



A. Victor Hoffbrand
Paul A. H. Moss

Hämatologie Essentials

Grundlagen, Labordiagnostik
und molekulare Therapieansätze

Deutsche Ausgabe herausgegeben
von Markus G. Manz

 hogrefe

Hämatologie Essentials

Hämatologie Essentials

A. Victor Hoffbrand, Paul A.H. Moss

Programmbereich Medizin

A. Victor Hoffbrand
Paul A. H. Moss

Hämatologie Essentials

Grundlagen, Labordiagnostik und molekulare Therapieansätze

Aus dem Amerikanischen von Sabine Umlauf-Beck

Deutschsprachige Ausgabe herausgegeben von Markus G. Manz

Unter Mitarbeit von

Urs Schanz, Jan-Dirk Studt und Alexandre Theocharides



A. Victor Hoffbrand
Paul A. H. Moss

Professor Dr. med. Markus G. Manz (dt. Hrsg.)
Zentrum für Hämatologie und Onkologie
UniSpital Zürich
Raemistrasse 100
8091 Zürich
Markus.Manz@usz.ch

Wichtiger Hinweis: Der Verlag hat gemeinsam mit den Autoren bzw. den Herausgebern große Mühe darauf verwandt, dass alle in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen, Internetlinks etc.) entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abgedruckt oder in digitaler Form wiedergegeben wurden. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes und der digitalen Produkte können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://www.dnb.de> abrufbar.

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Kopien und Vervielfältigungen zu Lehr- und Unterrichtszwecken, Übersetzungen, Mikroverfilmungen sowie die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Anregungen und Zuschriften bitte an:

Hogrefe AG
Lektorat Medizin
z.Hd.: Susanne Ristea
Länggass-Strasse 76
3012 Bern
Schweiz
Tel. +41 31 300 45 00
info@hogrefe.ch
www.hogrefe.ch

Lektorat: Susanne Ristea
Bearbeitung: Martin Kortenhaus, Illertissen
Übersetzung: Sabine Umlauf-Beck, Heidelberg, info@linguamedizin.de
Herstellung: René Tschirren
Umschlagabbildung: © iStock/Dr_Microbe
Umschlag: Claude Borer, Riehen
Satz: punktgenau GmbH, Bühl
Druck und buchbinderische Verarbeitung: Finidr s. r. o., Český Těšín
Printed in Czech Republic

Die Originalausgabe erschien unter dem Titel © 2015 Hoffbrand's Essential Haematology, 7th Edition

Die Übersetzung aus dem Englischen und Veröffentlichung erfolgte nach Vereinbarung mit John Wiley & Sons Limited. John Wiley & Sons Limited übernimmt keine Verantwortung für die Richtigkeit der Übersetzung, diese liegt alleine beim Hogrefe Verlag. Ohne die schriftliche Genehmigung des ursprünglichen Rechteinhabers, John Wiley & Sons Limited, dürfen keinerlei Inhalte des Buches reproduziert werden.

No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

1. Auflage 2020
© 2020 Hogrefe Verlag, Bern
(E-Book-ISBN_PDF 978-3-456-95921-4)
(E-Book-ISBN_EPUB 978-3-456-75921-0)
ISBN 978-3-456-85921-7
<http://doi.org/10.1024/85921-000>

Nutzungsbedingungen:

Der Erwerber erhält ein einfaches und nicht übertragbares Nutzungsrecht, das ihn zum privaten Gebrauch des E-Books und all der dazugehörigen Dateien berechtigt.

Der Inhalt dieses E-Books darf von dem Kunden vorbehaltlich abweichender zwingender gesetzlicher Regeln weder inhaltlich noch redaktionell verändert werden. Insbesondere darf er Urheberrechtsvermerke, Markenzeichen, digitale Wasserzeichen und andere Rechtsvorbehalte im abgerufenen Inhalt nicht entfernen.

Der Nutzer ist nicht berechtigt, das E-Book – auch nicht auszugsweise – anderen Personen zugänglich zu machen, insbesondere es weiterzuleiten, zu verleihen oder zu vermieten.

Das entgeltliche oder unentgeltliche Einstellen des E-Books ins Internet oder in andere Netzwerke, der Weiterverkauf und/oder jede Art der Nutzung zu kommerziellen Zwecken sind nicht zulässig.

Das Anfertigen von Vervielfältigungen, das Ausdrucken oder Speichern auf anderen Wiedergabegeräten ist nur für den persönlichen Gebrauch gestattet. Dritten darf dadurch kein Zugang ermöglicht werden.

Die Übernahme des gesamten E-Books in eine eigene Print- und/oder Online-Publikation ist nicht gestattet. Die Inhalte des E-Books dürfen nur zu privaten Zwecken und nur auszugsweise kopiert werden.

Diese Bestimmungen gelten gegebenenfalls auch für zum E-Book gehörende Audiodateien.

Anmerkung:

Sofern der Printausgabe eine CD-ROM beigelegt ist, sind die Materialien/Arbeitsblätter, die sich darauf befinden, bereits Bestandteil dieses E-Books.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur siebten Auflage	19
Vorwort zur ersten Auflage	21
Wie Sie dieses Lehrbuch optimal nutzen	23
<hr/>	
1 Hämatopoese	25
1.1 Orte der Blutbildung	25
1.2 Hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen	26
1.3 Knochenmarkstroma	28
1.4 Regulierung der Hämatopoese	28
1.5 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren	29
1.6 Wachstumsfaktor-Rezeptoren und Signaltransduktion	31
1.7 Adhäsionsmoleküle	32
1.8 Zellzyklus	32
1.9 Transkriptionsfaktoren	33
1.10 Epigenetik	33
1.11 Apoptose	33
<hr/>	
2 Erythropoese und allgemeine Aspekte von Anämien	37
2.1 Blutzellen	37
2.2 Erythropoetin	40
2.2.1 Wirkmechanismus	40
2.2.2 Indikationen für eine Therapie mit Erythropoetin	41
2.3 Hämoglobin	42
2.3.1 Hämoglobinsynthese	42
2.3.2 Hämoglobinfunktion	42
2.3.3 Methämoglobinämie	43
2.4 Erythrozyten	43
2.4.1 Erythrozytenstoffwechsel	44
2.4.2 Erythrozytenmembran	44
2.5 Anämie	45
2.5.1 Globale Inzidenz der Anämie	45
2.5.2 Klinisches Bild der Anämie	47

2.5.3	Klassifikation von Anämien und Laborbefunde	48
2.5.4	Beurteilung der Erythropoese	51
<hr/>		
3	Hypochrome Anämien	53
3.1	Eisen in der Nahrung und im Stoffwechsel	54
3.1.1	Verteilung und Transport von Eisen im Körper	54
3.1.2	Eisenzufuhr durch die Nahrung	57
3.1.3	Eisenresorption	57
3.1.4	Eisenbedarf	58
3.2	Eisenmangel	58
3.2.1	Klinische Merkmale	58
3.2.2	Ursachen	59
3.2.3	Laborbefunde	60
3.2.4	Diagnostik der Ursachen eines Eisenmangels	61
3.2.5	Therapie	62
3.3	Eisenrefraktäre Eisenmangelanämie (Iron-Refractory Iron Deficiency Anaemia, IRIDA)	63
3.4	Anämie bei chronischen Erkrankungen	63
3.5	Sideroachrestische Anämie	64
3.6	Bleivergiftung	65
3.7	Differenzialdiagnosen bei hypochromen Anämien	66
<hr/>		
4	Eisenüberladung	67
4.1	Beurteilung von Eisenstatus und Organfunktion	68
4.2	Hereditäre (genetische, primäre) Hämochromatose	69
4.2.1	Afrikanische Eisenüberladung	70
4.2.2	Thalassaemia intermedia	70
4.3	Transfusionsbedingte Eisenüberladung	70
4.4	Eisenchelationstherapie	72
<hr/>		
5	Megaloblastäre Anämien und andere makrozytäre Anämien	75
5.1	Einführung in makrozytäre Anämien	75
5.2	Megaloblastäre Anämien	75
5.3	Vitamin B12 (B12, Kobalamin)	76
5.3.1	Resorption	76
5.3.2	Transportmechanismen: Transcobalamine	76
5.3.3	Biochemische Funktion	76
5.4	Folsäure	78
5.4.1	Resorption, Transport und Funktion	78
5.4.2	Biochemische Grundlagen der megaloblastären Anämien	78
5.4.3	Folsäurereduktion	79
5.5	Vitamin-B12-Mangel	79
5.5.1	Perniziöse Anämie	80
5.5.2	Andere Ursachen eines Vitamin-B ₁₂ -Mangels	80
5.6	Folsäuremangel	80
5.7	Klinische Merkmale der megaloblastären Anämien	81

5.7.1	Neuropathie infolge eines Vitamin-B ₁₂ -Mangels (subakute, kombinierte Degeneration des Rückenmarks)	82
5.7.2	Neuralrohrdefekte	83
5.7.3	Andere Gewebeveränderungen	83
5.7.4	Laborbefunde	83
5.8	Diagnostik des Vitamin-B ₁₂ - oder Folsäuremangels	84
5.8.1	Untersuchungen der Ursachen eines Vitamin-B ₁₂ - oder Folsäuremangels	85
5.9	Therapie	85
5.9.1	Therapieansprechen	86
5.9.2	Prophylaktische Therapie	86
5.10	Weitere megaloblastäre Anämien	86
5.10.1	Anomalien des Vitamin-B ₁₂ - oder Folsäurestoffwechsels	86
5.11	Weitere makrozytäre Anämien	87
5.11.1	Differenzialdiagnose makrozytärer Anämien	87
<hr/>		
6	Hämolytische Anämien	89
6.1	Normaler Abbau der Erythrozyten	89
6.2	Einführung in die hämolytischen Anämien	90
6.2.1	Klassifikation	90
6.2.2	Klinische Merkmale	90
6.2.3	Laborbefunde	92
6.3	Intravasale und extravasale Hämolyse	92
6.4	Hereditäre hämolytische Anämien	92
6.4.1	Membrandefekte	92
6.4.2	Störungen des Erythrozytenstoffwechsels	94
6.4.3	Hereditäre Störungen der Hämoglobinsynthese	97
6.5	Erworbene hämolytische Anämien	97
6.5.1	Immunhämolytische Anämien	97
6.5.2	Erythrozytenfragmentierungssyndrome	100
6.5.3	Marschhämoglobinurie	101
6.5.4	Infektionen	101
6.5.5	Chemische und physikalische Einflüsse	101
6.5.6	Sekundäre hämolytische Anämien	101
<hr/>		
7	Genetische Hämoglobineffekte	103
7.1	Hämoglobinsynthese	103
7.1.1	Molekulare Aspekte	103
7.1.2	Wechsel vom fetalen Hämoglobin zum Hämoglobin des Erwachsenen	105
7.2	Hämoglobinanomalien	105
7.3	Thalassämien	107
7.3.1	α-Thalassämien	107
7.3.2	β-Thalassämien	108
7.3.3	Nicht transfusionsabhängige Thalassämie (Thalassaemia intermedia)	111
7.3.4	δβ-Thalassämie	112
7.3.5	Lepore-Hämoglobin	112
7.3.6	Hereditäre Persistenz des fetalen Hämoglobins (HPFH)	112
7.3.7	Kombination der β-Thalassaemia minor mit anderen genetischen Hämoglobinopathien	112

7.4	Sichelzellanämie	113
7.4.1	Homozygote Form	113
7.4.2	Heterozygote Form	117
7.4.3	Kombination von HbS mit anderen genetischen Hämoglobindefekten	117
7.5	Pränatale Diagnostik genetischer Hämoglobindefekte	117
7.5.1	DNA-Diagnostik	117
<hr/>		
8	Leukozyten 1: Granulozyten, Monozyten und dazugehörige benigne Erkrankungen	121
8.1	Granulozyten	122
8.1.1	Neutrophile (polymorphkernig)	122
8.1.2	Neutrophile Vorstufen	122
8.1.3	Monozyten	122
8.1.4	Eosinophile	123
8.1.5	Basophile	123
8.2	Granulopoese	123
8.2.1	Kontrolle der Granulopoese: myeloische Wachstumsfaktoren	124
8.3	Klinische Anwendung von G-CSF	124
8.4	Monozyten	125
8.5	Funktionsstörungen der Neutrophilen und Monozyten	126
8.5.1	Normale Funktion der Neutrophilen und Monozyten	126
8.5.2	Störungen der Phagozytenfunktion	127
8.5.3	Benigne Erkrankungen	127
8.5.4	Weitere seltene Erkrankungen	128
8.5.5	Häufige morphologische Anomalien	128
8.6	Ursachen einer neutrophilen Leukozytose	128
8.6.1	Leukämoide Reaktion	128
8.6.2	Leukoerythroblastäre Reaktion	128
8.7	Neutropenie	129
8.7.1	Ursachen und Formen	129
8.7.2	Klinische Merkmale	130
8.7.3	Diagnostik	131
8.7.4	Therapie	131
8.8	Ursachen einer Monozytose und einer eosinophilen und basophilen Leukozytose	131
8.8.1	Monozytose	131
8.8.2	Eosinophile Leukozytose (Eosinophilie)	131
8.8.3	Basophile Leukozytose (Basophilie)	132
8.9	Erkrankungen der Histiozyten und dendritischen Zellen	132
8.9.1	Dendritische Zellen	133
8.9.2	Langerhans-Zell-Histiozytose	133
8.9.3	Hämophagozytäre Lymphohistiozytose (hämophagozytäres Syndrom)	133
8.9.4	Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie	134
8.10	Lysosomale Speicherkrankheiten	134
8.10.1	Morbus Gaucher	134
8.10.2	Niemann-Pick-Krankheit	135
<hr/>		
9	Leukozyten 2: Lymphozyten und ihre benignen Erkrankungen	137
9.1	Lymphozyten	138
9.1.1	B- und T-Lymphozyten	138

9.1.2	Natürliche-Killer-Zellen	138
9.1.3	Zirkulation von Lymphozyten	140
9.2	Immunglobuline	140
9.3	Rearrangements der Antigenrezeptorgene	141
9.3.1	Rearrangements der Immunglobulingene	141
9.3.2	Rearrangements der T-Zell-Rezeptorgene	142
9.4	Komplement	142
9.5	Immunantwort	144
9.6	Lymphozytose	144
9.6.1	Infektiöse Mononukleose	146
9.6.2	Lymphopenie	147
9.7	Immunschwächesyndrome	147
9.8	Differenzialdiagnostik bei Lymphadenopathien	148
<hr/>		
10	Milz	151
10.1	Anatomie und Blutkreislauf der Milz	151
10.2	Funktionen der Milz	152
10.2.1	Kontrolle der Erythrozytenintegrität	152
10.2.2	Immunfunktion	152
10.3	Extramedulläre Hämatopoese	152
10.4	Bildgebende Verfahren zur Untersuchung der Milz	153
10.5	Splenomegalie	153
10.5.1	Tropisches Splenomegalie-Syndrom	154
10.6	Hypersplenismus	155
10.7	Hyposplenismus	155
10.8	Splenektomie	155
10.9	Infektionsprävention bei Patienten mit Hyposplenismus	156
<hr/>		
11	Ursache und Genetik maligner hämatologischer Erkrankungen	159
11.1	Inzidenz hämatologischer Neoplasien	159
11.2	Ursache maligner hämatopoetischer Erkrankungen	160
11.2.1	Erbliche Faktoren	160
11.2.2	Umweltfaktoren	161
11.3	Genetische Veränderungen bei malignen hämatologischen Erkrankungen	162
11.3.1	Onkogene	162
11.3.2	Tyrosinkinasen	163
11.3.3	Tumorsuppressorgene	163
11.3.4	Klonale Progression	164
11.3.5	Progression subklinischer klonaler hämatologischer Anomalien zur klinisch manifesten Erkrankung	165
11.4	Nomenklatur der Chromosomen	165
11.4.1	Telomere	166
11.5	Spezifische Beispiele genetischer Anomalien bei malignen hämatologischen Erkrankungen	166
11.5.1	Punktmutationen	166
11.5.2	Translokationen	167

11.5.3	Deletionen	168
11.5.4	Duplikation oder Amplifikation	168
11.5.5	Epigenetische Veränderungen	168
11.5.6	MicroRNA	168
11.6	Diagnostische Methoden zur Untersuchung maligner Zellen	168
11.6.1	Karyotypanalyse	168
11.6.2	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung	168
11.6.3	Gensequenzierung	168
11.6.4	DNA-Microarrays	169
11.6.5	Durchflusszytometrie	169
11.6.6	Immunhistologie (Immunhistochemie)	169
11.7	Stellenwert genetischer Marker für die Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen	172
11.7.1	Für die Erstdiagnose	172
11.7.2	Für die Festlegung eines Therapieprotokolls	172
11.7.3	Monitoring der minimalen Resterkrankung	172
12	Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen	175
12.1	Allgemeine Supportivtherapie	175
12.1.1	Zentraler Venenkatheter	176
12.1.2	Blutprodukte	176
12.1.3	Unterstützung der Hämostase	177
12.1.4	Therapie mit Antiemetika	177
12.1.5	Tumorlysesyndrom	177
12.1.6	Psychologische Unterstützung	178
12.1.7	Behandlung von Fragen zur Fortpflanzung	178
12.1.8	Erhaltung eines guten Ernährungszustands	178
12.1.9	Schmerztherapie	178
12.1.10	Prävention und Behandlung von Infektionen	178
12.1.11	Bakterielle Infektionen	179
12.1.12	Virusinfektionen	180
12.1.13	Pilzinfektionen	180
12.2	Spezifische Therapien maligner hämatologischer Erkrankungen	181
12.2.1	Therapieziele	181
12.2.2	Medikamente zur Behandlung maligner hämatopoetischer Erkrankungen	182
13	Akute myeloische Leukämie	187
13.1	Klassifikation der Leukämien	187
13.2	Diagnostik bei akuter Leukämie	188
13.3	Akute myeloische Leukämie (AML)	189
13.3.1	Pathogenese	189
13.3.2	Inzidenz	189
13.3.3	Klassifikation	190
13.3.4	Klinische Merkmale	190
13.3.5	Diagnostik	190
13.3.6	Zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen	193
13.3.7	Therapie	193
13.3.8	Prognose	197

14 Chronische myeloische Leukämie	199
14.1 Chronische myeloische Leukämie	199
14.1.1 Klinische Merkmale	201
14.1.2 Laborbefunde	201
14.1.3 Prognose-Scores (Stadien)	201
14.1.4 Therapie	202
14.2 Chronische neutrophile Leukämie	206
14.3 Chronische eosinophile Leukämie	206
15 Myeloproliferative Erkrankungen	209
15.1 Polyzythämie	211
15.1.1 Klassifikation der Polyzythämie	211
15.1.2 Primäre Polyzythämie	213
15.2 Sekundäre Polyzythämie	216
15.3 Relative Polyzythämie	216
15.4 Differenzialdiagnostik bei Polyzythämie	217
15.5 Essenzielle Thrombozythämie	217
15.5.1 Diagnostik	218
15.5.2 Klinische Merkmale und Laborbefunde	218
15.5.3 Prognose und Therapie	218
15.5.4 Verlauf	219
15.6 Primäre Myelofibrose	219
15.6.1 Klinische Merkmale	220
15.6.2 Laborbefunde	220
15.6.3 Therapie	220
15.7 Mastozytose	221
16 Myelodysplasien	223
16.1 Myelodysplastische Syndrome	223
16.1.1 Pathogenese	224
16.1.2 Klassifikation	225
16.1.3 Klinische Merkmale	227
16.1.4 Laborbefunde	227
16.1.5 Therapie	228
16.2 Myelodysplastisch-myeloproliferative Neoplasien	230
16.2.1 Chronische myelomonozytäre Leukämie	231
16.2.2 Atypische chronische myeloische Leukämie	231
16.2.3 Juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML)	231
17 Akute lymphatische Leukämie	233
17.1 Inzidenz und Pathogenese	233
17.2 Klassifikation	234
17.3 Klinische Merkmale	235
17.3.1 Knochenmarkversagen	235
17.3.2 Organinfiltration	235

17.4	Diagnostik	236
17.5	Zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen	237
17.6	Therapie	239
17.6.1	Allgemeine Supportivtherapie	239
17.6.2	Spezifische Therapie der ALL im Kindesalter	239
17.6.3	Minimale Resterkrankung	239
17.6.4	Remissionsinduktion	241
17.6.5	Intensivierung (Konsolidierung)	241
17.6.6	Therapie des zentralen Nervensystems	241
17.6.7	Erhaltungstherapie	241
17.6.8	Behandlung von Rezidiven	241
17.6.9	Toxizität	242
17.6.10	Spezifische Therapie der ALL bei Erwachsenen	242
17.6.11	Behandlung der BCR-ABL1-positiven ALL	242
17.7	Prognose	242
<hr/>		
18	Chronische lymphoide Leukämien	245
18.1	B-Zell-Erkrankungen	246
18.1.1	Chronische lymphatische Leukämie	246
18.1.2	B-Zell-Prolymphozytenleukämie	250
18.1.3	Haarzelleukämie	251
18.1.4	Lymphozytose bei Non-Hodgkin-Lymphomen	252
18.2	T-Zell-Erkrankungen	252
18.2.1	T-Zell-Prolymphozytenleukämie	252
18.2.2	Großzellige granuläre lymphatische Leukämie	252
18.2.3	T-Zell-Leukämie/Lymphom des Erwachsenen	252
<hr/>		
19	Hodgkin-Lymphom	255
19.1	Geschichte des Hodgkin-Lymphoms und Pathogenese	255
19.2	Klinische Merkmale	256
19.3	Hämatologische und biochemische Befunde	257
19.4	Diagnostik und histologische Klassifikation	257
19.5	Klinische Stadieneinteilung	259
19.5.1	Positronenemissionstomografie (PET)	260
19.6	Therapie	260
19.6.1	Hodgkin-Lymphom im Frühstadium	261
19.6.2	Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium	261
19.6.3	Beurteilung des Therapieansprechens	261
19.6.4	Rezidivtherapie	262
19.7	Prognose	262
19.8	Spätfolgen des Hodgkin-Lymphoms und ihre Behandlung	262
<hr/>		
20	Non-Hodgkin-Lymphom	265
20.1	Einführung	265
20.1.1	Klassifikation	266
20.1.2	Niedrigmaligne und hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome	266

20.1.3	Pathogenese	268
20.2	Klinische Merkmale des Non-Hodgkin-Lymphoms	268
20.2.1	Diagnostik	269
20.2.2	Stadieneinteilung	272
20.2.3	Allgemeine Behandlungsprinzipien bei Non-Hodgkin-Lymphomen	272
20.3	Spezifische Subtypen des Non-Hodgkin-Lymphoms	274
20.3.1	Niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome	274
20.3.2	Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome	277
20.4	T-Zell-Lymphome	280
20.4.1	Nicht spezifiziertes peripheres T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom	280
20.4.2	Angioimmunoblastische Lymphadenopathie	280
20.4.3	Mycosis fungoides	280
20.4.4	Sézary-Syndrom	280
20.4.5	T-Zell-Leukämie/Lymphom des Erwachsenen	281
20.4.6	Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome	281
20.4.7	Großzellige anaplastische Lymphome	281
20.4.8	Neoplasien der Histiozyten und dendritischen Zellen	281
21	Multiples Myelom und verwandte Erkrankungen	283
21.1	Paraproteinämie	283
21.2	Multiples Myelom	284
21.2.1	Pathogenese	284
21.2.2	Schwelendes (Smoldering) Myelom	286
21.2.3	Diagnostik	286
21.2.4	Klinische Merkmale	286
21.2.5	Therapie	289
21.2.6	Prognose	293
21.3	Andere Plasmazelltumoren	293
21.3.1	Solitäres Plasmozytom	293
21.3.2	Plasmazellleukämie	293
21.3.3	Osteosklerotisches Myelom (POEMS-Syndrom)	293
21.4	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz	293
21.5	Amyloidose	294
21.5.1	Systemische AL-Amyloidose	294
21.6	Hyperviskositätssyndrom	296
22	Aplastische Anämie und Knochenmarkversagen	299
22.1	Panzytopenie	299
22.2	Aplastische Anämie	300
22.2.1	Pathogenese	300
22.2.2	Angeborene Form: Fanconi-Anämie (FA)	300
22.2.3	Idiopathisch erworbene aplastische Anämie	302
22.3	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	304
22.4	Erythrozyten-Aplasie	305
22.4.1	Chronische Form	305
22.4.2	Transitorische Form	306
22.5	Shwachman-Diamond-Syndrom	306

22.6	Angeborene dyserythropoetische Anämie	306
22.7	Osteopetrose	307
<hr/>		
23	Stammzelltransplantation	309
23.1	Prinzipien der Stammzelltransplantation	309
23.1.1	Entnahme von Stammzellen	311
23.1.2	Verarbeitung von Stammzellen	312
23.1.3	Konditionierung	312
23.1.4	Engraftment und Immunität nach Transplantation	313
23.2	Autologe Stammzelltransplantation	313
23.3	Allogene Stammzelltransplantation	315
23.3.1	Humanes Leukozytenantigenensystem (HLA-System)	315
23.3.2	Humane Leukozytenantigene und Transplantation	316
23.3.3	Chimärismusanalyse	317
23.3.4	Komplikationen (Tab. 23-4)	317
23.3.5	Graft-versus-Leukämie-Effekt und Spender-Lymphozyten-Infusionen	320
23.3.6	Posttransplantäre lymphoproliferative Erkrankungen	321
<hr/>		
24	Thrombozyten, Blutgerinnung und Blutstillung	323
24.1	Thrombozyten	324
24.1.1	Thrombozytopoese	324
24.1.2	Morphologie der Thrombozyten	326
24.1.3	Thrombozytenantigene	328
24.1.4	Funktion der Thrombozyten	328
24.2	Blutgerinnung	329
24.2.1	Blutgerinnungskaskade	329
24.2.2	In-vivo-Gerinnung	330
24.2.3	Endothelzellen	333
24.3	Hämostatische Reaktion (Abb. 24-1)	334
24.3.1	Vasokonstriktion	334
24.3.2	Thrombozytenreaktionen und primärer Abscheidungsthrampus	334
24.3.3	Stabilisierung des Thrombozytengerinnsels durch Fibrin	334
24.3.4	Physiologische Begrenzung der Blutgerinnung	334
24.4	Fibrinolyse	335
24.4.1	Inaktivierung von Plasmin	336
24.5	Untersuchungen der Gerinnungsfunktion	336
24.5.1	Blutbild und Blutausschlag	336
24.5.2	Screeninguntersuchungen der Blutgerinnung	336
24.5.3	Spezifischer Nachweis der Gerinnungsfaktoren	337
24.5.4	Blutungszeit	337
24.5.5	Thrombozytenfunktionstests	337
24.5.6	Untersuchungen der Fibrinolyse	338
<hr/>		
25	Hämorrhagische Diathesen bei Gefäß- und Thrombozytenanomalien	339
25.1	Abnorme Blutungen	339
25.2	Gefäßbedingte Blutungsneigung	340
25.2.1	Hereditäre Gefäßerkrankungen	340

25.2.2	Erworbene Gefäßdefekte	341
25.3	Thrombozytopenie	342
25.3.1	Gestörte Thrombozytopoese	342
25.3.2	Gesteigerter Thrombozytenverbrauch	344
25.4	Störungen der Thrombozytenfunktion	349
25.4.1	Erbliche Erkrankungen	349
25.4.2	Erworbene Erkrankungen	350
25.5	Diagnostik von Thrombozytenfunktionsstörungen	350
25.6	Thrombomimetika	351
25.7	Thrombozytentransfusionen	351
<hr/>		
26	Blutgerinnungsstörungen	353
26.1	Erbliche Gerinnungsstörungen	353
26.1.1	Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel)	353
26.1.2	Hämophilie B (Christmas-Krankheit, Faktor-IX-Mangel)	358
26.1.3	Von-Willebrand-Syndrom	358
26.1.4	Erblicher Mangel an anderen Gerinnungsfaktoren	359
26.2	Erworbene Gerinnungsstörungen	360
26.2.1	Vitamin-K-Mangel	360
26.2.2	Lebererkrankungen	361
26.2.3	Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)	362
26.2.4	Antikörper	365
26.2.5	Thrombozytopenie nach Massivtransfusion	365
26.3	Thrombelastografie: patientennahe Labordiagnostik	366
<hr/>		
27	Thrombosen 1: Pathogenese und Diagnostik	369
27.1	Arterielle Thrombose	370
27.1.1	Pathogenese	370
27.1.2	Klinische Risikofaktoren	370
27.2	Venenthrombose	371
27.2.1	Pathogenese und Risikofaktoren	371
27.2.2	Erbliche Risikofaktoren	371
27.2.3	Erworbene Risikofaktoren	374
27.3	Laboruntersuchungen bei Thrombophilie	376
27.4	Diagnostik bei venösen Thrombosen	376
27.4.1	Tiefe Venenthrombose	376
27.4.2	Lungenembolie	377
<hr/>		
28	Thrombosen 2: Therapie	379
28.1	Antikoagulanzen	379
28.2	Heparin	380
28.2.1	Wirkungsweise	380
28.2.2	Indikationen	380
28.2.3	Anwendung und Laborkontrollen	380
28.3	Direkt wirkende parenterale Antikoagulanzen	383
28.4	Orale Antikoagulanzen	383

28.4.1	Prinzipien der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten	383
28.4.2	Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln	384
28.4.3	Behandlung einer Warfarin-Überdosierung	385
28.4.4	Überbrückende Antikoagulation nach Operationen (Bridging)	385
28.4.5	Direkte orale Antikoagulanzen	386
28.5	Postthrombotisches Syndrom	387
28.6	Mechanische Methoden zur Prävention tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien	387
28.6.1	Kompressionsstrümpfe	387
28.6.2	Vorrichtungen zur intermittierenden Kompression	388
28.6.3	Vena-cava-Filter	388
28.7	Fibrinolytika	388
28.8	Thrombozytenaggregationshemmer	388
<hr/>		
29	Blutbildveränderungen bei Systemerkrankungen	391
29.1	Anämie bei chronischen Erkrankungen	391
29.2	Hämatologische Probleme bei älteren Menschen	392
29.2.1	Anämie	392
29.2.2	Thrombosen	392
29.3	Maligne Erkrankungen (mit Ausnahme primärer Erkrankungen des Knochenmarks)	392
29.3.1	Anämie	392
29.3.2	Polyzythämie	392
29.3.3	Leukozytenveränderungen	393
29.3.4	Thrombozyten- und Blutgerinnungsstörungen	393
29.4	Rheumatoide Arthritis (und andere Bindegewebserkrankungen)	395
29.5	Niereninsuffizienz	395
29.5.1	Anämie	395
29.5.2	Störungen der Thrombozytenfunktion und der Blutgerinnung	396
29.6	Herzinsuffizienz	397
29.7	Lebererkrankungen	397
29.8	Hypothyreose	398
29.9	Infektionen	398
29.9.1	Bakterielle Infektionen	398
29.9.2	Virusinfektionen	400
29.9.3	Malaria	401
29.9.4	Toxoplasmose	401
29.9.5	Kala-Azar (viszerale Leishmaniasis)	402
29.9.6	Andere durch Parasiten verursachte Krankheiten	402
29.10	Osteopetrose	402
29.11	Unspezifische Verlaufsuntersuchungen bei systemischen Erkrankungen	403
29.11.1	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit	403
29.11.2	Plasmaviskosität	404
29.11.3	C-reaktives Protein	404
<hr/>		
30	Transfusionsmedizin	407
30.1	Blutspender	408
30.2	Erythrozytenantigene und Blutgruppenantikörper	408

30.2.1	Blutgruppenantikörper	408
30.2.2	AB0-System	409
30.2.3	Rhesus-(Rh-)System	410
30.2.4	Andere Blutgruppensysteme	411
30.3	Risiken bei allogenen Bluttransfusionen	411
30.3.1	Infektionen	411
30.4	Techniken der Blutgruppenbestimmung	413
30.5	Kreuzprobe und Untersuchungen vor einer Transfusion	414
30.5.1	Vom Patienten	414
30.5.2	Vom Spender	414
30.5.3	Kreuzprobe	414
30.5.4	Elektronische Kreuzprobe	414
30.6	Komplikationen bei Bluttransfusionen	415
30.6.1	Hämolytische Transfusionsreaktionen	415
30.6.2	Weitere Transfusionsreaktionen	416
30.7	Reduktion des Blutprodukteverbrauchs	418
30.8	Blutprodukte	418
30.8.1	Leukozytendepletion	418
30.8.2	Erythrozytenkonzentrate	418
30.8.3	Autologe Spende und Transfusion	418
30.8.4	Granulozytenkonzentrate	419
30.8.5	Thrombozytenkonzentrate	419
30.9	Präparate aus menschlichem Plasma	420
30.9.1	Fresh Frozen Plasma (FFP)	420
30.9.2	4,5%ige Humanalbuminlösung	420
30.9.3	20%ige Humanalbuminlösung (salzarmes Albumin)	420
30.9.4	Kryopräzipitate	420
30.9.5	Gefriergetrocknete Faktor-VIII-Konzentrate	420
30.9.6	Gefriergetrocknete Faktor-IX-Prothrombinkomplex-Konzentrate	420
30.9.7	Protein-C-Konzentrate	421
30.9.8	Immunglobuline	421
30.9.9	Spezifische Immunglobuline	421
30.10	Akuter Blutverlust	421
<hr/>		
31	Schwangerschaft und pädiatrische Hämatologie	423
31.1	Hämatologie in der Schwangerschaft	423
31.1.1	Physiologische Anämie	423
31.1.2	Eisenmangelanämie	424
31.1.3	Folsäure- und Vitamin-B ₁₂ -Mangel	424
31.1.4	Thrombozytopenie in der Schwangerschaft	424
31.1.5	Blutgerinnung und Thrombosen während der Schwangerschaft	425
31.1.6	Behandlung von Thrombosen in der Schwangerschaft	425
31.2	Hämatologie des Neugeborenen	426
31.2.1	Normales Blutbild	426
31.2.2	Anämie des Neugeborenen	426
31.2.3	Anämie bei Frühgeborenen	426
31.2.4	Polyzythämie des Neugeborenen	427
31.2.5	Fetomaternale Alloimmun-Thrombozytopenie	427
31.2.6	Gerinnungstests	428

31.3	Morbus haemolyticus neonatorum	428
31.3.1	Morbus haemolyticus neonatorum bei Rh-Inkompatibilität	428
31.3.2	Morbus haemolyticus neonatorum bei AB0-Inkompatibilität	430
<hr/>		
	Anhang	433
	WHO-Klassifikation von Tumoren der hämatopoetischen und lymphatischen Gewebe	435
	Sachwortverzeichnis	439

Vorwort zur siebten Auflage

Seit Erscheinen der sechsten Auflage von *Hoffbrand's Essential Haematology* im Jahr 2011 hat die Forschung im Bereich Pathogenese und Behandlung von Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems enorme Fortschritte gemacht. Diese Fortschritte sind zum großen Teil der „Next-Generation“-DNA-Sequenzierung geschuldet, denn sie hat die Diagnose erblicher und erworbener Genmutationen, die diesen Erkrankungen zugrunde liegen, ermöglicht. So wurden mithilfe der DNA-Sequenzierung mehrere Genmutationen entdeckt. Beispiele hierfür sind die *CALR*-Mutationen, die etlichen myeloproliferativen Erkrankungen zugrunde liegen, und die *MYD88*-Mutation, die in fast allen Fällen der Waldenström-Makroglobulinämie vorhanden ist. Auch wurden etliche Mutationen in sog. „Treibergenen“ entdeckt. Sie beeinflussen die Signalwege und epigenetischen Reaktionen, die an der Proliferation und Lebensdauer von Zellen beteiligt sind und Myelodysplasien, akute myeloische und lymphatische Leukämien sowie chronische lymphatische Leukämien und Lymphome verursachen können. Offenkundig wird, wie komplex die molekularen Veränderungen sind, die den malignen Erkrankungen zugrunde liegen, und welche Bedeutung diese Komplexität für ihre Empfindlichkeit oder Unempfindlichkeit gegenüber der jeweiligen Therapie hat.

Begleitet werden die auf diesem Gebiet erzielten Fortschritte von spektakulären Verbesserungen in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen. Die Inhibition des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs hat die Lebenserwartung von vielen Patienten mit refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie und von Patienten mit bestimmten B-Zell-Lymphomen, die auf andere Therapien nicht angesprochen haben, erhöht. *JAK2*-Inhibitoren verbessern die Lebensqualität und Lebenserwartung von Patienten mit primärer Myelofi-

brose. Neue Proteasom-inhibierende und immunmodulierende Medikamente machen es möglich, dass Patienten mit einem Myelom heute deutlich länger leben. Auch Patienten mit Krankheiten wie Thalassaemia major, die viele Bluttransfusionen benötigen, haben dank der weltweiten Einführung oral wirksamer Eisenchelatbildner eine höhere Lebenserwartung. Neue Antikoagulanzen, die gezielt eine bestimmte Stelle in der Gerinnungskaskade hemmen und selten Laborkontrollen erfordern, ersetzen nun häufig eine Therapie mit Phenprocoumon zur Behandlung und Prävention arterieller und venöser Thrombosen.

Die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse im Bereich der Hämatologie wurden in die siebte Auflage dieses Fachbuchs aufgenommen und durch anschauliche Diagramme und aktuelle Tabellen ergänzt. Jedes Kapitel endet zudem mit einer kurzen Zusammenfassung der wichtigsten Kapitelinhalte. Im Anschluss daran wird auf die Webseite zum Buch verwiesen, auf der Multiple-Choice-Fragen zur Überprüfung des eigenen Wissenstands zu finden sind.

Wir danken Dr. Trevor Baglin für seine wertvollen Ratschläge zum Thema Blutgerinnung, die in einigen Kapiteln dieses Buches behandelt wird. Ebenso danken wir dem Verlag Wiley-Blackwell und den Mitarbeitern, die uns bei der Produktion dieser 7. Auflage unterstützt haben. Unser Dank gilt auch Jane Fallows für ihre erneute Bereitschaft, mit ihrer Expertise gut verständliche wissenschaftliche Diagramme zu erstellen. Wir hoffen, dass dieses Buch von vielen Studierenden der Medizin, von Ärzten und von Wissenschaftlern verwandter Fachgebiete, die auf einem der interessantesten und modernsten Gebiete der Medizin Grundkenntnisse erwerben wollen, genutzt wird.

Victor Hoffbrand
Paul Moss

Vorwort zur ersten Auflage

Die größten Veränderungen, die in den letzten 10 Jahren in allen Bereichen der Medizin stattgefunden haben, wurden von einem zunehmenden Verständnis der biochemischen, physiologischen und immunologischen Prozesse, die an der Bildung und Funktion der normalen Blutzellen und an den bei verschiedenen Krankheiten auftretenden Störungen beteiligt sind, begleitet. Gleichzeitig hat sich das Behandlungsspektrum für Patienten mit Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe durch die Einführung neuer Medikamente und neuer unterstützender Therapieformen deutlich erweitert.

Wir hoffen, dass das vorliegende Buch die Medizinstudenten der 1980er Jahre befähigt, die wesentlichen Elemente der modernen klinischen Hämatologie und der dazugehörigen Labormedizin zu verstehen. Sie werden feststellen, dass dieses neue Wissen über die Krankheitsprozesse Erklärungen für viele klinische Merkmale von Blut-Erkrankungen liefert.

An dieser Stelle möchten wir den vielen Kollegen und Mitarbeitern danken, die uns bei der Fertigstellung dieses Buches geholfen haben. Unser besonderer Dank gilt Dr. H. G. Prentice, der die Patienten betreute, deren hämatologische Reaktionen auf den Abbildungen 5.3 und 7.8 dargestellt sind, und Dr. J. McLaughlin, der Abbildung 8.6 beisteuerte. Dr. S. Knowles unterzog das finale Manuskript einer kritischen Prüfung und gab hilfreiche Ratschläge. Sollte das Buch immer noch Fehler aufweisen, so gehen diese jedoch auf uns zurück. Des Weiteren danken wir J.B. Irwin und R.W. McPhee für ihre exzellenten grafischen Darstellungen, Cedric Gilson für seine fachkundige Mikrofotografie, T. Charalambos, B. Elliot, M. Evans und J. Allaway für das Tippen des Manuskripts sowie Tony Russell der Blackwell Scientific Publications für seine unschätzbare Hilfe und Geduld.

AVH, JEP, 1980

Wie Sie dieses Lehrbuch optimal nutzen

Merkmale Ihres Lehrbuchs

Jedes Kapitel beginnt mit einer Auflistung der darin behandelten **Hauptthemen**.

Jedes Kapitel endet mit einer **Zusammenfassung** der wichtigsten Punkte.

Hauptthemen

- Orte der Blutbildung
- hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen
- Knochenmarkstroma
- Regulierung der Hämatopoese
- hämatopoetische Wachstumsfaktoren
- Wachstumsfaktor-Rezeptoren und Signaltransduktion
- Adhäsionsmoleküle
- Zellzyklus
- Transkriptionsfaktoren
- Epigenetik
- Apoptose

Zusammenfassung

- Ausgangspunkt für die Bildung von Blutzellen (Hämatopoese) sind pluripotente Blutstammzellen im Knochenmark. Aus diesen Stammzellen entwickeln sich Vorläuferzellen, die nach Zellteilungen und Zelldifferenzierungen Erythrozyten, Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile und Basophile), Monozyten, Thrombozyten sowie B- und T-Lymphozyten bilden.
- Bei einem gesunden Erwachsenen beansprucht hämatopoetisches Gewebe etwa 50 % des Knochenmarkraums, und die Hämatopoese ist auf das Achsenskelett begrenzt. Bei Säuglingen und Kleinkindern dehnt sich das hämatopoetische Gewebe auch in den langen Röhrenknochen von Armen und Beinen aus.
- Blutstammzellen befinden sich im Knochenmark in Nischen, die von Stromazellen gebildet werden, und sie zirkulieren im Blut.

Das Buch beinhaltet viele **Fotografien, grafische Darstellungen und Tabellen**.

1 Hämatopoese

Hauptthemen

- Orte der Blutbildung
- hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen
- Knochenmarkstroma
- Regulierung der Hämatopoese
- hämatopoetische Wachstumsfaktoren
- Wachstumsfaktor-Rezeptoren und Signaltransduktion
- Adhäsionsmoleküle
- Zellzyklus
- Transkriptionsfaktoren
- Epigenetik
- Apoptose

Das erste Kapitel dieses Buches befasst sich mit der Bildung von Blutzellen (Hämatopoese) im Allgemeinen und auch mit den Prozessen, welche die Hämatopoese und die frühen Stadien der Bildung von roten Blutzellen (Erythropoese), Granulozyten und Monozyten (Myelopoese) sowie Thrombozyten (Thrombozytopoese) regulieren.

1.1

Orte der Blutbildung

In den ersten Wochen der Schwangerschaft findet die Blutbildung zunächst im Dottersack statt. Ausgangspunkt für die endgültige Blutbildung („definitive hematopoiesis“) ist jedoch eine Population von Stammzellen, die zuerst in der Region von **Aorta**, **Gonaden** und **Mesonephros** (AGM-Region) zu erkennen ist. Angenommen wird, dass diese gemeinsamen Vorläufer endothelialer und hämatopoetischer Zellen (Hämangioblasten) die Leber, die Milz und das Knochenmark besiedeln. Ab der 6. Woche bis zum 6.-7. Fetalmonat sind Leber und Milz die zentralen blutbildenden Organe. Sie produzieren Blutzellen bis etwa 2 Wochen nach der Geburt (**Tab. 1-1**, **Abb. 7-1b**). Die Plazenta ist ebenfalls an der fetalen Blutbildung beteiligt. Ab dem 6.-7. Fetalmonat ist das Knochenmark der wichtigste Ort für die Blutbildung. Normalerweise werden in der Kindheit und im Erwachsenenalter nur im Knochenmark neue Blutzellen produziert. Die sich entwickelnden Zellen befinden sich außerhalb der Knochenmarksinus; reife Zellen werden in die Sinusräume und die Mikrozirkulation des Knochenmarks abgegeben und gelangen so in den allgemeinen Blutkreislauf. Während die Blutbildung im Säuglingsalter im gesamten Knochenmark stattfindet, wird das Knochenmark in den Röhrenknochen während der Kindheit zunehmend durch Fett ersetzt, sodass beim Erwachsenen das blutbildende Mark auf das Achsenskelett und die proximalen Enden von Femur und Humerus begrenzt ist (**Tab. 1-1**). Sogar in diesen blutbildenden Regionen bestehen etwa 50 % des Knochenmarks aus Fett (**Abb. 1-1**). Das Fettmark kann jedoch blutbildendem Knochenmark erneut weichen, und bei vielen Krankheiten kommt es tatsächlich zu einer erneuten Ausdehnung der Blutbildung auf die Röhrenknochen. Zudem können Leber und Milz ihre fetale Rolle als Blutproduzenten wieder aufnehmen („extramedulläre Hämatopoese“).