen mit nur noch ganz wenig RNA-Anfärbung werden vom Sysmex-Gerät als Erythrozyt und vom Advia-System als Retikulozyt gezählt.

Nun kommt hinzu, dass bei der hereditären Sphärozytose die Membran der Erythrozyten schlecht durchgängig ist für den Farbstoff, der die RNA färbt (siehe auch Gutachten Dr. Weimann). Deshalb haben solche Patienten immer eine zu niedrige Fraktion „unreifer Retikulozyten“. Darauf beruht auch der Reti%/IRF-Quotient von Dr. Weimann. Patienten mit Kugelzellenanämie haben natürlich unreife Retikulozyten; nur die Messverfahren unterschätzen sie, weil zu wenig Farbe in die Zellen hineinkommt.

Als nächstes muss daran erinnert werden, dass Retikulozyten auch größer sind als reife Erythrozyten. Das heißt innerhalb eines Tage geben sie viel Flüssigkeit ab und werden dadurch kleiner. Sphärozytose-Retikulozyten, die den Fluoreszenz-Farbstoff schlecht aufnehmen oder halten können, sind groß und haben wenig Fluoreszenz. In obiger Abbildung habe ich eine Stelle mit Kreis und Pfeil markiert, an der solche Zellen liegen. Das Advia zählt sie als Retis, das Sysmex-Gerät als reife Erythrozyten (siehe Muster-Zelle mit Punkt und Pfeil).

Tut mir Leid; einfacher kann zumindest ich es nicht darstellen. Langer Rede kurzer Sinn: Das Sysmex-Gerät unterschätzt die Retikulozytenzahl speziell bei Patienten mit Kugelzellenanämie. Die Retikulozytenvermehrung solcher Patienten wird vom Advia-System besser erfasst. Während bei Normalpersonen bei der Reti-Zählung kaum Unterschiede zwischen den Geräte-Typen bestehen (siehe Normwertstudien), sind diese bei hereditärer Sphärozytose aus mess-technischen Gründen groß.



Hyperchrome Zellen Bei acht Messungen wurde der Anteil hyperchromer Erythrozyten bestimmt. Der Prozentsatz lag zwischen 3.3 und 11.1% bei einem Mittelwert von 6.5%. Dies ist deutlich mehr als in der Allgemeinbevölkerung; der Normbereich geht für einige Autoren bis 2.5%, für andere bis 4%. Damit wurde der Hamar-Befund in Richtung hämolytische Konstellation auch mit diesem Parameter bestätigt.

Reti-Hämoglobin Die Retikulozyten-Hämoglobinmessung ergab wie in Hamar immer Werte im oberen Grenzbereich bei 34.2 pg.

Bewertung/Abgleich der vorherigen ärztlichen Gutachten mit Dr. Weimanns Befunden

Bewertung Alle ärztlichen Gutachten passen exakt in das Bild der neuen Weimann-Befunde einer hereditären Sphärozytose. Die Retikulozytenzahlen sind wechselnd hoch normal oder erhöht wie auch bei den Doping-Kontrollen. Kugelzellen, aber wenige, wurden im Blutaussstrich gesehen in zwei verschiedenen Institutionen, eine davon einem speziellen Doping-Labor. Der wichtige Haptoglobinwert ist immer wieder niedrig. Die erythrozytären Spezialparameter passen auch.

6 Zusammenfassung - Diagnosestellung

Resümee: Die zusätzliche Spezialdiagnostik mit den neuen im Jahr 2009 etablierten Indizes und der Familienuntersuchung ergab die bereits zuvor vermutete Diagnose einer **abortiven Membranopathie** der Erythrozyten im Sinne einer **Sphärozytose**. Bei Gesamtbetrachtung aller oben diskutierter Befunde und nach den Leitlinien der Task Force of the British Committee for Standards in Haematology besteht **kein Zweifel** daran, dass die Blutbildkonstellation bei der WM in Hamar auf die **hämolytische Konstellation** zurückgeht.

Als Diagnose ergibt sich:

Diagnose	Hereditäre Sphärozytose
Erbmuster	Unklar; dominant (Vater) möglich; heterozygoter Träger einer rezessiven Variante möglich vererbt vom Vater
Häufigkeiten	Dominant 1:2.000 Rezessiv 1:20.000, daraus errechnet sich eine Trägerstatus-Häufigkeit von 1% Trägerstatus: 1:100
Schweregrad	Grad Null nach Cynober (Schweregrad-Bereich: null - 15)
Protein-Typ	Typ 6 nach Perrotta: "Yet to be defined protein abnormalities" (Perrotta Lancet 2008)

Konstellation Jeder einzelne Befund bei Frau Pechstein mag diskutierbar sein. Die Gesamt-Konstellation aller Befunde indes **beweist eindeutig** das Vorliegen einer **hereditären Membranopathie im Sinne einer Sphärozytose**. Diese Konstellation mit auch durch äußere Einflüsse veränderbarer Hämolyse erklärt die sehr auffällige Retikulozytenvermehrung bei der WM in Hamar und die niedrigen Werte zu anderen Zeiten.

Kurzdarstellung der Einzel-Befunde

Neue Methoden 1 Die Abkürzung „HS“ steht für hereditäre Sphärozytose. Hereditäre **HS-Screening-Index** Sphärozytosen haben einen erhöhten Anteil an mikrozytären Erythrozyten. Dieser Anteil von %MicroR hat eine normale Menge Hämoglobin und ist somit nicht hypochrom. Daher ist der Anteil von %HYPO-He nicht erhöht. Diese typische Kombination von vielen %MicroR und wenigen %HYPO-He kann mit einem Index deutlich gemacht werden.

Insgesamt wurden die HS-Screening-Indizes an 6 Tagen in 7 Blutproben mit jeweils 3-fach Messungen bestimmt. Die HS-Screening-Indizes lagen bei Werten von 6-7. Werte > 4 sind ein starker Hinweis auf eine HS.

Neue Methoden 2 Patienten mit Kugelzellen-Anämie fallen durch einen hohen Quotienten aus Retikulozyten und dem Prozentsatz unreifer Retis auf. Frau Pechsteins Blutkonstellation entspricht in diesem neu definierten Parameter einer Sphärozytose-Konstellation.

Der Retikulozyten/IRF-Quotient entspricht bei Claudia Pechstein den Werten von Patienten mit einer milden hereditären Sphärozytose.

Familie Die zwischenzeitlich – auch mit Hilfe der neuen Messmethoden – durchgeführte Familiendiagnostik bestätigt den Befund einer abortiven Membranopathie der Erythrozyten im Sinne einer Sphärozytose. Der Hämoglobinwert der Mutter wurde bei mehreren Messungen zwischen 14.7 und 15.8 g/dl gemessen, der des Vaters zwischen 15.4 und 15.7 g/dl. Claudia Pechstein liegt somit mit ihrem eigenen Hämoglobinwert über die gesamte 10-jährige Beobachtungszeit im „familiären“ genetisch determinierten Bereich.

Auch der Vater der zeigt eine Konstellation wie bei Sphärozytose mit erhöhtem MCHC-Wert und einem erhöhten Anteil hyperchromer Zellen (9.9%).

Asthma In dem bei Frau Pechstein diagnostizierten Asthma könnte unter Umständen ein zusätzlicher retikulozyten-steigernder Effekt insbesondere in Zusammenschau mit den Daten von Prof. Dr. Dame liegen.

Epo-Profil Nach Prof. Dr. Schmidt passen die Original-Blutbilddaten von Hamar nicht zu Epo-Doping (siehe 5).

Retikulozyten Bei Claudia Pechstein ist die Retikulozytenzahl oft erhöht; dies wurde in allen beteiligten Labors bestätigt. Nach Belastung ließen sich bei der Sportlerin 100%ige Anstiege dokumentieren. Es gibt aber auch belastungsunabhängig gleich hohe Retikulozytenwerte.

Beim Advia-Gerät werden die Retikulozyten von Menschen mit hereditärer Sphärozytose prinzipiell höher gemessen als mit dem Sysmex-Gerät (siehe Prof. Dr. Röcker), weil letzteres große Retikulozyten mit wenig Farbbindung, wie bei HS typisch, als

	Erythrozyten zählt. Bei Nicht-HS-Patienten werden die Reti-Werte dagegen mit beiden Geräten annähernd gleich hoch gezählt.
Retis und Advia	Das Advia-Gerät erkennt ganz speziell Menschen mit milder Sphärozytose.
Reti-Verlauf Hb-Verlauf	ISU-Daten: Die Retikulozytenzahl steigt deutlich von 2000 bis 2009, während die Hämoglobinwerte tendenziell über 10 Jahre hinweg fallen. Dies passt nicht zu Epo-Doping sondern eher zu einer medizinischen Ursache. ISU-Daten: Nach hohen Retikulozytenwerten über 2.4% steigt der Hämoglobinwert nicht – er ist tendenziell niedriger: 14.3 vs. 14.6 g/dl. Vor hohen Hämoglobinwerten finden sich nie hohe Retikulozytenwerte – sie sind tendenziell niedriger: 1.8% vs. 2.0%.
Ery-Indizes	Der MCHC-Wert ist bei Frau Pechstein in allen Labors hoch. Er liegt meist im oberen Grenzbereich, oft im pathologisch hohen Bereich. Von Hamar 2009 liegen zu den Erythrozyten von Frau Pechstein Zusatz-Informationen vor. Auch hier ergibt sich ein Bild wie eine Minimalform einer Kugelzellen-Anämie: Viele hyperchrome Erys, hoher Retikulozyten-Hämoglobinspiegel, hoher CHCMr-Wert. Epo-Doping würde die umgekehrte Konstellation zeigen (siehe 3.3).
Haptoglobin	Haptoglobin ist ein äußerst empfindlicher Hämolyse-Indikator, weil dieses Protein freies Hämoglobin abfängt und abtransportiert. Frau Pechstein liegt bei den Messungen im Labor 28 und bei der Charité-Untersuchung immer im untersten Normbereich bzw. darunter.
Protein-Chemie	Die osmotischen Testverfahren in Richtung Sphärozytose etc. waren negativ. Dies schließt eine Sphärozytose nicht aus; diese Konstellation liegt bei 20% der Patienten vor. Die protein-chemische Diagnostik z.B. SDS-PAGE hat gezeigt, dass keine der bekannten Protein-Anomalien vorliegt. Dies ist der charakteristische Befund der Sphärozytose Typ 6 nach Perrotta: "Yet to be defined protein abnormalities".
Resümee	Die Kombination von (1) immer wieder erhöhten Retikulozyten, (2) immer auffällig niedrigem Haptoglobin und (3) immer auffällig hohem MCHC-Wert teils innerhalb teils außerhalb des Normbereiches, sowie den erythrozytären Spezialparametern wie (4) hyperchrome Erys, (5) hoher Retikulozyten-Hämoglobinspiegel und (6) hohe CHCMr-Werte sind eindeutiger Beleg für eine hämolytische Konstellation. Durch die Weimann-Methodik der Charité in Berlin wurde die Diagnose einer hereditären Sphärozytose abgesichert.

Anhang 1 Publikationsverzeichnis

Eine Auswahl repräsentativer Volltext-Veröffentlichungen (Bis 1997 erschienen 140 Arbeiten plus über 200 Abstracts):

Habilitationsschrift: Experimentelle Knochenmarktransplantation - Untersuchungen zum Problem der Transplantatabstoßung bei der allogenen Knochenmarktransplantation. Kiel 1988. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart - New York, 1989

Gassmann, W., Pralle, H.: Sind Bestrahlungen iliakaler Lymphknoten und regelmäßige Staging-Laparotomie bei den klinischen Stadien IA und IIA des Morbus Hodgkin notwendig? Inn. Med. 7, 300-301 (1979)

Gassmann, W., Pralle, H., Löffler, H.: Prognostisch ungünstige Faktoren beim Morbus Hodgkin. Dtsch. med. Wschr. 106, 814-818 (1981)

Gassmann, W., Pralle, H., Löffler, H., Gluth-Stender, M.: Therapieergebnisse des Morbus Hodgkin in den Stadien I und II. Klin. Wochenschr. 59, 469-475 (1981)

Gassmann, W., Perenyi, L., Pralle, H., Graubner, M., Schmitz, N., Löffler, H.: Behandlungsergebnisse mit dem ABVD-Schema bei C-MOPP-resistentem Morbus Hodgkin. Klin. Wochenschr. 59, 267-273 (1981)

Gassmann, W., Schmitz, N., Löffler, H.: Zur Frage der Virusätiologie des Morbus Hodgkin. Dtsch. med. Wschr. 107, 1171-1172 (1982)

Gassmann, W., Schmitz, N., Löffler, H.: 15 Jahre DeVita-Protokoll. Dtsch. med. Wschr. 107, 1043-1044 (1982)

Gassmann, W., Schmitz, N., Haas, R., Barth, G., Pralle, H., Löffler, H.: Ergebnisse der Strahlentherapie des Morbus Hodgkin bei Patienten mit primärem Chemotherapieversagen und Rezidiven nach Chemotherapie. Strahlenther. 158, 336-341 (1982)

Gassmann, W., Schmitz, N., Löffler, H.: Praxis der Chemotherapie mit dem DeVita-Protokoll. Dtsch. med. Wschr. 107, 1063-1069 (1982)

Gassmann, W., Haferlach, T., Schmitz, N., Kayser, W., Löffler, H.: Zur Problematik der intravenösen Urographie bei Patienten mit Plasmozytom. Schweiz. med. Wschr. 113, 301-304 (1983)

Gassmann, W., Schmitz, N., Kayser, W., Löffler, H.: Hodgkin's disease. Cancer Treatm. Rev. 11, 311-314 (1984)

Gassmann, W., Haferlach, T., Engelhardt, K.H., Rabenhorst, G., Junge, W., Schmitz, N., Kayser, W., Euler, H.H., Löffler, H.: IgD-Plasmozytom. Dtsch. med. Wschr. 109, 1775-1779 (1984)

Gassmann, W., Pralle, H., Haferlach, T., Pandurevic, S., Graubner, M., Schmitz, N., Löffler, H.: Staging systems for multiple myeloma: a comparison. Br. J. Haematol. 59, 703-711 (1985)

Gassmann, W., Wottge, H.U., von Kolzynski, M., Müller-Ruchholtz, W.: Immune reactivity after high-dose irradiation. Transplantation 41, 380-384 (1986)

- Gassmann, W., Schmitz, N., Kayser, W., Löffler, H.: Ultrahochdosierte Zytostatika - Einsatzmöglichkeiten bei akuten Leukämien. *Dtsch. med. Wschr.* 112, 65-72 (1987)
- Gassmann, W., v. Kolszynski, M., Wottge, H.U., Müller-Ruchholtz, W.: Demonstration of strong classic immune reactivity after total-body irradiation for bone marrow transplantation. Implications for human T-depleted bone marrow transplantation. *Transplant. Proc.* 19, 2687-2688 (1987)
- Gassmann, W., Uharek, L., Wottge, H.U., Schmitz, N., Löffler, H., Müller-Ruchholtz, W.: Comparison of cyclophosphamide, cytarabine, and etoposide as immunosuppressive agents before allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 72, 1574-1579 (1988)
- Schmitz, N., Gassmann, W., Rister, M., Johannson, W., Suttorp, M., Brix, F., Holthuis, J.J.M., Heit, W., Hertenstein, B., Schaub, J., Löffler, H.: Fractionated total body irradiation and high-dose VP 16-213 followed by allogeneic bone marrow transplantation in advanced leukemias. *Blood* 72, 1567-1773 (1988)
- Gassmann, W., Schmitz, N., Wottge, H.U., Löffler, H., Müller-Ruchholtz, W.: Historischer Überblick zur Entwicklung der Knochenmarktransplantation. *Dtsch. med. Wschr.* 114, 1124-1129 (1989)
- Gassmann, W., Erbersdobler, A., Uharek, L., Glass, B., Löffler, H., Müller-Ruchholtz, W.: Ifosfamide and ACNU in experimental allogeneic bone marrow transplantation. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 117, 224-227 (1991)
- Gassmann, W., Uharek, L., Erbersdobler, A., Glass, B., Wottge, H.-U., Schmitz, N., Löffler, H., Müller-Ruchholtz, W.: High-dose cytostatic agents in allogeneic bone marrow transplantation - comparison of the engraftment promoting potential. *Br. J. Haematol.* 78, 310-318 (1991)
- Uharek, L., Gassmann, W., Fleischhauer, D., Wottge, H.U., Löffler, H., Müller-Ruchholtz, W.: Effect of post-transplant methotrexate, cyclosporin A and prednisolone on graft rejection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 7, 17-22 (1991)
- Glass, B., Uharek, L., Gassmann, W., Focks, B., Bolouri, H., Löffler, H., Müller-Ruchholtz, W.: Graft-versus-leukemia activity after bone marrow transplantation does not require graft-versus-host disease. *Ann. Hematol.* 64, 255-259 (1992)
- Uharek, L., Gassmann, W., Glass, B., Steinmann, J., Löffler, H., Müller-Ruchholtz, W.: Influence of cell dose and graft-versus-host reactivity on rejection rates after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 79, 1612-1621 (1992)
- Gassmann, W., Slanina, J.: Langzeittoxizität kurativer Lymphomtherapie. *Internist* 34, 161-169 (1993)
- Haferlach, T., Gassmann, W., Löffler, H., Jürgensen, Ch., Noak, J., Ludwig, W.-D., Thiel, E., Haase, D., Fonatsch, Ch., Becher, R., Schlegelberger, B., Nowrousian, M.R., Lengfelder, E., Eimermacher, H., Weh, H.J., Braumann, D., Maschmeyer, G., Koch, P., Heinecke, A., Sauerland, M.C., Büchner, Th., for the AML Cooperative Group: Clinical aspects of acute myeloid leukemias of the FAB types M3 and M4Eo. *Ann. Hematol.* 66, 165-170 (1993)
- Löffler, H., Gassmann, W.: Morphology and cytochemistry of ALL. In: Hoelzer, D. (Hrsg.) *Baillière's Clinical Haematology. International Practice and Research. Acute Lymphoblastic Leukaemia.* Vol. 7, Baillière Tindall, London 1994, 263-272

- Löffler, H., Gassmann, W.: Hämatologische Veränderungen und Erkrankungen in der Schwangerschaft. In: Künzel, W., Wulf, K.-H. (Hrsgs) Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, 3rd edn. Urban & Schwarzenberg, München 1994, 86-96
- Uharek, L., Glass, B., Gaska, T., Gassmann, W., Löffler, H., Müller-Ruchholtz, W.: Influence of donor lymphocytes on the incidence of primary graft failure after allogeneic bone marrow transplantation in a murine model. *Br. J. Haematol.* 88, 79-87 (1994)
- Salomo, M., Steinmann, J., Glass, B., Herwartz, C., Uharek, L., Gassmann, W., Müller-Ruchholtz, W.: Leukemia specific allogeneic donor T cells quantitated by a limiting dilution assay. *Bone Marrow Transplant.* 15, 179-186 (1995)
- Zeis, M., Uharek, L., Glass, B., Gaska, T., Gassmann, W., Müller-Ruchholtz, W.: Induction of graft-versus-leukemia activity in murine leukemia models after IL-2 pretreatment of syngeneic and allogeneic bone marrow grafts. *Bone Marrow Transplant.* 14: 711-715 (1995)
- Zeis, M., Uharek, L., Glass, B., Gaska, T., Steinmann, J., Gassmann, W., Löffler, H., Müller-Ruchholtz, W.: Allogeneic NK cells as potent antileukemic effector cells after allogeneic bone marrow transplantation in mice. *Transplantation* 59, 1734-1736 (1995)
- Gassmann, W., Löffler, H.: Acute megakaryoblastic Leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 18 (Suppl. 1): 69-73 (1995)
- Schoch, R., Jenisch, S., Haferlach, T., Müller-Ruchholtz, W., Gassmann, W., Löffler, H.: Glass slide smears are a suitable source for RT-PCR based analysis of chromosomal aberrations in leukemias. *Br. J. Haematol.* 92, 140-142 (1996)
- Haferlach, T., Winkemann, M., Löffler, H., Schoch, R., Gassmann, W., Fonatsch, Ch., Schoch, C., Poetsch, M., Weber-Matthiesen, K., Schlegelberger, B.: The abnormal eosinophils are part of the leukemic cell population in AML M4Eo and carry the pericentric inversion 16: A combination of May-Grünwald-Giemsa staining and fluorescence in situ hybridization. *Blood* (1996) 87: 2459-2463
- Glass, B., Uharek, L., Zeis, M., Löffler, H., Müller-Ruchholtz, W., Gassmann, W.: Graft-versus-leukemia activity can be predicted by natural cytotoxic against leukemia cells. *Br. J. Haematol.* (1996) 93: 412-420
- Hoelzer, D., Ludwig, W.-D., Thiel, E., Gassmann, W., Löffler, H., Fonatsch, C., Rieder, H., Heil, G., Heinze, B., Arnold, R., Hossfeld, D., Büchner, Th., Koch, P., Freund, M., Hiddemann, W., Maschmeyer, G., Heyll, A., Aul, C., Faak, Th., Kuse, R., Ittel, Th.H., Gramatzki, M., Diedrich, H., Kolbe, K., Fuhr, H.G., Fischer, K., Schadeck-Gressel, C., Weiss, A., Strohscheer, I., Metzner, B., Fabry, U., Gökbüget, N., Völkers, B., Messerer, D., Überla, K.: Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 87, 495-508 (1996)
- Zhang, Y., Poetsch, M., Weber-Matthiesen, K., Rohde, K., Winkemann, M., Haferlach, T., Gassmann, W., Ludwig, W.-D., Grote, W., Löffler, H., Schlegelberger, B.: Secondary acute leukaemias with 11q23 rearrangement: clinical, cytogenetic, FISH and FICTION studies. *Br. J. Haematol.* 92, 673-680 (1996)
- Gassmann, W., Löffler, H., Ludwig, W.-D., Schwartz, S., Haferlach, T., Maurer, J., Bartram, C.R., Rieder, H., Fonatsch, C., Thiel, E., Gökbüget, N., Hoelzer, D., for the German ALL Study Group (GMALL): Morphological and cytochemical findings in 150 cases of T-lineage acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in adults. *Brit. J Haemat* (1996)

Gassmann, W., Schmitz, N., Löffler, H., De Witte, Th.: Intensive chemotherapy and bone marrow transplantation for myelodysplastic syndromes. In: Koeffler, H.Ph (Hrsg.) Hematology/Oncology Clinics of North America, 7th edn. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996

Haferlach T, Winkemann M, Löffler H, Schoch R, Gassmann W, Fonatsch C, Schoch C, Poetsch M, Weber-Matthiesen K, Schlegelberger B: The abnormal eosinophils are part of the leukemic cell population AML M4Eo and carry the inversion 16: A combination of May-Grünwald-Giemsa staining and fluorescence in situ hybridization Blood: 87: 2459, 1996

Löffler, H, Gassmann, W: Morphology and cytochemistry of ALL. In: Hoelzer, D (Hrsg) Bailliére's Clinical Haematology. International Practice and Research. Acute Lymphoblastic Leukaemia Vol 7, Bailliére Tindall, London 1994, 263-272

Gassmann, W, Löffler, H, Ludwig, Haferlach, T, W-D, Schwartz, S, Maurer, J, Rieder, H, Fonatsch, C, Thiel, E, Gökbuget, N, Hoelzer, D for the German ALL Study Group (GMALL) Morphological and Cytochemical Findings in 150 Cases of T-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adults. Br J Haematol 97: 372, 1997

Anhang 2	Liste medizinischer Begriffe
-----------------	-------------------------------------

HS	Hereditäre Sphärozytose = Kugelzellenanämie. Die Bezeichnung der Krankheit klingt eindeutig: Es handelt sich um die Anämie (=Blutarmut), bei der ein Teil der roten Blutkörperchen kugelförmig aussieht. Die Bezeichnung ist missverständlich, nur ein kleiner Teil der kranken Erys zirkuliert in Kugelform und nicht als Scheibchen. In Wirklichkeit gibt es sehr viele verschiedene Krankheiten, bei denen die Erythrozyten Kugelform annehmen. Die Kugelform ist nicht das zu Grunde liegende Krankheitsprinzip sondern Ausdruck verschiedenster Schädigungstypen des Erythrozyten; er ist danach nicht mehr dazu in der Lage, die für die Sauerstoff-Versorgung des Gewebes bessere Scheibenform zu halten und wird passiv zur Kugel. Der Vererbungsmodus ist unterschiedlich: teils rezessiv, teils dominant. Dominante Vererbung bedeutet, man ist auch krank, wenn von einem Elternteil das gesunde Gen und vom anderen das kranke Gen geerbt hat. Rezessiv heißt, dass die Erkrankung von Vater und Mutter vererbt sein muss. Der Ausprägungsgrad der verschiedenen Formen von Kugelzellenanämie kann extrem unterschiedlich sein.
Spärozytose	= HS = Kugelzellenanämie.
Hb-Wert	Abkürzung für Hämoglobinwert. Angegeben in g/dl, das heißt Gramm Hämoglobin pro 100 ml Blut
Hämatokrit	Der Wert gibt an, wie hoch der Anteil der Erythrozyten am Blut in Prozent ist. Ein Wert von 45% bedeutet, das Blut besteht zu 45% aus Erythrozyten und zu 55% aus Flüssigkeit

MCHC	Abkürzung für Hämoglobinmenge in den Erythrozyten, angegeben in g/dl wie bei Hb-Wert, aber hier bedeutet es Gramm Hämoglobin pro 100 ml Erythrozyten (nicht Blut).
MCH	Mittelwert der Menge des Hämoglobins im einzelnen Erythrozyten
MCV	Mittlere Zellgröße
%Hypo	Prozentsatz von Erythrozyten mit wenig Hämoglobin
%Hyper	Prozentsatz von Erythrozyten mit viel Hämoglobin pro Volumen
%Micro-R	Prozentsatz kleiner Retikulozyten
Reti	Retikulozyten; junge Erythrozyten; drei bis vier Tage im Knochenmark, ein Tag im Blut
Haptoglobin	Empfindlichster Labor-Parameter zur Erfassung einer Hämolyse. Es bindet Hämoglobin; ist deshalb „verbraucht“ wenn viel Hämoglobin im Blut transportiert werden muss – also bei Hämolyse.
Hämolyse	Bezeichnet einen schnelleren Zerfall der roten Blutkörperchen (normalerweise leben sie 100-120 Tage). Meistens wie eine Art Allergie – der Körper zerstört durch Antikörper seine eigenen Erythrozyten. Selten beruht die Hämolyse auf vererbten Eigenschaften. Bekannteste Beispiele sind die viele Formen der Thalassämie, die Sichelzellen-Krankheit und die verschiedenen noch nicht einzeln charakterisierten Formen der Kugelzellenanämien wie bei Claudia Pechstein.
MCVr	Volumen des einzelnen Retikulozyten
Makro%	Prozentsatz besonders großer Erythrozyten
CHCMr	auch MCHCr; mittlerer zellulärer Hämoglobingehalt pro 100 ml Retis
CHr	Hämoglobingehalt der Retikulozyten
RNA	Ribonukleinsäure. Kopie der Erbinformation, die in der Zelle für die Eiweißproduktion genutzt wird.
IRF	immature reticulocyte fraction; Anteil unreifer Retikulozyten mit noch viel RNA. Dieser Anteil ist bei Kugelzellenanämie scheinbar niedrig.