

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

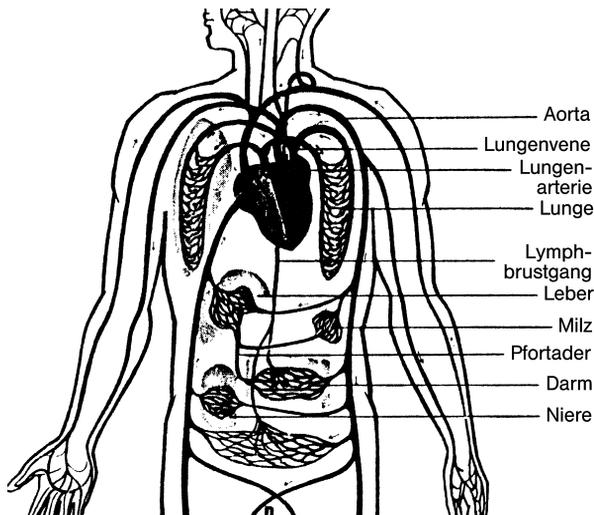


Abb. 1.1 Die Blutgefäße des Menschen

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 Röhrcchen 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 Röhrcchenboden 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).

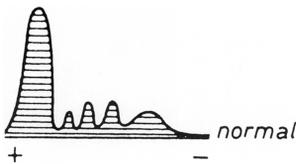


Abb. 1.2 Normale Elektrophorese

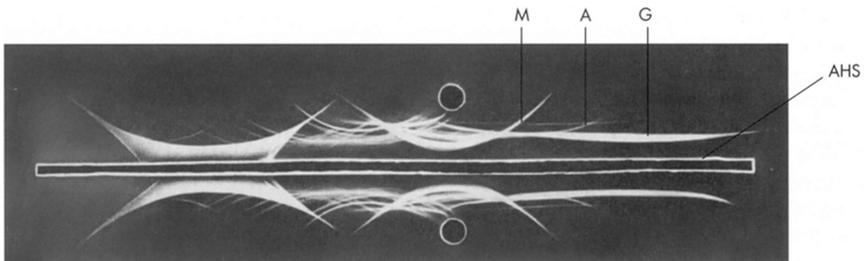


Abb. 1.3 Immunelektrophorese

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. Analbuminämie oder Agammaglobulinämie) oder monoklonale Gammopathie hin.

1.3.3

Blutzellen

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

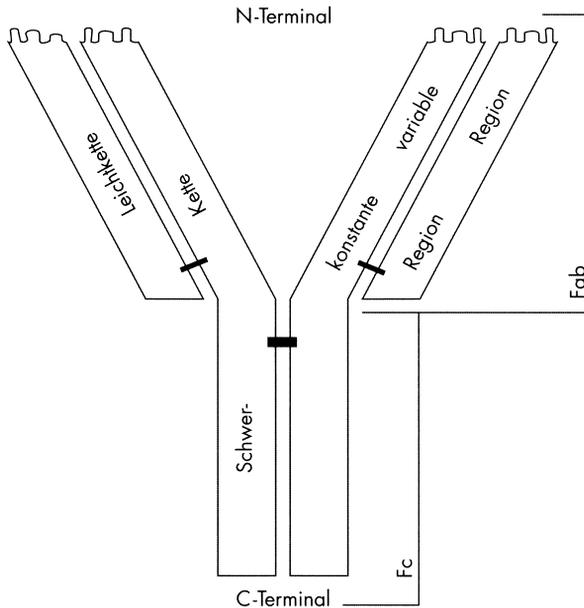


Abb. 1.4 Das Immunglobulinmonomer. Fab: antikörperbildende Fragmente; Fc: kristallisierbares Fragment Disulfidbrücken, welche die einzelnen Polypeptidketten verbinden (modifiziert nach: Hoffbrand, Pettit 1986).

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 Blutausschuss 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

ihre Funktion in der Peripherie. Die Zellen werden im retikulo-endotheliale System (RES) abgebaut, überwiegend in der Milz, der Leber und dem Knochenmark. Für die Leukozyten ist das Blut nur Transportmittel; ihre spezifische Abwehrfunktion üben sie im Gewebe aus.

1.3.3.1 Aufgaben der Blutzellen

- Erythrozyten
 - Transport von $O_2 + CO_2$
 - Puffer
- Thrombozyten
 - Bildung des hämostatischen Pfropfes
 - Freisetzung von Plättchenfaktor 3
 - Plasmatische Gerinnung
- Leukozyten
 - Phagozytose (Bakterienabbau)
 - Migration (Eigenbeweglichkeit oder Wanderung)
 - Diapedese (Austritt aus der Blutbahn/Gewebe)
 - Chemotaxis (Ansammlung im Bereich von Entzündungen durch bestimmte freiwerdende Stoffe)
- Granulozyten
 - Basophile (Aufnahme und Transport von Histamin und Heparin)
 - Eosinophile (Phagozytieren Ag-Ak-Komplexe)
 - Neutrophile (Mikrophagozytose)
- Monozyten
 - Makrophagozytose
- Lymphozyten
 - Ak-Produktion
 - Erkennung und Speicherung von antigener Information
- Plasmazellen
 - Humorale Immunabwehr