

Hämatologie

Dr. Stephan Schauseil

unter Mitarbeit von:

Frau Dr. Sonja Burak
Frau Dr. Sabine Engels-Schwarzlose
Herrn Dr. Roland Geisel
Dr. Ileana Herzum
Herrn Dr. Dieter Kuschak
Herrn Dr. Klaus-Peter Schröer
Thomas Lutz



Inhaltsverzeichnis

Lympho-, Granulozyto-, Thrombopoese	3	Erbliche hämolytische Anämien	20
spezifische immunkompetente Zellen	5	Erworbene aplastische Anämien	21
Zellen im normalen peripheren Blutausschrieb.....	6	Erworbene hämolytische Anämien	21
Grundsätzliche Ursachen einer Leukozytose.....	7	Thrombozyten	25
Differenzierung einer Leukozytose	7	Thrombozytose.....	25
Aplastische Anämie	8	Thrombozytopenie	25
Ursachen einer Leukozytopenie.....	8	Hämatologische Untersuchungsmethoden	26
Links-/Rechtsverschiebung, Granulationen.....	8	Blutentnahme	26
Zellen im Blutausschrieb bei	9	Gewinnung von venösem Blut.....	26
Leukämien	10	Gewinnung von Kapillarblut.....	27
Chronisch myeloische Erkrankungen	11	Untersuchungen zum „Weißen Blutbild“.....	27
Chronisch myeloische Leukämie (CML)	11	Leukozytenzählung	27
Polycythaemia vera (PV)	12	Mikroskopische Zählkammerverfahren	28
Essentielle Thrombozythämie (ET).....	12	Mikroskopische Differenzierung	28
Myelodysplastisches Syndrom	12	Pappenheim-Färbung	29
Akute Leukämien.....	13	Apparative Differenzierung	29
Kiel-Klassifikation.....	14	Untersuchungen des „Roten Blutbilds“	31
REAL-Klassifikation	14	Hämoglobinbestimmung	31
Prolymphozyten-Leukämie.....	14	Manuelle Methode	31
Kleinzellige B-Zell-Lymphome.....	14	Prinzip der photometrischen Hb-Messung.....	31
Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)	15	Hämatokrit.....	32
Monoklonale Plasmazellerkrankungen.....	16	Rechenweg	32
Erythropoese	17	Zentrifugationsmethode	33
Morphologie.....	18	Kenngrößen der Erythrozyten	33
Funktion	18	MCH.....	33
Retikulozyten	18	MCV.....	34
Erythrozytosen	18	Price-Jones-Kurve	34
Anämien.....	18	MCHC	34
Anämien durch Blutverluste	18	Exkurs Schilling-Test.....	35
Eisenmangelanämie	18	Spezialuntersuchungen.....	35
Anämien durch Bildungsstörungen	19	Retikulozyten	35
Anämien durch Störungen der Erythropoese...	19	CHr/RET-He	35
Hämolytische Anämien.....	19	Heinz'sche Innenkörper	36
Vitamin B12-Mangelanämie.....	19	Thrombozytenzählung.....	36
Erbliche Störungen der Hämoglobinsynthese..	19	Thrombozytäre Antikörper.....	37



Hämatologie

pluripotente Stammzelle					
myeloide Stammzelle			lymphoide Stammzelle		
Vorläuferzelle der Thrombopoese	Vorläuferzelle der Erythropoese	Vorläuferzelle der Myelomonocytopoese		Vorläuferzelle der T-Lymphozyten	Vorläuferzelle der B-Lymphozyten
Megakaryoblast unreifer Megakaryozyt reifer Megakaryozyt	Proerythroblast Makroblast basophiler Normoblast polychromat. Normoblast Oxyphiler Normoblast	Myeloblast Promyelozyt Myelozyt neutrophiler eosinophiler basophiler Jugendlicher neutrophiler eosinophiler basophiler	Monoblast Promonozyt	T-Lymphoblast T-Lymphozyt	B-Lymphoblast B-Lymphozyt Transformation Plasmazelle
Thrombozyt	Retikulozyt Erythrozyt (Normozyt)	Stabkerniger neutrophiler eosinophiler basophiler Segmentkerniger neutrophiler eosinophiler basophiler	Monozyt		

Übersicht über die Hämatopoese

Hämatologie

Leukozyten

Lymphopoese, Granulozytopoese, Thrombopoese

Alle Zellen leiten sich von einer gemeinsamen pluripotenten Stammzelle ab. Ihr Aussehen ähnelt der eines kleinen Lymphozyten. Diese Stammzelle wiederum differenziert sich in eine lymphoide Stammzelle und eine myeloide Stammzelle.

Aus der lymphoiden Stammzelle entwickeln sich, abhängig, ob sie in Thymus oder Knochenmark geprägt werden, die T- und B-Lymphoblasten, die dann weiter zu T-, B- und NK-Lymphozyten ausreifen.

Lymphozyten werden im Knochenmark ab den 5. Monat der Embryonalbildung produziert und wandern von dort in die lymphatischen Organe wie Lymphknoten, Milz, Thymus und lymphatische Strukturen des Darmes. Die Gesamtzahl der

Lymphozyten beträgt ca. 10^{12} Zellen, das entspricht etwa 1 kg Gewebe.

Die T-Lymphozyten reifen im Thymus aus und sind für die zellgebundene Immunität verantwortlich, haben darüber hinaus auch helfende und unterdrückende Aufgaben im Rahmen der antikörperabhängigen Immunreaktionen.

Die B-Lymphozyten durchlaufen im Knochenmark mehrere Reifungsstufen. Sie haben die Fähigkeit, Immunglobuline zu bilden und an die Umgebung abzugeben.

Alle übrigen Zellen entwickeln sich aus der myeloischen Stammzelle. In der Thrombozytopoese entwickelt sich aus dem Megakaryoblasten der Megakaryocyt und aus ihm durch Plasmaabschnürungen dann die Thrombozyten. Im Rahmen der Gerinnung wird dies später noch beschrieben. Gleichfalls aus der myeloischen Stammzelle entwickeln sich die roten Vorläuferzellen.

Über Proerythroblasten und Makroblasten reifen diese zum Normoblasten, die wiederum in baso-



Hämatologie

Funktionen der Granulozyten und Monozyten

Monozyten	Neutrophile	Eosinophile	Basophile
Phagozytosezellen in Geweben, Blut und in der Lympflüssigkeit, sie "präsentieren" Antigene, Immunantwort der Lymphozyten	phagozytieren Bakterien, Viren und Pilze im Blut	Abwehrzellen gegen Parasiten, erhöht bei allergischen Reaktionen	(im Interstitium auch Mastzellen genannt) Abwehrzellen gegen Parasiten, Entzündungsreaktion, verantwortlich für Juckreizentstehung.

phile, polychromatische und oxyphile Normoblasten unterteilt werden. Alle Normoblasten haben noch einen Kern im Gegensatz zu den kernlosen Retikulozyten und Erythrozyten. Retikulozyten enthalten noch Reste von RNA, die sich in Spezialfärbungen anfärben lässt. Die Retikulozyten entsprechen frisch aus dem Knochenmark ausgeschwemmten jungen Erythrozyten.

Die Vorläuferzellen der Granulozytopoese sollte man für die Beurteilung leukämischer Blutbilder genau differenzieren können. Die Myeloblasten machen ca. 1-3 % der Knochenmarkszellen aus und sind ca. 15 µm groß. Der Myeloblast ist die unreifste Zelle der Granulopoese und besitzt einen großen, locker strukturierten Kern mit einigen blassen Nukleolen. Der Plasmasaum ist ungleichmäßig schmal, blassblau und als einzige Zelle ohne spezifische Granulation. Durch Mitose entstehen dann zwei Promyelozyten.

Die Promyelozyten stellen mit 20-25 µm die größten Zellen der Granulozytenreihe dar. Der Kern ist groß, locker strukturiert und behält noch einige gut sichtbare Nukleolenbezirke. Das Zytoplasma weist eine intensive Primärgranulation auf. Durch Zellteilung entsteht der Myelozyt.

Die Myelozyten sind ca. 18-20 µm große Zellen mit runden bis ovalen Kernen, die keine sichtbaren Nukleolen-Bezirke mehr aufweisen. Das helle, leicht oxyphile Zytoplasma enthält je nach Reifungsgrad entweder eine feine neutrophile, eine bläschenförmige eosinophile oder eine tiefblaue basophile Granulation. Die weitere morphologische Entwicklung zum Jugendlichen vollzieht sich ohne zusätzliche Zellteilung.

Die Metamyelozyten oder Jugendlichen sind 15-20 µm große Zellen, deren Kern sich zu einem nierenförmigen Gebilde verdichtet hat, sonst aber keine sichtbaren Veränderungen gegenüber den Myelozyten aufweisen.

Die beiden nachfolgenden Stufen der Granulozytenreihe werden ihrer Kernform entsprechend Stabkernige (ohne Schnürfurchen) und Segmentkernige (mit solchen Schnürfurchen) ge-

nannt. Sie sind im Vergleich zu den Jugendlichen etwas geschrumpft, behalten aber ihre funktionsspezifische neutrophile, eosinophile oder basophile Granulation bei.

Vorläuferzellen der Monozyten sind die Monoblasten; in der Peripherie erscheinen sie nur bei entsprechenden Leukämieformen, die die monozytäre Reihe betreffen.

Normale „weiße“ Zellen im peripheren Blut

Neutrophile Granulozyten

Sie stellen mit 50 bis 70 Prozent der Leukozyten den größten Anteil der Blutleukozyten dar und haben im Ausstrich einen Durchmesser zwischen 9 und 12 µm. Bildungsstätte und Reservespeicher der Granulozyten ist das Knochenmark. Ca. fünf Prozent des Gesamtbestandes an Granulozyten ist in der Blutbahn lokalisiert, nach etwa 6 bis 8 Stunden verlassen sie wieder die Blutbahn. Außerhalb des Knochenmarks haben sie eine Überlebensdauer von vier bis fünf Tagen.

Sie reagieren auf chemotaktische Reize von Fremdkörpern wie Bakterien, wandern auf diese zu und leiten unter Freisetzung ihrer Enzyme die Phagozytose ein, dabei werden sie meist selbst zerstört. Eiter ist daher der sichtbare Ausdruck einer Ansammlung absterbender neutrophilen Granulozyten. Ihre Zellreste werden im RHS abgebaut.

Auf Grund ihrer Kernstruktur werden neutrophile Granulozyten in der mikroskopischen Differenzierung in Stabkernige und Segmentkernige unterteilt. Die Einteilung erfolgt in den meisten Laboratorien nach folgendem Prinzip, der sog. Drittelregel:

Sobald der Kerndurchmesser an einer Stelle weniger als 1/3 der breitesten Stelle beträgt, spricht man von segmentkernig. Stabkernige Zellen sind jünger und nur selten nachweisbar. Verschiebt sich dieses Verhältnis zu Gunsten der Stabkernigen, so spricht man von einer Linksverschiebung, z. B. bei einem bakteriellen Infekt. Neu-

Hämatologie

trophile mit mehr als vier Einschnürungen gelten als hypersegmentiert. Dies wird auch als Rechtsverschiebung bezeichnet.

Nur ein Teil der im Blut befindlichen Zellen zirkuliert, der übrige Teil haftet an den Gefäßendothelzellen und kann, beispielsweise unter Cortisoneinfluss, wieder in die Zirkulation kommen. Aus diesem Grund können die Granulozytenzahlen sehr stark schwanken.

Eosinophile

Die Eosinophile Granulozyten haben einen Anteil zwischen zwei bis vier Prozent der Leukozyten. Sie sind mit einem Durchmesser von 10 bis 15 μm etwas größer als die Neutrophilen und enthalten in ihrem Zytoplasma große Granula, die sich mit dem Farbstoff Eosin rot anfärben lassen.

In Abhängigkeit vom Glukokortoidspiegel, der in den Morgenstunden sein Maximum erreicht, sind die Eosinophilen morgens deutlich niedriger (bis zu 20 % gegenüber einem 24-Stunden-Mittelwert) als in den Nachtstunden (bis zu 30 % mehr gegenüber einem 24-Stunden-Mittelwert).

Eosinophile Granulozyten phagozytieren Bakterien und Gewebereste. Eosinophile gelten als Antagonisten von Monozyten und basophilen Granulozyten, da sie bei allergischen Reaktionen vermehrt auftreten und den Abtransport von Histamin und Antigen-Antikörperkomplexen vorwiegend in Darm und Lunge besorgen.

Basophile

Basophile Granulozyten sind die im Differentialblutbild kleinste Fraktion mit bis zu maximal drei Prozent und haben einen Durchmesser von 8 bis 11 μm . Die Blutbasophilen entsprechen den Gewebemastzellen. Sie speichern Histamin, Heparin und das gefäßaktive Serotonin.

An ihrer Oberfläche befinden sich IgE-Rezeptoren für spezifische Antigene. Durch Andocken von Antigenen an diese Rezeptoren resultieren dann allergische Reaktionen.

Monozyten

Die Monozyten haben im Differentialblutbild einen Anteil von 2 bis 8 %. Als amöboid bewegliche Makrophagen können sie sich an Grenzflächen sehr flach ausbreiten. Daher scheint der Monozyt im Differentialblutbild als größte Zelle, obwohl sein Zellvolumen kleiner als das eines reifen Granulozyten ist.

Sie bleiben ca. zwei bis drei Tage im Blutkreislauf und wandern dann in die umgebenden Gewebe, insbesondere Lymphknoten, Lunge, Leber, Milz und Knochenmark; dort werden sie auch als Histozyten bezeichnet.

Die Monozyten haben die Funktion, antigenes Merkmal zu phagozytieren und dann auf ihrer Zellmembran spezifisch HLA-kompatiblen, immunkompetenten Zellen wie den Lymphozyten zu präsentieren.

Lymphozyten, spezifische immunkompetente Zellen

Die Lymphozyten haben bei Erwachsenen einen Anteil von 25 bis 40 Prozent der Leukozyten, von denen allerdings nur weniger als fünf Prozent sich im Blutkreislauf befinden. Die restlichen 95 Prozent befinden sich im Knochenmark sowie den lymphatischen Organen Thymus, Milz, Tonsillen und Lymphknoten gespeichert und können von dort in die Blutbahn sezerniert werden.

Man unterscheidet zwischen den kleineren, zwischen 7 und 10 μm großen B- und T-Lymphozyten sowie den etwas größeren NK (Natürliche Killerzellen)-Lymphozyten. Der Anteil der T-Lymphozyten beträgt 80 %, der Anteil der B-Lymphozyten und NK-Lymphozyten ca. 10 %. In den Lymphknoten findet man die T-Lymphozyten eher in der Tiefe der Rinde, während sich die B-Lymphozyten in den Keimzentren der Lymphfollikel finden.

Die Differenzierung der Lymphozyten ist mikroskopisch mit der Pappenheim-Färbung nicht möglich. Sie erfolgt durch den Nachweis spezifischer Oberflächenantigene (CD-Klassifizierung) mittels markierter monoklonaler Antikörper (Durchflusszytometrie, FACS, s. Immunologie).

Hämatologie

Herkunft und Funktion der Lymphozyten

	T – Lymphozyten	B – Lymphozyten	NK-Lymphozyten
Herkunft	primär: Knochenmark Prägung im Thymus, später Bildung in sekundären lymphatischen Organen	primär: Knochenmark Prägung im Knochenmark (= Bursa – Äquivalent), später Bildung in sekundären lymphatischen Organen und Knochenmark	unklar
Funktion	Erkennung der Zielstruktur über T-Zellrezeptor, zelluläre Abwehr, Regulation antikörperabhängiger Immunreaktionen	Vorläufer der Plasmazellen, Produktion von Immunglobulinen, humorale Abwehr, langlebige mit "Antigengedächtnis"	Unspezifische Erkennung und Abwehr von virusinfizierten oder Tumorzellen, nicht Antigen vermittelt
Anteil in der Peripherie	ca. 60 – 85 %	ca. 5 – 20 %	ca. 5 – 25 %

Die T-Lymphozyten können wiederum in die CD4-Helferzellen (CD4-positiv), und die Zytotoxischen CD8-Lymphozyten (CD8-positiv) unterschieden werden.

Ihre Aufgaben sind:

T4-Helferzellen - Aktivierung von Abwehr und Immunmechanismen

Zytotoxische T8-Lymphozyten - Effektorzellen (Abtötung des Fremdkörpers), Regulation der Immunantwort

Die Kenntnis der verschiedenen Merkmale der Lymphozytenpopulationen ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn es um das Verständnis von Erkrankungen geht, deren Erreger speziell die T- oder die B-Lymphozyten befallen.

Zellen im normalen peripheren Blutausstrich

Erythrozyten, (Normoblasten)

Neutrophile Granulozyten (Segmentkernige und Stabkernige)

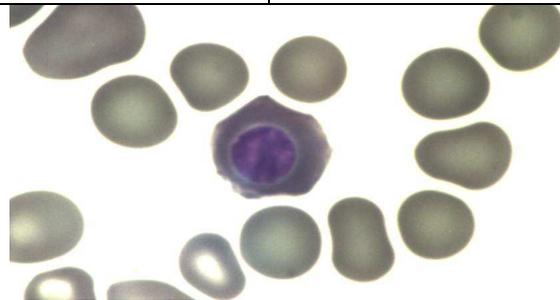
Eosinophile Granulozyten

Basophile Granulozyten

Monozyten

Lymphozyten

Thrombozyten



Peripherer Normoblast mit Erythrozyten, 1000-fach, Pappenheim

Zellen im normalen Knochenmark

Plasmazellen

Retikulumzellen

Proerythroblasten, Makroblasten

basophile, polychromatische, oxiphile

Normoblasten

Myeloblasten

Promyelozyten

Myelozyten

Metamyelozyten (Jugendliche)

Stabkernige, Segmentkernige

basophile Granulozyten

eosinophile Granulozyten

Monozyten

Lymphozyten

Megakaryozyten

Anteil und Funktion der CD4/CD8-Lymphozyten

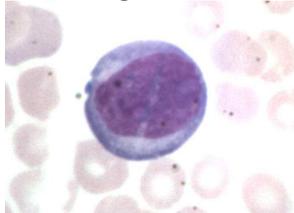
	CD4-Helferzellen	CD8-Zytotoxische Zellen
Funktion	Aktivierung der Plasma- und NK-Zellen, Erkennen der Antigene auf antigenpräsentierenden Zellen	Erkennen und Zerstören von Viren befallener Körper- und Tumorzellen; Reaktion auf bestimmte Antigene der Zielzellen; Regulation der Funktion von B- und anderen T-Zellen
Anteil in der Peripherie	ca. 35-56 %	ca. 14 – 38 %

Hämatologie

Befunde des weißen Blutbildes

Für die Interpretation von Veränderungen des weißen Blutbildes sollte die physiologische Reaktion des Körpers auf eine der häufigsten Erkrankungen, einen bakteriellen Infekt, der schlimmstenfalls zur Sepsis führen kann, bekannt sein:

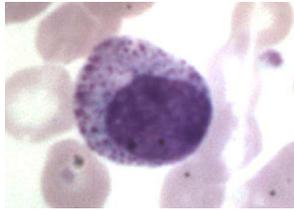
Nach einer möglichen primären Schockphase mit einer Leukopenie kommt es zu einer Leukozytose, die in der Regel jedoch 30.000 Leukozyten nicht überschreitet. Gleichzeitig kommt es in einer ersten „neutrophilen Kampfphase“ zu einer Vermehrung der neutrophilen Granulozyten, insbesondere der Stabkernigen. Daran schließt sich nach 1 Woche eine sogenannte „monozytäre Überwindungsphase“, gelegentlich kombiniert mit einer leichten Eosinophilie. Diese Eosinophilie wird auch manchmal als die „Morgenröte der Genesung“ bezeichnet.



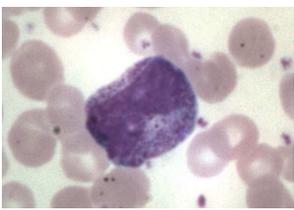
Myeloblast



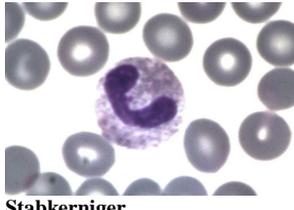
Promyelozyt



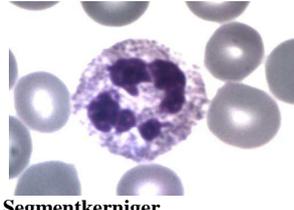
Myelozyt



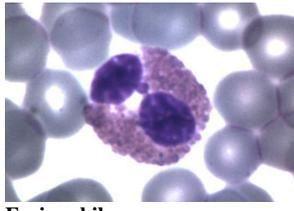
Metamyelozyt, „Jugendlicher“



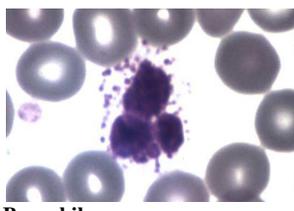
Stabkerniger



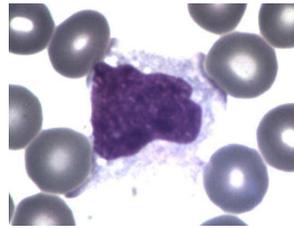
Segmentkerniger



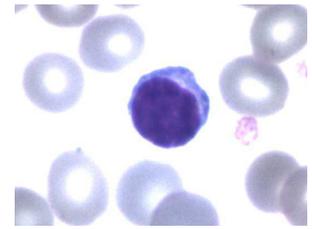
Eosinophiler



Basophiler



Monozyt
alle Bilder 1000-fach, Pappenheim



Lymphozyt

In der 3. Phase kommt es dann zu einer Normalisierung der Granulozyten- und Monozytenzahlen und einem Anstieg der absoluten Lymphozyten. Daher bezeichnet man diese Phase als „lymphozytäre Heilphase“. Im klinischen Alltag kommt es jedoch häufig zu individuellen Veränderungen, daher sollte dieses Schema nur als ungefähre Anhalt dienen.

Grundsätzliche Ursachen einer Leukozytose

Bei bakteriellen Infekten, beispielsweise bei Abszessen oder Peritonitis, bei Gewebnekrosen wie beim Herzinfarkt oder Pankreatitis, bei Tumoren oder bei Stoffwechsellstörungen wie Urämie oder diabetischem Koma kommt es zu erhöhten Leukozytenzahlen. Leichtere Leukozytosen (bis 15.000/ μ l) werden bei Stress, schwere Arbeit oder Sport, Gravidität, Schilddrüsen- oder Nebennierenüberfunktion und auch Rauchen beobachtet.

Differenzierung einer Leukozytose

Zur weiteren Beurteilung einer Leukozytose ist die Differenzierung der Zellpopulation notwendig, der die Leukozytose zu Grunde liegt. Dabei sollte schnell eine reaktive Leukozytose von einer hämatologischen Systemerkrankung unterschieden werden.

Im Kindesalter spricht eine auch ausgeprägte Lymphozytose für eine reaktive Veränderung als Reaktion auf einen Virusinfekt, z. B. einer Mononukleose, im Erwachsenenalter jedoch eher für eine Ausschwemmung eines reifen B-Zell-Klons im Rahmen einer CLL. Mittels einer schnell durchgeführten Immuntypisierung dieser Lymphozyten lässt sich die Diagnose sichern.

Leukozytosen, die durch eine Vermehrung von Blasten bedingt sind, weisen auf eine hämatologische Systemerkrankung, einer Leukämie hin, während die Vermehrung reifer myeloischer oder reifer lymphatischer Zellen sowohl reaktiver Natur als auch Symptom einer Leukämie sein kann.



Hämatologie

Aplastische Anämie

Bei der aplastischen Anämie des Erwachsenenalters, eigentlich einer Panzytopenie, ist nicht nur die Bildung der roten Blutkörperchen drastisch vermindert, sondern auch die der Leukozyten und Thrombozyten. Ursache ist eine nicht maligne Stammzellerkrankung. Ursächlich werden toxische und immunologische Stammzellschädigungen durch Medikamente, Infekte, chemische Substanzen oder Strahlen diskutiert. Als angeborene Form der aplastischen Anämie wird die Fanconi-Anämie unterschieden.

Ursachen einer Leukozytopenie

Eine reaktive Leukozytopenie findet man gelegentlich bei Virusinfektionen, bei Salmonellosen und Brucellosen sowie bei Parasiten oder Protozoen-Befall.

Neutrophilie

Bei einer reaktiven Vermehrung neutrophiler Granulozyten (Neutrophilie) unterscheidet man zwischen einer akuten und chronisch reaktiven Leukozytose.

Ursachen einer akuten reaktiven Neutrophilie

Eine Neutrophilie hat in der Regel die gleichen Ursachen wie eine Leukozytose, u. a. akute Infektionen, Trauma oder Stress.

Ursachen einer chronisch reaktiven

Neutrophilie

Eine chronisch reaktive Neutrophilie tritt auf als sog. Raucherleukozytose, bedingt durch Medikamente (z. B. durch Steroide oder Zytokine), als Tumorleukozytose, bei Abszessen (Zähne), nach Splenektomie oder ungeklärt als „chronisch idiopathische Neutrophilie“.

Ursachen einer Neutropenie (Granulozytopenie)

Bei Neutrophilenwerten unter 1500/ μ l spricht man von einer Neutro- oder Granulozytopenie. Werte unter 200/ μ l sind als lebensbedrohend einzuschätzen. Eine Agranulozytose ist das völlige Fehlen von Neutrophilen im Blut und wird nach Einwirkung bestimmter Pharmaka oder anderen chemischen Substanzen sowie bei Autoimmunerkrankungen wie dem Lupus Erythematoses beobachtet.

Isolierte Neutropenien werden bei hämatologischen Systemerkrankungen selten beobachtet

und erfordern daher meist keine akute Abklärung durch eine Knochenmarkpunktion. Ursächlich unterscheidet man bei einer Agranulozytose zwischen dem Typ I, wo man eine autoimmunologische Genese vermutet, vom Typ II, wo toxische Ursachen vermutet werden. Der Typ I hat meist einen akuten, der Typ II einen eher langsamen Verlauf.

Medikamente, die am häufigsten mit einer solchen Agranulozytose in Verbindung gebracht werden, sind Aminopyrin, Novaminsulfon, Phenylbutazon, Goldpräparate, Thyreostatika, Chloramphenicol, Sulfonamide. Bei fehlender Medikamentenanamnese müssen Viruserkrankungen oder Autoimmunerkrankungen in Betracht gezogen werden.

Eosinophilie, Basophilie, Monozytose

Eine Eosinophilie tritt auf bei Allergien, Parasiten, bei myeloproliferativen Erkrankungen, beim M. Addison und als „Morgenröte der Genesung“. Entsprechend der Eosinophilie beim M. Addison kommt es beim Cushing-Syndrom, bzw. Kortikosteroid-Therapie zu einer Eosinopenie.

Eine Basophilie findet sich gelegentlich bei myeloproliferativen Erkrankungen.

Physiologisch erhöhte Monozytenzahlen finden sich im Rahmen einer Infektion in der sog. „monozytären Abwehrphase“.

Links-/Rechtsverschiebung, Granulationen

Dieser Begriff nimmt auf die früher übliche Schreibart Bezug, die Reifungsreihe einer Zelllinie von links nach rechts aufzutragen. In diesem Sinne bedeutet Linksverschiebung eine Zunahme der unreifen, eine Rechtsverschiebung eine Vermehrung der reifen Zelltypen.

Eine Linksverschiebung bei einem bakteriellen Infekt geht bis zu dem stabkernigen und jugendlichen Granulozyten und tritt entsprechend bei den Erkrankungen auf, die zu einer Leukozytose, bzw. Neutrophilie führen.

Eine Rechtsverschiebung ist weniger bedeutungsvoll und kann bei der perniziösen Anämie und anderen Zellteilungsstörungen auftreten.

Findet man bei einer großen Anzahl der reifen neutrophilen Granulozyten dichtgelagerte, bläuliche Granula, so bezeichnet man dies als toxische Granulation.

Hämatologie

Ein derartiger Befund kann bei Infektionserkrankungen, Tumoren und Arzneimittelallergien auftreten.

Lymphozytose, Lymphozytopenie

Eine Lymphozytose findet sich – wie erwähnt – in der Heilphase eines bakteriellen Infektes, bei Viruserkrankungen, bei Keuchhusten und einigen anderen bakteriellen Erkrankungen. Findet man bei einem Erwachsenen wiederholt eine absolute Lymphozytose, sollte man immer an eine chronisch lymphatische Leukämie denken.

Eine Lymphozytopenie kann insbesondere bei Kortikosteroid-Therapie und anderen Immunsuppressiva auftreten.

Exkurs:

Erkrankungen, die beide die Lymphozytenpopulation betrifft und durch Viren hervorgerufen werden, sind das Pfeiffer'sche Drüsenfieber und die HIV-Infektion mit dem Endstadium AIDS.

Pfeiffer'sches Drüsenfieber

Das Pfeiffer'sche Drüsenfieber wird auch als infektiöse Mononucleose oder Kissing-Disease bezeichnet. Erreger ist das Epstein-Barr-Virus (EBV), es gehört zur Gruppe der Herpes-Viren. Das Virus befällt die B-Lymphozyten und dadurch kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Entzündung des lymphatischen Gewebes im Rachenraum, eben einer Angina, später dann zu generalisierten Lymphknotenschwellungen mit Milz- und Lebervergrößerung.

Labormäßig kommt es zu einer Leukozytose bis zu 30.000 Leukozyten pro μl Blut. Ursache hierfür ist eine absolute Lymphozytose. Neben normalen Lymphozyten findet man im Differentialblutbild (s. später) auch Zellen, die wie Übergangsformen zwischen Lymphozyten und Monozyten aussehen und daher als monozytoide Lymphozyten, auch Virozyten bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um unter Virus-Einfluss transformierte Lymphozyten, die aus den erkrankten lymphatischen Organen ausgeschwemmt werden. Sie werden im Differenzierungsschema gesondert von Lymphozyten und Monozyten gezählt.

Neben dem Nachweis dieser monozytoiden Lymphozyten im Differentialblutbild ist noch ein serologischer Schnelltest zu erwähnen, der Paul-Bunnell-Test. Er beruht darauf, dass er-

krankte Patienten heterophile Antikörper haben, die Hammelerythrozyten agglutinieren. Eine Therapie ist in der Regel nicht erforderlich. Gefährlichste Komplikationen ist eine Milzruptur wegen der entstehenden Milzvergrößerung. Unter körperlicher Schonung klingen die Symptome innerhalb von 2-3 Wochen ab.

HIV

Das HI-Virus befällt unter anderem CD4-Helfer-Lymphozyten und wird mit Hilfe der viruseigenen reversen Transkriptase in die DNA der Zellen eingebaut. Dadurch kommt es langfristig zu einer Zerstörung dieser Helfer-Zellen. Diese Lymphozyten sind aber für die Aktivierung der Immunabwehr von ganz besonderer Bedeutung. Ein Verlust der CD4-Helfer-Zellen führt daher langfristig zu einer erworbenen Immunschwäche, an deren Folgen die Patienten dann trotz Therapie versterben können.

Zellen im Blutausschrieb bei hämatologischen Erkrankungen

Es können zusätzlich unreife Granulozyten und Lymphozyten auftreten wie Jugendliche, Myelozyten, Promyelozyten, Myeloblasten und Lymphoblasten sowie rote Vorstufen wie Normoblasten und Erythroblasten.

Als pathologische Linksverschiebung bezeichnet man eine Linksverschiebung, die über die Jugendlichen, die Metamyelozyten, zu Myelozyten und Promyelozyten bis zu den Myeloblasten reicht. Sie ist fast immer ein Zeichen für eine CML, Osteomyelosklerose oder Polyzythämia vera.

Finden sich bei einer akuten Leukämie myeloische Primärgranula und Auerstäbchen (zusammengefllossene Granula) in den Blasten, spricht dies für eine Akute Myeloische Leukämie (AML).



Hämatologie

Akute und chronische Leukämien

	AML = akute myeloische Leukämie	ALL = akute lymphatische Leukämie	CML = chronische myeloische Leukämie	CLL = chronische lymphatische Leukämie
Alter	alle Altersstufen	90% Kinder, 10% Erwachsene	alle Altersstufen, v.a. 20-40	ab 45 Jahre
betroffene Zellen	Stammzellmutation im KM	Lymphoblasten	Stammzellmutation im KM	Überwiegend B-, seltener T-Lymphozyten
Diagnostik	Hiatus leukämikus = Fehlen der Zwischenstufen Auer-Stäbchen = leukämische Blasten	Hiatus leukämikus, keine Auer-Stäbchen, immunologische Differenzierung	90% Philadelphia Chromosom = ein langer Arm von Chr. 9 auf 22 translokalisiert Onkogen „Bcr-Abl“	immunologische Differenzierung, Gumprecht'sche Kernschatten
Knochenmark	fast nur Myeloblasten, Erythropoese verdrängt	Lymphoblasten + Lymphozyten	zellreich, wie AML	Lymphoblasten + Lymphozyten

Leukämien

Leukämie heißt Weißblütigkeit und diese Weißblütigkeit fiel nach Sedimentation der Erythrozyten in der überstehenden Blutsäule als charakteristisches Zeichen vieler bösartiger Bluterkrankungen auf.

Der Begriff Leukämie geht auf Virchow zurück, der als erster die „krebsartige“ Natur der Leukämien erkannte und von den reaktiven Leukozytosen abgrenzte.

Definiert wird die Leukämie als eine primäre generalisierte, neoplastische Wucherung der blutbildenden Gewebe, die unter fortschreitender Veränderung der normalen Blutbildung zum Tode führt. Sie unterscheidet sich von anderen malignen Tumoren durch eine massive Metastasierung in die Blutbahn. Alle Stammlinien des blutbildenden Gewebes können maligne entarten, also existiert auch eine Erythroleukämie oder Megakaryoblastenleukämie. Zellen der Granulo- und Lymphozytopoese sind jedoch eindeutig häufiger betroffen.

Die beiden vorherrschenden Formenkreise der myeloischen und lymphatischen Leukämien können einerseits nach klinischen Gesichtspunkten in chronische und akute Verlaufsformen sowie andererseits aufgrund morphologischer Besonderheiten in reifzellige und unreifzellige Leukämietypen aufgetrennt werden. Chronische Verlaufsformen zeichnen sich durch eine Vermehrung der reifen Leukozyten, akute Verlaufsformen durch eine Vermehrung unreifer Zellen aus, der sogenannten Blasten.

Kombiniert man klinische und morphologische

Beurteilungskriterien, unterscheidet man grob vier Hauptformen der Leukämie:

Chronische myeloische Leukämie (CML) mit einem Anteil von ca. 25 %,

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) mit einem Anteil von ca. 25 %,

Akute myeloische Leukämie (AML) und Akute lymphatische Leukämie (ALL) mit einem Anteil von ca. 50 % zusammen

Ca. 85 % aller akuten Leukämien bei Erwachsenen entfällt auf die AML, bei Kindern ist es genau umgekehrt.

Für die Entstehung der Leukosen sind folgende Faktoren mitverantwortlich:

Ionisierende Strahlen, wie sich an den Überlebenden bei Atomexplosionen sowie an ungeschütztem medizinischen Personal an alten Röntgengeräten belegen ließ, bestimmte Chemikalien wie Benzol und eine genetische Prädisposition. Eine Virusätiologie wird bei einigen Leukämieformen diskutiert.

Maligne entarten können Stammzellen, aber auch bereits differenzierte Zellen. Diese malignen Zellen gelangen aus dem Knochenmark, wo sie physiologischer Weise hingehören, ins periphere Blut. Von dort aus können sie sich dann auch in extramedullären Blutbildungsstätten wie Leber und Milz ansiedeln, dort proliferieren und wieder in die Peripherie ausgeschwemmt werden.

Die Zellproliferation der malignen Zellen muss dabei nicht sonderlich gesteigert sein, d.h. es werden nicht unbedingt mehr Zellen als normal produziert; gesteigert ist vielmehr die Lebensdauer, die dann letztendlich zu einer erhöhten Zahl der Zellen im peripheren Blut führt.

Hämatologie

Chronisch myeloische Erkrankungen

Myeloproliferative Neoplasien (MPN)
 Myeloische Neoplasien mit Eosinophilie und
 genetischen Abnormalitäten
 Myelodysplastische Syndrome (MDS)
 Mischformen

Myeloproliferativen Neoplasien (MPN)

Zu den malignen myeloproliferativen Syndromen u. a.:

Chronische myeloische Leukämie (CML)

Polycythaemia vera (PV)

Essentielle Thrombozythämie (ET)

Osteomyelofibrose/-sklerose, Primäre

Myelofibrose, (PMF, OMF, OMS)

selten:

Chronische Neutrophilenleukämie (CNL)

Chronische Eosinophilenleukämie (CEL)

Hypereosinophiles Syndrom (HES)

Systemische Mastozytose (SM)

unklassifizierbare myeloproliferative Neoplasien

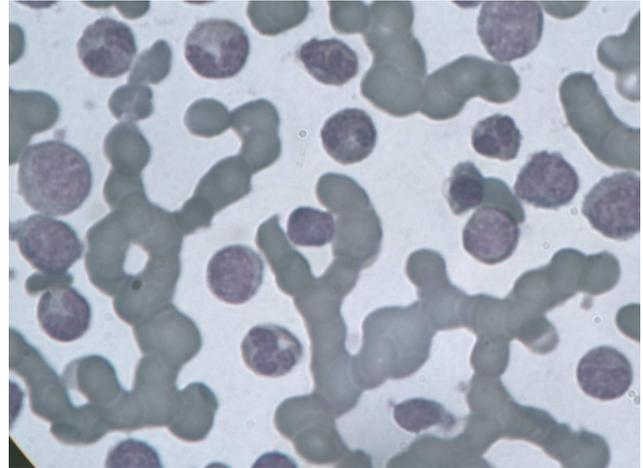
Chronisch myeloische Leukämie (CML)

Betroffene maligne entartete Zelle ist hier die myeloische Stammzelle. Die leukämischen Zellen können sich noch teilen und weiter ausreifen, sind aber nicht mehr so funktionsfähig wie normale Granulozyten.

Insbesondere ist hier die Phagozytose- und Migrationsfähigkeit beeinträchtigt. Diese Stammzellmutation betrifft vorwiegend Erwachsene zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Das Krankheitsbild der CML beginnt wie die meisten Tumorerkrankungen mit uncharakteristischen Allgemeinbeschwerden wie Abnahme der Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Bei der körperlichen Untersuchung tastet man in der Regel eine große Milz sowie eine vergrößerte Leber. Relativ selten treten auch tumoröse Hauterscheinungen auf.

Im Blutbild finden wir die Zahl der Leukozyten im peripheren Blut stark erhöht; dabei können bis zu 500 000 Leukozyten/ μ l Blut erreicht werden. Im Differentialblutbild herrschen neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten aller Reifungsstufen vor, also vom Myeloblasten bis zum reifen Jugendlichen (pathologische Linksverschiebung). Überwiegend findet man Myelozyten und Jugendliche, während Myeloblasten nur wenige % Anteil haben.



800-fach, Pappenheim Färbung, sog. „buntes Bild“

Häufig ist auch eine Vermehrung von Eosinophilen und Basophilen zu beobachten. Oft treten auch kernhaltige Erythrozytenvorstufen auf.

Nachfolgend ein typisches Beispiel für das Differentialblutbild einer CML:

<i>Leukozyten/μl</i>	<i>110 000</i>
<i>Myelobl.</i>	<i>2</i>
<i>Promyel.</i>	<i>6</i>
<i>Myel.</i>	<i>27</i>
<i>Jugend.</i>	<i>16</i>
<i>Stab.</i>	<i>17</i>
<i>Seg.</i>	<i>14</i>
<i>Eosino.</i>	<i>4</i>
<i>Baso.</i>	<i>10</i>
<i>Monoz.</i>	<i>1</i>
<i>Lymph.</i>	<i>3</i>
<i>Normobl.</i>	<i>8</i>

Therapie der Wahl einer CML ist eine Dauerbehandlung mit Zytostatika wie dem Busulfan, wobei man Leukozytenwerte zwischen 10000 und 20000/ μ l anstrebt. Nach einer Latenzzeit zwischen 2 und 4 Jahren kommt es dann zu einer Vermehrung der Blasten auf über 30 % im peripheren Blut. Dieser terminale Blastenschub ist therapeutisch nicht mehr beeinflussbar. In ca. 1/3 der Fälle zeigen diese Blasten eine lymphatische Differenzierung, ein Hinweis darauf, dass eine weitere Stammzellenmutation stattgefunden hat. Durchschnittlich 3-6 Monate später fallen die meisten dieser Patienten einer unstillbaren Blutung auf Grund einer Thrombozytopenie oder einem massiven Infekt aufgrund einer funktionellen Granulozytopenie zum Opfer. Einzige Alternative hierzu ist seit einigen Jahren eine Knochenmarkstransplantation.



Hämatologie

Polycythaemia vera (PV)

Bei der Polycythaemia vera (PV) findet man vor allem eine vermehrte Erythrozytenzahl, aber wenn auch in geringerem Ausmaß eine Thrombo- und Granulozytose. Durch die erhöhte Anzahl der Thrombozyten, Granulozyten kommt es zu Durchblutungsstörungen kommen, gleichzeitig haben die Patienten ein rotes Gesicht und blaurote Schleimhäute, eine Hepatosplenomegalie, Nachtschweiss und bedingt durch das zähflüssige Blut eine arterielle Hypertonie.

Osteomyelofibrose/Osteomyelosklerose

Die Osteomyelofibrose (OMF), auch Osteomyelosklerose (OMS) ist ein myeloproliferatives Syndrom. Sie kann als eine eigenständige Erkrankung (primäre OMF) auftreten oder sich auch als Folge einer Polycythaemia vera sekundär manifestieren.

Bei der OMF kommt es zu einer progredienten Fibrosierung des blutbildenden Knochenmarkgewebes und einer extramedullärer Blutbildung in Leber und Milz. Am Anfang der Krankheit bleiben die Patienten häufig symptomlos, erst nach längerer Zeit wird die Erkrankung diagnostiziert. Die klinische Symptomatik (Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Durchfall, Nachtschweiß) ähnelt der CML, die Spleno- und Hepatomegalie kann zu Oberbauchbeschwerden führen

Essentielle Thrombozythämie (ET)

Bei der essentiellen Thrombozythämie (ET) kommt es zu einer ausgeprägten Thrombozytose. Mikrozirkulationsstörungen können zu Schmerzen beim Gehen, Sehstörungen, Oberbauchschmerzen u.ä. führen. Häufig verläuft die Erkrankung unerkannt und wird zufälligerweise im Rahmen einer Laboruntersuchung entdeckt. Diese ergibt sich bei wiederholtem Nachweis einer Thrombozytose über 600.000/µl ohne Hinweis auf andere Ursachen, z. B. eine reaktive Thrombozytose, häufig verbunden mit einer milden Leukozytose.

Differentialdiagnose CML, OMF, ET und PV

Bei der Knochenmarkspunktion findet man bei CML und PV ein zellreiches Mark, bei der OMF ein zellarmes Mark, bei ET vergrößerte, reife Megakaryozyten

Die Alkalische Leukozytenphosphatase (s. Spezialuntersuchungen) ist bei CML vermindert,

bei OMS, ET und PV sowie Knochenmarkskarzinose und bakteriellen Infekten normal oder erhöht.

Als beweisend für eine CML gilt ferner der Nachweis des sogenannten Philadelphia-Chromosoms. Dabei handelt es sich um eine Translokation (Umlagerung eines Teilstücks) vom Chromosom 9 zum Chromosom 22. Diese Translokation zwischen Chromosom 9 und 22 kann mit Hilfe einer PCR (Onkogen „Bcr-Abl“) nachgewiesen werden.

Das Philadelphia-Chromosom findet sich nicht nur in den Zellen der Granulozytopenese, sondern auch in den anderen Vorstufen der erythrozytären und thrombozytären Entwicklungsreihen, ein Hinweis darauf, dass eine Stammzelle maligne entartet ist. Es kann schon Jahre vor einer klinischen Manifestation nachgewiesen werden, so dass es für eine Frühdiagnostik eingesetzt werden kann.

Zur Diagnostik der verschiedenen philadelphia-negativen, chronisch myeloproliferativen Erkrankungen wird die Janus Kinase 2 (JAK2) eingesetzt. Das JAK2-Protein ist bei der Signaltransduktion in Zellen von Bedeutung. Wird es durch eine Mutation dauerhaft aktiviert, haben die betroffenen Zellen dauerhaft eine erhöhte Zellteilungsrate.

Eine solche erworbene Punktmutation (V617F) im JAK2-Gen lässt sich bei über 75 % der Patienten mit Polycythaemia vera, ca. 45 % der Patienten mit chronisch idiopathischer Myelofibrose und ca. 30 % der Patienten mit essentieller Thrombozythämie nachweisen. Der Hauptnutzen der JAK2-Bestimmung liegt in der Bestätigung einer myeloproliferativen Erkrankung. Da jedoch nicht alle philadelphia-negativen myeloproliferativen Syndrome eine JAK2-Mutation aufweisen, muss zusätzlich eine andere, bisher unbekannt Mutation, beteiligt sein. JAK2-positive Patienten sollen ein größeres Risiko für thromboembolische Komplikationen haben.

Myelodysplastisches Syndrom

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) ist eine Erkrankung des Knochenmarks; auf Grund genetisch veränderter Stammzellen können diese nicht mehr ausgereifte und funktionstüchtige Blutzellen bilden.

Myelodysplastische Syndrome verlaufen unterschiedlich und sind insbesondere eine Erkran-

Hämatologie

kung des höheren Lebensalters. Unbehandelt führt das MDS zu einer immer geringer werdenden Zahl von Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten zum Tode. Manche entwickeln später eine akute Leukämie.

Akute Leukämien

Bei den akuten myeloischen Leukämien ist die maligne entartete Zelle die myeloische Stammzelle, bei der akuten lymphatischen Leukämie die lymphatische Vorläuferzelle. Gekennzeichnet sind die Leukämien durch stark proliferierende Blastenpopulationen, die in Knochenmark, Blut und anderen Organen auftreten.

Grundsätzlich muss man bei den akuten Leukämien unterscheiden zwischen den akuten lymphatischen Leukämien des Kindesalters mit relativ günstiger Prognose und den akuten myeloischen Leukämien des Erwachsenenalters. Beide Krankheitsbilder zeigen gemeinsam folgende Symptome: Anämie, Blutungsneigung und Fieber.

Die Aktualität dieser Symptome, beispielsweise unstillbares Nasenbluten und Blutungen in Haut und Urogenitalsystem, zwingen zur sofortigen stationären Aufnahme. Auf Grund der Veränderung der normalen Granulozyten durch die Blasten bricht die Immunabwehr zusammen und es kommt zu schweren Infekten mit nachfolgender Sepsis, an denen die Patienten unbehandelt versterben würden.

Initiale hämatologische Daten der meisten akuten Leukämien sind eine normochrome Anämie, eine Leukozytose von 50-100.000 Zellen/ μ l und eine ausgeprägte Thrombozytopenie. Im Differentialblutbild findet man meist zu über 80 % Blasten. Im normalen Differentialblutbild kann man Myeloblasten nur schwer von Lymphoblasten unterscheiden (Auerstäbchen), eine Differenzierung erfolgt durch immunologische, zytochemische Marker.

Nachfolgend ein typisches Beispiel für das Differentialblutbild einer Akuten Myeloischen Leukämie:

Leukozyten	20 000
Blasten	95 %
Segmentkernige	2 %
Lymphozyten	3 %
Hämoglobin	↓
Thrombozyten	↓

Charakteristisch ist, dass es bei der AML neben den Blasten und reifen Granulozyten keine Zwischenstufen gibt. Dies bezeichnet man als Hiatus leucaemicus. Das Differentialblutbild einer akuten lymphatischen Leukämie sieht entsprechend aus.

Akute myeloische Leukämien (AML)

Die Einteilung der akuten myeloischen Leukämien (AML) einschließlich ihrer Unterformen erfolgt gemäß dem FAB-Schema (French-American-British working group for the classification of leukemia) M0 bis M7 in:

AML M0 (AML mit minimaler myeloischer Differenzierung, Blasten sind groß und ohne erkennbare Granulation)

AML M1 (AML ohne morphologische Ausreifung Blasten ohne Granulation, Blasten mit einigen azurophilen Granula 3% der Blasten sind Peroxidase oder Sudan-Schwarz positiv)

AML M2 (AML mit morphologischer Ausreifung)

AML M3 (Promyelozytenleukämie, die Mehrheit der Zellen sind abnorme Promyelozyten mit charakteristischer Hypergranulation, Auer-Stäbchen sog. Fagott-Zellen)

AML M3var (Variante Form der Promyelozytenleukämie, wenig Zellen mit Hypergranulation oder Bündeln von Auer-Stäben, im peripheren Blut sind die Zellkerne praktisch aller Zellen bilobär, multilobär oder nierenförmig)

AML M4 (Akute myelomonozytäre Leukämie)

AML M4 Eo (akute myelomonozytäre Leukämie mit abnormen Eosinophilen)

AML M5a (Akute Monoblastenleukämie, 80% der nicht erythroiden Zellen (NEZ) sind Monoblasten, Promonozyten oder Monozyten)

AML M5b (Akute Monozytenleukämie, 80% der NEZ sind Monoblasten, Promonozyten oder Monozyten)

AML M6 (Erythroleukämie, mehr als 50% der kernhaltigen Zellen gehören zur Erythropoese, mehr als 30% der NEZ sind Blasten)

AML M7 (Akute Megakaryoblastenleukämie)

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

Im Gegensatz zur AML hat die zytomorphologische Einteilung nach dem FAB-Schema bei der ALL eine geringe Bedeutung. Man unterscheidet zwischen FAB L1 mit einheitlich kleinen Blasten, FAB L2 mit insgesamt großen, aber



Hämatologie

sehr unterschiedlichen Blasten und FAB L3 mit einheitlich großen Blasten. Die weitere Einteilung der akuten lymphatischen Leukämien (ALL) erfolgt nach dem EGIL-Schema (Europäische Gruppe für Immunologische Klassifikation der Leukämien) auf Grund immunologischer Marker in pro-B, common B, prä-B- und B-ALL; eine ähnliche Einteilung gilt für die T-ALL, zusätzlich kommen molekulare Marker hinzu.

Die Diagnose einer ALL kann gestellt werden durch den Nachweis eines Anteils lymphatischer Blasten von mindestens 20 % bis 25 % im Knochenmark, der Zuordnung der Blasten zur lymphatischen Reihe durch Immunphänotypisierung sowie dem Nachweis charakteristischer genetischer Veränderungen.

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Die überwiegende Zahl der Lymphome haben ihren Ursprung in einem pathologischen B-Zell-Klon (B-NHL), ca. 10% von einem T-Zell-Klon; durch Ausschwemmung ins Blut erscheinen die Zellen im Blut. Insbesondere die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) verläuft primär leukämisch.

Die Diagnostik der Lymphome erfolgte früher nach der deutschen Kiel-Klassifikation und wurde mittlerweile durch die von der WHO übernommene REAL-Klassifikation (Revised European American Lymphoma classification) ersetzt. Die parallele Verwendung beider Klassifizierungen führt häufig zu Unklarheiten.

Kiel-Klassifikation

Die Kiel-Klassifikation verwendet die Begriffe "hoher und niedriger Malignitätsgrad" und grenzt damit diejenigen Lymphome mit überwiegend maligner, aus blastenähnlichen bzw. „blastischen“ Zellen bestehender Zellpopulation den so genannten Non-Hodgkin-Lymphome niedriger Malignität ab.

Morphologisch lymphozytisch, immunozytische oder zentrozytische Lymphome haben also grundsätzlich einen weniger aggressiven Verlauf als zentroblastisch, lymphoblastisch oder immunoblastische Lymphome

a) Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad

lymphozytisch:

B-CLL, Haarzellen-Leukämie, Mycosis fungoides, SEZARY-Syndrom, T-Zonen-Lymphom

immunozytisch:

lymphoplasmozytisches, lymphoplasmozytoides und polymorphes Immunozytom (Plasmozytom, Morbus Waldenström)

zentrozytisch:

lymphozytäres Lymphsarkom

zentroblastisch-zentrozytisch:

follikulär bis diffus, mit und ohne Sklerose (Morbus Brill-Symmers)

b) Lymphome von hohem Malignitätsgrad

zentroblastisch:

primäre und sekundäre Form (Retikulo-Sarkom)

lymphoblastisch:

BURKITT-Typ (ALL = Lymphoblasten-Leukämie) „convoluted cell type“, und unklassifizierte Formen

immunoblastisch:

mit und ohne plasmoblastisch-plasmozytische Differenzierung (Retikulosarkom, Retothelsarkom)

REAL-Klassifikation

Die REAL-Klassifikation teilt die Lymphome nach Morphologie, Oberflächenmerkmalen („Cluster of Differentiation“-Nomenklatur“), Vorläuferzellen und Teilungsraten ein. Die Begriffe „hochmaligne“ oder „niedrigmaligne“ werden hierbei nicht mehr verwendet.

Prolymphozyten-Leukämie

Lymphoblastisches Lymphom nach Kiel-Klassifikation

Kleinzellige B-Zell-Lymphome

B-CLL

Mantelzell-Lymphom

follikuläres Lymphom

Marginalzonen-B-Zell-Lymphom

Lymphoplasmozytisches Lymphom/Immunozytom

Haarzellen-Leukämie

Plasmozytom

Großzellige B-Zell-Lymphome

großzelliges B-Zell-Lymphom, Varianten und Subtypen

Burkitt Lymphom

Multiples Myelom/Plasmozytom

Periphere T- und NK-Zell-Lymphome

T-Zell-Lymphom vom Enteropathietyp

Hämatologie

Nasales NK/T-Zell-Lymphom
angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
Periphere T-Zell-Lymphome

Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)

Mit einem Anteil von ca. 30 % ist die B-CLL oder chronische Lymphadenose die häufigste Leukämie der Erwachsenen. Als eine Erkrankung des Alters tritt sie sehr selten vor dem 5. Lebensjahrzehnt auf, über zwei Drittel der erkrankten Patienten sind älter als 60 Jahre. Sie ist durch eine nur langsame Progredienz gekennzeichnet, verläuft zunächst meist asymptomatisch und wird daher oft per Zufall bei der Erstellung eines Routineblutbilds entdeckt.

Als Ursache wird eine maligne Veränderung von lymphoiden Vorläuferzellen oder reifen Lymphozyten diskutiert. Das Erkrankungsrisiko innerhalb einer Familie ist um das 2 bis 7-fache erhöht, wenn Verwandte ersten Grades an einer CLL erkrankt sind.

Die CLL ist durch eine Anhäufung reif wirkender Lymphozyten gekennzeichnet. In über 95% der Fälle liegt eine klonale Expansion neoplastischer B-Lymphozyten vor, in nur 5 % von T-Lymphozyten. CLL-Zellen haben eine niedrige Proliferationsrate bei gleichzeitig verlängerter Lebensdauer.

Labormäßig findet man eine Erhöhung der Leukozytenzahl auf Werte von 20.000 bis zu 200.000/ μ l. Im Differentialblutbild findet man überwiegend Lymphozyten. Dabei sind sehr viele Kernreste mechanisch alterierten Lymphozyten im Ausstrich nachweisbar. Diese Kernreste nennt man nur bei der CLL, nicht bei anderen Leukämieformen, Gumprecht'sche Kernschatten. Durch die Ausschwemmung der Lymphomzellen in die Blutbahn wird das Knochenmark befallen. Auf Grund der langsamen Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark kommt es allmählich zu einer Knochenmarksdepression mit Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie.

CLL-Zellen sind bezüglich ihres Reifungsgrades zwischen Prä-B-Zellen und reifen B-Lymphozyten einzustufen. Eingeordnet wird die CLL als niedrigmalignes Non-Hodgkin-Lymphom in der Reihe der peripheren B-Zell-Neoplasien.

Meist weisen die pathologischen Zellen lichtmikroskopisch einen dichten Kern mit klumpigem Chromatin ohne Nukleolen mit einem schmalen Zytoplasmasaum auf.

Die Monoklonalität der Zellen wird immunologisch mittels Doppelmarkierung von CD19/Kappa- oder CD19/Lambda-Leichtkettentypen nachgewiesen. Der Immunphänotyp lässt sich zusätzlich durch Koexpression von CD5 und den typischen B-Zell-Markern CD19 charakterisieren. Zusätzlich können B-CLL-Zellen in CD38-positive und CD38-negative Lymphozyten unterschieden werden. Aus Blutbild und Differentialblutbild sowie der Immunphänotypisierung der neoplastischen Lymphozyten lässt sich die CLL diagnostizieren.

Der Verlauf kann sehr stark variieren. Eine CLL bei Patienten mit einer unmutierten IgVh-Region (IgVh=Immunglobulin-Variable-Heavy Chain) und erhöhten ZAP 70-Werten zeigt meist einen erheblich aggressiveren Verlauf.

Viele Patienten mit CLL bleiben in den frühen Stadien ihrer Erkrankung asymptomatisch, deshalb wird in einer Vielzahl der Fälle eine CLL eher zufällig bei einer routinemäßigen Blutbildkontrolle entdeckt. Durch die Veränderung von Erythropoese, Thrombozytopenie und Granulozytopenie kommt es langfristig zu einer Anämie, einer Blutungsneigung und einer erhöhten Infektionsanfälligkeit. Erste klinische Zeichen einer CLL sind auf die verlängerte Überlebenszeit der Lymphozyten mit Anreicherung in Blut, Knochenmark, Lymphknoten, Milz oder Leber zurückzuführen und können sich durch Leistungsminderung, lokalisierten oder generalisierten Lymphknotenschwellungen und gehäuften Infekten äußern.

Ein Antikörpermangelsyndrom, das bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung beobachtet wird, stellt mit der Neutropenie den hauptsächlichen Grund für die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit häufig letalem Verlauf dar. Klassisches Beispiel ist das Auftreten eines Herpes Zoster. Das Ausmaß der Hypogammaglobulinämie korreliert meist mit dem Stadium der Krankheit.

Patienten mit CLL haben gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko, an einem Zweitmalignom zu erkranken. Sollten die malignen Lymphozyten noch Immunglobuline produzieren, treten diese im Blut auf. Dies bezeichnet man als monoklonale Gammopathie. Unabhängig vom Stadium treten in 10 % der Fälle autoimmun-hämolytische Anämien auf, die durch inkomplette IgG-Autoantikörper verursacht werden.

Hämatologie

Hodgkin-Lymphom

Das Hodgkin-Lymphom oder auch M. Hodgkin verdankt seinem Namen seiner Erstbeschreibung im 19. Jahrhundert durch den englischen Pathologen Thomas Hodgkin. Es unterscheidet sich histologisch und klinisch von den Non Hodgkin-Lymphomen. Wie diese beruht es auf der Proliferation einer maligne entarteten B-Zelle. Klinisch zeigen sich Lymphknotenschwellungen, zusätzlich eine sog. B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsabnahme und Leistungsminderung.

Hodgkin-Lymphome verlaufen jedoch nicht leukämisch; sie sind daher im normalen peripheren Blutbild nicht nachweisbar. Die Diagnose wird histologisch gesichert, ihre Einteilung erfolgt gemäß WHO in REAL in das Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom (LPHL, früher auch lymphozytenreiches noduläres Paragranulom genannt), welches sich morphologisch, immunphänotypisch und klinisch von den klassischen Formen des Hodgkin Lymphom unterscheidet eine eigenständige Entität darstellt.

Klassische Hodgkin Lymphome:

- *nodulär-sklerosierend* (60 bis 70 Prozent)
- *gemischtzellig* (20 bis 30 Prozent)
- *lymphozytenreich* (ca.5 Prozent)
- *lymphozytenarm* (ca. 1 Prozent)

Lymphozytenprädominante Form: (ca. 7 Prozent)

Monoklonale Plasmazellerkrankungen

Eine monoklonale Gammopathie, auch als Plasmazell-Dyskrasie bezeichnet, ist eine Veränderung der Proteine des Blutplasmas, die mit einer krankhaften Vermehrung eines einzelnen Immunglobulins einhergeht. Monoklonale Gammopathien entstehen durch die maligne Transformation einer immunkompetenten B-Zelle und ihrer anschließenden mehr oder weniger ungehemmten Vermehrung.

Monoklonale Gammopathien müssen nicht grundsätzlich einen Krankheitswert haben, da sie mit steigendem Alter häufig beobachtet werden. Sie können aber auch Vorstufe einer malignen lymphoproliferativen Erkrankung (Multiples Myelom, Morbus Waldenström, Non Hodgkin-Lymphom) oder einer Amyloidose sein. So gilt eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) als gesicherte Präkanzerose für die Entwicklung eines Multiplen Myeloms.

Folge einer solchen B-Zell-Neoplasie ist eine Durchsetzung des Knochenmarks mit atypischen Plasmazellen, wodurch die regulären immunkompetenten Zellen immer weiter verdrängt werden.

Der pathologische Plasmazellklon produziert nun völlig identische (monoklonale) Immunglobuline, Schwereketten oder Leichtketten, die alle im peripheren Blut nachweisbar sind. Letztere werden über den Urin ausgeschieden, aber auch in verschiedenen Organen, insbesondere der Niere und der Leber (Amyloid), abgelagert. Zusätzlich kann von den Plasmazellen ein noch nicht weiter identifizierter osteolytischer Faktor freigesetzt werden.

Die monoklonalen Immunglobuline werden den Schwereketten (G1, G2, G3, G4, A, M, selten D, E) kombiniert mit dem Leichtkettentyp Kappa oder Lambda zugeordnet. Eine Sonderform nehmen die isolierten Leicht- oder Schwerekettenkrankungen ein. Hierbei werden von den sezernierenden Plasmazellen ausschließlich Leicht- oder Schwereketten gebildet. Eine isolierte Schwerekettenkrankung ist selten und zeigt bei der Alpha-Ketten-Erkrankung insbesondere Symptome intestinaler Malabsorption. Freie Leichtketten (Bence-Jones-Proteine) können aufgrund ihres geringen Molekulargewichtes auch bei gesunder Niere in den Urin ausgeschieden werden und sind hier als erstes feststellbar.

In Abhängigkeit der Progredienz der Erkrankung unterscheidet man zwischen malignen und benignen monoklonalen Gammopathien unbestimmter Signifikanz (MGUS). Für die Prognose und Einordnung einer monoklonalen Gammopathie sind folgende Faktoren wesentlich:

- a) die Serumkonzentration des monoklonalen Immunglobulins (ungünstig > 1500 mg/dl),
- b) der Typ des monoklonalen Immunglobulins (ungünstig IgM und IgA)
- c) und die Sekretion klonaler freier Leichtketten im Serum.

Die häufigsten monoklonalen Plasmazellerkrankungen sind:

1. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)
2. Smoldering Myelom (Schwelendes Multiples Myelom, SMM)
3. Multiples Myelom (Plasmozytom, M. Kahler) Morbus Waldenström
4. Leichtketten-Amyloidose

Hämatologie

5. Leichtketten-Ablagerungs-Krankheit (Light Chain Deposition Disease)

Die „**Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz**“ (MGUS) ist die häufigste Plasma-zellstörung. Die Anzahl der Betroffenen mit dieser Veränderung nimmt mit dem Alter zu. Pro Jahr entwickelt etwa 1% der MGUS Patienten eine maligne Erkrankung, überwiegend ein Multiples Myelom. Eine MGUS tritt bei ca. 3% der Bevölkerung über 50 Jahre auf. Sie stellt auf Grund fehlender klinischer Symptomatik in der Regel einen Zufallsbefund in der Serum-elektrophorese bzw. im Urinstatus dar. Es finden sich weder Osteolysen noch eine Anämie, Hyperkalzämie oder eine Niereninsuffizienz. Im Gegensatz zu einer malignen monoklonalen Gammopathie ist die Konzentration des Paraproteins niedriger, und die polyklonalen Immunglobuline sind nicht vermindert. Eine Therapie ist nicht erforderlich. Allerdings sind lebenslange Verlaufskontrollen notwendig, da die MGUS bei ca. 1/3 der Patienten in ein Plasmozytom, einen Morbus Waldenström, eine Amyloidose oder andere lymphoproliferative Erkrankungen übergehen kann. Beide Formen treten gehäuft mit fortschreitendem Lebensalter auf.

Das **Smoldering Myelom** ist eine zwischen der MGUS und dem Multiplem Myelom einzuordnende Erkrankung. Sie entwickelt sich sehr langsam, zeigt nicht die typischen klinischen Anzeichen des Multiplem Myeloms und bedarf keiner Behandlung, muss aber beobachtet werden.

Das **Multiple Myelom** (Plasmozytom, M. Kahler) ist in verschiedene Untergruppen aufteilbar. Die größte Gruppe bildet das Multiple Myelom mit vollständigem Immunglobulin (ca. 80%). Neben dem vollständigen Immunglobulin werden in den meisten Fällen auch freie Leichtketten gebildet. Ca. 15% aller Multiplen Myelome - die sog. Leichtketten - bzw. Bence-Jones-Myelome - produzieren ausschließlich freie Leichtketten. Bei den restlichen 1 bis 5% der Myelome ist mit der Standarddiagnostik kein oder nur sehr wenig monoklonales Eiweiß nachweisbar - in diesen Fällen spricht man von „nonsekretorischen“, „asekretorischen“, „hyposekretorischen“ oder „oligosekretorischen“ Myelomen. Im Vordergrund einer malignen monoklonalen Gammopathie stehen uncharakteristische Beschwerden wie Müdigkeit, Schwäche, Knochenschmerzen

und häufige Infekte, die durch die Verdrängung der normalen Blutbildung bedingt sind. Die exzessive Produktion von kompletten und inkompletten monoklonalen Immunglobulinen kann zu drastischen Einschränkungen der Nierenfunktion führen, durch Anlagerung an Thrombozyten deren Funktion beeinträchtigen oder aufgrund ihrer Viskosität zu Durchblutungsstörungen führen; der osteolytische Prozess kann zu lokalen Herden des Knochenabbaus (Schrotschussschädel) führen.

Die **Makroglobulinämie Waldenström** geht einher mit einer vermehrten Bildung von monoklonalem Immunglobulin M und kann zu einem Hyperviskositätssyndrom, Anämie, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie führen.

Die **Leichtketten-Amyloidose** ist durch eine Ablagerung monoklonaler freier Leichtketten in Form von „Amyloid“ gekennzeichnet und kann alle Organsysteme befallen, am häufigsten betroffen sind Herz, Niere, Haut, Leber und das periphere Nervensystem mit entsprechenden Folgestörungen.

Bei der **Leichtketten-Ablagerungs-Krankheit** werden, wie der Name sagt, ebenfalls Leichtketten im Gewebe abgelagert, wobei hier allerdings kein Amyloid nachgewiesen werden kann. Primär sind die Nieren betroffen, innerhalb weniger Jahre kann es zum terminalen dialysepflichtigen Nierenversagen kommen.

Erythropoese

Bildungsstätte der Erythrozyten ist das Knochenmark der Wirbelknochen, Becken- und Schädelknochen sowie bis zum Jugendalter auch der langen Röhrenknochen; aus einer pluripotenten Stammzelle bilden sich die kernhaltigen Vorstufen. Da während dieser Entwicklung noch im Knochenmark Zellkern und alle Zellorganellen eliminiert werden, sind beim Retikulozyten, der Übergangsform zum reifen Erythrozyten, nur noch in Spezialfärbungen anfärbbare Reste des RNA, auch *substantia granulofilamentosa* genannt, vorhanden. Ca. zwei Tage nach dem Übertritt ins periphere Blut sind die RNA-Reste nicht mehr nachweisbar und die Erythrozyten verbleiben für ca. 120 Tage im peripheren Blut, bevor sie dann als alternde Zellen mit reduzierter Verformbarkeit in den Phagozyten von Milz, Leber und Knochenmark endgültig abgebaut werden.



Hämatologie

Morphologie

Erythrozyten sind bikonkave Scheiben mit einem bei gesunden Erwachsenen Durchmesser von ca. 7.5 µm und einer Dicke von ungefähr 2 µm. Sein Volumen (MCV) beträgt durchschnittlich ca. 90 fl mit einem Hämoglobingehalt (MCH) von etwa 30 pg. Die Erythrozyten haben keinen Zellkern. Wichtigster Inhaltsstoff ist das Hämoglobin. Das Hämoglobin besteht aus dem Häm-Anteil mit den zentralen Fe⁺⁺, das für die räumliche Struktur des Hb's verantwortlich ist.

Funktion

Die Hauptfunktion der Erythrozyten ist der Sauerstofftransport zu den Geweben und der Abtransport von Kohlendioxid aus den Geweben. Wegen ihrer Verformbarkeit sind sie in der Lage, auch kleine Kapillaren zu durchströmen.

Retikulozyten

Retikulozyten sind 1-2 Tage alte, noch nicht endgültig ausgereifte Erythrozyten.

Moderne Blutbildanalytoren sind heute in der Lage, Retikulozyten zusätzlich hinsichtlich ihres Hämoglobingehalts (CHR) und ihres Volumens (MCVr) zu beurteilen. Diese Werte sind dem MCH und MCV der Erythrozyten zu vergleichen. Rechnerisch ergibt sich ähnlich dem Hämatokrit (Hkt) auch der „Retikulokrit (RetiHkt)“.

Erhöhte Werte der Retikulozyten finden sich bei allen Erkrankungen, wo die Erythrozytenneubildung gesteigert ist, beispielsweise bei hämolytischen Anämien, Blutverlust, auch im Rahmen der Menstruation, Polyzythämie und in der ersten Therapiephase einer Erythropoetin- oder Eisenmangelanämie. Der maximale Anstieg wird nach drei Tagen erreicht, eine Normalisierung erfolgt nach ca. 10 bis 12 Tagen. Auch bei Belastung in großen Höhen mit geringem Sauerstoffgehalt der Luft oder bei besonders niedrigen Temperaturen kommt es physiologisch zu einer gesteigerten Bildung von Retikulozyten. Erniedrigte Retikulozytenwerte finden sich dagegen z.B. bei Eisenmangelanämien, toxischen Einflüssen und aplastischen Anämien.

Erythrozytosen

Eine Vermehrung von Erythrozyten und Hämoglobin tritt in der Regel meist kompensato-

risch auf, beispielsweise bei längerem Aufenthalt in der Höhe oder chronischen Lungenerkrankungen auf. Seltener sind primäre maligne Erkrankungen des Knochenmarks wie die Polyzythämie vera, bei der neben Leukozyten und Thrombozyten auch die Erythrozyten vermehrt sind.

Anämien

Definiert ist eine Anämie als eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration (Hb) auf Werte unterhalb des Normbereichs. Durch den Mangel an Hämoglobin wird dem Körper weniger Sauerstoff zur Verfügung gestellt, es kommt zu den klassischen Symptomen wie Leistungsminde- rung und Müdigkeit. Mittels Hämoglobingehal- tes (MCH) und Größe (MCV) lassen sich hypo- chrome, mikrozytäre von normochromen, nor- mozytären und hyperchromen, makrozytären Anämien unterscheiden. Entsprechend ihrer Äti- ologie lassen sich die Anämien folgendermaßen einteilen:

Anämien durch Blutverluste

Bei akuten Blutverlusten erwartet man eine nor- mochrome Anämie, bei chronischen Blutverlus- ten eher eine hypochrome Anämie im Sinne ei- ner Eisenmangelanämie.

Eisenmangelanämie

Die Eisenmangelanämie ist die häufigste Anämieform überhaupt; besonders betroffen sind Kinder und Frauen im gebärfähigen Alter. Von allen Nahrungsmitteln enthält praktisch nur das Fleisch entscheidende Mengen von resorbierba- ren Eisen. Entsprechend führt eine vegetarische Kost langfristig zu einem Eisenmangel.

Anders ist es bei entzündlichen Prozessen oder Tumoren. Bei diesen Störungen wird das Eisen in Form von Ferritin oder Hämosiderin im RHS abgelagert und damit der Hämoglobinsynthese entzogen.

Bei einer Eisenmangelanämie erwartet man also eine mikrozytäre, hypochrome Anämie mit ei- nem niedrigen Serumferritin. Handelt es sich um einen alimentären Eisenmangel oder einen chronischen Blutverlust, sind die Eisenspeicher, also das Ferritin, niedrig. Bei einer inneren „Fehlverwertung“ wegen Tumor oder Infekt ist das Ferritin normal oder hoch. Eine spezifizierte Differentialdiagnose unter Berücksichtigung der klinisch-chemischen Parameter ist im Kapitel „Klinische Chemie“ beschrieben.

Hämatologie

Anämien durch Bildungsstörungen

Bildungsstörungen können die komplette Erthropoese, aber auch verschiedene Störungen im Zellstoffwechsel der Erythrozyten betreffen. Wenn man diese Teilaspekte berücksichtigt, können erworbene oder angeborene Stoffwechselstörungen die Zelle als solche - Knochenmarkfunktion, Reifungsstörung - Vitamin B12-Mangel, Membrandefekt - Kugelzellanämie), den Häm-Anteil (Eisenmangelanämie, Porphyrie u. a.) oder den Globulin-Anteil (Thalassämie u.a.) betreffen.

Anämien durch Störungen der Erythropoese

Diese können bedingt sein durch eine verminderte Knochenmarksfunktion (z. B. aplastische Anämie), aber auch durch eine eingeschränkte Hämoglobinsynthese beispielsweise wegen Eisenmangel oder durch eine Störung der DNA-Synthese und der Erythrozytenreifung auf Grund eines Vitamin B-12 Mangels.

Hämolytische Anämien

Bei allen Formen von hämolytischen Anämien kommt es zu einer ätiologisch unterschiedlich bedingten Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer von normal zwischen 100 und 120 Tagen, verbunden mit vermehrter Neuproduktion von Erythrozyten. Es kommt zu einer Anämie mit hämolytischem Ikterus und bei chronischen Formen einer Splenomegalie. Es handelt sich in der Regel auch um normochrome Anämien.

Vitamin B12-Mangelanämie

Sie stellt in unseren Breiten die häufigste Form einer megaloblastären Anämie auf Grund eines B-12 Mangels dar. Die perniziöse Anämie wird dadurch ausgelöst, dass die Magenschleimhaut die Fähigkeit verliert, Intrinsic-Faktor zu produzieren, der für die Resorption von Vitamin B-12 erforderlich ist. Ursache ist vermutlich ein autoimmunologischer Prozess, der zu einer Verkümmern der Magenschleimhaut führt.

Vitamin B12 ist neben Folsäure nun ein wichtiger Cofaktor der DNA-Synthese. Damit ist durch einen Mangel vorwiegend das Kernmaterial der Zellen betroffen, während die Reifung des Zytoplasmas ungestört verläuft. Dadurch kommt es zu riesenhaft vergrößerten Ausreifungsformen der roten Reihe, den sogenannten Megaloblasten und Megalozyten.

Das Blutbild zeigt also eine hyperchrome, megalozytäre Anämie mit einem MCH von über 36 pg. Daneben bestehen eine Neutropenie mit einer Übersegmentation, also einer Überalterung, und eine Thrombozytopenie. Außerdem ist die Erythrozytenüberlebenszeit auf Grund einer hämolytischen Komponente vermindert.

Neurologisch zeigt sich übrigens eine Schädigung des Nervensystems im Sinne einer funikulären Spinalerkrankung mit Gangunsicherheit und herabgesetzten Vibrationsempfinden.

Erbliche Störungen der Hämoglobinsynthese

Thalassämien

Thalassämien (Thalassa = überwiegend Patienten aus dem Mittelmeerraum) sind weltweit die häufigsten monogenen Erkrankungen überhaupt. Thalassämien werden durch quantitative Störungen der Hämoglobinsynthese verursacht. Entsprechend der jeweils betroffenen Globinkette werden alpha und beta-Thalassämien unterschieden.

3% der Weltbevölkerung, d.h. etwa 150 Millionen Menschen tragen ein β -Thalassämie-Gen. β -Thalassämien sind weit verbreitet im Mittelmeerraum, im Mittleren Osten, in Indien, Asien sowie in Afrika und werden autosomal rezessiv vererbt. Den β -Thalassämien liegen mehr als 100 verschiedene Mutationen auf Chromosom 11 zugrunde, die mit geographisch unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen und entweder zu verminderter (Phänotyp β^-) oder aufgehobener Synthese von β -Globinketten (Phänotyp β^0 -Thalassämie) führen. Durch die Zuwanderung aus diesen Gebieten gelangten solche Patienten nach Deutschland.

Homozygote β -Thalassämien führen zur schwersten, transfusionsabhängigen Form der Erkrankung, der Thalassämia major. Wenn beide Eltern heterozygote Träger sind, tritt diese bei den Kindern mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% auf. Schon im ersten Lebensjahr zeigt sich eine schwere Anämie, zusätzlich findet sich eine ausgeprägte Hämolyse mit Ikterus und Hepatosplenomegalie infolge vermehrten Erythrozytenabbaus, eine extramedulläre Blutbildung, („Bürstenschädel“) sowie Knochenverdickungen aufgrund einer Knochenmarkshyperplasie.

Heterozygote Thalassämien werden als Thalassämia minor bezeichnet. Diese Patienten sind in der Regel asymptomatisch. Man findet



Hämatologie

eine leichte mikrozytäre Anämie, die durch Infekte und Folsäure- oder Eisenmangel verstärkt werden kann.

Als Eingangsdiagnostik empfiehlt sich eine Hb-Elektrophorese (Trennung der Hämoglobinvarianten auf Grund der elektrophoretischen Mobilität), mit der auch andere Hämoglobinopathien festgestellt werden können. Bei Verdacht auf eine Hämoglobinopathie wird eine molekularbiologische Untersuchung angeschlossen.

Die Untersuchung von Eltern, Geschwistern und Partnern eines Patienten auf das Vorliegen einer Thalassämie oder strukturellen Hämoglobinopathie ist dringend anzuraten. Wird bei beiden Eltern eine β -Thalassämia minor nachgewiesen, ist eine genetische Beratung anzuschließen.

Hämolytische Anämien bei qualitativen Hämoglobin-Anomalien

Hämoglobinopathien (HbS, HbC, HbE etc.) entstehen durch Mutationen, die die Aminosäuresequenz der Alpha- und Beta-Globinketten des Hämoglobins verändern (s. auch hier Kapitel Molekulargenetik). Folge ist eine meist autosomal dominant vererbte Struktur-anomalie des Hämoglobinmoleküls. Anormale Hämoglobine wie HbS, HbE oder HbC werden durch die wachsende Globalisierung auch bei uns immer wichtiger und zeigen unterschiedliche klinische Symptome.

Erbliche hämolytische Anämien

Angeborene Membrandefekte

Hereditäre Sphärozytose (Kugelzellanämie)

Bei der Kugelzellanämie findet man eine angeborene Anomalie von Membranstrukturproteinen (Spektrin, Ankyrin, Bande 3) mit erhöhtem Natrium- und Wassereinstrom in die Erythrozyten. Der Erbgang ist autosomal dominant, nicht familär bedingte Fälle sind beschrieben. Beide Geschlechter sind gleichmäßig betroffen. Optisch typisch ist die hohe Stirn mit weitem Augenabstand, ein hoher Gaumen und eventuell praetibiale Ulzera. Gallensteine treten oft schon bei Jugendlichen auf. Klinisch zeigt sich ein schubweiser, krisenhafter und durch körperliche Anstrengung, Infekte und Schwangerschaften ausgelöster Erythrozytenzerfall mit schwerem Ikterus und Splenomegalie. Im Blutausschlag finden sich zahlreiche Kugelzellen

und Retikulozyten. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist vermindert. Eine Splenektomie ist bei hämolytischen Krisen, zur Prophylaxe aplastischer Krisen oder bei ausgeprägten Gallensteinen zu erwägen.

Hereditäre Elliptozytose

Grund dieser sehr seltenen, vererbten hämolytischen Anämie ist eine Permeabilitätssteigerung der Erythrozytenmembran für Natrium, wodurch es zu einer zentralen schlitzförmigen Aufhellung in den Erythrozyten kommt. Die Erkrankung ist klinisch meist unauffällig, nur vereinzelt kommt es zu Hämolyse mit Splenomegalie.

Hereditäre Akanthozytose

Einzelne Familien zeigen vererbte „Stachelapfelerythrozyten“ ohne sonstige Anomalien. Manchmal finden sich Stachelzellen in Familien mit Abetalipoproteinämie, die gleichzeitig eine Hyporeflexie, Ataxie, Nystagmus, Malabsorption und Retinitis pigmentosa aufweisen. Möglicherweise sind Stachelzellbildungen durch überhöhtes bei Lebererkrankungen auftretendes Cholesterin bedingt.

Hämolytische Anämien bei angeborenen Stoffwechseldefekten

Erythrozytenenzyme

Defekte der Erythrozyten-Enzyme können die Glykolyse oder den Pentosephosphatzyklus betreffen. Sie können zu hämolytischen Anämien führen. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase- und Pyruvatkinasemangel sind die häufigsten erythrozytären Enzymdefekte.

	T.Major	T.Minor
	Homozygot, eine Kette fehlt	Heterozygot, eine Kette ist vermindert
alpha-Thalassämie	Tödlich, da keine alpha-Ketten	milder Verlauf, verminderte Anzahl an alpha-Ketten
beta-Thalassämie	schwere Symptomatik: Bürstenschädel, Knochenverdickung, Hämolyse, Hepatosplenomegalie, deutlich verminderte Lebenserwartung	unterschiedlich schwer, mikrozytäre Anämie

Hämatologie

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel

Die Vererbung dieser Erkrankung erfolgt X-chromosomal rezessiv und manifestiert sich bei allen betroffenen Männern sowie homozygot betroffene Frauen. Heterozygot betroffene Frauen können erkranken. Werden Erythrozyten betroffener Patienten mit einem solchen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Nahrung, Medikamente, Chemikalien) ausgesetzt, kann es zur Hämolyse kommen. Entsprechende klinische Symptome zeigen sich bei Störungen anderer Erythrozytenenzyme wie bei Glutathionreduktase- und Glutathionsynthetasemangel.

Unter Favismus versteht man eine in den Mittelmeerländern relativ häufige Variante, bei der die Patienten episodisch von schwersten hämolytischen Krisen betroffen werden. Der Favismus ist eine Sonderform des Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels, bei dem die hämolytischen Krisen vor allem durch den Genuss von Saubohnen, Arzneimittel wie Sulfonamide, Chloroquin oder Acetylsalicylsäure oder Infektionen ausgelöst werden.

Pyruvatkinasemangel

Die Vererbung ist autosomal rezessiv. Heterozygote sind klinisch gesund. Pathophysiologisch findet sich eine gestörte ATP-Bereitstellung in Erythrozyten. Neben der verminderten Enzymkonzentration in den Erythrozyten findet man meist makrozytäre bis megalozytäre Veränderungen im Blutbild und Knochenmark. Bilirubin-gallensteine können häufig in der Jugend auftreten.

Erworbene aplastische Anämien

Fanconi Anämie

Die Fanconi-Anämie ist eine sehr seltene Panzytopenie und betrifft auch die Granulo- und Thrombopoese.

Erworbene hämolytische Anämien

Autoimmunhämolytische Anämien

Hämolytische Anämien können durch unterschiedliche Autoantikörper, gerichtet gegen körpereigene Erythrozyten, verursacht werden. Ihnen gemeinsam ist ein positiver direkter Coombs-Test. Zusätzlich findet man regelmäßig, bedingt durch den verstärkten Erythrozytenumsatz und -verbrauch, erhöhte Retikulozytenwerte, erhöhte Bilirubin- und LDH-Werte und vermin-

derte Haptoglobin- und Hämopexin-Werte (Transportproteine).

Autoimmunhämolytische Anämien durch Wärmeautoantikörper

Wärmeautoantikörper sind meist IgG-Antikörper, die entweder allein oder mit Komplement auf der Erythrozytenoberfläche nachweisbar sind. Man findet sie idiopathisch oder sekundär bei systemischem Lupus erythematoses oder paraneoplastisch bei malignen Lymphomen.

Immunhämolytische Anämien durch Kälteautoantikörper

Kälteautoantikörper treten im Gefolge von Infektionen wie Mykoplasmapneumonien, infektiöser Mononukleose, aber auch bei malignen Lymphomen oder idiopathisch auf. Es handelt sich um eine chronische hämolytische Anämie, die sich bei Kälteexposition verstärkt und mit peripheren Durchblutungsstörungen einhergeht. Neben einer bläulichen Verfärbung, Taubheits- und Kältegefühl der Akren findet sich ein Ikterus sowie eine geringe Vergrößerung von Leber und Milz.

Biphasische Autoantikörper (Donath-Landsteiner)

Diese Antikörper können nach Infektionen wie Lues, Mononukleose, Masern, Mumps oder atypische (Mykoplasma-) Pneumonie auftreten. Die Hämoglobinurie zeigt sich erst Stunden nach einer Kälteexposition. Die Hämolyse tritt nur nach Abkühlung und Wiedererwärmung auf.

Morbus hämolyticus neonatorum (MHN) (s. a.

Immunologie)

Beim MHN kommt es zu einer hämolytischen Erkrankung des Feten oder Neugeborenen durch IgG-Antikörper, die von der Mutter während der Schwangerschaft gebildet werden und die gegen Erythrozytenantigene des Fetus gerichtet sind. Ursache ist eine Rhesusinkompatibilität durch Anti-D-Antikörper oder andere irreguläre Antikörper oder selten Isohämolysine des AB0-Systems. Es entsteht eine hämolytische Anämie mit rasch zunehmendem Ikterus, der ohne Behandlung bleibende Hirnschäden hervorrufen kann. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von Antikörpern im Serum von Mutter (indirekter Coombs-Test) und Kind (direkter Coombs-Test).



Hämatologie

Hämolytische Transfusionsreaktionen

Diese werden ausgelöst durch gegen Erythrozytenantigene gerichtete Alloantikörper. Klinisch findet man Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, Kreuzschmerzen, Atemnot, Kreislaufkollaps mit Verbrauchskoagulopathie bis zum Nierenversagen.

Medikamentös bedingte immunhämolytische

Anämien

Man unterscheidet den

a) den Haptenmechanismus mit Antikörperbildung vom IgG-Typ gegen einen Komplex aus Medikament und Erythrozytenmembran, vorzugsweise bei Penicillin- und Cephalosporintherapie

b) den Immunkomplexmechanismus, wobei sich Haptene mit Plasmaproteinen zum Vollantigen verbinden. Antikörper vom IgG- oder IgM-Typ verbinden sich ihrerseits mit den Vollantigenen, lagern sich reversibel an der Erythrozytenmembran an und induzieren über Komplementaktivierung eine Hämolyse,

c) die medikamenten induzierte Bildung wärme wirksamer IgG-Antikörper.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

PNH (auch bekannt als Marchiafava-Micheli Syndrom) ist eine seltene, in jedem Alter auftretende, chronische Erkrankung mit intravasaler Hämolyse mit oder ohne Hämoglobinurie und Thromboseneigung, manchmal auch mit aplastischer Anämie.

PNH beruht auf einer erworbenen Mutation der hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen des Knochenmarkes. PNH-Patienten haben einen erworbenen somatischen Gendefekt, das PIG-A-Gen. Durch die Mutation bedingt fehlt ein Enzym, durch das die Proteine an der Oberfläche verankert werden. Auf Grund des Fehlens dieser Proteine auf den Erythrozyten kommt es zu einer verstärkten, durch Komplement vermittelten Hämolyse. In der Regel findet sich bei PNH-Patienten nebeneinander mutierte und intakte Zellen. Der auslösende Grund dieser Mutation ist nicht bekannt. Der Gendefekt ist von Patient zu Patient unterschiedlich und mit molekularbiologischen Methoden nicht erfassbar.

Die Diagnostik beruhte bislang weitgehend auf dem Säurehämolyse- oder HAM-Test (Ham, Erstbeschreiber 1939). Der PNH-spezifische Membrandefekt ist heute mit Hilfe der Durch-

flusszytometrie gut zu charakterisieren. Der durchflusszytometrische Test ist hinsichtlich der Standardisierung dem HAM-Test deutlich überlegen.

Labormäßig zeigt sich eine unklare hämolytische Anämie, eine Hämoglobinurie, Hämolysezeichen (hohes Serum-LDH, vermindertes Haptoglobin), in 10 - 50 % der Fälle eine aplastische Anämie und Thrombosen.

Hämolytische Anämien durch Erythrozyten-Fragmentierung

Mechanische Schädigungen der Erythrozyten können durch künstliche Herzklappen oder arteriellen Prothesen verursacht werden.

Mikroangiopathische hämolytische Anämien (MHA)

MHA's sind meist akut auftretende Anämien, auch mit Ikterus und einer Blutungsneigung. Man findet eine normo- oder makrozytäre Anämie mit begleitender Retikulozytose, eine Thrombozytopenie mit reaktiver Leukozytose, eine Polychromasie und zahlreiche Erythrozytenfragmente (Schistozyten und Mikrosphärozyten) und Riesenthrombozyten.

Sie treten gelegentlich bei diffusen, metastasierenden Karzinomen oder auch bei primären Gefäßerkrankungen wie pulmonaler Hypertonie, Panarteriitis nodosa oder Erythema exsudativum multiforme auf .

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Die klassische Trias des hämolytisch-urämischen Syndroms besteht aus:

Nierenversagen (Nierenwerte), hämolytischer Anämie und Thrombopenie mit Blutungsneigung. Das HUS tritt zum Beispiel in Verbindung mit Infektionen durch Enterohämorrhagischen E. coli (EHEC)-Stämme auf.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, Morbus Moschcowitz)

Die TTP ist eine mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Thrombozytopenie und wechselnden neurologischen Symptomen. Die genaue Ursache ist noch nicht bekannt.

Toxisch-hämolytische Anämien

Als auslösende Substanzen kommen u. a. Amylnitrit, Anilin, Arsine, Phenylhydrazin, Kresol, Lysol, Phenol, Resorcin, Saponin, Trichlo-

Hämatologie

räthylen sowie Pilz-, Schlangen- und Spinnengifte in Frage.

Hyporegenerative Anämien

Normochrome Anämien haben einen deutlich verminderten Erythroblastengehalt im Knochenmark sowie verminderte Retikulozyten- und Erythropoetinwerte.

Kongenitale erythroide Hypoplasie

Die Blackfan-Diamond-Anämie ist eine kongenitale, isolierte, in den ersten Lebensmonaten beginnende Aplasie bzw. Hypoplasie der Erythropoese mit chronischer, normochromer Anämie. Sie wird wahrscheinlich durch ein Autoimmungschehen mit Bildung von Antikörpern gegen Erythroblasten verursacht. Bei ca. 25% der Patienten findet sich eine Kombination mit Organdefekten. Die langdauernde Substitution von Erythrozyten kann zur sekundären Hämochromatose führen. In 15% der Fälle kommt es zur Spontanremission; unter Cortison-Therapie sind langanhaltende Remissionen beschrieben.

Diagnostik von Anämien

Hämolytische Anämien

Die nachfolgenden Parameter sind zur Diagnostik einer hämolytischen Anämie sinnvoll einsetzbar.

Haptoglobin

Haptoglobin wird in der Leber synthetisiert und bindet freies Hämoglobin zu einem Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex, der über Leber oder RES abgebaut wird. Beim Haptoglobin unterscheidet man im wesentlichen 3 Genotypen: Hp 1-1 (häufigster Typ in Afrika, Süd- und Zentralamerika), Hp 2-1 (häufigster Typ bei Asiaten) und Hp 2-2 (häufigster Typ bei Mitteleuropäern). Als Akut-Phase-Protein können bei einer akuten Entzündung mit Hämolyse in der Summation unauffällige Werte resultieren.

Haptoglobin ist empfindlichster Parameter bei hämolytischen Anämien und kann schon bei geringgradiger Hämolyse vermindert sein. Erhöhte Werte finden sich bei akuter Entzündungsreaktionen und Tumoren.

Referenzbereich

30 - 200 mg/dl

Hämopexin

Hämopexin bindet das bei Hämolyse entstehende freie Häm. Hämopexin ist als Hämolyseparameter weniger sensitiv als Haptoglobin und dient der Abschätzung des Ausmaßes einer Hämolyse, wenn Haptoglobin nicht mehr messbar ist.

Erniedrigte Werte finden sich insbesondere bei hämolytischen Anämien, aber auch bei Leberschäden und Porphyria cutanea tarda. Erhöhte Werte werden bei Hämochromatose und bei schnell wachsenden Melanomen beschrieben.

Referenzbereich

50 -115 mg/dl

Direkter Coombstest

Hämolytische Anämien werden durch unterschiedliche Autoantikörper verursacht, die gegen körpereigene Erythrozyten gerichtet sind. Ihnen gemeinsam ist ein positiver direkter Coombs-Test. Dieser wird folgendermaßen differenziert:

1. *polyspezifischer Suchtest*
2. *monospezifische Identifizierung nach IgG, IgA, IgM, C3, C3d, C4*
3. *Titerbestimmung*

Hämolysine

Hämolysine sind bei paroxysmaler Kälte-hämoglobinurie auftretende biphasische oder bithermische (Donath-Landsteiner) Autoantikörper, die vermutlich aufgrund von Strukturveränderungen der Erythrozyten z. B. nach Infektion gebildet werden.

Die Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) beruht auf einer erworbenen Mutation der hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen des Knochenmarkes. Der für die PNH spezifische Membrandefekt ist mit Hilfe der Durchflusszytometrie gut zu charakterisieren.

Kälteagglutinine

Kälteagglutinine sind Antikörper, die die roten Blutkörperchen bei niedrigen Temperaturen verklumpen. In der Folge können die roten Blutkörperchen auch zerstört werden. Da sie sich gegen die eigenen Blutkörperchen richten, nennt man sie auch *Kälte-Autoantikörper*. Man unterscheidet zwischen der idiopathischen, postinfektiösen und immunologisch bedingten Kälteagglutinin-krankheit.



Hämatologie

Retikulozyten

Eine erhöhte Anzahl findet sich bei allen Erkrankungen, bei denen die Erythrozytenneubildung gesteigert ist, beispielsweise bei hämolytischen Anämien, aber auch nach Eisengabe bei Eisenmangelanämien. Die Referenzbereiche variieren in Abhängigkeit der angewandten Methoden (apparativ, mikroskopisch). Weitere Einzelheiten finden sich einige Seiten später bei „Spezialuntersuchungen“.

Mikroskopie

Die Hereditäre Sphärozytose (Kugelzellanämie) ist eine angeborene Anomalie von Membranstrukturproteinen (Spektrin, Ankyrin, Bande 3) mit erhöhtem Natrium- und Wassereinstrom in die Erythrozyten. Der Erbgang ist autosomal dominant; nicht genetische Formen sind jedoch auch bekannt.

Bei der Eliptozytose kommt es zu einer Permeabilitätssteigerung der Erythrozytenmembran für Natrium. Mikroskopisch sieht man eine zentrale schlitzförmige Aufhellung in den Erythrozyten. Selten kommt es zu einer schweren Hämolyse mit Splenomegalie.

Neben der heute nur noch selten durchgeführten Bestimmung der osmotischen Resistenz ist die Mikroskopie die gängige Nachweismöglichkeit im Routinelabor für Sphärozytose oder Eliptozytose. Alternativ wird in Speziallaboratorien der besonders spezifische und hochsensitive durchflusszytometrische EMA-Test für die Sphärozytose eingesetzt.

Osmotische Resistenz

Bei der Bestimmung der osmotischen Resistenz werden Erythrozyten in hypotoner NaCl-Lösungen absteigender Konzentration inkubiert. Die osmotische Resistenz ist bei der Kugelzellanämie und verschiedenen angeborenen Formen enzymopenischer hämolytischer Anämien herabgesetzt. Die Untersuchung ist ungemein aufwendig und wird daher praktisch nicht mehr eingesetzt.

Erythrozytenenzyme

Prinzip der Messung der Erythrozytenenzyme G-6-PD und Pyruvatkinase ist die spektralphotometrische Messung der fraglichen Aktivitäten im Hämolysat.

Hb-Elektrophorese, Hb-PCR

Thalassämien oder die Sichelzellanämie sind genetisch bedingte quantitative oder qualitative Störungen der Aminosäuresequenz der Globinketten, sog. Hämoglobinopathien. Heterozygote Formen manifestieren sich meist als mikrozytäre, hypochrome Anämien. Homozygote Formen gehen mit schwerer mikrozytärer Anämie mit Hämolyse einher. Der Nachweis gelingt mittels elektrophoretischer (Gelelektrophorese oder Kapillarelektrophorese) oder molekularbiologischer Methoden.

Freies Hämoglobin

Freies Hämoglobin tritt im Plasma ab einer Hämoglobinkonzentration von 100 mg/dl auf.

Bilirubin

Bilirubin entsteht in der Leber, in der Milz und im Knochenmark beim Abbau des Häm-Anteils des Hämoglobins. Bilirubin ist das gelbe Abbauprodukt des Hämoglobins, vor allem lässt sich bei Hämolyse ein Anstieg des indirekten Bilirubins nachweisen.

Kalium

Die intrazelluläre Kaliumkonzentration liegt etwa 40-mal höher als extrazellulär. Kalium wird bei der Hämolyse der Erythrozyten freigesetzt und ist damit ein direkter Hämolyseparameter, der allerdings auch durch präanalytische Bedingungen stark beeinflusst wird.

Vitamin B12, Folsäure

Ein Vitamin B 12-Mangel kann durch eine Resorptionsstörung, chronische Nierenerkrankung, Mangel an Intrinsic-Faktor oder pathologische Darmflora bedingt sein. Klinisch ergibt sich eine makrozytäre Anämie und eine deutliche neurologische Symptomatik. Ein Folsäuremangel entsteht ähnlich wie ein Vitamin B 12-Mangel, zusätzlich kann auch einseitige Ernährung, chronischer Alkoholismus verantwortlich sein.

Eisen

Bei Hämolyse finden sich erhöhte Eisen- und Ferritinwerte.

GOT, LDH

Die GOT ist ein unspezifischer Parameter einer Zellschädigung. In den roten Blutkörperchen findet sich vorwiegend LDH 1 und LDH 2.

Hämatologie

Blutungsanämien

Bei chronischen Blutverlusten steht die Suche nach der Blutungsquelle (besonders aus Magen, Darm, Monatsblutungen bei Frauen) im Vordergrund. Eine Kombination mit einer Eisenmangelanämie ist möglich.

Bildungsanämien

Die Diagnose wird durch eine Knochenmarkspunktion gesichert.

Eisenmangelanämien

Zur Diagnostik von Eisenmangelanämien sei hier noch einmal auf das Kapitel „Eisenstoffwechsel“ in der Klinischen Chemie verwiesen.

RDW und EVB

Die „RDW“ (red cell width distribution) oder die „EVB“ (Erythrozytenverteilungsbreite) zeigt die Verteilungshäufigkeit der Erythrozyten-Volumina auf und ist somit ein numerischer Ausdruck für die Anisozytose. Eine Anisozytose und damit die Verteilungshäufigkeit wird immer dann breiter bzw. die RDW größer, wenn neugebildete Erythrozyten kleiner (wie beim Eisenmangel) oder größer (z.B. beim Vitamin B12- oder Folsäuremangel) als vorher gebildete Erythrozyten sind. Zu beachten ist, dass der RDW-Wert sich mit zunehmendem Alter der Probe auf Werte außerhalb des Referenzbereiches erhöhen kann. Verminderte RDW-Werte haben keine Bedeutung.

Die Berechnung der RDW erfolgt auf Grund folgender Formel:

$$\text{RDW} = \frac{\text{Standardabweichung des MCV}}{\text{MCV}} \times 100$$

Zusammen mit dem MCV kann die RDW differentialdiagnostische Hinweise bei Vorliegen einer Anämie erlauben. Erhöhte RDW-Werte weisen insbesondere auf einen nutritiven Mangel oder eine Hämolyse hin. Die Erythrozytenverteilungsbreite kann zur Abgrenzung einer heterozygoten Thalassämie von einer Eisenmangelanämie eingesetzt werden. Bei einer Thalassämie werden gleichmäßig kleine Erythrozyten gebildet. Während daher bei der Thalassämie der RDW-Wert normal oder nur geringfügig erhöht ist, zeigt eine Eisenmangelanämie mit zunehmendem Eisenmangel eine Erhöhung der RDW-

Wertes. Dies gilt nicht für homozygote Thalassämien. Hilfreich ist die RDW auch bei der Unterscheidung zwischen Eisenmangelanämie und Begleitanämie („Entzündungsanämie“), da eine Begleitanämie meist normale RDW-Werte zeigt. Eine präzise Aussage zur Ursache der Anämie gelingt aber nur durch weiterführende Untersuchungen wie Hb-Elektrophorese (Thalassämien) oder „Thomas Plot“ mit Ferritin, Transferrin-Rezeptor, Retikulozyten und hypochromen Erythrozyten für den Eisenstoffwechsel.

Referenzbereich RDW, bzw. EVB

11.5 - 14.5 %

Thrombozyten

Thrombozytose

Eine Erhöhung der Thrombozytenzahl ist meist eine reaktive Veränderung im Rahmen einer Blutungsanämie, bei Entzündungen, Infektionen oder Splenektomie. Unklare Thrombozytosen können selten erster Hinweis einer chronisch myeloischen Leukämie sein. Sind gleichzeitig die Akutphase-Parameter erhöht, spricht dies in der Regel für das Vorliegen einer reaktiven Thrombozytose.

Die Unterscheidung zwischen einer reaktiven Thrombozytose und einer Thrombozytose im Rahmen einer myeloproliferativen Erkrankung (Polyzythämia vera, essentielle Thrombozythämie) ist deshalb wichtig, da eine reaktive Thrombozytose üblicherweise zu keinem erhöhten Thromboserisiko führt und daher auch nicht behandlungsbedürftig ist.

Thrombozytopenie

Die Pathogenese einer Thrombozytopenie ist sehr vielfältig. Isolierte Thrombopenien mit ansonsten unauffälligen Differentialblutbild sind selten in einer schweren hämatologischen Grunderkrankung (Leukämie) begründet.

Differentialdiagnostisch kommen neben der EDTA-induzierten Pseudothrombozytopenie, der idiopathische Thrombozytopenie (ITP) und einer heparininduzierten Thrombopenie (HIT) Erkrankungen mit gesteigerten Thrombozytensequestration in die Milz wie eine Leberzirrhose oder Milzvenenthrombose in Frage.

EDTA-induzierte Pseudothrombozytopenie

Bei der EDTA-induzierten Pseudothrombozytopenie kommt es durch Agglutination der Throm-

Hämatologie

bozyten zu falsch niedrigen Werten im EDTA-Blut. Ursache ist ein agglutinierender Antikörper, der mit einem Antigen reagiert, das auf der Thrombozytenmembran nach Ca^{++} Entzug entsteht. In solchen Fällen muss die Thrombozytenzahl aus Citratblut (Mischungsverhältnis berücksichtigen) oder Heparinblut ermittelt werden.

Idiopathische Thrombozytopenie (ITP)

Idiopathische Thrombozytopenien haben meist eine immunologische Ursache. Einzelheiten finden im Kapitel Hämostaseologie.

Heparininduzierte Thrombopenie

Bei dieser als Nebenwirkung einer Heparintherapie auftretenden Erkrankung ist der nicht immunologisch bedingte Typ I von dem immunologisch bedingten Typ II zu unterscheiden; Einzelheiten finden sich ebenfalls im Kapitel Hämostaseologie.

Hämatologische Untersuchungsmethoden

Blutentnahme zur Bestimmung hämatologischer Kenngrößen

Insbesondere wegen einer möglichen Verdünnung durch Gewebeflüssigkeit liefert die Bestimmung der Blutwerte aus dem **Venenblut** die zuverlässigeren Ergebnisse.

Für die Bestimmung der klassischen hämatologischen Blutwerte wie Leukozyten, Hämoglobin und Thrombozyten aus dem Venenblut sind gerinnungshemmende Zusätze, wie das Dikaliumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure, kurz EDTA, geeignet. Andere Antikoagulantien, wie Natriumzitrat oder Natrium-Oxalat, dürfen nicht verwendet werden, da sie zu morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen führen können, d.h. für hämatologische Untersuchungen ist immer EDTA-Blut notwendig.



Verschieden große Vacutainer (violett) und Monovetten für EDTA-Blut

Gewinnung von venösem Blut

Für die Blutbildanalyse lässt man nach der Punktion der Vene einige ml Blut in ein mit EDTA beschichtetes Röhrchen tropfen und schwenkt das Röhrchen dann vorsichtig, bis sich das Blut mit dem Antikoagulant durchmischt hat. Schaumbildung, die eine Thrombozytenzerstörung begünstigt, ist unbedingt zu vermeiden. Angeronnene Blutproben dürfen keinesfalls verarbeitet werden, bei der Weiterverarbeitung ist unbedingt darauf zu achten, dass wieder das Röhrchen leicht geschwenkt wird und eine gleichmäßige Verteilung der Blutkörperchen erreicht wird.

Vorteile der Venenblut-Entnahme:

keine Verdünnung durch Gewebeflüssigkeit,
Kapillarblutentnahme für den Ungeübten schwierig,

Hämatologie

häufiges Aufziehen von Luftblasen,
genügend Material für Mehrfachanalysen,
längere Haltbarkeit der Probe

Gewinnung von Kapillarblut

Hierbei wird die vorgesehene Punktionsstelle, im allgemeinen der Ringfinger der linken Hand, durch Reiben oder Erwärmen hyperämisiert und zur Desinfektion mit einem Alkohol getränkten Tupfer abgerieben. Nach dem Trocknen wird mit einer sterilen Lanzette ca. 2-3mm tief eingestochen und die ersten austretenden Blutropfen werden mit einem trockenen Tupfer abgewischt. Jedes Drücken der Punktionsstelle ist zu vermeiden, da austretender Gewebesaft die Blutprobe verfälscht. Das nachfolgende Blut wird mittels einer Pipettierhilfe für die Zählung der Blutkörperchen und die Bestimmung des Hämoglobins in die erforderlichen Zählpipetten aufgezogen.

Nachteile der Kapillarblutentnahme:

Verdünnung durch austretende Gewebeflüssigkeit, Infektionen bei Patienten mit Abwehrschwäche, nur geringe Mengen möglich, was allerdings bei Kindern auch ein Vorteil sein kann, Probe muss schnell weiter verarbeitet werden.

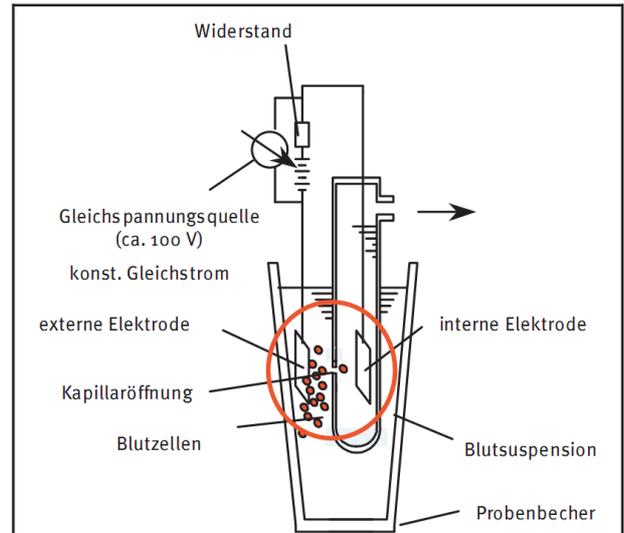
Untersuchungen zum „Weißen Blutbild“

Leukozytenzählung

Eines der wichtigsten Untersuchungsverfahren ist die Zählung der Leukozyten im Vollblut (EDTA-Blut). Grundsätzlich unterscheidet man zwischen dem mikroskopischen Zählkammerverfahren und der mechanisierten Bestimmung mit elektronischen Zählgeräten. Der Normbereich bei Erwachsenen beträgt mit beiden Verfahren ca. 4000 bis 10000 Leukozyten/ μl .

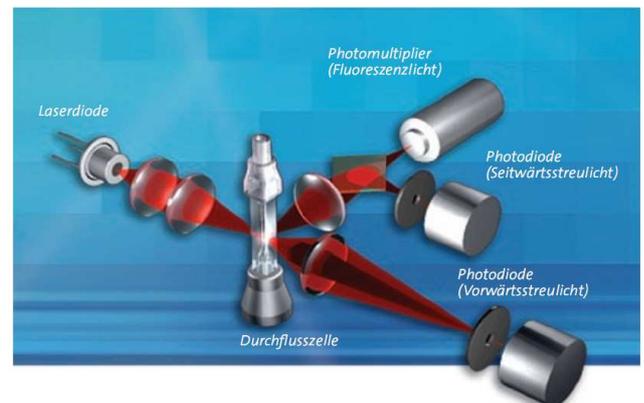
Messmethodik der elektronische Zählgeräte

Heutzutage werden in größeren Laboratorien für alle korpuskulären Bestandteile (Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten) nur noch elektronische Zählgeräte eingesetzt. Sie sind allen Kammermethoden auf Grund der größeren Anzahl der gezählten Partikel und der größeren Zählgeschwindigkeit überlegen. Es wird der Umstand ausgenutzt, dass alle Blutkörperchen im Vergleich zu einem unverdünnten Elektrolyten nur eine geringe Stromleitfähigkeit besitzen.



Schematische Darstellung des Widerstandsmessprinzips, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sysmex

Jeder Durchtritt eines Partikels durch diese Kapillaröffnung erzeugt eine Widerstandsänderung, deren Größe dem Partikelvolumen proportional ist. Zahl und Höhe dieser Impulse können elektrisch registriert werden und erlauben damit die Zuordnung zu einer Blutzellpopulation.



Optisches System eines Zählgerätes, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sysmex

Bei Leukämien werden durch Zellfragmente von Blasten oder pathologischen Lymphozyten falsch hohe Thrombozytenwerte gemessen oder durch die manchmal erhöhte Fragilität der Tumorzellen (Gumprecht'sche Kernschatten im Ausstrich) falsch niedrige Leukozytenzahlen. Entsprechend der Zählung der Leukozyten in der Kammer müssen die Erythrozyten auch bei der maschinellen Zählung im Gerät durch oberflächenaktive Substanzen wie Saponin-Lösung hämolysiert werden. Auch hier werden – wie in der Kammer – kernhaltige Vorstufen fälschlicherweise den Leukozyten zugerechnet.



Hämatologie

Bei bestimmten Erkrankungen, z.B. Leukämien, kann es bei Raumtemperatur zur Agglutination von Erythrozyten kommen, die dann fälschlich bei der Leukozytenzählung erfasst werden.

Mikroskopische Zählkammerverfahren

Kammerzählungen werden nur noch extrem selten durchgeführt. Eine Indikation besteht nur in Fällen wiederholter unplausibler Befunde oder notfallmäßiger Bestimmung bei Ausfall der elektronischen Zählgeräte.

Zunächst wird das Blut in speziellen Leukozytenpipetten im Verhältnis 1:20 mit dreiprozentiger Essigsäure verdünnt. Durch die hypertone Essigsäure werden die Erythrozyten lysiert und die Leukozyten fixiert. Innerhalb einer Stunde wird dann die Zählkammer nach Neubauer gefüllt. Durch Aufbringen eines Deckglases ergibt sich ein abgegrenzter Raum, in dem die Zellen gezählt werden können. Das Aufbringen des Deckglases erfolgt, indem man das Deckglas mit leichtem Druck beider Daumen auf die mit etwas Wasser angefeuchteten seitlichen Stege aufschiebt. Bei korrekter Ausführung werden dabei auf beiden Flächen sogenannte Newton'sche Ringe sichtbar, die somit ein Zeichen einer reproduzierbaren Kammerhöhe um 0,1 mm darstellen.

Man hat nun eine gefüllte Zählkammer und kann die Zahl der Leukozyten in den beiden Zählnetzen beurteilen. Dazu bringt man die Ebene der Zählkammer in den Strahlengang eines Mikroskops mit einem 10er-Objektiv und zählt die Leukozyten in den vier Eckquadraten des Zählnetzes.

Entsprechend dem Volumen der 4 Eckquadraten und der Verdünnung um 1:20 ergibt sich ein Faktor 50, mit dem die gezählte Leukozytenzahl multipliziert werden muss, um die Zahl der Leukozyten in 1 µl Blut zu erhalten. Weichen die gefundenen Werte um mehr als 15 % voneinander ab, ist die Zählung zu wiederholen. Die Reproduzierbarkeit einer Zählung ist logischerweise besonders von der Zahl der gezählten Partikel abhängig.

Da man – bei normalen Zellzahlen – in der Regel nur etwa 100-200 Zellen / pro Zählnetz zählt, hat man somit einen Grund für die relative Ungenauigkeit der Kammerzählung. Möglicherweise in der Probe vorhandene kernhaltige Vorstufen der roten Reihe wie z. B. Normoblasten werden mitgezählt. Ein Überblick über das Aus-

maß dieser Störung und eine entsprechende Korrektur kann nur das Differentialblutbild geben.

Blutausstrich (mikroskopische Differenzierung)

Bei vielen klinischen Fragestellungen interessiert nicht nur die Zahl der Blutzellen, sondern auch eine mikroskopische Beurteilung der Zellen im gefärbten Blutausstrich. Solche wichtigen Merkmale sind Größe, Form, Anfärbbarkeit, Kernform, Kern-Plasma-Relation und besondere Strukturen der einzelnen Zellelemente, die Herkunft und Reifestadium der Zellen charakterisieren. Im allgemeinen differenziert man 100 Leukozyten und beurteilt dabei gleichzeitig die Erythrozyten.

Anfertigung des Blutausstrichs

Bei Kapillarblut wird der zweite spontan austretende Blutstropfen oder ein Tropfen (ca. 10-20 µl) aus einem EDTA-Röhrchen direkt auf den Objektträger getropft. Ein zweiter Objektträger wird an den Blutstropfen herangeführt, bis er Kontakt hat. Das Blut verteilt sich seitlich entlang der Kante des aufgesetzten Objektträgers und wird mit einem Deckglas im spitzen Winkel auf dem Objektträger ausgestrichen. Je flacher der Anstellwinkel des Deckgläschens ist, desto dünner wird der Ausstrich. Das Präparat lässt man an der Luft trocknen und kann es dann mit einem Bleistift beschriften.

Exkurs Dicker Tropfen

Beim dicken Tropfen zum mikroskopischen Nachweis von Malaria-Erregern werden 20 µl EDTA-Blut auf den Objektträger aufgesetzt und mit Glasstab auf einen Durchmesser von ca. 2 cm verrührt. Bei Raumtemperatur wird dieser in waagerechter Lage etwa 90 Minuten luftgetrocknet.

Färbungen

Nach dem Trocknen erfolgt die Färbung des Ausstrichs. Dazu verwendet man Substanzen, die man in saure wie das Eosin und basische Farbstoffe wie Methyleneblau einteilt. Für die diagnostischen Zwecke hat sich die panoptische Färbung nach Papanheim als besonders geeignet erwiesen.



Hämatologie

Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Eosinophile	Basophile	Monozyten	Lymphozyten
III	III III III	III III III III III III III III III II	III	I	III II	III III III III III

Beispiel für die Notierung eines Differentialblutbildes (Summe 100)

Pappenheim-Färbung

Die Pappenheim-Färbung (benannt nach Artur Pappenheim, 1870–1916) ist eine panoptische, panchromatische Differentialfärbung, die sich aus der Giemsa- und der May-Grünwald-Lösung zusammensetzt; sie dient neben der Anfärbung von luftgetrockneten Blutaussstrichen und zytologischen Präparaten mit Darstellung der basophilen, neutrophilen und eosinophilen Strukturen auch dem Nachweis bestimmter Parasiten und Keime.

Folgende Lösungen werden verwendet:

May-Grünwald-Lösung, die eosinsaures Methylenblau in Methanol enthält, Giemsa-Lösung, die Azur II sowie eosinsaures Azur II in Methanol enthält.

Zunächst wird der Ausstrich auf eine Färbekbank gelegt und mit May-Grünwald-Lösung bedeckt, mit aqua bidest. gewaschen und dann mit Giemsa-Gebrauchslösung gegengefärbt.

DNA und RNA färben sich mit basischen Farbstoffen blau an, während die Proteine und Hämoglobin mit sauren Farbstoffen wie dem Eosin rot reagieren. Nach dem Trocknen können dann die gefärbten Ausstriche im Mikroskop betrachtet werden.

Mikroskopieren

Zunächst verwendet man das 10er-Objektiv, um die Ebene des Präparates einzustellen und einen Bereich zu finden, wo alle Erythrozyten nebeneinander liegen. Sodann gibt man einen Tropfen Öl auf das Präparat und schwenkt das 100er Ölimmersionsobjektiv in den Strahlengang. Beachtet werden sollte, dass das 10er und 40er-Objektiv Trockenobjektive sind und keinesfalls mit Öl verunreinigt werden dürfen.

Exkurs Ölimmersionsobjektiv

Der kleinste Abstand zweier Objektpunkte, die gerade noch zu erkennen sind, wird als d bezeichnet und ist abhängig von der Wellenlänge λ , dem Brechungsindex n und dem Sinus α , der entspricht der Apertur eines Trockenobjektivs.

Durch Zugabe von Öl wird n also größer, d kleiner und damit die Auflösung besser. Gleiches gilt, wenn man λ , also die Wellenlänge, wie beim Elektronenmikroskop verkleinert.

Durchmusterung

Beim Ausstreichen des Blutes verteilen sich die Zellen in unterschiedlichen Formen auf dem Objektträger und zwar so, dass sich große Zellen wie die Monozyten und Granulozyten eher am Rand und kleinere Zellen wie die Lymphozyten eher in der Mitte finden. Daher muss man das Präparat unbedingt mäanderförmig durchmustern, andernfalls kommt man zu falschen Ergebnissen.

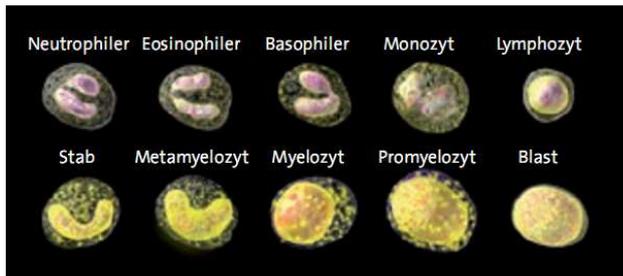
Der Vorgang des Differenzierens umfasst das Erkennen und Eintragen der verschiedenen Leukozytentypen in eine Stricheliste. Die Ergebnisse aus dem gleichen Blutaussstrich des gleichen Untersuchers können erheblich schwanken, kurz, die Reproduzierbarkeit ist schlecht. Sie genügt jedoch im allgemeinen den Belangen der Praxis. Die Differenzierung von nur 100 Zellen bei insgesamt ca. 50 Milliarden Zellen ist ein Kompromiss zwischen genauem Ergebnis und vertretbarem Aufwand. Daher sollte man sich darüber im klaren sein, dass der Vertrauensbereich bei 1 % einer gefundenen Zellart zwischen 0 und 5 % liegt, bei 10 % zwischen 4 und 16 % und bei 60% gefundenen Zellen zwischen 50 und 70 % liegt.

Differenzierung der Leukozyten (apparative Differenzierung)

Die Differenzierung der Leukozyten erfolgt in den modernen Analysatoren nach dem Prinzip der Durchflusszytometrie (Hydrodynamische Focussierung), siehe auch bei „Leukozytenzählung“. Parallel zur Messung von Erythrozyten, Hämoglobin und Thrombozyten werden mittels Streulicht, Impedanz (Wechselstromwiderstand, „Coulter-Prinzip“) sowie alternativ bei einigen Geräten Konduktivität (Leitfähigkeit), Fluoreszenz oder Zytochemie (Peroxidase) eine Differenzierung in Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Monozyten und Lymphozyten vorgenommen. Mit Hilfe spezieller Reagentien

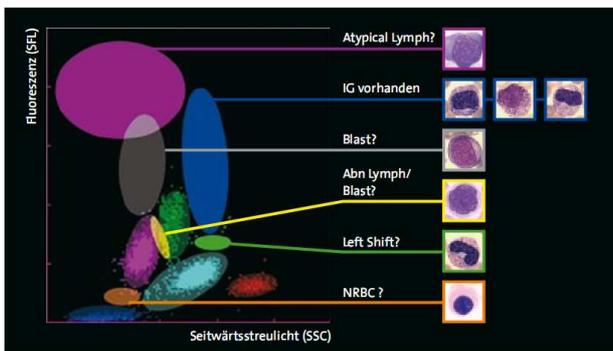
Hämatologie

werden die Zellmembranen perforiert, sodass die Färbelösungen in die Zellen eindringen und Kern und Plasma anfärben.



Leukozyten nach Einwirkung des Färbereagents, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sysmex

Nicht zuordbare Zellen, unreife Zellen sowie kernhaltige rote Vorstufen werden in der Regel als nicht klassifizierbar angegeben und müssen dann in einem weiteren Untersuchungsgang im Ausstrich mikroskopisch beurteilt werden.



Lage abnormaler Zellen im Scattergramm, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sysmex

Geräte, die nach dem *Pattern-Recognition-Prinzip* arbeiten, sind in der Lage, in gefärbten Zentrifugationsausstriche Leukozyten optisch zu klassifizieren und erreichen schon in sehr hohem Maße die Qualität eines menschlichen Untersuchers. Nachteile dieser Geräte sind noch ihr hoher Kaufpreis sowie die längere Bearbeitungszeit der Probe.

Spezialuntersuchungen in der Leukämiediagnostik

Zytochemische Untersuchungen

Alkalischen Leukozytenphosphatase

Ein wichtiger Parameter zur Differentialdiagnose myeloproliferativer Erkrankungen ist die zytochemische Farbreaktion der Alkalischen Leukozytenphosphatase. Dieses Enzym katalysiert in den Leukozyten die Hydrolyse von Phosphatestern. Die Aktivität der Alkalischen Leukozytenphosphatase kann mit α -Naphthylphosphat als

Substrat und einem Diazoniumsalz nachgewiesen werden, wobei sich ein gelb-braunes Reaktionsprodukt ergibt. Je Nach Vorhandensein, bzw. Intensität der Farbreaktion lassen sich jeder Zelle eine Aktivitätsstufe zwischen 0 und 5 zuordnen, auch hier werden insgesamt 100 neutrophile stab- und segmentkernige Granulozyten beurteilt und daraus ein Score, eine Aktivitätszahl, errechnet. Bei der CML ist diese Aktivitätszahl auf Werte unter 10 erniedrigt, bei der Osteomyeloklerose, der Polycythämia vera und bei bakteriellen Entzündungen sind die Aktivitätszahlen erhöht.

Myeloperoxidase, Esterase, PAS

Zytochemische Untersuchungen sind auch in der Differentialdiagnose der Akuten Leukämien von Bedeutung. Etwas vereinfacht ist der Nachweis der Myeloperoxidase in den Blasten für eine myeloische Leukämien (AML) charakteristisch, der Nachweis der Esterase spricht für eine monozytäre Herkunft der Blasten (Akute Monozytenleukämie) und eine positive PAS (Periodic-Acid-Schiff)-Reaktion findet man bei der ALL.

Immunphänotypisierung

In der Durchflusszytometrie werden Zellen oder andere Partikel in einer Einzelzellsuspension durch hydrodynamische Fokussierung an einem gebündelten Laserstrahl geeigneter Wellenlänge vorbeigeleitet. Durch die Vorwärts- und Seitwärtslichtstreuung erhält man Informationen über Größe und Granularität der untersuchten Partikel. Durch immunologische Markierung mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern können zusätzlich bestimmte Eigenschaften von Zellen oder Zellpopulationen, wie z. B. die Expression von Oberflächenantigenen von Lymphozyten oder Blasten auf Einzelzellebene analysiert werden.

Zytogenetik

Chromosomale Aberationen können mittels Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH) an Interphasezellkernen nachgewiesen werden, die mit Prognose und Feindiagnose spezieller Leukämieformen verbunden sind. Die FISH-Analyse verwendet Chromosomenregion- oder Gen-spezifischen Sonden insbesondere in der Diagnostik der ALL. Diese Untersuchungen werden nur in Speziallabors durchgeführt.



Hämatologie

Molekulargenetik

Der Nachweis spezifischer Genorte wie der bcr-abl-Locus (Philadelphia-Chromosom) mittels PCR, das durch Bruch der Chromosomen 9 und 22 und dadurch verändertem Genprodukt entsteht, ist bei CML oder ALL von Bedeutung.

Monoklonale Gammopathien

Basisuntersuchung zur Diagnostik monoklonaler Gammopathien ist die Eiweißelektrophorese in Blut und Urin. Der Verdacht auf eine monoklonale Gammopathie ergibt sich aus einer auffälligen Serumelektrophorese mit sog. M-Gradient und Immunglobulinwerten, ein endgültiger Nachweis erfordert eine Immunfixation, die auch schon bei noch unauffälliger Elektrophorese und Immunglobulinwerten ein monoklonales Immunglobulin detektieren kann. Alternativ kann heute auch die Kapillarzonelektrophorese eingesetzt werden. Näheres dazu findet sich im Kapitel „Elektrophoresen“.

Der Nachweis von freien Leichtketten im Serum mit einer abnormen Kappa/Lambda-Ratio ist bei Patienten mit MGUS ein unabhängiger prognostischer Faktor für eine maligne Progression. Pathologische Befunde sollten in jedem Fall durch entsprechende weiterführende Untersuchungen (Röntgen, Knochenmarkspunktion) bestätigt werden.

Zusätzlich besteht die Möglichkeit, die unterschiedlichen Leichtketten jeder einzelnen Immunglobulinklasse (IgG-Kappa, IgG-Lambda, IgA-Kappa, IgA-Lambda, IgM-Kappa, IgM-Lambda) separat zu quantifizieren und ermöglicht so Aussagen über Klonalität und Immunsuppression.

Das pathologische Immunglobulin lässt sich teilweise auch im Urin nachweisen. Wenn sich dort nur Bruchstücke der Immunglobuline, die freien Leichtketten, nachweisen lassen, spricht man von einer Bence-Jones-Proteinurie.

Untersuchungen des „Roten Blutbilds“

Hämoglobinbestimmung

Apparative Methode

Routinemäßig wird die Hb-Bestimmung an hämatologischen Zählgeräten unter Verwendung der obigen Methode durchgeführt. Aus didaktischen Gründen sei nachfolgend die manuelle Methode ausführlicher dargestellt.

Manuelle Methode

Als Methode der Wahl gilt die Cyanhämiglobinmethode, d.h. die photometrische Messung des Hämoglobins durch Umwandlung in das sehr stabile Cyanhämoglobin.

Dabei wird das Hämoglobin (mit Fe^{++}) durch Kaliumhexacyanoferrat (III) zu Hämoglobin oxidiert. Dieses reagiert mit Kaliumcyanid zu dem stabilen Cyanhämoglobin, das ein Absorptionsmaximum bei 546 nm besitzt. Durch Zusatz eines geeigneten Detergenz wird die Reaktion beschleunigt, so dass die Messung am Photometer nach wenigen Minuten erfolgen kann.

Durchführung der manuellen Methode (routinemäßig nur extrem selten bei Ausfall der elektronischen Geräte eingesetzt):

In einer Hämoglobinpipette werden 20 μl Blut luftblasenfrei mit der Pipettierhilfe aufgezogen und der Inhalt in ein sauberes Reagenzglas, das 5 ml sogenannter Transformationslösung enthält, eingeblasen.

Die Transformationslösung enthält Kaliumhexacyanoferrat (III), Kaliumcyanid, Kaliumdihydrogenphosphat und Sterox als Detergenz.

Die Pipette wird dann mehrfach durch Aufziehen und Ausblasen von der Lösung durchgespült. Die Lösung ist giftig, daher sollte man außerordentlich vorsichtig sein. Nach einer Wartezeit von mindestens 5 Minuten wird das Hämolysat in eine Küvette von 1 cm Schichtdicke überführt und im Photometer bei 546 nm gegen Transformationslösung als Reagentienleerwert gemessen. Von der Extinktion der Hauptwerte ist diejenige, die für die Transformationslösung ermittelt wurde, abzuziehen.

Prinzip der photometrischen Hb-Messung

Die in einer Lösung enthaltenen Moleküle absorbieren einen Teil des eingestrahnten Lichts. Der Quotient aus Intensität des durchgelassenen Lichts (I) und des einfallenden Lichts (I_0) wird als Transmission bezeichnet.

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Dieser Wert kann maximal 1 bzw. 100 % sein. Die Extinktion E ist definiert als der Logarithmus $I_0 : I$.



Hämatologie

Die Extinktion ist dimensionslos und abhängig von der Dicke der Küvette, in der Regel 1 cm, der Konzentration der Substanz und dem spezifischen mikromolaren Extinktionskoeffizienten. Dies bezeichnet man als das Lambert-Beer'sche Gesetz:

$$E = e \cdot c \cdot d$$

Unter dem mikromolaren Extinktionskoeffizienten Epsilon versteht man die Extinktion einer Lösung, die ein μmol Substanz in einem ml Lösung enthält.

Der mikromolare Extinktionskoeffizient beträgt bei 546 nm = 44,0, d.h. eine Lösung von 1 μmol Cyanhämglobin pro ml hat eine Extinktion von 44.

Da man in der Regel die Hämoglobinkonzentration in g/dl angibt, muss das Molekulargewicht berücksichtigt werden.

1 μmol Hämoglobin entspricht 64,5 mg Hämoglobin und zeigt bei 546 nm eine Extinktion von 44. Eine Extinktion von 1,0 entspricht also einer Konzentration von

$$\frac{64,5 \text{ mg Hb}}{44} \quad / \text{ ml, umgerechnet auf g/dl}$$

$$\frac{6,45}{44} \quad \text{g Hämoglobin/dl}$$

Da das Blut mit der Transformationslösung in Verhältnis 1 : 251 verdünnt wird, ist diese Verdünnung zu berücksichtigen.

$$\frac{6,45 \times 251}{44} = 36,8$$

Um die gesuchte Hämoglobinkonzentration in g/dl Blut zu erhalten, muss also nur die abgelesene Extinktionsdifferenz mit 36,8 multipliziert werden.

Störmöglichkeiten dieser Reaktion

Erhöhte Leukozytenzahlen führen zu einer Trübung des Testansatzes und damit zu fälschlich hohen Extinktionen. Daher ist der Ansatz bei Leukozytenzahlen von über 30.000/ μl vor der photometrischen Messung zu zentrifugieren.

Bei einer Vermehrung von Immunglobulinen des Typs IgM - das kann bei einer Reihe von Erkrankungen beispielsweise bei Leberzirrhose oder dem Morbus Waldenström vorkommen - kann es ebenfalls zu einer Trübung des Testansatzes

kommen. Auch hier lassen sich durch hochtouriges Zentrifugieren die ausgefallenen Immunglobuline sedimentieren.

Auch hohe Triglyceridwerte können zu einer Trübung des Plasmas führen. Diese Triglyceride lassen sich jedoch durch Zentrifugieren nicht beseitigen, so dass hier eine Messung der Hämoglobinkonzentration im Vollblut nicht möglich ist. Eine mögliche Lösung dieses Problems besteht in der Zentrifugation der Vollblutprobe, das milchige Plasma wird vollständig abpipettiert und durch die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung ersetzt. Erst dann wird die Hämoglobinbestimmung in gewohnter Weise durchgeführt.

Der Übergang aus der senkrechten in die horizontale Körperlage führt innerhalb einer halben Stunde zu einer Verdünnung des Blutes um etwa 10 %. Erfolgt umgekehrt ein Übergang aus der liegenden in die senkrechte Körperhaltung, so tritt eine Konzentrierung noch rascher ein. Diese Zunahme der Konzentration im Stehen bzw. der Abnahme im Liegen betrifft insbesondere alle hochmolekularen Elemente des Blutes und damit auch die Hb-Bestimmung.

Normbereich (leichte Unterschiede von Labor zu Labor):

Mann: 14-18 g dl, Frau: 12-16 g dl,

Neugeborene: bis 24 g dl

Hämatokrit

Eine weitere wesentliche hämatologische Kenngröße ist der Hämatokrit. Darunter versteht man den relativen Volumenanteil der roten Blutkörperchen aus Gesamtblut. Er wird entweder - bei Zählgeräten - auf rechnerischem Wege über die Messung des MCV oder manuell durch Zentrifugieren ermittelt.

Rechenweg

Die rechnerische Ermittlung des Hämatokrits erfolgt in elektronischen Zählgeräten nach folgender Formel (s. auch MCV):

$$\text{MCV [fl]} = \frac{\text{Hämatokrit in [\%]} \cdot 10}{\text{Erythrozyten [Millionen/\mu l]}}$$

$$\text{Hämatokrit [\%]} = \frac{\text{MCV [fl]} \cdot \text{Erys [Mill./\mu l]}}{10}$$

und wird heute routinemäßig in allen Zählgeräten eingesetzt.

Hämatologie

Zentrifugationsmethode

Die Zentrifugationsmethode hat im modernen Labor nur noch historische Bedeutung. Hierbei wird ungerinnbar gemachtes Blut, in der Regel EDTA-Blut, so lange zentrifugiert, bis keine weitere Sedimentation der roten Blutkörperchen mehr erfolgt. Dazu werden spezielle Hämatokritkapillaren verwendet, die nach der Blutabnahme mit einem Spezialkitt verschlossen werden.

Diese werden mittels einer Spezialzentrifuge zentrifugiert und der Hämatokrit mit Hilfe eines Auswertegeräts bestimmt. Die Fehlermöglichkeiten bei einer direkten kapillären Abnahme entsprechen denen bei der Hb-Bestimmung. Gewebeflüssigkeit kann die Probe verdünnen, bei der venösen Abnahme ist unbedingt auf eine gute Durchmischung der Probe zu achten. Bei stark erhöhten Leukozytenzahlen, beispielsweise bei Leukämien, findet man über der Erythrozytensäule eine gelblich, weiße Schicht von Leukozyten. Selbstverständlich wird nur das obere Ende der Erythrozytensäule ausgewertet.

Normbereich

Männer zwischen 39 und 52 %

Frauen zwischen 36 und 46 %

Kenngrößen der Erythrozyten

Erythrozyten

Entsprechend der Zählung der weißen Blutkörperchen ist auch die Zahl der roten Blutkörperchen, also der Erythrozyten von Bedeutung. Die Zahl der Erythrozyten lässt sich entweder, analog zur Zählung der Leukozyten, durch die mikroskopische Auszählung in Zählkammern oder mittels elektronischer Zählgeräte ermitteln. Wie alle Zählkammer-Verfahren ist auch die für die Erythrozytenzählung schlecht reproduzierbar, so dass die bei elektronischen Zählgeräten erreichbare Genauigkeit hervorzuheben ist.

Das Prinzip der elektronischen Zählgeräte ist bereits bei den Leukozyten besprochen; jeder Durchtritt einer Zelle durch eine Kapillaröffnung erzeugt eine Widerstandsänderung, deren Größe dem Partikelvolumen proportional ist. Man erhält so nicht nur eine Information über die Zahl der Zellen, sondern auch eine Volumenverteilungskurve der Erythrozyten. Da die Leukozyten vorher nicht von den Erythrozyten getrennt wurden, werden diese fälschlich als Erythrozyten mitgezählt. Der Fehler beträgt jedoch bei norma-

len, im peripheren Blut existierenden Zellzahlen, also ca. 5000 bis 10000 Leukozyten bei 5 Millionen Erythrozyten, ungefähr 1 bis 2 Promille und kann daher toleriert werden. Bei Leukozytenzahlen von mehr als 100000 und noch geringeren Erythrozytenzahlen (kleiner 2 Millionen) muss dieser Fehler jedoch unbedingt berücksichtigt werden.

Für die Erythrozyten können damit folgende Parameter ermittelt werden: Mittlere Corpusculäre Hämoglobinkonzentration (MCH), Mittleres Corpusculäres Volumen der Erythrozyten (MCV), die Anzahl besonders großer, bzw. kleiner Erythrozyten (% Makro, % Mikro), die Anzahl von Erythrozyten mit besonders großem, bzw. besonders kleinem Hb-Gehalt (% Hyper, % Hypo). Die Bestimmung des Hämoglobins (Hb) erfolgt apparativ photometrisch im gleichen Untersuchungsgang. Der Hämatokrit (Hkt), der relativen Volumenanteil der roten Blutkörperchen, wird auf rechnerischem Wege ermittelt.

Normbereich

Männer 4,5-6,3 Millionen/ μ l Blut

Frauen 4,2- 5,4 Millionen/ μ l Blut.

Die drei hämatologischen Kenngrößen, Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl, lassen sich sinnvoll miteinander kombinieren. Insbesondere bei Anämien ist es wichtig zu wissen, ob die Ursache darin liegt, dass entweder insgesamt zu wenig Erythrozyten vorhanden sind oder in jedem Erythrozyten zu wenig Hämoglobin ist oder eine Kombination von beidem vorliegt.

Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten (MCH)

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten, den Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten zu beurteilen; rein qualitativ, in dem man jeden einzelnen Erythrozyten im gefärbten Ausstrich betrachtet und seinen Farbstoffgehalt beurteilt. Dies ist natürlich nur schwer quantifizierbar und außerdem von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Wesentlich objektiver und zahlenmäßig auch eindeutig ist es, den durchschnittlichen Hämoglobingehalt zu errechnen, da man die Werte von Gesamt-Hämoglobin und Erythrozytenzahl zur Verfügung hat. Dieser mittlere Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten, das **Hb_E**, wird auch als mittlerer corpusculärer Hämoglobingehalt,



Hämatologie

als **MCH**, bezeichnet und berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{MCH [pg]} = \frac{\text{Hämoglobin [g/dl]} \cdot 10}{\text{Erythrozytenzahlen [Millionen/}\mu\text{l]}}$$

Zur Erläuterung ein Rechenbeispiel: bei einem Hb von 15 g/dl und 5 Millionen Erythrozyten ergibt sich im Zähler ein Wert von 150, dividiert durch 5 ergibt ein MCH von 30 pg. Der Normbereich beträgt 28-34 pg; das bezeichnet man als normochrom, Werte unterhalb, bzw. oberhalb dieser Grenzen als hypo- bzw. hyperchrom.

Normbereich
28-34 pg

Mittleres Volumen bzw. Durchmesser der Erythrozyten (MCV)

Von eben so großer Bedeutung ist das Volumen bzw. der Durchmesser der Erythrozyten. Dazu gehört, entsprechend dem Farbstoffgehalt der Erythrozyten, die mikroskopische Beurteilung der Erythrozytengröße im Blutaussstrich, wie sie bei der Differenzierung jedes Blutaussstrichs vorgenommen wird.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass mittlere **Erythrozytenvolumen** rechnerisch zu ermitteln. Wie beim mittleren corpusculären Hämoglobingehalt (MCH) ergibt sich ein Durchschnittswert, der allerdings nichts über die Streubreite der Erythrozytenvolumen aussagt. Die Berechnung des **mittleren corpusculären Volumens (MCV)** erfolgt auf folgender Grundlage:

$$\text{MCV [fl]} = \frac{\text{Hämatokrit in \%} \cdot 10}{\text{Erythrozyten [Millionen/}\mu\text{l]}}$$

Zellen die kleiner als 83 fl bzw. größer als 99 fl sind, werden als mikrozytär bzw. makrozytär bezeichnet.

Normbereich
83 - 99 fl

In elektronischen Zählgeräten wird auf Grund der Größe der Widerstandsänderung dieses mittlere corpusculäre Volumen gemessen und eine entsprechende Volumenverteilungskurve ermittelt.

Bei manuellen Bestimmungen ermittelt man den Hämatokrit durch Zentrifugation und berechnet

das MCV, bei Zählgeräten wird das MCV bestimmt und der Hämatokrit berechnet.

Auch hier ein Rechenbeispiel: Bei einem Hämatokrit von 45 % und 5 Millionen Erythrozyten/ μl ergibt sich:

$$\text{MCV} = \frac{45 \cdot 10}{5} = 90 \text{ fl}$$

Price-Jones-Kurve

Eine Erweiterung dieses Verfahrens ist die Messung der Erythrozytendurchmesser nach Price-Jones. Dazu benötigt man ein Okular mit Skaleneinstellung, die eine Größen-Bestimmung in 0,5 μm Größenklassen erlaubt. Nach Ausmessung von 500 Erythrozytendurchmessern lässt sich eine entsprechende Verteilungskurve aufzeichnen. Der Gipfel liegt bei ca. 7,2 μm , die Spannweite beträgt etwa 6-8,5 μm . Auf Grund des hohen Aufwandes für den Untersucher wird diese Methode heute nicht mehr durchgeführt.

Mittlere corpusculäre Hämoglobinkonzentration (MCHC)

Aus dem Hämatokrit und der Hämoglobinkonzentration errechnet sich nun das sogenannte **MCHC**, die **mittlere corpusculäre Hämoglobinkonzentration**. Sie ist definiert als die Hämoglobinkonzentration in g/dl Blut dividiert durch den Hämatokrit:

$$\text{MCHC [g Hb/dl Erythrozyten]} = \frac{\text{Hb} \cdot 100}{\text{Hk}}$$

Diese mittlere corpusculäre Hämoglobinkonzentration erweist sich unter den verschiedensten Bedingungen als erstaunlich konstant. Das bedeutet, dass hyperchrome Anämien vorwiegend makrozytär und hypochrome Anämien überwiegend mikrozytär sind.

MCHC-Verminderungen finden sich bei Sphärozytose, Eisenmangel und Thalassämia major, MCHC-Erhöhungen meist artefiziell bei Erythrozytenagglutination (z. B. durch Kälteagglutinine).

Normbereich

32 und 36 g Hb/100 ml Erythrozyten

Zwei klinische Beispiele für die Beurteilung der Erythrozytenindizes:

Hämatologie

Bei der Untersuchung einer Patientin wird neben einer hochgradigen Blässe, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche festgestellt. Im Blutbild ergibt sich folgenden Befund:

Hb	9,3 g/dl	12-16
Erys	4,6 Mill/μl	4,2-5,4
Hk	33 %	36-46
MCH	20 pg	28-34
MCV	70 fl	83-99
MCHC	29 g Hb/dl Erys	32-36
Ferritin	10 ng/ml	15-150

Verdachtsdiagnose: hypochrome, mikrozytäre Anämie, z. B. bei Eisenmangelanämie

Ein 54-jähriger Patient gibt an, dass seine Füße oft gefühllos seien, er dort ein Kribbeln verspüre und sein Gang oft unsicher sei. Alkohol trinkt er nicht.

Im Blutbild ergibt sich folgenden Befund:

Hb	3,4 g/dl	14-18
Erys	0,62 Mill/μl	4,5-6,3
Hk	9,6 %	36-46
MCH	54 pg	28-34
MCV	155 fl	83-99
MCHC	35 g Hb/dl Erys	32-36
Ferritin	280 ng/ml	30-400

Es handelt sich um eine hyperchrome, makrozytäre Anämie, bedingt wahrscheinlich durch Vitamin-B12- oder Folsäure-Mangel.

Exkurs Schilling-Test

Für die Diagnose der perniziösen Anämie wurde früher zusätzlich der Schilling-Test eingesetzt. Dem nüchternen Patienten wird radioaktives Vitamin B12 zum Schlucken gegeben und 2 Stunden später eine Überdosis B12 intramuskulär injiziert. Diese Überdosis fördert die Ausscheidung des aus dem Darm resorbierten, aber noch nicht in der Leber abgebundenen radioaktiven Vitamins durch die Nieren. Der Urin wird gesammelt und der radioaktive Vitamin B12-Gehalt gemessen.

Erscheint nun kein radioaktives Vitamin B12 im Urin, liegt eine solche Vitamin B12 Resorptionsstörung vor. Kommt es unter gleichzeitigen Zufuhr von Intrinsic-Faktor zur Normalisierung des Tests, ist die Diagnose einer perniziösen Anämie gesichert. Andernfalls liegt eine Resorptionsstö-

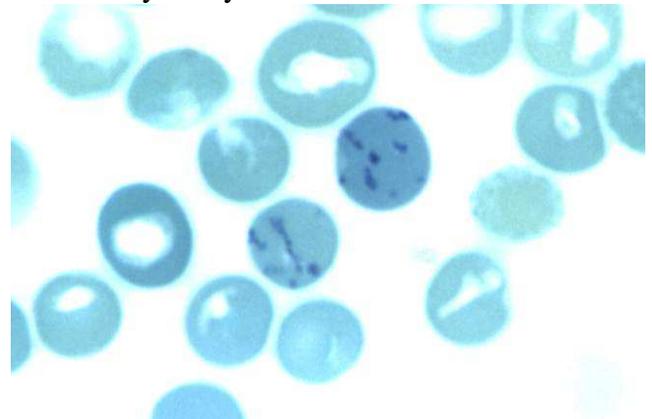
rung anderer Ursache vor. Heute wird dieser Test nicht mehr eingesetzt.

Spezialuntersuchungen

Auch für die Differentialdiagnose erythrozytärer Erkrankungen gibt es eine Vielzahl von Spezialuntersuchungen, die über die bisher besprochenen Routineuntersuchungen hinaus zur Abklärung wichtiger Einzelfragen bei Störungen des roten Blutzellsystems beitragen können.

Retikulozyten

Eine dieser Untersuchung ist die Retikulozytenfärbung. Retikulozyten sind 1-2 Tage alte, noch nicht endgültig ausgereifte Erythrozyten. Durch eine sogenannte Supravitalfärbung mit dem Farbstoff Brilliantkresylblau, das bedeutet eine Färbung ohne vorherige Fixierung der Erythrozyten, wird im Inneren ein typisches Netzwerk, die Substantia Granulofilamentosa, sichtbar. Diese Substantia Granulofilamentosa ist ein färberisches Artefact von Resten des endoplasmatischen Reticulums. Die Angabe der Retikulozyten erfolgt in Relation zu 1000 ausgezählten Erythrozyten.



Retikulozyten, Färbung Brilliantkresylblau

Erhöhte Werte finden sich bei allen Erkrankungen, wo die Erythrozytenneubildung gesteigert ist, beispielsweise bei hämolytischen Anämien, Blutungen, Polyzythämie und in der ersten Therapiephase einer Eisenmangelanämie. Erniedrigte Retikulozytenwerte finden sich bei Eisenmangelanämien, toxischen Einflüssen und aplastischen Anämien.

Normbereich in % der Erythrozyten: 0,7-2,0

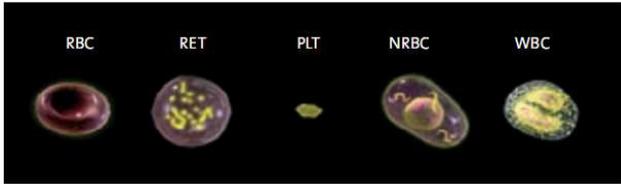
absolut: 25 - 75 /nl

CHr/RET-He

Moderne Blutbildanalysatoren sind heute in der Lage, Retikulozyten zusätzlich hinsichtlich ihres Hämoglobingehalts (CHr oder RET-He) zu beurteilen. Dieser Wert ist dem MCH der Ery-

Hämatologie

throzytenmessung zu vergleichen. Ein CHR-Wert unter 29 pg gilt als ein eindeutiger Hinweis für das Vorliegen einer eisendefizitären Erythropoese. Die Referenzbereiche sind methoden- und geräteabhängig.



Erythrozyten (RBC), Retikulozyten (RET), Thrombozyten (PLT), Normoblasten (NRBC) und Leukozyten (WBC), mit freundlicher Genehmigung der Fa. sysmex

Retikulozyten-Index (RI) und Retikulozyten-Produktions-Index (RPI)

Physiologischerweise reifen Retikulozyten insgesamt ca. vier Tage, davon entfallen drei Tage auf die Zeit im Knochenmark und ein Tag noch im peripheren Blut. Werden bei einer durch eine Anämie stimulierten Erythropoese viele sehr unreife Retikulozyten ins periphere Blut ausgeschüttet, werden diese dort zeitlich länger als den physiologisch üblichen einen Tag als Retikulozyten eingeordnet, da sie eine längere Verweildauer benötigen, um zum Erythrozyten auszureifen. Zudem wird bei einem erniedrigtem Hämatokrit ein falsch hoher Retikulozytenanteil ermittelt. Daher wird bei schweren Anämien die Erythropoese überschätzt, wenn man sich bei erniedrigtem Hämatokrit nur an den Retikulozyten orientiert. Der Retikulozyten-Index (RI) berücksichtigt in der Berechnung allein den Hämatokrit.

$$\text{RI} [\%] = \frac{\text{Retikulozyten} [\%] \times \text{akt.Hkt} [\%]}{45}$$

Bei hypergenerativen Anämien sollte die Reifungszeit zusätzlich im peripheren Blut zusätzlich einbezogen werden. Diese Reifungszeit der Retikulozyten im peripheren Blut, auch als „Shift“ bezeichnet, beträgt ca.

- 1,0 Tag bei einem Hämatokrit von 45 %
- 1,5 Tage bei einem Hämatokrit von 35 %
- 2,0 Tage bei einem Hämatokrit von 25 %
- 2,5 Tage bei einem Hämatokrit von 15 %

Dieser „Shift“ (Tage) berechnet sich so: $-0,05 (\text{Hkt} \%) + 3,25$

Der Retikulozyten-Produktions-Index (RPI) berechnet sich demnach wie folgt:

$$\text{RPI} = \frac{\text{Retikulozyten} [\%] \times \text{akt.Hkt} [\%]}{\text{„Shift“ (Tage)} \times 45}$$

$$\text{RPI} = \frac{\text{Retikulozyten} [\%] \times \text{akt.Hkt} [\%]}{(-0,05 (\text{akt. Hkt} [\%]) + 3,25) \times 45}$$

Der physiologische RPI beträgt ca. 1.0. Von Bedeutung ist der RPI ist nur bei einer Anämie. Erst ab einem RPI von größer 3 ist die Erythropoese als ausreichend stimuliert einzuschätzen.

Heinz'sche Innenkörper

Gewisse Chemikalien und Medikamente können bei Patienten mit hereditären Enzymdefekten zu einer Denaturierung des Hämoglobins und damit zu einer toxisch-bedingten hämolytischen Anämie führen. Nach Einwirkung des Farbstoffs (Supravitalfärbung mit Brillantkresylblau) stellen sich die Heinz'schen Innenkörper als rundliche tiefblaue Einschüsse aus denaturiertem Hämoglobin dar.

Siderozyten und Sideroblasten

Der Nachweis von Eisen in roten Blutzellen kann differentialdiagnostisch bei Anämien von Bedeutung sein. Erythrozyten mit positivem Eisennachweis nennt man Siderozyten, Sideroblasten sind eisenpositive Erythroblasten. Mit der Berliner-Blau-Reaktion kann man solch dreiwertiges Speichereisen darstellen, an Hämoglobin gebundenes zweiwertiges Eisen wird nicht erfasst. Bei Eisenmangelzuständen ist die Zahl der Sideroblasten deutlich vermindert. Erhöht ist der Anteil von Sideroblasten im Knochenmark, bzw. der Siderozyten in der Peripherie bei sideroachestrischen und hämolytischen Anämien, Perniziosa und Bleivergiftung.

Thrombozytenzählung

Die zuverlässigste Art der Zählung der Blutplättchen ist eine automatische, elektronische Zählung mit einem Zählgerät. Dabei werden Erythrozyten und Thrombozyten der Blutprobe rein größenmäßig unterschieden. Bei besonders kleinen Erythrozyten oder besonders großen Thrombozyten kann es zu Überschneidungen der beiden Fraktionen und somit ungenauen Werten kommen. In solchen Fällen kann eine Kammer-



Hämatologie

zählung, ähnlich der der Leukozyten oder Erythrozyten, angeschlossen werden.

In seltenen Fällen kann eine mikroskopische Zählung im nach PAPPENHEIM gefärbten Blutausrich durchgeführt werden (Thrombozytenzählung nach FONIO). Pro Gesichtsfeld werden alle Erythrozyten gezählt, deren Zahl man notiert. Ebenso werden die in diesem Gesichtsfeld vorhandenen Thrombozyten gezählt und aufgeschrieben. An verschiedenen Stellen des Ausstrichs werden insgesamt 1000 Erythrozyten ausgezählt und die in diesen Gesichtsfeldern gefunden Thrombozyten summiert. Diese relative Thrombozytenzahl (Thrombozyten pro 1000 Erythrozyten = ‰ Thrombozyten) geht in die weitere Berechnung ein. Zur Berechnung der Thrombozyten pro μl Blut müssen die Erythrozyten pro μl Blut bekannt sein. Daraus wird die Anzahl der Thrombozyten pro μl Blut berechnet.

Thrombozytäre Antikörper

Der Nachweis thrombozytärer Antikörper gelingt nur bei maximal der Hälfte von ITP-Patienten. Näheres über Thrombozyten und die Laboruntersuchungen zur heparininduzierte Thrombozytopenie Typ (HIT 2) sind im Kapitel „Hämostaseologie“ beschrieben.