

Qualitätskontrollen beim Blutbild: Neues Reagenz zur Stabilisierung von Vollblut bei Erhalt des „Frischblutcharakters“

Quality Control of the Complete Blood Count: A New Reagent for Stabilizing Whole Blood Samples While Preserving "Fresh Blood Characteristics"

W. Springer^{1,2}, W. Prohaska³, J. Neukammer⁴, A. Höpe⁴, Angela Baudach⁵, Isolde Steinhauser⁶,
Sabine Ziemer⁷, Silke Heller⁸, A. v. Rücker¹

Zusammenfassung: Qualitätskontrollen beim Blutbild werden bislang von der Bundesärztekammer (BÄK) nicht vorgeschrieben, obwohl diese Untersuchung zu den am häufigsten angeforderten Labortests gehört. Ein Argument der BÄK für dieses Vorgehen war, daß es kein stabiles Kontrollprobenmaterial mit dem Charakter von Frischblut gibt. Wir berichten hier von einem neuartigen Reagenz (Cyto-Chex, Streck Laboratories) zur Stabilisierung von Vollblut. Es wurde in sieben deutschen Laboratorien bei Frischblutproben eingesetzt. Anschließend wurde über einen Zeitraum von vier Wochen das sogenannte kleine Blutbild bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, daß die von der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) und der BÄK vorgeschlagenen Anforderungen an die Präzision bei der Bestimmung des kleinen Blutbildes mit diesem stabilisierten Frischblutmaterial erfüllt werden können.

Schlüsselwörter: Blutzellzählung; Hämoglobinometrie; Qualitätskontrolle.

Summary: Until now, quality control of the "complete blood count" (CBC) has not been mandatory in Germany, although the CBC is one of the most frequently ordered laboratory tests. This is due to the lack of a stable control material with fresh blood characteristics as required by the Bundesärztekammer (BÄK). In the following we report on the use of Cyto-Chex, a new agent for stabilizing whole blood. It was applied by seven German laboratories for stabilizing fresh blood samples that were used as control samples for CBC

over a period of 4 weeks. Our results show that the precision requirements in CBC as suggested by the Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) and by the BÄK can be fulfilled by using fresh blood samples treated with this new stabilizing agent.

Keywords: Blood Cell Count; Haemoglobinometry; Quality Control.

Das kleine Blutbild (d.h. die Bestimmung des Hämatokrits und der Konzentrationen von Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten mit den abgeleiteten Größen MCH, MCV und MCHC) ist eine der am häufigsten abgefragten Laboruntersuchungen, die heute in über 90% der Fälle durch Hämatologie-Automaten durchgeführt wird. Um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten, wäre eine Qualitätskontrolle wie bei klinisch-chemischen Analysesystemen wichtig.

Die gesetzlichen Voraussetzungen hierfür sind in der deutschen Eichordnung (§ 4 Abs. 1) festgelegt. Diese sieht bei quantitativen labormedizinischen Untersuchungen mit Meßgeräten vor, daß die Meßergebnisse durch laborinterne Qualitätssicherungsmaßnahmen und durch die erfolgreiche Teilnahme an jährlich zwei Ringversuchen überwacht werden. Die laborinterne Qualitätssicherung beinhaltet:

1. Präzisionskontrollen mit Präzisionskontrollproben innerhalb einer Analysenserie und von Tag zu Tag für mindesten 20 Tage mit der gleichen Kontrollprobe
2. Richtigkeitskontrollen mit Richtigkeitskontrollproben, wobei die Richtigkeit mit Referenzmethoden oder (zur Zeit noch) mit methodenabhängigen Sollwertverfahren bestimmt wird.

Die Bundesärztekammer (BÄK) hat das Recht, bei quantitativen labormedizinischen Meßgrößen Qualitätskontrollen vorzuschreiben und die zulässigen Meßabweichungen festzulegen (Richtlinien der BÄK von 1988).

Im Falle des kleinen Blutbildes existieren bisher keine verpflichtenden Anordnungen der BÄK [1]. Ein wichtiger Grund für dieses Vorgehen war, daß es kein

¹Institut für Klinische Biochemie, Universität Bonn

²Korrespondenzadresse: Dr. Wolfram Springer, Institut für Klinische Biochemie, Universität Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, D-53105 Bonn. Fax: +49-228-2876434.

³Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen

⁴Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Berlin

⁵Institut für Laboratoriumsdiagnostik, Klinikum Buch, Berlin

⁶Innere Medizin III, Universität Ulm

⁷Institut für Pathologische und Klinische Biochemie, Charité Universitätsklinikum, Berlin

⁸Sankt Gertraudenkrankenhaus, Berlin

⁹Eingegangen: 12. Februar 1997

Tabelle 1 Lebensdauer und Halbwertszeit zellulärer Blutbestandteile

Zellulärer Blutbestandteil	Zeit in der Blutzirkulation	Haltbarkeit ex vivo ($t_{1/2}$)
Erythrozyten	110 - 140 Tage	5 - 6 Wochen
Lymphozyten	Tage - 30 Jahre	3 - 7 Tage
Monozyten	24 - 48 h	24 - 72 h
Neutrophile	6 - 8 h	6 - 36 h
Eosinophile	48 - 72 h	6 - 24 h
Basophile	3 - 6 h	6 - 24 h
Thrombozyten	10 - 14 Tage	5 - 7 Tage

stabiles Kontrollprobenmaterial mit dem Charakter von Frischblut gibt. Trotzdem werden von vielen Laboratorien beim Blutbild freiwillig Qualitätskontrollen mit Ersatzmaterialien (z.B. fixierte Zellen, Latexpartikel) durchgeführt. Eine Verpflichtung hierzu besteht jedoch nicht.

Die Herstellung von Präzisionskontrollproben für das kleine Blutbild und deren Verwendung innerhalb einer Analysenserie (die meistens nicht länger als 6 h dauert) bereitet in den meisten Fällen keinerlei Probleme, da die Haltbarkeitsgrenzen der hämatologischen Meßgrößen in der Vollblutprobe (siehe Tabelle 1) nicht überschritten werden. Im Gegensatz zu klinisch-chemischen Meßgrößen ist die Messung von zellulären Komponenten jedoch sehr kritisch, wenn diese über einen längeren Zeitraum erfolgen soll.

Die Richtlinien der BÄK fordern Präzisionskontrollen von Tag zu Tag mit der gleichen Kontrollprobe über einen Zeitraum von mindestens 20 Tagen. Dies war bislang mit herkömmlichen EDTA-Vollblutproben nicht zu verwirklichen, sondern es mußten zu diesem Zweck stabilisierte (meist fixierte oder künstliche) Blutkontrollproben eingesetzt werden, deren Frischblut-Charakter (d.h. Verformbarkeit, Lysierbarkeit, Anfärbbarkeit, Zellvolumen, Adhäsionseigenschaften etc.) zweifelhaft ist.

Unsere Studie befaßt sich mit der Erprobung einer neuen Stabilisierungslösung für Vollblut (Cyto-Chex), die es ermöglicht, Präzisionskontrollproben mit Frischblut-Charakter ohne großen Aufwand aus Vollblutproben herzustellen. Nach Angabe des Herstellers handelt es sich um ein nicht kreuzreagierendes Fixativ, das sich zur Stabilisierung von Membran-Epitopen (z.B. CD4, CD8, CD3) im Rahmen der Immunophänotypisierung schon bewährt hat [2]. Damit sind die Voraussetzungen für eine „richtlinienkonforme“ Präzisions- und Richtigkeitskontrolle gewährleistet.

Methoden

An den Untersuchungen nahmen sieben Laboratorien teil, die mit unterschiedlichen hämatologischen Analysensystemen ausgerüstet waren. Folgende Gerätesysteme kamen zum Einsatz: Abbott CD3500, Coulter STKS, Helios ABC, Technicon H-1, TOA-Sysmex CC800, TOA-Sysmex K 1000; Normalmebeleinrichtung der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt [3].

Der von allen Laboratorien durchzuführende Untersuchungsablauf sah zunächst die Bestimmung der Meßgrößen des kleinen Blutbildes von verschiedenen EDTA-Vollblutproben mit einem routinemäßig eingesetzten Hämatologie-Automaten vor (n=10). Anschließend mußten die Frischblutproben im Verhältnis 1:1 mit Cyto-Chex (Streck Laboratories, Omaha, NE [U.S.A.]) gemischt und mindestens 3 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden. Nach unterschiedlichen Lagerzeiten (3-31 Tage bei 4-6 °C) wurden die stabilisierten Blutproben als Kontrollproben zur Untersuchung der Präzision innerhalb der Analysenserie (Dauer < 6 Stunden) und von Tag zu Tag eingesetzt. Ferner wurde die Meßabweichung vom ursprünglichen Vollblutwert (=Zielwert) bestimmt. Die Richtigkeit des Zielwertes wurde für die Proben der Analysenserie mittels Referenzmethoden überprüft [4].

Ergebnisse

Einfluß der Cyto-Chex Behandlung auf Mittelwert und Präzision in Serie

Zur Bestimmung der durch Cyto-Chex bedingten Veränderungen der einzelnen Meßgrößen des kleinen Blutbildes wurden drei Analysensysteme in einem Laboratorium (Institut für Klinische Biochemie, Universität Bonn) verwendet, wobei zuvor die Richtigkeit der mit den Analysensystemen erhaltenen Ergebnisse mit Frischblut überprüft wurde. Während einer Untersuchungsreihe (Dauer ca. 3-6 h) wurden an allen drei Systemen 10 Messungen mit der gleichen Blutprobe durchgeführt. Anschließend wurden die in Tabelle 2 angegebenen Mittelwerte und die Variationskoeffizienten (VK) berechnet. Dieser Vorgang wurde für die Frischblutprobe vor und nach Behandlung mit Cyto-Chex zu den in der Tabelle 2 angegebenen Zeiträumen durchgeführt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden die Mittelwerte der unbehandelten Frischblutprobe willkürlich gleich 100% gesetzt. Dieses Versuchsschema wurde zweimal durchgeführt.

Man erkennt in Tabelle 2, daß die Cyto-Chex Behandlung nur eine geringfügige Veränderung der Meßergebnisse bedingt. Zur Beurteilung dieser Veränderungen sind in Tabelle 3 die von der PTB nach Absprache mit den Referenzlaboratorien von DGKC und INSTAND vorgeschlagenen maximal zulässigen Meßabweichungen vom Zielwert beim kleinen Blutbild angegeben. Setzt man den Frischblutwert als Zielwert ein, ergibt sich, daß die Meßabweichungen zwischen Frischblut und Cyto-Chex behandeltem Blut (auch

Nicht standardisierte Abkürzungen: BÄK, Bundesärztekammer; CBC, complete blood count; CD, cluster designation; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV, mean cell volume; MW, Mittelwert; DGKC, Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie; INSTAND, Institut für Standardisierung und Dokumentation im Medizinischen Laboratorium; VK, Variationskoeffizient.

Tabelle 2 Veränderungen der Meßgrößen des kleinen Blutbildes von Frischblut nach Cyto-Chex -Behandlung

Meßgröße	Parameter	Frischblut	5 Tage	Zeit nach Cyto-Chex Behandlung		
				10 Tage	18 Tage	25 Tage
Erythrozyten	MW (%) ^a	100	100,7	99,6	98,8	101,1
	VK (%)	0,63	0,72	0,73	0,91	0,68
Leukozyten	MW (%) ^a	100	102,8	104,2	103,2	105,1
	VK (%)	1,34	1,32	2,77	1,83	2,04
Thrombozyten	MW (%) ^a	100	104,3	103,7	105,8	104,1
	VK (%)	3,66	2,74	3,01	3,81	2,92
Hämatokrit	MW (%) ^a	100	101,7	99,3	100,8	101,4
	VK (%)	0,74	0,67	0,83	0,79	0,69
Hämoglobin	MW (%) ^a	100	98,4	99,3	98,9	99,7
	VK (%)	0,68	0,82	0,76	0,74	0,82

^a Angegeben sind die Mittelwerte aus zwei Versuchsreihen mit 10 Messungen pro Zeitpunkt und Analysegerät (Technicon H-1, Abbott CD3500 und TOA-Sysmex CC800) innerhalb von 6 h. Angaben in % der Ausgangswerte der Frischblutproben.

Tabelle 3 Fehlergrenzen in der Hämatologie. Empfehlungen der PTB in Zusammenarbeit mit DGKC-/INSTAND-Referenzlaboratorien für das Kleine Blutbild

Meßgröße	Meßbereich	Maximale zulässige relative zufällige Meßabweichung	Maximale zulässige relative Meßabweichung
Erythrozyten		3%	9%
Leukozyten	10^2 - 10^3 /µl	100/µl	300/µl
	$1 - 3 \times 10^3$ /µl	10%	30%
	$> 3 \times 10^3$ /µl	6%	18%
Thrombozyten	10^3 - 10^4 /µl	1500/µl	4500/µl
	$> 1 - 7 \times 10^4$ /µl	15%	45%
	$> 7 \times 10^4$ /µl	7%	21%
Hämatokrit		3%	9%
Hämoglobin		1,7%	5%

nach unterschiedlich langen Lagerzeiten) nicht wesentlich sind und sich weit unterhalb der maximal zulässigen Meßabweichungen befinden. Dies gilt für alle Meßgrößen des kleinen Blutbildes.

Die in Tabelle 2 ebenfalls angegebenen mittleren Variationskoeffizienten (VK) lassen die Präzision in der Serie für die unterschiedlichen Meßgrößen des kleinen Blutbildes erkennen. Gegenüber den Messungen mit der Frischblutprobe treten bei den Cyto-Chex behandelten Proben keine wesentlichen Präzisionsveränderungen auf. Die unterschiedlichen Lagerzeiten spielen keine erkennbare Rolle. Wiederum wurden die in Tabelle 3 angegebenen Bewertungsgrenzen für die Präzision beim kleinen Blutbild als Bewertungsmaßstab für unsere Ergebnisse verwendet. Ein Vergleich mit Tabelle 3 zeigt, daß die Anforderungen erfüllt werden.

Präzisionsmessungen von Tag zu Tag

Sieben Laboratorien beteiligten sich an der Untersuchung der Präzision von Tag zu Tag. Dazu wurde Frischblut zunächst mit Cyto-Chex behandelt. Einzel-

abfüllungen wurden anschließend nach 5, 10, 18 und 25 Tagen geöffnet und jeweils für 7 Tage täglich mit dem gleichen Hämatologie-Analysensystem doppelt gemessen. In Abbildung 1 sind der Mittelwert der Cyto-Chex behandelten Frischblutprobe und der VK von Tag zu Tag für die einzelnen Laboratorien während der 1. und 4. jeweils siebtägigen Meßserie (ab 5. bzw. 25. Tag) zu sehen. Die jeweiligen Frischblutprobewerte wurden wiederum gleich 100% gesetzt. Es sind alle Meßgrößen des kleinen Blutbildes aufgeführt. Der Y-Achsenbereich gibt die maximal zulässige Meßabweichung vom Zielwert wieder (vgl. Tab. 3), die gestrichelten horizontalen Linien kennzeichnen die Bewertungsgrenzen bei Präzisionsmessungen, wobei der VK kleiner sein sollte als der Abstand zwischen zwei gestrichelten Linien. Bis auf einige Ausreißer erfüllen alle Laboratorien hinsichtlich der Meßpräzision die Anforderungen.

Die Behandlung mit Cyto-Chex führte bei allen Laboratorien zu nur geringen Meßabweichungen vom Frischblutprobewert, die gut innerhalb der zulässigen Grenzen liegen. Tabelle 4 zeigt die mittlere Meßun-

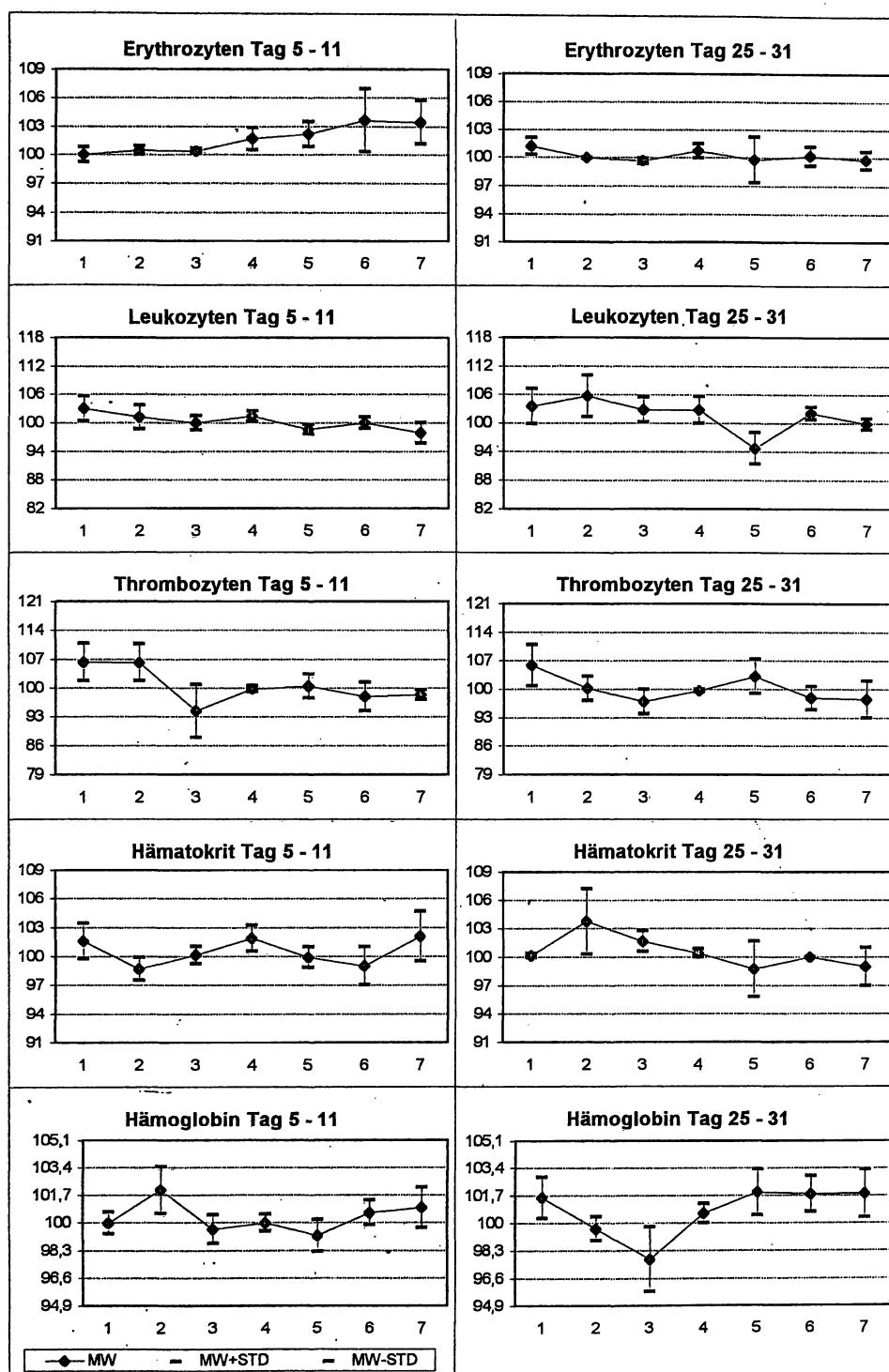


Abbildung 1 Veränderungen der Meßgrößen des Kleinen Blutbildes von Frischblutproben nach Cyto-Chex Behandlung bei den an der Studie teilnehmenden Laboratorien (1-7, X-Achse) während der 1. Meßserie (Tag 5 - 11) und der 4. Meßserie (Tag 25 - 31). Die Frischblutprobenwert wurde gleich 100 gesetzt. Der Y-Achsenbereich gibt die maximal zulässige Meßabweichung vom Zielwert wieder. Gestrichelte Linien kennzeichnen die Bewertungsgrenzen bei Präzisionsmessungen. Angegeben werden Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (STD). Meßzeitpunkte mit nicht vollständigen Daten wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 4 Impräzision (VK von Tag zu Tag) bei der Bestimmung der Meßgrößen des kleinen Blutbildes von Frischblutproben nach Cyto-Chex-Behandlung. Angegeben sind über 7 Laboratorien mit 7 unterschiedlichen Analysegeräten gemittelte Werte.

Meßgröße	Zeit nach Cyto-Chex Behandlung			
	Tag 5 - 11	Tag 10 - 16	Tag 18 - 24	Tag 25 - 31
Erythrozyten	1,34%	1,22%	1,28%	0,91%
Leukozyten	1,72%	2,63%	2,79%	2,71%
Thrombozyten	3,37%	3,59%	4,62%	3,27%
Hämatokrit	1,55%	1,99%	2,20%	1,48%
Hämoglobin	0,92%	1,49%	1,30%	1,22%

präzision aller Laboratorien während der jeweils angegebenen Zeitabschnitte an. Ein Vergleich mit den Bewertungsgrenzen in Tabelle 3 zeigt wiederum, daß die Anforderungen an die Meßpräzision bei allen Meßgrößen eingehalten werden.

Diskussion

Die Verwendung von Cyto-Chex zur Stabilisierung von Frischblutproben verändert die Meßergebnisse des sog. kleinen Blutbildes (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytentzahl) über einen Zeitraum von bis zu 31 Tagen nach unseren Ergebnissen nur geringfügig. Die Meßabweichungen vom laborinternen Zielwert waren kleiner als die von der PTB in Zusammenarbeit mit den Referenzlaboratorien von DGKC und INSTAND vorgeschlagenen Bewertungsgrenzen. Dies konnte durch Untersuchungen in 7 verschiedenen Laboratorien gezeigt werden, wobei 7 unterschiedliche Hämatologie-Analysensysteme zum Einsatz kamen.

Die Präzisionsmessungen (VK in der Serie und von Tag zu Tag) erfüllten ebenfalls die Anforderungen nach Tabelle 3 und spiegeln den derzeitigen Stand der instrumentellen Meßpräzision wieder [5]. Cyto-Chex stabilisierte Frischblutproben haben sich damit als geeignetes Präzisionskontrollmaterial erwiesen.

Der Frischblutcharakter (zumindest was die Meßgrößen des kleinen Blutbildes betrifft) ging durch die Cyto-Chex Behandlung bei den von uns verwendeten, meist nur unwesentlich pathologischen Vollblutproben nicht verloren. Die Untersuchung hochpathologischer Proben (z.B. Leukämien) steht jedoch noch aus. Vorläufige Untersuchungen anderer Autoren zeigen, daß Membran-Epitope, die für die Immunophänotypisie-

rung wichtig sind, durch die Cyto-Chex Behandlung nicht verändert werden [2]. Dies könnte ein Indiz dafür sein, daß auch hochpathologische Blutproben nach Cyto-Chex Behandlung weitgehend unverändert bleiben.

Die in dieser Arbeit dargelegten Erkenntnisse unterstützen die Forderung nach einer baldigen Aufnahme des kleinen Blutbildes in den Meßgrößenkatalog der BÄK (Anlage 1 der Richtlinien zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien).

Danksagung

Frau A. Breuer gilt unserer besonderer Dank für die zuverlässigen Messungen am Institut für Klinische Biochemie der Universität Bonn.

Für die Bereitstellung der Reagenzien bedanken wir uns bei der Günther Keul GmbH, Steinfurt.

Literatur

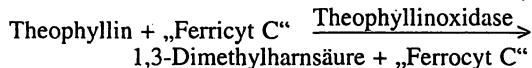
1. Bundesärztekammer. Qualitätssicherung der quantitativen Bestimmungen im Laboratorium: Neue Richtlinien der Bundesärztekammer. Dt Ärztebl 1988;85:A-697-712.
2. Turpen PB, Michaeleen C. A reagent for stabilizing blood samples. Am Clin Lab 1996;9:30-1.
3. Rinneberg H, Neukammer J, Ost V. Laser-Durchflußzytometer als Normalmebeinrichtung zur Bestimmung der Konzentration von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Lab med 1995;19:238-42.
4. Rücker A von, Henkel E, Haeckel R, Diem H, Gunzer U, Müller HAG, Nebe T, Weber R et al. Evaluationsprotokoll für hämatologische Zellzähl- und Zelldifferenzierungsgeräte. Mitt Dt Ges Klin Chem 1994;25:273-86.
5. Klee GG. Performance goals for the internal quality control of multichannel hematology analyzers. Clin lab Haematol 1990; 12(Suppl 1):65-74.

Theophyllin-Bestimmung mit einem neuen enzymatischer Test

Die Überwachung der Theophyllin-Konzentration im Blut ist bei der Behandlung von Patienten mit asthmatischen und allergischen sowie weiteren bronchospasmatischen Erkrankungen von großer Bedeutung.

Nahezu alle bisherigen Methoden benutzen die immunologischen Tests, wofür im allgemeinen Spezialgeräte notwendig sind.

Der Nobis Theophyllin-Test basiert auf einem neuen Reaktionsprinzip, bei dem das spezifische Enzym Theophyllinoxidase eingesetzt wird. Damit ist Theophyllin erstmals in Form eines vollenzymatischen Farbtests quantitativ bestimbar:



Die Extinktionszunahme bei 550 nm durch das gefärbte Reaktionsprodukt „Ferrocyt C“ ist ein Maß für die Theophyllin-Konzentration.

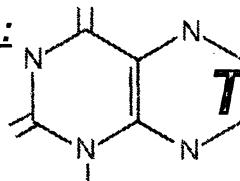
Ein besonders wichtiges Merkmal des neuen Testsystems sind die flüssigen, gebrauchsfertigen Reagenzien, die sich sowohl im „manuellen“ Einsatz als auch auf den meisten Analysenautomaten bewährt haben.

Der Test korreliert hervorragend mit der Referenzmethode (HPLC) und den üblichen immunologischen Techniken.

Sollten Sie an weiteren Informationen interessiert sein:

NOBIS Labordiagnostica GmbH, Elsässer Str. 16
D-79346 Endingen
(Tel.: 07642/1068, Fax: 07642/2662)

Neu:



Theophyllin

jetzt erstmals auch ganz einfach photometrisch

- Fertigflüssig-Reagenz
- manuell und auf Automaten durchführbar
- Hohe Übereinstimmung mit immunologischen Methoden

Fordern Sie bitte weitere Informationen an:

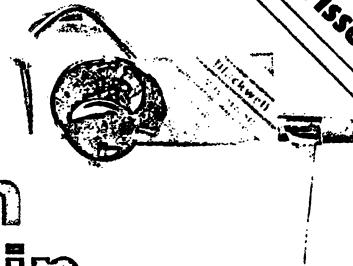


NOBIS Labordiagnostica GmbH

D-79346 Endingen · Tel. 07642-1068 · FAX 07642-2662

**Der »Baby-Harrison« für die Kitteltasche
demnächst in deutscher Sprache**

Isselbacher, Braunwald, Wilson,
Martin, Fauci, Kasper (Hrsg.)



**Blackwell
Wissenschaft**

Harrison's Kompendium Innere Medizin

Deutsche Ausgabe. Hrsg. v. Jürgen Schölmerich

1997. Ca. 1.300 Seiten mit 45 Abbildungen und 205 Tabellen.
11 x 19 cm. Broschiert. DM 68,-/öS 496,-/sFr 63,- ISBN 3-89412-154-8

- Prägnant im Stil und handlich im Format
- Ideal als Repetitorium und zur Prüfungsvorbereitung

Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper (Hrsg.)

Harrison's Innere Medizin

13. Auflage. Deutsche Ausgabe.

Hrsg. v. Kurt J. G. Schmailzl.

1995. 2 Bände. XXXVI, 3.010 Seiten mit
865 s/w-Abbildungen, 134 Farabbildungen und 854 Tabellen. 21,5 x 30,5 cm.

Gebunden. DM 348,-/öS 2540,-/sFr 320,50 ISBN 3-89412-173-4

- Vollständige Neuübersetzung der aktuellen Originalausgabe
- Alle Fachgebiete von Kapazitäten bearbeitet und ergänzt
- Unterschiedliche Usancen in Therapie und Diagnostik
im deutschen Sprachraum berücksichtigt
- Wissensstand in Teilgebieten wie Molekularbiologie und Infektiologie aktualisiert
- Schnelles Auffinden der Ergänzungen der Fachgebietsherausgeber
durch Rasterunterlegung
- Ein umfangreiches komplettes Nachschlagewerk zum Lehrbuchpreis



Preisstand: 1. Februar 1997

»... Die ›Bibel der Inneren Medizin‹ duldet nicht einfach nur keine Götter neben sich,
sie erübrigts sie schllichtweg ...«

Der Mediziner 7/8, 1996

Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin · Wien

Kurfürstendamm 57 · D-10707 Berlin · Tel.: 030/32 79 06-27/28 · Fax: 030/32 79 06-44
e-mail: vertrieb@blackwis.de · Internet: http://www.blackwis.com