

Klinisch relevante Thalassämien und Hämoglobin-Strukturvarianten

Erbliche Hämoglobinkrankheiten wie Thalassämien und Sichelzellerkrankungen sind durch Migrationsbewegungen auch in Deutschland anzutreffen. Die diagnostische Herausforderung besteht in der Identifikation der heterozygoten Anlageträger für diese Erkrankungen, die selbst i.d.R nicht signifikant erkranken. So sollte z. B. bei Migranten aus dem Mittelmeerraum, dem Mittleren Osten, der Arabischen Halbinsel, Afrika, Indien und Südostasien bei einer Mikrozytose eine Thalassämie-Anlageträgerschaft ausgeschlossen werden.

Hämoglobinopathien sind erbliche Erkrankungen, die zu einer veränderten Struktur (Hämoglobin-Strukturvarianten) oder einer verringerten Synthesemenge (Thalassämien) der Globinketten des Hämoglobins führen. Sie finden sich aufgrund von natürlicher Selektion ursprünglich in endemischen Malaria-Regionen und gehören zu den häufigsten genetischen Erkrankungen (5–7 % der Weltbevölkerung sind heterozygote Anlageträger). Für Deutschland wird von ca. 400.000 Anlageträgern und etwa 500–600 Thalassämie- und 1.500 Sichelzellpatient*innen ausgegangen. Aufgrund der großen Vielzahl der möglichen Veränderungen werden hier nur die beiden bedeutendsten Thalassämien, die α - und β -Thalassämien, und die wichtigsten anomalen Hämoglobine – HbS, HbE und HbC – näher erläutert.

Hämoglobin (Hb) ist das sauerstofftragende Molekül in roten Blutkörperchen und besteht aus einem Proteinanteil (Globin, postnatal α -, β -, γ -, δ -Ketten) und sauerstoffbindenden Hämgruppen (Tab. 1). Das Haupthämoglobin des Erwachsenen, HbA mit der Struktur $\alpha_2\beta_2$, macht 96–98 % des Gesamthämoglobins aus. Fetales Hämoglobin HbF ($\alpha_2\gamma_2$) und HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) sind mit <1 % und 2–3 % diagnostisch wichtige Hämoglobin-Nebenkomponenten bei Erwachsenen. Eine Hämoglobinanalyse (durch Hämoglobinelektrophorese bzw. Chromatographie-Methoden) kann wichtige diagnostische Hinweise auf das Vorliegen verschiedener Hämoglobinopathien geben.

β -Thalassämien

Die β -Thalassämien sind charakterisiert durch eine verminderte oder fehlende Syn-

Tab. 1 Physiologische Hämoglobine des Erwachsenen

Hämoglobin	Prozentuales Vorkommen beim Erwachsenen	Zusammensetzung	kodierende Gene
HbA ($\alpha_2\beta_2$)	96–98 %	2 α -Globinketten 2 β -Globinketten	HBA1, HBA2 HBB
HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)	2–3 %	2 α -Globinketten 2 δ -Globinketten	HBA1, HBA2 HBD
HbF ($\alpha_2\gamma_2$)	<1 %	2 α -Globinketten 2 γ -Globinketten	HBA1, HBA2 HBG1, HBG2



Tab. 2 Häufige β -Thalassämie-Genotypen, klinische Symptome und Diagnostik

Klinisches Syndrom	Häufige Genotypen	Klinik	MCH pg	MCV fl	HbF %	HbA2 %	Hb g/dl	Klin. Chemie
β -Thal.-major	β^0 / β^0	Schwere Anämie, Hepatosplenomegalie, transfusionsbedürftig, Chelattherapie	14–20	50–60	95–98	Var. 2–5	<7	Ferritin \uparrow Eisensättigung \uparrow Hämolyseparameter \uparrow
β -Thal.-intermedia	β^0 / β^+ β^+ / β^+	Schwere Anämie, keine regelmäßige Transfusionsbedürftigkeit	17–23	55–70	70–90	Var. 2–5	6–13	Ferritin \uparrow Eisensättigung \uparrow Hämolyseparameter \uparrow
β -Thal.-minor	β^0 / β β^+ / β	milde mikrozytäre hypochrome Anämie	16–25	<79	<5 0,5–4	>3,5	9–15	Ferritin = Eisensättigung = Hämolyseparameter =

β repräsentiert ein Normalallel; „/“ trennt die beiden Chromosomen; (β / β) entspricht dem Wildtyp; β^0 steht für eine Mutation mit komplettem Funktionsverlust; β^+ steht für Mutationen mit Restfunktion; \uparrow erhöhter Wert; = Wert im Normalbereich; Hämolyseparameter: Haptoglobin \downarrow , ind. Bilirubin \uparrow , LDH \uparrow

these der β -Globinkette (β -Globin-Gen) des Hämoglobins (Tab. 2). Die überschüssigen ungepaarten α -Globinketten aggregieren und bilden Präzipitate, die zur Zerstörung der Vorläufer der roten Blutkörperchen führen. Es resultiert eine Anämie und extramedulläre Hämatopoese unterschiedlichen Grades, die Knochenveränderungen, Wachstumsstörungen und eine Eisenüberladung verursachen können. Sowohl das gleichzeitige Vorliegen einer α -Thalassämie als auch eine genetisch bedingte Persistenz von fetalem Hämoglobin (durch eine gesteigerte Synthesemenge von γ -Globinketten) kann das klinische Bild abmildern, indem der Überschuss der α -Globinkette reduziert wird.

Die β -Thalassämien werden i.d.R rezessiv vererbt, d.h., es müssen gleichzeitig Genveränderungen in der vom Vater und von der Mutter vererbten Genkopie vorliegen, um die Erkrankung in ihrer vollen Ausprägung auszulösen. Beim vollständigen Fehlen der β -Globin-Synthese tritt die transfusionsbedürftige **β -Thalassaemia major** auf. Besteht eine β -Globin-Restsynthese aufgrund milderer Mutationen oder liegen zusätzliche abmildernde genetische Faktoren vor, führt dies zu der weniger schweren **β -Thalassaemia intermedia**. Hier sind keine regelmäßigen Transfusionen erforderlich. Bei Personen mit einer **β -Thalassaemia minor** liegt dagegen lediglich in einer Genkopie (heterozygote Anlageträger) eine β -Globin-Mutation vor. Sie können eine leichte mikrozytär-hypochrome Anämie aufweisen, sind jedoch klinisch i.d.R. asymptomatisch. Sie geben aber mit einer

Wahrscheinlichkeit von 50 % die veränderte Genkopie an ihre Nachkommen weiter (Abb. 2). Ist der Partner ebenfalls heterozygoter Anlageträger einer relevanten Mutation, haben die Nachkommen ein 25%iges Risiko, an einer schweren Form der β -Thalassämie zu erkranken. **Durch Identifikation der heterozygoten Anlageträger ist eine Risikokalkulation für die Nachkommen möglich.**

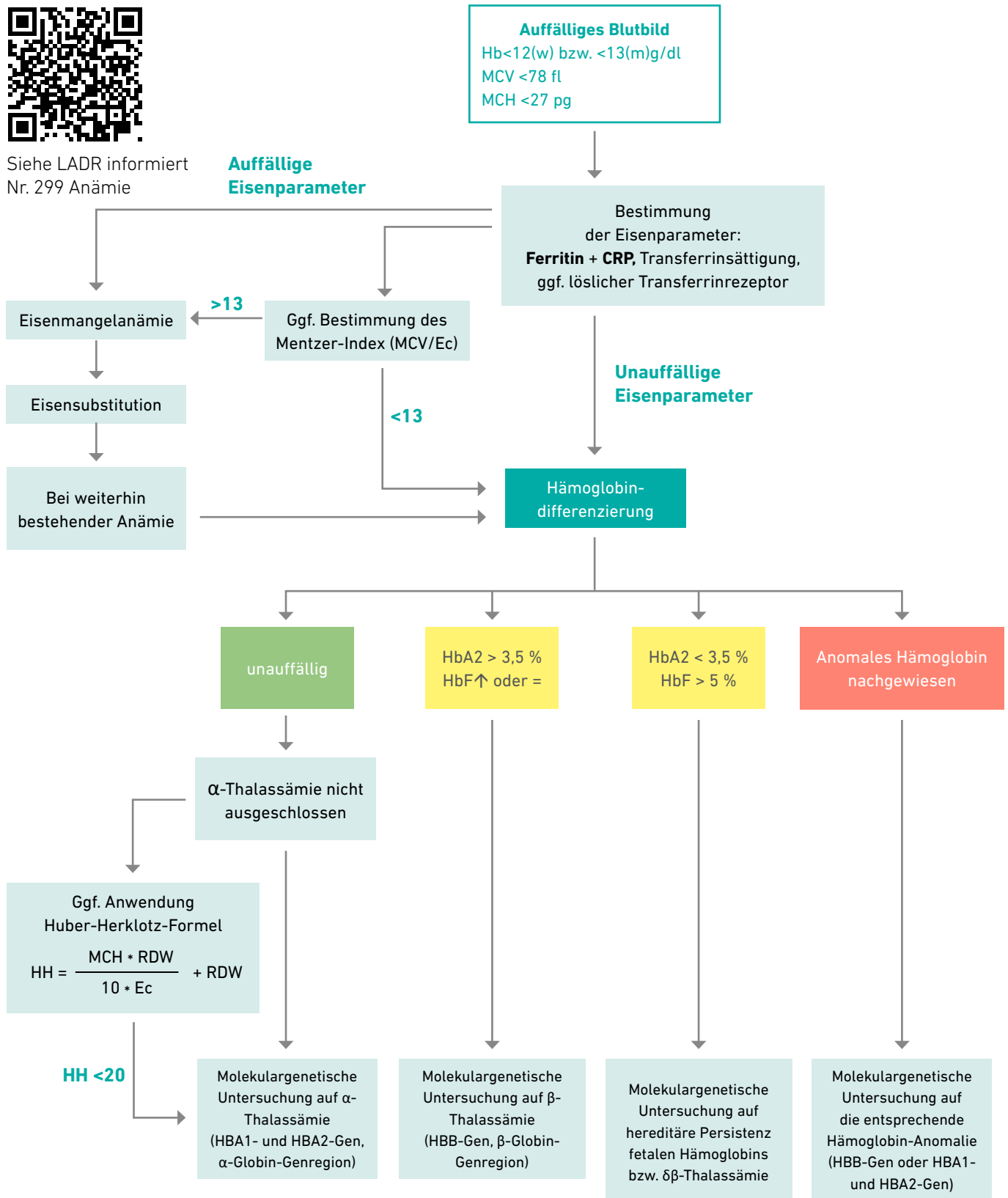
Diagnostik

Diagnostischer Hinweis auf eine β -Thalassaemia major/intermedia ist eine fehlende oder reduzierte Menge an HbA in der Hämoglobinanalyse sowie eine gesteigerte Menge an fetalem Hämoglobin F (HbF, Tab. 2). Die Diagnose einer β -Thalassaemia minor ist in Betracht zu ziehen bei HbA2-Werten >3,5 % zusammen mit reduzierten MCV (<78 fl)- und MCH (<27 pg)-Spiegeln bei einer relativ hohen Erythrozytenzahl sowie einer normalen Erythrozytenverteilungsbreite (RDW; *Red Cell Distribution Width*, Abb.1). Differenzialdiagnostisch muss ein Eisenmangel ausgeschlossen werden. Bei Vorliegen einer Mikrozytose hat sich zur schnellen Unterscheidung zwischen Eisenmangelanämie und β -Thalassaemia minor neben der **Erythrozytenverteilungsbreite** (RDW) seit Jahren der **Mentzer-Index** in der klinischen Praxis bewährt (Tab. 3). Werte <13 weisen auf eine β -Thalassämie hin. Zur Absicherung der Diagnose bedarf es einer weiterführenden Diagnostik (Hämoglobindifferenzierung und/oder Molekulargenetik).

α -Thalassämien

Anders als bei den β -Thalassämien existieren

Abb. 1 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine Anlageträgerschaft für eine Hämoglobinopathie.



w weiblich; m männlich; **Ec** Erythrozytenzahl; **RDW** (Red Cell Distribution Width) Erythrozytenverteilungsbreite

Tab. 3 Abgrenzung Eisenmangelanämie und α/β -Thalassaemia minor

Parameter	Eisenmangelanämie	α -Thalassaemia minor	β -Thalassaemia minor
MCV	↓	↓	↓
RDW	↑	normal	normal
Ec	↓	normal bis ↑	normal bis ↑
Eisenstoffwechsel	Eisen und Ferritin ↓	normal	normal
Antwort auf Eisensubstitution	Hb ↑	Hb =	Hb =
Hämoglobin Elektrophorese	normal	normal	HbA2 ↑, HbA ↓
Mentzer-Index	>13	<13	<13
Huber-Herklotz-Formel (siehe Abb. 1)	>23	<20	(<20)



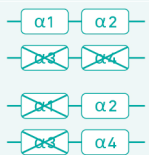

↑ erhöhter Wert; = Wert im Normalbereich; ↓ erniedrigter Wert; Mentzer-Index (Quotient aus MCV/Ec); Huber-Herklotz-Formel nur anzuwenden bei MCH <27 pg, Wert in Klammern nur bedingt geeignet

zwei Gene für die α -Globinkette, sodass insgesamt 4 Genkopien vorliegen (Tab. 4). Das Fehlen von einer (**α -Thalassaemia minima**) oder zwei α -Globin-Genkopien (**α -Thalassaemia minor**) ist mit normalen hämatologischen Blutwerten oder einer leichten bis mittelschweren mikrozytären hypochromen Anämie assoziiert. Klinisch relevant ist die **Hämoglobin H (HbH)-Krankheit**, die bei Inaktivierung von drei α -Globin-Genkopien auftritt. Das vollständige Fehlen von α -Globin aufgrund des Aktivitätsverlustes aller vier

α -Globin-Gene führt zum **Hb-Bart's-Hydrops fetalis-Syndrom**, das ohne Therapie intrauterin tödlich verläuft.

Patient*innen mit der HbH-Krankheit produzieren normalerweise weniger als 30 % der normalen Menge an α -Globin. Es liegt eine mäßige hämolytische Anämie, Splenomegalie und akute hämolytische Krise als Reaktion auf oxidierende Medikamente und Infektionen vor. Liegen nicht Deletionen, sondern inaktivierende Punktmutation im

Tab. 4 α -Thalassämie (deletionale Form) klinische Symptome und Diagnostik

Klinisches Syndrom	Genotyp Deletion von 1-4 der α -Globin-Gene	Klinik	MCH pg	MCV fl	HbA2 %	Hb g/dl
Referenzwerte			28 – 34	78 – 94	2 – 3	13 – 17
Hb-Bart's-Hydrops fetalis --/--		HbBarts (γ_4) verhindert O_2 -Abgabe ans Gewebe; lethal	23 – 41	131 – 141	0	3 – 8
HbH Krankheit -α--		Hämolytische Anämie, Hepatosplenomegalie, HbH (β_4)-Einschlusskörper	17 – 20	57 – 65	<2	9 – 12
α -Thalassaemia minor $\alpha\alpha$-- oder -α-α		milde Mikrozytose und Hypochromie; normale Hb-Elektrophorese / HPLC	22 – 24	68 – 76	1,5 – 3	11 – 15
α -Thalassaemia minima $\alpha\alpha$-α		leichte Mikrozytose und Hypochromie	24 – 29	74 – 88	2 – 3	11 – 16

α repräsentiert ein Normalallel; „/“ trennt die beiden Chromosomen; ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) entspricht dem Wildtyp; – steht für eine Deletion; ($-\alpha/\alpha$) entspricht dem Genotyp mit Deletion eines α -Ketten-Gens.

α -Globin-Gen vor (nicht-deletionale HbH-Erkrankung), resultiert i.d.R. ein schwereres Krankheitsbild. Sind beide Genkopien eines Chromosoms von einem Aktivitätsverlust betroffen (α^0 -Thalassämie-Mutation), besteht bei den Nachkommen prinzipiell ein Risiko für ein Hb-Bart's-Hydrops fetalis-Syndrom. Bei Patient*innen mit einer mikrozytären hypochromen Anämie, die aus Südostasien oder dem Mittelmeerraum stammen, sollte daher das Vorliegen einer α^0 -Thalassämie-Mutation ausgeschlossen werden.

Diagnostik

Ein sicherer Nachweis der Minima- und Minorform der α -Thalassämie ist nur durch eine DNA-Analyse möglich. Bei Vorliegen einer hypochromen Anämie (MCH <27) kann die

Huber-Herklotz-Formel angewendet werden (Abb. 1). HH-Werte <20 sind fast ausschließlich bei einer α -Thalassämie nachzuweisen. Die Verbreitungsgebiete der α -Thalassämie sind hauptsächlich **Asien, Arabien und Afrika, seltener der Mittelmeerraum.**

Hämoglobin Strukturvarianten

Hämoglobin Strukturvarianten resultieren hauptsächlich aus Genveränderungen, die den Austausch einer einzelnen Aminosäure in den α - oder der β -Globinkette bewirken. Die meisten Hämoglobin-Varianten verursachen keine Krankheit. Einige Varianten führen jedoch zu Aggregationsneigung, Präzipitationsneigung, reduzierter Stabilität oder veränderter Sauerstoffaffinität des Hämoglobins. Es sind mehr als 700 verschiedene

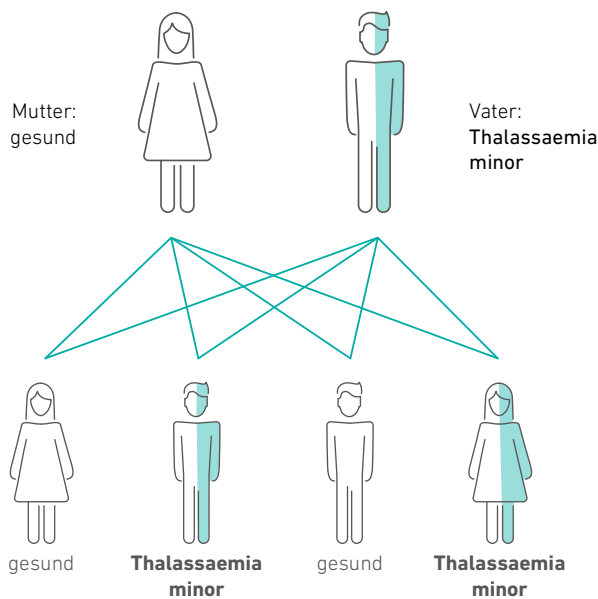
Tab. 5 Kombinationsformen der Hämoglobinopathien

Diagnose	Rotes Blutbild	Hämoglobinmuster	Leitsymptome
Sichelzellkrankheit (HbSS)	Hb 6 – 9 g/dl	HbS 55 – 90 % HbF ≤ 10 – 20 %	Sichelzellkrisen, Schmerzkrisen, akute Organsyndrome, chronisch hämolytische Anämie
HbS-Heterozygote (HbAS)	normal	HbS 35 – 40 % HbA2 ≥ 3,5 %	keine Krankheitszeichen
Sichelzell- β^0 -Thalassämie (HbS β^0)	Hb 6 – 10 g/dl Hypochromie, Mikrozytose	HbS > 80 % HbA2 > 3,5 % HbF < 20 %	schwere Sichelzellkrankheit
HbSC Krankheit (HbSC)	Hb 10 – 13 g/dl Targetzellen MCV < 75 fl	HbS ca. 50 % HbC ca. 50 % HbF < 5 %	schwache Sichelzellkrankheit, chronisch hämolytische Anämie
HbC Krankheit (HbCC)	Hb 10 – 12 g/dl Targetzellen MCV < 75 fl MCHC > 35 g/dl	HbC > 95 % HbA2 2,5 % HbF 0,5 %	Schmerzkrisen, akute Organereignisse, chronisch hämolytische Anämie
HbC Heterozygote (HbAC)	normal	HbC ca. 50 % HbA ca. 47 % HbA2 3 %	keine Krankheitszeichen
HbE Heterozygote (HbAE)	Hb normal oder leicht ↓ Hypochromie	HbE 25 – 35 %	leichte, hypochrome Anämie
HbE Krankheit (HbEE)	Hb 10 – 14 g/dl Erythrozytenzahl ↑ MCH 20 pg MCV 65 fl Targetzellen	HbE > 95 % HbA2 ca. 2,5 % HbF < 3 %	Leichte Anämie Hämolyse bei Infektionen / Medikamenteneinnahme
HbE- β^0 -Thalassämie (HbE β^0)	Hb < 8 g/dl MCV < 60 fl MCH < 22 pg	HbE bis 85 % HbA2 < 5 % HbF 15 – 25 %	wie Thalassaemia major

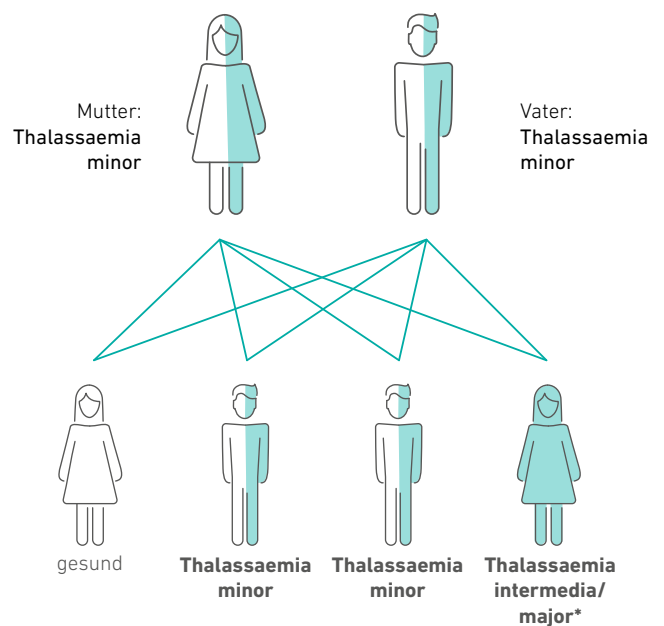
(Quelle: adaptiert nach Kohne, E. Dtsch Arztebl Int 2011;108(31–32):532–40)

Abb. 2 Vererbung der β -Thalassämien

Wenn **ein** Elternteil heterozygoter Träger ist
(von einer Thalassaemia minor mit milder Anämie betroffen)



Wenn **beide** Elternteile heterozygote Träger sind
(von einer Thalassaemia minor mit milder Anämie betroffen)



RISIKO DER KINDER

0%

Für eine Thalassaemia intermedia/major

50%

Für eine Thalassaemia minor

RISIKO DER KINDER

25%

Für eine Thalassaemia intermedia/major*

50%

Für eine Thalassaemia minor

*Die Schwere der phänotypischen Ausprägung richtet sich nach der Schwere der Mutation (s. Tab. 2).

strukturelle **Hämoglobin-Varianten** bekannt, von denen aber nur drei (**HbS, HbE, HbC**) eine weite Verbreitung haben. Bei diesen liegt jeweils der Austausch einer einzelnen Aminosäure in der β -Globinkette vor. Sie können über eine Hämoglobindifferenzierung oder eine molekulargenetische Analyse identifiziert werden. Die heterozygoten und homozygoten Formen sowie die compound heterozygoten Mischformen, auch mit den Thalassämie-Syndromen, ergeben ein breites Spektrum an Hämoglobinopathie-Krankheitsbildern (Tab. 5).

Hämoglobin S (HbS)

Hämoglobin S (Sichelhämoglobin, HbS) ist die häufigste Hämoglobin-Strukturvariante weltweit. Die **Sichelzellkrankheit** (SCD; *sickle cell disease*) tritt auf, wenn der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin bei >50 % liegt.

Homozygote Träger der Sichelzellmutation

(HbSS) machen den größten Teil der SCD-Patient*innen aus. Andere Formen der SCD resultieren aus der kombinierten Heterozygotie von HbS mit anderen β -Globin-Mutationen wie HbC (HbSC-Krankheit), β -Thalassämie-Mutationen (HbS/ β^0 - oder HbS/ β^+ -Thalassämie) oder seltener Hb-Strukturvarianten wie D-Punjab (HbSD), O-Arab (HbSO) und E (HbSE). Heterozygote HbS-Träger sind i.d.R. klinisch nicht betroffen.

Sauerstoffmangel führt zu verminderter Löslichkeit und Präzipitation des Sichelzell-Hämoglobins und der Ausbildung der Sichelform der Erythrozyten. Diese haben eine verkürzte Lebenszeit und führen über Endothelschäden zu rezidivierenden Gefäßverschlusskrisen, akuten und chronischen Schmerzen und Organschäden sowie zur hämolytischen Anämie.

Hämoglobin E (HbE)

Hämoglobin E (HbE) ist eine in Südostasien häufige β -Globin-Variante, die zu einer leicht reduzierten Syntheserate führt. Heterozygote Träger sind asymptomatisch. Homozygote Träger leiden an einer milden hypochromen mikrozytären Anämie, ähnlich einer Thalassaemia minor. Obwohl HbE allein keine bedeutsamen klinischen Probleme verursacht, erzeugen seine Wechselwirkungen mit verschiedenen Formen von α - und β -Thalassämie ein sehr breites Spektrum von klinischen Syndromen unterschiedlicher Schwere. Diese reichen von nahezu asymptomatischen Zuständen bis hin zu schwerer Anämie mit Bedarf für regelmäßige Bluttransfusionen.

Hämoglobin C (HbC)

Hämoglobin C (HbC) ist eine weitere strukturelle Variante der β -Globinkette. Während Träger der HbC-Mutation in nur einer Genkopie (heterozygot) asymptomatisch sind, verursacht eine Homozygotie für HbC eine klinisch milde hämolytische Anämie. HbC ist hauptsächlich dann von klinischer Bedeutung, wenn es in Kombination mit HbS (HbSC-Erkrankung, chronische hämolytische Anämie und intermittierende Sichelzellkrisen) oder mit einer β -Thalassämie-Mutation (HbC- β -Thalassämie, mäßige hämolytische Anämie mit Splenomegalie) vererbt wird. HbC ist vorwiegend in Westafrika verbreitet.

Diagnostik

Zur diagnostischen Abklärung einer Hämoglobinopathie sollte zunächst das rote Blutbild (inklusive Hb, Ec, MCH, MCV, RDW und Retikulozytenzahl) und der Eisenstatus (Ferritin + CRP, Transferrinsättigung, ggf. lös. Transferrinrezeptor) zum Ausschluss einer Eisenmangelanämie untersucht werden. Bei Vorliegen einer mikrozytären hypochromen Anämie sollte eine differenzierte Hämoglobinanalyse durchgeführt werden. **Die Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes sind zu beachten.** Weitere Indikationen für eine Hämoglobinanalyse sind das Vorliegen einer chronischen hämolytischen Anämie, Symptome der Sichelzellkrankheit bei Patient*innen aus HbS-Verbreitungsgebieten, medikamenteninduzierten Anämien, Hydrops fetalis-Syndrom unklarer

Ätiologie sowie im Rahmen des Neugeborenen Screenings auf Sichelzellkrankheit und der genetischen Beratung zur Familienplanung bzw. Pränataldiagnostik (Abb. 2).

Eine Interpretation der Ergebnisse muss unter Berücksichtigung des Blutbildes, der Eisenstoffwechsel-Parameter, der ethnischen Herkunft und der Familienanamnesen erfolgen. Eine genetische Diagnostik sollte bei Verdacht auf schwere Krankheitsbilder erfolgen, insbesondere bei den compound-heterozygoten Formen, die ansonsten schwer zu beurteilen sind. Auch die in der Basisdiagnostik schwer zu erfassenden Thalassämien (z. B. β -Thalassämie ohne HbA₂-Erhöhung), Auffälligkeiten wie die seltenere $\delta\beta$ -Thalassämie oder die HPFH (hereditäre Persistenz von fetalem Hämoglobin) sollten molekulargenetisch abgeklärt werden.

Für eine genetische Diagnostik nötig:

- 5 ml EDTA-Blut
- Unterschriebener Einsendeschein für genetische Untersuchung gemäß GenDG (Best.-Nr. 114485) nach erfolgter Aufklärung durch die verantwortliche Ärzt*in mit Angabe der Verdachtsdiagnose, der klinischen Symptome inkl. aktueller Hb, MCV, MCH, HbA₂, HbF-Werte und der Familienanamnese
- Überweisungsschein Muster 10

Bei weitergehenden Fragen, z. B. zu konkreten Einzelfällen stehen Ihnen die Mitarbeiter des LADR Fachbereichs Humangenetik gern zur Verfügung. Hier können auch Termine zur genetischen Beratung vereinbart werden.

LADR Laborzentrum Recklinghausen

LADR MVZ Dres. Bachg, Haselhorst & Kollegen
Recklinghausen GbR
Fachbereich Humangenetik
Berghäuser Straße 295
45659 Recklinghausen
T: 02361 30 00-201
F: 02361 30 00-211
humangenetik@LADR.de

Parameter	Material	EBM		GOÄ	
		Ziffern	€	Ziffern	€ (1,15-fach)
HBB-Gen (beta-Thalassämie)	5 ml EDTA-Blut	11512	138,46 € (1229 Pkt.)	4 x 3922	4 x 33,52 €
		11513	61,06 € (542 Pkt.)	4 x 3926	4 x 134,06 €
				10 x 3924	10 x 20,11 €
HBA1- und HBA2-Gen (alpha-Thalassämie)	5 ml EDTA-Blut	2 x 11512	2 x 138,46 € (1229 Pkt.)	4 x 3922	4 x 33,52 €
		3 x 11513	3 x 61,06 € (542 Pkt.)	4 x 3926	4 x 134,06 €
				10 x 3924	10 x 20,11 €
Ziffern pro Einsendung		11301	25,24 € (224 Pkt.)	3920	60,33 €
		11302	104,44 € (927 Pkt.)	80	40,22 €
		40100	2,60 €	95 (Transport)	3,50 €

Humangenetische Untersuchungen werden nach Kapitel 11 abgerechnet und **belasten nicht das Laborbudget**. Bei privat versicherten Patient*innen empfiehlt sich vorab das Einreichen eines Kostenvoranschlages bei der Krankenversicherung mit der Einholung einer Kostenübernahmeerklärung.

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum
Baden-Baden**
T: 07221 21 17-0

**Hormonzentrum
Münster**
T: 0251 871 13-23

**LADR Laborzentrum
Nord-West, Schüttorf**
T: 05923 98 87-100
Zweigpraxis Leer
T: 0491 454 59-0

**MVZ Labor Dr. Klein
Dr. Schmitt GmbH**
Kaiserslautern
T: 0631 303 24-0

**LADR Laborzentrum
Berlin**
T: 030 30 11 87-0

**LADR Laborzentrum
an den Immanuel Kliniken,
Hennigsdorf**
T: 03302 20 60-100
**Zweigpraxis Bernau,
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum
Paderborn**
T: 05251 28 81 87-0

Partner des Labor-
verbundes:
LIS Labor im Sommershof,
Köln
T: 0221 93 55 56-0

**LADR Laborzentrum
Bremen**
T: 0421 43 07-300

**LADR Laborzentrum
Neuruppin**
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum
Recklinghausen**
T: 02361 30 00-0

**LADR Der Laborverbund
Dr. Kramer & Kollegen GbR**
Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht
T: 04152 803-0
F: 04152 803-369
interesse@LADR.de

**LADR Laborzentrum
Hannover**
T: 0511 901 36-0

**LADR Laborzentrum
Nord, Flintbek**
T: 04347 90 80-100
Zweigpraxis Eutin

**LADR Zentrallabor
Dr. Kramer & Kollegen,**
Geesthacht
T: 04152 803-0

