

Anämien

Themenblock Grundlagen der Diagnostik und Therapie

3. Studienjahr Humanmedizin (Bachelor)

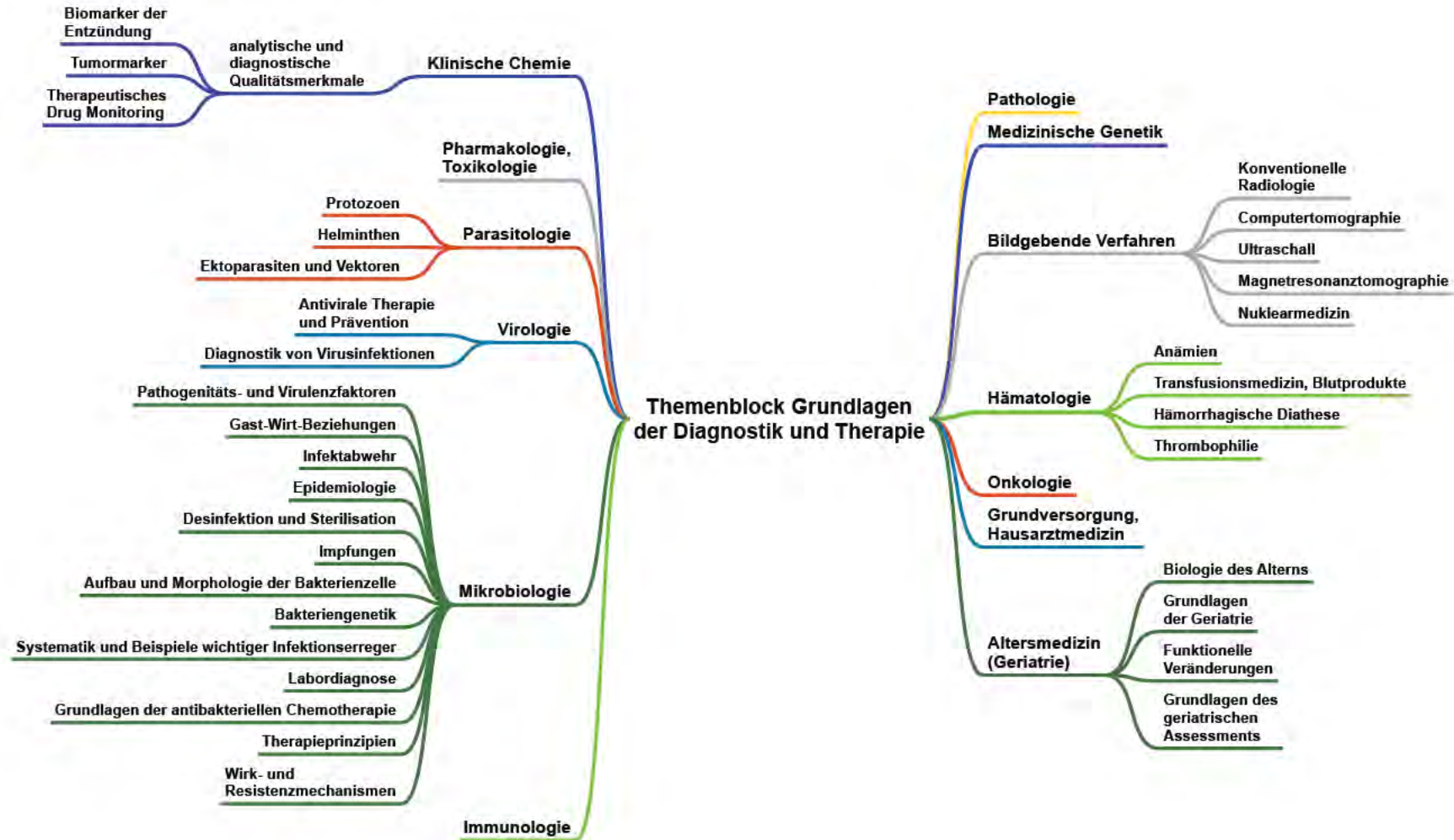
4. November 2024

Prof. Dr. med. Alexandre Theocharides

Medizinische Onkologie und Hämatologie



Mindmap



Clinical Reasoning

Labels, Stamps, Symbols



CR: Clininal Reasoning
(Stamp für Titelfolie)



DIS: DiseaseInfoScript
(Zusammenfassung v.
Krankheiten/Krankheitsgruppen)



PIS: PatientInfoScript
(Zusammenfassung v.
Fallbeispiel-Patienteninfos)



DR/TR: Diagnost./Therapeut.
Reasoning



DS/TS: Diagnost./Therapeut.
Script oder Schema



DA/TA: Diagnost./Therapeut.
Algorhitmus



MR/MS/MA: Management-
Reasoning/Script/Algorhitmus
(Diagnostics+Therapy=
Management)

Lernziele

- Die Studierenden können ein rotes Blutbild interpretieren
- Die Studierenden kennen die Leitsymptome der Anämie
- Die Studierenden können die Anämien kategorisieren

Definition einer Anämie

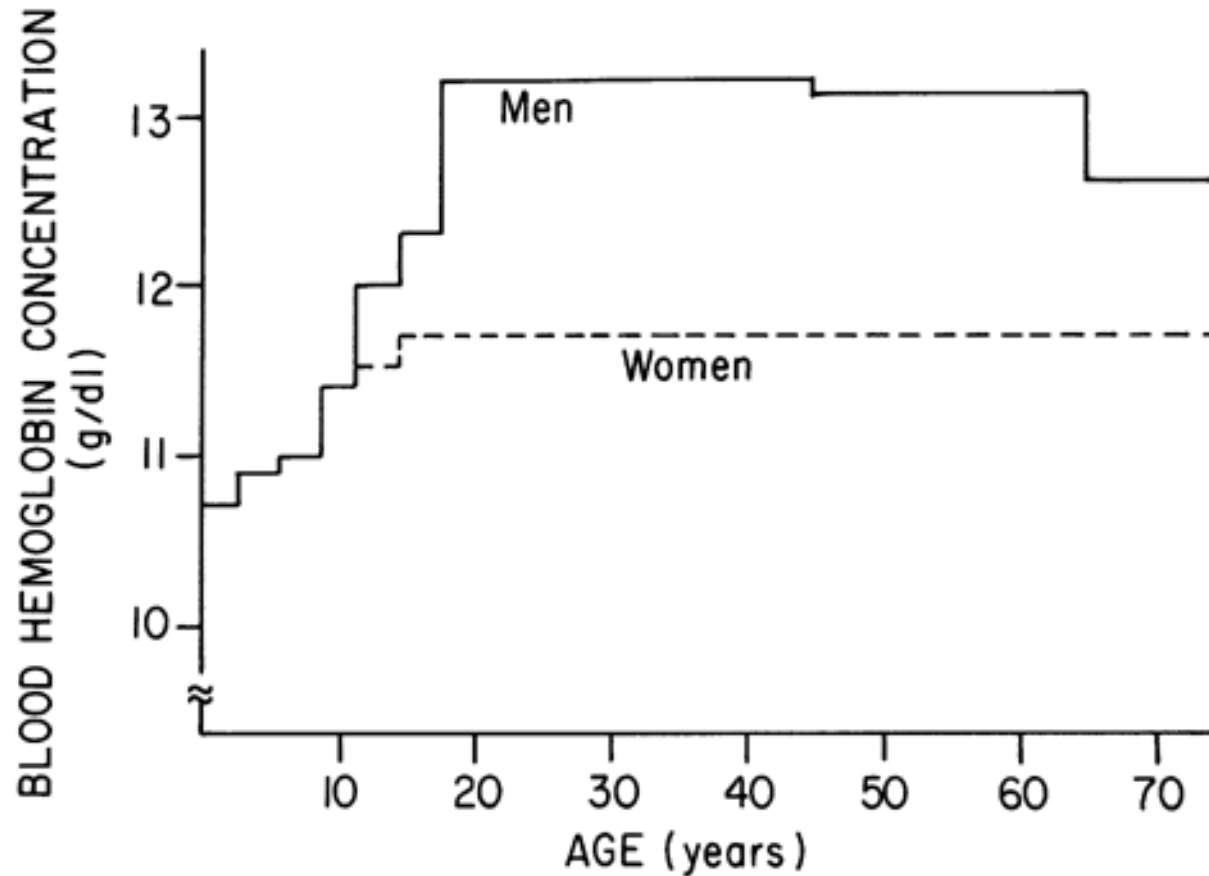
Funktionell

Ungenügende Masse an Erythrozyten, um die Organe adäquat mit Sauerstoff zu versorgen

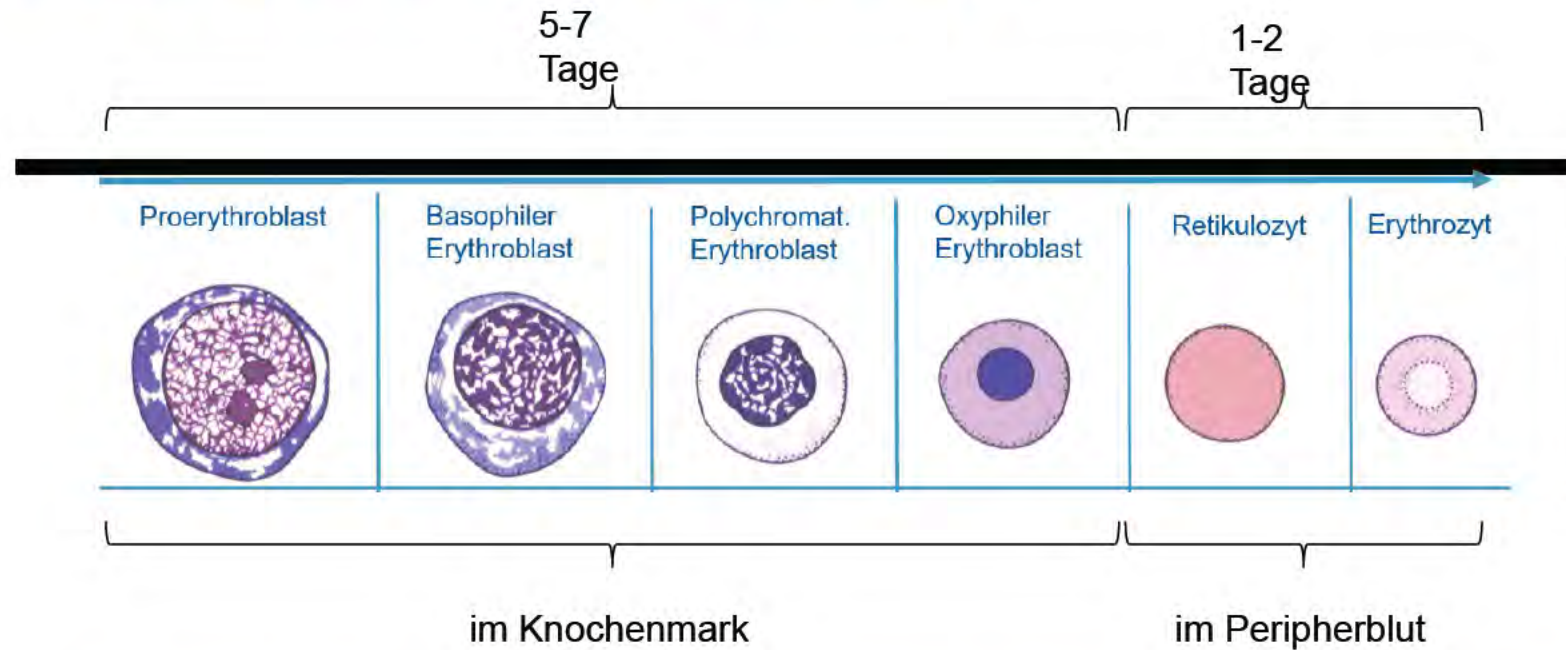
Praktisch

Verminderung der Hämoglobin-Konzentration, des Hämatokrites, der Erythrozytenzahl

Die Hämoglobin-Konzentration ist geschlechtsabhängig

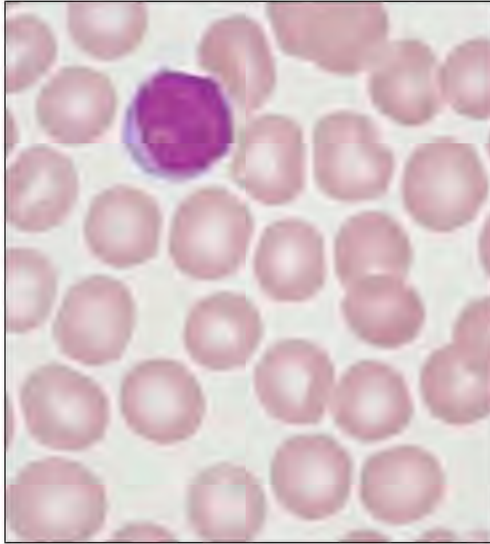


Rotes Blutbild: Reifung

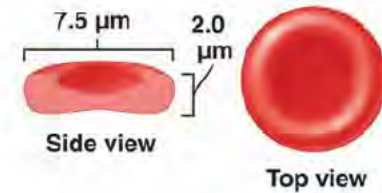


- während der Reifung vom Proerythroblasten zum reifen Erythrozyten kommt es zur:
 - a) Hämoglobinisierung (Zunahme des Hämoglobingehaltes)
 - b) Abnahme Kern- und Zellgrösse
 - c) Veränderung des Chromatinstruktur (feines => grobes Chromatin)
 - d) Zellkernausstossung

Rotes Blutbild



Die normale Grösse eines Erythrozyten ist $7\text{ }\mu\text{m}$ und entspricht in etwa dem Kern eines ruhenden Lymphozyten im peripheren Blutbild



Untersuchungen	Einheit	Referenzbereich	Erklärung
Hämoglobin	g/l	134-170	Hämoglobingehalt
Hämatokrit	l/l	0.400-0.500	Volumenanteil der zellulären Blutbestandteile im Blut
Erythrozyten	T/l	4.2-5.7	absolute Zahl der Erythrozyten
MCV	fl	80-100	mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten
MCH	pg	26-34	mittleres korpuskuläre Hämoglobin einzelnen Erythrozyten
MCHC	g/l	310-360	mittleres korpuskuläre Hämoglobin in den gesamten Erythrozyten
RDW	%	11.0-14.8	Red cell distribution width
Retikulozyten	%	0.4-2.5	relativer Anteil der Retikulozyten
Retikulozyten	G/l	27.0-132.0	absolute Zahl der Retikulozyten
RET-He	pg	30.5-35.5	Hämoglobingehalt der Retikulozyten

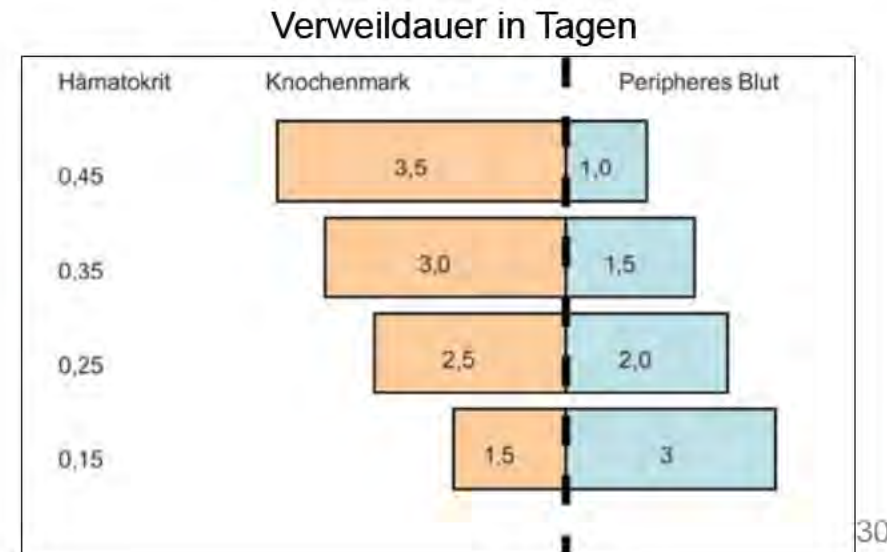
Verordnung einer Blutbildanalyse

- die Auswahl der zu untersuchenden Parameter hängt von der Fragestellung ab
 - meistens ist ein stufenweises Vorgehen zur Abklärung von Blutbildveränderungen möglich
1. **Hämatogramm II:** Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, MCV, MCH, MCHC, Leukozyten, Thrombozyten
 2. **Hämatogramm V:** Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, MCV, MCH, MCHC, Leukozyten, Thrombozyten, maschinelle Differenzierung der Leukozyten
 3. **Hämatogramm V plus Retikulozyten**
 4. **Hämatogramm V plus Mikroskopische Differenzierung +/- Retikulozyten**

Retikulozyten

- entsprechen jungen Erythrozyten nach der Kernausstossung
- enthalten noch zytoplasmatische RNA
- Reifung: 3 Tage im Knochenmark und 1 Tag im Peripherblut (dann ist die RNA abgebaut)
- Retikulozytenzahl und -charakteristika (Grad der Reifung) erlauben Rückschluss auf die Erythropoiese im Knochenmark (gesteigert oder vermindert)
- die Bestimmung erfolgt mikroskopisch oder automatisch (heute der Standard)

Bei einer Anämie verschiebt sich die Verweildauer der Retikulozyten vom Knochenmark in das periphere Blut



Retikulozyten - Retikulozytenproduktionsindex

Retikulozytenproduktionsindex (RPI)

- relative Retikulozytenzahl (in %) korrigiert durch das Ausmaß der Anämie (aktueller Hämatokrit (Hk) im Verhältnis zum Ideal-Hämatokrit (0.45)) und der Verweildauer der Retikulozyten im Blut
- passt die Retikulozyten an das Ausmass der Anämie an

$$\text{RPI} = \frac{\text{Gemessene Retikulozyten (\%)} \times \text{gemessener HKT}}{\text{Retikulozytenverweildauer im Blut (Tage)} \times 0,45}$$

Hämatokrit

45% bzw. 0,45 l/l

35% bzw. 0,35 l/l

25% bzw. 0,25 l/l

15% bzw. 0,15 l/l

Reti-Verweildauer im Blut

1.0 Tag

1.5 Tag

2.0 Tag

2.5 Tag

RPI-Bewertung

Normalfall 1

Anämie mit adäquater Regeneration > 2-3

Anämie mit inadäquater Regeneration < 2

Beispiel: Hk 0.35 l/l; Retikulozyten = 20%

$$\text{RPI} = \frac{20 \%}{1.5} \times \frac{0.35}{0.45} = 10.3$$



Anämie mit adäquater
Regeneration

Aufgabe

Berechnen Sie den RPI und klassifizieren Sie die Anämie entsprechend dem RPI (Anämie mit adäquater bzw inadäquater Regeneration).

Untersuchung	Resultat	Einheit	Referenzbereich
Hämoglobin	76	g/l	117-153
Hämatokrit	0.271	l/l	0.350-0.460
Erythrozyten	4.00	T/l	3.9-5.2
MCV	70.3	fl	80-100
MCH	20.0	pg	26-34
MCHC	285	g/l	310-360
RDW	17.0	%	11.0-14.8
Retikulozyten	1.15	%	0.4-2.5
Retikulozyten	41	G/l	27.0-132.0
Thrombozyten	329	G/l	143-400
Leukozyten	5.36	G/l	3.0-9.6

Lösung

Untersuchung	Resultat	Einheit	Referenzbereich
Hämoglobin	76	g/l	117-153
Hämatokrit	0.271	l/l	0.350-0.460
Erythrozyten	4.00	T/l	3.9-5.2
MCV	70.3	fl	80-100
MCH	20.0	pg	26-34
MCHC	285	g/l	310-360
RDW	17.0	%	11.0-14.8
Retikulozyten	1.15	%	0.4-2.5
Retikulozyten	41	G/l	27.0-132.0
Thrombozyten	329	G/l	143-400
Leukozyten	5.36	G/l	3.0-9.6

$$\text{RPI} = \frac{1.15 \%}{2.0} \times \frac{0.27}{0.45} = 0.45$$

sollte höher sein, oberer Teil des Referenzbereichs

Anämie mit inadäquater Regeneration der Erythropoiese (hyporegenerative Anämie)

Erythrozytenveränderungen

Bei der mikroskopischen Beurteilung eines Blutausstriches müssen bzgl. der Erythrozyten folgende Aspekte berücksichtigt werden:

1. Grösse der Erythrozyten
2. Form der Erythrozyten
3. Farbe der Erythrozyten (Chromasie; entspricht dem Hämoglobingehalt)
4. Intrazelluläre Einschlüsse

Die genaue Beurteilung dieser Aspekte ist für die genaue Diagnose einer Anämie essentiell.

Erythrozytenveränderungen

- für eine möglichst gute Erfassung der Veränderungen werden maschinelle und mikroskopische Methoden benötigt
- Grösse und Chromasie lassen sich besonders gut maschinell bestimmen
- Formveränderungen und intrazelluläre Einschlüsse sind besser mikroskopisch beurteilbar
- Veränderungen einzelner Erythrozyten werden bzgl. Grösse und Chromasie für das gesamte Blutbild erst ab einem bestimmten prozentualen Anteil der Veränderungen relevant
- Quantität der Veränderungen wird häufig unterteilt:
 - wenige (1+)
 - moderate (2+)
 - viele (3+)

Beurteilung der Grösse - maschinell

Zur Beurteilung der Grösse der Erythrozyten können die Mikroskopie und auch Laborgeräte verwendet werden.

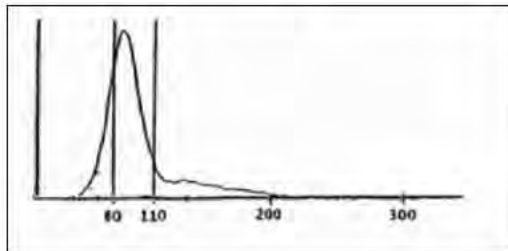
Automatische Messung

1. MCV = mittleres korpuskuläres Volumen

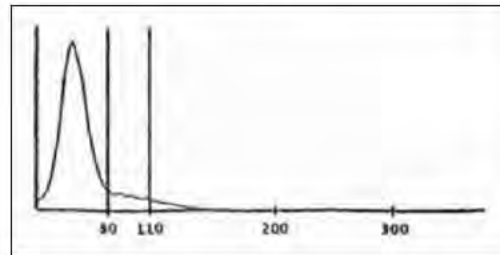
- a. Normwerte (Normozytose): 80 - 100 fl
- b. Mikrozytose = $MCV < 80$ fl
- c. Makrozytose = $MCV > 100$ fl
- d. das MCV kann direkt gemessen werden (Impedanz oder Flowzytometrie) oder wird automatisch berechnet:

$$MCV = \frac{\text{Hämatokrit (\%)} \times 10}{\text{Erythrozyten in Mill./mcl}} \quad [\text{fl}^*]$$

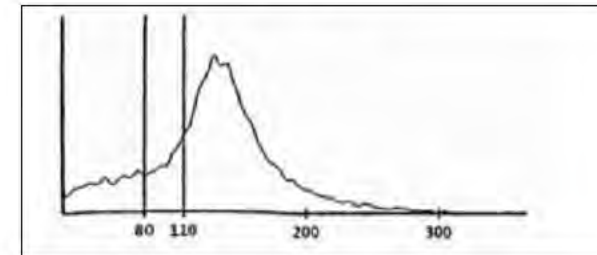
normozytär



mikrozytär



makrozytär



Beurteilung der Chromasie - maschinell

1. MCH = mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt in einem einzelnen Erythrozyten

- a. Normwerte (Normochromasie): 28 - 34 pg
- b. Hypochromasie = MCH < 28 pg
- c. Hyperchromasie = MCH > 34 pg

$$\text{MCH (pg)} = \frac{\text{HGB}}{\text{RBC}}$$

2. MCHC = mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration in einem einzelnen Erythrozyten

- a. Normwerte (Normochromasie): 330 - 360 g/l
- b. Hypochromasie = MCHC < 330 g/l
- c. Hyperchromasie = MCHC > 360 g/l

$$\text{MCHC (g/dL)} = \frac{\text{HGB}}{\text{HKT}}$$

3. Einige Blutanalysegeräte geben direkt den Anteil and hypochromen (%HYPO) oder hyperchromen (%HYPER) Erythrozyten

an

- a. hypochrome Erythrozyten > 2.5 %
- b. hyperchrome Erythrozyten > 2.5%

KLASSIFIKATION DER ANÄMIEN

1. Nach Erythrozyten-Morphologie und -Indices («Erythrogramm») und Retikulozytenzahl
2. Nach der Pathophysiologie



KLASSIFIKATION DER ANÄMIEN

Nach der Pathophysiologie

1. VERMINDERTE PRODUKTION

a) Hämoglobinbildung

Globin-Synthese : Thalassämien

Häm-Synthese : Eisenmangel-Anämie, Siderochrestische Anämie

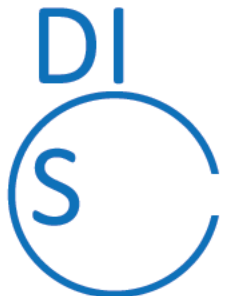
b) (Kern)-Reifungsstörungen

Makro-/Megaloblastäre Anämien (Vit. B₁₂, Folsäure, Folsäure- bzw DNS-Antagonisten)

Myelodysplastische Syndrome (MDS), myeloische Leukämien

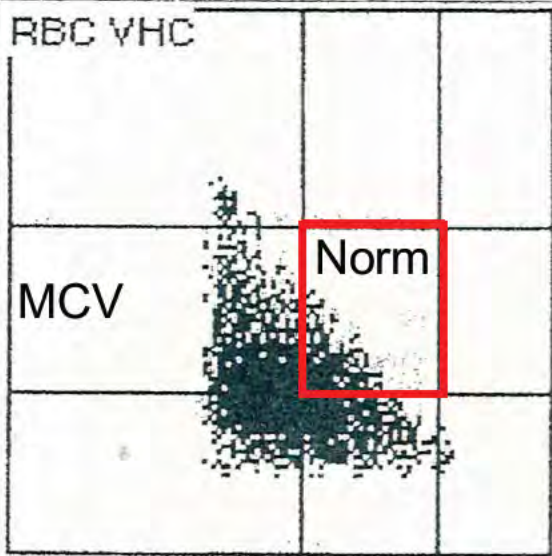
2. ERHÖHTER VERLUST

1. Blutung
2. Hämolyse
 - a. korpuskulär
 - b. extrakorpuskulär



Beispiel

ADVIA

Analysen	Resultat	Referenz	Einheit	RBC VHC
Leukozyten	10.63 +	3.50 - 10.00	$\times 10^9 / l$	
Erythrozyten	3.13 -	4.20 - 6.30	$\times 10^{12} / l$	
Hämoglobin	5.0 -	12.0 - 18.0	g %	
Hämatokrit	19.1 -	36.0 - 52.0	%	
- MCV	60.9 -	79.0 - 95.0	fl	
- MCH	16.0 -	27.0 - 31.0	pg	
- MCHC	26.2 -	32.0 - 36.0	%	
- EVB	22.1 +	11.5 - 14.5	%	
- hypochrome	73.2		%	
Thrombozyten	633 +	150 - 450	$\times 10^9 / l$	

Retikulozyten 95 G/l (Norm: 40-140 G/l)

zu tiefer Wert

Hyporegeneratorische mikrozytäre hypochrome Anämie

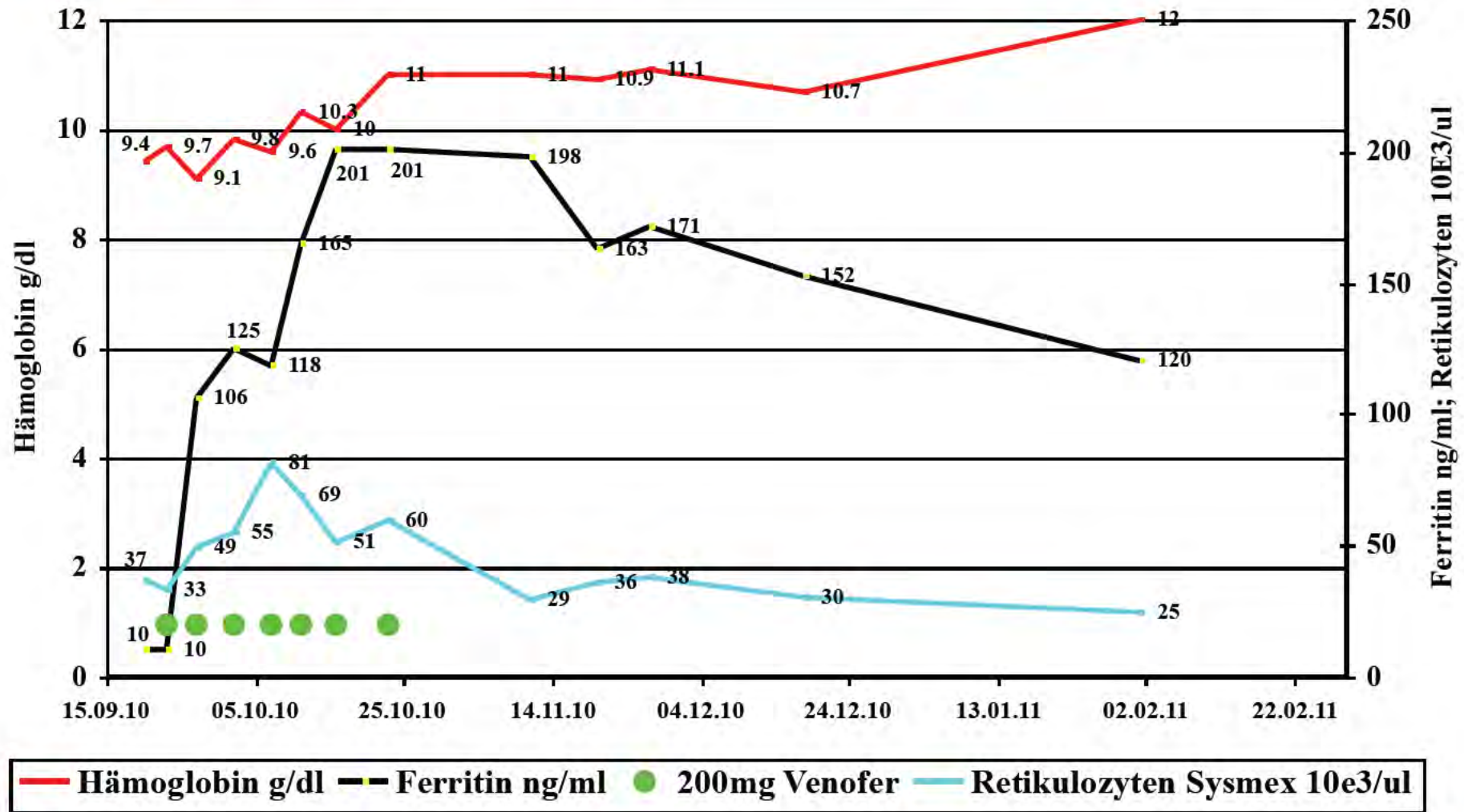
Eisenstatus

Eisen	3.6	μmol/l	(11-28)
Ferritin	12	μg/l	(21-400)
Transferrin	18	μmol/l	(25-50)

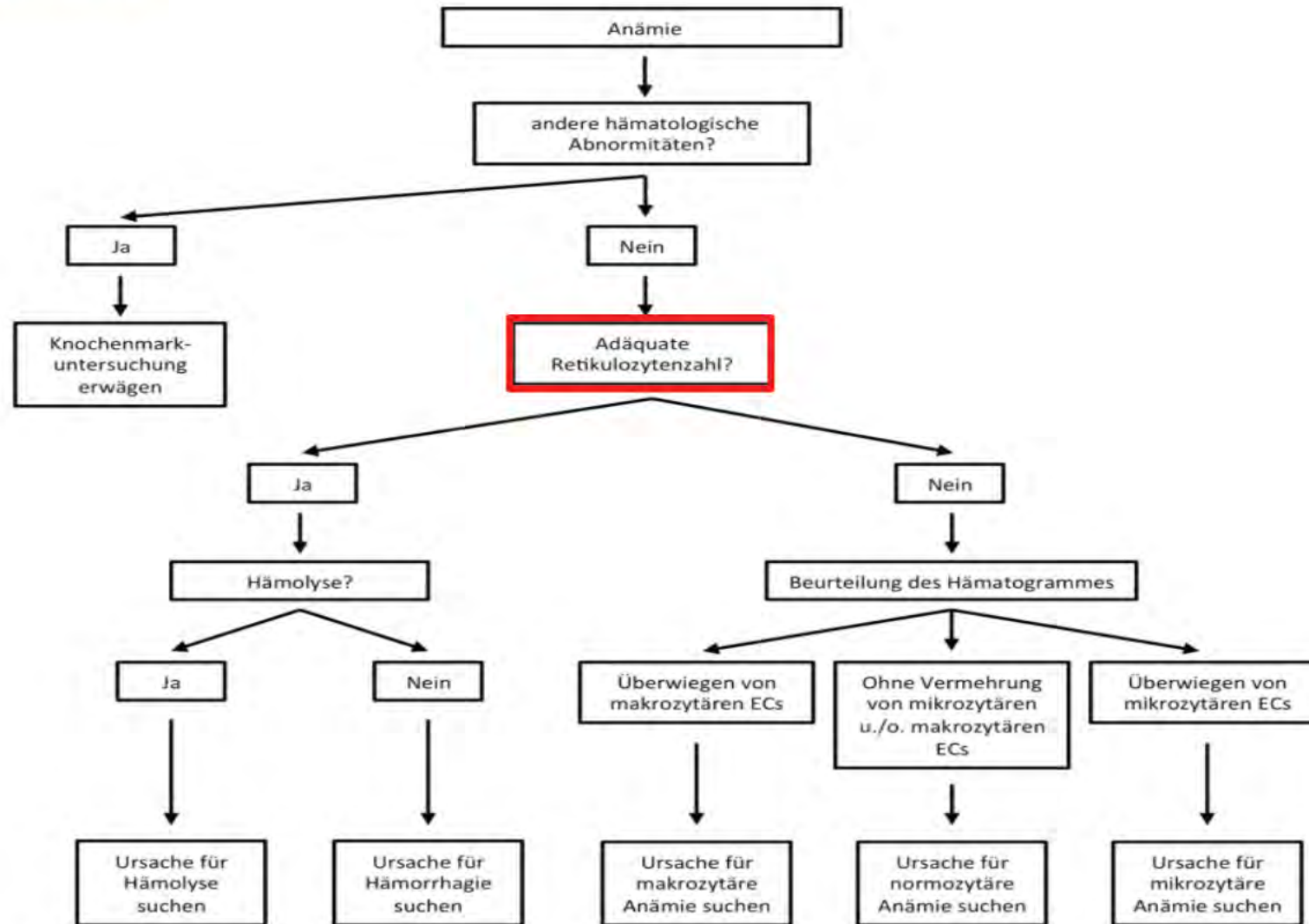
Krankheit

Eisenmangelanämie

Verlauf unter Eisensubstitution



Abklärung Anämie



(Adaptiert nach Greer et al., Wintrobe's Clinical Hematology. 12th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009)

Retikulozyten: Antwort des Knochenmarks auf die Anämie

- Hoher Retikulozytenanteil: adäquate Antwort auf die Anämie
- Tiefer Anteil: Zeichen der Unterproduktion

Darum:
Immer den Retikulozyten-Index berechnen

Retikulozyten-Index berechnen

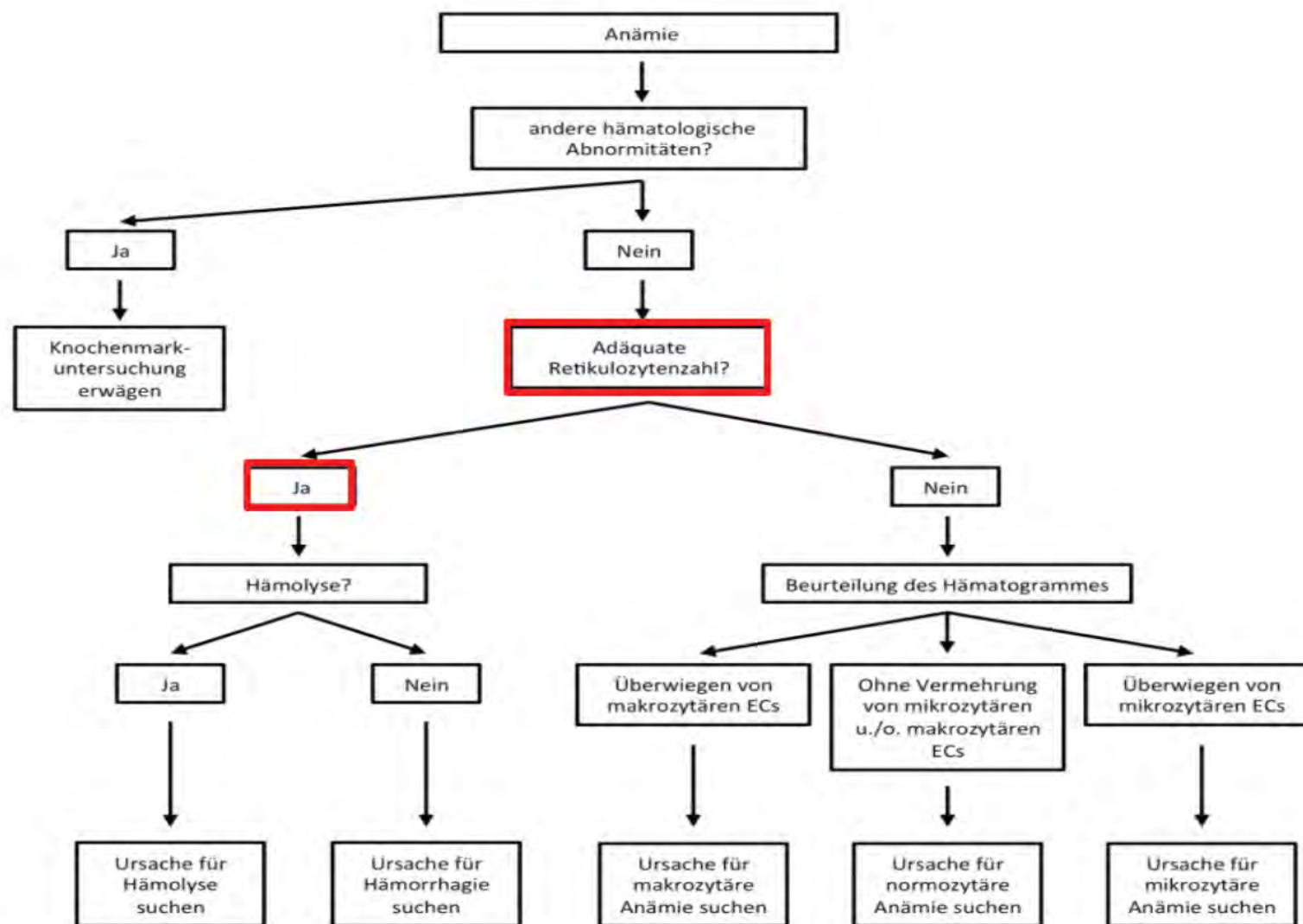
$$RI = (\text{Retikulozyten (\%)} \times (\text{Hämatokrit (\%)} / 45)) / KF$$

KF: Korrekturfaktor: abhängig vom Hämatokrit, je tiefer desto höher

z.B. MedCalc



Abklärung Anämie



(Adaptiert nach Greer et al., Wintrobe's Clinical Hematology. 12th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009)

Was sagt uns der Retikulozyten-Index?

RI >2-3% adäquate Reaktion bei Anämie

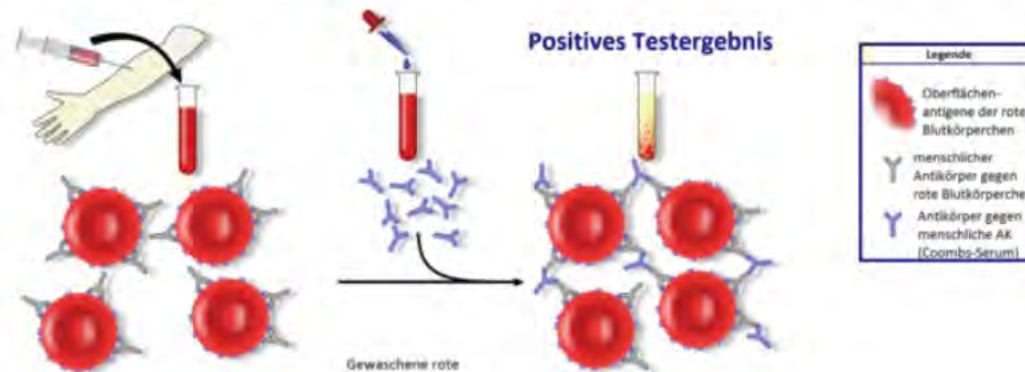
- Blutverlust akut oder stattgehabt
- Hämolyse
- Nach Eisensubstitution bei Eisenmangel
- Behandlung der megaloblastären Anämie

RI <2% trotz Anämie deutet auf eine hyporegenerative Anämie hin → Produktionsproblematik

- Ineffiziente Erythropoiese verschiedener Ursachen
- Alkoholismus
- Hypothyreose

Erhöhter Retikulozyten-Index

- Blutverlust → Anamnese, Status, Endoskopie
- Keine Blutungsanamnese: Hämolyse suchen
→ Direkter Coombs-Test = DAT (direkter Antiglobulin-Test oder Antihuman-Globulin Test)



→ Haptoglobin: tief, da gebunden nicht mehr messbar

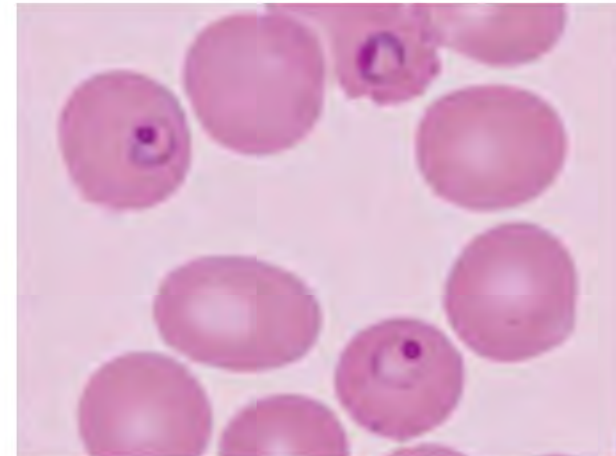
→ LDH, Bilirubin: erhöht

Erhöhter Retikulozyten-Index

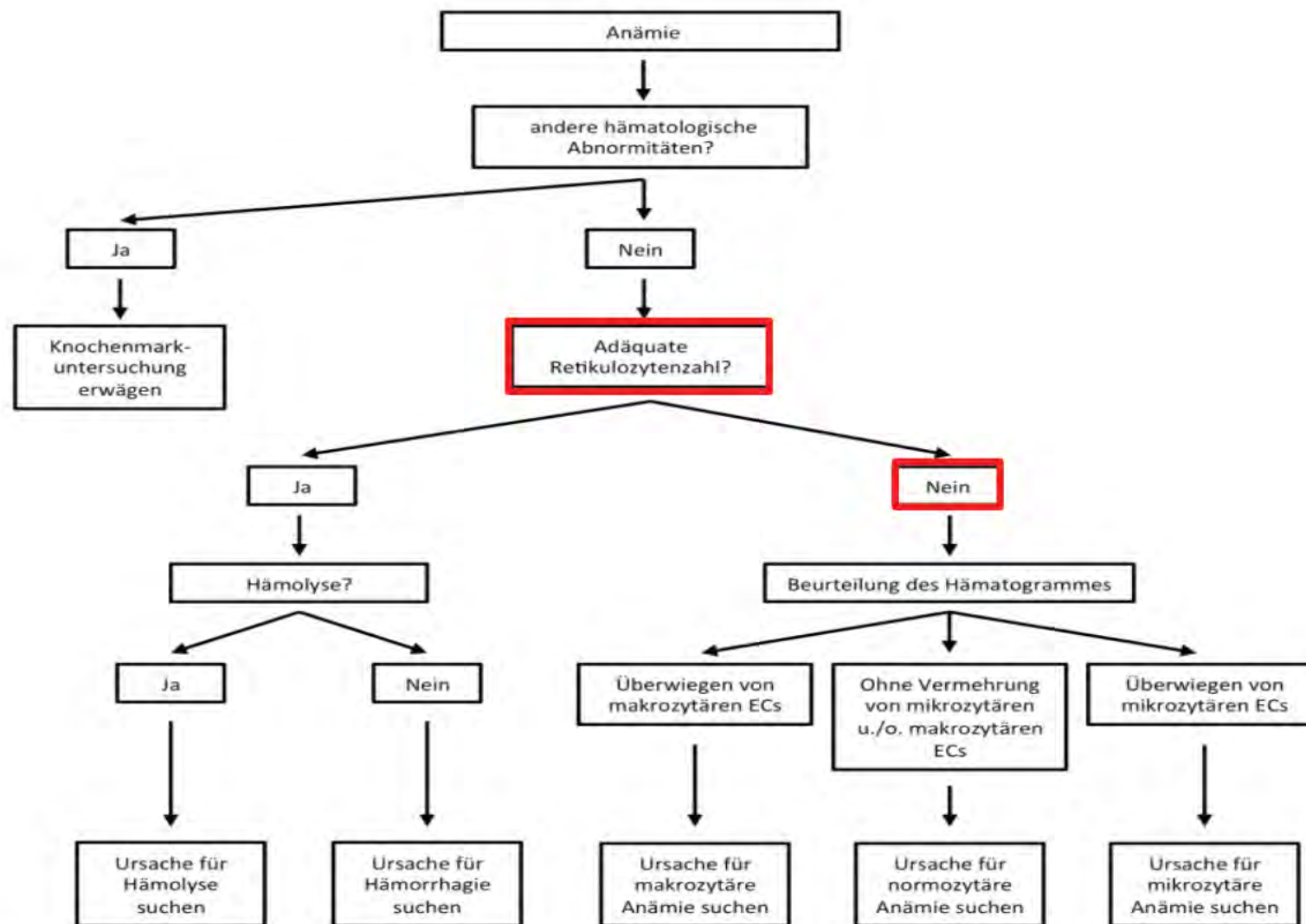
Coombs-**positive** Hämolysen → Autoimmunhämolyse

Coombs-**negative** Hämolysen

→ z.B. Malaria, Mikroangiopathien (HUS, TTP), Sichelzellerkrankung, andere



Abklärung Anämie



(Adaptiert nach Greer et al., Wintrobe's Clinical Hematology. 12th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009)

Differentialdiagnose Anämie

MCV tief

(mikrozytäre Anämie)

- Eisenmangel
- Thalassämien

MCV normal

(normozytäre Anämie)

- Chron. Erkrankung
 - Entzündung
 - Tumoren
- Aplastische Anämie
 - PRCA
- Niereninsuffizienz
- Hypothyreose
- Akute Blutung

MCV erhöht

(makrozytäre Anämie)

- Substratmangel
 - Vit B12, Folsäure
- Alkohol
- Hepatopathie
- MDS
- Medikamentös
- Retikulozytose

Gerät meint Retikulozyten sind Erys

Fall

61-jährige Frau mit Schwindel, gelber Haut und generalisierten Gliederschmerzen

Hämoglobin (g/l)	66	(117 - 153)	LDH	1974 U/l
Hämatokrit (%)	21	(35 - 46)	Billirubin	72 µmol/l
Erythrozytenzahl (T/l)	1.8	(3.9 - 5.2)		
MCV (fl)	115	(80 - 100)		
MCHC (g/l)	322	(310 - 360)		
MCH (pg)	37	(26 - 34)		
Retikulozyten (G/l)	609	(27 - 132)		
Tc (G/l)	271	(143 - 400)		
Leuk (G/l)	16	(3.0 - 9.6)		
Neutro (G/l)	12	(1.4 - 8.0)		
Mono (G/l)	0.2	(0.16 - 0.95)		
Baso (G/l)	0.5	(0.0 - 0.15)		
Eos (G/l)	1.0	(0.0 - 0.7)		
Lymph (G/l)	2.3	(1.5 - 4.0)		



61-jährige Frau mit Schwindel, gelber Haut und generalisierten Gliederschmerzen

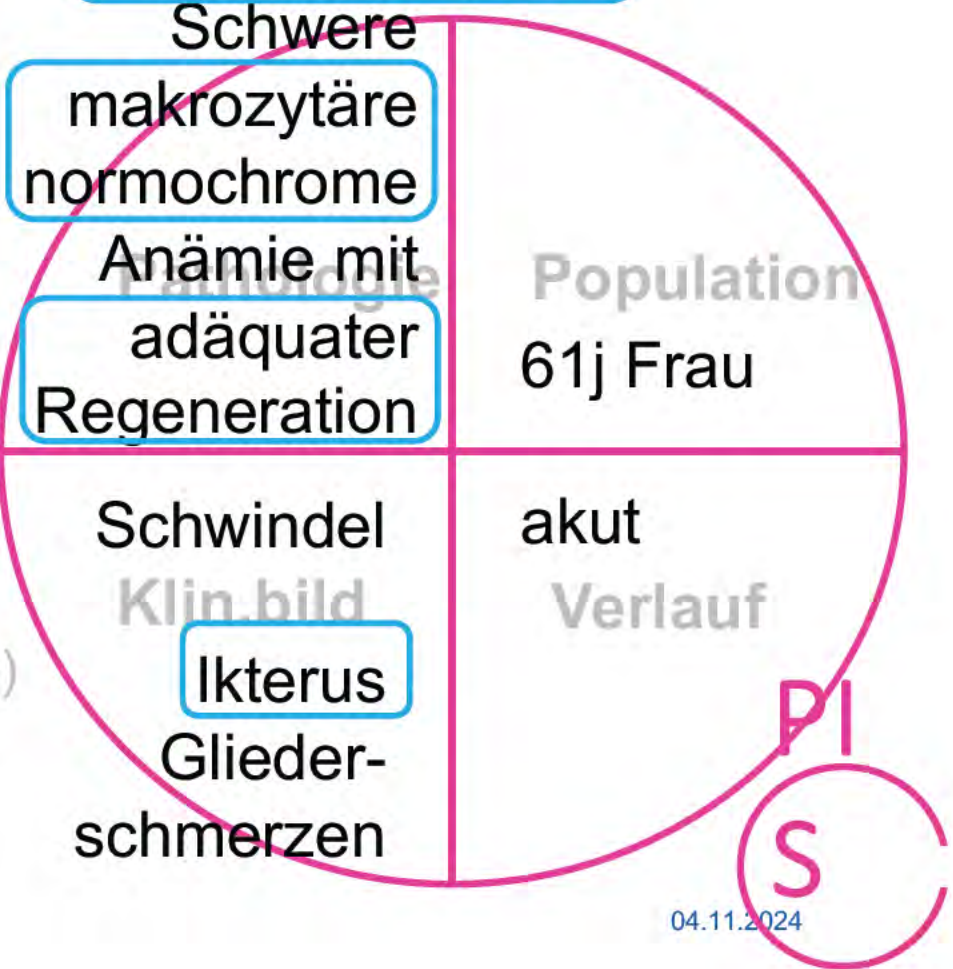
Hämoglobin (g/l)	66	(117 - 153)	LDH	1974 U/l
Hämatokrit (%)	21	(35 - 46)	Billirubin	72 µmol/l
Erythrozytenzahl (T/l)	1.8	(3.9 - 5.2)	<div><div>Schwere makrozytäre normochrome Anämie mit adäquater Regeneration</div><div>Population 61j Frau</div><div>Schwindel Klin.bild Ikterus Glieder-schmerzen</div><div>akut Verlauf</div><div>PI S</div></div>	
MCV (fl)	115	(80 - 100)		
MCHC (g/l)	322	(310 - 360)		
MCH (pg)	37	(26 - 34)		
Retikulozyten (G/l)	609	(27 - 132)		
Tc (G/l)	271	(143 - 400)		
Leuk (G/l)	16	(3.0 - 9.6)		
Neutro (G/l)	12	(1.4 - 8.0)		
Mono (G/l)	0.2	(0.16 - 0.95)		
Baso (G/l)	0.5	(0.0 - 0.15)		
Eos (G/l)	1.0	(0.0 - 0.7)		
Lymph (G/l)	2.3	(1.5 - 4.0)		

TR:Transfusion? Analgesie?

61-jährige Frau mit Schwindel, gelber Haut und generalisierten Gliederschmerzen

Hämoglobin (g/l)	66	(117 - 153)
Hämatokrit (%)	21	(35 - 46)
Erythrozytenzahl (T/l)	1.8	(3.9 - 5.2)
MCV (fl)	115	(80 - 100)
MCHC (g/l)	322	(310 - 360)
MCH (pg)	37	(26 - 34)
Retikulozyten (G/l)	609	(27 - 132)
Tc (G/l)	271	(143 - 400)
Leuk (G/l)	16	(3.0 - 9.6)
Neutro (G/l)	12	(1.4 - 8.0)
Mono (G/l)	0.2	(0.16 - 0.95)
Baso (G/l)	0.5	(0.0 - 0.15)
Eos (G/l)	1.0	(0.0 - 0.7)
Lymph (G/l)	2.3	(1.5 - 4.0)

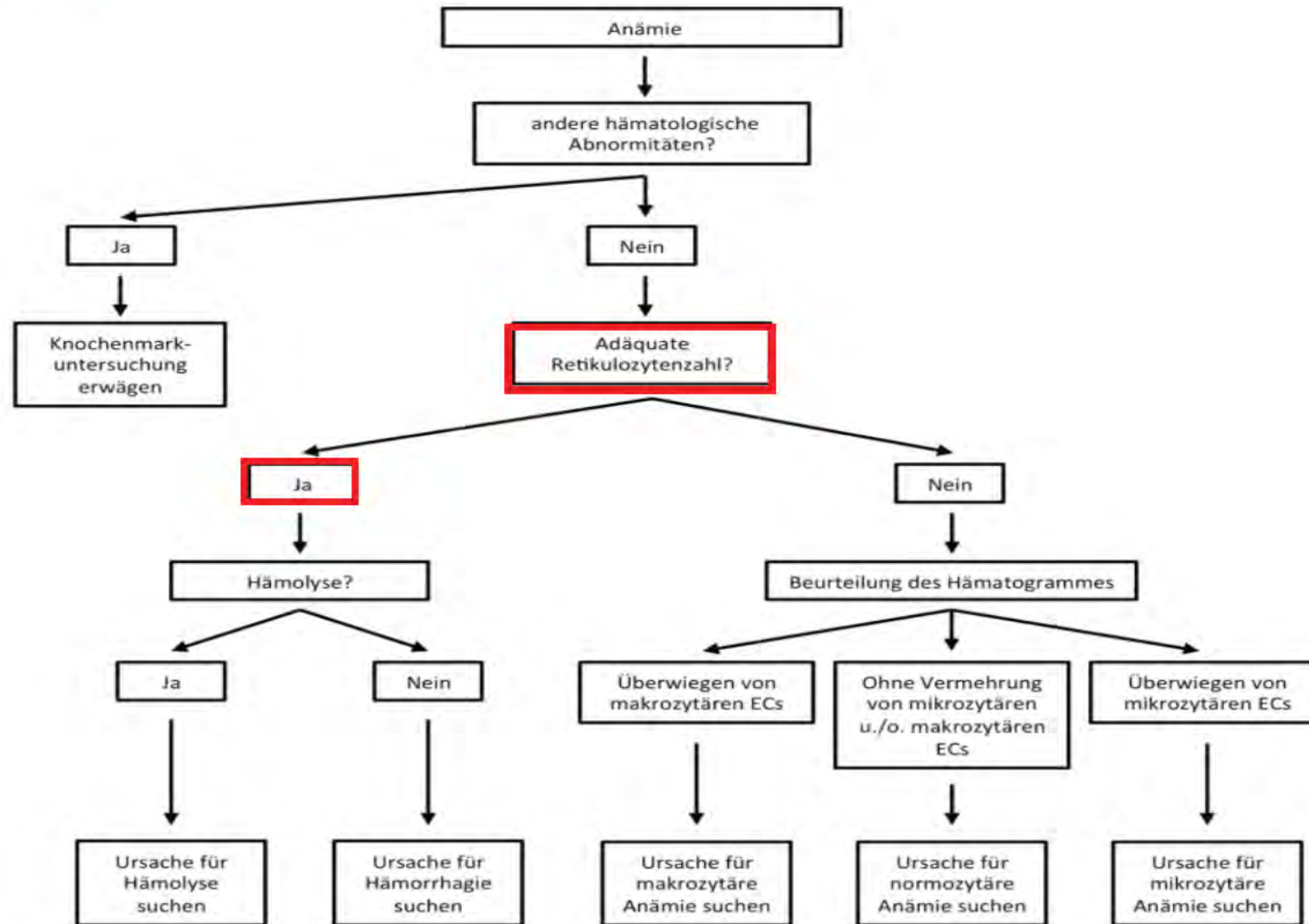
LDH 1974 U/l
Billirubin 72 µmol/l



Wahrscheinlichste Ursache der Makrozytose?

1. Myelodysplastisches Syndrom
2. Hepatopathie
3. Hämolyse
4. Medikamente

Abklärung Anämie



(Adaptiert nach Greer et al., Wintrobe's Clinical Hematology. 12th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009)

Differentialdiagnose Anämie

MCV tief

(mikrozytäre Anämie)

- Eisenmangel
- Thalassämien

MCV normal

(normozytäre Anämie)

- Chron. Erkrankung
 - Entzündung
 - Tumoren
- Aplastische Anämie
 - PRCA
- Niereninsuffizienz
- Hypothyreose
- Akute Blutung

MCV erhöht

(makrozytäre Anämie)

- Substratmangel
 - Vit B12, Folsäure
- Alkohol
- Hepatopathie
- MDS
- Medikamentös
- Retikulozytose

Initiale Labor-Abklärung einer Anämie

- Mikroskopische und maschinelle Differenzierung des Blutbildes
- Retikulozyten maschinell
- Vitamin B12, Ec-Folsäure und Ferritin
- Coombs-Test (Direkter Anti-Globulin-Test, DAT)
- CRP, Transaminasen, LDH
- Kreatinin

Normoregeneratorische makrozytäre normochrome Anämie

- Hb 66 g/l, MCV 115 fl, MCHC 322 g/l, Reti 609 G/l
- LDH 1973 U/l
- Bilirubin total 72 µl, direkt 18 µl
- Direkter Coombs-Test (IgG und C3d): 4+
 - Monospezifisch: IgG 4+, C3d 4+, andere negativ
 - Eluat: unspezifisch reaktiv

Diagnose

Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärme-Typ

Krankheit

Auflösung

1. Myelodysplastisches Syndrom

2. Hepatopathie

3. Hämolyse

4. Medikamente

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

- Inzidenz: 1:100'000 pro Jahr
- **Wärmetyt: 50-70% der AIHA**
 - Aetiologie
 - Idiopathisch, Lymphome, Autoimmunkrankheiten
 - Therapie
 - Immunsuppression (Kortikosteroide, Rituximab, andere), Therapie der Grunderkrankung
- **Kältetyt**
 - Aetiologie:
 - Idiopathisch, EBV, Mykoplasmen, Lymphome
 - Therapie
 - Kälteschutz!, Therapie der Grunderkrankung, Kortikosteroide unwirksam, Rituximab, Komplementblockade

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) - DiseaseInfoScript

Krankheit

Diagnostik

Blutbild inkl. **MCV& RPI**
Hämolysemarker LDH, Bili
Haptoglobin
Coombs

Behandlung

Steroide, Rituximab
Therapie Grundkr.
Kälteschutz/Komplement-block/Keine Steroide b.
Kälte-AK

Wärme- vs. Kältetyp:
Autoimmun-AK (IgG
vs. IgM) induzierte
Hämolyse mit
normoregenerativer
makrozytärer
normochromer
Anämie

Müdigkeit, Schwäche,
Schwindel, Dyspnoe
Ikterus, Symptome
der Grundkrankheit

Idiopathisch
Lymphome (**Malignom**)
Autoimmunkrankheiten
Mycoplasmen, EBV-
Mononukleose
Inzidenz 1:100'000/Jahr

akut-subakut
Verlauf

Prävention & Screening

Ev. Lymphomsuche

Prognose

Abhängig von Grund-
krankheit

Zusammenfassung / Wiederholung

Krankheitsgruppe Anämie - DiseaseInfoScript

Diagnostik

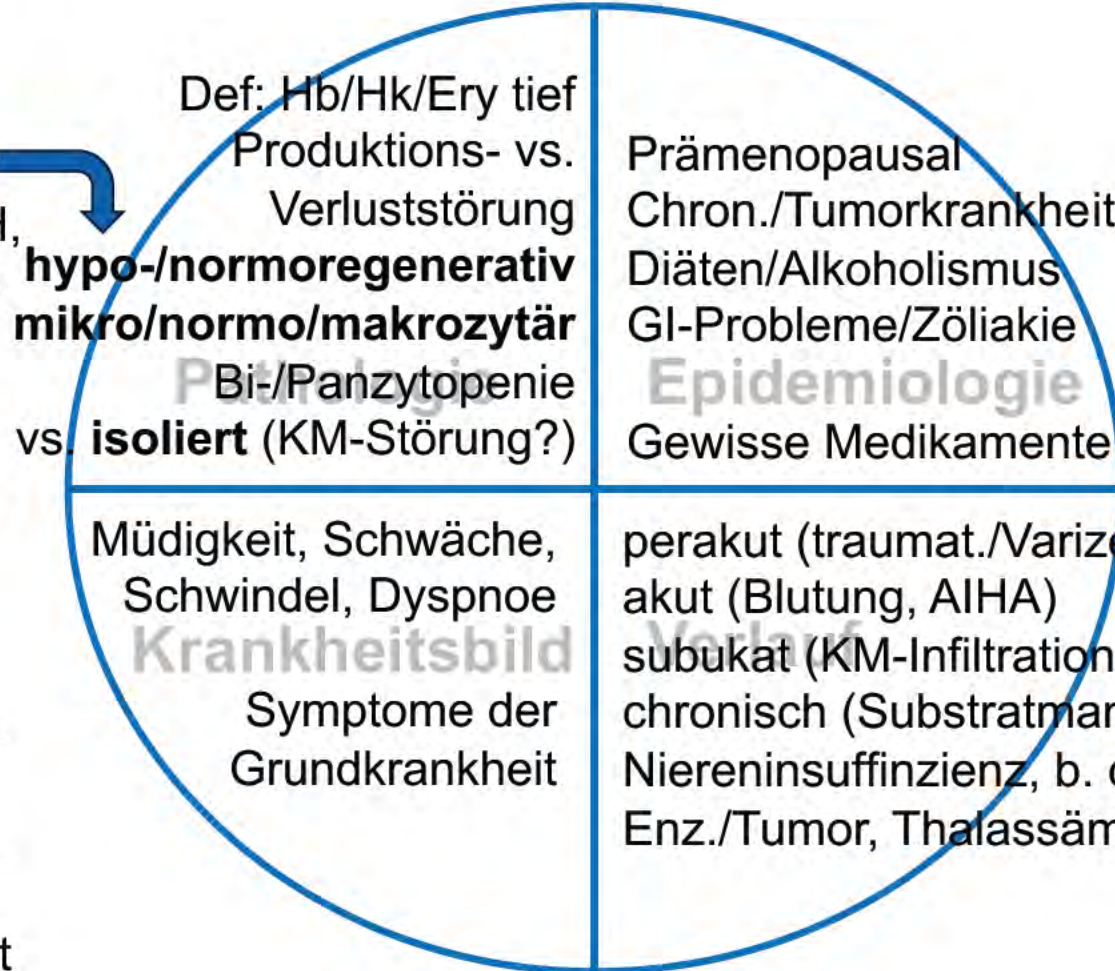
Blutbild inkl. MCV& RPI

Ev. Hämolysemarker: LDH, Bili, Haptoglobin, Coombs
Ev. Substrate: B12, Fols., Ferritin

Unterliegende Kr.: CRP, Transaminasen, Kreatinin

Behandlung

Je nach Ursache/Grundkr.
Ev. EC-Transfusion bei symptomatischer Anämie, niederschwelliger bei kardiovaskulärer Krankheit



Prävention & Screening

Ernährung (Substrate)
Altersentspr. Tumorscr.

Prognose

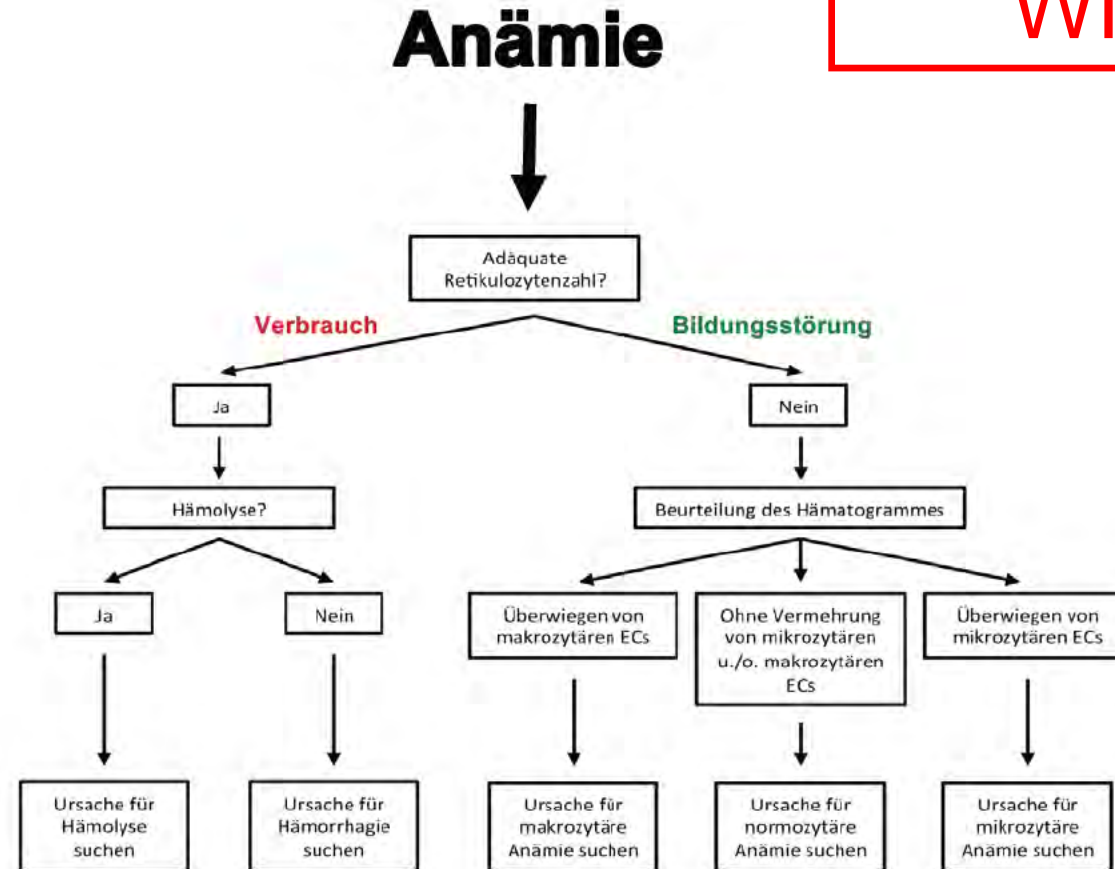
Abhängig von Grundkrankheit



Standardisierte Anämie-Abklärung

Wichtig

Wichtig



(Adaptiert nach Greer et al., Wintrobe's Clinical Hematology. 12th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009)

Differentialdiagnose Anämie

MCV tief

- Eisenmangel
- Thalassämien

MCV normal

- Akute Blutung
- Entzündung
- Chronische Erkrankung
- Tumoren
- Aplastische Anämie
- PRCA
- Niereninsuffizienz
- Hypothyreose

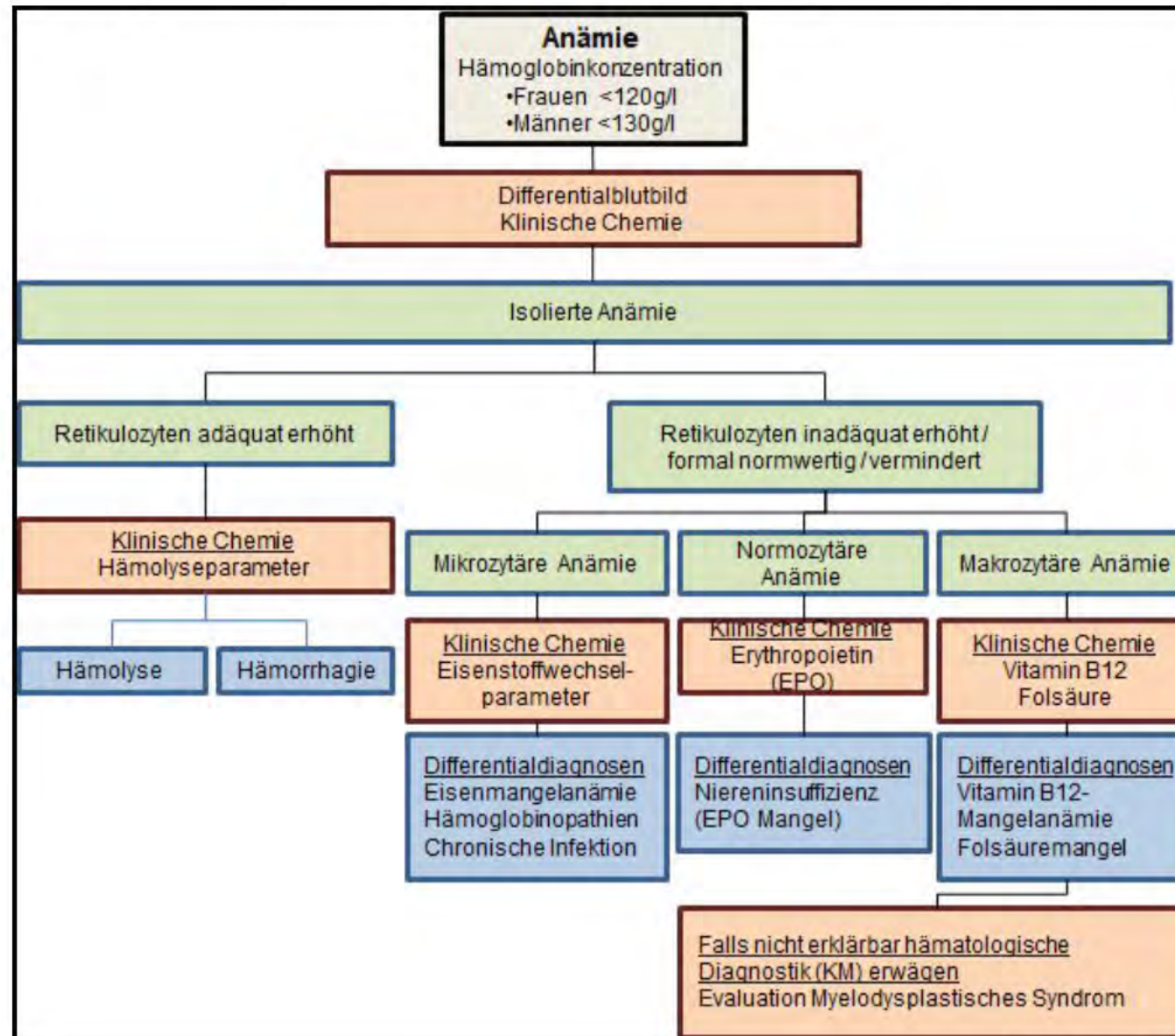
MCV erhöht

- Alkohol
- Substratmangel
- MDS
- Retikulozytose
- Medikamentös
- Hepatopathie



KLASSIFIKATION DER ANÄMIEN

Nach Erythrozyten-Morphologie und -Indices («Erythrogramm») und Retikulozytenzahl



An aerial night photograph of a city, likely Zurich, showing several large, modern buildings with many lit windows. The buildings are illuminated from within, casting a warm glow. The sky is dark, and some trees are visible between the buildings. A large, semi-transparent blue shape covers the left side of the image, and the word 'Fragen?' is written in white text on this shape.

Fragen?