

DIAGNOSE: LABOR UND MARKER DES KNOCHENSTOFFWECHSELS

**Ch. Bieglmayer
KIMCL**

Preludium

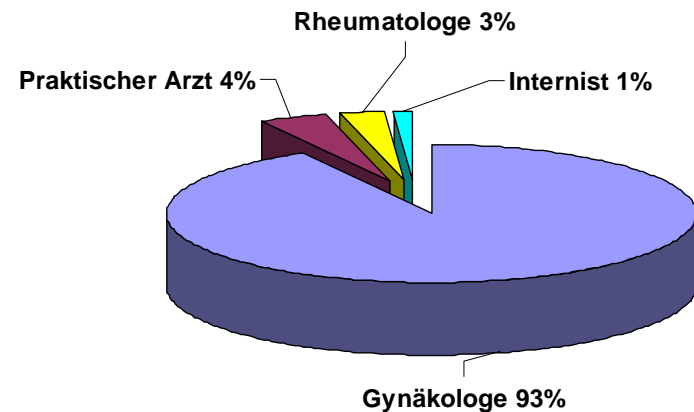
WIKIPEDIA: Zu den in der Orthopädie und Unfallchirurgie behandelten Krankheitsbildern zählen unter anderem:

Arthritis, Arthrosen, Aseptische Knochennekrosen, wie Morbus Perthes, Morbus Scheuermann, Bänderrisse (zum Beispiel Außenbandruptur des oberen Sprunggelenkes, Kreuzbandruptur), Bandscheibenvorfall, Epicondylitis humeri radialis (Tennis-Ellenbogen), Frakturen, Gelenkinfektionen, Gonarthrose, Hallux valgus, Hexenschuss, Hüftdysplasie, Impingement-Syndrom, Ischialgie, Karpaltunnelsyndrom, Klumpfuß, Knochenmetastasen, Koxarthrose, Luxationen (Patellaluxation, Schulterluxation), Muskuloskelettale Malignome, Muskelrupturen (zum Beispiel Rotatorenmanschette), Osgood-Schlatter Erkrankung, **Osteoporose**, Pseudarthrosen, Sehnenrupturen (Achillessehnenruptur, Patellarsehnenruptur), Skoliose, Spondylolisthesis, Scheuermann-Erkrankung

MANUSKRIPT: „Gynaecologists' awareness of bone health care in Switzerland“ P Stute, M Birkhäuser, M von Wolff, C. Meier

Jahrestagung der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) 2012, Interlaken: Befragung von 214 GynäkologInnen (ca.10% der Schweizer Frauenärzte):

? Medizinische Expertise für Osteoporose/Knochengesundheit ?



0/214: Orthopäde

Themen:

Knochen und Ca-Homöostase

Calcium

Phosphat

Parathormon

Vitamin D Metaboliten

} „Calzitrope Hormone“

Kochenumbau und Marker

Formationsmarker

Resorptionsmarker

Aufgaben von „Basis-“ und „Speziallabor“:

Diagnostik, Risiko Evaluierung, Therapie

Leitline: Fazit für die Praxis

Kasuistik

Knochen:

spezialisiertes Bindegewebe : Zellen + extrazelluläre Matrix

→ Calzifizierung

Aufgaben:

1.) **statisch:** Biomechanische Stütz- und Schutzfunktion
Biomineralisation: Hydroxylapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$



2.) **dynamisch:** Ca- und Phosphat- Puffer
Resorption \Leftrightarrow Anbau: Knochenstoffwechsel



Knochen als Ca- und Phosphat- Puffer

Ca & Phosphat – HOMÖOSTASE:

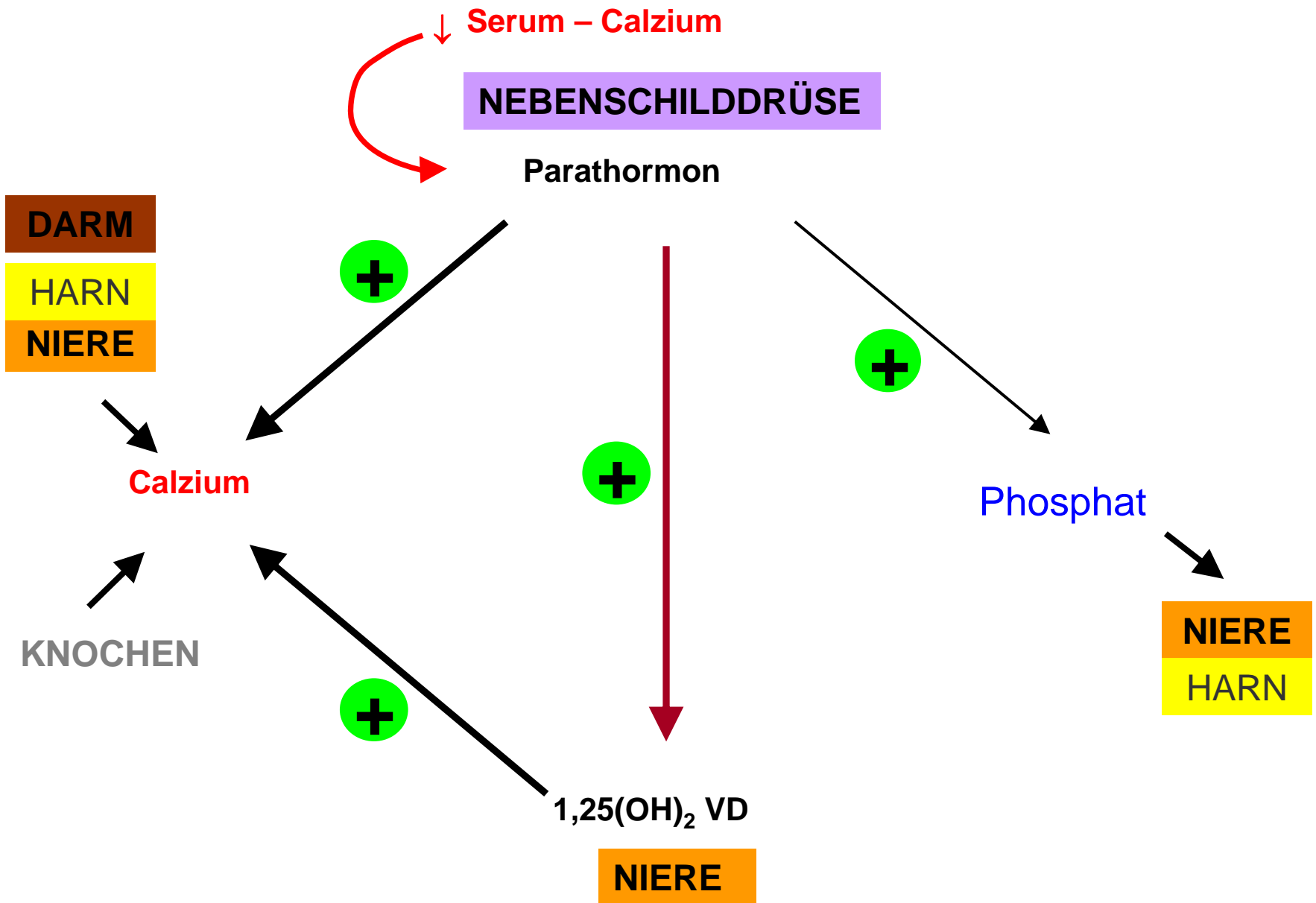
Organe:

Niere, Darm, Knochen, Nebenschilddrüse, Haut, Leber, Schilddrüse, Gonaden, Nebenniere, Hypophyse...

Regelfaktoren:

Ca PTH 1,25(OH)₂VD PO₄ IGF1, GH, E2, T, CORT, T3, CT, PRL, Fetuin A, FGF23, RANK/RANKL, OPG...

CALZIUM- HOMÖOSTASE



CALZIUM- HOMÖOSTASE

Serum – Calcium ↑

NEBENSCHILDDRÜSE

Parathormon ↑

HARN
NIERE

Calcium

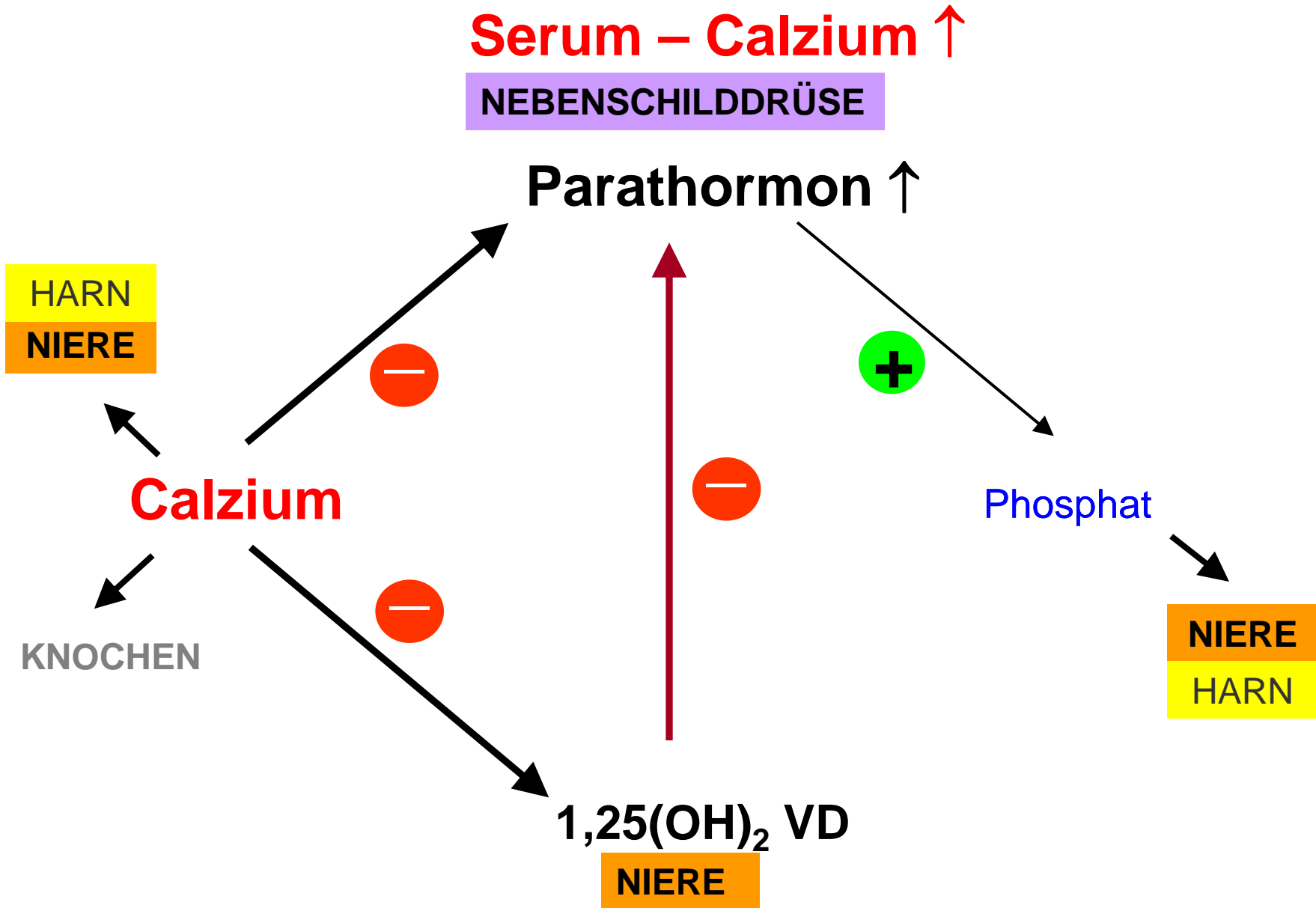
KNOCHEN

Phosphat

NIERE
HARN

1,25(OH)₂ VD

NIERE



Verteilung von Ca (gesamt ~ 1400 g)

- 90% im Knochen als Hydroxylapatit
- 0.03% im Plasma ~ 50% Ca²⁺ (ionisiert), 40% Albumin-gebunden, ~ 10% Citrat, Sulfat, Hydrogencarbonat, Lactat, Phosphat
- intrazellulär: Botensubstanz
⇒ Ca-Homöostase (Konz. Gradient extra- / intra- zellulär)

Verteilung von Phosphat (gesamt ~ 1000 g)

- 75% im Knochen als Hydroxylapatit
- 0.08% im Plasma H₂PO₄⁻ und HPO₄²⁻
- intrazellulär: anorganische & organische Phosphate:
DNA, RNA, ATP, Phospholipide, phosphorylierte Proteine

PARATHORMON

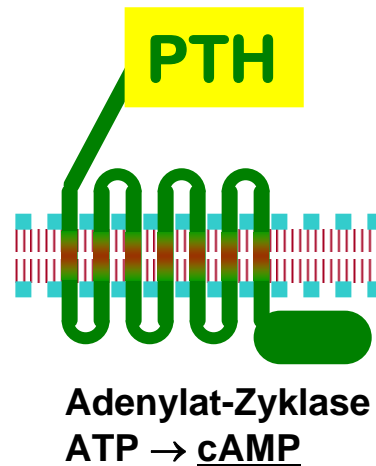
Bioaktives PTH: 84 Aminosäuren PTH(1-84) HWZ ~ 3 min.

Test 1. Generation (RIA) „PTH“: C- bzw. N- terminale Fragmente

Test 2. Generation (IRMA) „intakt PTH“: PTH (1-84) + PTH (~7-84)

Test 3. Generation (CLIA) „biointakt PTH“, „total PTH“: PTH (1-84)

2. & 3. Generation klinisch ~



PTH (bis AS 34):
Bindung an G-
Protein Rezeptor

**Teriparatide
(Forsteo): AS 1-34)**

Zellmembran

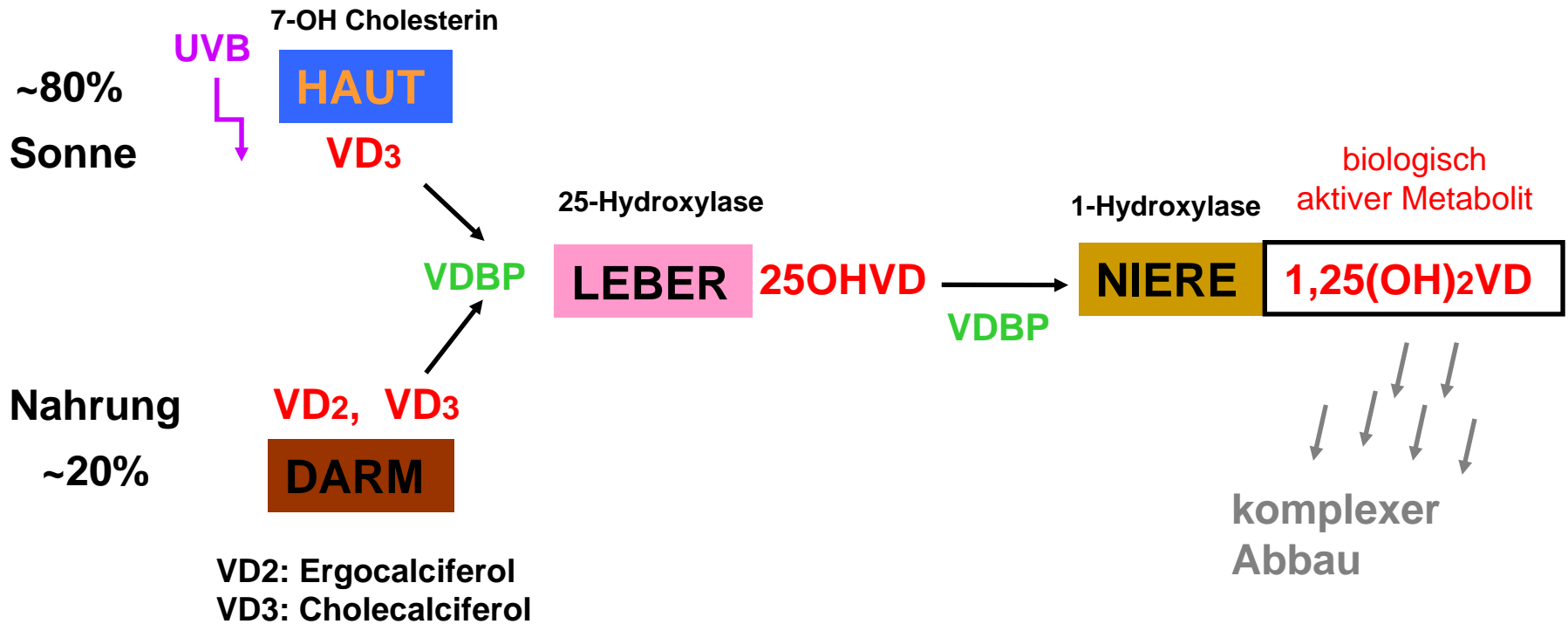
PTH(1- 6):
Aktivierung der
Adenylat-Zyklase

VITAMIN D Aktivierung →

(Prohormon)

Hormone

25OH VD
1,25(OH)₂ VD



CAVE: Sonne ↓
VD Malbasorption

Lebererkrankungen

Nieren-Dysfunktion ↓↓
2°HPT (funktionell)

Vitamin D und seine Bedeutung in der Präventivmedizin

Aus Wikipedia „Cholecalciferol“...

Eine Unterversorgung mit Vitamin-D scheint nach bisherigen Untersuchungen ein Risikofaktor für folgende Erkrankungen zu sein:

- Osteopenie und Osteoporose
- Autoimmunkrankheiten (wie z. B. Multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus Typ 1, systemischer Lupus erythematodes)
- Infektionskrankheiten wie Tuberkulose oder Atemwegsinfekte
- Bluthochdruck
- Kardiovaskuläre Erkrankungen, Metabolisches Syndrom
- Vitamin D und Calcium sind protektiv bezüglich Dickdarmkrebs und einer Vielzahl weiterer Krebsarten, wie z. B. Brustkrebs, Leukämie, Nierenkrebs, Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, Karzinome des Halses, des Kopfes und des Oesophagus.
- Durch Supplementation von Vitamin D lässt sich die Sturzrate von Menschen über 65 Jahren reduzieren. Die Einnahme von 700 bis 1000 IE reduzierte die Sturzrate um 19 Prozent. Serumspiegel von unter 60 nmol/l Vitamin 25 OH hatten keinen Schutzeffekt.
- Muskelschwäche und -schmerzen und Fibromyalgie
- Hirnleistungsstörung, Autismus
- Demenz und Parkinson-Krankheit
- Allgemein erhöhte Sterblichkeit

VD MANGEL - DIAGNOSE: 25-OHVVD

Verringerte Sonnenexposition
Vit-D Mangelernährung
Störung der intestinalen Absorption
Vit-D Intoxikation (? >250 nmol/l 25OHVD?)



defizient: <30 nM (<12 µg/L)

insuffizient: 30-75 nM (12-30 µg/L)

suffizient: >75 nM (>30 µg/L)

~1/1000 !!



25 - 66 pM

1,25(OH)₂ VD und Diagnose

Synthese in Nierentubuli, Makrophagen,
Endothelzellen, Colonzellen, Keratinozyten...

Daher ungeeignet für
Mangel-Diagnose!



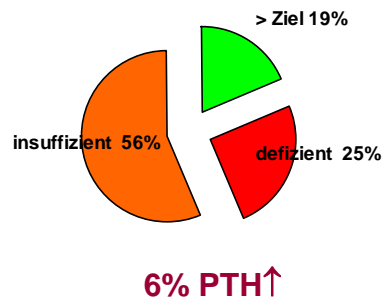
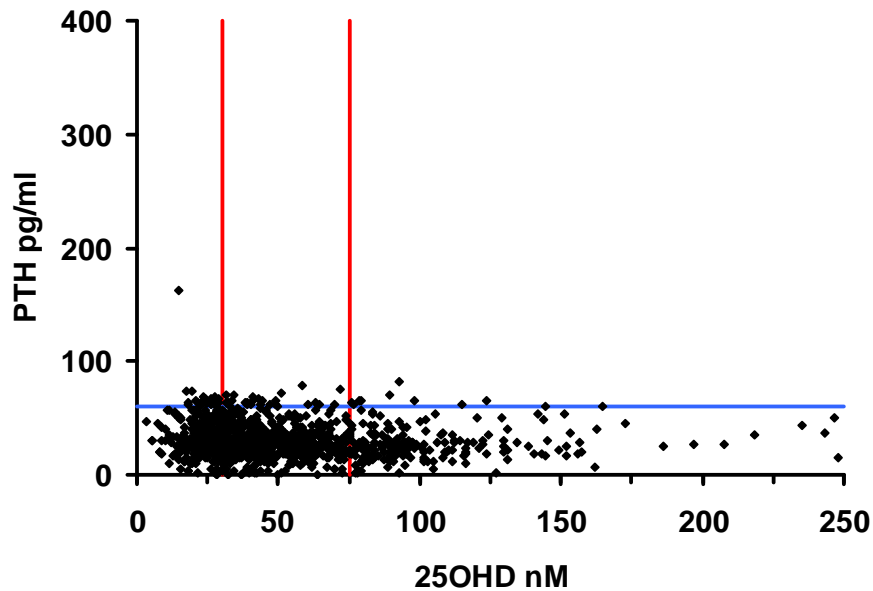
Erniedrigt: CRF, 1°&2° Hypoparathyreoidismus, Rachitis Typ 1 [1α-Hydroxylasedefekt],
Tumor-induzierte Osteomalazie (AP↑, PO₄ ↓)

Erhöht: 1°Hyperparathyreoidismus, Rachitis Typ 2 [Defekt des VDR], Tuberkulose,
Sarcoidose, M. Hodgkin, Wegener's Granulomatose, Pilz-Infektionen

25OHD IN ÖSTERREICH

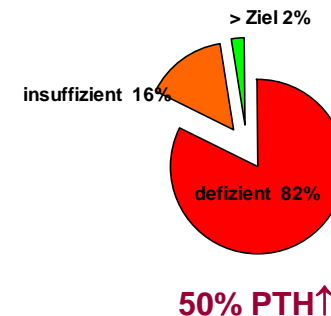
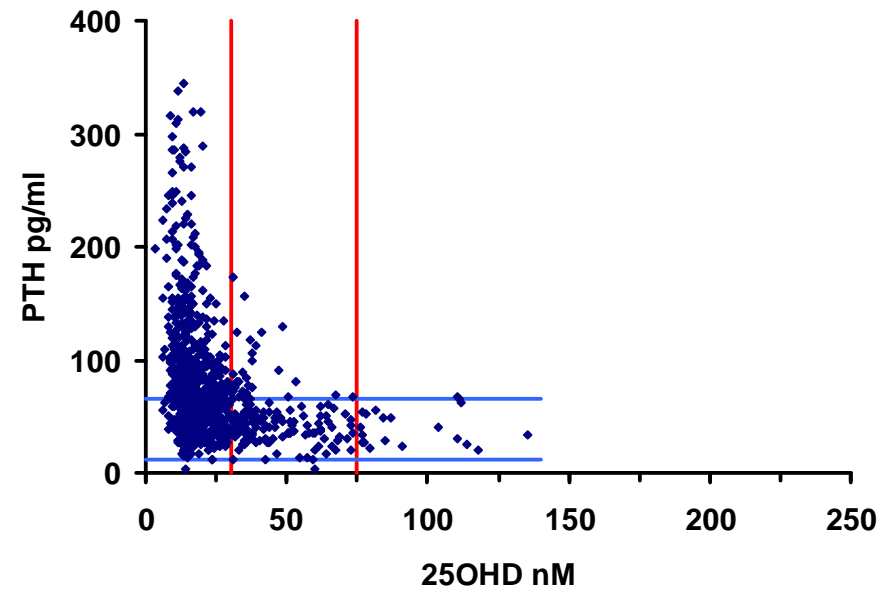
Gesunde Probanden, Probensammlung im Winter

(Daten von S Kudlacek et al. EJCI, 2003,33: 323)



Bewohnerinnen (>75 Jahre) von Altersheimen

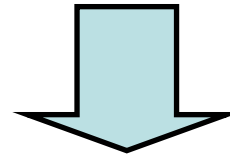
(Daten von H Dobnig et al. JCEM 2007, 92: 1678)



Knochen sind ständig

Anbau – und Resorptionsprozessen

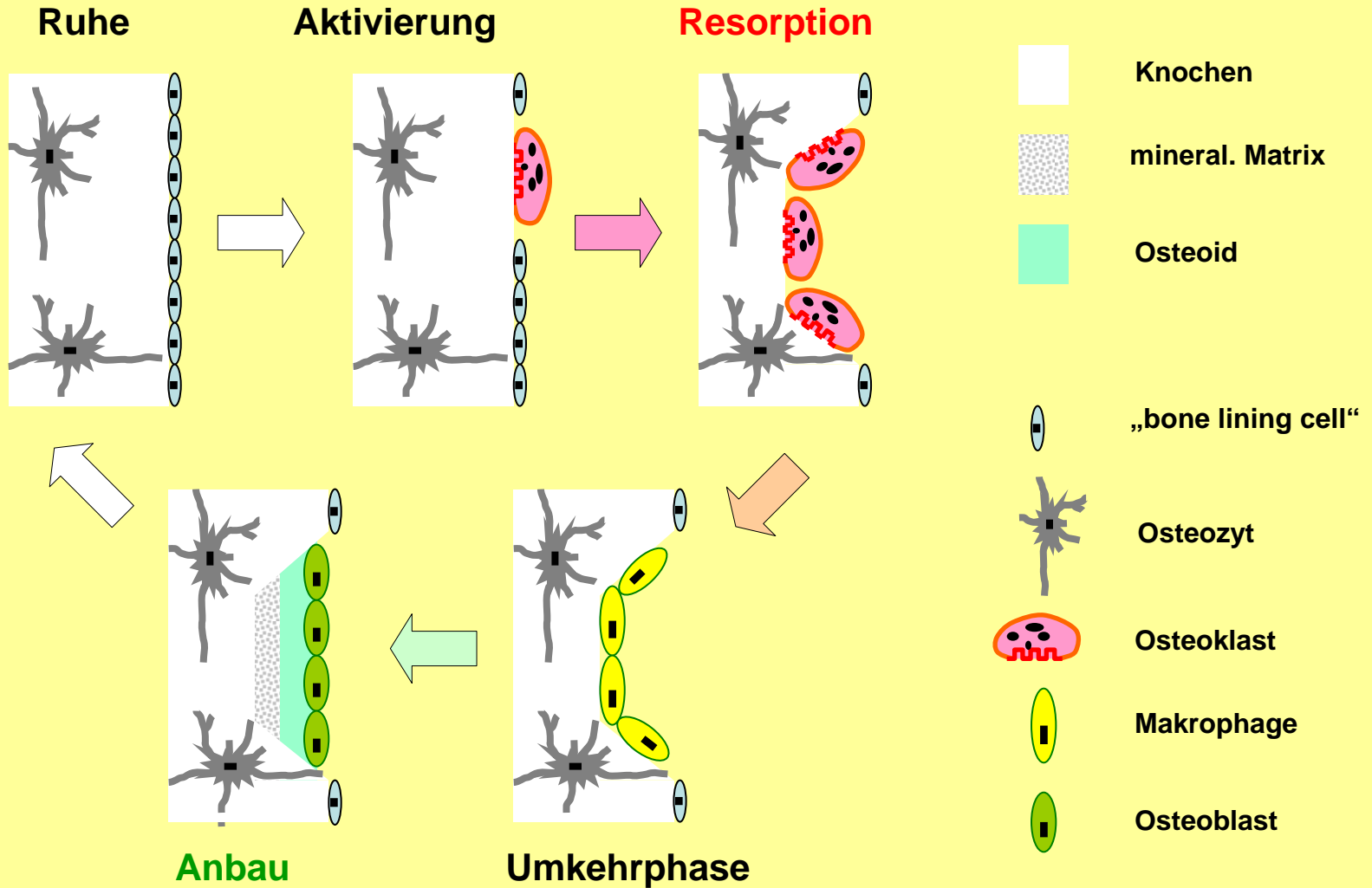
unterworfen



KNOCHENUMBAU

„bone – turnover“

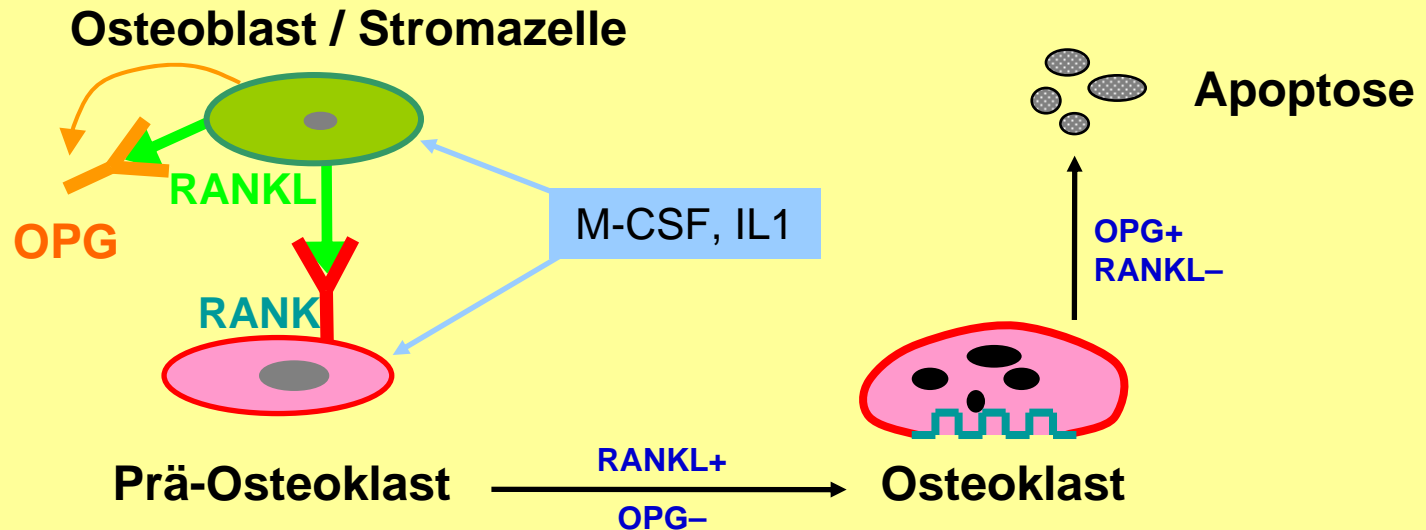
KNOCHENUMBAU



STEUERUNG: Differenzierung der Osteoklasten & Osteoblasten

Differenzierung der Osteoklasten : OPG, RANKL, RANK

OPG: Osteoprotegerin RANKL: Ligand für Rezeptor des Aktivators von NFκB (NF: nuklearer Faktor)



Denosumab: AK gegen RANKL \rightarrow Therapie

Differenzierung der Osteoblasten : Wnt – SIGNALWEG

A: Wnt-Signalprotein („wingless“ & „Int 1“)

Fz: Frizzled receptor (G-Protein)

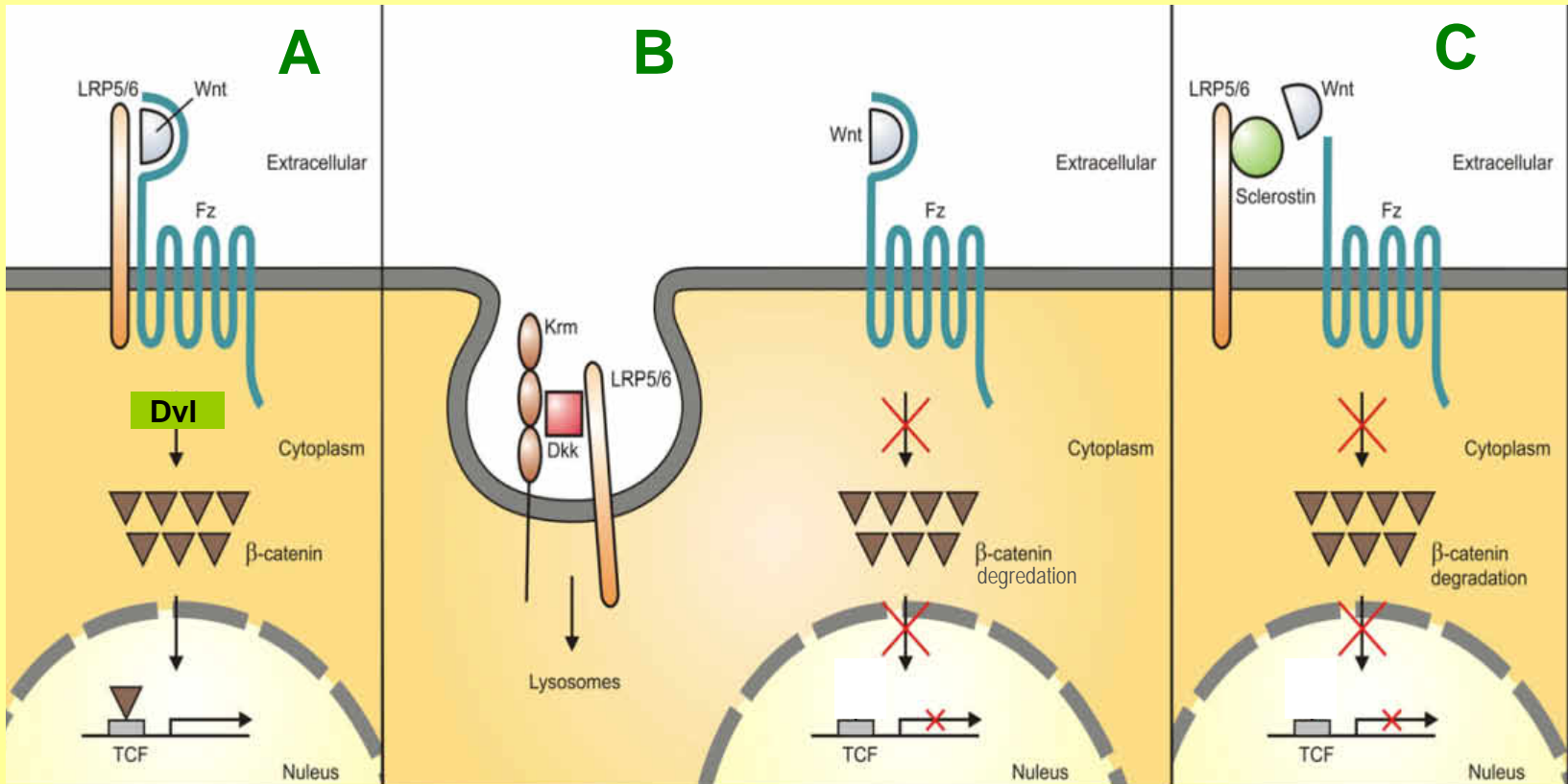
LRP 5/6: LDL receptor related protein
(Korezeptor)

Dvl: Disheveled protein

B: Dickkopf (Dkk) ← Inhibitoren → **C: Sclerostin (SOST)**

Krm: Kremen
(transmembranes-Protein)

mAK gegen SOST → Therapie



TCF: T-cell specific transcription factor

E. Piters et al Arch Biochem Biophys 473:112 (2008)

KNOCHENSTOFFWECHSEL

1.) Bilanz: Formation / Resorption 2.) Umbaugeschwindigkeit

„Knochen-Marker“

- **Komponenten der Knochenmatrix:**

Fragmente & Metaboliten des Typ I Kollagen

- **Sekretionsprodukte:**

der Knochen auf- und abbauenden Zellen (Osteoblasten, Osteoklasten)

Resorptionsmarker: CTX (C-Telopeptid, CrossLaps),

TRAP 5b (Tartrat resistente saure Phosphatase Isoenzym 5b)

Anbaumarker:

P1NP (N- terminales Propeptid des Prokollagen Typ I)

OC (Osteocalcin)

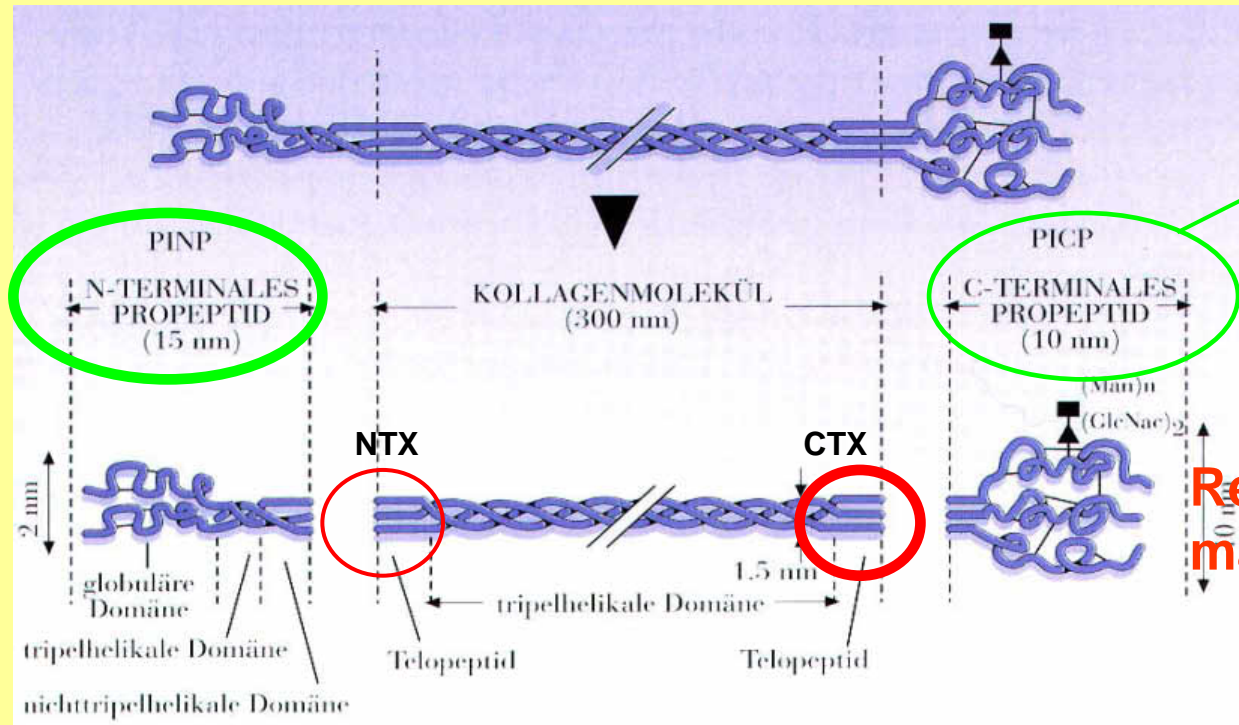
BAP (knochenspez. alk.Phosphatase)

KOLLAGEN- MARKER

Typ I Kollagen häufigste Proteinart, ~ 70% aller Kollagene ≙ 2-3 kg

Knochen (~90% der org. Matrix) > Sehne > Haut > Knorpel > Gefäße > Organe

Anbau-
marker



Clearing: Leber

Resorptions-
marker

Clearing: Niere

Abbau Typ 1 Kollagen:
Metalloproteasen,
Telopeptidasen,
Katesin K, Plasmin

NICHT- KOLLAGEN MARKER

Osteoblast Anbau - Marker

OSTEOCALCIN (OC, bone GLA-Protein)

Synthese in Osteoblasten & Odontoblasten unter Kontrolle von $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$

Vit K anhängige Carboxylase → AS 17, 21, 24: γ -Carboxy-Glutaminsäuren ↔
Hydroxylapatit Bindung

Vit K - Malabsorption oder Vit K Antagonisten (Marcoumar, Warferin):

⇒ OC↓, unter-carboxyliertes OC↑ ⇒ Knochendichte ↓ Risiko für Hüftfrakturen ↑

Clearing: Niere, HWZ 5 min, saisonale Rhythmik: ± 25% (Februar ↑ Juli ↓)

KNOCHENSPEZIFISCHE ALKALISCHE PHOSPHATASE (BAP)

Isoenzyme (4 Gene): Darm / Plazenta, / Niere / Leber / Knochen

membrangebundenes tetrameres Glycoprotein, Freisetzung durch Phospholipase,
beteiligt an Calcifizierung

Clearing: Leber, stabil, saisonale Rhythmik,

⇒ **Cave Lebererkrankungen!** (Immunoassays: ~ 10-15% Kreuzreaktion zu Leber – Enzym)

NICHT- KOLLAGEN MARKER

Osteoklast Resorptions - Marker

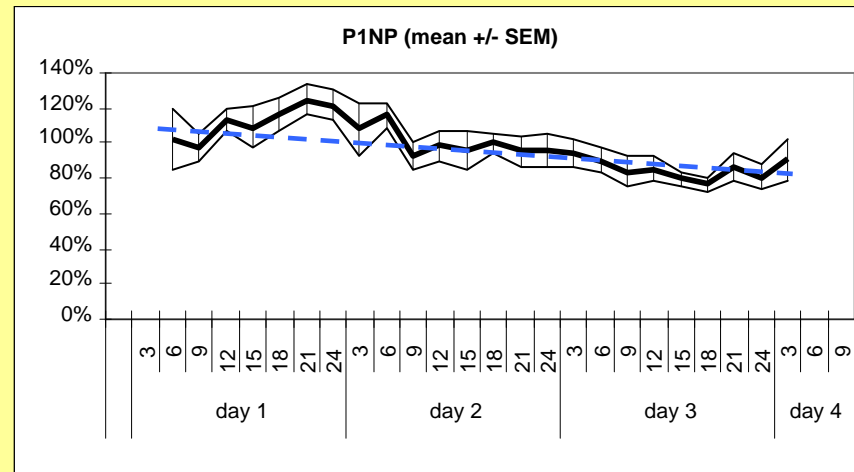
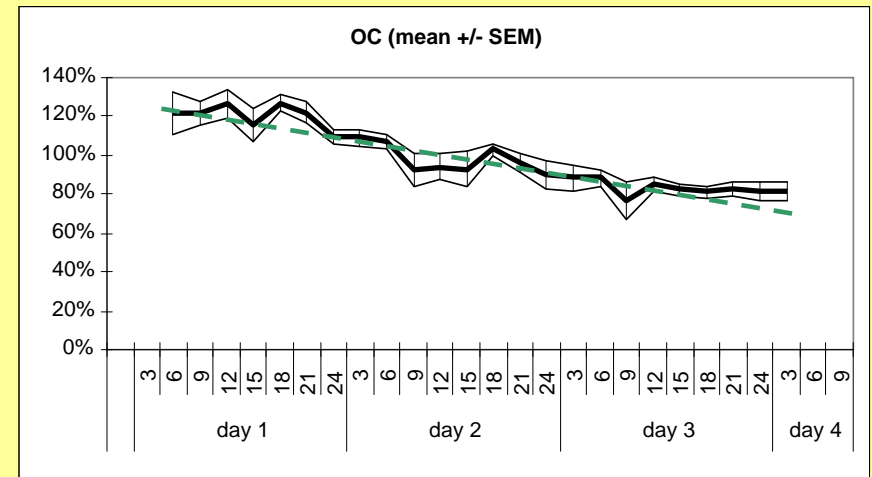
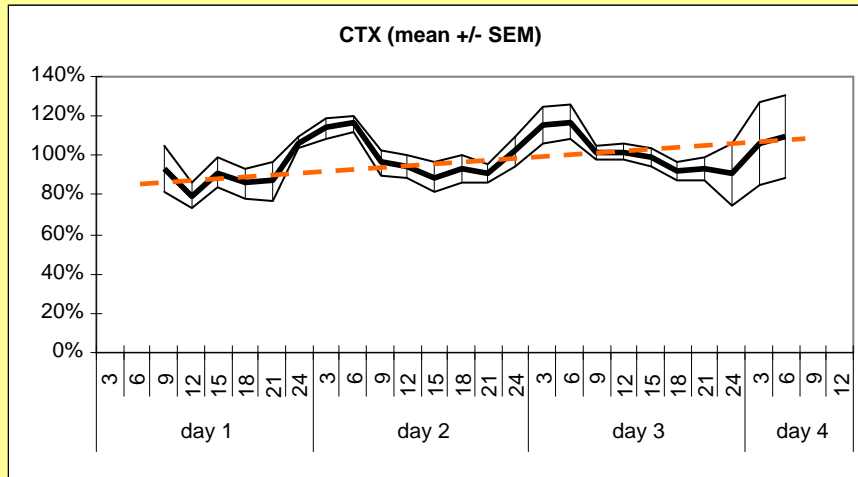
TARTRAT RESISTENTE SAURE PHOSPHATASE Typ 5b (b-TRAP)

5 Isoenzyme: Prostata (PAP) / Uterus / Pankreas / Milz / Blutzellen / Osteoklast

b-TRAP: Lysosomales [Fe] Enzym: Tyrosin-Phosphatase, OH • Generator, Fe-Metabolismus

Clearing: Leber CAVE: instabil Rhythmus gering

Zirkardiane Rhythmik (Hungerversuche, n=10)



Bieglmayer, Clodi JKMin2004

Blutabnahme: nüchtern am Morgen!

BEEINFLUSSUNG VON KNOCHENMARKERN

nicht kontrollierbar

Alter (Kindheit↑), Geschlecht (Menopause↑), Nierenfunktion (CRF ↑), Rasse (Kaukasier ↑)

Brüche ↑, Schwangerschaft & Stillen ↑ [OC↓]

Immobilität ↑, Grundkrankheiten

Medikamente: Antiresorptiv ↓, Thiazide ↓, Kontrazeption (↓), CORT ↑ [OC ↓]

Kontrollierbar: Präanalytik!

Zirkardiane & saisonale Rhythmik ↓ ↑,

Zyklus (~, luteal ↑),


intensives körperliches Training

Individuelle Fluktuation: Serum < Harn

Stabilität (Lagerung)

Referenzwerte: Alter (>30a), Geschlecht, Menopausenstatus

Osteoporoseverdacht: 5 diagnostische Säulen


- ausführliche Anamnese
 - klinische Untersuchungen
 - Messung der Knochenmineraldichte (DXA)
 - Röntgen von Brust- & Lendenwirbelsäule
 - Laboruntersuchungen
- 

Erfassung des Fraktur - Risikos

**Der bisherige Pragmatismus der Erstellung einer
Diagnose mittels T-SCORE (WHO 1994)
- *normal, Osteopenie, Osteoporose* -
erfährt eine Verbesserung durch die
individuelle Erfassung des Frakturrisikos
durch FRAX[®], WHO 2008**

WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®)

www.sheffield.ac.uk/FRAX/?lang=de

 WHO Rechner zur Bestimmung des Frakturrisikos

Home Risikorechner Papierversion Häufige Fragen Referenzen Deutsch

Risikorechner

Bitte beantworten Sie die untenstehenden Fragen für die Berechnung der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Fraktur

Land: **Österreich** Name / ID: Mehr zu den Risikofaktoren 

Fragebogen:

1. Alter (zwischen 40 und 90 Jahren) oder Geburtsdatum
Alter: Geburtsdatum: J: M: T:

2. Geschlecht Männlich Weiblich

3. Gewicht (kg)

4. Körpergröße (cm)

5. Vorausgehende Fraktur Nein Ja

6. Hüftfraktur eines Elternteils Nein Ja

7. Gegenwärtiges Rauchen Nein Ja

8. Glukokortikosteroide Nein Ja

9. Rheumatoide Arthritis Nein Ja

10. Sekundäre Osteoporose Nein Ja

11. Alkohol 3 und mehr Einheiten Nein Ja

12. Knochenmineraldichte (g/cm²)
Auswahl DXA



Weight Conversion

Pounds  kg

Height Conversion

Inches  cm

00004726

Individuals with fracture risk
assessed since 1st June 2011

Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen

niedrige BMD

Alter

Weibliches Geschlecht

Kaukasische, asiatische Ethnizität

Größenverlust

Niedriges Körpergewicht

} BMI

Frühere Fragilitäts-Fraktur

Hüftfraktur in der Familie

Glukortikoid-Therapie

Vorzeitige Menopause

Prim / sek Hypogonadismus

Prim / sek Amenorrhoe

Rauchen

Exzessiver Alkoholkonsum

Rheumatoide Arthritis

Vitamin D Mangel

Hohe Knochenumbaurate (Marker ↑)

Niedrige Kalziumzufuhr

Längere Immobilisation

Eingeschränktes Sehvermögen

FRAX® Algorithmus zur

Berechnung des individuellen

10- Jahres Frakturrisikos (WHO 2008)

JA Kanis et al. Osteopor Int 16, 2005

JA Kanis et al. Osteopor Int 19, 2008

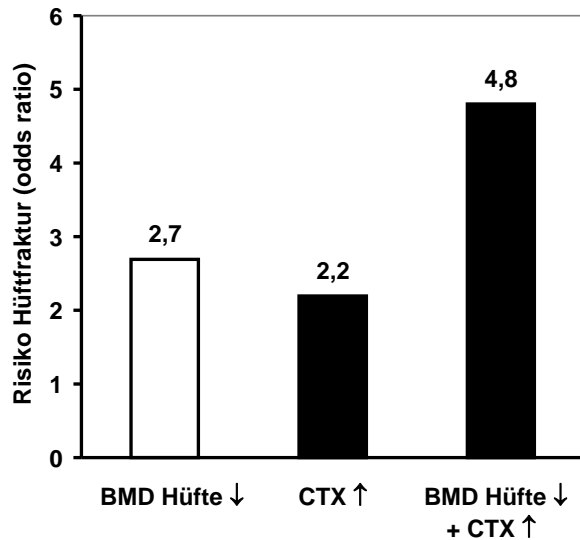
Osteoporose DIAGNOSE:

- DXA Messung der BMD: T-Score (DEF!)
- Röntgen von Brust- und Lendenwirbelsäule

AUFGABEN DES LABORS

- **Risiko-Abschätzung**
- **Abklärung von Ursachen der Osteoporose**
- **Therapieplanung**
- **Therapieüberwachung**

Marker des Knochenbaus (CTX) korrelieren mit Frakturrisiko unabhängig von BMD



BMD Hüfte ↓: T-Score < - 2,5

CTX ↑: > OG (> MW + 2SD prä- MP Frauen)

Modifiziert nach P. Garnero et al. JBMR 11, 1531 (1996)

Hüftfraktur Risiko: BMD ↓ & CTX ↑ additiv!

→ **Einbeziehung in FRAX?**

JEDOCH:

Keine Einigkeit über Referenz- & Analyseverfahren. Unklar wie Marker in FRAX einbezogen werden könnten.

Marker Ergebnisse ergänzen aber die klinische Beurteilung!

Osteoporose DIAGNOSE:

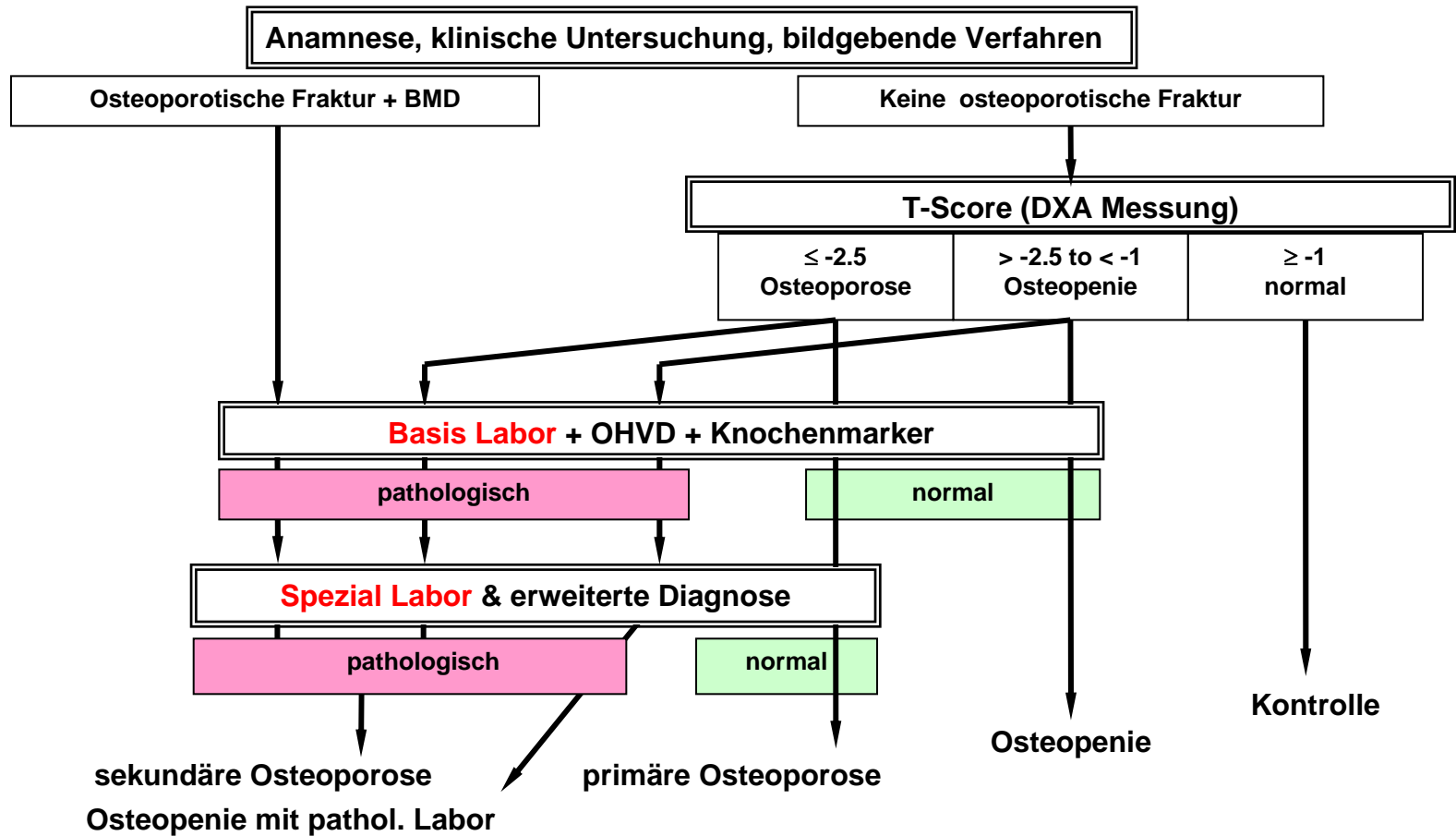
- DXA Messung der BMD: T-Score (DEF!)
- Röntgen von Brust- und Lendenwirbelsäule

AUFGABEN DES LABORS

- **Risiko-Abschätzung**
- **Abklärung von Ursachen der Osteoporose**
- **Therapieplanung**
- **Therapieüberwachung**

Osteoporoseverdacht: Diagnostik, Therapie

Risiko-Evaluierung (FRAX®)



Behandlung der Grundkrankheit, spezifische Überwachung des Therapieerfolgs

Die Osteoporosetherapie hängt vom Frakturrisiko und den Knochenmarker-Befunden nach 3 - 6 Monaten ab. BMD frühestens nach 1 Jahr, bei Hochrisiko früher. Weitere Kontrollen (Klinik, Labor) jährlich, BMD ~ zweijährlich

Therapie mit Ca und VD, Kontrolle in 1-2 Jahren je nach Risiko

In 3 - 5 Jahren abhängig vom Risiko

BASISLABOR

Serum - Kalzium

Serum - Phosphat

Alkalische Phosphatase

Kreatinin

Gesamteiweiß

γ - GT

TSH

Protein-Elektrophorese

Blutsenkungsgeschwindigkeit oder CRP

Blutbild

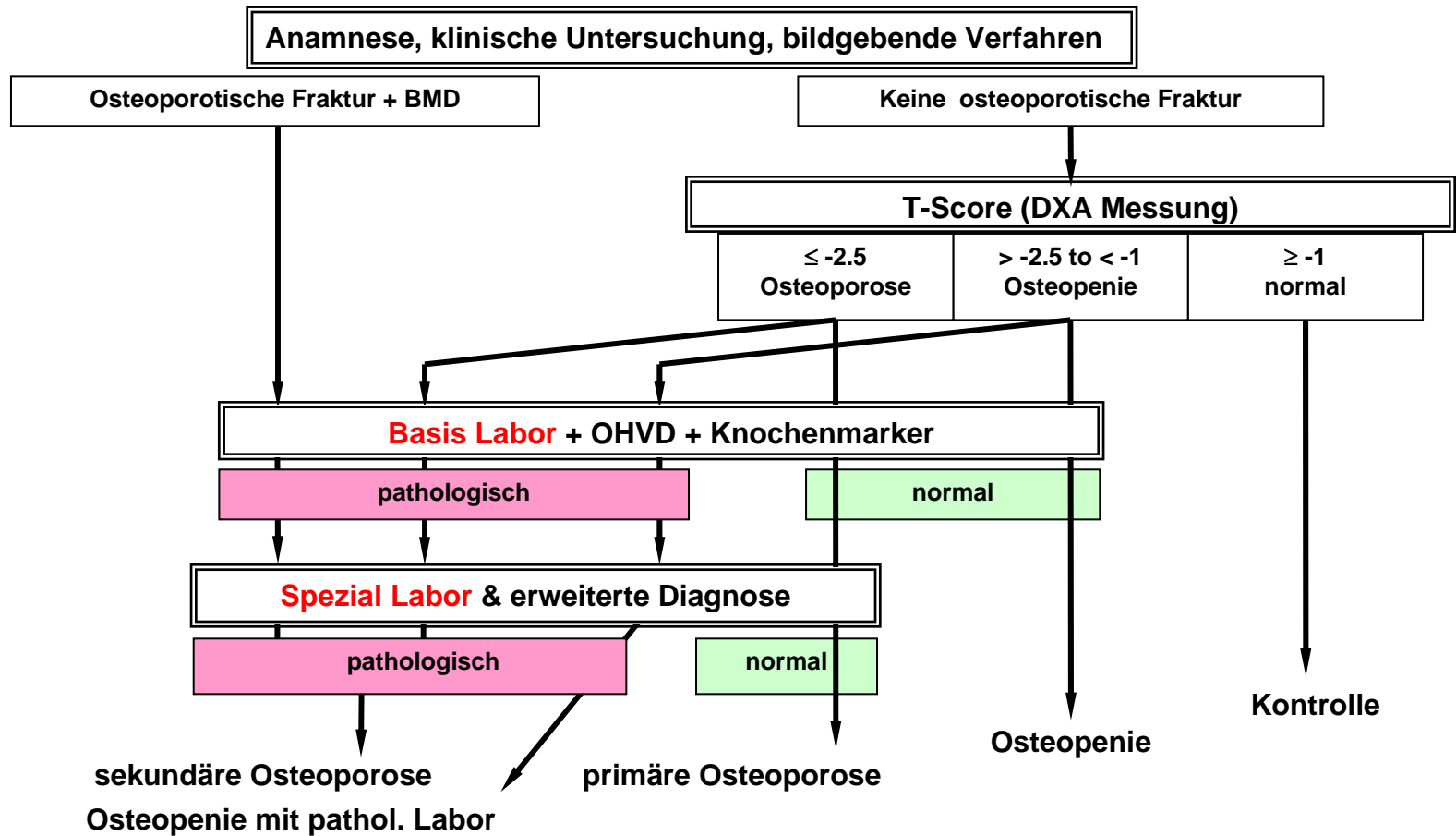
25 - Hydroxy - Vitamin D *)

Knochenumbaumarker(CTX, b-TRAP, P1NP, OC, BAP)

***) Abnahme-Zeitpunkt: Akut-Untersuchung sofort, Kontrolle zwischen Jänner – April des Folgejahres**

Osteoporoseverdacht: Diagnostik, Therapie

Risiko-Evaluierung (FRAX®)



Behandlung der Grundkrankheit, spezifische Überwachung des Therapieerfolgs

Die Osteoporosetherapie hängt vom Frakturrisiko und den Knochenmarker-Befunden nach 3 - 6 Monaten ab. BMD frühestens nach 1 Jahr, bei Hochrisiko früher. Weitere Kontrollen (Klinik, Labor) jährlich, BMD ~ zweijährlich

Therapie mit Ca und VD, Kontrolle in 1-2 Jahren je nach Risiko

In 3 - 5 Jahren abhängig vom Risiko

SPEZIALLABOR

**Calcium im 24h-Harn
oder Calzium – Kreatinin - Quotient (2. Morgenharn)**

PTH

FSH, E2, LH, TESTO, SHBG, PRL, CORT, ...

Knochenumbau-marker (CTX, b-TRAP, P1NP, OC, BAP)

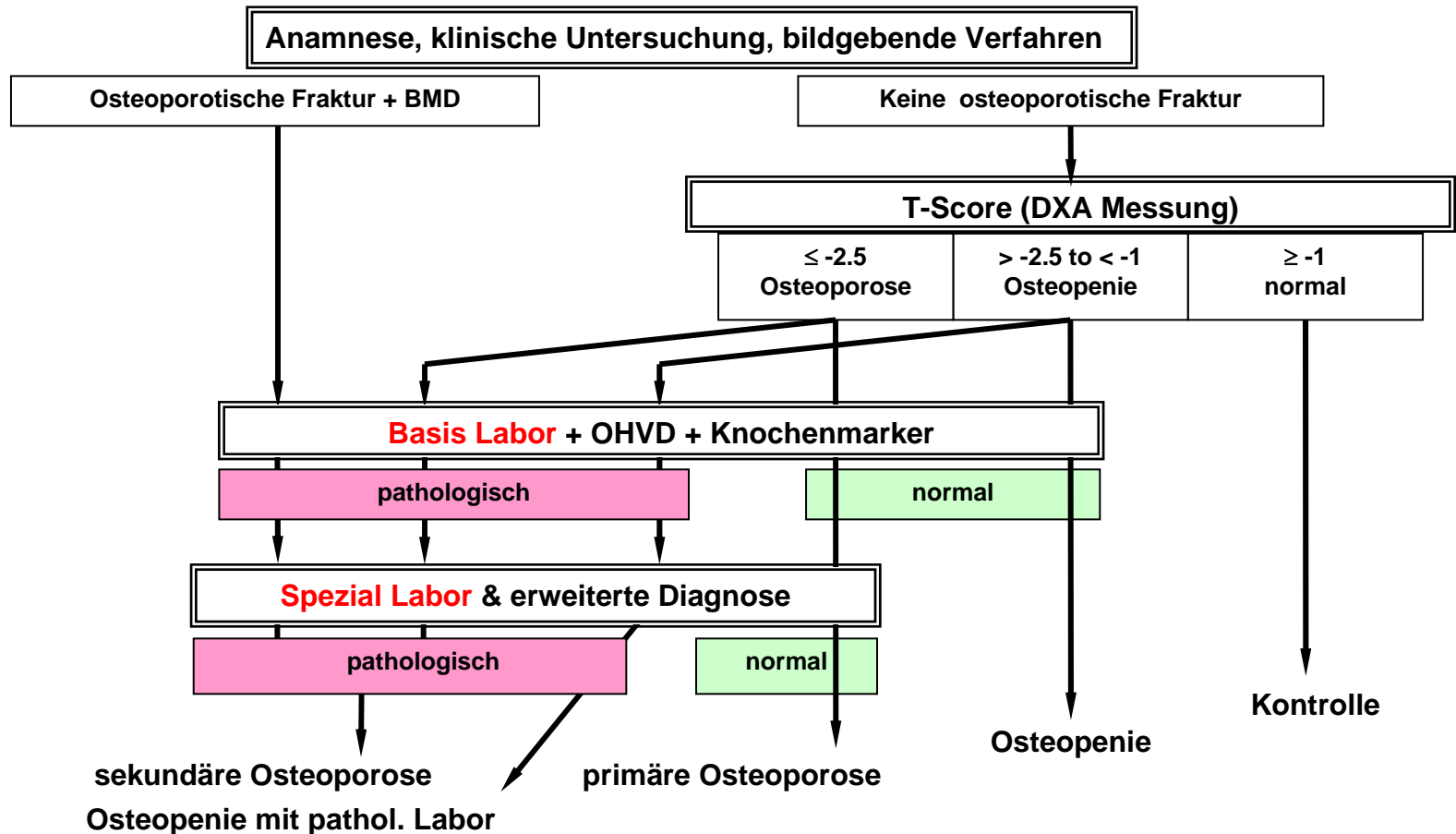
Laktoseintoleranz

auto-AK gegen Gewebstransglutaminase

Vitamin B12 / Folsäure / Homocystein

Osteoporoseverdacht: Diagnostik, Therapie

Risiko-Evaluierung (FRAX®)



Behandlung der Grundkrankheit, spezifische Überwachung des Therapieerfolgs

Die Osteoporosetherapie hängt vom Frakturrisiko und den Knochenmarker-Befunden nach 3 - 6 Monaten ab. BMD frühestens nach 1 Jahr, bei Hochrisiko früher. Weitere Kontrollen (Klinik, Labor) jährlich, BMD ~ zweijährlich

Therapie mit Ca und VD, Kontrolle in 1-2 Jahren je nach Risiko

In 3 - 5 Jahren abhängig vom Risiko

SEK. OSTEOPROSE: DIFFERENTIALDIAGNOSE

Grundkrankheiten:

endokrinologisch

Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Hypercortisolismus, Hyperprolaktinämie, Hypogonadismus, Hypophyseninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ I

entzündlich

chronisch entzündliche Arthritis, M. Bechterew

gastrointestinal

Hepatopathie, Laktoseintoleranz, Zöliakie, Colitis ulcerosa, Ileitis terminalis, Postgastrektomiesyndrom, exokrine Pankreasinsuffizienz, chronisch atrophische Gastritis

pulmonal

COPD (chronic obstructive pulmonary disease), Asthma bronchiale

renal

chronische Niereninsuffizienz, Aluminiumintoxikation

myelogen

Plasmozytom, Mastocytose

genetisch

zystische Fibrose, Osteogenesis imperfecta, Phenylketonurie, Hyperhomocysteinämie, M. Paget, hereditäre Hypophosphatämie

andere

Organtransplantation, Malignome, hypophosphatämische Osteomalazie

SEK. OSTEOPROSE: DIFFERENTIALDIAGNOSE

andere Faktoren (Anamnese!):

medikamentös

Glucocorticoide, Antiepileptika, T4 zur Supprimierung von TSH, Heparin, Zytostatika, Aromatasehemmer, LHRH-Agonisten, Anti-Androgene, Rosiglitazon, Langzeitbehandlung mit hochdosierten Protonenpumpenhemmern, Marcoumar, Lithium

Immobilisation

Bettlägerigkeit, Paresen

alimentär

Malabsorption, Malnutrition, Anorexia nervosa

Osteoporose DIAGNOSE:

- DXA Messung der BMD: T-Score (DEF!)
- Röntgen von Brust- und Lendenwirbelsäule

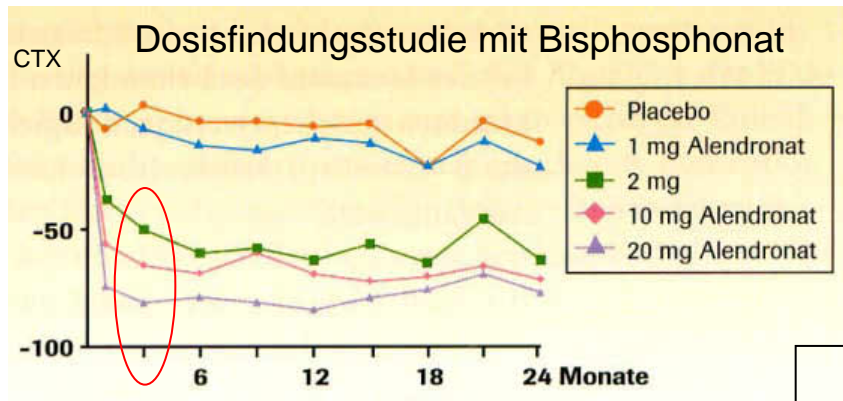
AUFGABEN DES LABORS

- **Risiko-Abschätzung**
- **Abklärung von Ursachen der Osteoporose**
- **Therapieplanung**
- **Therapieüberwachung**

KNOCHENMARKER: OSTEOPOROSE-THERAPIE

Merke: für die Diagnose der Osteoporose ungeeignet

- geeignet für Risikoabschätzung („high - low turnover“)
- geeignet für Therapiekontrolle (rascher als DXA):



Kleinste signifikante Änderung

$$LSC = 2,77 \times \sqrt{CV_{ind}^2 + CV_{anal}^2}$$

β -CTX	40 - 50%	}	3 - 6 Monate
OC	30 - 40%		
PINP	30 - 40%		
BAP	~ 20%		
TRAP-5b	~ 20%		
DXA	2 - 4%		1 - 2 Jahre

KNOCHENMARKER: OSTEOPOROSE-THERAPIE

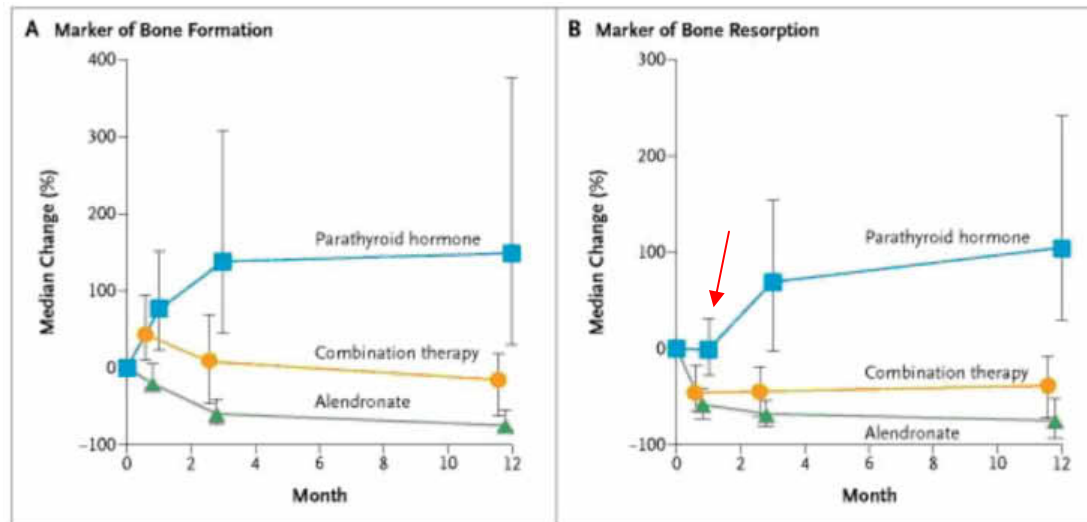
Blutabnahmen für therapeutische Nachkontrolle:

Antiresorptiv: Bisphosphonate, SERM (Raloxifen), HRT

CTX prätherapeutisch & frühestens nach 3 Mo

Anabol: PTH, Teriparatide (1-34PTH), Strontium-Ranelat

P1NP (OC, BAP) prätherapeutisch & nach 1, (3, 6), 12 Mo



**kombinierte antiresorptive
und anabolen Therapie:
KEIN VORTEIL!**

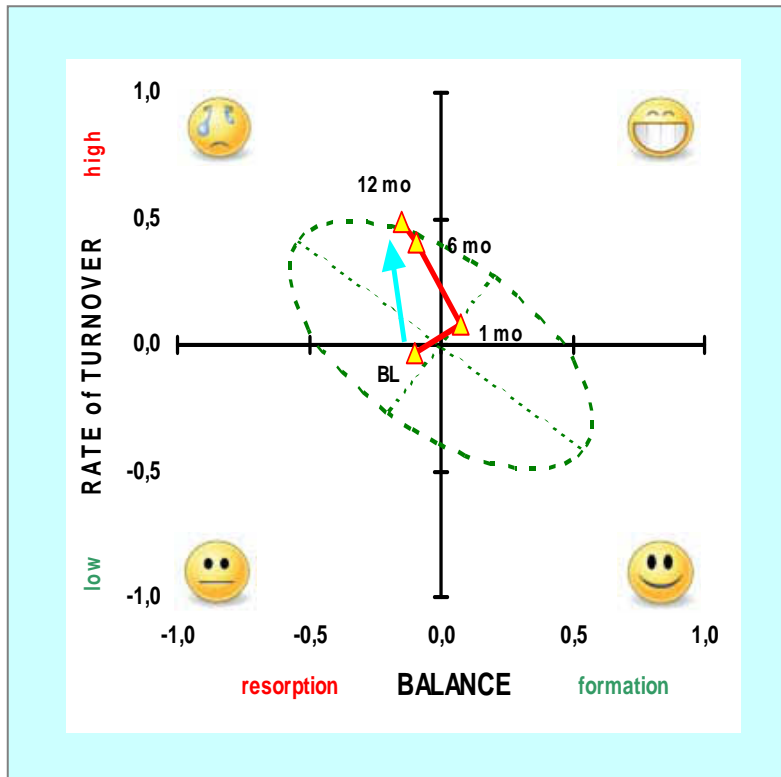
„Knochenmarker-Plot“ (CTX und OC mathematisch transformiert)

C.Bieglmayer, S Kudlacek EJCI 2009;39: 230-38

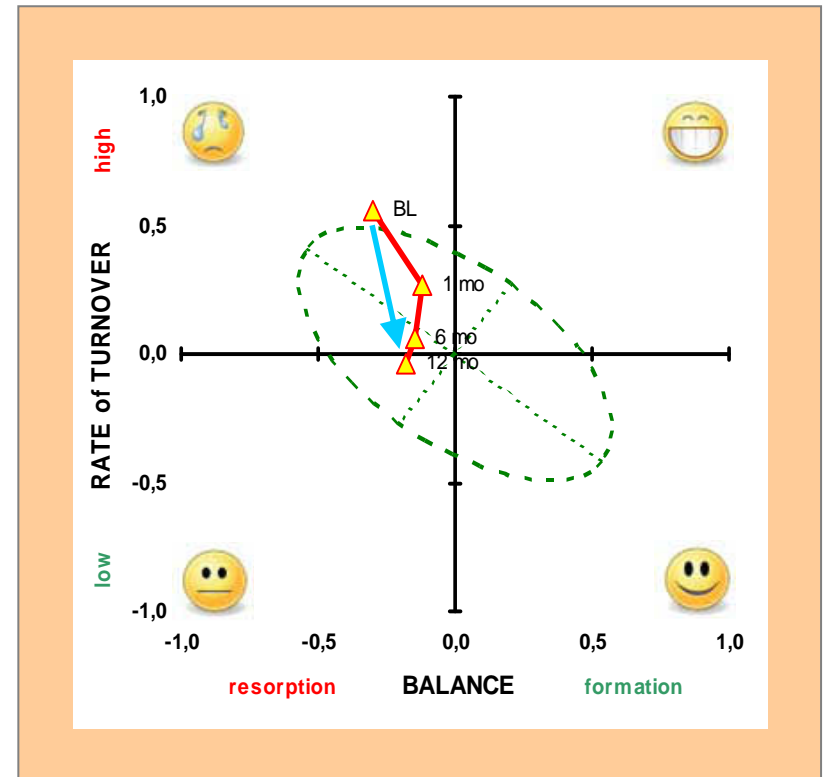
Patent PCT / EP2007 / 011462 „Assessment of physiological conditions“

Teriparatid Therapie (n= 26, mit Bisphosphonat vorbehandelt)

prim. Hyperparathyreoidismus (n= 27)



Daten von H. Dobnig



Daten von K. Kersch-Schindl, B. Niederle, C. Bieglmayer

ZUSAMMENFASSUNG: Aufgaben des Labors

Basislabor, Speziallabor:

- **DD primäre / sekundäre Osteoporose**
- **Abklärung von Ursachen der sekundären Osteoporose**
- **spezifische Therapieüberwachung**

Knochenmarker:

- **Frühzeitige Erkennung von Störungen der Netto-Bilanz**
- **Klassifizierung von high und low turn-over (Risiko!)**
- **Therapieentscheidung und Nachkontrolle (LSC!)**