

4. PATHOPHYSIOLOGIE DES BLUTES

Die Zellen des Organismus sind sowohl miteinander, als auch der Außenwelt durch extrazelluläre (EZ) Flüssigkeitsräume in Verbindung, die für die Zellen die externe Umgebung erstellen. Die wichtigsten EZ-Flüssigkeitsräume sind die interstitielle Flüssigkeit, das Blutplasma, die Lymphe, die zerebrospinale Flüssigkeit (Liquor), das Augenwasser. Die befinden sich in dynamischem Gleichgewicht mit den von ihnen strukturell abweichenden intrazellulären (IZ) Flüssigkeitsräumen.

Die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff, Nährstoffen und mit grundlegenden, zu den speziellen Funktionen der Zellen notwendigen Stoffen, sowie der Transport der Zellfunktionen beeinflussenden humoralen Faktoren, ferner die Entfernung von Zellstoffwechselprodukten erfolgen durch Vermittlung der EZ-Flüssigkeit. Die EZ-Flüssigkeitsräume sind auch miteinander in Verbindung. Zwischen ihnen, bzw. dem Interstitium der verschiedenen Gewebe und Organe gewährleistet die am meisten dynamische und wirksamste Verbindung, sowie den spezifischen Transport einzelner Stoffe das Blutplasma. Die Blutzellen (Blutkörperchen) beteiligen sich vorwiegend an diesem Transport (z.B. die Rolle des Hämoglobins /Hb/ der Erythrozyten an Sauerstofftransport), aber ihre übrigen Funktionen sind dennoch (Funktionen der Phagozyten, Blutgerinnung usw.) nicht weniger grundlegend.

4.1. GRUNDLEGENDE EIGENSCHAFTEN DES BLUTES

4.1.1. KOMPONENTEN, EIGENSCHAFTEN, ABNORMITÄTEN DES BLUTPLASMAS

Unter den anorganischen Komponenten sind die folgenden die wichtigsten:

| | |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Na ⁺ | 135-145 mmol/L |
| K ⁺ | 3,5-5,0 mmol/L |
| Ca ⁺⁺ | 2,3-2,7 mmol/L |
| Mg ⁺⁺ | 0,8-1,3 mmol/L |
| Cl ⁻ | 100-106 mmol/L |
| HCO ₃ ⁻ | 24-28 mmol/L |
| PO ₄ ⁻ | 1,0-1,5 mmol/L (Erwachsene) |
| Fe | 7-27 µmol/L, bzw. 115 ± 50 µg/dl |

Die wichtigsten organischen Komponenten:

| | |
|---|-----------------|
| Eiweiß (insgesamt) | 60-84 g/L |
| Albumin | 35-50 g/L |
| Globulin | 23-35 g/L |
| Glukose (nüchtern) | 3,9-6,0 mmol/L |
| Lipide (insg.) | <1,7 mmol/L |
| Cholesterin (insg.) | 4,7-5,2 mmol/L |
| LDL-Cholesterin | <3,4 mmol/L |
| HDL-Cholesterin | >0,9-1,1 mmol/L |
| Reststickstoff (Nicht-Protein-Stickstoff) | 15-30 mmol/L |
| Harnstoff (Harnstoff-Stickstoff) | 2,9-8,9 mmol/L |
| Kreatinin | 60-140 µmol/L |
| Bilirubin | <17 µmol/L |

Hämoglobin (Hb)
Organische Säuren, Ketonkörper
Vitamine, Enzyme, Hormone

140-160 g/L

Osmotische Konzentration: 280-300 mOsmol/kg (oder mOsmol/L). Sie wird vor allem durch die Na^+ -Konzentration bestimmt: bei Hyponaträmie mindert sich die osmotische Konzentration, bei Hypernaträmie erhöht sie sich dennoch. Ihre Erhöhung kann auch unabhängig vom Na^+ erfolgen, wie z.B. bei Diabetes wegen der Hyperglykämie, bei Urämie wegen des Reststickstoffs. Die anderen Komponenten sind hinsichtlich des osmotischen Druckes im allgemeinen von weniger Bedeutung. [Berechneter osmotischer Druck: $(2 \times \text{Na} + \text{Glukose} + \text{Harnstoff})$]. Osmolalitätslücke (osmotic gap): Differenz der gemessenen und berechneten Werte, normalerweise ung. 10-12 mOsmol/L, ihre Erhöhung weist auf die Anwesenheit von nicht gemessenen, osmotisch aktiven Stoffen hin]. Der kolloidosmotische (onkotischer) Druck (KOD) ist eine Fraktion des osmotischen Druckes, die mit den Eiweißen bzw. anderen Makromolekülen verbunden werden kann. Seine Bedeutung zeigt sich unter den Starling-Kräften in den Kapillaren, da die osmotische Saugwirkung der zum Austreten aus den Kapillaren unfähigen Makromoleküle teilweise die nach außen wirkende Kraft des hydrostatischen Druckes in Waage hält, wodurch ein Teil des Plasmawassers in den Kapillaren gehalten wird. Seine Minderung (Hypoalbuminämie) führt zu Ödembildung.

Der pH-Wert des Plasmas: 7,36-7,42. Verringerung: Azidämie, Erhöhung: Alkaliämie (die Ausdrücke Azidose, Alkalose weisen auf Kompensationsformen hin).

Blutsenkung: Das Verhältnis von Albumin und Globulin liegt bei Normalfällen zwischen 1,5 – 2,0; die Verringerung des A/G-Verhältnisses ist bei Albuminverlust, bzw. bei Erhöhung des Anteils der Globuline möglich (bei Entzündung wegen der Vermehrung der Fibrinogen- und der Alpha-Globulin-Fractionen, ggf. bei Vorhandensein von krankhaften Globulinen) und dies löst eine Steigerung des Blutsenkungswertes (Westergreen) über 3-10 mm/Stunde aus. Nach Blutverlust ziehen die schnellere Synthese und Ersetzung des Albumins die Erhöhung des A/G-Verhältnisses nach sich.

Plasmaeiweiße:

Fibrinogen: ein Riesenmolekül mit großer Viskosität, es hat in der Blutgerinnung eine grundlegende Bedeutung (Faktor I).

Albumin: die größte Eiweißfraktion, es ist hinsichtlich der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes von Bedeutung, es ist eine wichtige Quelle der Aminosäuren in den Geweben, sowie zahlreiche Transporteiweiße gehören zu dieser Gruppe. Es hat eine bedeutende Pufferrolle in der extrazellulären pH-Regelung.

Globuline: Zur Gruppe der Alpha-Globuline gehören vor allem Glykoproteine, die wichtige Transportfunktionen haben. Die Lipoproteine treten unter den Transporteiweißen der Beta-Globuline auf. Zu den Gamma-Globuline gehören vor allem Immunglobuline.

Hypoproteinämie: Vor allem kann sich die Menge der kleineren Plasmaeiweiße bedeutend verringern, was die Verminderung des kolloidosmotischen Druckes, Störungen der Aminosäurenversorgung, Unzulänglichkeit der Transportfunktionen nach sich ziehen kann, mit anderen charakteristischen Folgen des allgemeinen Eiweißmangels. Die häufigsten Ursachen sind: ungenügende Eiweißzufuhr bzw. -Absorption, verminderte Plasmaeiweißbildung (Leberkrankheiten), Eiweißverlust (z.B. Verbrennungen, Nierenkrankheiten, Nephrose-Syndrom), erhöhter Eiweiß-Katabolismus (Diabetes, Steroidbehandlung, Hungern). Der Mangel an Eiweißen mit spezifischer Funktion hat auch ohne allgemeine Hypoproteinämie spezifische Folgen, wie z.B. Hämophilie infolge des Mangels an einem Koagulationsfaktor, oder Eiweißmangel-Anämie.

Hyperproteinämie: Relative Hyperproteinämie begegnet man bei Dehydration. Die Vermehrung einzelner Eiweiß-Fraktionen kommt meistens krankhaft vor, wie z.B. bei Myelome, Makroglobulinämie, Lymphogranulomatose usw.

Dysproteinämie: Erscheinen von abnormalen Eiweißen, wie z.B. von Bence-Jones Paraprotein beim Plasmozytom (Myeloma multiplex), von Alpha-Fötoprotein (AFP) bei Leber- und manchen anderen Tumoren, bei Schwangerschaften mit Missbildung. Die Veränderung des *Plasmaspiegels* einzelner Eiweiße kann auf Krankheiten hinweisen (ein pathognomonisches Zeichen sein), wie z.B. die Erhöhung des Coeruloplasmins, C-reaktiven-Proteins in Entzündungen, bei Akutphase-Reaktionen, die Steigerung von Lactoferrin und die Verringerung des Transferrins in den Entzündungsvorgängen.

4.1.2. ZELLIGE BESTANDTEILE DES BLUTES, IHRE EIGENSCHAFTEN

Der Anteil der zelligen Bestandteile des Blutes: ung. 45% (Hämatokrit – Htc, HK)

Erythrozyten (4-5 Mio./ μl = 4-5 T/L (T=tera= 10^{12}))

Retikulozyten 1-2% der Erythrozyten (unreife Erythrozytenformen, mit RNS-Gehalt, dessen Färbung (Retikulozytenfärbung) mit Brillantkresylblau möglich ist; die Erhöhung der Retikulozytenzahl weist auf erhöhte Erythrozytenbildung hin)

Leukozyten 4-8000/ μl = 4-8 G/L (G=giga= 10^9)

Neutrophile Granulozyten ~65%

Lymphozyten 30-35%

Eosinophile Granulozyten 1-2%

Basophile Granulozyten 0,5-1%

Monozyten 2-8%

Thrombozyten (Thr, Blutplättchen) 150-400 Tausend/ μl = 150-400 G/L (G=giga= 10^9)

4.2. PATHOPHYSIOLOGIE DES SYSTEMS DER ERYTHROZYTEN

Stelle der Erythrozytenbildung

Im embryonalen Leben entstehen die Erythrozyten zunächst im Dottersack, dann in der Milz, später in der Leber. In einem reifen Säugling erfolgt die Blutbildung bereits in dem aktiven roten Knochenmark. Zunächst beteiligen sich alle Knochen an der Erythrozytenbildung, später verbleibt das Knochenmark nur in den Plattenknochen (Rippen, Brustbein-Sternum, Becken, Schädelknochen, Wirbelkörper), bzw. in der Epiphyse der langen Röhrenknochen (z.B. der Oberschenkelkopf). Bei Erwachsenen gewinnt man Knochenmarkmuster im allgemeinen durch Biopsie vom Brustbein bzw. dem Beckenkamm (Crista iliaca). Bei Bedarf (bei schwerer, chronischer Hämolyse) kann an Stelle des gelben Knochenmarkes wieder rotes Knochenmark erscheinen. Bei Knochenmarktransplantation können die hämopoietischen Stammzellen in der Leber oder der Milz überleben.

Regulation der Erythropoese

Die Teilung der frühen Vorläuferzellen (Progenitorzellen) wird durch das IL-3 gesteigert.

Das wichtigste Regulationshormon der Erythrozytenbildung ist das **Erythropoetin (EPO)**. Dieses Eiweiß bildet sich vor allem als Folge von Hypoxie in den peritubulären Interstitialzellen der Niere. (Die hervorragende Blutversorgung der Niere dient hauptsächlich der Aufrechterhaltung der Ausscheidungsfunktion der Niere, ist gleichzeitig weit dem Sauerstoffbedarf des eigenen Gewebes überlegen. Unter normalen Bedingungen ist der Wert von $\Delta\text{AV O}_2$ in der Niere von allen Organen der niedrigste. In der Niere entsteht Gewebhypoxie ausschließlich dann, wenn das arterielle Blut von Anfang an zu wenig Sauerstoff enthält /Hypoxämie, Anämie/, oder wenn ein Kreislaufchock vorliegt.) Die Herstellung des Erythropoetins wird durch die Androgene (die Erythrozytenanzahl und der Hb-Spiegel der Männer sind deshalb höher), sowie durch das Cortisol, das Thyroxin, bzw. das Wachstumshormon erhöht.

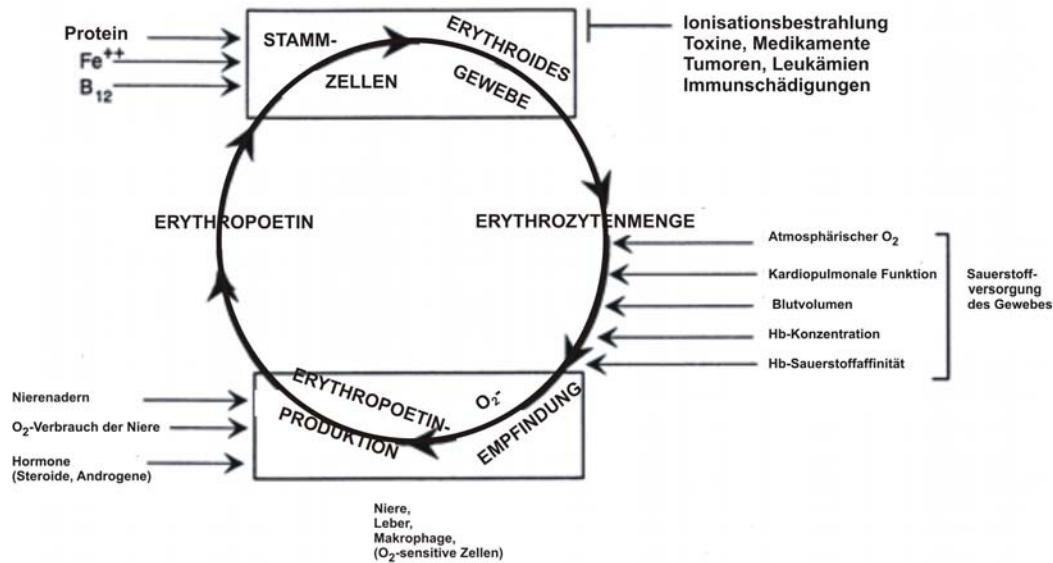


Abbildung 4.1: Regulation und Störungen der Erythrozytenbildung.

Zur Erythrozytenbildung sind verschiedene Substrate und Vitamine notwendig: Eiweiß (Globinsynthese), Eisen (Fe, Hämsynthese), Folsäure und Vitamin B₁₂ (Zellteilung), Vitamine B_{1,2,6} (Hämsynthese), Vitamin C (Fe-Absorption).

Im Kreislauf beträgt die Lebensdauer der Erythrozyten 120 Tage. Die alten Erythrozyten werden vor allem durch die Milz (bzw. die Leber) aussortiert und abgebaut. Das indirekte (an Albumin gebundene) Bilirubin als Abbauprodukt des Hämoglobins, das aus den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) freigesetzt wurde, wird zur Leber transportiert. Das Eisen wird beinahe vollständig neuverwendet.

Strukturelle Eigenschaften der Erythrozyten

Die Erythrozyten sind bikonkave („krapfenförmige“, im Querschnitt dennoch „biskottenförmige“) Scheiben oder Plättchen (wie ein doppelseitiger Suppenteller mit breitem Rand) ohne Zellkern und Zellorganellen. Verfügte jeder Erythrozyt über eigenen Kern und Zellorganellen, würde sich die Belastung des Herzens bedeutend erhöhen.

- Ihr Durchmesser beträgt 5-7 μm und besitzt eine normale (Poisson) Verteilung. Die Verbreiterung der die Verteilungshäufigkeit der verschiedenen Erythrozytendurchmesser beschreibenden Gaußkurve, d.h. die Erhöhung des RDW-Wertes (red blood cell distribution width) weist auf *Anisozytose* hin. Zeigt die Gestalt der Erythrozyten Veränderlichkeit großen Maßes, liegt *Poikilozytose* vor.
- Ihre Dicke beträgt durchschnittlich 1,7 μm .
- Das mittlere Zellvolumen - mean cell volume (MCV): 90-95 femtoL (femto= 10^{-15})
- Ihre Oberfläche: ung. 130-140 μm^2
- Durchschnittlicher Hb-Gehalt – mean cell hemoglobin (MCH): 30 pg (piko= 10^{-12})
- Durchschnittliche Hb-Konzentration – mean cell hemoglobin concentration (MCHC): 33g/dl.

Die Erythrozyten verfügen über dreierlei wichtige Struktureinheiten:

1. Eine spezielle Membran großer Plastizität (Verformbarkeit)
2. Enzymsysteme der Glykolyse (Embden-Meyerhof-Weg) und des Pentosephosphatwegs
3. Hämoglobin

Die Lipiddoppelschicht der Erythrozyten**membran** ist an ein flexibles, starkes zweidimensionales Eiweiß-Netzwerk angelehnt. Innerhalb des Netzwerkes sind die Spektrintetramere durch Aktinfilamente und Protein 4.1 Moleküle verbunden. Das dermaßen entstandene Netz wird durch Spektrin-Ankyrin-Bindungen an der Membran festgesetzt. Das Band-3 Eiweiß hat hier die Funktion eines Ionenkanals. Die spezielle Erythrozytenmembran ermöglicht, dass sie etwa 120 Tage lang, täglich über tausendmal die von dem eigenen Durchmesser engeren Kapillaren passieren. Im Laufe des Durchgangs durch die Kapillaren deformieren sich die Erythrozyten bedeutend, sie nehmen die Gestalt eines Fallschirmes auf, bis sie in der postkapillären Vene ihre ursprüngliche Gestalt zurückgewinnen können. Ist die Membran strukturell beschädigt, wird der Erythrozyt mit der Zeit immer mehr beschädigt, die Lebensdauer verringert sich, und der Erythrozyt hämolysiert (vgl. Abb. 4.2).

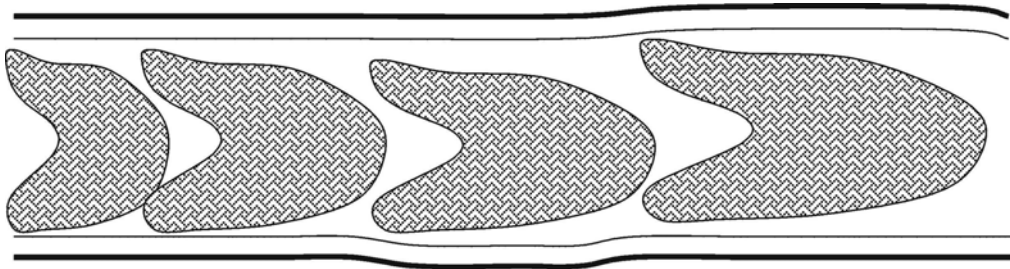


Abbildung 4.2.

*Fallschirmartige Deformierung der Erythrozyten in der Mikrozirkulation. Strömungsrichtung: →
Aufgrund der vorliegenden Abbildung ist leicht einzusehen, dass bereits die geringste Verringerung der Membranverformbarkeit zur Verletzungsfähigkeit der Erythrozyten führt. Die unflexiblen Erythrozyten können in der Mikrozirkulation diffuse, ernsthafte Verschlüßungen verursachen, was in mehreren Organen Hypoxie/Ischämie zur Folge hat.*

Die Erythrozyten verfügen über zwei wichtige **Enzymsysteme**. Die *Glykolyse* stellt bei Abbau von jedem mol Glukose 2 mol ATP her, was den Energiebedarf des Erythrozyts gewährleistet. Im Erythrozyt hat ein Nebenprodukt der Glykolyse, das *2,3-Diphosphoglycerate* eine wichtige Rolle, das bei Bedarf die Sauerstoffsättigungskurve des Hämoglobins nach rechts schiebt und dadurch die Sauerstoffaufnahme der Gewebe verbessert. Der *Pentosephosphatweg* produziert NADPH_2 für die Regeneration des Glutathions (ein Haupt-Antioxidant).

Der wichtigste Bestandteil der Erythrozyten ist das **Hämoglobin**. Das Molekulargewicht des aus 2 α und 2 β Untereinheiten bestehenden HbA beträgt ungefähr 64 kD. Jedes Hämoglobin kann 4 O_2 -Moleküle an sich binden. Die Eigenschaften der Sauerstoffsättigungskurve des Hämoglobins, die Regulierung der Sauerstoffabgabe wurden im Kapitel 3 ausführlich erörtert.

4.2.1. ANÄMIEN

4.2.1.1. BEGRIFF DER ANÄMIE

Die volkssprachlich verwendete „Blutarmut“ ist zwar ein zutreffender Begriff, wiedergibt dennoch das Wesentliche des Phänomens nicht vollkommen. Das zirkulierende Blut ist ärmer an Erythrozyten, der Hämatokritwert ist niedrig. Die Verringerung der Erythrozytenzahl kann dennoch sehr abweichend sein, was damit zu erklären ist, dass der

Hämoglobingehalt sich nicht in Verhältnis zur Zellzahl verändert. Aus physiologischem Gesichtspunkt ist der Hämoglobingehalt der wichtigere Parameter, da er die Hauptfunktion der Erythrozyten, d.h. den Sauerstofftransport bestimmt. Das Missverhältnis zwischen der Verminderung der Zellzahl und der Verminderung des Hämoglobingehalts ist darauf zurückzuführen, dass bei Anämie die Größe der Erythrozyten sehr abweichend sein kann, während dennoch im Zytoplasma die Hb-Konzentration verhältnismäßig konstant ist (sogar in krankhaften Fällen), so ist der Hämoglobingehalt der einzelnen Zellen sehr veränderlich. Die größeren Erythrozyten enthalten gleichzeitig mehr Hämoglobin, die kleineren weniger (hyperchromische, makrozytäre Anämie, bzw. hypochromische, mikrozytäre Anämie). In dem ersten Falle kann die Erythrozytenanzahl bedeutend sinken, bei der sogenannten perniziösen Anämie (Anaemia perniciosa) kann das normale 5 T/L auf 1 T/L sinken. Dasselbe Sinken der Anzahl der Erythrozyten ist bei der hypochromischen, mikrozytären Anämie unvorstellbar, z.B. bei 3 T/L Erythrozytenanzahl sind die allgemeinen Symptome der Anämie durch Eisenmangel ungefähr übereinstimmend mit denen der perniziösen Anämie, die 1-1,5 T/L Erythrozytenanzahl aufzeigt. Bei speziellen Gestaltveränderungen der Erythrozyten (z.B. bei Sphärozytose begegnet man anstatt bikonkaver Plättchen, kugelförmiger Erythrozyten) können sowohl das Volumen als auch der Hämoglobingehalt der Erythrozyten größer sein.

4.2.1.2. ALLGEMEINE FOLGEN DER ANÄMIEN

Die Anämien haben spezifische klinische Symptome, die abhängig von der Ursache der Krankheit sind, haben sie dennoch auch allgemeine Folgen, die unabhängig von der Ätiologie auftreten (Vgl. Abb. 4.3.). Unbetrachtet aber der Anämieursache ist in allen Fällen der niedrige Hämoglobingehalt des Blutes charakteristisch. Laut Definition der WHO liegt bei Männern mit weniger als 130 g/L Hämoglobingehalt, bei Frauen mit weniger als 120 g/L Hämoglobingehalt Anämie vor. Bei ungestörter äußerer Atmung ist die alveoläre Gaszusammensetzung ursprünglich normal, die alveoläre Diffusion ist nicht einmal erschwert, daher wird der Sauerstoffpartialdruck im Plasma des arteriellen Blutes normal. Das vorhandene Hämoglobin ist auch normal, hundertprozentig mit Sauerstoff gesättigt. Aber wegen des niedrigen Hämoglobingehaltes ist der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes dem Normalwert unterlegen. Bei einem normalen Sauerstoffpartialdruck der Kapillaren bzw. der Gewebe (40 mm Hg) ist die Sauerstoffabgabe des Hämoglobins prozentual normal, in absolutem Wert ist sie stark vermindert. Die Abgabe einer normalen Sauerstoffmenge vom Hämoglobin wäre nur bei einem ziemlich verringerten Sauerstoffpartialdruck der Gewebe bzw. Kapillaren möglich (s. noch Abb. 3.14.). Dies würde die Sauerstoffaufnahme der Zellen erschweren, daher ist mindestens als Teilkompensation die Steigerung der Durchströmung erforderlich.

Die erste Stufe der Steigerung der Durchblutung bei Anämie ist die durch Gewebehypoxie ausgelöste allgemeine Vasodilatation in den Geweben. Die zunächst als Folge auftretende beginnende Blutdruckverminderung führt durch die Reflexe der Blutdruckregulation zur Sympathikusaktivierung, was die Steigerung der Herzfrequenz, der venösen Rückströmung hervorruft, und auch die Kontraktilität erhöhen würde. Dieser letzte Kompensationsschritt wird dennoch wegen des verringerten Sauerstoffgehaltes des Blutes und der myokardialen Hypoxie nicht ermöglicht. Die Steigerung der Herzfrequenz könnte zu einer vorübergehenden Erhöhung der Kontraktilität führen, aber die Verkürzung der diastolischen Zeitdauer verschlechtert die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Myokards. Es ist dennoch die Umverteilung des Herzzeitvolumens zu beobachten, die relative Verminderung der Durchblutung der Nieren, des Magen-Darm-Systems, der Muskeln und der Haut, die Erhöhung bzw. das Aufrechterhalten der myokardialen bzw. zerebralen Perfusion. Diese erhöhte Perfusion wird teils durch die verringerte Viskosität des anämischen Blutes, die

verminderte Nachlast ermöglicht (vgl. Abb. 4.6). Bei einer Gewebehypoxie in ähnlichem Maße würde eine eventuelle Polyglobulie das Erhöhen des Herzminutenvolumens in großem Ausmaß beschränken.

Im Idealfall entspricht das Herz dem ziemlich erhöhten Kreislaufbedarf restlos. In diesem Falle treten unter den Symptomen der Anämie vor allem die Folgen der Kompensationsmechanismen auf, die die kontinuierliche Aufrechterhaltung des erhöhten Herzminutenvolumens abzielen, wie z.B. die wegen der erhöhten Vorlast und der zentralen venösen Stauung (s. enddiastolischer Kammerdruck, Frank-Starling Mechanismus) entstehende Dyspnoe, bzw. aufgrund der Betroffenheit der rechten Kammer die Hepatosplenomegalie und kardial-bedingtes Ödem (Anasarka), aber man begegnet auch Zeichen der Gewebehypoxie, da die Sauerstoffversorgung der relativ gut perfundierten Gewebe nicht ideal ist.

Soweit die Erhöhung des Herzminutenvolumens den Bedürfnissen nicht restlos entspricht (obwohl das Herzminutenvolumen in Ruhe noch immer höher als das normale 5 L/min ist), bemerkt man die Symptome einer Herzinsuffizienz mit hohem Herzminutenvolumen. Die bisherigen Stauungs- und allgemeinen Symptome der Hypoxie können schwerer werden, bzw. erscheinen die eigentlichen Zeichen des Vorwärtsversagens (der Herzinsuffizienz), die Funktionsstörungen der wegen der Umverteilung des Herzminutenvolumens über relativ verminderte Perfusion verfügenden Organe. Die Gewebehypoxie bedeutet die Verminderung der oxidativen Phosphorylierung, die Störung der Na/K-Pumpe, ggf. Störung der Transmitter-Synthese im Zentralnervensystem. Obwohl die Gehirnpfusion in der Regel Priorität genießt, und auch in diesem Falle beibehalten wird, muss man wegen des verminderten Sauerstoffgehaltes des Blutes mit Sauerstoffmangel im Gehirn rechnen. Diese Veränderungen können unter den allgemeinen Symptomen die Muskelschwäche, das Kopfschmerzen, die Schläfrigkeit, die Unruhe, die geistigen Konzentrationsstörungen, die endokrinen Dysfunktionen, die gastrointestinalen Motilitäts- und Verdauungsstörungen, die mäßige Störung der Harnkonzentrierung und Harnverdünnung (Hypostenurie), die Kälteempfindlichkeit, sowie in schweren Fällen infolge der Hypoxie des Myokards die verminderte Kammerkontraktilität und die Angina pectoris hervorrufen.

Das größere Minutenvolumen bedeutet keine anteilmäßige Hyperperfusion aller Organe: in der Haut vermindert sich lieber die Durchblutung (die Folge ist Blässe), manchmal ist die Perfusion weder in der Niere (tubuläre Hypoxie, Hypostenurie) noch im splanchnischen Versorgungsgebiet (nicht-obstruktive mesenteriale Ischämie, Absorptionsstörungen, verminderte Motilität, Anorexie) ausreichend.

Teils wegen der kardial-bedingten Dyspnoe, teils wegen der Hypoxie erhöht sich die Ventilation, das bedeutet in der Wirklichkeit alveoläre Hyperventilation, was die Sauerstoffversorgung nicht verbessert (da die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins auch ohne die Hyperventilation maximal ist), aber einen erhöhten Kohlendioxidverlust verursacht. Von der Hypokapnie sind mehrere Zeichen zu entnehmen, die auf wegen der Kohlendioxidmangel bedingten Vasokonstriktion vorliegende Störungen des Gehirnkreislaufes hinweisen (Schwindel, Ohrensausen, Sehstörungen, Kollapsneigung usw.). Die klinischen Symptome hängen auch von der Geschwindigkeit der Entwicklung der Anämie, bzw. der Zeitdauer des Vorhandenseins derer ab.

Da das Herz bei Anämie 24 Stunden lang die Leistung einer leichten-mäßigen körperlichen Arbeit zu bieten hat (und auch seine Sauerstoffversorgung nicht gut ist, weil eine Einheit Blut weniger Sauerstoff enthält, die Tachykardie den Sauerstoffbedarf erhöht aber die Diastolenzeit vermindert), verschlechtert sich mit der Zeit auch die Herzfunktion, und es entsteht eine klassische kongestive Herzinsuffizienz.

Bei chronischer, sich allmählich entfaltenden Anämie ist die für die akuten Fälle charakteristische Tachykardie nur unter Belastung zu sehen, es entwickelt sich lieber Myokardhypertrophie.

Sowohl bei der akuten, als auch der chronischen Anämie ist die dynamische, unverhältnismäßige Erhöhung der Herzfrequenz zu beobachten, die bei körperlicher Belastung auftritt, und dem Patienten starkes Herzklopfen (Palpitation) verursacht, da bei gleicher Erhöhung der Sauerstoffaufnahme die Perfusion der Muskel in größerem Maße erhöht werden muss.

Die allgemeinen Symptome der Anämien können also teils auf den verminderte Sauerstoffpartialdruck im Gewebe, teils auf die pathologischen Kompensationsmechanismen, die das hohe Herzminutenvolumen aufrechterhalten wollen, zurückgeführt werden.

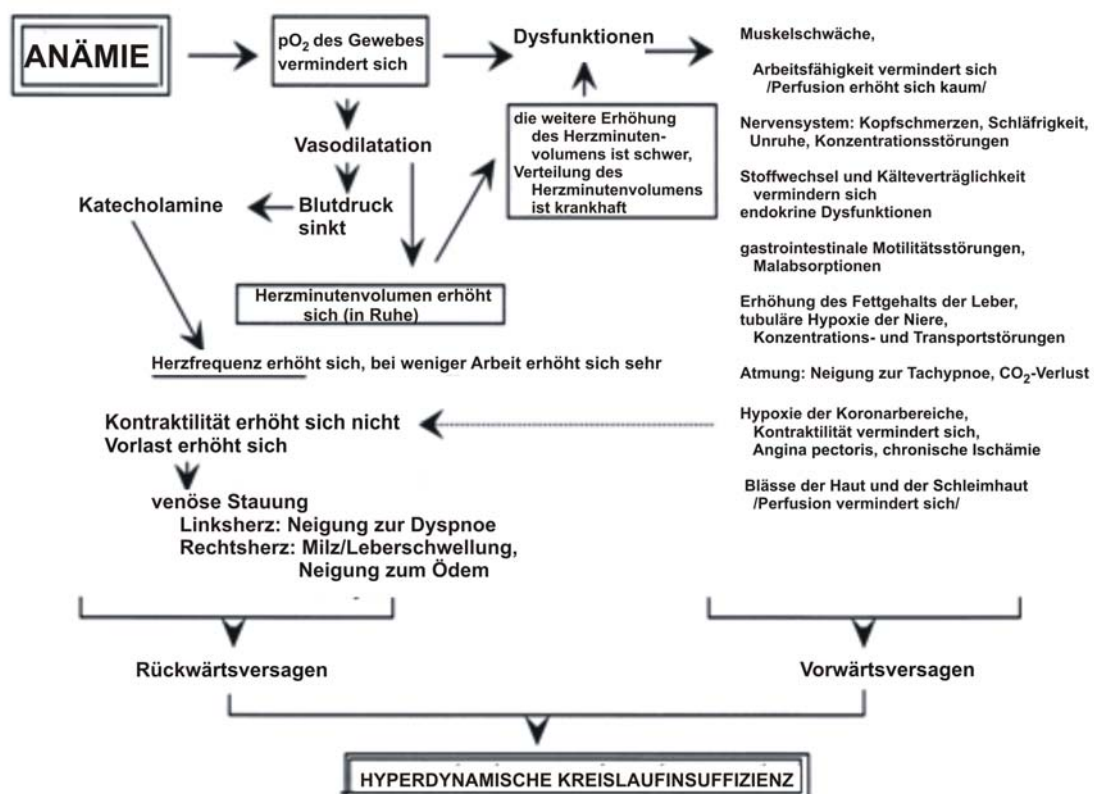


Abbildung 4.3: Allgemeine Folgen der Anämien.

4.2.1.3. KLASSIFIZIERUNG DER ANÄMIEN

1) Nach Erythrozytengröße und Hämoglobingehalt je Erythrozyten:

- normozytäre, normochrome (z.B. Blutverlust, Hämolyse, Erythropoetin-Mangel, aplastische Anämie)
- mikrozytäre, hypochrome (z.B. Eisenmangel, Mangel an Vitamin C, chronische Krankheiten bedingte Anämien, Thalassämie)
- makrozytäre, hyperchrome (z.B. Mangel an Folsäure d.h. perniziöse Anämie)

2) Nach Genese der Krankheit:

- Anämien wegen verringerter Blutbildung bzw. erhöhten Verlusts (oder verringerter Lebensdauer der Erythrozyten)

VERMINDERTE ERYTHROPOESE (s. Abb. 4.1.)

Die Erythrozytenbildung kann prinzipiell aus drei Gründen ungenügend sein:

- 1) Mangel an den zur Bildung notwendigen Substraten und an übrigen Faktoren (Vitamine);
- 2) Krankheit der Bildungsstelle (Knochenmark);
- 3) Störung der Regulation der Erythropoese.

Eisenmangelanämie

Das Eisen (Fe) ist ein wichtiger Bestandteil nicht nur von *Hämoglobin* sondern auch von *Myoglobin*, den *Zytochromen* und einzelnen Enzymen (z.B. *Katalase*, *Pro-*, *Lys-Hydroxylase*).

Täglich verliert man ung. 1 mg Fe mit den sich ablösenden Haut- und Darmepithelzellen. Frauen im empfängnisfähigen Lebensalter haben einen erhöhten monatlichen Eisenverlust durch die Regelblutung, daher ist ihr Eisenbedarf höher, ung. 3 mg pro Tag. Das Eisen ist geeignet, als 2-wertiges Ferro-Eisen (Fe^{2+}) vom Dünndarm absorbiert zu werden. (Zur Umwandlung des pflanzlichen, meistens 3-wertigen Ferri-Eisens [Fe^{3+}] in Ferro-Eisen tragen die *Magensäure* und das *Vitamin C* bei.) Ungefähr 10% des sich in Milchprodukten oder Pflanzen befindlichen Eisens wird absorbiert, die Absorptionsrate des Hämeisens tierischer Herkunft (Blutwurst, Leber, Fleischsorten) kann sogar 25% erreichen. Mit Rücksicht auf die Absorption ist die täglich empfohlene Menge an Eisen mindestens 10-30 mg, bei Kindern, schwangeren und stillenden Frauen 40 mg.

Die Absorption des Eisens ist in den Dünndarmzellen sehr streng geregelt. Das auch bei der Entwicklung der Hämochromatose mitwirkende HFE-Gen (6. Chromosom) kodiert für das „natural resistance associated macrophage protein“ (NRAMP-2), d.h. das „divalent cation transporter“ (DCT-1), das das Fe^{2+} in die Zellen der Darmzotten transportiert.

Nach der Absorption transportiert das Transferrin das Fe^{3+} (Transportform) zu den verschiedenen Geweben (z.B. Myoglobinbildung) und zum Knochenmark, wo es zur Hämbildung verwendet wird, oder als Ferritin (in Bindung mit Apoferritin) gespeichert wird. Das von den zerfallenden Erythrozyten kommende Eisen bindet sich im retikuloendothelialen System (RES) ebenso an Ferritin, von hier mobilisiert sich mit dem Transferrin ins Plasma, bzw. das langfristig gelagerte Ferritin bleibt samt verschiedenen Stoffwechselprodukten in Form von Hämosiderin in den Lysosomen eingeschlossen, und im weiteren wird es kaum verwendbar. Mindert sich die gespeicherte Fe-Menge, kann die durchschnittliche Fe-Absorptionsrate im Darm von 10% sogar auf 15% steigen.

Bei Fe-Mangel absorbieren die Darmepithelzellen nicht nur Eisen, sondern auch in erhöhtem Maße andere Metalle, wie z.B. Blei. Das ist eine sehr ungünstige Nebenwirkung, besonders in Großstädten wegen der Blei-verseuchung der Luft.

Häufige Ursachen des Eisenmangels:

- *ungenügende Zufuhr*, wie z.B. in hohem Lebensalter monotone Diät, strenger Vegetarismus, Magersucht (Anorexia nervosa),
- *schlechte Absorption* z.B. bei Magensäuremangel, Mangel an Vitamin C, bei Durchfällen, Malabsorption (z.B. gluteninduzierte Enteropathie), pflanzliche Phytate und Phosphate können das Eisen im Darm binden, bei Crohn-Krankheit kann die Entzündung des terminalen Ileums die Fe-Absorption schaden.

- *erhöhter Bedarf* (schnelles Wachsen im Säuglings-, Kindesalter, bzw. in der Pubertät, bei Schwangerschaft, Stillen, bei Urämie oder anderen chronischen Hämolysen).
- *erhöhter Verlust* wegen regelmäßig starker Regel- oder okkulten gastrointestinaler (GI) Blutung (z.B. liegt bei Tumoren des Dickdarms täglich 10-20 ml Blutverlust vor).
- *bei chronischen Entzündungen*, wenn die neutrophilen Granulozyten auf die Einwirkung des IL-1 Laktoferrin herstellen, das das Eisen binden kann. Der dadurch entstandene Komplex wird durch Makrophagen phagozytiert, und von ihnen nicht einmal später abgegeben. Dieses Phänomen ist Teil der natürlichen Schutzreaktionen, weil die Bakterien, besonders bei höherer Umgebungstemperatur (wegen des Fiebers im Wirtorganismus), in erhöhtem Maße Eisens zwecks ihrer Vermehrung bedürfen. Für den Wirtorganismus ist es also vorteilhaft, wenn im Laufe der Infektion der Serum-Fe-Spiegel vermindert wird.

Der Fe-Mangel ist die häufigste Mangelkrankheit in der Welt, sie kommt sogar in den industriell fortschrittlichen Ländern in großem Verhältnis (8%) vor, bei Entwicklungsländern kann diese Rate auch 50% erreichen.

Folgen des Fe-Mangels:

- Zunächst (prälatenter Mangel) erhöht sich ein bisschen die Fe-Bindungskapazität (> 360 µg/dl) und vermindert sich der Serum-Ferritin-Spiegel (< 20 ng/ml). Bei mittelmäßig schwerem Fe-Mangel (latenter Mangel) wird bei immer höherer Fe-Bindungskapazität und allmählich niedrigeren Serum-Ferritinwerten auch der Wert des Serum-Fe niedriger, fällt unter 7 µmol/L, bzw. 60 µg/dl, das Verhältnis der Sideroblasten des Knochenmarkes sinkt unter 10%, der Protoporphyrin Gehalt der Erythrozyten vermindert sich. Die charakteristische hämatologische Abweichung, die mikrozytäre hypochrome Anämie (MCV 70-90 femtoL, Zielscheibenzellen im Blutbild mit Anisopoikylozytose) entfalten sich nur bei langfristigem, schwerem Fe-Mangel (manifestem Mangel).
- *Einrisen an den Mundwinkeln (Rhagaden), Glossitis, Cheilitis* (Lippenentzündung), Dysphagie, *Uhrglasnagel* (konkave gewölbte Nägel) sind allgemeine Symptome des Eisenmangels.
- Bei Eisenmangel werdender Mütter liegen oft *Frühgeburt* und *gerigeres Geburtsgewicht* vor.
- Erhöhte Neigung zur Bleivergiftung
- Laut Behauptung einiger Forscher hätte der *Fe-Mangel auch vorteilhafte Folgen*. Man vermutet, dass dies bei Frauen zum relativen Schutz gegen Herzinfarkt und Schlaganfall beitragen kann (Viskositätsminderung wegen milder Anämie?). Der Fe-Mangel kann ferner auch bei bakteriellen Infektionen vorteilhaft werden. Andere Untersuchungen weisen auf die Verbindung zwischen Anämie und erhöhter Mortalität wegen Hirnschlag hin.

Behandlung:

Ferrosulfat (300 mg/Tag) per os (orale Gabe) oder per intramuskulärer Injektion. Es kommen unangenehme gastrointestinale Nebenwirkungen, z.B. Verstopfung, Bauchschmerzen, schwarzer Stuhl vor. Die Behandlung dauert meistens länger (eine geringfügige Erhöhung der Retikulozytenanzahl ist erst nach Tagen zu merken, die empfohlene Behandlungszeitdauer beträgt ung. 6 Monate), weil in solchen Fällen das Knochenmark hypoplastisch ist, und man Wochen braucht, bis die Erythrozytenzahl sich überhaupt zu erhöhen anfängt. Auch die früher erschöpften Eisenreserven müssen wiederbelegt werden.

Vergiftung, Überdosierung

In der Anwesenheit von Fe-Ionen erhöht sich die Bildung von *freien Radikalen*. Akute Vergiftungen (200-300 mg/kg Aufnahme) haben Erbrechen, Durchfall, Krämpfe zur Folge, und können sogar zu Tode führen. Bei chronischer Überdosierung entwickelt sich Häm siderose. Das in den verschiedenen Geweben abgelagerte Eisen induziert Gewebeschädigung, Fibrose.

Die Hämochromatose ist eine erbliche Krankheit mit erhöhter Eisenabsorption, bei der Eisen abgelagert wird, und Fibrose entwickelt sich in der Lunge, der Leber, im Pankreas, im Herzen, in den Gelenken, in der Hypophyse. Sie induziert auch sexuelle Dysfunktionen (Homozygote: 3-4/1000, Heterozygote 1/10!).

Bantu Siderose: In Afrika kochen die Bantus Bier in Eisengefäßen. Wegen der riesigen Eisenzufuhr kommt die *Zirrhose* und *Leberkrebs* unter ihnen sehr häufig vor.

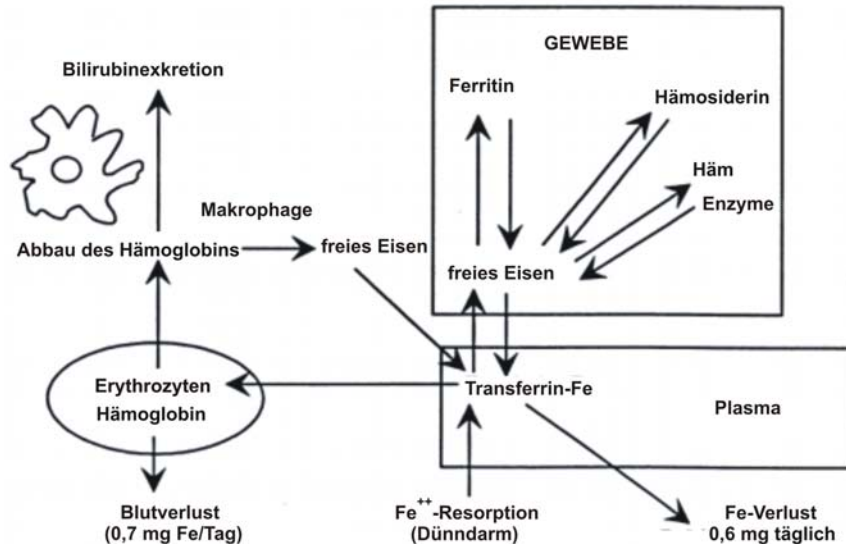


Abbildung 4.4.: Eisentransport und Eisenmetabolismus.

Megaloblastische Anämien

Mangel an Folsäure oder Zyanokobalamin (Vitamin B₁₂) verursacht durch die Störungen der DNS-Synthese, durch die Schädigung der Zellteilung, sowie die Hemmung der Zellreifung Symptome besonders in den Zellen großer mitotischer Aktivität (Blutbildungsorgane, gastrointestinale Schleimhaut).

Die **Folsäure** transportiert verschiedene ein Kohlenstoffatom enthaltende Gruppen (Methyl, Formyl, Methylene), hat eine wichtige Rolle in der Purinsynthese. Die empfohlene Dose liegt bei 0,5-2 mg/Tag. Der Mangel an Folsäure verursacht perniziöse Anämie. In werdenden Müttern kann ihr Mangel zur Fehlbildung der Wirbelsäule (z.B. Spina bifida, Spaltwirbel) führen.

Ursachen des Folsäuremangels

- *ungenügende Zufuhr*: bei Alkoholikern ist die Aufnahme vermindert, und ist der Folsäurestoffwechsel gestört.
- *abnormale Absorption*: chronischer Durchfall, z.B. gluteninduzierte Enteropathie.
- *erhöhter Bedarf*: im ersten Trimenon der Schwangerschaft (Fötus), chronische Hämolyse
- *Folsäureantagonisten*: z.B. Methotrexate

Das **Vitamin B₁₂** ist essentiell für die Homozystein-Methionin-Umwandlung (Tetrahydrofolat – THF-Regeneration). Bei Vitamin-B₁₂-Mangel entsteht eine „Folatfalle“, das aktive THF geht alle, es entsteht ein *Folsäuremangel*, dadurch *perniziöse Anämie*, die Regeneration der gastrointestinalen Schleimhaut läuft langsamer ab, aber der Homozysteinspiegel und das *Risiko der Atherosklerose erhöhen sich*. Dieses Vitamin ist benötigt auch zur Umwandlung von Methyl-Malonyl-CoA in Succinyl-CoA, die der Verbindungsschritt zwischen dem

Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel ist. Bei Vitamin-B₁₂-Mangel vermehren sich krankhafte Fettsäuren (mit ungerader Kohlenstoffatomzahl) mit Demyelinisation und axonaler Degeneration als Folge. Es entwickeln sich *Schädigungen des peripheren* (z.B. Funikuläre Myelose) und des *zentralen Nervensystems*. Täglicher Bedarf beträgt 2,5 µg.

Ursachen des B₁₂-Mangels

- *ungenügende Zufuhr*: bei strengen Vegetariern (die Tierwelt verwendet B₁₂ bakterieller Herkunft, der Mensch nimmt es sich mit Speisen tierischer Herkunft, z.B. Leber).

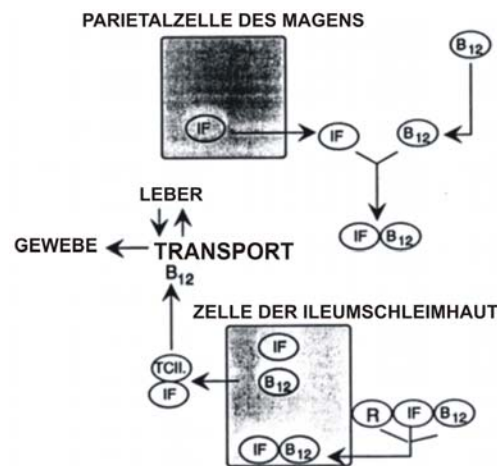


Abbildung 4.5.: Aufnahme, Absorption und Transport des Vitamins B₁₂. Das mit den Nahrungsstoffen aufgenommene B₁₂ bindet sich mit Intrinsic-Faktor (IF) an Ileumrezeptoren (R), absorbiert sich, und transportiert sich im Kreislauf mittels Transcobalamins (TCII Transportprotein).

- *geschädigte Absorption*: Mangel an Intrinsic-Faktor (= von den Belegzellen des Magens hergestelltes Glykoprotein, Abb. 4.5), z.B. bei der autoimmunen Atrophie der Magenschleimhaut (Achyilia gastrica – histaminrefraktäre Achlorhydrie /Anazidität/), bei Magenentfernung; Krankheit des terminalen Ileums (Crohn-Krankheit oder im Falle seiner Entfernung); Darmwurm – *Diphyllobothrium latum* (Fischbandwurm) – kann das Vitamin B₁₂ vor der Absorption verwenden.
- *Störung der Speicherung*: schwere, späte Leberzirrhose (die Leber speichert das Vitamin in der Größenklasse von **mg** /milli = 10⁻³/, während der Tagesbedarf 2-4 µg beträgt /mikro = 10⁻⁶/).

Folgen des Folsäure- und B₁₂-Mangels

- makrozytäre, hyperchrome Anämie (große, stark angefärbte Erythrozyten). Diese Anämie wird auch megaloblastische Anämie (da die Zellteilung beschädigt wird, das Verhältnis der RNS/DNS sich erhöht, die Zytoplasma- und Hämoglobinbildung sich fortsetzt, und sich große Megaloblasten bilden), oder perniziös genannt (Anaemia perniciosa), weil die Mindestanzahl von Erythrozyten sehr niedrig sein kann (1 T/l). Die Erythropoese ist im Knochenmark ineffektiv (statt 10-15% der Erythrozyten sterben 80-90% von ihnen im Knochenmark ab, bevor sie in den Kreislauf gelangen könnten). In der Peripherie erscheinen verletzungsanfällige Makrozyten, es können Anisozytose, Ovalozytose, Poikilozytose vorliegen, in den Zellen sind ausgeschiedene RNS- (basophile Filamente) und DNS-Reste zu sehen (Howell-Jolly-Körper), das Absterben dieser Zellen ist sehr schnell, d.h. die Hämolyse ist sehr ausgeprägt, es tritt eine milde indirekte Hyperbilirubinämie (Gelbsucht) auf.

- Auch die Teilung und die Reifung anderer Zellen sind krankhaft (Panzytopenie). Die Leukozytenzahl vermindert sich, hypersegmentierte neutrophile Granulozyten sind im Blutausschlag (Störungen der Zellkernreifung) zu beobachten; die Thrombozytenzahl ist auch sehr niedrig.
- Neben den hämatologischen und gastrointestinalen Symptomen (rote und schmerzhaftes Hunter-Glossitis, Atrophie der Magenschleimhaut, histaminrefraktäre Achlorhydrie, Zeichen der Malabsorption) sind im Falle von Kobalaminmangel schwere Veränderungen des Nervensystems zu sehen (Demyelinisation, Degeneration im Rückenmark, sensorische und motorische Störungen), die den anderen Symptomen vorankommen können, und bei Folsäurebehandlung sich verschlechtern und teils irreversibel werden können (Folsäure mindert nur die hämatologische Symptome).

Die perniziöse Anämie reagiert auf die Behandlung sehr schnell, innerhalb von einigen Tagen entsteht eine Retikulozytenkrise (das Verhältnis der Retikulozyten kann **über 10%** steigen).

Übrige Mangelanämien

Die Hämoglobin- und Erythrozytenbildung ist auch bei Eiweißmangel nicht befriedigend: unbetrachtet des Hintergrundes eines langdauernden Eiweißmangels, ist das Ergebnis im allgemeinen normozytäre oder mikrozytäre Anämie.

Die Vitaminmängel können ähnliche Mangelanämie verursachen. Besonders wird hier dem Vitamin-B-Komplex (B₁, B₆, Niacin /Nicotinsäure/) eine Rolle zuteil, aber auch bei Hypovitaminose C liegt Anämie (wegen Eisenmangels) vor.

Anämien in Verbindung mit chronischen Krankheiten

Bei Entzündungen wird auf die Wirkung des hohen Interleukin-1-Spiegels (IL-1) aus den neutrophilen Leukozyten Laktoterrin freigesetzt, das das Eisen bindet, und der dadurch entstandene Komplex wird von den Makrophagen/Monozyten aufgenommen, kann aber von ihnen nicht abgegeben werden, daher entsteht Anämie wegen Eisenmangels. Die inflammatorischen Zytokine hemmen die Teilung der erythroiden Zellen im Knochenmark, bzw. die Freisetzung des Erythropoetins von der Niere. Verminderte Erythrozytenbildung im Knochenmark, bzw. erhöhte Hämolyse können ebenso Ursachen dieser Anämie sein.

Anämie von Nierenkranken entsteht nicht nur aufgrund von Erythropoetin-, Eisen- und Eiweißmangel, sondern infolge der erhöhten Hämolyse der wegen Knochenmarksschädigungen und urämischer Toxine beschädigten Blutkörperchen. Es kann sich auch die Blutungsneigung erhöhen.

Bei Leberkranken häufen sich in der Erythrozytenmembran Cholesterin und Phospholipide an, die als Folge auftretende Schädigung der Membran trägt zur Gestaltveränderung der Zellen bei (Zielscheibenzellen, Akanthozyten), was eine gesteigerte Neigung zur Hämolyse induziert.

Endokrine Störungen (Hypothyreose, Addisonkrankheit, Insuffizienz der Hypophyse und der Gonaden) verursachen vorwiegend die Verminderung der Bildung oder Wirkung des Erythropoetins.

Bei sideroblastischer Anämie ist wegen Störungen der Hämoglobinbildung (genetische Enzymstörung, Mangel der δ -Aminolävulinat-Synthase – DALA) der Einbau des Eisens gestört. Das Häm normaler Struktur würde auf die Eisenaufnahme der Zelle eine negative Feedback-Wirkung ausüben, aber das krankhafte Häm kann die übermäßige Eiseneinströmung nicht verhindern. In der Zelle häuft sich der Eisenüberschuss um den Zellkern herum in einem Halb- oder einem vollständigen Kreis (Ringsideroblasten), in den Mitochondrien in Form von Feinkörnern an. Es entsteht eine erhöhte Zellbildung im Knochenmark, aber es gelangen wenige gesunde Zellen in den Kreislauf – das nennt man ineffektive Blutbildung. An der Peripherie ist eine mikrozytäre, hypochrome Anämie zu betrachten, eine gesteigerte Hämolyse der krankhaften Zellen ist auch möglich. Auch in der Leber und Milz ist Hämosiderose zu beobachten.

Aplastische Anämien

Schwere Verringerung oder vollständiger Verfall der sich teilenden Zellen des Knochenmarkes.

Ursachen der aplastischen Anämien

erworbene Formen:

Idiopathische aplastische Anämien 50-65 %

Autoimmune Herkunft

Medikamente:

Antibiotika, wie z.B. Chloramfenicol, Sulfonamide

Medikamente gegen Tumoren, wie z.B. Methotrexat, Cyclophosphamid, Doxorubicin

antiinflammatorische Medikamente: Phenylbutazon, Indomethacin

Mittel zur Behandlung von Arthritiden: Goldverbindungen (früher), Colchicin, Penicillamin

Analgetika: Phenacetin (z.B. Dolor, Antineuralgica), Aspirin, Salicylamid

antithyreoidale Mittel: z.B. Propylthiouracil

antihypertensive Medikamente: z.B. Captopril, Methyl dopa

Beruhigungsmittel: z.B. Chlorpromazin, Lithium

Bestrahlung: Chronische Anwendung vorwiegend kleinerer Strahldosen, wie z.B.

Spondylitis ankylosans, Tumorbehandlung

Chemische Faktoren: Benzen, organische Lösungsmittel (Streichmittel), Insektengifte

Viren: Hepatitis, HIV, Epstein-Barr

Übrige: Leukämien, Schwangerschaft, Immunreaktion nach Organtransplantation („graft versus host“)

erbliche Formen:

Anämie in Verbindung mit z.B. *Fanconi-Syndrom* gehört zu dieser Gruppe.

Neben den Störungen der Erythrozytenbildung kann auch die Bildung anderer zelliger Bestandteile ungenügend sein, sogar kann sich ihr Mangel früher zeigen, weil ihre Lebensdauer im peripheren Kreislauf kürzer ist, als die der Erythrozyten. Wenn der Verfall des Knochenmarkes nicht vollständig eintritt, kann die Zellbildung von den restlichen pluripotenten Zellen neu beginnen, bei solchen Fällen kann jedoch später eine monoklonale akute Leukämie leichter entstehen. Virusinfektionen können die Erythrozytenbildung auch selektiv hemmen.

ERHÖHTER VERFALL/VERLUST DER ERYTHROZYTEN

Anämien mit Blutverlust

Nach akutem Blutverlust kann das Blut mit der vom Interstitium mobilisierten Flüssigkeit gewissermaßen verdünnt werden, aber die Verminderung der Blutkörperchenzahl gibt bei solchen Anlässen kein reales Bild über das Maß des Blutverlustes: der Hämatokrit ist beinahe bei Normalwert, weil das Plasma und die Zellbestandteile proportional verloren gingen.

Hämolytische Anämien

Die durchschnittliche Lebensdauer der Erythrozyten im Kreislauf beträgt 120 Tage, was auf ihre Verformbarkeit hinweist. Die Lebensdauer wird durch folgende Faktoren beeinflusst: 1. durch den geeigneten Aufbau der Zellmembran (die gesunden Erythrozyten sind geeignet, sich im Laufe des Durchgangs durch die Kapillaren in großem Maße zu deformieren, ohne sich zu beschädigen, 2. durch genügenden Stoffwechsel der Zellen (genügend ATP steht zum Na/K-Transport, zur Aufrechterhaltung der SH-Gruppen der Eiweiße in reduzierter Form, und zur Gewährleistung der stabilen Zusammensetzung der Membranlipide zur Verfügung), 3. durch die normale Struktur des Hämoglobins. Die Störungen deren weisen auf sogenannte „**korpuskuläre**“, meistens angeborene Störung des Erythrozyten hin (ggf. kann es sich auch um erworbene Störungen der Erythrozyten wegen Stoffwechselschädigung handeln); bei solchen Anlässen kann es *in vitro* zur Verminderung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten führen.

Ein Trauma der anfänglich gesunden Erythrozyten, direkte Toxinwirkung, immunologische Schädigung, oder die übermäßige Funktion der Milz, wodurch die Erythrozyten verfallen (z.B. Milzstauung), können meistens zu erworbenen, „**extrakorpuskulären**“ Störungen führen.

Abhängig vom Maß und Entstehungsgeschwindigkeit der intravaskulären Hämolyse kann man mit dem Auftreten eines hämolytischen Ikterus verschiedenen Maßen (indirekte Hyperbilirubinämie – Gelbsucht), sowie mit Hämoglobinurie (mit als Folge auftretender toxischer tubulärer Nierenschädigung, ggf. mit DIC), ferner mit kapillären Obstruktionen und Gewebehypoxie rechnen. Nach vorübergehender Erhöhung der Blutbildung (die Zahl der Retikulozyten erhöht sich) kann erwartet werden, dass es zu Eisenmangel kommt, bzw. das Knochenmark langfristig erschöpft wird.

Ursachen der korpuskulären hämolytischen Anämien

Membranabnormitäten

Erbliche Spherozytose: ist eine autosomale, dominante Krankheit, bei der kugelförmige Erythrozyten im peripheren Blutausschlag zu beobachten sind. Die Spektrinsynthese ist krankhaft. (Dieses Eiweiß bildet die tetramären Untereinheiten des Eiweißnetzes der Erythrozytenmembran). Die Prävalenz der Krankheit ist in Nord-Europa 1:5000. Es vermindert sich die Verformbarkeit und Plastizität der Membran. Im Laufe des Durchgangs durch die Kapillaren reißen sich von der Membran Fragmente ab, mit der Zeit wird die Gestalt des Erythrozyten rund. Die Milz baut die Erythrozyten krankhafter Morphologie gesteigert ab. Für das Krankheitsbild sind hämolytische Anämie, erhöhte osmotische Fragilität, Ikterus schwankender Intensität und Splenomegalie charakteristisch. Die Symptome (wenn z.B. auch schon Bilirubinsteine in der Niere entstanden) können mit Splenektomie verbessert werden. (Als Nebenwirkung der Splenektomie erhöht sich bei Kindern die Häufigkeit gewisser Infektionen, wie z.B. Pneumococcus oder Haemophilus influenzae).

Erbliche Elliptozytose: Die Erythrozyten nehmen die Gestalt von Ellipsen auf. Im Hintergrund ist Störung der Spektrin-Aktin-Bindung zu suchen. Die Milz filtert auch hier die Erythrozyten krankhafter Gestalt aus dem Kreislauf.

Bei Leberkrankheiten häufen sich in der Erythrozytenmembran Cholesterin und Phospholipide an. Die als Folge auftretende Schädigung der Membran trägt zur Gestaltveränderung der Zellen bei (Akanthozyten, Zielscheibenzellen), was eine erhöhte Neigung zur Hämolyse verursacht.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie ist ein erworbener klonaler, korpuskulärer Defekt. Der Mangel an einem Ankerprotein der Membranoberfläche, dem Glykosylphosphatidylinositol kann zum Mangel ungefähr 20 verschiedener Glykosylphosphatidylinositol-verankerter Oberflächeneiweiße führen, wie z.B. Mangel an „decay-accelerating factor“ (DAF) und „membrane inhibitor of reactive lysis“ (MIRL). Diese Eiweiße schützen die Erythrozyten vor dem aktivierten Komplement. Das Problem betrifft auch die Blutplättchen, die durch das Komplement aktiviert werden. Neben der hämolytischen Anämie sind für das Krankheitsbild Budd-Chiari-Syndrom (Splenomegalie und Bauchschmerz), bzw. Neigung zur venösen Thrombose charakteristisch.

Enzymmängel

Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase: eine verhältnismäßig häufige Krankheit, betrifft ung. 100 Mio. Menschen in der Welt. Ihre Vererbung ist rezessiv, gebunden an das Chromosom X. Der Pentosephosphatweg ist gestört, es gibt zu wenig NADPH₂, der Spiegel des aktiven Glutathions (GSH) vermindert sich, es ist die oxidative Schädigung der Erythrozyten zu erwarten, besonders bei den Zuständen mit erhöhter Oxidation, wie Infektionen, Azidose, Urämie, nach Zufuhr von Favabohne, oder einiger Medikamente, z.B. Nitrofurantoin, Acetanilid. Das beschädigte Hämoglobin präzipitiert in der Form von Heinz-körperchen auf der inneren Fläche der Zellmembran, wodurch die Rigidität der Membran induziert wird. Die weniger flexiblen Erythrozyten sind stark geneigt zur Hämolyse. Die Beschädigung beschränkt sich auf die alten Erythrozyten, die jungen sind geschützt. Gegen Malaria bietet sie einigermaßen Schutz, weil der Verfall der infizierten Zellen beschleunigt wird. Sie kommt häufiger im Mittelmeerraum vor.

Störung der Enzyme Pyruvat-kinase und Hexokinase: ein autosomal-rezessiv erbliches Krankheitsbild, die Glykolyse wird gestört, und entsteht Hämolyse im wechselnden Ausmaß.

Krankhafte Hämoglobine

Sichelzellanämie: ist eine erbliche Krankheit (autosomal, rezessiv). Die Heterozygoten tragen nur ein abnormales Allel - „sickle cell trait“ - (dieser genetische Charakter betrifft 8% der afro-amerikanischen Bevölkerung der USA, 20-30% von West-Afrika), die Homozygoten leiden an Sichelzellanämie. Im Hintergrund des Krankheitsbildes ist zu suchen, dass die sechste Aminosäure in der β -Kette des HbS folglich einer Mutation statt *Glu Val* ist. Die Löslichkeit des Desoxy-HbS vermindert sich, im venösen Kreislauf präzipitiert ein Teil des krankhaften Hämoglobins. Die Erythrozyten nehmen Sichelgestalt auf. Die Transformation ist zunächst reversibel, wird später dennoch irreversibel. Die Erythrozyten krankhafter Gestalt werden von der Milz erhöht aussortiert. Bei Krise können die Gefäßverschlüsse zu Nekrosen, Organschädigungen führen (nicht nur das Hämoglobin ist krankhaft, sondern auch die Membranadhäsion). Bei fiebrigem, im ganzen Körper schmerzhaftem Zustand können die Milz (es ist auch Autosplenektomie zu beobachten, d.h. die Milz stirbt wegen der serienmäßigen Nekrosen innerhalb des Organismus ab), das Herz, das Gehirn, die Lunge (pulmonale Hypertension) betroffen sein, in der Niere kann Papillennekrose, im Auge Netzhautablösung, an den unteren Extremitäten Unterschenkelgeschwür entstehen. Bei Kindern kommt häufiger Osteomyelitis durch Salmonellen vor, was Wachstumshemmung der betroffenen Finger, sog. Hand-Fuß-Syndrom zur Folge haben kann. Im mediterranen Raum kommt diese Krankheit häufiger vor, da sind die Heterozygoten bevorzugt, weil die Krankheit gewissermaßen Schutz gegen Malaria bieten kann.

Thalassämie A: ist genetischer (autosomal-rezessiver) Defekt der Bildung der Hämoglobin α -Kette. Die Erkrankung der Homozygoten ist sehr schwer. Ung. 30% aller Hämoglobine ist in den Heterozygoten HbH (4 β) mit erhöhter Sauerstoffbindung. Die Erythropoese ist effektiv (Heterozygote: Thalassämie minor). Da dieses Krankheitsbild (in Heterozygoten) in solchen Gebieten, wo die Malaria endemisch ist, vorteilhaft ist, ist die Thalassämie minor im Mittelmeerraum, in gewissen Gebieten von Asien und Afrika bei 20% der Bevölkerung vorhanden.

Thalassämie B: ist genetischer (autosomal-rezessiver) Defekt der Herstellung der Hämoglobin β -Kette. Die Homozygoten sterben im Säuglingsalter, oder leiden an Thalassämie major. Auch in den Heterozygoten gibt es sehr wenig HbA. Die 4 α -Ketten bilden kein normales Hämoglobin, das Hb präzipitiert. Die Erythropoese ist schwer ineffektiv. Die extrem erhöhte Hämopoese führt zu Knochendeformation (grobe Gesichtszüge wegen der Deformität der Maxilla, der Mandibula bzw. der Schädelknochen). Es erscheint eine ausgedehnte extramedulläre Blutbildung. Im Blutausstrich können vielerlei krankhafte Veränderungen erscheinen: mikrozytäre, hypochrome Anämie, Anisozytose, Poikylozytose, RNS- oder DNS-Reste in den Erythrozyten. Regelmäßige Bluttransfusionen sind erforderlich. Die chronische Anämie kann Entstehung von Herzvergrößerung herbeiführen. Die an Thalassämie major leidenden Patienten sind infektionsanfälliger, in wessen Hintergrund allgemeine Schwäche und in Folge der Splenomegalie entwickelte Leukopenie zu suchen sind. Auch dieses Krankheitsbild hat eine mildere Form, die ebenso Thalassämie minor genannt wird.

Die häufigsten Ursachen der extrakorpulären, hämolytischen Anämien:

Mechanisches Trauma:

- künstliche Herzklappe, Herzklappenstenose (Vitium)
- Marschhämolyse (Marschieren, Jogging auf hartem Boden)
- a-v -Shunt
- ausgedehnte Endothelzellschädigung*
- Hitzestress, Verbrennung

Immunhämolyse**

- alloimmun (inkompatible Transfusion, Rh-Inkompatibilität zwischen Mutter und Fötus)
- Autoimmun-Krankheit, z.B. SLE (systemisches lupus erythematosus)
- medikamenteninduzierte Formen (Penicillin, Sulphonamide, Phenothiazin, Methyldopa)
- Infektionen (EBV, Mykoplasma)

Splenomegalie

- portale Hypertension, Rechtsherzinsuffizienz

Toxine

- Urämietoxine
- Schlangengift (Kobra), Spinnengift, pflanzliche Giftarten, Arsen

Parasiten

- Malaria

* Immunvaskulitis kann solche Endothelschädigung verursachen, wodurch die die Kapillare regelmäßig passierenden Erythrozyten in großem Maße beschädigt werden, ihre Lebensdauer bedeutend verkürzt wird. Solche Vaskulitis kann beim hämolytischen urämisches Syndrom in der Niere entstehen, die chronische Niereninsuffizienz, Hämolyse, bzw. Blutplättchenaktivierung durch den Kontakt mit der irregulären Endotheloberfläche herbeiführt.

** Die Antikörper sind meistens komplementbindend (IgM), aber es gibt auch nicht komplementbindende IgG und IgA-Antikörper. Auch Medikamente können Immunhämolyse verursachen: einige Antikörper, die gegen an die Erythrozytenmembran gebundene Medikamente (z.B. Penicillin) eingesetzt sind, können auch die Erythrozyten beschädigen; die Sulphonamide, das Phenothiazin, das Chinin können gebunden an Plasmaeiweiße

durch die Aktivierung des Komplementsystems zur Hämolyse führen; andere Substanzen (wie z.B. das Heparin) lösen als an Membran der Erythrozyten gebundenes Hapten eine Antikörperbildung gegen die Erythrozyten aus. Das Methyldopa, das auf die die Erythrozytenantikörper bildenden natürlichen Lymphozytentypen wirkt, trägt dazu bei, dass sie sich von der im gesunden Organismus vorhandenen Hemmung befreien können.

4.2.2. POLYZYTHÄMIEN

Die primäre Veränderung, die *Polycythaemia vera* entspricht einer klonalen myeloproliferativen Erkrankung, einem (nicht-malignen?) Tumor der Blutbildungsorgane.

Die Prävalenz der Krankheit ist 29/100.000. Vor allem kommt sie bei Menschen im Lebensalter zwischen 55-60 Jahren vor. Im Hintergrund der Krankheit kann vielerlei krankhafte Veränderung der Rezeptoren der Wachstumsfaktoren stehen. In einzelnen Fällen konnte die Mutation von SHP-1, eines Tumorsuppressorgens nachgewiesen werden, was bei normalem Erythropoetinspiegel eine erhöhte Rezeptorempfindlichkeit und eine verlängerte Wirkung in den myeloiden Vorläuferzellen verursacht. Bei anderen Wachstumsfaktoren, wie z.B. beim Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (IGF-1), IL-3, oder dem Granulozyten-Monozyten koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) wurde auch eine erhöhte Reaktionsfähigkeit wahrgenommen. Es ist daher nicht erstaunlich, dass bei drastischer Erhöhung der Erythrozytenzahl (9-10 T/L, HK 70%) sich meistens auch die Anzahl der Leukozyten und der Thrombozyten erhöht, und das totale Blutvolumen zunimmt.

Die Thromboseneigung des Blutes höherer Viskosität ist gesteigert (Abb. 4.6.) (es kommt die Thrombose der Pfortader (Vena portae) und der mesenterialen Venen vor, es sind akuter Myokardinfarkt (AMI) und Schlaganfall häufig, aber in dieser Ausnahmesituation können auch im arteriellen System Thromben entstehen). Der erhöhte Kreislaufwiderstand und die Hypervolämie führen zum hohen Blutdruck. Es kann auch pulmonale Hypertonie entstehen. Die wegen der gesteigerten Viskosität verlangsamte Gewebepfusion und der hohe Hämoglobingehalt ziehen die Zunahme der Menge des reduzierten Hämoglobins nach sich, daher ist oft die Zyanose der akralen Bereiche (z.B. Finger) zu beobachten. In der späten Phase können wegen des relativen Eisenmangels Mikrozyten erscheinen. Neben der Knochenmarkhyperplasie ist eine massive Splenomegalie charakteristisch, aber bereits unter den ersten Symptomen kann Hyperurikämie, d.h. Gicht auftauchen.

Ein sehr spezielles Symptom ist das bei Duschen/Baden auftretende Jucken (aquagener Pruritus), das mit der Freisetzung des aus vielen basophilen Granulozyten und Mastzellen stammenden lokalen Histamins zu erklären ist. Es ist bei etwa 40% der Patienten zu beobachten.

Bei der Behandlung sind neben häufigem Blutlassen (vgl. Aderlass, blutige Schröpfung oder Benutzung des Blutegels in traditioneller historischer Medizin) einige zytostatische Medikamente, wie z.B. Hydroxyharnstoff anzuwenden.

Die sekundär entstehende *Polyglobulie* oder *Polycythaemia spuria* wird durch die Erhöhung des Erythropoetinspiegels verursacht. Im Hintergrund können die folgenden sein: *chronische hypoxämische Hypoxie* (z.B. chronische Lungenkrankheiten, übertriebenes Rauchen, angeborene zyanotische Entwicklungsstörungen des Herzens, langfristige Anpassung an große Höhen), *Methämoglobinämie*, *CO-Hämoglobinämie*, *krankhafte Fettsucht (morbid Adipositas)*, Vorhandensein von Hämoglobinformen großer Affinität, die den Sauerstoff krankhaft stark binden. In anderen Fällen führen *renale Ursachen* (Hypernephrom, polyzystische Nephropathie, fokale Glomerulonephritis, Nierentransplantation), oder *endokrine Erkrankungen* (Cushing-Krankheit und -Syndrom, Androgen-Überschuss, Phäochromozytom) zur Überproduktion von Erythropoetin. Die Anzahl der Erythrozyten ist den bei primärer Polyzythämie vorkommenden extremen Werten unterlegen, und beträgt 6-8 T/L. Die pulmonale Hypertonie ist ausgeprägter, aber auch die anderen Zeichen der Polyzythämie, wie die Thromboseneigung, die Zyanoseneigung, die

verminderte Gewebepfusion, die systemische Hypertonie sind nachzuweisen. Im Laufe der Behandlung ist die im Hindergrund verborgene primäre Ursache zu beheben.

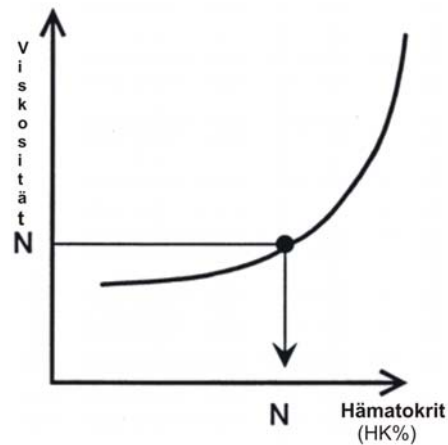


Abbildung 4.6.: Zusammenhänge der Blutviskosität und des Hämatokrits. Die Verminderung des Hämatokrits moderiert die Viskosität kaum, aber die Erhöhung von ihm hat schnelle Viskositätserhöhung zur Folge.

4.3. PATHOPHYSIOLOGIE DER LEUKOZYTEN

4.3.1. GRANULOZYTEN

Die Granulozyten und die Monozyten bilden sich ung. in 10 Tagen im Knochenmark. Ein durchschnittlicher, 70 kg schwerer Mensch stellt täglich 10^{11} neutrophile Granulozyten her. Bei der Bildung von ihnen wird dem in den Endothel-, Fibroblastzellen und Makrophagen des Knochenmarkes lokal hergestellten IL-3 und anderen (glykoproteinartigen) koloniestimulierenden Faktoren (colony stimulating factor, CSF) eine bedeutende Rolle zuteil. Die meisten CSF-Gene sind in Ruhe, bis durch Antigene oder Toxine, Entzündungsproteine stimulierte T-Zellen (im allgemeinen anhand der Wirkung von TNF und IL-1) die größere Herstellung von Granulozyten- und Monozyten-CSF nicht induzieren. Diese Wachstumsfaktoren steigern die Differenzierung der Präkursorzellen (Vorläuferzellen) in Richtung der Granulozyten, die Mobilisierung und Proliferation der Neutrophilen.

Die **neutrophilen Granulozyten** haben als Phagozyten eine wichtige Rolle beim Schutz vor bakteriellen Infektionen. Ihre *primären* (azurophilen) *Granula* enthalten Hydrolase, Elastase, Kollagenase (lysosomale Enzyme, denen in gewissen Fällen auch bei der Abszesshöhlenbildung eine Rolle zuteil wird), neutrophile Myeloperoxidase (NMPO), kationisches Protein, bakterizides/permeabilitätssteigerndes Protein (BPI), Defensin (cysteinreiches Polypeptid). In den *sekundären Granula* sind Laktoferrin, Vitamin-B₁₂-bindendes Protein, die Membrankomponenten des NADPH₂-Oxidasesystems, Histaminase, Rezeptoren für bestimmte Chemotaxine, Lamininrezeptor, sowie adhäsionsfördernde Faktoren zu finden.

Die Zahl der **eosinophilen Granulozyten** erhöht sich besonders bei Parasiteninfektionen (Schistosomiasis, Toxocariasis, Trichinose, Echinokokkose, Strongyloidiasis) und bei allergischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma bronchiale. Die Eosinophilen enthalten eosinophile Peroxidase, kationisches Protein, Charcot-Leyden-Kristalle (Lysophospholipase) und Neurotoxin.

Die **basophilen Granulozyten** verfügen über IgE-Bindungsstellen, und ihr Verhältnis erhöht sich im peripheren Blutausschlag bei Vorhandensein von allergischen, myeloproliferativen Krankheiten, oder bei Erscheinen von Exoparasiten (z.B. Zecke).

90% der **neutrophilen Granulozyten** befindet sich im Knochenmark, 2-3% im Blut, die übrigen in den Geweben. An der Peripherie kommen die Granulozyten in zwei Formen vor: im Kreislauf frei zirkulierende und randständige (marginierte, an der Kapillarenwand und in den Geweben) Granulozyten; – zwischen den zwei Pools wechseln sich die Zellen ununterbrochen. Im Hauptstrom des Blutes verbringen sie von der fünf-siebtägigen Lebensdauer insgesamt 6-12 Stunden, ihre Menge im Kreislauf beträgt 4-8 G/Liter. Ihre Anzahl kann sich durch Mobilisierung der Granulozyten im Marginalpool schnell erhöhen, z.B. adrenerge Stimuli oder Cortisol erschwächen die Bindung an die Kapillarwand, und verursachen schnell Granulozytose, während die Steigerung der Margination (z.B. bei Virusinfektionen) zur reaktiven Granulozytopenie führen kann. Zur dauerhaften und schweren Granulozytose ist die Steigerung der Produktion erforderlich, bei solchen Anlässen gelangen auch die jüngeren, unreiferen (weniger segmentkernigen) Zellen in den Kreislauf (= „Linksverschiebung“ im qualitativen Blutbild).

Die wichtigste Funktion der Granulozyten ist die *Phagozytose*, die vorwiegend außerhalb der Gefäßbahn stattfindet. Als Wirkung chemotaktischer Reize (Leukotrien= LTB₄, IL-8, und andere Faktoren aus Bakterien, Makrophagen, Neutrophilen, bzw. einzelne Komponenten des Komplementsystems können solchen Reiz bedeuten) entsteht zunächst Verbindung geringer Affinität zwischen den Glykoproteinen der Granulozyten (z.B. L-Selektin) und den ähnlichen Adhäsionsmolekülen des Endothels (E- und P-Selektin). Es entsteht eine sich verlangsamende, rollende Bewegung der Leukozyten, das „Rolling“ entlang des Endothels. Daraufhin folgt eine engere Bindung größerer Affinität mit Beteiligung der neutrophilen Integrine und der endothelialen interzellulären Adhäsionsmoleküle (ICAM = intercellular adhesion molecule), die „Adhäsion“. Die Granulozyten wandern via „Diapedese“ durch die zwischen den Endothelzellen eröffneten Lücken (Abb. 4.7.) (mit Hilfe von Plättchen-Endothelzell-Adhäsionsmolekül – PECAM = platelet-endothelial cell adhesion molecule) ins Gewebe, wo sie sich auf Wirkung von Chemokinen (*Chemotaktische Zytokine*), wie z.B. IL-8, weiter aktivieren. Im Laufe der Degranulation gelangen Rezeptor- und Adhäsionsmoleküle auf ihre Oberfläche, und die Granulozyten wandern mit einer Art amöboider Bewegung zum Ort der Verletzung oder der bakteriellen Infektion. Diese Bewegung setzt auch eine adäquate Struktur voraus: zur Wanderung, ferner zur Phagozytose, Exozytose sind auch Aktin- und Myosinstrukturen innerhalb der Granulozyten erforderlich.

Im Laufe der **Phagozytose** (die Rolle von Oberflächenmolekülen Fibronectin, bzw. Tuftsin [Tetrapeptid] wird vermutet) umschließen die Neutrophilen mit ihren Pseudopodien (zytoplasmatischen Fortsätzen) die fraglichen Partikel und nehmen sie in sich auf (Endozytose). In die innerhalb der Zelle entstandenen Vakuolen gelangen aus verschiedenen Granula Verdauungsenzyme, H⁺, Myeloperoxidase, antibakterielle Stoffe, wie Defensine, komplementaktivierende Faktoren usw., die auf enzymatischem Wege (*lysosomale Enzyme*) bzw. durch Mechanismen mittels *freier Radikale* die phagozytierten Zellen und Bakterienfragmente zerstören, vernichten. (Im Laufe der raschen Steigerung des oxidativen Stoffwechsels, was „*respiratory burst*“ genannt wird, bilden die NADH₂-abhängigen Oxidase freie Radikale und Wasserstoffperoxid, welche die Zellen bereits an sich schädigen können, aber auf die Wirkung von NMPO, in der Anwesenheit von Cl⁻-Ionen die Bildung der sehr aggressiven Hypochlorsäure, Cl₂ zur Folge haben.) Die aktivierten Granulozyten produzieren **inflammatorische Zytokine** (TNF-α, IL-1, 6, 8), wodurch sie eine Entzündungsreaktion in Gang setzen.

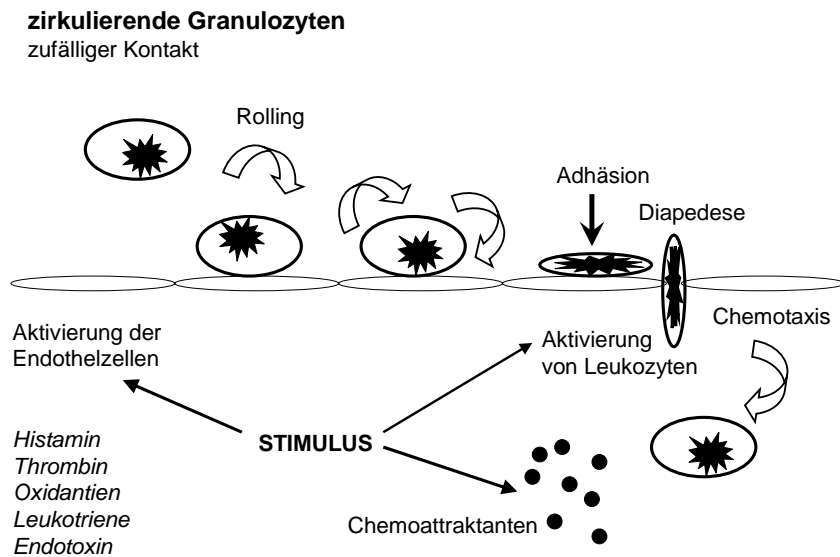


Abbildung 4.7.: Diapedese der Granulozyten aus der Gefäßbahn in Richtung der Chemoattraktanten.

4.3.1.1. VERÄNDERUNGEN DER GRANULOZYTEN

GRANULOZYTOPENIE

Granulozytopenie werden die Zustände genannt, wo die Zahl der Neutrophilen weniger als 3G/L ist. Die wirklich schweren Symptome erscheinen bei Werten unter 1G/L.

Ursachen der Granulozytopenien

Verminderte Bildung (gehemmte Knochenmarkfunktion)

Medikamenteninduzierte Formen:

Zytotoxische Mittel (Cyclophosphamid, Methotrexate), Antibiotika (Chloramphenicol, Sulfonamide, Penicillin), nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID)

Ionisierende Bestrahlung

Urämie (urämische Toxine hemmen die Knochenmarkfunktion)

Mangel an Vitamin B₁₂ und Folsäure

Infektionen (Virusinfektionen, Hepatitis, HIV)

Genetische Krankheiten

Kostmann-Syndrom (erbliche Granulozytopenie im allgemeinen mit tödlichem Ausgang, mit Neutrophilenzahl unter 100/ μ l), Mutation des G-CSF-Rezeptorgens (die Reaktionsfähigkeit auf den kolonie-stimulierenden Faktor ist ungenügend).

Hereditäre zyklische Agranulozytose (eine autosomal dominante Krankheit, es sind Dreiwochenzyklen für die Granulozyten- und Erythrozytenbildung charakteristisch).

Erhöhter Zelltod

Splenomegalie

Autoimmune Krankheiten (Felty-Syndrom /= rheumatoide Arthritis + Splenomegalie + Neutropenie/, reumatoide Arthritis, SLE)

Als Immunhaptene wirkende Medikamente (Methyldopa, Phenylbutazon, Penicillin, Cephalosporine)

Wegener-Granulomatose (Die Pathogenese ist unklar, angeblich ist es ein autoimmunes Krankheitsbild, das durch disseminierte Vaskulitis und Granulombildung gekennzeichnet ist. Oft betrifft es die Nebenhöhlen, die oberen und unteren Luftwege, folglich treten unheilbare Rhinorrhö, nicht heilende Sinusitis auf. In der Niere bildet sich Glomerulonephritis, in den Gelenken Arthritis, in den Augen Konjunktivitis.)

Periphere Anhäufung (peripheres Pooling, transiente Neutropenie)

Extrem schwere bakterielle Infektion, Hämodialyse, kardiopulmonaler Bypass

Die Folgen der Granulozytopenien

Unter den Folgen der Granulozytopenien, wenn die Zahl der Leukozyten unter 3 G/L fällt, kommen wiederkehrende, schwere bakterielle Infektionen von Haut, Mittelohr, oberen und unteren Luftwegen, ferner häufige Osteomyelitis vor. Oft treten aphthöse Schleimhautulzera (sich wiederholende, graue, nicht eitrig, schmerzhaft Geschwüre auf den Schleimhäuten, mit viraler Genese), Gingivitiden und Parodontopathien auf. Unterhalb von 1 G/L erhöhen sich die Zahl und der Schweregrad der bakteriellen und mykotischen Infektionen dramatisch. Bei 500/ μ l kann nicht einmal die körpereigene mikrobielle Flora (Mundhöhle, Darm) kontrolliert werden, unterhalb von 200/ μ l werden keine Entzündungsreaktionen mehr beobachtet.

FUNKTIONSSTÖRUNGEN DER GRANULOZYTEN („lazy leukocyte“)

Ursachen und Folgen der gestörten Granulozytenfunktion

Steroidbehandlung

Zahl der Neutrophilen \uparrow (erhöhte Mobilisation, Verminderung des marginalen Pools), die Neutrophilenfunktionen sind geschädigt.

Bei ***chronischer Granulomatose***

Die Bildung der freien Radikale und der oxidative Stoffwechsel ist gestört, der Schutz vor katalasepositiven Bakterien (welche ihr eigenes Wasserstoffperoxid zerstören) wird geschwächt, infolge dessen wiederholende purulente Infektionen auftreten, die ggf. lebensgefährlich werden können.

Bei ***Urämie***

Die Phagozytenfunktion vermindert sich.

Myeloperoxidasemangel – ist eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit, ihre Inzidenz liegt bei 1/2000.

Die antibakterielle Aktivität der Neutrophilen ist zwar abgeschwächt, aber nicht aufgehoben. Es gibt keine spontane Symptombildung. Bei anderer Krankheit, die das Immunsystem schwächt, wie z.B. bei Diabetes mellitus, zeigen sich schon gewisse Symptome.

Adhäsionsstörungen der Granulozyten

Die Zahl der Neutrophilen ist sehr hoch (15-20 G/L – es gibt keine Margination), es liegen verminderte Immunreaktionen vor. Oft kommen Infektionen mit Staphylococcus aureus, bzw. gramnegativen Enterobakterien in der Haut vor, progressive Nekrose, verzögerte Wundheilung, krankhafte Narbenbildung sind für dieses Krankheitsbild charakteristisch.

Verminderte Chemotaxis – „Job-Syndrom“ oder „Hiob-Syndrom“ oder Hyper-IgE-Syndrom

Grobe Gesichtszüge (Hyperostosis frontalis externa), vergrößerter Abstand zwischen den Augenhöhlen – Hypertelorismus, Kyphoskoliose, Osteoporose, Ekzem sind für das Krankheitsbild charakteristisch. Rezidivierende sinopulmonale und Hautinfektionen treten mit verminderten Entzündungsreaktionen, kalten Abszessen auf. Das Allgemeinbefinden des Patienten ist im Verhältnis zur Schwere der Infektionen „zu gut“, das typische „Krankheitsverhalten“ (= sickness behaviour: Fieber, Apathie, Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit, erhöhtes Schmerzgefühl usw.) entwickelt sich nicht.

GRANULOZYTOSE

Bei Granulozytose liegt die Zahl der neutrophilen Granulozyten zwischen 10-25 G/L. Die anhaltende Granulozytose mit einem Wert von 30-50 G/L wird leukämoide Reaktion genannt.

Ursachen der Granulozytose

Akute Infektionen, Endotoxinwirkung: sowohl die Bildung der Granulozyten als auch ihre Freisetzung aus dem Knochenmark und die Mobilisierung der marginierten Neutrophilen sind erhöht. Das Blutbild hat eine „Linksverschiebung“ (bei einer akuten Infektion sieht man viele junge Neutrophilen im peripheren Blutausschlag), Eosinopenie, bzw. relative Lymphozytopenie sind wahrzunehmen. Ferner sind Fieber, Entzündung, Gewebeschädigungen, langfristig Fibrose zu beobachten.

Stress, Trauma, intensives Sporttreiben: als Wirkung von Katecholaminen gelangt ein Teil der marginierten Neutrophilen in den Hauptstrom des Blutes (es gibt keine Linksverschiebung).

Kortikosteroide (die Mobilisierung aus dem marginalen Pool ist erhöht, aber es sind verminderte Granulozytenfunktionen wahrzunehmen).

Autoimmune Entzündungen

SIRS – systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, Sepsis (mit ARDS, Nierengewebeschädigung, Fieber)

Azidose

Hypovolämie

Diabetisches Koma

Myeloide Leukämien (*ihre ausführliche Erörterung erfolgt im Rahmen der Pathologie*)

Es können unreife Zellen in riesiger Anzahl im Kreislauf vorkommen, während die Menge der reifen Zellen ungenügend ist. Meistens sind auch die anderen Linien der Blutbildung (Megakaryozyten, Erythrozyten) betroffen. Die Leukämien werden danach klassifiziert, welche Zelltypen am pathologischen Vorgang beteiligt sind, und wie schnell der Krankheitsablauf ist. Bei den chronischen myeloproliferativen Krankheiten sind vorwiegend die Zelltypen „-zyten“, bei den akuten die unreiferen „-blasten“ vertreten.

EOSINOPHILE GRANULOZYTEN

Einigermaßen haben sie ähnliche Morphologie und Funktionen, wie die Neutrophilen. Zahlreiche Eigenschaften unterscheiden sie dennoch von den Neutrophilen:

- Auf die Produktion und Funktionen der eosinophilen Granulozyten wirkt vor allem IL-5.
- Ihr Chemoattraktant ist das Eotaxin.
- Die Lebensdauer der Eosinophilen ist in der Peripherie länger, dauert 8-10 Tage.
- Die Gewebeseosinophilen sind geeignet, in den Kreislauf zurückzugelangen.
- Sie haben eher bei Parasiteninfektionen, bzw. allergischen Erkrankungen Bedeutung.
- Ihre Granula enthalten eosinophile Peroxidase, kationisches Protein, Charcot-Leyden-Kristalle (Lysophospholipase), bzw. Neurotoxin.

Ursachen der Eosinophilie (> 500/ μ l)

Helminthiasis (Würmer)

Allergien (Asthma bronchiale, Heuschnupfen)

Löffler-Syndrom (eosinophile Endokarditis, restriktive Kardiomyopathie)

Rheumatoide Arthritis

Idiopathisches Hypereosinophilie-Syndrom (schwere Funktionsstörungen des Herzens und des zentralen Nervensystems, aber auch die Niere, die Lunge, der GI-Trakt, die Haut sind betroffen).

Eosinophilie-Myalgie-Syndrom: Eosinophilie über 1 G/L Wert, schwere, behindernde Myalgien, Pneumonitis, Myokarditis, Neuropathie, respiratorische Insuffizienz, Enzephalopathie sind für diese Krankheit charakteristisch. Möglicherweise führt die Ablagerung toxischer Proteine aus den Eosinophilen zu den ausgedehnten Gewebeschädigungen. Bei der Entstehung der Krankheit wird der erhöhten Produktion von IL-5 eine Rolle beigemessen, aber z.B. L-Trp-haltige Nahrungsstoffe erhöhen die Schwere des Krankheitsbildes durch einen unbekanntem Mechanismus.

Bei der Behandlung der Eosinophilien sind die Glukokortikoide sehr effektiv, man kann gewisse zytostatische Medikamente, z.B. Hydroxyharnstoff, ggf. Interferone anwenden.

Ursachen der Eosinopenie

Glukokortikoid-Behandlung

Akute bakterielle Infektionen (unabhängig vom endogenen Cortisol, da Eosinopenie auch bei adrenaletomisierten Tieren zu beobachten ist).

Stress

4.3.2. LYMPHOZYTEN UND IHRE ANOMALIEN

Neben den Granulozyten sind weitere sehr bedeutende Bestandteile des Leukozytensystems die **Lymphozyten**. Die Lymphozyten, die die Grundlage der spezifischen zellulären und humoralen Immunreaktion bilden, sind die vom Thymus abstammenden T-Zellen und die sich im Knochenmark und in den lymphatischen Organen bildenden B-Zellen. Ihre ausführliche Beschreibung gehört vor allem zur Immunologie und wegen der lymphoproliferativen Krankheiten zum Themenkreis der Pathologie. Lymphozyten besitzen ferner bei autoimmunen Vorgängen und Hypersensitivitätsreaktionen bedeutende Rolle, ihre Insuffizienz kann bei verschiedenen Immundefizienzen nachgewiesen werden.

Die in den allgemeinen pathophysiologischen Vorgängen merkbare absolute oder relative Lymphozytose (Virusinfektionen, chronische Entzündungen), bzw. die Lymphozytopenie (immundefiziente Zustände) werden zwar erwähnt, sind dennoch in der Pathogenese der von uns hier erörterten Krankheiten von beschränkter Bedeutung.

4.4. PATHOPHYSIOLOGIE DER HÄMOSTASE

Bei Schädigung des Gefäßsystems treten Mechanismen in Aktion, die geeignet sind, den Blutverlust lokal zu verhindern. Die sind: 1) vaskuläre Faktoren (Störungen im Bereich der Gefäßwand – Vaskulopathien), 2) thrombozytäre Mechanismen (Störungen im Bereich der Blutplättchen – Thrombozytopenie, Thrombasthenie), bzw. 3) die Gerinnungsfaktoren des Blutplasmas (Störungen im Bereich des Gerinnungssystems – Koagulopathien). Das Gerinnsel kann folglich gewisser krankhafter Wirkungen auch innerhalb der Gefäßbahn eintreten, was normalerweise durch das System der antikoagulanten, antithrombotischen Wirkungen ausgeglichen wird. Die Fibrinolyse schließt sich zum Blutgerinnungsvorgang als Mechanismus 4) an.

Reflektorische (neurale) und humoral vermittelte Vasokonstriktion kann die beschädigten Kapillaren innerhalb von einigen Sekunden vorübergehend verschließen, an Stelle der Verletzung versammeln sich Thrombozyten, und stopfen die Löcher bei der Verletzung der Gefäßwand stärker (Thrombozytenphase oder primäre zelluläre Hämostase – 5-7 Minuten). An Stelle der Verletzung werden Serotonin und Gewebethromboplastin, neben den übrigen, vasoaktiven und die Aggregation (Zusammenlagerung der Blutplättchen) fördernden humoralen Faktoren von den aggregierten Thrombozyten (Thromboxan, ADP) thrombozytäres Thromboplastin und Ca freigesetzt, diese werden dann zum Gerinnungsvorgang notwendig sein. Bei einer größeren Verletzung genügen diese beiden Mechanismen der primären Blutstillung nicht einmal gemeinsam, nur ein massiveres Gerinnsel kann den weiteren Weg der Blutung verschließen; da sind die Gerinnungsfaktoren des Blutplasmas grundlegender Bedeutung (sekundäre Blutstillung, 7-10 Minuten). Zuletzt zieht sich das Gerinnsel (Retraktion) zusammen, dann löst sich in ihm das Fibrin auf (Fibrinolyse, 48-72 Stunden), und das Gefäß wird wieder durchgängig (Rekanalisation).

Zu den Defekten des Blutgerinnungssystems gehören die wegen der Fehlfunktion der Hämostase entstehenden Blutungsabnormitäten, sowie die erhöhte Gerinnungsneigung, bzw. die aufgrund der ungenügenden Fibrinolyse erscheinenden Thrombophilien (Thromboseneigung).

4.4.1. STÖRUNGEN IM BEREICH DER GEFÄßWAND – VASKULOPATHIEN

Erbliche oder erworbene Anomalien der Bindegewebe, die bei Verminderung der Stabilität der Basalmembran der Kapillaren die Fragilität der kleinen Gefäße erhöhen, bzw. vaskuläre Malformationen (z.B. Teleangiektasie) können vaskuläre Purpura (kleine Blutungen mit einem Durchmesser von einigen Millimetern) verursachen.

Unter **Purpura** versteht man kleinfleckige Kapillarblutungen in die Haut, Unterhaut (Subkutis) oder die Schleimhäute. Die einzelnen Blutungen können punktförmig (Petechien) oder kleinflächig (Ekchymose) sein.

Vaskuläre Purpura (vaskuläre hämorrhagische Diathesen)

Erbliche Formen

Teleangiektasie (Osler-Weber-Rendu-Syndrom)

Die Teleangiektasie ist eine krankhaft erweiterte, periphere kapilläre oder postkapilläre Gefäßmalformation, die sich im Gegensatz zu den ähnlichen, punktierten Blutungen (Petechien, Purpurae) unter auf die Haut gedruckter Glasplatte verfärbt (auf Druck leeren sich die Gefäße und werden farblos). Im Hintergrund dieser autosomal-dominant vererbten Krankheit steht die genetische Schädigung des TGF- β -Rezeptors, dem eine wichtige Rolle bei der Geweberegeneration, bei der Angiogenese zuteil wird. Zu den Charakteristika der Krankheit gehören die familiäre Anhäufung, die häufigen Nasenblutungen, die Erscheinung von Teleangiektasien. Arteriovenöse Malformationen (Shunts) können sich in verschiedenen Geweben entwickeln, was zur Entstehung von Kreislaufinsuffizienz mit hohem Herzminutenvolumen beitragen kann.

Ehlers-Danlos-Syndrom

Das Ehlers-Danlos-Syndrom ist ein komplexes Krankheitsbild mit einem autosomal dominanten Erbgang, das sich auf Grund von Störungen der Kollagenbildung entwickelt. Es hat vaskuläre Purpura, erhöhte Flexibilität der Gelenke (überstreckbare Gelenke), im allgemeinen eine erhöhte Dehnbarkeit der Gewebe zur Folge. Sogar im Knie- und Ellbogenbereich können große Hautfalten gebildet werden (überdehbare Haut), die flexibel zur ursprünglichen Form zurückkehren. Auch in anderen Organen zeigt sich die enorme Flexibilität, oft entstehen Varizen, aber mit größerer Wahrscheinlichkeit entwickelt sich auch der Mitralklappenprolaps.

Erworbene Formen

Senile Purpura

Auch bei gesunden Senioren/innen ist die Schwächung der Gefäßwandstrukturen zu beobachten. Es kann in Verbindung mit anderen Störungen, die auch Gefäßwandschwäche verursachen, auftreten und deren Symptome verschärfen.

Mangel an Vitamin C

Infolge der insuffizienten Funktion der Lys- und Pro-Hydroxylase, die die posttranslationale Hydroxylierung des Kollagens durchführen (das Vitamin C hält das im aktiven Zentrum des Enzyms befindliche Eisen in der adäquaten zweiwertigen Ferro-Form), verändert sich die Tertiärstruktur des Kollagens, die Stabilität der sich aus drei Ketten bestehenden β -Helix (Tripelhelix) vermindert sich, die Fragilität der Gefäßwand erhöht sich, es entsteht ein krankhafter Zustand mit Purpura und blutendem Zahnfleisch.

Cushing-Krankheit, bzw. -Syndrom (s. Kapitel 10)

Bei hohem Cortisolspiegel sind erhöhter Proteinkatabolismus, verminderte Kollagenbildung zu beobachten, – die Basalmembran wird geschwächt.

Henoch-Schönlein-Purpura

Henoch-Schönlein-Purpura tritt als eine Poststreptokokkenerkrankung oder als Folge einer durch Virus oder Medikamente induzierten Immunreaktion auf. Im Kindesalter weisen die in der Regel nach Infektion der oberen Luftwege plötzlich entstandenen Petechien an der Streckseite der Gliedmaßen auf die Herausbildung der Krankheit hin. Auf die Betroffenheit der Niere weist Hämaturie hin (akute diffuse Glomerulonephritis), was langfristig Vorzeichen der Herausbildung chronischer Niereninsuffizienz sein kann.

Sepsis

Die Entwicklung von Meningokokkensepsis können Infektion der Luftwege und die unerwartet in der Haut merkbaren Petechien ankündigen. Im Hintergrund kann die Sepsis-induzierte Schädigung der Endothelzellen stehen.

Allergie

Allergische Vaskulitis verursacht die Verletzungen der kleinen Gefäße.

Rheumatoide Arthritis

Im Hintergrund ist Vaskulitis immunologischer Herkunft zu suchen.

In allen Fällen sind punktartige, kapilläre, petechiale Blutungen mit Purpura und verlängerte Blutungszeit* charakteristisch. Die Bestimmung der Kapillarresistenz (z.B. positiver Rumpel-Leede Test) zeigt erhöhte Kapillarfragilität (Brüchigkeit der Kapillarwand)** , aber die Gerinnungszeit*** ist normal.

* Feststellung der Blutungszeit (Ivy-Methode): Den Druck der um den Oberarm gelegten Blutdruckmanschette stellt man auf 40 mm Hg. In die Innenseite des Unterarmes macht man einen 8-10 mm langen, 1 mm tiefen Schnitt, und alle 30 Sekunden kontrolliert man mit einem zum unteren Wundenrand angelegten Filterpapier die Blutung. Normalerweise hört die Blutung in 3-7 Minuten auf, mit dem Filterpapier kann man kein Blut mehr trinken.

** Bestimmung der Kapillarresistenz, Rumpel-Leede-Test: Um den Oberarm wird eine Blutdruckmanschette gelegt, deren Druck zwischen dem Systolen- und Diastolenwert ung. auf 100 mm Hg eingestellt wird. Nach 15 Minuten wird die Zahl der Petechien auf der Innenseite des Unterarmes innerhalb eines, 4 cm weit vom Ellenbogen entfernt bestimmten Kreises mit 2,5 cm Durchmesser festgestellt. Diese Zahl gilt unter 10 als normal, zwischen 10 und 20 mäßig krankhaft, über 20 krankhaft. Mit Saugglocke kann (im allgemeinen am Hals) ähnliche Erscheinung hervorgerufen werden (Saugglockentest).

*** Die Gerinnungszeit ist die Zeitspanne, in der das erste sichtbare Zeichen der Blutgerinnung (die Bildung festen Fibrins) im frisch entnommenen Blut, das im Glasgefäß aufgefangen wurde, erscheint. Der Normalwert liegt zwischen 5-10 Minuten.

4.4.2. STÖRUNGEN IM BEREICH DER BLUTPLÄTTCHEN – THROMBOZYTOPENIE, THROMBASTHENIE

Die Blutplättchen oder Thrombozyten (Thr), deren Vorläuferzellen die Megakaryozyten sind, sind zwar keine kompletten Zellen, enthalten dennoch zu ihrem Energiebedarf Mitochondrien, Glykogen, und sie produzieren bzw. speichern biologisch aktive Stoffe (ADP, Serotonin oder 5-Hydroxytryptamin /5-HT/, Thromboxan, Thrombosthenin) in den Vakuolen ihres Zytoplasmas (Granula oder Körnchen). Die Membran der Granula enthält Phospholipid. Die Lebensdauer der Thrombozyten beträgt im Blut etwa 8-10 Tage. Sie sind normalerweise im Blut in Menge von 150-400 G/L zu finden, ihre Zahl kann sich auf Unkosten der in der Milz gespeicherten Thrombozyten sehr rasch verändern.

Die wichtigeren Funktionen der Thrombozyten: in der Anwesenheit des endothelialen ADP lagern sie sich an die Kollagenfasern der geschädigten Gefäßwand an (Adhäsion), im Laufe wessen sich das Glykoprotein der Thrombozytenmembran durch Vermittlung des von Willebrand-Faktors mit den Kollagenfasern verbindet. Die Gestalt der adhärenen Thr verändert sich, ihre Granula (Körnchen) leeren sich, es setzt sich ADP frei, worauf weitere Adhäsion folgt. Von den adhärenen Thr wird Thrombozytenfaktor 3 (partielles Thromboplastin) freigesetzt, infolge der Wirkung des sich dadurch bildenden Thrombins und der Gewebephospholipide aggregieren die Blutplättchen (Aggregation = Zusammenlagerung — sie wird von den thrombozytären Thromboxanen gefördert, von den endothelialen Prostazyklinen gehemmt). Auf Wirkung von ADP bindet sich Fibrinogen locker an die Thrombozyten, was die Bildung von „weißem“ Thrombus resultiert. Eine stabile Bindung erfolgt erst später beim Gerinnungsvorgang, wobei sich Fibrin aus Fibrinogen bildet, das Fibrinnetz schließt auch feste Blutbestandteile in sich, und es bildet sich der „rote“ Thrombus heraus. Gleichzeitig setzen sich von den aggregierenden Thrombozyten vasokonstriktorisches Serotonin und kontraktiles Thrombosthenin frei, das letztere ist für die Retraktion (Zusammenziehung) des Gerinnsels verantwortlich. Auf Wirkung der sich ebenso freisetzen lysosomalen Enzyme beginnt auch eine Entzündungsreaktion.

Insuffizienz der Funktion von Thrombozyten kann sich dann herausbilden, wenn die Thrombozytenzahl unter 50 G/L sinkt (Thrombozytopenien), oder auch im Falle der Störung gewisser Thrombozytenfunktionen bei normaler Thrombozytenzahl (Thrombasthenien). Das gemeinsame Charakteristikum ist die Verlängerung der Blutungszeit (Insuffizienz der Bildung des primären Gerinnsels), Entwicklung der *Purpura, der Petechien*, aber in schwereren Fällen kommen im Interstitium *Suffusionen* von kleinem Volumen, aber großer Fläche vor. Bei einer schweren Störung der Thrombozyten erfolgt nicht einmal die Befestigung des sich langsam bildenden Fibrinnetzes an der Gefäßwand ohne das primäre Gerinnsel normal, deshalb und mangels der aus Thrombozyten stammenden Gerinnungsfaktoren wird die Blutung stärker. Auch die Störung der Retraktion des sekundären Gerinnsels ist charakteristisch. **Als normal gilt dennoch die in vitro Gerinnungszeit**, die Kapillarresistenz ist normal.

Überfunktion (Thrombozythämie) bedeutet eine zu hohe Thrombozytenzahl, und verursacht Neigung zur Thrombose. Bei myeloproliferativen Krankheiten kann sich die Thrombozytenzahl über 400 G/L erhöhen, was die Entwicklung von intravaskulären Thromben ggf. mit paradoxen Mukosablutungen wegen Mikroinfarkte fördert. Solche Blutungen kommen auch bei Polyzythämie vor. Reaktive Thrombozythose ist bei systemischen Entzündungen als Teil der Akutphasenreaktion bekannt.

Thrombozytopenien

Verminderte Bildung der Thrombozyten

Erbliche Formen

Wiskott-Aldrich-Syndrom

Neben der Thrombozytopenie sind verminderte zelluläre und humorale Immunität (IgM-Mangel), atopische Dermatitis (Ekzem), erhöhte Neigung zu autoimmunen und hämatologischen Krankheiten charakteristisch. Der Erbgang ist an das X-Chromosom gebunden.

Fanconi-Syndrom

Autosomal-rezessiv vererbtes Krankheitsbild mit Panmyelopathie (aplastische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie), mit tubulären Funktionsstörungen (renale Aminoazidurie, Glukosurie, Phosphaturie).

Erworbene Formen

Die Ursachen der Knochenmarksschädigungen siehe bei den aplastischen Anämien.

Vermehrte Sequestration

Splenomegalie

Wenn z.B. infolge portaler Hypertension oder Rechtsherzinsuffizienz eine Milzstauung entsteht, ist der Abbau der Blutplättchen erhöht.

Idiopathische (autoimmune) thrombozytopenische Purpura (ITP)

Virus-, bakterielle Infektion oder medikamenteninduzierte Immunreaktion zerstört die Thrombozyten.

In Kindern erscheint am häufigsten die akute Form der ITP, in der Regel nach Virusinfektionen mit Ausschlag, ferner nach Infektionen der oberen Luftwege. Die Patienten genesen in 1-6 Monaten. Bei Erwachsenen ist die chronischere Form der ITP (mit mehrjährigem Verlauf) häufiger, die unter dem Einfluss der sich gegen die IIb-IIIa, bzw. Ib-IX oberflächlichen Glykoproteine bildenden Autoantikörper entsteht. Immunthrombozytopenie kann bei Hepatitis, Zytomegalovirus-Infektion vorkommen, sogar, immer häufiger ist im Hintergrund der Erkrankung eine HIV-Infektion zu suchen. Sie kann das erste Symptom von autoimmunen Krankheiten werden, wie der systemische Lupus erythematodes (SLE), der das Auftauchen von antinukleären Antikörpern nach sich zieht.

Solche Medikamente können ITP hervorrufen (wie z.B. das Penicillin), die an die Membran der Thrombozyten binden können, und dann können die gegen sie produzierten Abwehrstoffe auch die Thrombozyten zerstören. Andere Mittel, wie das Heparin, können ebenso an die Membran gebunden werden, dann rufen sie als Hapten gemeinsam mit den Oberflächenantigenen der Thrombozyten Immunreaktion hervor, was schließlich zur Vernichtung der Thrombozyten führt. Zu den Medikamenten, die Thrombozytopenie verursachen, gehören noch die Sulphonamide, Digitalis, gewisse Beruhigungsmittel und das Methylidopa.

Als Teilerscheinung der DIC

Verbrauchskoagulopathie: Die Thrombozyten werden im Laufe der ausgedehnten, systemischen Mikrothrombenbildung verwendet (s. noch unten).

Vaskulitis

Bei *hämolytisch-urämischem Syndrom* (HUS) gehen der Herausbildung des Krankheitsbildes bakterieller Durchfall (z.B. E. coli 0157:H7, Shigella, Salmonella, Yersinia-Stämme), manchmal Virusinfektion der Luftwege voran. Die Toxine der Krankheitserreger schädigen die kleinen Blutgefäße der Niere. Das Ergebnis sind einerseits Niereninsuffizienz, Urämie, andererseits die Schädigung der Erythrozyten und der Thrombozyten in den Kapillaren unebener Oberfläche, ferner Hämolyse, Thrombenbildung und Thrombozytopenie.

Thrombasthenien

Erbliche Formen

von Willebrand-Krankheit

Der in den Endothelzellen produzierte „von Willebrand“-Faktor trägt zur Adhäsion der Thrombozyten und der Endothelzellen bei. Gleichzeitig ist er zur Funktion des Gerinnungsfaktors VIII unbedingt notwendig. Bei Mangel an ihm erscheinen neben Abnormitäten der Adhäsion auch Symptome einer Koagulopathie.

Bernard-Soulier-Krankheit

Der Mangel an Oberflächenglykoproteinen GPIb-IX schädigt die Adhäsion, die Befestigung der Thrombozyten an der Gefäßwand.

Glantzman-Krankheit

Der Mangel an den Oberflächenglykoproteinen GPIIb-IIIa hemmt die Aggregation der Thrombozyten, die Haftung der Thrombozyten aneinander.

Sekretionsstörungen

Es können auch Mangel an sekretorischen Körnchen (Granula), Insuffizienz der ADP-Produktion, Enzymstörung der Thromboxanbildung, Insuffizienz der Produktion des Thrombozytenfaktors 3, Störungen der Retraktion des Gerinnsels auftreten.

Erworbene Formen

Aspirin

Das zur Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) gehörende Mittel hemmt die Funktion der bei den Entzündungsvorgängen aktivierten Enzyme Cyclooxygenase (COX). Die COX ist in den meisten Geweben, bzw. auch in den Thrombozyten zu finden. Die Bindung (von Aspirin und COX) ist irreversibel, nach einmaliger Exposition braucht man 5-6 Tage zur Regeneration des Enzyms. Mangels der durch COX produzierten Thromboxane liegt eine Störung der Aggregation der Thrombozyten vor. Regelmäßige Aspirinbehandlung in kleinen Dosen (160-320 mg/Tag) zeigte sich effektiv bei der Primär- bzw. Sekundärprävention des akuten Herzinfarkts (Verringerung der Inzidenz um 25%). Die Verminderung der Aggregation der Blutplättchen hemmt die Entwicklung der thrombotischen vaskulären Obstruktion, die auf Grund der Atherosklerose entsteht.

Toxine

Urämietoxine, bzw. wegen Leberinsuffizienz angehäufte Giftstoffe hemmen nicht nur die Thrombozytenfunktionen, sondern die Vermehrung der Zelllinie der Megakaryozyten im Knochenmark.

DIC

Bei dieser komplexen Blutgerinnungsstörung muss man nicht nur die Verbrauchsthrombozytopenie, sondern auch die Hemmwirkung der Fibrinolyseprodukte (FSP) auf die Funktionen der Thrombozyten berücksichtigen.

Antibiotika

Gewisse Antibiotika (wie z.B. Penicillin) können Thrombasthenie verursachen.

4.4.3. KOAGULOPATHIEN

Im Hintergrund **der Koagulopathien** oder der Hämophilie stehen die Störungen des Gerinnungssystems des Plasmas. Das Wesen des Gerinnungsvorgangs besteht in der Bildung des festen Fibrins aus dem löslichen Fibrinogen, aber die Realisation bedarf einer Reaktionsreihe (Gerinnungskaskade). Die Gerinnungskaskade kann *intrinsisch* oder *extrinsisch* beginnen, die letzten Schritte sind dennoch gemeinsam (s. Abb. 4.8.). Das Fibrinpolymer muss auch noch stabilisiert werden, anschließend folgt die Retraktion, mit der Zeit folgt dann die Fibrinolyse. Die Insuffizienz einzelner Faktoren verursacht verschiedene Koagulopathien, für die dennoch die *normale Blutungszeit und die verlängerte Gerinnungszeit* gleich charakteristisch sind, und bei den Koagulopathien ist zu merken, dass sie gewöhnlich unvergleichbar *größere Blutungen* verursachen, als die Störungen im Bereich der Thrombozyten oder die vaskulären Abnormitäten.

Bei der Verhinderung der unnötigen intravaskulären Blutgerinnung wird den körpereigenen gerinnungshemmenden Faktoren und der Unversehrtheit des Endothels eine wichtige Rolle zuteil. Auf der luminalen Oberfläche des intakten Endothels beginnen weder Thrombozytenadhäsion noch Gerinnungsvorgang, da haben eher die antikoagulanten (gerinnungshemmenden) Faktoren (PGI₂, Thrombomodulin, Heparan, Plasminogenaktivator) ein Übergewicht. Von Seite der äußeren Oberfläche des Endothels wirken dennoch prokoagulant Faktoren (Kollagen, Gewebethromboplastin, Fibronectin, Proteoglykane, von Willebrand-Faktor). Blutgerinnung fördernde Faktoren entspringen auch der Thrombozyten, aber nicht im Ruhezustand, sie müssen zunächst aktiviert werden.

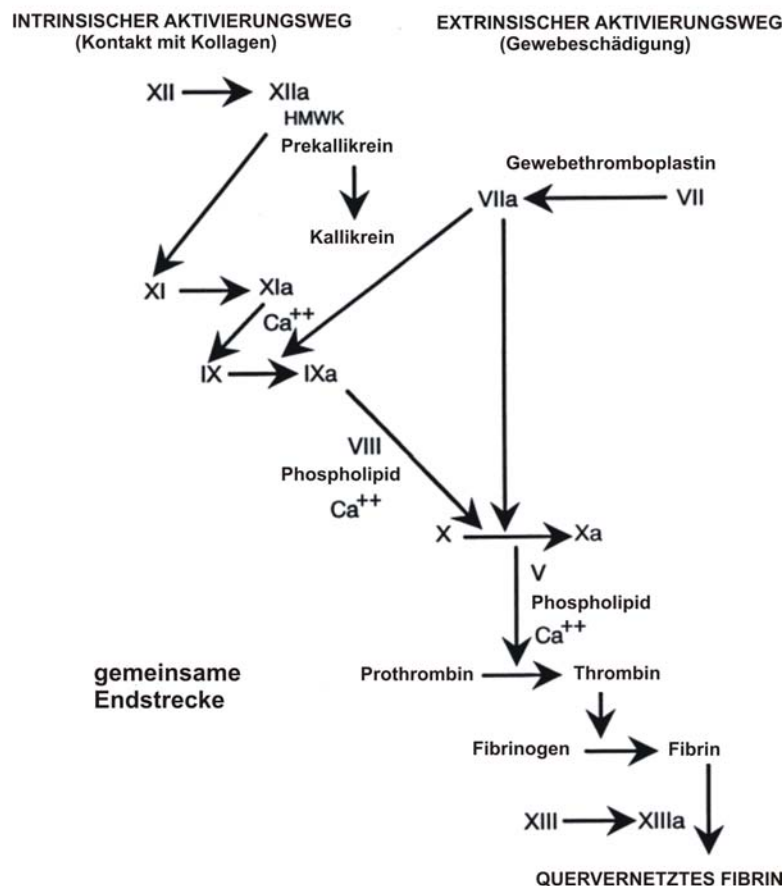


Abbildung 4.8.: Die Gerinnungskaskade.

Mangels Gerinnungsfaktoren des Plasmas ist die Blutgerinnung verlangsamt, oder sie erfolgt nicht. Von Gefäßverletzungen, die anhand Mittel der primären Blutstillung (vaskuläre Mechanismen und Thrombozyten) nicht verschlossen werden können, können riesige Blutungen sowohl nach außen, als auch in Richtung der Organe oder Gewebe resultieren, sie können sogar lebensgefährlich werden. Unter den Laborzeichen ist neben normaler Blutungszeit eine deutlich verlängerte Gerinnungszeit charakteristisch. *In vivo* kommt der Mangel nicht an jedem Faktor vor, z.B. hemmt die Verminderung des Ca^{++} -Spiegels (Faktor IV) die Blutgerinnung *in vitro*, *in vivo* geschieht dennoch kein Abfall des Ca-Spiegels in dem Maß, was die Blutgerinnung hemmen könnte. Der Mangel bzw. Insuffizienz einzelner Faktoren ist in erblicher oder erworbener Form bekannt.

4.4.3.1. ERBLICHE KOAGULOPATHIEN

Hämophilie A: Eine rezessiv erbliche, . Ihre Inzidenz ist 1/10.000 bei neugeborenen Jungen. Die derartigen Fehler des Chromosoms sind auf verhältnismäßig *oft eingetretene Mutationen* zurückzuführen, die stabile Inzidenz des Krankheitsbildes weist auf das kontinuierliche Erscheinen neuer Mutationen hin. Die Mutter ist die Trägerin der Krankheit, die Krankheit zeigt sich an ihren Söhnen, die homozygotischen Mädchen (extrem seltene Möglichkeit) sterben charakteristisch innerhalb der Gebärmutter (intrauterin). Die Krankheit tritt im Wesentlichen wegen der Funktionsunfähigkeit (anstatt einer normalen Aktivität von 50-200% ist eine Funktion von 1-5% bei den Patienten zu merken), oder des Mangels an sich in den Hepatozyten und den Endothelzellen der Lebersinusoide bildendem **Plasmafaktor VIII** auf, der auf der letzten, gemeinsamen Strecke der Blutgerinnungskaskade befindlich ist, deswegen sind die Folgen seines Mangels sehr schwer. Das Krankheitsbild ist durch große Blutungen des Bewegungsapparats (Hämatome), retroperitoneale und Iliopsoasblutungen, blutige Zysten, Gelenkblutungen (= Hämarthros, Knie!), spontane Hämaturie, intrakranielle Blutungen gekennzeichnet. Die Blutungen des Iliopsoas können Schädigung der in der Nähe befindlichen Nerven, die Gelenkblutungen können die Zerstörung des Gelenkknorpels, Arthrose hervorrufen. Da die Blutungszeit normal ist, beginnt die massive Blutung nach einem Zahnziehen nicht sofort, sondern ggf. erst nach Stunden.

Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit des Faktors VIII wird der blutende Patient mit lyophilisiertem Konzentrat des Antihämophilie-Faktors (oder mit frischem Blutprodukt) behandelt. Im Idealfall dosiert sich der Patient selbst den Faktor VIII durch eine chronische Venenkanüle zu Hause nach Bedarf. Diese moderne Behandlungsart ist in Ungarn leider noch nicht zu erreichen. Die Gefahren der Behandlung: Antikörperbildung gegen den Faktor VIII, bzw. Infektionen (Hepatitis B, C, HIV).

Hämophilie B: ist ebenso eine an das X-Chromosom gebundene Krankheit infolge des Mangels oder oft der abnormalen Struktur des Faktors IX (Christmas-Faktor). Aufgrund der Gerinnungskaskade ist begreiflich, dass ihre Folgen größtenteils mit denen der Hämophilie A identisch sind. Bei der Behandlung werden andere Blutprodukte angewandt (die Lebensdauer des Faktors IX ist länger, als die des Faktors VIII), hier kann neben den Gefahren der Polytransfusion die Anwesenheit von aktivierten Gerinnungsfaktoren Gefährdung bedeuten.

Hämophilie C: Mangel an Faktor XI, seltenes und mildes Krankheitsbild (Teil des intrinsischen Gerinnungsweges, die Blutgerinnung kann bei Bedarf extrinsisch aktiviert werden).

von Willebrand-Krankheit ist eine autosomal-(ko)dominant erbliche Krankheit, betrifft Frauen ebenso wie Männer, bedeutet Mangel oder Abnormität des von den Endothelzellen

produzierten von-Willebrand-Faktors (vWF). Der vW-Faktor wird als Monomer in den Endothelzellen produziert, aber die Multimere großen Molekulargewichts (Disulfidbrücken verbinden die Einheiten) sind viel mehr effektiver. Das gemeinsame Vorkommen von Formen verschiedener Schweregrade beträgt in der Bevölkerung ung. 1%. Es treten Adhäsionsstörungen der Thrombozyten auf, aber es ist noch wichtiger, dass nicht genügend Faktoren VIII an den vWF gebunden und transportiert werden können, daher ist der Plasmaspiegel des Faktors VIII niedrig. Dies ist grundlegend die Erklärung für die Koagulopathie. Unter ihren Folgen sind neben den koagulopathischen Symptomen (verlängerte Gerinnungszeit) auch thrombasthenische Purpura und längere Blutungszeit zu beobachten. Bei den mildereren Varianten des Krankheitsbildes ist die erhöhte Blutungsneigung nur in speziellen Situationen, wie z.B. nach Traumata, Operationen zu merken, bei den schwereren Varianten sind auch spontan, ohne Trauma die Nasenblutungen, die regelmäßig starke Regelblutung (Menorrhagie) häufig.

Seltene erbliche Koagulopathien: Afibrinogenämie, Dysfibrinogenämie, erbliche Defizienz des Faktors XII oder VII.

4.4.3.2. ERWORBENE KOAGULOPATHIEN

Sie sind entweder auf Störung der Synthese der Gerinnungsfaktoren zurückzuführen, oder auf die Erscheinung von Antikörpern gegen einzelne Gerinnungsfaktoren, ggf. auf Medikamentenwirkung.

Beim Mangel an Vitamin K ist die Leber nicht imstande, zur Ca-Bindung geeignete, die posttranslationale γ -Carboxylierung überstandene Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X mit γ -carboxy-Glu (Gla)-Gehalt zu produzieren. Die die Wirkung des Vitamins K antagonisierenden **Antikoagulantien**, wie die Cumarin-Derivate (Warfarin, Acenocumarol), z.B. Syncumar®, hemmen die Regeneration des bei γ -Carboxylierung in Epoxiform geratenen Vitamins K. Diese Medikamente werden bei Vorhofflimmern oder bei Akinese nach akutem Herzinfarkt zur Vorbeugung der intrakardialen Thrombenbildung, bzw. bei alten bettlägerigen Patienten zur Prophylaxe der Thrombose der tiefen Venen angewandt.

Die **hepatozellulären Schädigungen** erzeugen vielfältige Gerinnungsstörungen. Neben der Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Faktoren II, VII, IX, X, Protein C und S) kann auch die des Faktors V gestört sein, außerdem können auf eine Leberschädigung die folgenden hinweisen: Dysfibrinogenämie, Minderung des Spiegels des Antithrombins III, Thrombozytopenie (verminderte Bildung und durch die Splenomegalie induzierte vermehrte Sequestration), erhöhte Fibrinolyse und verminderte Elimination der aktivierten Gerinnungsfaktoren.

Heparinbehandlung vermindert durch Hemmung der Thrombinwirkung die Blutgerinnung, eine *fibrinolytische* Therapie (**Streptokinase**), oder primär erhöhte Fibrinolyse ruft durch Erhöhung der Fibrinspaltung Koagulationsstörungen hervor.

Die Erscheinung von **Autoantikörpern gegen den Faktor VIII** wurde bei zu autoimmunen Krankheiten neigenden Frauen in den Monaten nach der Geburt beobachtet, kommt dennoch auch bei SLE, bei alten oder polytransfunden (Hämophilie-) Patienten vor.

Auf eine zusammengesetzte erworbene Gerinnungsstörung weist die **disseminierte intravaskuläre Koagulopathie** (DIC = disseminated intravascular coagulopathy) hin.

DISSEMINIERTE INTRAVASKULÄRE KOAGULOPATHIE (DIC)

Definition: DIC ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, bei dem eine im ganzen Körper erfolgte rasche Aktivierung des Blutgerinnungssystems und eine übermäßig stark ablaufende Gerinnung Mikrothrombenbildung und Fibrinablagerungen überall in der Mikrozirkulation, Verschluss der kleinen Gefäße, Gewebhypoxie, Blutungen, Gewebnekrose und gleichzeitige Insuffizienz mehrerer Organsysteme zur Folge haben. Wegen der vermehrten Gerinnungsbildung werden die Thrombozyten und die Gerinnungsfaktoren verbraucht, es entwickelt sich eine Verbrauchskoagulopathie, die im Anschluss an die parallele Aktivierung des fibrinolytischen Systems zur Blutungsneigung führt. In der Regel ist das ein potentiell tödliches Krankheitsbild mit raschem Ablauf. Selten kommt auch seine leichtere chronische Variante mit kontinuierlich gemäßigter Mikrothrombenbildung, Akrozyanose vor.

In der frühen *thrombotischen Phase* der DIC schädigt die massenhafte Mikrothrombenbildung die Durchblutung der Gewebe, verbraucht gleichzeitig die Thr und die Gerinnungsfaktoren. Als Folge entsteht *Verbrauchskoagulopathie* (consumption coagulopathy), d.h. eine Blutungsneigung. Parallel mit der Aktivierung der Gerinnung aktiviert sich auch das fibrinolytische System (Plasmin). Das Plasmin spaltet das Fibrin (und das Fibrinogen), und führt zum Erscheinen von Fibrinspaltprodukten (FSP) bzw. Spaltprodukten des quervernetzten (stabilen) Fibrins (D-Dimer). Diese Produkte verschlechtern die Blutgerinnung weiter – *fibrinolytische Phase*.

Die thrombotischen Gewebeschädigungen (Gehirninfarkt, Nierenrindennekrose, Lungeninfarkte, ausgedehnte oberflächliche Erosionen im gastrointestinalen (GI) System, Hautnekrosen), und die Blutungen (hämorrhagischer Schlaganfall, Hämaturie, GI-Blutungen, Hautpetechien) sind parallel charakteristisch für das klinische Bild.

In ihrer **Pathogenese** spielt die primäre Aktivierung entweder des intrinsischen oder des extrinsischen oder des fibrinolytischen Systems eine initiale Rolle (Abb. 4.9.).

Bei der Aktivierung des *intrinsischen Blutgerinnungsweges* aktiviert die Endothelschädigung oder das Endotoxin zunächst den Faktor XII (Hageman-Faktor). Der aktivierte Faktor XII hat folgende Wirkungen: 1) setzt die intrinsische Blutgerinnungskaskade in Gang; 2) aktiviert einen wichtigen Bestandteil des Kallikrein-Kininsystems, das Bradykinin, was direkt Vasodilatation, bzw. Hypotension hervorruft; 3) spaltet das Plasminogen in Plasmin, und setzt dadurch auch die Fibrinolyse in Gang. Bei der Herausbildung der intrinsischen DIC zeigen sich also die Hypotension und die Fibrinolyse verhältnismäßig früh. Die Endothelschädigung aktiviert auch das Thrombozytensystem, und vermindert die Wirkung der körpereigenen gerinnungshemmenden Faktoren.

Als erster Schritt der Aktivierung der *extrinsischen Blutgerinnung* gelangt Gewebethromboplastin in großer Menge — als Ergebnis bedeutender Gewebeschädigung — in den Kreislauf. Das aktiviert zunächst den Faktor VII. Der Faktor VII aktiviert im weiteren die Gerinnungsproteine X (Beginn der gemeinsamen, letzten Strecke der Blutgerinnung) und IX (letzter Schritt des intrinsischen Weges vor dem Anschluss). Die Hypotension und die Fibrinolyse erscheinen verhältnismäßig spät.

Die *primäre Aktivierung des fibrinolytischen Weges* verursacht ursprünglich nicht DIC, aber das endgültige Bild entspricht der DIC. Im Laufe des Vorgangs spaltet das Plasmin nicht Fibrin, sondern Fibrinogen, wodurch Fibrinspaltprodukte (FSP) gebildet werden. Die Fibrinspaltprodukte hemmen die Blutgerinnung und die Thrombozytenfunktionen, induzieren Blutungsneigung. In solchen Situationen können sogar eine Blutentnahme, Kanüleneinlage,

frische Wunden (auch chirurgische) ernsthafte Blutungen verursachen. Dieser große Blutverlust führt zum Kreislaufchock, zur Aktivierung des intrinsischen Weges.

Ursachen der DIC

Aktivierung des intrinsischen Systems der Blutgerinnung (wird durch ausgedehnte Endothelschädigung in Gang gesetzt)

Kreislaufchock

Sepsis: Proteoglykane von grampositiven Bakterien oder Endotoxin von gramnegativen Bakterien (z.B. Meningokokkensepsis mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom)

Extreme Wärme- oder Kälteeinwirkung (Hitzschlag oder schwere Hypothermie)

Schwere pH-Abweichung

Aortenaneurysma

Hämolytisch-urämisches Syndrom

Akute Glomerulonephritis

Aktivierung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung (ausgedehnte Gewebeschädigung oder massenhafte Freisetzung von Gewebethromboplastin aktiviert den Faktor VII)

Gewebeschädigung

Verbrennung, Erfrierung

Schwere Kopfverletzung (mit Multitrauma)

Polytraumatisierung (Thorax, Beckenhöhle), z.B. bei Autounfall

Geburtshilfliche Komplikationen

Fruchtwasserembolie (Das Fruchtwasser ist sehr reich an Gewebethromboplastin!)

Plazentaablösung (Placenta praevia - vorliegende Plazenta)

Intrauteriner Fruchttod

Abort im 2. Trimenon

Fettembolie (Polytrauma, z.B. Femurbruch)

Maligner Prozess

Promyelozytenleukämie

Ausgedehntes Adenokarzinom

Andere Tumoren (z.B. Lunge, Magen, Brust)

Intravaskuläre Hämolyse

Besonders die Immunhämolysen (z.B. inkompatible Transfusion!) schädigen auch das Endothel

Hitzschlag

Akute Pankreatitis

Primäre Aktivierung des fibrinolytischen Systems

Prostatatumor (Freisetzung von Urokinase)

Urogenitale Entzündungen, Operationen (Freisetzung von Urokinase, Gewebeaktivatoren)

In den Geweben des kleinen Beckens befindet sich sehr viel endogener Plasminogenaktivator Urokinase.

Das bedeutet eine erhöhte Gefahr bei Operationen, Tumoren, Entzündungen des kleinen Beckens.

Leberzirrhose

Hitzschlag

Schlangengift

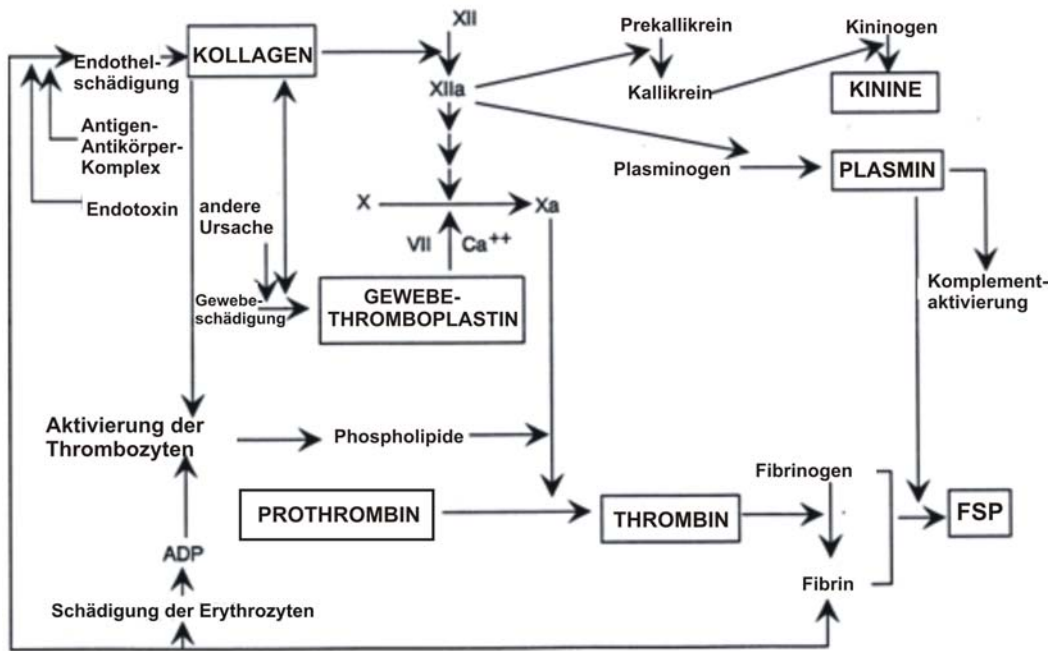


Abbildung 4.9.: Pathomechanismus der disseminierten intravaskulären Koagulopathie.

Ablauf der DIC

Beim Ablauf der **akuten** DIC führen die ziemlich ausgedehnten Gewebeerkrankungen zu Fieber, Entzündung, sogar SIRS (systemisches inflammatorisches Response-Syndrom). Die Blutung und die Endothelschädigung rufen Kreislaufschock hervor (Blutungs- bzw. Verteilungsschock), bzw. machen den bereits vorhandenen Schock schwerer. Es entstehen Gewebeerkrankungen, Laktatazidose. Als Ergebnis derer bilden sich Funktionsstörungen mehrerer Organe – Multiorgan-Dysfunktionssyndrom (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), schließlich Insuffizienz mehrerer Organe – **Multiorganversagen** (multiple organ failure, MOF) heraus. Die am stärksten betroffenen Organe sind die Lunge, die Niere, das Gehirn, der GI-Trakt. Unter schwereren Umständen stirbt der Patient.

Die seltenen, **chronischen** Formen der DIC treten am meisten in Verbindung mit Tumorerkrankungen auf, bei denen die Mikrothrombenbildung langsam und mäßig ist. In solchen Fällen fehlen die charakteristischen Fieber- und Blutungssymptome, statt dessen entwickelt sich **Akrozyanose**. An den akralen Körperteilen (Nase, Fingerspitze, Genitalien) können schwere Ischämie, sogar prägangränöse Veränderungen entstehen! Die Laborparameter der Gerinnung können nachweisbar krankhaft sein (verlängerte Prothrombinzeit, verminderter Fibrinogenspiegel, Erscheinung von FSP, D-Dimeren). Es gibt keine spontane Blutung, die Blutungsneigung manifestiert sich nur bei sehr schwerem Trauma.

Bei der Therapie der DIC versucht man in vielen Fällen durch Anwendung gefrorenen Frischplasmas die Gerinnungsfaktoren bzw. das Plasmavolumen zu ersetzen. Bei sehr niedriger Thr-Zahl (< 50 G/L) kommt der Ersatz der Blutplättchen in Frage. Heparin wird sehr selten angewandt, und zwar in den Fällen, wenn im Laufe des Vorgangs die Mikrothrombenbildung vorwiegt (vor allem in chronischen Fällen).

4.4.4. ENDOGENE ANTIKOAGULATION UND FIBRINOLYSESTÖRUNGEN

Eine mindere Gerinnungsbildung kann jederzeit auch innerhalb der Gefäßbahn vorkommen. Weder dies, noch die Koagulation darf sich über den verletzten Bereich hinaus

bedeutend ausdehnen. Die der Verhinderung von der übermäßigen Gerinnung (bzw. von der Gerinnselbildung bei Fällen ohne Verletzung) dienenden Mechanismen sind die folgenden:

1. Körpereigene Hemmfaktoren, die die bereits aktivierten Faktoren neutralisieren (endogenes Heparin, Antithrombin III, Thrombomodulin, Protein C und S, und andere Endothel-, Thrombozyten-, oder Plasmafaktoren);
2. Die Zwischenprodukte der Gerinnung (Thromboplastin, Fibrinmonomer) werden durch das RES (retikuloendotheliales System) und die Leukozyten entfernt, und im Kreislauf verdünnt;
3. Das fibrinolytische System löst das bereits gebildete und stabilisierte Fibringerinnsel auf.

Das *Protein C* ist ein Vitamin-K-abhängiges Plasmaglykoprotein (das ebenso vom Vitamin K abhängige Protein S fördert die Funktion des Proteins C), das gebunden an ung. Hälfte des zirkulierenden Thrombins geeignet ist, die Affinität des Thrombins zum Fibrinogen zu vermindern, und dadurch die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin zu hemmen. Der Thrombomodulin genannte Endothelrezeptor bindet das Thrombin und zieht es dadurch aus dem Kreislauf hinaus, erhöht gleichzeitig die Aktivität des Proteins C, das als Protease die bereits aktivierten Faktoren V und VIII neutralisiert.

Die *Entfernung der Zwischenprodukte der Gerinnung*, bzw. der aktivierten Gerinnungsfaktoren (Leber) aus dem Kreislauf zieht selbstverständlich die Verminderung der Gerinnungsfähigkeit nach sich.

Die *Fibrinolyse* obliegt dem Plasmin, das aus Plasminogen auf Wirkung von Plasminogenaktivatoren (Gewebetyp oder Urokinasetyp) oder exogenen Stoffen (z.B. Streptokinase) gebildet wird. Normalerweise beschränkt sich die Plasminwirkung auf den Bereich des Thrombus, aber ihre übermäßige Aktivierung ist auch möglich (vgl. DIC), und auch die Verminderung der normalen Hemmung des fibrinolytischen Systems (physiologisch z.B. Menstruationsblut) kann vorkommen. Die Insuffizienz der physiologischen Plasminogen-Aktivatoren, das Erscheinen krankhaften Plasminogens, ggf. die erhöhte Produktion von Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (PAI) (z.B. in Adipozyten fettleibiger Patienten) können eine Thromboseneigung hervorrufen.

4.4.5. THROMBOSEN

Im allgemeinen geht ihnen die Verschiebung des Verhältnisses der pro-koagulanten und antikoagulant Faktoren voran, und zwar so, dass eine erhöhte Gerinnbarkeit entsteht. Sehr selten können sich Thromben auf der arteriellen Seite bilden („weiße Thromben“), aber viel häufiger kommen sie auf der venösen Seite vor („rote Thromben“).

Wichtigste Ursachen der Herausbildung von Thromben (Virchow-Trias)

Verlangsamung des Blutflusses

Inaktivität

Langdauerndes Sitzen bei einer langen Autoreise oder mehrstündigen Flugreise, wenn einerseits die den venösen Rückstrom fördernde Wirkung der Muskelpumpe verbleibt, bzw. der Verlauf der Venen in den unteren Gliedmaßen einen Bruch erleidet, kann venöse Thrombose verursachen.

Chronische Immobilisation (Bettruhe z.B. wegen Schlaganfall)

Varikosität

Wenn sich die oberflächlichen, bzw. tiefen Venen des unteren Gliedes krankhaft erweitern, verlieren die Venenklappen ihre Effizienz, durch die sie normalerweise den Rückstrom des Blutes in den Venen verhindern können.

Obesität

Die viszerale Fettmasse verhindert die venöse Blutströmung in den Adern des unteren Gliedes.

Schwangerschaft

Die schwangere Gebärmutter hemmt die freie Strömung des Blutes in den Venen des kleinen Beckens.

Polyzythämie

Die hohe Zahl von Erythrozyten führt zur Hyperviskosität, und verlangsamt dadurch den Blutfluss.

Urogenitale Kompression

Irgendein Faktor, der venöse Stauung hervorruft, gleichzeitig die Thrombenbildung fördert.

Verletzung der Gefäßwand

Mechanische Verletzung

Sklerose

Ruptur der atherosklerotischen Plaque bzw. die Verletzung ihrer Oberfläche kann im arteriellen System (z.B. Koronararterien, Karotis) Thrombenbildung verursachen.

Entzündung

Die Thrombophlebitis führt in der Regel zur Thrombose, während die Thrombose zur Entzündung der betroffenen Ader.

Toxin

Mikrothromben, z.B. im Mikrozirkulation beim Schock.

Die Gefäßwandverletzungen können vor Ort Freisetzung von Thromboplastin ergeben; die Endothelschädigung kann die Insuffizienz der endogenen gerinnungshemmenden Faktoren (Thrombomodulin – Protein C – System) verursachen.

Erhöhte Gerinnungsfähigkeit, verminderte Fibrinolyse

Faktor V Leiden-Mutation

25% aller erblichen Thrombophilien. An Position 506. der Peptidkette besitzt den Platz der Aminosäure Arginin die Aminosäure Glutamin. Der aktivierte Faktor V zeigt gegen das Protein C Resistenz. Bei den Heterozygoten ist eine 7-fache, bei den Homozygoten eine 15-fache Neigung zur venösen Thrombose im Verhältnis zur gesunden Population zu merken. Die Wirkung anderer Risikofaktoren der Thrombophilie, wie Schwangerschaft oder die orale Einnahme von Antikonzeptiva, kann die bereits vorhandene Thromboseneigung weiter erhöhen.

Defizienz des Antithrombins III

Die Verminderung der Aktivität des Antithrombins III zieht eine verhältnismäßig erhöhte Thrombophilie nach sich. Die heterozygote Form kommt häufig vor, ihre Prävalenz liegt bei 1:2000.

Protein C-Defizienz

Protein S-Defizienz

Dysfibrinogenämie

Abnormales Plasminogen

Erhöhter Spiegel der Faktoren VII und IX

Polycythaemia vera

Die erhöhte Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes auf Erythropoetin, Thrombopoetin und andere Wachstumsfaktoren führt zu gesteigerter Blutviskosität und Thrombozytose mit erhöhter Gerinnbarkeit. Es kann sich sogar arterieller Thrombus entwickeln.

Östrogenherapie

Vermindert den Spiegel des Antithrombins III.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Das von der Oberfläche der Blutkörperchen und der Blutplättchen fehlende Bindungsmolekül, das Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol, bzw. die fehlenden Oberflächenproteine, sowie die deswegen erhöhte Reaktionsfähigkeit gegenüber dem aktivierten Komplement führen zur Aktivierung der Thrombozyten und zu gesteigerter Thromboseneigung.

Obesität

Die Fettzellen produzieren neben den Entzündungszytokinen, Hormonen, Insulinresistenz erzeugenden Substanzen auch PAI (Plasminogen Aktivator Inhibitor), wodurch sie die Fibrinolyse hemmen.

Diabetes mellitus

Bei Diabetes erhöht sich der Spiegel des Fibrinogens, der Faktoren VII, VIII, XI, XII, gleichzeitig vermindert sich die Menge des Proteins C. Die Thrombozyten zeigen erhöhte Aktivität. Neben erhöhter Gerinnbarkeit wird die Fibrinolyse geschwächt, worauf auch der höhere PAI-Plasmaspiegel hinweist. Die infolge der Hyperglykämie entstehenden Endothelverletzungen (Schädigung der Gefäßwand) ebenso erhöhen das Risiko der Thrombenbildung.

Homozysteinämie

Durch Schädigung der endothelialen antithrombotischen Mechanismen erhöht sie die Gerinnbarkeit.

Stress

Die Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten erhöht sich auf Wirkung von Katecholaminen.

Sowohl die Zunahme der Aktivität der Koagulationsfaktoren, als auch die Verminderung der fibrinolytischen Aktivität können zur Erhöhung der Thrombosegefahr führen.

Folgen der Thrombosen

Die Folgen **der venösen Thrombose** sind teils lokal: wegen der Obstruktion treten Durchblutungs-, ischämische Störungen des betroffenen Bereiches auf (Anschwellung, Zyanose); teils dennoch fernwirkend: die Wirkungen der von einem abgelösten Thrombus entstehenden Embolie. Die von den – vorwiegend tiefen – Venenthrombosen des unteren Gliedes stammenden Emboli bleiben in den Lungengefäßen stecken. Ein bedeutender Anteil der pulmonalen Embolien kann selbst bis heute nicht rechtzeitig diagnostiziert werden (besonders bei alten Patienten ist die Diagnose nicht einfach), ohne Behandlung liegt die Todesrate bei 30%. Die Diagnose wird dadurch erschwert, dass sogar die für charakteristisch gehaltenen Symptome, wie die Dyspnoe, der pleuritische Thoraxschmerz, der blutige Auswurf oder das Husten nur bei einem kleinen Anteil der Patienten merkbar sind. Nicht einmal die physikalischen Befunde sind spezifisch: es können Tachypnoe (> 16/min), Rasselgeräusch, Tachykardie, Fieber, Muskelschwäche, Bewusstseinsstörungen, Schwitzen, Ödem der unteren Gliedmaßen, Zyanose vorkommen, und selbst diese Befunde sind nicht bei allen Patienten zu merken.

Die totale pulmonale Embolie verursacht plötzlichen Kreislaufstillstand, Tod innerhalb einiger Minuten. Der subtotale Verschluss löst schwere pulmonale Hypertension, akute Rechtsherzinsuffizienz aus, die sich zu Beginn der endogenen fibrinolytischen Vorgänge und der Thrombusfragmentation verhältnismäßig schnell verbessern kann. Kleinere Emboli können das Absterben einzelner Lungenlappen (scharfer Thoraxschmerz, Hämoptoe), bzw. pulmonale Hypertonie, langfristig Abszessbildung im abgestorbenen Bereich verursachen. Mikroembolisation ergibt eine progressive Verminderung des Durchmessers der Lungengefäße, sich langsam erhöhende pulmonale Hypertension, chronische Rechtsherzinsuffizienz.

Thrombose kann sich auch im **arteriellen System** entwickeln. Im Hintergrund sind bei Vorhofflimmern entwickelter Kugelthrombus, nach akutem Herzinfarkt entstehender Wandthrombus, an der Oberfläche einer Karotisplaque entstehender Thrombus, ggf. Polyzythämie/Polyglobulie, bzw. chronische myeloproliferative Erkrankung zu suchen. Die vom arteriellen Thrombus abgelösten Emboli können bei Gelangen in den Gehirnkreislauf TIA (transitorische ischämische Attacke), bzw. ischämischen Schlaganfall verursachen.