

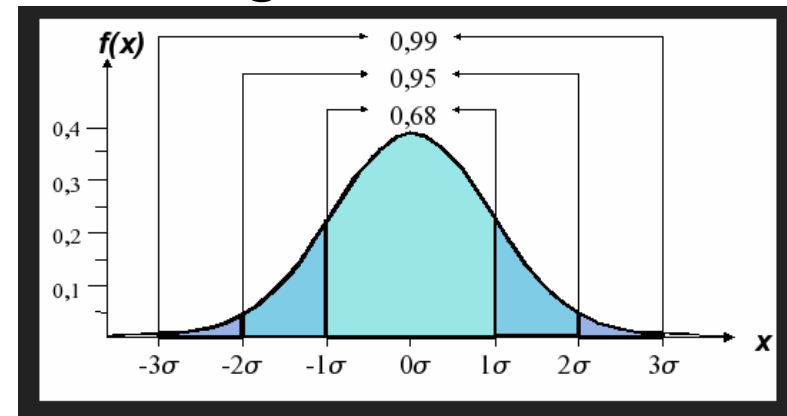
# Was ist Anämie?

- Erniedrigung von
  - Hämatokrit
  - Hämoglobin
  - Erythrozytenzahl
  - Erythrozytenmasse (schwierig zu bestimmen)
- „Normalwerte“

	Weiblich	männlich
Hämoglobin	<12g/dl (<8,06mmol/l)	<13g/dl <7,44mmol/l
Hämatokrit	<38%	<42%

# Was ist normal?

- Gaus'sche Normalverteilung
- Was ist normal
  - Mittelmeer
  - Bolivien
  - Hungergebiete
  - Raucher
  - Leistungssportler



# Unnormale Situationen

---

Bei Blutung

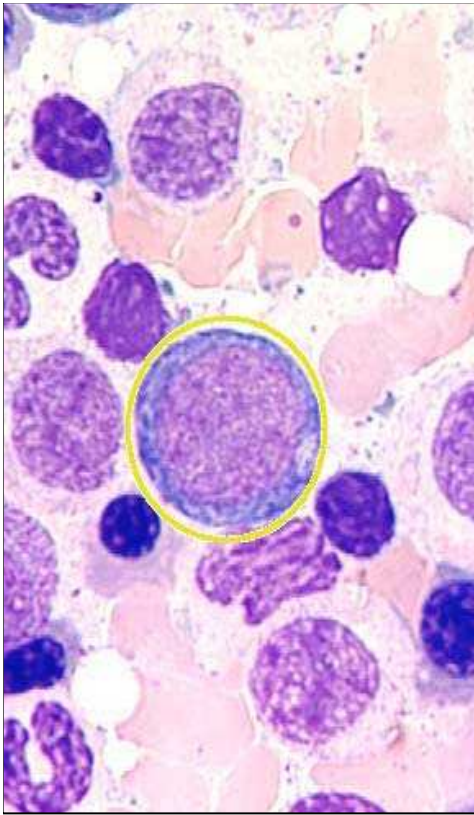
Hkt und Hgb normal Erythrozytenmasse erniedrigt

Bei Schwangerschaft

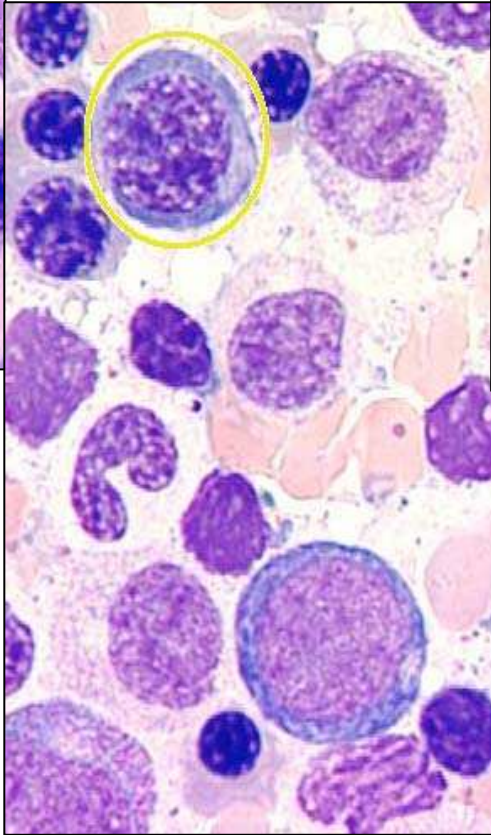
Hkt und Hgb erniedrigt, Erythrozytenmasse erhöht

Bei Exsikkose Hkt und Hgb erhöht,  
Erythrozytenmasse normal

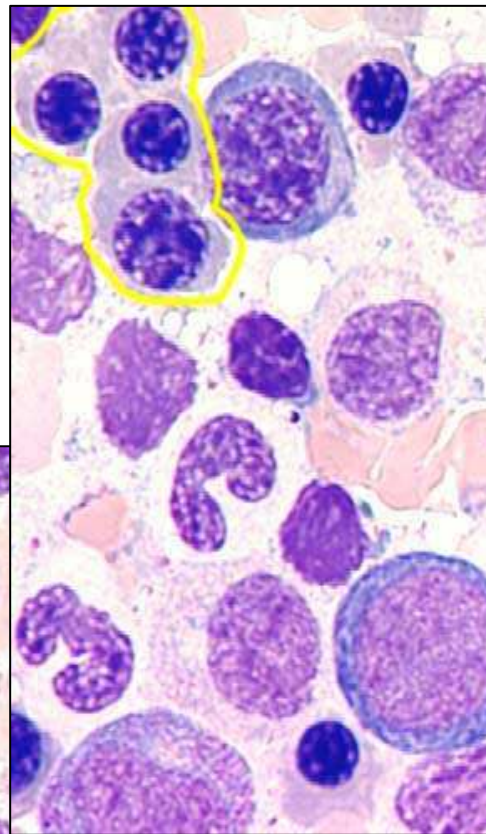
- Hgb, Hkt und Eryzahl sind Konzentrationsangaben  
**Volumenabhängig**



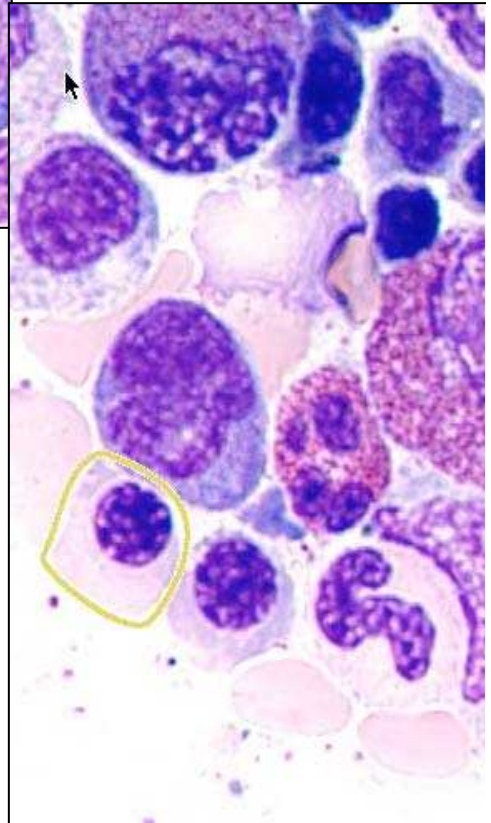
Proerythroblast



Basophiler  
Normoblast



Polychromatischer  
Normoblast



Oxyphiler  
Erythroblast

# Facts Erythropoese



- Normoblast stösst Kern aus und wird Reti
- Normales Verhältnis  
Erythropoese:Granulopoese im KM 3:1
- 1 Proerythroblast >16 Erythrozyten
- Normal Proerythroblast bis Reti 5 Tage, unter  
EPO 2 Tage
- EPO Produktion Nieren
- Lebensdauer Erythrozyt 120 Tage

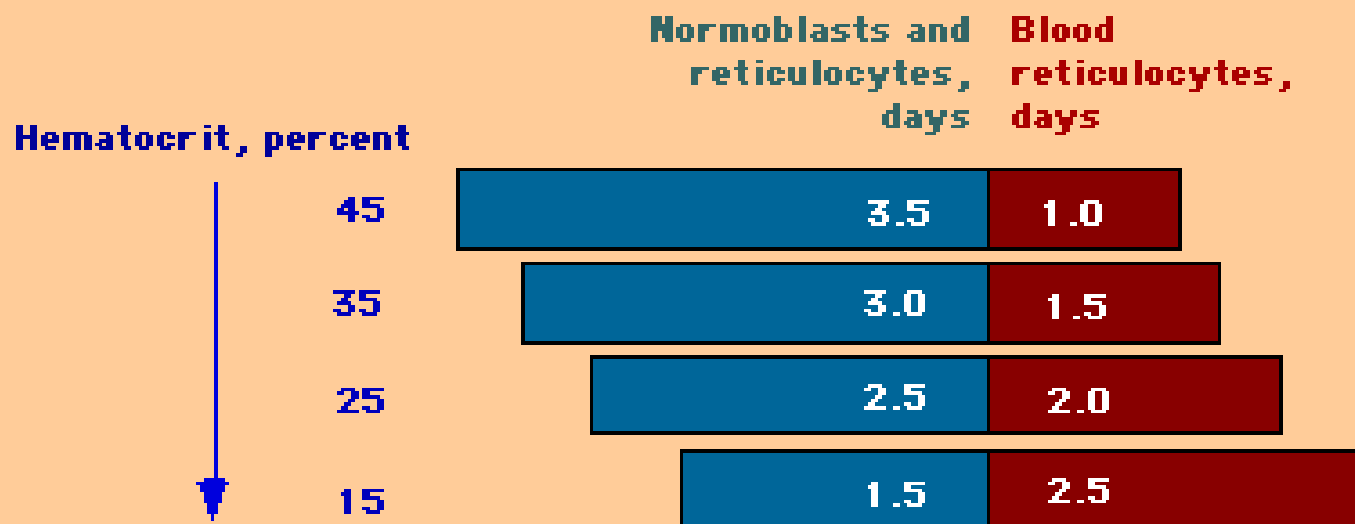
# Facts Erythropoese



- Retis enthalten noch RNA darstellbar in Supravitalfärbung
- Anteil Retis normal 0,5-2,5% (50.000-100.000/ $\mu$ l)

# RPI Retikulozytenproduktionsindex

- Berücksichtigt außer Retis zwei Umstände:
  - Bei hohen Retis oder niedrigen Erys Korrektur der Retizahl auf normalen HKT (45%)
  - Reifungszeit und Aufenthaltsdauer Retis abhängig von HKT, bei niedrigem HKT erfolgt Auswurf der Retis aus KM früher, sind länger im Blut
- Reifungszeit
- 1 Tag bei HKT 45%-1,5 Tage bei HKT 35%-2 Tage bei HKT 25%
- $RPI = \text{Retis}(\%) / \text{Shift (Tage)} \text{ mal } \text{HKT}(\%) / 45$
- $RPI > 3$  Erypoese intakt
- $RPI < 1$  relative Erypoeseinsuff.

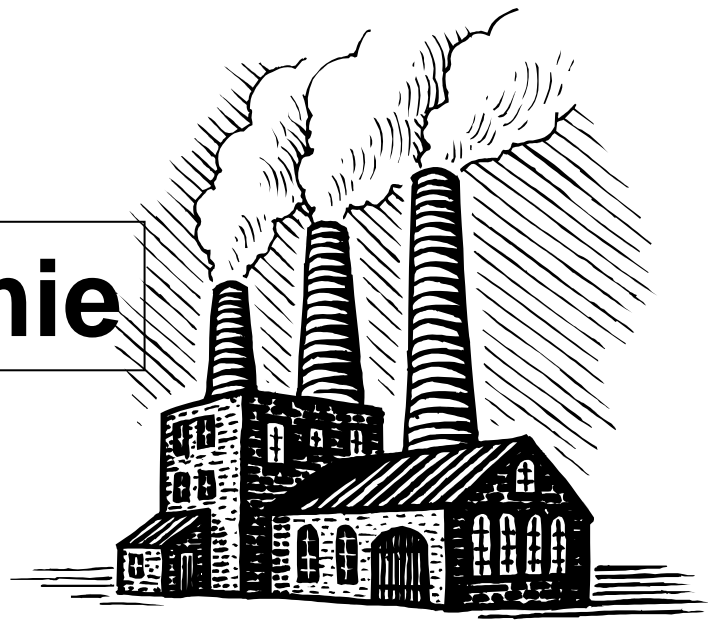


**Reticulocyte shift with anemia** With worsening anemia and increasing erythropoietin stimulation, bone marrow reticulocytes (left) leave the marrow at an earlier stage in their maturation. This prolongs the maturation time in the circulation from one day to as long as 2.5 days (right). (Adapted from Hillman, RS, Ault, KA (Eds). Normal erythropoiesis, in: Hematology in Clinical Practice, McGraw-Hill, New York, p. 29.)



# Einschlüsse Erythrozyten

- Howell Jolly Körperchen Kernreste bei fehlender Milz Pappenheim Färbung
- Heinz Innenkörper denaturiertes präzipitiertes Hämoglobin (Methämoglobin G6PDHG Mangel) Spezialfärbung Nilblausulfat Kristallviolett Supravitalfärbung
- Basophile Punktierung Vorkommen gesteigerte und gestörte Erypoese (Bleiintox./Thalassämie) Pappenheim Färbung



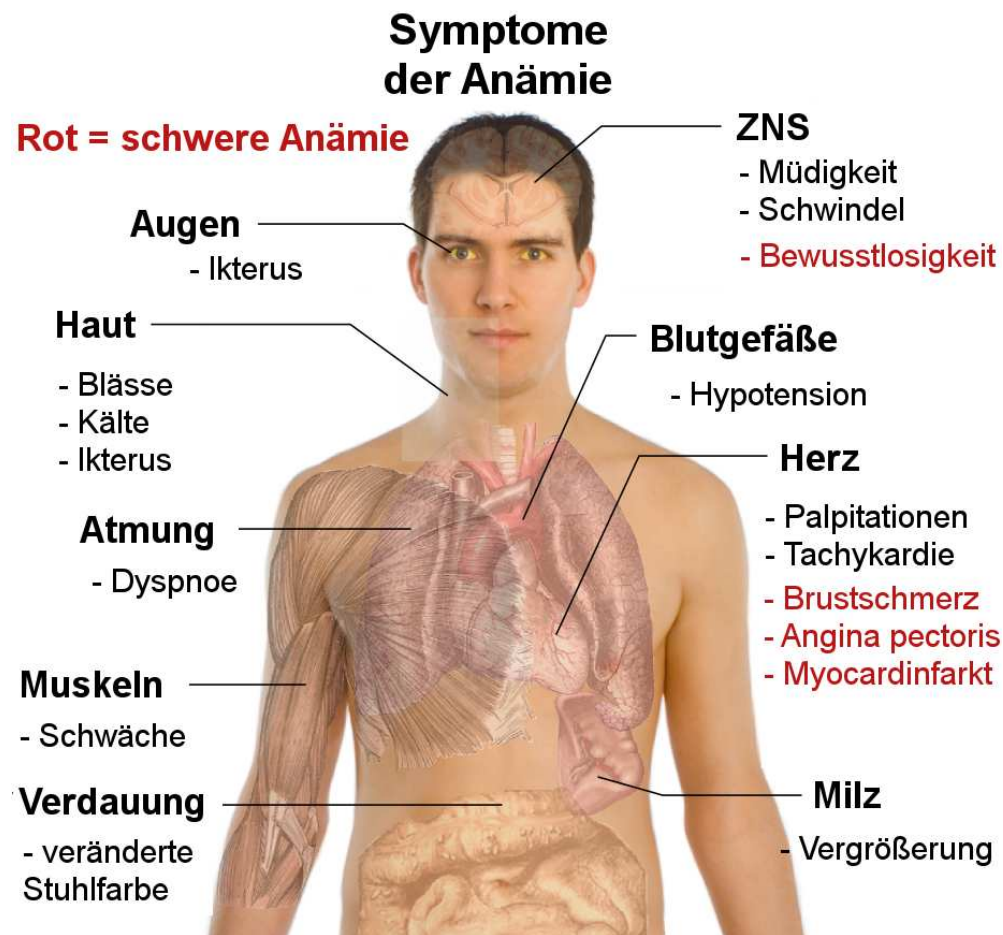
**Erhöhter Verbrauch**

- Blutung
- Hämolyse

**Vit B12  
Eisen**

**intakte Nieren**

# Symptome der Anämie



# Anamnese bei Anämie

- Essgewohnheiten (Vegetarier?)
- Blutverlust, Teerstuhl, Husten (BC, TBC, Pneumonie), andere Blutverluste?
- Blutspenden, Operationen, iatrogene Blutverluste ?
- Menstruationsverhalten, Geburten ?
- Chronisch entzündliche Erkrankungen in der Vorgeschichte (z.B. rheumatoide Arthritis), Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, (z.B. Polymyalgia rheumatica) ?
- Familienanamnese (Thalassämie), Reiseanamnese ?

# Modelle zur Einteilung der Anämien

- Kinetisches Modell
- Produktion
- Verminderte Produktion
  - Fehlende Substrate (Ausgangsstoffe)
  - Aplastische Krise
  - Störung der Bildung MDS
  - Verdrängung des KM durch Tumor
  - Fehlende Stimulation durch fehlendes EPO

zirkulierender Pool, Blut

Beschleunigter Abbau Verlust

Abbau

# Modelle zur Einteilung der Anämien

- Kinetisches Modell

- Produktion

Verminderte Produktion

zirkulierender Pool, Blut

## Beschleunigter Abbau Verlust

- Verkürzte Überlebenszeit der Erys

- Blutung

- Hämolyse      erworben und angeboren

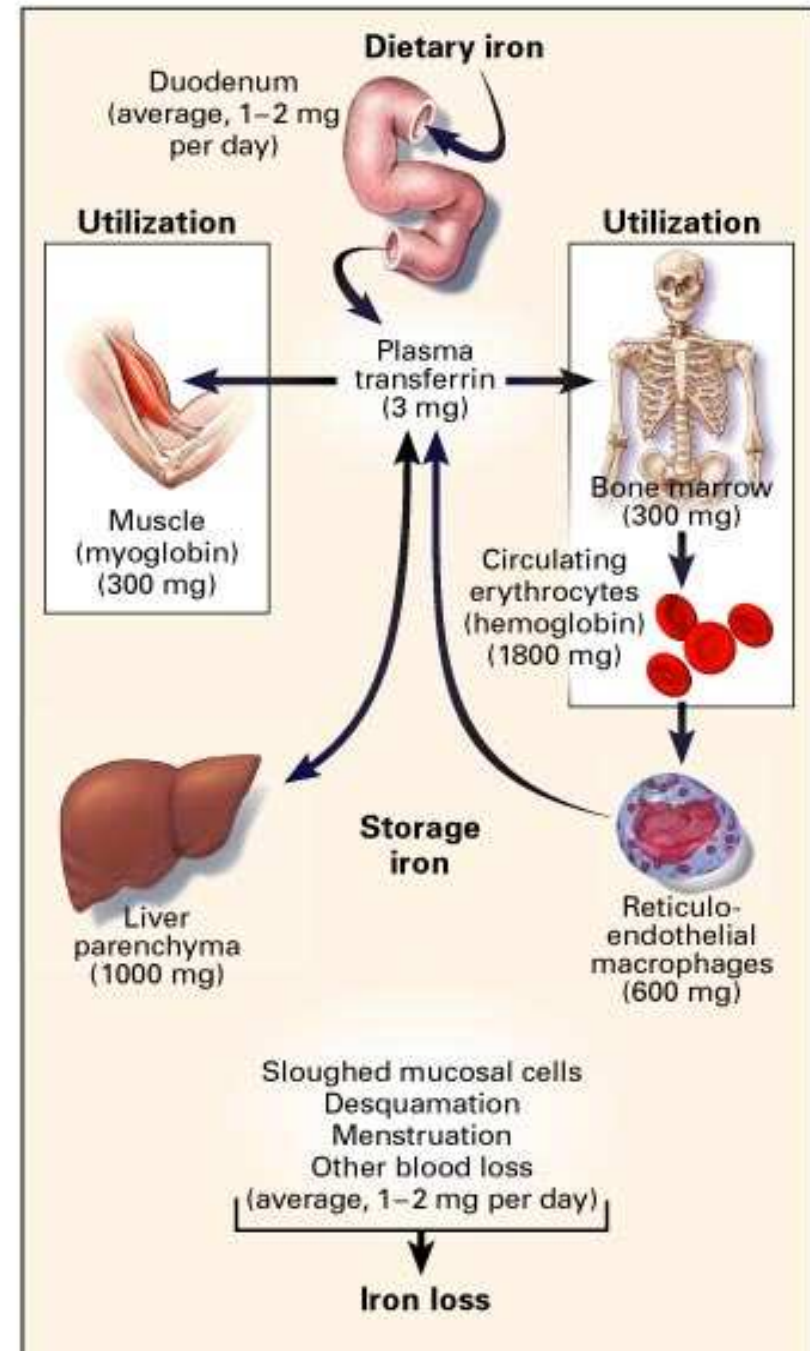
Abbau

# Modelle zur Einteilung der Anämien

- Kinetisches Modell
- **Morphologisches Modell**
- Erythrozytenindices
  - ▣ MCV makrozytär-normozytär-mikrozytär
  - ▣ MCH hyperchrom- normochrom- hypochrom
  
- Zusätzlich
- Angeboren erworben
- Hyperregenerativ hyporegenerativ (Retikulozytenzahl)

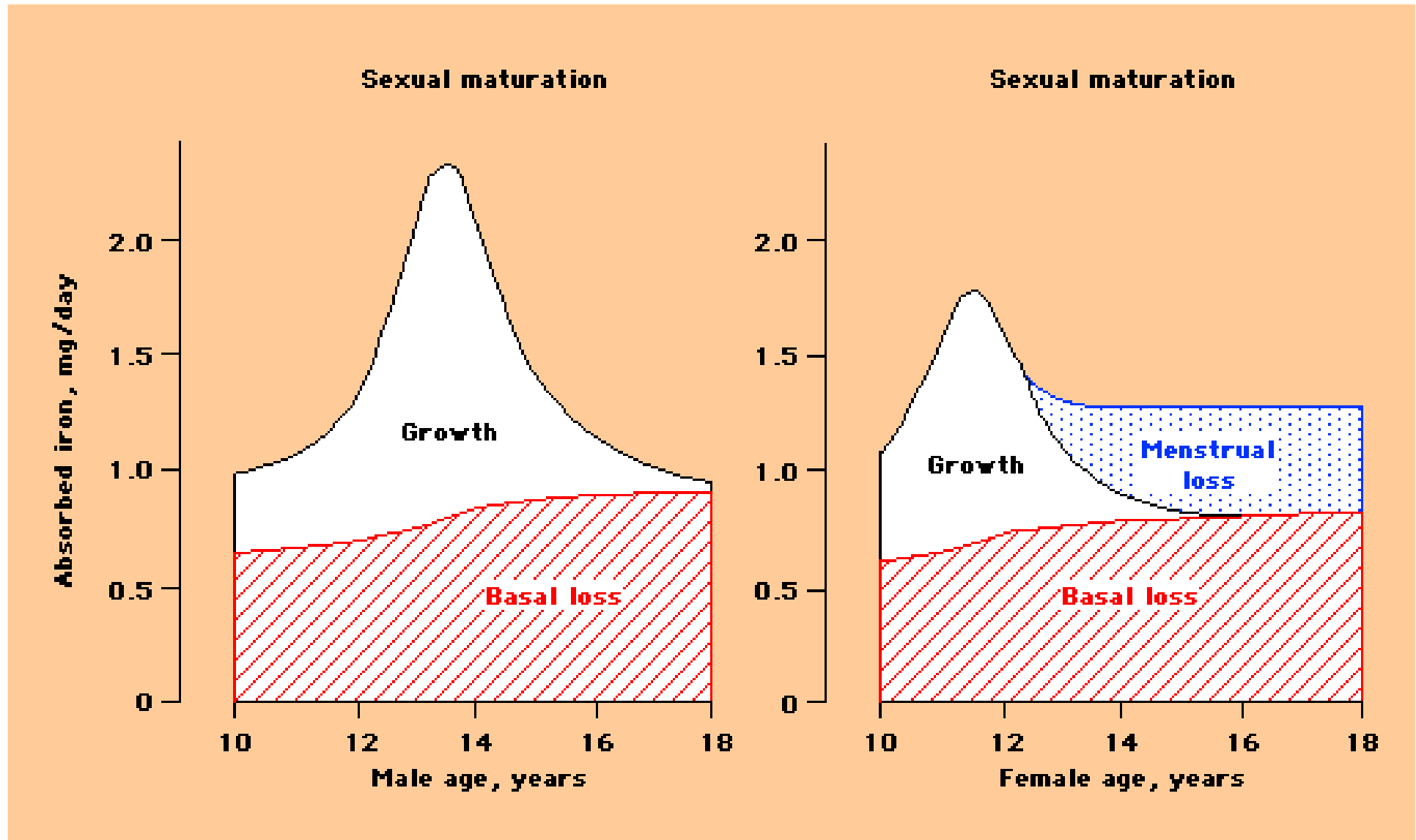
# Eisenmangel anämie

- Häufigste Anämie
- ca. 500 - 600 Mill. Menschen
- Kinder 1 - 2 Jahre
- Frauen 15 - 45 Jahre
- Schwangere
- 1 mg / Tag
- 1,5 mg / Tag Frau 15 - 45 J.
- Schwangerschaft ca. 500 mg





# Eisenbedarf bei Jugendlichen



# Bedeutsame Proteine im Eisenstoffwechsel

## Transferrin

- Transferrin ohne Eisen = Apotransferrin
- Eisentransportprotein mit 2 Bindungsstellen für  $\text{Fe}^{3+}$
- Wird in die Zelle über Transferrinrezeptor aufgenommen
- Die normale Transferrinsättigung beträgt ca. 30%
- Bei Eisentoxizität → Sättigung↑

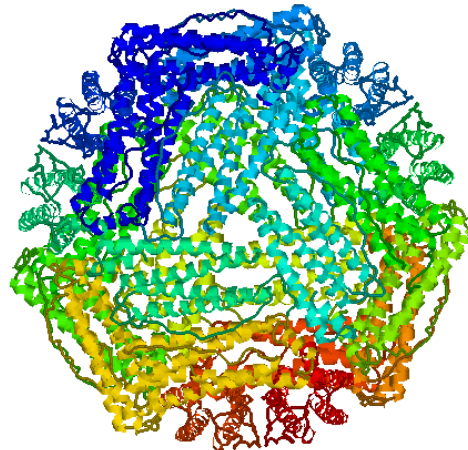


- Freies Eisen bindet sich an andere Proteine oder niedermolekulare organische Moleküle und bildet nicht-transferringebundenes Eisen (NTBI)

# Bedeutsame Proteine im Eisenstoffwechsel

## Ferritin

- Intrazelluläres Eisenspeichermolekül
- Bindet 2000 - 4000  $\text{Fe}^{3+}$ -Ionen
- Hauptsächlich in Hepatozyten und retikuloendothelialen Makrophagen
- Anstieg des Ferritinwertes kann erstes Zeichen einer Eisentoxizität sein



# EISENMANGEL

## Ursachen

Inadäquater Eisengehalt der Nahrung

Malabsorption, Maldigestion

Akuter oder chronischer Blutverlust

Eisenverlust durch Gravidität und Laktation

Intravaskuläre Hämolyse mit Hämoglobinurie

Kombination dieser Faktoren

# EISENMANGELANÄMIE

IN DER DRITTEN WELT

fast die Regel:

Eisen-arme Kost

Intestinale Helminthiasis

# Megaloblastäre Anämien



Makrozytäre Anämie bei Mangel an Vitamin B12  
und/oder Folsäure

Trias            Panzytopenie (megaloblastäre A.)  
                  Neurolog. Störung Ataxie  
                  Gastrointestinale Probleme

# Vitamin B12 Stoffwechsel



- Bindung im Magen an intrinsic factor aus Parietalzellen des Magens
- Resorption des Komplexes im terminalen Ileum
- Transcobolamin 1 + 2 > Leber und KM
- Speicherung 2mg Leber + 2mg außerhalb
- Tagesbedarf 5µg            Mangel nach 3 Jahren wg HWZ
- Normaler Serumspiegel    200 – 900pg

## □ Folsäure

Ubiquitär in der Nahrung (Leber ,Gemüse)

Dekonjugation im DD (Störung Kontrazeptiva, Phenhydan)

Resorption Jejunum

Speicherung: Leber 5 mg, reicht 3 Monate

Serumspiegel: 6 – 20 ng/ml

Tagesbedarf: 100 µg / Schwangere 400 µg



# Therapie des Vitamin B12 Mangels



VitB12      1000 µg subkutan  
zunächst 1 x pro Woche, danach 1 x pro Monat

*plus*      Folsäure (*Ernährung oder Supplementierung*)  
             Kaliums (*Ernährung oder Supplementierung*)  
             Eisen (*Ernährung oder Supplementierung*)



# Therapieansprechen

Abfall der Serumeisens	innerhalb 24h
Abfall der LDH:	innerhalb 2 Tagen
Anstieg der Retis:	innerhalb 3-5 Tagen

Verschwinden hyperseg. Neutrophiler nach 2 Wochen

Normalisierung des Hämoglobinwertes nach 8 Wochen

Normalisierung neurologischer Defizite nach 6 Monaten

# Korpuskuläre hämolyt. Anämien

## 1. Angeborene Membrandefekte der Erythrozyten

### Sphärozytose Kugelzellanämie

- Häufigste angeborene hämolyt. Anämie in Nordeuropa Prävalenz 1:5000
- Verschiedene Proteindefekte (Ankyrin, Spektrin, Protein 4.2) verschieden Vererbungsgänge autosomal dominant und rezessiv
- Pathog. Membrandefekt > Permeabilität ↑ > Kugelform Erys > Phagozytose in Milz ÜLZ ↓
- Herabgesetzte osmotische Resistenz
- Anämie und Ikterus schon im Kindesalter, hämolyt. Krisen, Splenomegalie, Gallensteine
- Aplast. Krisen Parvovirus B19
- Therapie Splenektomie

# Korpuskuläre hämolyt. Anämien



## 2. Enzymopathische (enzymopenische) hämolytische Anämien

Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PDH)-Mangel

Glutathionreduktase-Mangel

Glutathionsynthetase-Mangel

Pyruvatkinase-Mangel

# Korpuskuläre hämolyt. Anämien



## 2. Enzymopathische (enzymopenische) hämolytische Anämien

Gemeinsame Kennzeichen

- Angeborene Hämolyse
- Positive Familienanamnese
- Negativer Coombstest
- Normale osmot. Resistenz
- Hämoglobin normal
- Z.T. schubweiser Verlauf

# Korpuskuläre hämolyt. Anämien

## 2. Enzymopathische (enzymopenische) hämolytische Anämien

### •Glukose 6 Phosphat Dehydrogenase (G6PD)Mangel

- Häufiger bei Afrikanern und Asiaten
- X chromosomal rezessiv
- Relative Resistenz gegen Malaria Plasmodien
- Enzymmangel > Gluthation ↓, > weniger Schutz Erys vor Oxydation
- Hämolyt. Krisen bei Infekten, Genuß von Saubohnen, Medis > dann Bildung von Heinz`schen Innenkörpern, im Intervall nicht nachweisbar
- Therapie Meidung der Auslöser

# Pyruvatkinase (PK)-Mangel

---

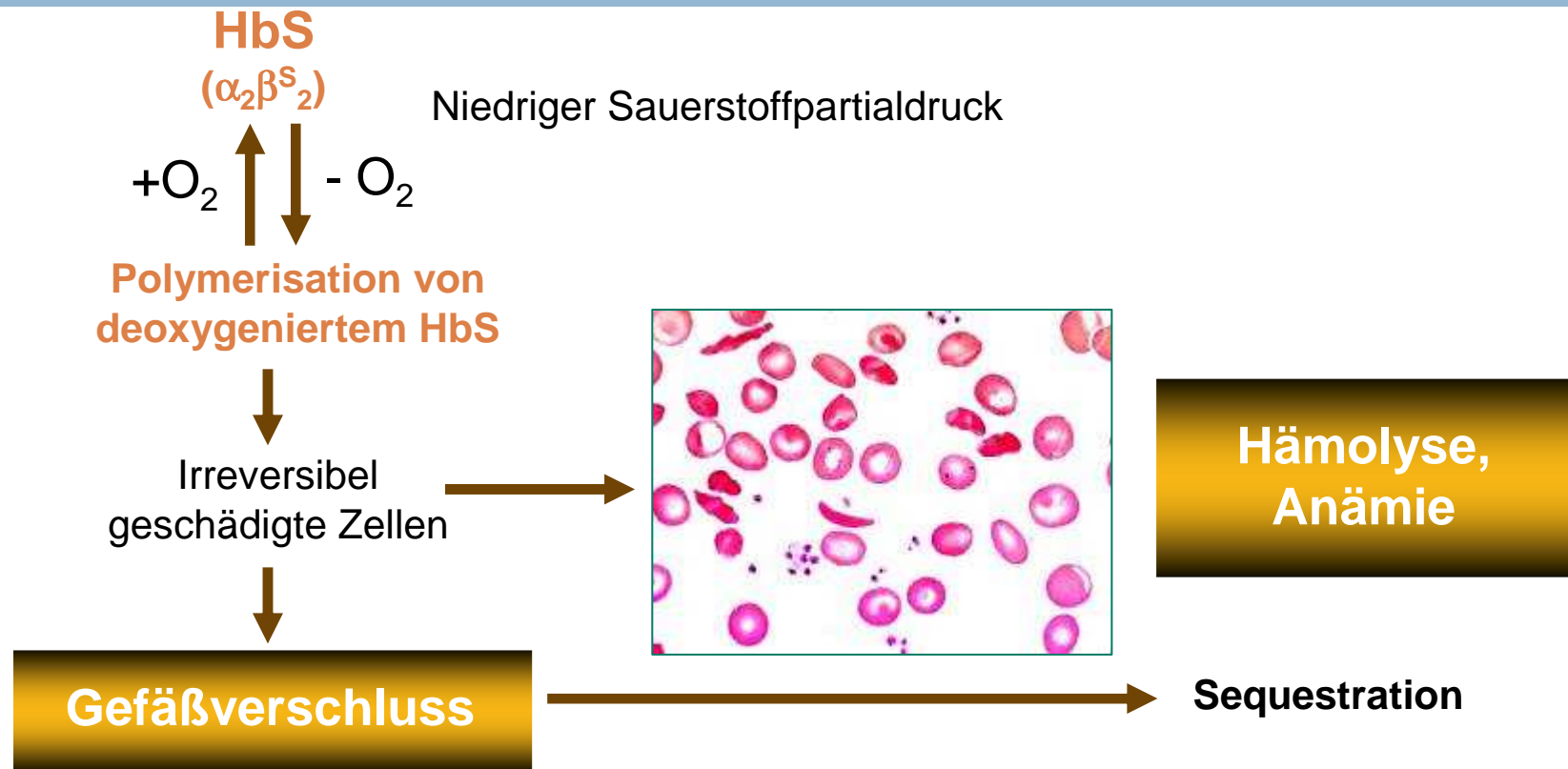
- Häufigster hereditärer Glykolysedefekt
- Autosomal rezessiv
- Ery hat keine Mitochondrien, Energiebereitstellung über Glykolyse, wenn ATP fehlt zur Membranstabilisierung über  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  Gradient dann Hämolyse
- Hämolyse nur bei homozygoten, Akanthozyten Stechapfelform
- Diagnose PK Aktivitätsmessung in Erys

# Sichelzellanämie

- Gruppe erblicher, autosomal-rezessiver Erkrankungen der Hämoglobinsynthese
  - ▣ Austausch einer Aminosäure an Position 6 der  $\beta$ -Untereinheit, die mit der Bildung von sogenanntem HbS einhergeht
- Schwere Verlaufsformen gehen mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher



# Pathophysiologie der Sichelzellanämie



## Mikrovaskuläre Obstruktion

- Akute Krise
- Chronisch progressiver Organschaden

# Verbreitung der Sichelzellanämie

- Höchste Verbreitung in Malariagebieten Afrikas und Asiens
  - ▣ 25 - 40% heterozygote Merkmalsträger in Äquatorialafrika
  - ▣ Phänomen erklärt sich aus der Malariaresistenz heterozygoter Merkmalsträger, die damit einen Selektionsvorteil haben
- In Deutschland ca. 300 Betroffene/Jahr (meist Einwanderer)

# Symptomatik

- Anämie
  - ▣ Blässe, Schwäche, Müdigkeit, Tachykardie
- Zerebraler Insult
- Rezidivierende Infekte
- Wiederholte Schmerzattacken (Thorax, Abdomen, Gelenke) durch Organinfarkte, Funktionsverlust
- Sehstörungen
- Pulmonale Hypertonie
- Wachstumsstörungen
- Ulzera
- Heterozygote meist asymptomatisch, homozygote schon als Säuglinge krank

# Diagnostik

- Blutausstrich (→ typische Sichelzellen)
- Gelelektrophorese
- Molekulargenetische Diagnostik
- Hämoglobin bei homozygoten 80% HbS und 20% HbF

# Therapeutische Möglichkeiten

- Induktion von HbF
  - ▣ Durch z.B. 5-Azacytidin, Decitabin, Hydroxyurea
  - ▣ Interagiert mit deoxygeniertem HbS und reduziert damit die Schwere der Sichelzellanämie
  - ▣ Nicht bei allen Patienten wirksam
- Knochenmarktransplantation
  - ▣ Einzige kurative Therapie
  - ▣ Noch seltene Durchführung wegen erschwerter Spendersuche
- Bluttransfusionen und Eisenchelation
  - ▣ Wesentlicher Bestandteil der derzeitigen Therapie

# □ Thalassämien

- Quantitative Störung der Globinsynthese

- Normalerweise

□ Neugeborenes	Hb A	(aa/bb)	20%
	HbA <sup>2</sup>	(aa/dd)	0,25%
	Hb F	(aa/gg)	80%
□ Erwachsener	HbA	(aa/bb)	97%
	HbA <sup>2</sup>	(aa/dd)	2,5%
	HbF	(aa/gg)	Spuren

# Alpha Thalassämien

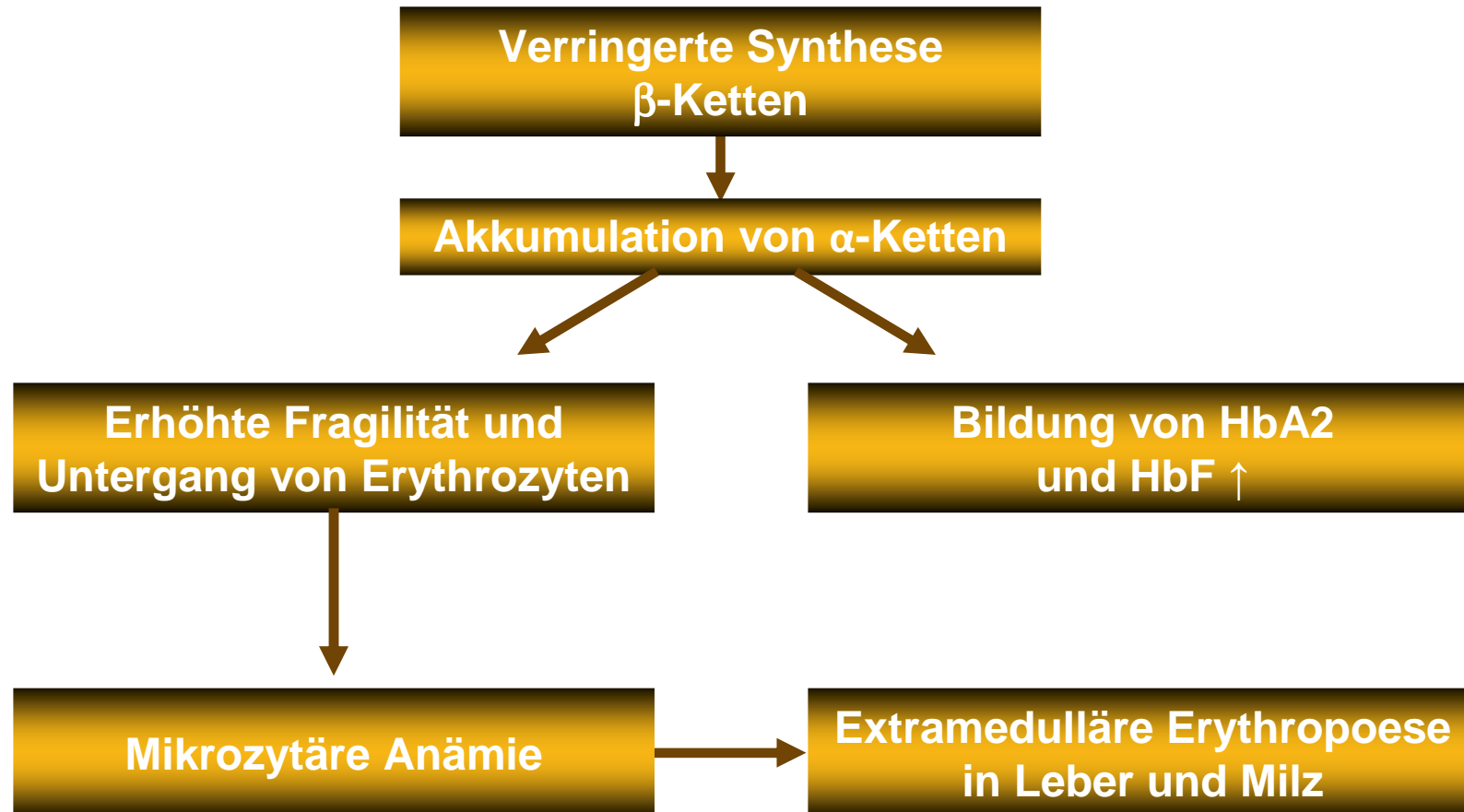
- Alpha Thalassämien
  - Verminderte Alpha Ketten Produktion
    - 2 Genloci und 4 Genkopien
      - 3 Kopien inakt Thall. Minima
      - 2 Kopien intakt Thall minor
      - 1 Kopie intakt HbH Krankheit Bildung vob HbH ( $\beta\beta/\beta\beta$ )
      - 0 Kopien intakt Hb Barts ( $\gamma\gamma/\gamma\gamma$ ) fetaler Tod

# $\beta$ Thallassämie

- $\beta$  Thallassämie  $\beta$  Globulinkettenproduktion vermindert
- Kompensatorisch vermehrt  $\gamma$  oder delta Ketten
- Heterozygote Minorform Thalassämie
- Homozygote Majorform (Cooley Anämie)



# Pathophysiologie der $\beta$ -Thalassämie



# Klinische Unterteilung der $\beta$ -Thalassämie

## **Thalassämia major** ( $\beta^0/\beta^0$ ; $\beta^+/\beta^+$ , $\beta^0/\beta^+$ )

- Schwere Anämie
- Lebenslang transfusionsabhängig
- Unbehandelt frühzeitig letal

## **Thalassämia intermedia**

(unterschiedliche genetische Veränderungen)

- Milde Anämie
- Ggf. nur Bluttransfusionen nötig

## **Thalassämia minor** ( $\beta^+/\beta$ ; $\beta^0/\beta$ )

- Oft asymptomatisch



# Diagnostik

- Hämatologische Basisdiagnostik
- Hämoglobinanalyse (Anteil HbF und HbA<sub>2</sub>)
- DNA-Analyse zum Nachweis der Mutation
- Familienuntersuchung
- Regelmäßige endokrinologische Untersuchungen
- Monatliche Serumferritinkontrollen
- Ggf. Bestimmung des Lebereisengehalts mit Biopsie, MRT od. SQUID

# Therapie

- Regelmäßige Bluttransfusionen in Kombination mit Eisenchelation
- Splenektomie
  - ▣ bei erhöhtem Transfusionsbedarf infolge Hypersplenismus
- Knochenmarktransplantation

# Extrakorpuskuläre Hämolytische Anämie



- Antikörperbedingte hämolytische Anämien
  - ▣ Hämolytische Transfusionsreaktionen
  - ▣ Morbus hämolyticus neonatorum
  - ▣ Autoimmunhämolytische Anämie

# Hämolytische Anämien



**Ursache:** Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit

Das **rote Blutbild** ist solange im Normbereich, wie die Erythrozytendestruktion durch eine gesteigerte –produktion **kompensiert** ist.

Eine **Anämie** tritt auf, wenn das Verhältnis zwischen erhöhter Erythrozytendestruktion und gesteigerter -produktion so sehr zugunsten der Hämolyse verschoben ist, dass keine **vollständige Kompensation** mehr gewährleistet ist.

# Häufigkeit verschiedener Autoantikörperanämien

- Wärmeantikörperanämie 72,5%
- Kälteagglutinin-Syndrom 22,0%
- Paroxysmale Kältehämoglobinurie 5,5%

n=98 (nach Worlledge, 1965)

# Klassifikation



- Wärme Auto AK 70%, IgG, bei Körpertemperatur, direkter Coombstest pos.
- Kälte Auto AK 15%, IgM bei 0-5°C, an den Akren, Schwierigkeiten bei Blutentnahme
- Bithermische AK (Donath-Landsteiner), meist Kinder akut nach Virusinfekt, binden bei Kälte und hämolysieren bei Wärme
- Therapie: Behandlung des Auslösers, Kortison, Immunsuppression, Splenektomie



# Aplastische Anämie



- KM Versagen mit Aplasie/Hypoplasie
  - ▣ Selten angeboren :Fanconi oder Blackfan-Diamond Syndrom
  - ▣ Erworbene AA:
    - Idiopathisch 70%
    - Sekundär: Medikamente (Chloramphenicol, Thiamazol, Zytostatika), Toxisch (Benzol), Virusinfekte
- Sonderform nur rote Reihe  
„pure red cell aplasia“ / Erythroblastophthise

# pure red cell aplasia“ / Erythroblastophthise

- Erworben
  - ▣ Genetische Faktoren
  - ▣ Assoziation mit Thymom
  - ▣ Parvovirus B19 (Riesenerythroblasten)
  - ▣ Andere Neoplasien, EPO, postpartal
- Verläufe
  - ▣ Akut (reversibel in 1 Monat Kinder) vs. Chronisch (häufiger Erwachsene)
- Therapie supportiv, Immunsuppression, ivIgG

# Renale Anämie



## Verminderte Bildung der Erythrozyten:

Erythropoetin-Produktion ↓  
KM-Reagibilität ↓

## Folsäure-Mangel:

Folsäure ist dialysabel

## Gesteigerter Abbau der Erythrozyten:

toxische Metabolite  
(Urämie), Azidose,  
Hypersplenismus

## Blutverlust:

Blutentnahmen  
Verlust im Dialysator

Chronische  
Entzündung

## Eisenmangel:

Blutverlust  
verminderte Resorption

Die renale Anämie wird durch viele Faktoren verursacht

# Anämie chronischer Infekte



- Hepcidin ist Akutphase Protein
- Produktion in der Leber durch Interferone stimuliert
- Hemmt intestinale Fe Resorption
- Hemmt Freisetzung von Fe aus RES
- Hemmt Aufnahme Fe in Erythrozyten

# Anemia of chronic disease ACD



- Normochrom, normozytär, hyporegenerativ
- Hepcidin als Akutphaseprotein sorgt für gestörten Eisenstoffwechsel
- Therapie Behandlung der Grundkrankheit
- Ggf. Transfusionen.

# Laborwerte zur Diff. -Diagnose Eisenmangel vs. Anämie chron. Erkrankungen

**Table 3.** Serum Levels That Differentiate Anemia of Chronic Disease from Iron-Deficiency Anemia.\*

Variable	Anemia of Chronic Disease	Iron-Deficiency Anemia	Both Conditions†
Iron	Reduced	Reduced	Reduced
Transferrin	Reduced to normal	Increased	Reduced
Transferrin saturation	Reduced	Reduced	Reduced
Ferritin	Normal to increased	Reduced	Reduced to normal
Soluble transferrin receptor	Normal	Increased	Normal to increased
Ratio of soluble transferrin receptor to log ferritin	Low (<1)	High (>2)	High (>2)
Cytokine levels	Increased	Normal	Increased

\* Relative changes are given in relation to the respective normal values.

† Patients with both conditions include those with anemia of chronic disease and true iron deficiency.

# Eisenüberladung

- Hämochromatose angeboren, HFE Gen mutiert, meist autosomal rezessiv, unterschiedliche Penetranz( Penetranz 25%,d.h, nur 25% der homozygoten entwickelt manifeste Erkrankung)
- Klass. Adulte Hämo. Erkrankung 30-50 Jahre, 1:1000 Fälle in Europa, m:w=10:1 ( Frauen Blutverlust Menstruation)
- Klinik: Leber, Herz, Pankreas, Hypophyse, Gelenkschmerzen

# Eisenüberladung



- Polytransfusionen
- Ab ca 20 Einheiten EK
- Ab Ferritin 1000ng/ml
- Exakte Messung durch Lebereisengehalt
- Alternativ MRT/ Magnetfeldmessung



# Komplikationen der Eisentoxizität

