

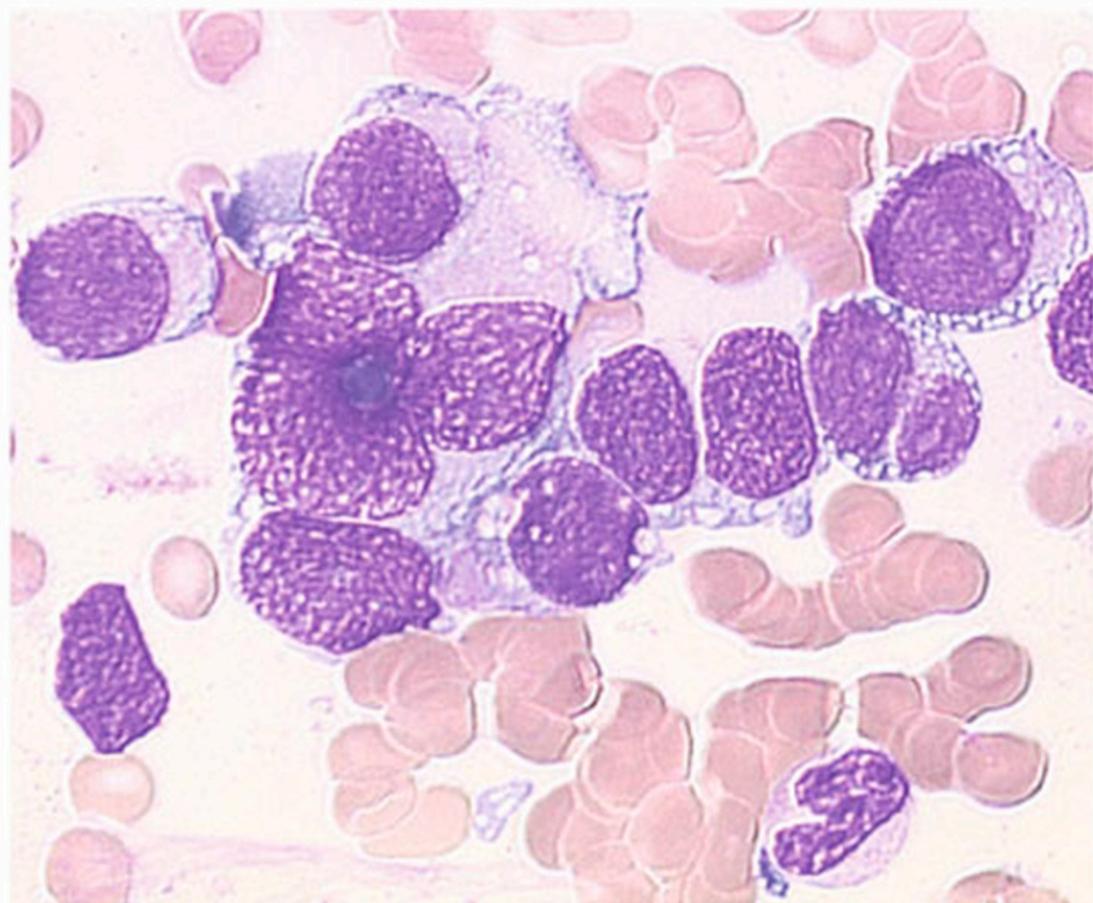
Rolf Mahlberg,
Annette Gilles, Anita Läsch

WILEY-VCH

Hämatologie

2. Auflage

Theorie und Praxis
für medizinische Assistenzberufe



R. Mahlberg, A. Gilles, A. Läsch

Hämatologie

Weitere empfehlenswerte Titel

D. Holzner

Chemie für Technische Assistenten in der Medizin und in der Biologie

2001

ISBN 3-527-30340-5

D. Holzner

Chemie für Biologielaboranten

2003

ISBN 3-527-30755-9

W.G. Guder, S. Narayanan, H. Wisser, B. Zawta

Samples: From the Patient to the Laboratory

2003

ISBN 3-527-30981-0

R. Schmid

Taschenatlas der Biotechnologie und Gentechnik

2002

ISBN 3-527-30865-2

S. Eckhardt, W. Gottwald, B. Stieglitz

1 x 1 der Laborpraxis

2002

ISBN 3-527-30755-9

A. J. Cann

Mathe für Biologen

2004

ISBN 3-527-31183-1

R. Mahlberg, A. Gilles, A. Läsch

Hämatologie

Theorie und Praxis für medizinische Assistenzberufe

Zweite vollständig überarbeitete Auflage



WILEY-
VCH

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Die Autoren dieses Bandes

Dr. Rolf Mahlberg

Mutterhaus der Borromaerinnen
Innere Medizin I
Feldstr. 16
54290 Trier
Deutschland

Annette Gilles

Stiftungsklinikum Mittelrhein
Diakoniezentrum Paulinenstift
Nastätten GmbH
Borngasse 14
56355 Nastätten
Deutschland

Anita Läsch

Mutterhaus der Borromaerinnen
Innere Medizin I
Feldstr. 16
54290 Trier
Deutschland

1. Auflage 1994, GIT-Verlag
2. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2005

Titelbild:

Die Aufnahme stellt eine sehr außergewöhnliche Infiltration eines alveolären Rhabdomyosarkoms ins Knochenmark dar. Das Erscheinungsbild ist einer akuten Leukämie zum Verwechseln ähnlich.

1. Nachdruck 2011

■ Alle Bücher von Wiley-VCH werden sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung.

Bibliografische Information

Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

© 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden.

Printed in the Federal Republic of Germany
Gedruckt auf säurefreiem Papier

Einbandgestaltung SCHULZ Grafik-Design, Fußgönheim

Satz ProSatz Unger, Weinheim

Druck betz-druck gmbh, Darmstadt

Bindung Litges & Dopf, Buchbinderei GmbH, Heppenheim

ISBN 978-3-527-31185-9

Geleitwort

Gerade in der hämatologischen Diagnostik und Therapie der letzten 10 Jahre sind extreme Fortschritte zu vermelden. Dieses ist alles nur möglich, wenn man die grundlegenden, theoretischen und praktischen Erkenntnisse der Labormethoden im Bereich der Hämatologie beherrscht und konsequent weiter entwickelt.

Das hier vorgelegte Lehrbuch „Hämatologie“, speziell für Medizinisch Technische Assistentinnen und interessierte Laborärzte, Internisten und Hämatologen trägt diesen Entwicklungen in hervorragender Weise Rechnung.

Einem ausführlichen, auf dem aktuellsten Stand befindlichen theoretischen Teil sind praktische Anleitungen ebenso wie eine Vielzahl von dem Verständnis dienenden Abbildungen beigelegt. Besonders hervorzuheben ist dabei die didaktisch geschickte Zusammenstellung von einerseits seit langem bekannten, immer noch grundlegenden Erkenntnissen aus der hämatologischen Diagnostik, verbunden mit der Therapie und andererseits die neuen Methoden sowie Klassifikationen. Nur beides zusammen ermöglicht heute eine verantwortungsbewusste Labordiagnostik bei hämatologischen und auch onkologische Krankheitsbildern und kann somit zu verlässlichen und tragenden Befunden führen.

Das hier vorgelegte Buch wird einer raschen Orientierung im Problemfall ebenso genügen wie einer ausführlicheren Information auch bei komplizierten Sachzusammenhängen. Es schlägt eine aus praktischem Blickwinkel betrachtete Brücke zwischen dem Patienten, dem behandelnden Arzt, dem Labormediziner und der Medizinisch Technischen Assistentin.

Ich wünsche dem Werk eine weite Verbreitung im theoretischen Unterricht ebenso wie in der täglichen Praxis der hämatologischen Diagnostik.

München, Oktober 2004

Torsten Haferlach

Geleitwort

Dieses Lehrbuch ist mit viel Engagement durch einen begeisterten Hämatologen und unermüdliche kenntnisreiche und äußerst erfahrene Hämatologie-Assistentinnen verfasst worden. Es ist umfassend und deckt die gesamte neoplastische und nicht neoplastische Hämatologie ab. Es enthält viele praktische Aspekte, die nicht nur für im Labor Tätige notwendig sind, sondern auch für Ärzte in Spezialisierung außerordentlich geeignet sind. Im praktischen Teil wird der theoretische Teil durch ausführliche Darstellung und praktische Handhabungen vertieft. Gleichzeitig dient der Bildteil dazu, den praktischen Teil optisch darzustellen. Das Lehrbuch berücksichtigt moderne diagnostische Verfahren wie die Durchflusszytometrie und geht auch auf Probleme der Blutgruppenserologie und Gerinnungsuntersuchungen ein. Ich wünsche dem Autorenteam und Verlag, dass das Buch eine sehr gute Verbreitung findet.

Trier, Oktober 2004

Prof. Dr. med. M. R. Clemens

Inhalt

Abkürzungen XV

Theoretischer Teil

Hämatologie 3

1 Das Blut als Organ 4

- 1.1 Blutmenge 4
- 1.2 Aufgaben des Blutes 5
- 1.3 Zusammensetzung des Blutes 6
 - 1.3.1 Hämatokrit 6
 - 1.3.2 Blutplasma 7
 - 1.3.2.1 Albumin 9
 - 1.3.2.2 Globuline 9
 - 1.3.3 Blutzellen 9
 - 1.3.3.1 Aufgaben der Blutzellen 11

2 Blutbildung 12

- 2.1 Morphologie der Zellen 12
- 2.2 Die Zellteilungen 13
- 2.3 Ursprung und Entwicklung der Blutzellen (Ontogenese) 16
- 2.4 Blutentwicklung 18
 - 2.4.1 Knochenmark 21
- 2.5 Entwicklung der Blutzellen 21
 - 2.5.1 Erythrozytopoese 21
 - 2.5.2 Hämoglobinsynthese 23
 - 2.5.3 Hämoglobinzusammensetzung 25
 - 2.5.4 Eisenstoffwechsel 28
 - 2.5.5 Granulozytopoese 29
 - 2.5.5.1 Aufgaben der Granulozyten 30
 - 2.5.5.2 Die eosinophilen Granulozyten 31
 - 2.5.5.3 Die basophilen Granulozyten 31
 - 2.5.6 Monozyten 31

2.5.7	Lymphatisches System	32
2.5.7.1	T- und B-Lymphozyten	33
2.5.7.2	Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)	36
2.5.8	Thrombopoese	36
2.5.8.1	Thrombozytenfunktion	37
3	Erythrozytenformen	40
3.1	Unterschiedliche Gestalt der Erythrozyten	40
3.2	Unterschiedliche Anfärbbarkeit der Erythrozyten	41
3.2.1	Einschlüsse in den Erythrozyten	42
3.3	Anordnung der Erythrozyten	42
3.4	Veränderungen im Roten Blutbild	42
4	Anämien	44
4.1	Einteilung der Anämien	44
4.1.1	Akute Blutungsanämie	46
4.1.2	Chronische Blutungsanämie	46
4.2	Hämolytische Anämien	47
4.2.1	Korpuskuläre hämolytische Anämien	48
4.2.1.1	Kugelzellanämie (Sphärozytose)	48
4.2.1.2	Elliptozytose	48
4.2.2	Hämolytische Anämien durch Hämoglobinopathien	49
4.2.2.1	Thalassämie	49
4.2.2.2	Sichelzellanämie (Drepanozytose)	50
4.2.3	Enzymopenische hämolytische Anämien	51
4.2.3.1	Favismus (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel)	51
4.2.3.2	Pyruvatkinasemangel	52
4.2.4	Erworbene hämolytische Anämie (Marchiafava-Anämie, auch paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH))	52
4.2.5	Extrakorpuskuläre hämolytische Anämien	53
4.2.5.1	Hämolytische Transfusionsreaktion	53
4.2.5.2	Autoimmunhämolytische Anämie	54
4.2.5.3	Mechanisch bedingte hämolytische Anämie	55
4.2.5.4	Hämolyse durch Infektionskrankheiten	55
4.2.5.5	Mikroangiopathische hämolytische Anämie (Erythrozytenfragmentationssyndrome)	55
4.3	Anämien durch Bildungsstörung	56
4.3.1	Eisenmangelanämie	56
4.3.1.1	Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)	57
4.3.2	Megaloblastische Anämien (DNA-Bildungsstörung)	57
4.3.2.1	Vitamin B ₁₂ -Mangel	57
4.3.2.2	Folsäuremangel	58
4.3.3	Renale Anämie	59
4.4	Anämie durch Einengung des Knochenmarkes	59
4.5	Aplastische Anämie (AA)	59

- 5 Polyzythämien 61**
 - 5.1 Polyzythämia vera (PV) 61
 - 5.2 Polyglobulie 62
 - 5.3 Veränderung der Thrombozyten 63
 - 5.3.1 Thrombozytopenie 63
 - 5.3.1.1 Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) 64
 - 5.3.2 Thrombozytose 65

- 6 Leukozyten 66**
 - 6.1 Leukozytose 66
 - 6.2 Toxische Veränderungen der neutrophilen Granulozyten 69
 - 6.3 Leukozytenanomalien 70
 - 6.4 Leukopenie 70
 - 6.5 Agranulozytose 71

- 7 Lymphatische Reaktionen 72**
 - 7.1 Infektiöse Mononukleose (Pfeiffer'sches Drüsenfieber) 72

- 8 Erkrankungen des blutbildenden Systems 75**
 - 8.1 Myeloproliferative Syndrome 75
 - 8.1.1 Chronische myeloische Leukämie (CML) 76
 - 8.1.2 Essenzielle Thrombozythämie 80
 - 8.1.3 Osteomyelosklerose 80
 - 8.2 Akute Leukämien 81
 - 8.3 Myelodysplastisches Syndrom (MDS) 88

- 9 Maligne Lymphome 94**
 - 9.1 Morbus Hodgkin 94
 - 9.2 Non-Hodgkin-Lymphome 97
 - 9.2.1 Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL) 100
 - 9.2.2 Prolymphozytenleukämie 103
 - 9.2.3 Immunoproliferative Erkrankungen (Monoklonale Gammopathien) 103
 - 9.2.3.1 Plasmozytom Multiples Myelom 104
 - 9.2.3.2 Morbus Waldenström/lymphoplasmozytisches Lymphom 107
 - 9.2.4 Haarzell-Leukämie (HCL) 108
 - 9.2.4.1 Haarzell-Variante (HCL-V) 108
 - 9.2.5 Splenisches Marginalzonen-Lymphom 108
 - 9.2.6 Mantelzell-Lymphom 109
 - 9.2.7 Follikuläre Lymphome (Keimzentrumlymphom; FL) 109
 - 9.2.8 Marginalzonen-Lymphom 110
 - 9.2.9 Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom 110
 - 9.2.10 Burkitt-Lymphom 111
 - 9.3 T-Zell-Lymphome 112
 - 9.3.1 Sezary-Syndrom und *Mycosis fungoides* 112

- 9.3.1.1 Sezary-Syndrom 112
- 9.3.2 Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILT) 112
- 9.4 Kryoglobulinämie 112

Praktischer Teil 115

Einleitung 117

- 1 Technik der Blutentnahme aus dem Kapillarnetz 118**
- 2 Venenblutabnahme 119**
- 3 Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit 120**
- 4 Hämatokrit 122**
- 5 Hämoglobin 125**
- 6 Bestimmung der „Anzahl der Blutzellen“ 128**
 - 6.1 Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten 128
 - 6.1.1 Das Prinzip der Auszählung mittels Zählkammern 128
 - 6.2 Automatische Zellzählung 130
 - 6.2.1 Prinzip der Widerstandsmessung 130
 - 6.2.2 Prinzip der optischen Messung 131
 - 6.3 Automatische Leukozytendifferenzierung 132
 - 6.4 Pipetten 138
 - 6.4.1 Kammerfüllung und Zähltechnik 139
- 7 Erythrozyten-Zählung 141**
- 8 Leukozyten-Zählung 143**
- 9 Thrombozyten-Zählung 144**
- 10 Eosinophilen-Zählung in der Zählkammer 146**
- 11 Erythrozytometrische Werte**
- 12 Differenzialblutbild 150**
 - 12.1 Ausstrichtechnik 150
 - 12.2 Färbung nach Pappenheim 151
 - 12.2.1 Giemsa-Färbung 154
 - 12.2.2 Hemacolor-Schnellfärbung von Blutaustriechen 154
 - 12.2.3 Färbung nach Wright 155

- 12.2.4 Manson-Schwarz-Färbung 155
- 12.3 Differenzierung der Blutzellen 156
- 12.3.1 Leukozytenverteilung 157
- 12.3.2 Die Zellen des normalen Blutbildes 158

- 13 Isolierung der Lymphozyten 159**
- 13.1 Immunfluoreszenzuntersuchungen 159
- 13.2 HLA-Typisierung 160
- 13.2.1 Prinzip der HLA-Typisierung mit der NIH-Methode 160
- 13.2.2 Lymphozytotoxizitätstest (NIH) 161

- 14 Mononukleose-Test 162**

- 15 Spezialfärbungen 164**
- 15.1 Retikulozyten-Zählung 164
- 15.2 Färbung der Heinz'schen Innenkörper 166
- 15.2.1 Beutler-Test 166
- 15.3 Eisennachweis 167
- 15.3.1 Siderozyten und Sideroblasten 167
- 15.4 Fetales Hämoglobin 168
- 15.5 Haptoglobin-Bestimmung 170
- 15.6 Sichelzellen-Nachweis 170
- 15.7 Säure-Serum Test nach HAM 171
- 15.8 Kugeln-Nachweis 172

- 16 Price-Jones-Kurve 173**

- 17 Osmotische Resistenz der Erythrozyten 175**

- 18 Zytochemische Färbungen 177**
- 18.1 Alkalische Leukozytenphosphatase-Reaktion (ALPA) 177
- 18.2 Peroxidase-Reaktion (POX) 179
- 18.3 Alpha-Naphthylacetat-Esterase-Reaktion (Est) 181
- 18.4 Periodic-Acid-SCHIFF-Reaktion (PAS) 183
- 18.5 Saure Phosphatase-Reaktion (SP) 185
- 18.5.1 Saure Phosphatase ohne Tartrathemmung 185
- 18.5.2 Saure Phosphatase mit Tartrathemmung 187

- 19 Immunchemische Methoden 189**
- 19.1 Radiale Immundiffusion 189
- 19.2 Immunelektrophorese 189
- 19.3 Immunfixations-Elektrophorese 190

20	Knochenmark-Untersuchung	191
20.1	Knochenmark-Punktion	191
20.1.1	Sternalpunktion	191
20.1.2	Beckenkammpunktion	192
20.1.3	Ausstrichtechniken	192
20.2	Modifizierte Pappenheim-Färbung des KM	193
20.3	Zytologische KM-Untersuchung	193
20.4	Zellverteilung im Knochenmark	194
20.5	Menge des Knochenmarks	194
20.6	Zellen des Knochenmarks	195
20.6.1	Zellen der Erythropoese	195
20.6.2	Zellen der Granulopoese	196
20.6.3	Zellen der Thrombozytopoese	198
20.6.4	Osteoblasten	199
20.6.5	Osteoklasten	199
20.6.6	Retikuläre Zellen	199
20.6.7	Weitere Zellen des Knochenmarks	199
20.7	Myelogramm	200
21	Flow Cytometrie	201
21.1	Probenzufuhr	201
21.2	Messung der Lichtstreuung	201
21.3	Messung der Fluoreszenz	202
21.4	Signalverarbeitung und Messung	202
21.5	Beispiele für KM-Untersuchungen (Tabellen 21.1 und 21.2)	203
22	Hämatologische Histologie	204
22.1	Präparationen	204
22.2	Färbungen	204
22.3	Diagnostik	204
22.3.1	Zellularität	205
22.3.2	Verteilung der hämatopoetischen Zellen im Knochenmark	205
22.3.3	Infiltrationsmuster	205
23	Referenzwerte in der Hämatologie (Tabelle 23.1)	206
23.1	Basiseinheiten in der Hämatologie (Tabelle 23.2)	207
24	Blutgruppenserologische Untersuchungen	208
24.1	Bestimmung der AB0-Blutgruppenmerkmale	209
24.2	Bestimmung des Rh-Merkmals D	211
24.3	Bestimmung der Rhesus-Untergruppen	212
24.4	Bestimmung des Merkmals K (Kell)	213
24.5	Zweitansatz der Blutgruppenbestimmung	214
24.6	Antikörpersuchtest	215
24.7	Direkter Coombstest (DCT)	217

24.8	Kreuzprobe (Serologische Verträglichkeitsuntersuchung)	219
25	Hämostaseologie	221
25.1	Physiologie der Hämostase	221
25.1.1	Primäre und sekundäre Hämostase	221
25.2	Die plasmatische Gerinnung des extrinsischen und intrinsischen Systems	222
25.2.1	Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren	225
25.3	Das Fibrinolyse-System	226
25.3.1	Plasminogen	226
25.4	Kongentiale und erworbene Gefäßerkrankungen	227
25.4.1	Verminderte Thrombozytenzahlen	227
25.4.2	Störungen der Plättchenmembran	229
25.4.3	Erhöhte Thrombozytenzahlen	229
25.4.4	Leber- und Nierenerkrankungen	230
25.5	Methoden zur Diagnostik	230
25.5.1	Patientenvorbereitung und Probengewinnung	230
25.5.2	Fehlerquellen	231
25.5.3	Gefäßfunktionsprüfungen	231
25.5.4	Standardisierte Blutungszeit	232
25.5.5	Thrombozyten – Zählung und Funktionstests	232
25.6	Erste Methoden zur Gewinnung des Fibrinfadens: Recalzifizierungszeit	233
25.7	Spezielle Global- oder Suchteste	234
25.7.1	Bestimmung TPZ nach Quick	234
25.7.2	aPTT-Bestimmung	235
25.7.3	Thrombinzeit-Bestimmung (TZ-Bestimmung)	236
25.7.4	Reptilase-Bestimmung	237
25.8	Einzelfaktorenbestimmungen mit Mangelplasmen	238
25.8.1	Faktor VIII/von Willebrand-Faktor	239
25.8.1.1	Prinzip der von-Willebrand-Faktor-(Ristocetin-Kofaktor)-Bestimmung	240
25.9	Faktor V-Leiden – Nachweis mit der APC Resistenz	241
25.10	Inhibitoren (Hemmstoffe)	241
25.10.1	AT III Aktivitäts-Nachweis	241
25.10.1.1	AT III-Bestimmung am Chromotimer	242
25.10.2	AT III-Heparin	242
25.10.3	DIC (disseminierte intravasale Verbrauchskoagulopathie)	243
25.10.3.1	HELLP-Syndrom	244
25.10.4	Protein C	245
25.10.5	Protein S	245
25.10.6	Protein C-Protein S-System	245
25.11	Immunochemische Verfahren	246
25.11.1	Nephelometrie, Turbidimetrie	246
25.11.2	Immunoassays	246

25.12	Haltbarkeit und Qualitätskontrolle	246
26	Qualitätssicherung und Sicherheit am Arbeitsplatz	247
	Literatur	249
	Glossar	251
	Farbtafeln	255
	Anhang	
A.1	Integration moderner diagnostischer Methoden im hämatologischen Routinelabor	269
A.1.1	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie am hämatologischen Analysensystem	269
A.1.2	Messung der Leukozyten	270
A.1.3	Unreife myeloische Vorstufen	274
A.1.4	Stammzellen (Human Progenitor Cells)	274
A.1.5	Erythroblasten (NRBC – Nucleated Red Blood Cells)	276
A.1.6	Erythrozyten und Thrombozyten	277
A.1.7	Retikulozyten	278
A.1.8	Hämoglobingehalt der Retikulozyten	279
A.1.9	Mikroerythrozyten, Fragmentozyten und Riesenthrombozyten	280
A.1.10	Hämoglobin	280
A.2	Integrierte Konzeptlösungen – Neue Ansätze für die technische Validation in der Hämatologie	280
A.2.1	Beispiel für den Einsatz eines solchen Systems aus der Thrombopoese (Riesenthrombozyten)	281
A.2.2	CellaVision™ DM96 – Digitale Morphologie	282
	Register	286

Abkürzungen

A	bekannt hohe Aktivität
a	niedrige Aktivität
Abb.	Abbildung
AB0-System	AB0-Blutgruppensystem
Ag	Antigen
AHG	Anti-Human-Globulin-Serum
AK	Antikörper
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
AILD	Angio-Immunoblastische Lymphadenopathie
AKS	Antikörpersuche
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALPA	Alkalische Leukozytenphosphatase-Aktivität
α	Alpha
ANA	Anti-nukleäre Antikörper
ANLL	Akute nicht lymphatische Leukämie → AML
AML	Akute myeloische Leukämie → ANLL
aPTT	Aktivierter Partielle Thromboplastinzeit
ATP	Adenotriphosphorsäure, Adenosintri-phosphat
Baso	Basophil
B-Zellen	von <i>Bursa fabricii</i> abgeleitete lymphozytäre Zellen
β	Beta
BFU	erythro-poetisch: Burst forming unit
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
c-	common Ag (flow cytometrischer Lymphozytenmarker)
CB	Zentroblastisches Lymphom
CC	Zentrozytisches Lymphom
CD	engl.: Cluster of Differentiation; AK, die ein bestimmtes Differenzierungsantigen erkennen
CFU	erythro-poetisch: Colony forming unit; koloniebildende Einheit im Kulturmedium
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMML	CMMoL; Chronisch myelomonozytäre Leukämie

Cu	Kupfer
Cr	Chrom ⁵¹ CR; radioaktives Chrom-Isotop
CO ₂	Kohlendioxid
DCT	Direkter Coombstest
δ	Delta
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dl	Deziliter
DPG	Diphosphoglycerat
E	Erythrozytär
EBK	Eisenbindungskapazität
Eo	Eosinophil
ε	Epsilon
Est	Esterase-Reaktion
ET	Essenzielle Thrombozythämie
FAB	French-American-British group
Fe	Eisen
fl	Femtoliter (10 ⁻¹⁵)
γ	Gamma
GM	Granulozytär, monozytär
GEMM	Gemischt determiniert: granulozytär, erythrozytär, monozytär, me- gakariozytär
G-6-PDH	Glucose-6-phosphatdehydrogenase
G/E	Verhältnis Granulopoese zu Erythropoese
g	Gramm
H	Wasserstoff
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
Hb A	adultes Hämoglobin vom Typ A ₁ und A ₂
Hb F	fetales Hämoglobin
Hb S	Hämoglobin bei Sichelzell-Anämie
HCl	Salzsäure
HCL	Haarzell-Leukämie
H-Ketten	heavy chain; Schwerketten
H ₂ O	Wasser
HAES	Hydroxyethylstärke
Hk	Hämatokrit
HLA	human leucocyte antigen; menschliches Leukozyten-Antigen-System
IB	Immunoblastisches Lymphom
IC	Immunozytom
ICT	Indirekter Coombstest
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
Ig A	Immunglobulin A
Ig D	Immunglobulin D
Ig E	Immunglobulin E

Ig G	Immunglobulin G
Ig M	Immunglobulin M
J	Jod; J^{-135} , J^{-125} (radioactive Jod-Isotope)
K	Kalium
K	Kell-Faktor
k	Cellano-Faktor
KBR	Komplementbindungsreaktion
kg	Kilogramm
KM	Knochenmark
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
LE	<i>Lupus erythrematodes</i>
LgrX	Lymphogranulomatosis X (angioimmunoblastische Lymphadenopathie)
L-Ketten	light chain; Leichtketten
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
meg	megakariozytär
min	Minute
ml	Milliliter
Met-Hb	Methämoglobin
Mb.	Morbus
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
mg	Milligramm
Mg	Magnesium
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid; Kochsalz
O ₂	Sauerstoff
OMF	Osteomyelofibrose
OMS	Osteomyelosklerose
PAS	Peridic-Acid-SCHIFF-Reaktion
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Ph ₁	Philadelphia-Chromosom
POX	Peroxidase-Reaktion
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
pg	Pikogramm (10^{-12} g)
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
pH	Wasserstoffionenkonzentration
RA	Refraktäre Anämie
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenexzess
RARS	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
RES	Retikulo-endotheliales System

RFLD	Restriktions-Fragmentlängenpolymorphismen
RNA	Ribonukleinsäure
Rh-Faktor	Rhesus-Faktor
Rh-System	Rhesus-System
rpm	rounds per minute
RT	Raumtemperatur
TdT	Terminale Desoxynukleotidyl-Transferase
Tbc	Tuberkulose
T-Zellen	vom Thymus abgeleitete lymphozytäre Zellen
T ₄ -Zellen	T-Helfer-Zellen
T ₈ -Zellen	T-Suppressor-Zellen, zytotoxische T-Zellen
TEG	Thrombelastogramm
TPZ	Thromboplastinzeit (Quick-Test)
TZ	Thrombinzeit
V	Gesamtvolumen
v	Testmenge Blut
VWF	von Willebrand-Faktor
X	Geschlechtschromosom für weibliches Geschlecht
Y	Geschlechtschromosom für männliches Geschlecht
ZNS	Zentrales Nervensystem
µg	Mikrogramm (10 ⁻⁶ g)
µl	Mikroliter (10 ⁻⁶ L)
µm	Mikrometer (10 ⁻⁶ m)

Theoretischer Teil

Hämatologie

Dieser Begriff kommt aus dem Griechischen und steht für Häm (Blut) und Logie (die Lehre). Hämatologie ist die wissenschaftliche Lehre vom Blut und seinen Erkrankungen. Der Fachbereich Hämatologie gliedert sich in drei Teilgebiete:

- der Morphologie
- der Hämostaseologie und
- der Immunhämatologie

Dieses Buch behandelt das Gebiet der morphologischen Hämatologie.

Unter *Morphologie* (Morphe = Gestalt) versteht man die Untersuchungen von Blut und Knochenmarkzellen hinsichtlich ihrer Anzahl, physiologischem Aussehen und pathologischen Veränderungen. Hierzu benötigt man die Kenntnis verschiedener Färbe- und Auszähltechniken, des Mikroskopierens von Zellen und von Messmethoden neuester Technologie.

Hämostaseologie, auch ein Begriff aus dem Griechischen, bedeutet Blutungsneigung. Hier soll nur an die Bedeutung der Blutgerinnung und der Fibrinolyse gedacht werden, insbesondere die Fähigkeit des Blutes, bei Verletzungen zu gerinnen bzw. die Möglichkeit, Patienten richtig bei Erkrankungen des Gerinnungssystems mit Medikamenten einzustellen.

Im Bereich der *Immunhämatologie* führen MTA Bestimmungen der Blutgruppen und der Rhesus-Antikörper und Blutkomponenten für Bluttransfusionen durch. Für Transplantationen von Organen werden Gewebetypisierungen durchgeführt. Diese Untersuchungen ermöglichen es, Patienten das Leben zu retten bzw. dauerhafte Schäden zu vermeiden.

Hämostaseologie und Immunhämatologie sind zwei eigenständige Themen, denen dieses Buch nur einen kleinen Teil der Ausführungen widmet. Umfassendere Informationen finden Sie in der weiterführenden Literatur.

1

Das Blut als Organ

Blut ist ein flüssiges Organ, d.h. ein Zellverband mit verschiedenen Funktionen, und dient in erster Linie als Transportorgan.

1.1

Blutmenge

Ein erwachsener Mensch hat ein Blutvolumen von 4–6 Litern, das entspricht 6–8% des Körpergewichts. Ein Neugeborenes hat ein Blutvolumen von 300–350 mL. Die Menge des zirkulierenden Blutvolumens lässt sich mit Hilfe von Radioisotopen bestimmen. Mit ^{131}J oder ^{125}J radioaktiv markiertes Albumin oder mit ^{51}Cr markierte Erythrozyten werden injiziert und nach einiger Zeit wird die Konzentration in einer dem Patienten entnommenen Blutprobe bestimmt.

Über die Formel:

$$V = \frac{A}{a} \times v$$

V = Gesamtmenge

A = bekannt hohe Aktivität

v = Testmenge Blut

a = geringe Aktivität

kann man das zirkulierende Blutvolumen errechnen.

Das Gesamtvolumen beträgt im Mittel 62–68 ml/kg für Männer, bei Frauen liegen die Werte etwas niedriger. Das Blut zirkuliert in den Blutgefäßen, ein eigentliches Blut-Depot-Organ wie z. B. bei den Hunden die Milz, gibt es beim Menschen nicht. Das Blut zirkuliert in einem geschlossenem Gefäßsystem, das aus Arterien, Kapillaren und Venen besteht. Sauerstoffgesättigtes Blut aus der Lunge wird von der linken Herzkammer unter erhöhtem Druck in den großen Blutkreislauf gepumpt. Gleichzeitig pumpt die rechte Herzkammer sauerstoffarmes und kohlendioxidreiches Blut von den Geweben der Peripherie in den Lungenkreislauf (Abbildung 1.1).

Die Durchblutung der einzelnen Organe ist dabei sehr unterschiedlich. Etwa je ein Viertel des Herzminutenvolumens von ca. 5 l/min durchströmt die Niere und

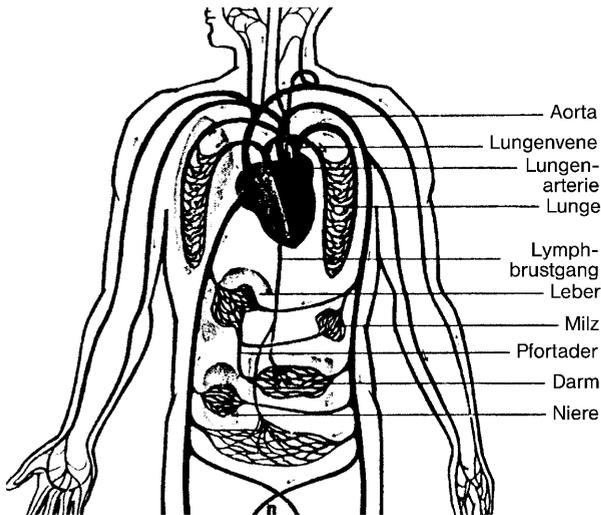


Abb. 1.1 Die Blutgefäße des Menschen

die Leber, Darm, Haut, Gehirn, Muskulatur und andere Körpergewebe haben unter Ruhebedingungen in abnehmender Reihenfolge einen geringeren Bedarf.

1.2

Aufgaben des Blutes

Das Blut hat unterschiedliche Funktionen. Im Blut findet der Gasaustausch von Sauerstoff (O_2) und Kohlendioxid (CO_2) und die Verteilung von ionisierten Salzen, Nährstoffen und weiteren biologischen Substanzen wie Enzymen, Hormonen, Vitaminen und Spurenelementen statt.

Der Abtransport von Stoffwechselschlacken erfolgt gleichzeitig. Für den konstanten Blut-pH-Wert von 7,38 bis 7,44 sorgen Karbonat-, Phosphat- und Eiweiß-Puffersysteme. Die dabei entstehende überschüssige Wärme kann zur Peripherie hin abgeleitet werden. Außerdem haben die Blutzellen eine wichtige Funktion in der allgemeinen Infektabwehr. Die Gefäße, die Blutplättchen und das Gerinnungssystem sorgen bei Verletzungen für die Blutstillung (Hämostase).

Transportfunktion:

- Sauerstoff
- Kohlendioxid
- Elektrolyte
- Wasser
- Wärme (überflüssige)
- Hormone
- Nährstoffe

Pufferfunktion:

- Kohlensäurekarbonatpuffer
- Hydrogenphosphatpuffer
- Eiweißpuffer

Abwehrfunktion:

- zellständige und humorale Immunantwort
- Phagozytose
- Enzyme
- Komplement

Blutstillung und Gerinnung:

- Aggregation von Thrombozyten
- plasmatisches Gerinnungssystem

1.3

Zusammensetzung des Blutes

Blut wird bei der Blutabnahme in speziellen Röhrchen mit ungerinnbarmachenden Zusätzen abgenommen und ca. zehn Minuten bei 3000 U/min scharf zentrifugiert. Anschließend kann man die überstehende gelbliche Flüssigkeit (Blutplasma) von den schwereren festen am Boden sedimentierenden Blutbestandteilen abpipettieren. Das Sediment enthält die Blutkörperchen der roten und weißen Zellreihe.

Blut setzt sich aus durchschnittlich 55 Volumenprozent Blutplasma, dem flüssigen Bestandteil, und etwa 45 Volumenprozent festen Bestandteilen – den roten Blutkörperchen (Erythrozyten), den weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und den Blutplättchen (Thrombozyten) – zusammen.

1.3.1

Hämatokrit

Der Anteil der zellulären Bestandteile am gesamten Blutvolumen wird als Hämatokrit (griechisch: *kritc*, Beurteiler) bezeichnet. Bei der Bestimmung des Hämatokrit wird ungerinnbar gemachtes Blut hochtourig zentrifugiert. Hier dürfen nur Antikoagulanzen wie EDTA verwendet werden. EDTA als Antikoagulanzen verändert das Erythrozytenvolumen nicht. Durch die Zentrifugation wird das Blut aufgrund der unterschiedlichen spezifischen Gewichte getrennt.

Die Erythrozyten setzen sich durch ihr höheres spezifisches Gewicht unten am Röhrchenboden ab und darüber – eventuell als weiße Schicht – die etwas leichteren Leukozyten (weiße Blutkörperchen) und Thrombozyten (Blutplättchen). Das Plasma bildet die überstehende flüssige Phase. Der Anteil der Erythrozyten am Gesamtblut liegt durchschnittlich bei 45%. Neugeborene haben einen um etwa 10% höheren, Kleinkinder einen um ca. 10% niedrigeren Hämatokrit (Tabelle 1.1).

Der arterielle Hämatokrit ist etwas niedriger als der venöse, da bei der Passage des Blutes durch das Kapillarnetz stets Flüssigkeit an das Gewebe abgegeben wird.

Tab. 1.1 Referenzwerte

Männer: 40–52%	SI-Einheit: 0,40–0,52 l/l
Frauen: 35–47%	SI-Einheit: 0,35–0,47 l/l

Der Körperhämatokrit liegt zwischen arteriellen und venösen Hämatokrit. Multipliziert man den venösen Hämatokrit mit dem empirisch ermittelten Faktor 0,91, so erhält man den Körperhämatokrit.

Eine Erhöhung des Hämatokrit findet man bei:

- Exsikkose (Austrocknung)
- *Polyzythämia vera* (Polyzythämie, bösartige Erkrankung des Knochenmarks durch unkontrollierte Neubildung von Erythrozyten)
- sekundäre Polyglobulie
- bei Neugeborenen

Eine Erniedrigung des Hämatokrit tritt bei:

- Hyperhydratation (Überwässerung)
- Anämien auf.

Steigt der Hkt stark an, so bedeutet dies für das Herz eine ungeheure Belastung, da die innere Reibung (Viskosität) stark zunimmt. Bezogen auf Wasser mit einer Viskosität 1 beträgt die mittlere Blutviskosität bei Erwachsenen 4,5, die von Blutplasma – also ohne Zellen – 2,2. Die Viskosität steigt bei Anstieg des Hkt überproportional.

1.3.2

Blutplasma

Zusammensetzung:

- 90% Wasser, darin 6–8% kolloid gelöste Eiweißkörper (Proteine) (4–5% Albumine und 2–3% Globuline)
- dissoziierte Salze: Natrium (Na^+), Kalium (K^+), Calcium (Ca^{++}), Chlorid (Cl^-)-Ionen

Puffersysteme:

- Kohlensäurekarbonat-Puffer ($\text{CO}_3^-/\text{HCO}_3^-$)
- Hydrogenphosphat-Puffer ($\text{HPO}_4^-/\text{H}_2\text{PO}_4^-$)

Funktion:

- Transport an spezifische und unspezifische Transportproteine gebundener organischer und anorganischer Substanzen

Für die konstante Zusammensetzung (Isostruktur) des Plasmas sorgt ein Fließgleichgewicht.

Die Isostruktur bedeutet:

- Isoionie (konstante Ionen-Zusammensetzung)
- Isotonie (konstanter osmotischer Druck)
- Isohydrie (konstante H^+ -Konzentration)

Der menschliche Körper hat 3 große Flüssigkeitsräume:

1. Blutgefäßsystem mit Arterien und Venen
2. Interstitieller Raum, der Zwischenzellraum, der die Umwelt für die Masse der Körperzellen bildet und über die Kapillarmembran im Stoffaustausch steht und
3. Intrazellularraum.

Menschliches Plasma besteht zu 90% aus Wasser und enthält des Weiteren noch Eiweißkörper, Salze und Puffersysteme. Der Mensch verbraucht ca. 3 Liter Wasser am Tag. 70% der Plasmaflüssigkeit wird innerhalb einer Minute mit dem Interstitium ausgetauscht. Nur für Eiweißkörper (Proteine) und Zellen besteht ein nennenswerter Unterschied zwischen Gefäßsystem und Interstitium. Eiweiß und Zellen können die Kapillarmembran nicht passieren. Die Elektrolyte wandern zwischen Gefäßsystem und Interstitium frei. Zwischen diesen Räumen und dem intrazellulären Raum bestehen deutliche Konzentrationsunterschiede. Die gelösten Eiweißkörper im Plasma werden aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften in Albumine, α_1 -, α_2 -, β - und γ -Globuline sowie Fibrinogen unterteilt. Sie können durch ihre unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld (Elektrophorese) aufgetrennt werden.

In der Immunelektrophorese/Immunfixation erfolgt die Aufschlüsselung der Eiweißkörper sowohl aufgrund ihrer elektrischen Ladung als auch entsprechend ihrer spezifischen Antigeneigenschaften. Von Bedeutung ist hier der Einzelnachweis der Immunglobuline IgG, IgA, IgM, IgD, IgE sowie eventuell vorkommender abnormer Proteine (Abbildungen 1.2 und 1.3).

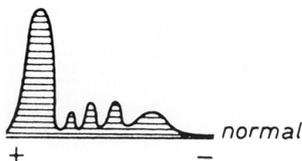


Abb. 1.2 Normale Elektrophorese

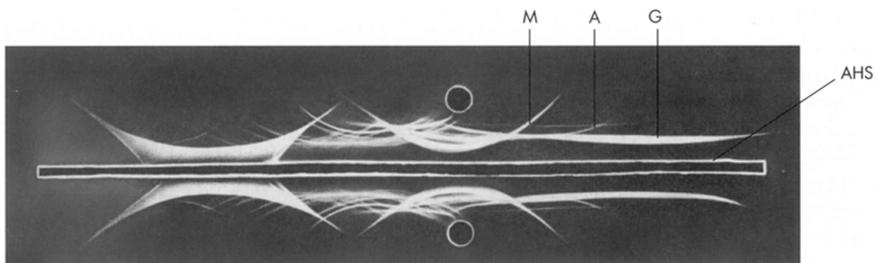


Abb. 1.3 Immunelektrophorese

1.3.2.1 Albumin

Albumin (Protein) setzt sich aus Aminosäuren zusammen und liegt in einer Konzentration von 42 g/l vor. Das Molekulargewicht beträgt 65 000 bis 69 000 kDa. Hauptaufgabe des Albumins ist die Aufrechterhaltung des kolloidhaltigen osmotischen Druckes und seiner Transportfunktion (Vehikelfunktion) vieler niedermolekularer Substanzen. Durch die Bindung von Karotin und Bilirubin an Albumin erhält das Serum seine gelbliche Farbe. Albumin kann teilweise zu den Aminosäuren, aus denen es besteht, abgebaut werden; diese können wieder neu verwertet werden.

1.3.2.2 Globuline

Globuline (α , β , γ) sind meist Proteine mit einem Kohlenhydrat- oder Lipidanteil. Ihre Konzentration im Plasma beträgt etwa 28 g/l, das MG 90 000–1 300 000 kDa. Ihre Hauptaufgabe besteht im Transport schwerlöslicher Stoffe im Wasser (z. B. Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mg^{2+}).

α -Globuline

- α_1 -Globuline – erhöhte Zahl bei Entzündungen
- α_2 -Globuline, z. B. Haptoglobin (bindet fest an Hämoglobin)

β -Globuline

- Lipoproteine, die Fette transportieren
- Transferrin als Transportform des Eisen
- Erythrozytenagglutinierende Substanzen (Anti-A, Anti-B)

γ -Globuline

- z. B. Immunglobuline (Proteine, die eine Abwehrfunktion haben)
Zum Beispiel findet man bei Leberzirrhose erhöhte Werte.

Immunglobuline werden im Zytoplasma der Lymphozyten und Plasmazellen gebildet. Sie sind γ -Globuline mit spezifischen Antikörpereigenschaften gegenüber antigenen Fremdstoffen. Ihre Moleküle setzen sich einheitlich aus 4 Polypeptidketten zusammen, von denen jeweils zwei paarweise identisch sind. Entsprechend ihres geringen Molekulargewichtes werden die beiden kürzeren lambda- oder kappa-Ketten als L (engl.: light, leicht) -Ketten bezeichnet und sind über Disulfidbrücken mit den beiden längeren H (engl.: heavy, schwer) -Ketten verbunden. Die Einteilung der Immunglobuline in 5 Klassen erfolgt über die Schwereketten vom Typ Gamma, Alpha, μ , Delta und Epsilon (Abbildung 1.4).

Krankhafte Veränderungen in der Serum- und/oder in der Immunelektrophorese und Immunfixation mit erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit deuten auf Dysproteinämien (quantitative Eiweißverschiebungen oder Defektproteinämien, z. B. Albuminämie oder Agammaglobulinämie) oder monoklonale Gammopathie hin.

1.3.3

Blutzellen

Die korpuskulären Zellen des Blutes tragen wesentlich zur hämatologischen Diagnostik bei.

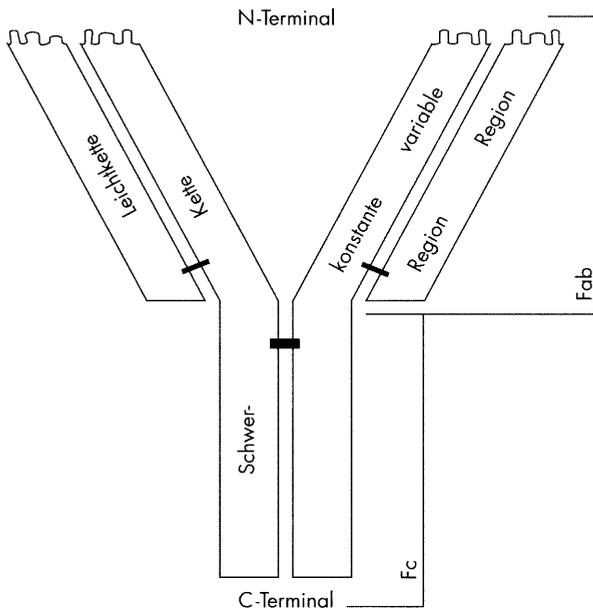


Abb. 1.4 Das Immunglobulinmonomer. Fab: antikörperbildende Fragmente; Fc: kristallisierbares Fragment Disulfidbrücken, welche die einzelnen Polypeptidketten verbinden (modifiziert nach: Hoffbrand, Pettit 1986).

Drei Zellklassen werden unterschieden:

1. Erythrozyten (rote Blutkörperchen)
2. Leukozyten (weiße Blutkörperchen)
3. Thrombozyten (Blutplättchen)

Die Leukozyten sind in Granulozyten mit spezifischen, eosinophilen und basophilen Granula, in Monozyten und Lymphozyten aufgeteilt.

Leukozyten sind vollständige Zellen mit Zellkern und Zelleib, Erythrozyten sind beim Menschen kernlos. Thrombozyten bestehen aus Hyalomer und Granulomer – ohne Kernsubstanz – abgeschnürt aus dem Zytoplasma des Megakaryozyten.

Ein normaler Blutausschlag enthält Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten.

Die Leukozyten werden differentialdiagnostisch wie folgt unterschieden:

- neutrophile Granulozyten (Stab- und Segmentkernige)
- eosinophile Granulozyten
- basophile Granulozyten
- Lymphozyten
- Monozyten

Die Entwicklung der Blutzellen erfolgt im roten Knochenmark. Die Lymphozytenbildung entwickelt sich in der Milz und in den Lymphknoten und vereinzelt in den Lymphfollikeln des Knochenmarks. Die Erythrozyten und Thrombozyten erfüllen