

Physiotherapie

Das Ausbildungsscript

Herausgeber:
Dr. Werner Siems
Gert Loosen
Dr. Renate Siems

Redaktionelle Bearbeitung:
Kai Michael Guttman

Band IIIb
Klinische Anwendungen
Innere Medizin

1 Hämatologie

DR. WERNER SIEMS, DR. RENATE SIEMS, RICARDA DAFFNER

1.1 Anatomie und Physiologie des Blutes

1.1.1 Der Begriff Hämatologie und die Einordnung in das Cardiopulmonale System

Die Hämatologie befasst sich mit der Zusammensetzung des Blutes (Anatomie), den Aufgaben (Physiologie) und den Erkrankungen des Blutes (Pathologie).

Das Blut als die Flüssigkeit, die den Körper durchströmt, versorgt und entsorgt, befindet sich in den Blutgefäßen. Das Blut gehört im weiteren Sinne zum Cardiopulmonalen System.

Zum Cardiopulmonalen System gehören vier Teilsysteme bzw. Organsysteme: **das Blut** (Bezeichnung des Fachgebietes Hämatologie), **die Gefäße** (Angiologie), **das Herz** selbst (Kardiologie) und **die Atemwege** (Pulmologie oder Pneumologie). Alle vier Teilsysteme sind untrennbar miteinander verbunden (Abb. 1.1).

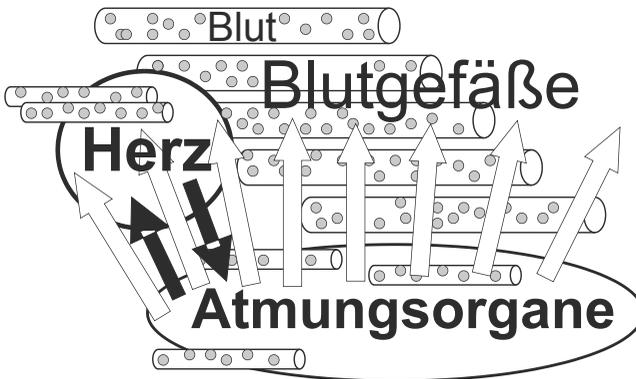


Abb. 1.1. Überblick über das Cardiopulmonale System. Als Teilsysteme gehören dazu das Blut, die Blutgefäße und das Herz (Herz-Kreislauf-System) und die Atemorgane.

Der Defekt eines der Teilsysteme beschädigt unmittelbar alle anderen drei. Die Pumpleistung des Herzens ist dazu bestimmt, das Gewebe Blut mit seinen Blutgasen und Substraten durch den Kreislauf, also durch die Gefäße zu pumpen. Auf diesem Wege gelangen Sauerstoff und Substrate über die arteriellen Gefäße zu den Organen des Körpers, zur Muskulatur, zu den multiplen inneren Organen, zu den Knochen etc. Andererseits gelangen Kohlendioxid und Stoffwechselprodukte über die venösen Gefäße von den Muskeln, inneren Organen, Knochen usw. zurück zu Herz und Lunge. Arbeiten Organe, z. B. Skelettmuskeln oder der Verdauungstrakt oder auch unser Gehirn verstärkt, werden zur ATP-Erzeugung in diesen Organen auch – in unterschiedlichem Maße – mehr Substrate und Sauerstoff benötigt, so dass die Lungen intensiver atmen und das rechte und linke Herz schneller schlagen werden. Unter solchen Bedingungen strömt das Blut dann auch schneller durch den Kreislauf.

Das Blutvolumen beträgt bei erwachsenen Männern zirka 5 bis 6 Liter, bei erwachsenen Frauen zirka 4,5 bis 5,5 Liter.

Mediziner haben Farbe, Konsistenz und Bewegung dieses Saftes zum Gegenstand ihrer Beobachtungen gemacht. Sie haben es nach den jeweiligen physiologischen und pathologischen Systemen funktionell gedeutet. Eine besondere Rolle spielte das Blut schon in der Säftelehre der antiken griechischen Medizin. Schon seit mehreren Jahrhunderten hat man mikroskopisch verschiedene Zellen des Blutes unterscheiden können. Erst in den letzten Jahrzehnten befasst man sich intensiv mit detaillierten biochemischen, molekularbiologischen und immunologischen Eigenschaften des Blutes.

Das Blut hat eine Vielzahl von Aufgaben, von denen die wichtigsten in Abb. 1.2 genannt werden.

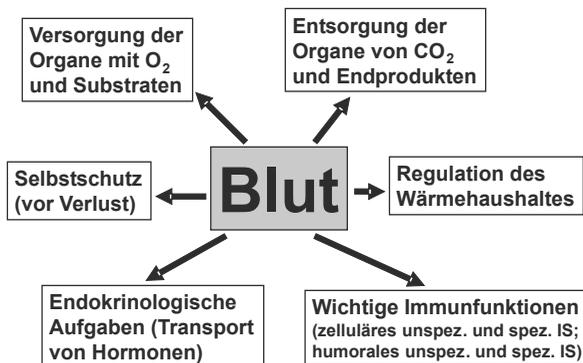


Abb. 1.2. Aufgaben des Blutes

1.1.2 Die Zusammensetzung des Blutes

Das Blut ist prinzipiell aus zwei Anteilen zusammengesetzt, den Blutzellen und dem Blutplasma.

Den Anteil der Zellen am Gesamt-Blut-Volumen spiegelt der sog. Hämatokrit-Wert (Hk) wider (siehe Abb. 6.3). Er wird durch Zentrifugation des Blutes gemessen und beträgt normaler Weise bei Männern 40 – 48%, bei Frauen 36 – 46%.

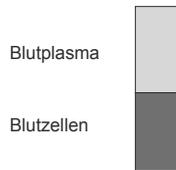


Abb. 1.3. Hk-Wert: %ualer Anteil von Blutzellen am Gesamtblut

Die Blutzellen unterteilt man in die roten Blutzellen (Erythrozyten), die weißen Blutzellen (Leukozyten) und die Blutplättchen (Thrombozyten).

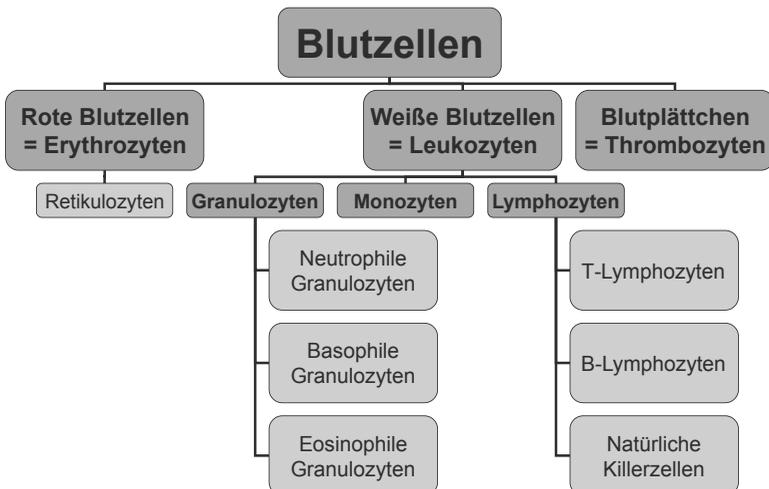


Abb. 1.4. Die Gruppen der Blutzellen

Die Leukozyten wiederum werden in die Monozyten, die Lymphozyten und die Granulozyten gegliedert. Unter den Granulozyten findet man die neutrophilen, die basophilen und die eosinophilen Granulozyten.

Abb. 1.4. zeigt schematisch die großen Gruppen der Blutzellen.

Die Flüssigkeit, in der die Blutzellen schwimmen, wird Blutplasma genannt.

1.1.3 Das Blutplasma

Das Blutplasma besteht im wesentlichen aus Wasser, in dem sich Substrate, Stoffwechselprodukte, Hormone und Elektrolyte befinden. Die Eiweiße des Blutplasmas nennt man Plasmaproteine.

Die Plasmaproteine werden elektrophoretisch in mehrere Gruppen getrennt, in die Albumine, die alpha1-Globuline, die alpha2-Globuline, die beta-Globuline und die gamma-Globuline. Die Abb. 1.5. zeigt die quantitative Verteilung der Gruppen der Plasmaproteine unter physiologischen Bedingungen.

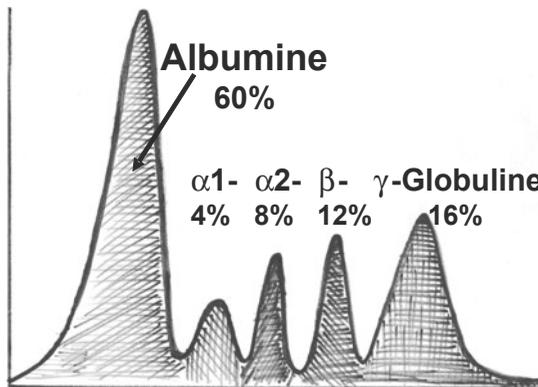


Abb. 1.5. Elektrophoretische Trennung der Gruppen der Plasmaproteine und deren quantitative Anteile an der Gesamtkonzentration der Plasmaproteine in Prozent

Unter den Plasmaproteinen befinden sich verschiedene Transportproteine, immunologisch aktive Substanzen, u.a. die Antikörper als wichtigste Komponente des humoralen spezifischen Immunsystems in ihrer typischen „Y-Form“ (siehe Abb. 1.6.), aber auch die Gerinnungsfaktoren, die für die effektive Blutstillung unerlässlich sind.

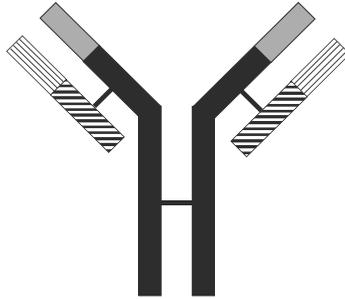


Abb. 1.6. Ypsilon-förmige Grundstruktur eines Antikörpers: zwei leichte Ketten (schraffiert) sind über je eine Disulfid-Brücke mit den schweren Ketten (grau und schwarz gefärbt) verbunden, die beiden schweren Ketten sind ebenfalls durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden, die oben liegenden Anteile der schweren Ketten (grau gefärbt) und der leichten Ketten (schräge Schraffur) sind hypervariable Anteile des Antikörpers und stellen somit die jeweils spezifische Andockstelle für das Antigen dar

Die Plasmaproteine in ihrer Gesamtheit üben den sog. kolloidosmotischen Druck (eigentlich ein Sog; Abkürzung KOD) aus, durch den das Wasser in den Kreislauf gesaugt wird. Für die Ausübung des KOD sind die mengenmäßig an erster Stelle stehenden Albumine quantitativ entscheidend.

Außerdem sind die Plasmaproteine für die „Einwicklung“ von Lipiden zuständig, die demzufolge dann auch Lipoproteine genannt werden. Man unterscheidet mit viel Protein eingewickelte Lipide von relativ schlecht eingewickelten. Da Protein eine hohe Dichte, Lipid aber eine niedrige aufweist, besitzen die gut eingewickelten Lipide eine hohe Dichte. Sie werden high-density lipoproteins (HDL) genannt. Diese HDL sind im vorwiegend wässrigen Blut doch recht gut löslich, so dass die in ihnen enthaltenen Lipide durch den Kreislauf zu allen Organen transportiert und somit ideal für die Energieerzeugung und den Membranaufbau verwertet werden können. Im Volksmund werden die HDL „gute Fette“ genannt. Die suboptimal eingewickelten Lipide sind in den low-density lipoproteins (LDL) enthalten. Sie werden insgesamt schlecht transportiert und lagern sich verstärkt an der Tunica interna, also der inneren Endothelschicht, der arteriellen Blutgefäße ab. Diese Ablagerungen können Kalziumsalze akkumulieren, sog. Plaques bilden und Entzündungen der Gefäßwände hervorrufen. Hohe Konzentrationen dieser „schlechten Fette“ fördern die Entstehung von Arteriosklerose und deren Folgekrankheiten. Ein hoher HDL/LDL-Quotient soll mit verbesserter Leistungsfähigkeit und erhöhter Lebenserwartung korrelieren. Abb. 1.7. soll die Zusammensetzung von LDL und HDL charakterisieren. Im LDL ist die große Zahl von Cholesterol- und auch von Triglyzerid-Molekülen erkennbar, die nur von „schwachen“ Proteinketten umhüllt werden. Das HDL lässt nur wenige Lipide (Cholesterol und Triglyzeride) sichtbar werden, die von viel

Protein eingewickelt sind. Hoher Proteinanteil und geringer Lipidanteil bedeutet hohe Dichte. Geringer Proteinanteil und hoher Lipidanteil bedeutet geringe Dichte des Lipoproteins.

Zu den Antikörpern soll Folgendes hinzugefügt werden: Sie besitzen in ihrer Y-Form (siehe noch einmal Abb. 1.6.) zwei leichte Ketten (light chains = LC) und zwei schwere Ketten (heavy chains = HC). Die Vielfalt der Antikörper (AK) ist gewaltig. Gute Kenntnisse liegen über die variablen und die mehr oder minder stabilen Eiweißketten-Abschnitte vor.

Die AK werden von den B-Lymphozyten (B abgeleitet von der Bursa fabricii der Vögel; beim Menschen und bei anderen Säugern steht das B für Bone marrow = Knochenmark, den Ort, in dem die B-Lymphozyten gebildet werden) gebildet. Wenn ein B-Lymphozyt aktiviert worden ist und die AK-Bildung beginnt, nennt er sich Plasmazelle. AK können membranständig sein, d.h. an der Oberfläche der B-Zellen sitzen, oder sie werden sezerniert und sind dann freie AK. Die AK können die Antigene (Ag), gegen die sie gebildet wurden, binden. Es bilden sich dann – z.T. sehr große – Ag-AK-Komplexe. In diesen Ag-AK-Komplexen sind die Ag faktisch festgehalten. Damit liegen sie – nicht mehr beweglich – fest verankert an bestimmten Stellen für die Phagozyten bereit, die dann die Ag-AK-Komplexe schrittweise aufnehmen, zerstören und „verdauen“ können. Insofern besteht eine gewisse Analogie zwischen den Ag-AK-Komplexen und den Komplexen zwischen T-Zellen (T-Lymphozyten) und Antigenen, die ebenfalls eine Ag-Präsentation für die Fresszellen bewirken.

Die AK werden auch als Immunglobuline (Ig) bezeichnet. Man unterteilt Immunglobuline in die Klassen IgA, IgD, IgE, IgG und IgM.

IgA sind Ig des Mundes, die über die Mundschleimhaut sezerniert werden. IgD ist in seiner Funktion nicht gut bekannt. IgE sind Auto-Antikörper. IgG sind die üblichen, also in der größten Menge und Vielfalt auftretenden AK. Und unter IgM versteht man besonders große Ig, die in der Regel als Komplex von fünf Y-Gebilden vorkommen.

AK werden in der Therapie als Impfstoffe (Antisera; passive Immunisierung) bei Verdacht oder Diagnose einer lebensgefährlichen Krankheit eingesetzt. AK finden auch Anwendung in der Diagnostik von Infektionskrankheiten. Dabei sind die AK häufig mit Markern, z. B. Fluoreszenz-Markern, versehen worden. Auf diese Weise hat man eine Reihe von diagnostischen Verfahren regelrecht revolutioniert, da man mit Hilfe der an die AK gebundenen Marker bestimmte Stoffe sehr empfindlich, also in einem sehr niedrigen Konzentrationsbereich nachweisen oder sogar quantitativ messen kann. AK als Schlepper bestimmter chemotherapeutisch wirksamer Arzneimittel werden für den Einsatz gegen Tumorzellen getestet. All diese Verfahren sind auch dadurch möglich geworden, dass wir definierte AK als so genannte monoklonale AK in großen Mengen produzieren können.

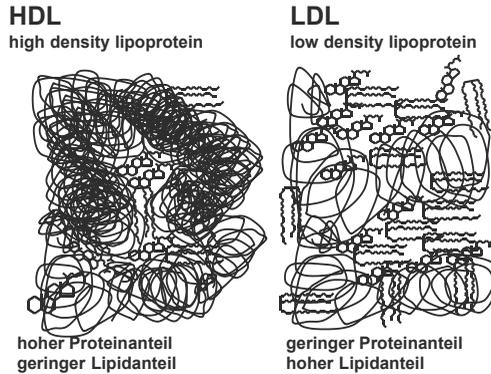


Abb. 1.7. HDL (die nützlichen Fette) haben hohe Protein- und geringe Lipidanteile. LDL (die schädlichen Fette) tragen viele Lipide, die schlecht in Proteine eingewickelt sind.

1.1.4 Die Blutzellen und ihre Funktionen

Die Erythrozyten sind im wesentlichen für den Transport von Sauerstoff und Kohlendioxid verantwortlich. Für die Aufnahme, Bindung, den Transport und die Abgabe des Sauerstoffs besitzen die Erythrozyten den roten Blutfarbstoff, das Hämoglobin (Hb).

Hb besteht aus dem Häm, das von vier Globinketten umhüllt wird (2 alpha- und 2 beta-Ketten beim Erwachsenen). Häm ist ein so genanntes Protoporphyrin (Abb.1.8 linke Seite), das im aktiven Zentrum Fe^{++} besitzt (Porphyrin mit dem eingelagerten Eisen-Ion nennt man Häm), an dem letztlich der Sauerstoff gebunden ist. Das Fe^{++} besitzt 6 Koordinationsstellen, also Bindungsstellen. Neben den 4 Koordinationsstellen, mit denen es an die Stickstoff (N)-Atome des Porphyrinringes gebunden ist, ist eine 5. Koordinationsstelle für die Bindung an eine Aminosäure der das Häm umhüllenden Globinkette verantwortlich. Konkret erfolgt die Bindung am so genannten proximalen Histidin. Die sechste Koordinationsstelle, in der Abb. 1.9 mit 6 gekennzeichnet, ist entweder leer oder an das distale Histidin gekoppelt oder aber mit Sauerstoff (O_2) besetzt. Hier befindet sich also die entscheidende Stelle für die Bindung und den Transport von Sauerstoff durch die roten Blutzellen, die Erythrozyten.

Die Lebensdauer der Erythrozyten beträgt beim Menschen 100 bis 120 Tage.

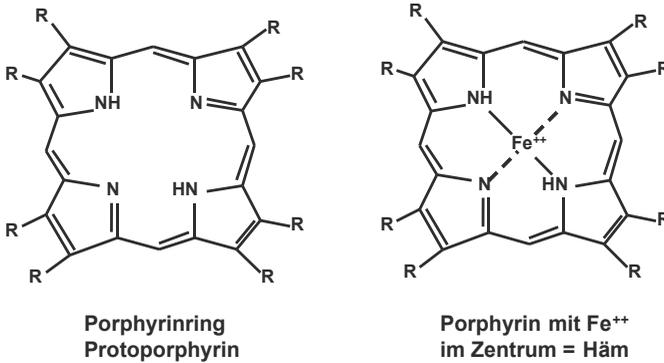


Abb. 1.8. Porphyrin und Häm

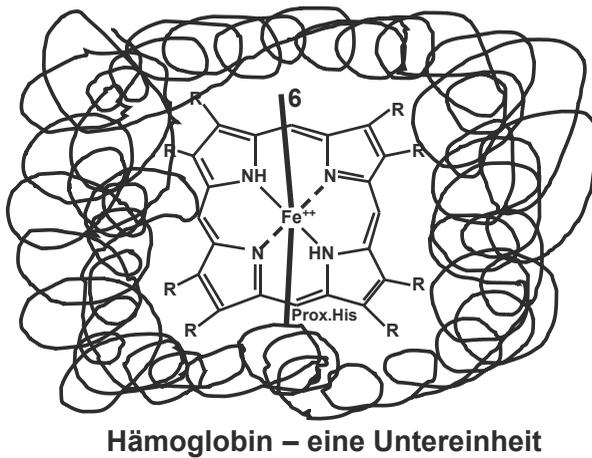


Abb. 1.9. Hämoglobin, der rote Blutfarbstoff

Dann werden die alten, nicht mehr flexiblen Erythrozyten in den Kapillaren der Milz „festgehalten“ und durch Phagozyten verdaut. Häm wird zu Bilirubin abgebaut. Die Leber wandelt das sog. indirekte nicht gut wasserlösliche Bilirubin in das direkte besser wasserlösliche Bilirubin mittels der Glukuronyl-Transferase um. Dieses Enzym erfüllt seine Funktion dadurch, dass es ein wasserlösliches Molekül Glukuronsäure (sieht so ähnlich aus wie ein Molekül Glukose) an das Bilirubin überträgt (transferiert). Das so wasserlöslich gemachte Bilirubin kann über die Nieren ausgeschieden werden. Endprodukte des Hb geben dem Urin und dem Kot die gelbliche bzw.

bräunliche Färbung. Es handelt sich z.B. um Urobilinogen (im Harn) oder Sterkobilinogen (im Kot) bzw. deren Oxidationsprodukte, wie z.B. Sterkobilin. Abb. 1.10 zeigt zusammengefasst die Prozesse des Abbaus von Hämoglobin. Dass Häm auch in der Unterhaut abgebaut werden kann, zeigen uns die Verfärbungen eines Hämatoms (Abb. 1.11).

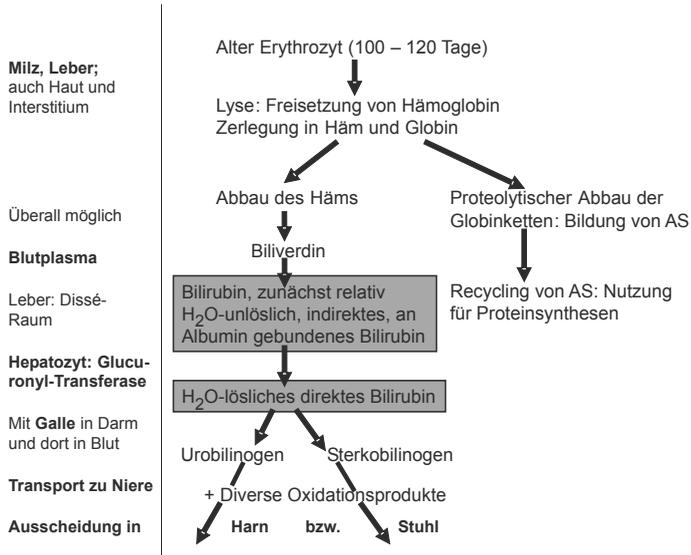


Abb. 1.10. Abbau von Hämoglobin



Abb. 1.11. Großes Hämatom (blauer Fleck) der Leiste

Die weißen Blutzellen, die Leukozyten, sind die größten Blutzellen. Wenn ein scheibenförmiger Erythrozyt einen ungefähren Durchmesser von 6 – 7 Mikrometern und eine Scheibenhöhe von 2 bis 3 Mikrometern besitzt und die Thrombozyten die allerkleinsten Blutzellen sind, so kann man den Durchmesser einer leukozytären Kugel auf zirka 20 Mikrometer veranschlagen. Dabei sind die Lymphozyten in der Regel kleiner als die Granulozyten und die Monozyten. Sämtliche Arten von Leukozyten erfüllen Aufgaben im Immunsystem.

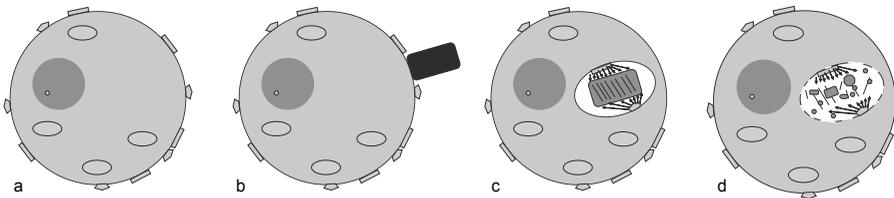
Die Monozyten und die Granulozyten sind Phagozyten.

Dabei arbeiten die Monozyten im Blut selbst und in der näheren Umgebung der Blutgefäße. Die neutrophilen Granulozyten sind – wie eine mobile Eingreiftruppe – in der Lage, zu allen Stellen des Körpers zu wandern, an denen Noxen Reize ausüben. Sie können diese Verteidigungsfunktion erfüllen, weil sie zu Diapedese (extreme Verformbarkeit) und Chemotaxis (Bewegung zu chemischen Lockstoffen) befähigt sind. Wenn Granulozyten oder Monozyten ihre Funktion ausüben, Mikroben oder andere Angreifer zu vernichten, benötigen sie dazu verschiedene Mechanismen. Auf ihrer Oberfläche besitzen sie zahlreiche Rezeptoren, teilweise mit Enzymcharakter, an denen die Aggressoren andocken können. Der fest gebundene Aggressor wird dann in das Innere der Zelle „eingesaugt“. Die eingesaugte mundförmige Formation nennt man Phagosom. Wenn das Phagosom völlig abgeschnürt im Inneren der Fresszelle liegt, bezeichnet man es als Phagolysosom. Hier läuft jetzt die Zerlegung, die Lyse, des Aggressors ab. Er wird mit Sauerstoff-Radikalen – gebildet vom Enzym NADPH-Oxidase – und mit unterchloriger Säure (HOCl) des Enzyms Myeloperoxidase „beschossen“. Solange der Prozess der Vernichtung dauert, bleibt die Membran des Phagolysosoms geschlossen. Ist der Prozess beendet, wird auch diese Membran angedaut und der Phagozyt, der seine Funktion erfüllt hat, geht zugrunde. Untergegangene Phagozyten und die vernichteten Mikroben bilden den Eiter (Pus). Besonders ausgeprägt ist die Eiterbildung bei der Vernichtung von Bakterien, vor allem von Staphylokokken und Streptokokken, durch die Phagozyten. Die entstandenen Produkte werden dann entweder recycelt oder ausgeschieden. Wenn das Recycling nicht optimal vonstatten geht, kann es zu Eiteransammlungen in Form von Abszessen, Empyemen oder Phlegmonen kommen. Nicht nach außen abgegebener oder nicht gut recycelter Eiter kann auch eine Gefahr für den Organismus darstellen, der sich im schlimmsten Fall bei noch vorhandenen Toxinen oder Bakterienresten, die ins Blut einschwemmen können, als Sepsis (Blutvergiftung) äußern kann. Der Grundprozess der Vernichtung von Mikroben wird in Abb. 1.12 dargestellt.

Die Lymphozyten üben entweder als ganze Zelle Abwehr aus (T-Lymphozyten) oder sie bilden Antikörper (AK) aus. Die T-Lymphozyten besitzen als Andockstelle an das jeweilige Antigen den T-Zell-Rezeptor. Die AK, die durch die B-Lymphozyten gebildet werden, wurden im Detail oben beschrieben. Die T-Lymphozyten sind nach

ihrem Entstehungsort Thymus benannt und gehören zum spezifischen zellulären Immunschutz. Ihre Spezifität gewährleisten die sehr variablen T-Zell-Rezeptoren.

Eine eigene Gruppe der Lymphozyten sind die früher als large lymphocytes oder LL-Zellen bekannten natürlichen Killerzellen (natural killer cells = NK-Zellen). Diese sind in der Lage, alte defekte Zellen zu vernichten, Viren aus ihren Wirtszellen heraus zu saugen und zu fressen und vor allem, Tumorzellen zu fangen und zu phagozytieren.



- Abb.1.12** Grundprozesse der Phagozytose in einem neutrophilen Granulozyten (mit Zellkern, mehreren Mitochondrien und auf der Oberfläche befindlichen Enzymen: NADPH-Oxidase (flache Rechtecke) und Myeloperoxidase (MPO; dargestellt durch kleine Fünfecke)
- noch inaktiver Granulozyt;
 - der Granulozyt wird durch ein Bakterium berührt;
 - das Bakterium wird in den Granulozyten aufgenommen, es bildet sich ein Phagosom, die vorher auf der Oberfläche der Plasmamembran liegenden Enzyme befinden sich nach Einstülpung der Plasmamembran jetzt im Inneren des Phagosoms und attackieren das umhüllte Bakterium mit Sauerstoff-Radikalen (NADPH-Oxidase) und mit unterchloriger Säure HOCl (MPO);
 - das Bakterium wurde in Bruchstücke zerlegt, gegen Ende dieses Prozesses löst sich die Membran des Phagosoms, der Granulozyt selbst wird in seinem Inneren mit den vorher das Bakterium zerstörenden Substanzen überflutet und der Granulozyt geht unter, es bildet sich Eiter.

Die Thrombozyten sind physiologisch in die Aufgaben der Hämostase (Blutstillung) einbezogen. Die Hämostase wird in die Gefäßreaktionen, die zellulären Reaktionen, die Gerinnungskaskade und letzten Endes noch die Fibrinolyse gegliedert. Die Thrombozyten üben nach den Gefäßreaktionen die sog. zellulären Reaktionen aus und bilden einen ersten – eben aus Zellen bestehenden – Pfropf in der Nähe der Gefäßverletzung. Dieser Pfropf ist noch nicht fest und muss in der erst danach statt findenden Gerinnung mit Fibrin durchsetzt werden.

Um ihre Aufgaben im Rahmen der Hämostase (Blutstillung) zu erfüllen, sind die Thrombozyten zur Adhäsion und zur Aggregation befähigt.

Das heißt, sie können sich an verletzte oder anderweitig veränderte Stellen eines Blutgefäßes anlagern (Adhäsion). Anschließend können dann viele Thrombozyten an initial festgekettete Plättchen ankleben und den ersten noch instabilen Pfropf bilden (Aggregation). In der Abb. 1.13 werden Adhäsion und Aggregation veranschaulicht.

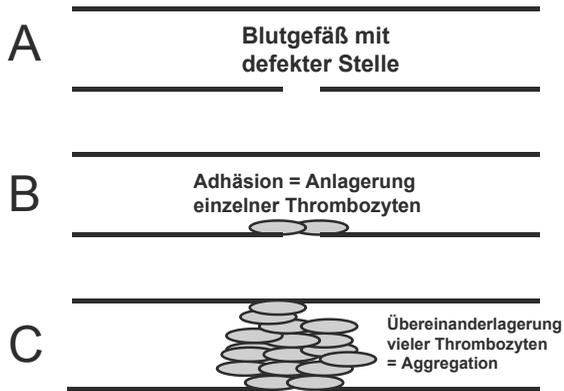


Abb. 1.13 Adhäsion und Aggregation

1.2 Wichtige diagnostische Parameter der Hämatologie

Table 1.1. Einige wichtige diagnostische Parameter der Hämatologie

Parameter	Bedeutung	Normalwert	Bemerkungen
Hämatokritwert (Hk)	Anteil des Zellvolumens am Blutvolumen	männl.: 40-48% weibl.: 36-46%	Verringerter Hk spricht v.a. für eine Anämie
Erythrozytenzahl	Zahl der roten Blutzellen pro mm^3	4 – 5 Mio / mm^3	Vermind.: Anämie; Erhöh.: Polyglobulie
Hämoglobinkonzentration (Abkürzung: Hb-Konz.)	Konzentration des roten Blutfarbstoffs	14-16 g / dl	Verringerter Hb: Anämie
MCH (Mittlere zelluläre Hb-Konzentration)	Konzentration des Hb bezogen auf das Erythrozyt.-Volumen		Verringerung bedeutet hypochrome Anämie
MCV (Mittleres zelluläres Volumen)	Größe (Volumen) der Erythrozyten	80 – 96 fl (Femto-Liter)	Mikrozytose oder Makrozytose