

R. Mahlberg, A. Gilles, A. Läsch

Hämatologie

Theorie und Praxis für medizinische Assistenzberufe

Zweite vollständig überarbeitete Auflage



**WILEY-
VCH**

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Inhalt

Abkürzungen XV

Theoretischer Teil

Hämatologie 3

1 Das Blut als Organ 4

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

2 Blutbildung 12

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

VIII | *Inhalt*

- 2.5.7 Lymphatisches System 32
- 2.5.7.1 T- und B-Lymphozyten 33
- 2.5.7.2 Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) 36
- 2.5.8 Thrombopoese 36
- 2.5.8.1 Thrombozytenfunktion 37

- 3 Erythrozytenformen 40**
- 3.1 Unterschiedliche Gestalt der Erythrozyten 40
- 3.2 Unterschiedliche Anfärbbarkeit der Erythrozyten 41
- 3.2.1 Einschlüsse in den Erythrozyten 42
- 3.3 Anordnung der Erythrozyten 42
- 3.4 Veränderungen im Roten Blutbild 42

- 4 Anämien 44**
- 4.1 Einteilung der Anämien 44
- 4.1.1 Akute Blutungsanämie 46
- 4.1.2 Chronische Blutungsanämie 46
- 4.2 Hämolytische Anämien 47
- 4.2.1 Korpuskuläre hämolytische Anämien 48
- 4.2.1.1 Kugelzellanämie (Sphärozytose) 48
- 4.2.1.2 Elliptozytose 48
- 4.2.2 Hämolytische Anämien durch Hämoglobinopathien 49
- 4.2.2.1 Thalassämie 49
- 4.2.2.2 Sichelzellanämie (Drepanozytose) 50
- 4.2.3 Enzymopenische hämolytische Anämien 51
- 4.2.3.1 Favismus (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel) 51
- 4.2.3.2 Pyruvatkinasemangel 52
- 4.2.4 Erworbene hämolytische Anämie (Marchiafava-Anämie, auch paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)) 52
- 4.2.5 Extrakorpuskuläre hämolytische Anämien 53
- 4.2.5.1 Hämolytische Transfusionsreaktion 53
- 4.2.5.2 Autoimmunhämolytische Anämie 54
- 4.2.5.3 Mechanisch bedingte hämolytische Anämie 55
- 4.2.5.4 Hämolyse durch Infektionskrankheiten 55
- 4.2.5.5 Mikroangiopathische hämolytische Anämie (Erythrozytenfragmentationssyndrome) 55
- 4.3 Anämien durch Bildungsstörung 56
- 4.3.1 Eisenmangelanämie 56
- 4.3.1.1 Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) 57
- 4.3.2 Megaloblastische Anämien (DNA-Bildungsstörung) 57
- 4.3.2.1 Vitamin B₁₂-Mangel 57
- 4.3.2.2 Folsäuremangel 58
- 4.3.3 Renale Anämie 59
- 4.4 Anämie durch Einengung des Knochenmarkes 59
- 4.5 Aplastische Anämie (AA) 59

5	Polyzythämien	61
5.1	Polyzythämia vera (PV)	61
5.2	Polyglobulie	62
5.3	Veränderung der Thrombozyten	63
5.3.1	Thrombozytopenie	63
5.3.1.1	Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)	64
5.3.2	Thrombozytose	65
6	Leukozyten	66
6.1	Leukozytose	66
6.2	Toxische Veränderungen der neutrophilen Granulozyten	69
6.3	Leukozytenanomalien	70
6.4	Leukopenie	70
6.5	Agranulozytose	71
7	Lymphatische Reaktionen	72
7.1	Infektiöse Mononukleose (Pfeiffer'sches Drüsenfieber)	72
8	Erkrankungen des blutbildenden Systems	75
8.1	Myeloproliferative Syndrome	75
8.1.1	Chronische myeloische Leukämie (CML)	76
8.1.2	Essenzielle Thrombozythämie	80
8.1.3	Osteomyelosklerose	80
8.2	Akute Leukämien	81
8.3	Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	88
9	Maligne Lymphome	94
9.1	Morbus Hodgkin	94
9.2	Non-Hodgkin-Lymphome	97
9.2.1	Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)	100
9.2.2	Prolymphozytenleukämie	103
9.2.3	Immunoproliferative Erkrankungen (Monoklonale Gammopathien)	103
9.2.3.1	Plasmozytom Multiples Myelom	104
9.2.3.2	Morbus Waldenström/lymphoplasmozytisches Lymphom	107
9.2.4	Haarzell-Leukämie (HCL)	108
9.2.4.1	Haarzell-Variante (HCL-V)	108
9.2.5	Splenisches Marginalzonen-Lymphom	108
9.2.6	Mantelzell-Lymphom	109
9.2.7	Follikuläre Lymphome (Keimzentrumslymphom; FL)	109
9.2.8	Marginalzonen-Lymphom	110
9.2.9	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	110
9.2.10	Burkitt-Lymphom	111
9.3	T-Zell-Lymphome	112
9.3.1	Sezary-Syndrom und <i>Mycosis fungoides</i>	112

x | *Inhalt*

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

Praktischer Teil 115

Einleitung 117

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

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

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

- 14 Mononukleose-Test 162**

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

- 16 Price-Jones-Kurve 173**

- 17 Osmotische Resistenz der Erythrozyten 175**

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

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

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

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

25.12 Haltbarkeit und Qualitätskontrolle 246

26 Qualitätssicherung und Sicherheit am Arbeitsplatz 247

Literatur 249

Glossar 251

Farbtafeln 255

Anhang

A.1 Integration moderner diagnostischer Methoden im hämatologischen Routinelabor 269

A.1.1 Fluoreszenz-Durchflusszytometrie am hämatologischen Analysensystem 269

A.1.2 Messung der Leukozyten 270

A.1.3 Unreife myeloische Vorstufen 274

A.1.4 Stammzellen (Human Progenitor Cells) 274

A.1.5 Erythroblasten (NRBC – Nucleated Red Blood Cells) 276

A.1.6 Erythrozyten und Thrombozyten 277

A.1.7 Retikulozyten 278

A.1.8 Hämoglobingehalt der Retikulozyten 279

A.1.9 Mikroerythrozyten, Fragmentozyten und Riesenthrombozyten 280

A.1.10 Hämoglobin 280

A.2 Integrierte Konzeptlösungen – Neue Ansätze für die technische Validation in der Hämatologie 280

A.2.1 Beispiel für den Einsatz eines solchen Systems aus der Thrombopoese (Riesenthrombozyten) 281

A.2.2 CellaVision™ DM96 – Digitale Morphologie 282

Register 286