



Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jürgen Heinrich

Städt. Klinikum Solingen gGmbH  
Zentrallabor  
Zentrallabor  
D-42699 Solingen  
Tel.: 0212-5472461  
Fax: 0212-5472588  
www.klinikumsolingen.de  
heinicj@klinikumsolingen.de

Sommersemester 2012

## Anämien

Anämie ist durch Verringerung der Erythrozytenmasse des Organismus gekennzeichnet.

Routine-Diagnostik: Bestimmung von Erythrozytenzahl, Hb-Konzentration und Hämatokrit (Voraussetzung für die Diagnose Anämie: normales Blutvolumen).

Anämie (nach WHO):	m	w (Gravide)
Hb (g/dl)	<13	<12 (<11)
HK (%)	<40	<36

Ca. 500 Mio. Menschen weltweit mit Fe-Mangel-Anämie

## Klassifizierung der Anämien

### Hyporegenerative Anämien

Es liegt eine inadäquate bzw. ineffektive Erythropoese vor.

### Hyperregenerative Anämien

Es liegt eine dem Ausmaß der Anämie adäquate Erythropoese vor. Die Anämie hat also andere Ursachen.

## Klassifizierung der Anämien

### Hyporegenerative Anämien

- Mikrozytär:
- Eisenmangel-Anämie
  - Anämie der chron. Erkrankungen (= ACD; in 1/3 der Fälle; meistens normozytär und normochrom)
  - Thalassämien
  - HbE (nach HbS zweithäufigste Hb-Variante)
  - Sideroblastische Anämie (angeb. oder erworben, z.B. Pb-Vergiftung; Fe-Einlag. in Erythroblasten)

- Normozytär:
- ACD (u.a. Tumoranämie)
  - Aplastische Anämie (Gruppe pathophysiologisch unterschiedl. Knochenmarksinsuffizienzen)
  - AIDS

## Klassifizierung der Anämien

### Hyporegenerative Anämien

Makrozytär, nicht megaloblastär:  
hämolytische Anämie, Alkoholismus, Lebererkrankungen, Hypothyreoidismus

Megaloblastär:  
Vitamin B<sub>12</sub>- und Folsäure-Mangel, Chemotherapie maligner Tumoren, Behandlung mit Anti-Folaten

## Klassifizierung der Anämien

### Hyperregenerative Anämien

Charakteristische Laborbefunde sind Retikulozytose und Polychromasie der Erythrozyten im Ausstrich.

Mikrozytär: korpuskulär bedingte hämolytische Anämien (z.B. hereditäre Sphärozytose), nur leichte oder keine klin. Anzeichen einer Hämolyse; Coombs-Test ist negativ.

## Klassifizierung der Anämien

### Hyperregenerative Anämien

Normozytär: Hämolytische Anämien

- AK-vermittelt (Transfusionsreaktion, Immunisierung, Infektionen, lymphoproliferative Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen)
- Mechanische Zerstörung (Herzklappen, Vasculitis, arterio-venöse Fehlbildungen)
- Störungen in Hb-Synthese und Hb-Struktur
- Defekte in Ery-Membran und -Enzymen
- Verschiedenes (Marschhämoglobinurie, Parasiten, Schlangengifte)

Hämorrhagische Anämien (innere und externe Blutungen; Ery-, Hb- u. HK-Abfall, Retikulozytose)

## Klassifizierung der Anämien

### Hyperregenerative Anämien

Normozytär: Hämolytische Anämien

- AK-vermittelt (Transfusionsreaktion, Immunisierung, Infektionen, lymphoproliferative Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen)
- Mechanische Zerstörung (Herzklappen, Vasculitis, arterio-venöse Fehlbildungen)
- Störungen in Hb-Synthese und Hb-Struktur
- Defekte in Ery-Membran und -Enzymen
- Verschiedenes (Marschhämoglobinurie, Parasiten, Schlangengifte)

Hämorrhagische Anämien (innere und externe Blutungen; Ery-, Hb- u. HK-Abfall, Retikulozytose)

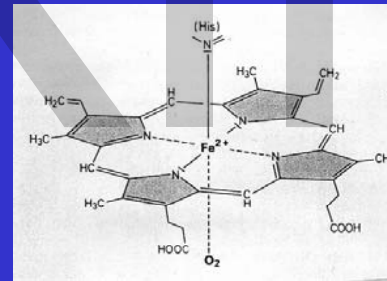
## Anemia and Mortality in Heart Failure Patients

### A Systematic Review and Meta-Analysis

Hessel F, Goetzel MD, James L, Januzzi MD, FACC, Kevin Danman, MD, Jan van Wijngaarden, MD, PhD, Hans L. Hillege MD, PhD, Dirk J. van Veldhuisen, MD, PhD, FACC, Peter van der Meer, MD, PhD

Groningen and Drexter, the Netherlands, and Boston, Massachusetts

**Objectives:** The aim of this study was to assess the effect of anemia on mortality in chronic heart failure (CHF).  
**Background:** Anemia is frequently observed in patients with CHF, and evidence suggests that anemia might be associated with an increased mortality.  
**Methods:** A systematic literature search in MEDLINE (through November 2007) for English language articles was performed. In addition, a manual search was performed. We included cohort studies and retrospective secondary analyses of randomized controlled trials whose primary objective was to analyze the association between anemia and mortality in CHF. Of a total of 1,327 initial studies, we included 34 studies, comprising 153,180 patients. Information on study design, patient characteristics, outcome, and potential confounders were extracted.  
**Results:** Anemia was defined by criteria used in the original articles. Of the 153,180 CHF patients, 37,206 were anemic. After a median follow-up of 6 months, 46.6% of anemic patients died compared with 29.5% of nonanemic patients. Crude mortality risk of anemia was odds ratio 1.96 (95% confidence interval: 1.74 to 2.23, p < 0.001). Lower baseline hemoglobin values were associated with increased crude mortality rates (r = -0.396, p = 0.005). Adjusted hazard ratios showed an increased adjusted risk for anemia (hazard ratio 1.46 [95% confidence interval: 1.26 to 1.69, p < 0.001]). Subgroup analysis showed no significant difference between mortality risk of anemia in diastolic or systolic CHF.  
**Conclusions:** Anemia is associated with an increased risk of mortality in both systolic and diastolic CHF. Anemia should, therefore, be considered as a useful prognosticator, and therapeutic strategies aimed to increase hemoglobin levels in CHF should be investigated. (J Am Coll Cardiol 2008;52:218-27) © 2008 by the American College of Cardiology Foundation

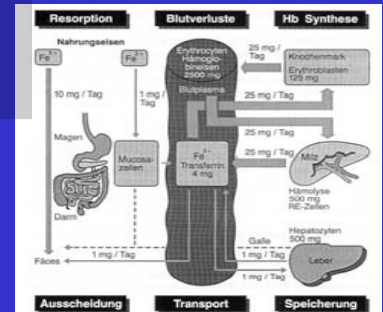


## Eisenverteilung im menschlichen Körper und stöchiometrische Beziehungen zwischen Hämoglobin und Eisen

Eisen in	Männl. 70 kg			Weibl. 60 kg		
	mmol	μmg	%	mmol	μmg	%
Hämoglobin	50	2800	66,3	39	2180	62,0
Myoglobin	3,4	190	4,5	2,9	160	4,4
Enzymen	7,7	430	10,0	6,6	370	10,4
Transferrin	0,1	6	0,2	0,09	5	0,1
Depots	14,3	800	19,0	14,3	800	23,0
<b>Σ =</b>	<b>75,1</b>	<b>4220</b>	<b>100</b>	<b>62,9</b>	<b>3515</b>	<b>100</b>

1 mol Hb enthält 4 mol Fe<sup>2+</sup> = 0,346 % (Massengehalt)  
Entsprechend 64500 g Hb 223,4 g Fe<sup>2+</sup>  
1 l Blut enthält z. B. 2,5 mmol Hb → 10 mmol Fe<sup>2+</sup>  
Entsprechend 161,25 g Hb 555,5 mg Fe<sup>2+</sup>

## Eisen-Stoffwechsel



## Transferrin-Rezeptor

- Alle Zellen haben den Transferrin-Rezeptor (TfR); 75% der Gesamtmenge auf Retikulozyten.
- Im Blut bestimmtes Bruchstück von TfR ist der lösliche Transferrin-Rezeptor sTfR (MG 85.000).
- Wenn die Erythropoese an Eisen verarmt, steigt die sTfR-Konzentration im Blut an.
- Indikation zur Bestimmung von sTfR (und Ferritin): Abgrenzung der Eisenmangelanämie von Anämie bei Chronischen Erkrankungen (ACD).

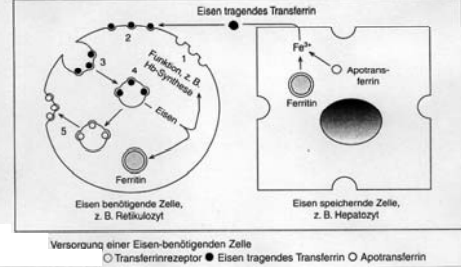
## Eisen-Bestimmung

- Im Serum in 2 Hauptfraktionen: Fe – Hb, Fe – Transferrin
- Normalerweise zu vernachlässigen: komplexiertes Fe, Ferritin – Fe, Fe aus Nadeln, Spritzen
- Transferrin-Fe<sup>3+</sup>  $\xrightarrow{\text{Säure oder Detergens}}$  Transferrin + Fe<sup>3+</sup>
- Fe<sup>3+</sup> + Reduktans  $\longrightarrow$  Fe<sup>2+</sup>
- Fe<sup>2+</sup> + Bathophenanthrolin (oder Ferrozine)  $\longrightarrow$  Farb-Komplex

Wichtig: Im 1. Schritt quantitative Freisetzung von Fe aus Transferrin-Fe ohne Häm-Fe-Spaltung!

Referenzbereich: w 45 – 145 μg/dl  
m 55 – 155 μg/dl

Störungen: Hämolyse, Lipämie (Trigl. > 1000 mg/dl), Medikamente (Desferal macht farblose Komplexe)



### Transferrin im Serum

Turbidimetrische oder nephelometrische Bestimmung  
mittels spezifischer AK.

**Referenzbereich:** 210 – 360 mg/dl

---

### Transferrinsättigung

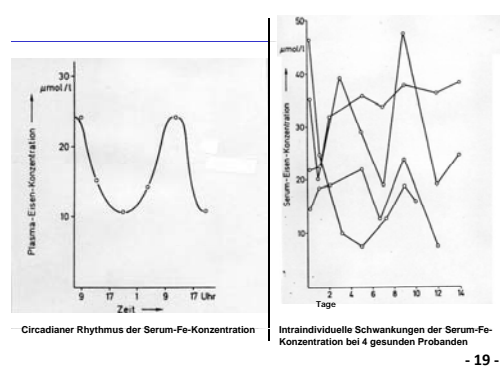
Transferrinsättigung =  $\frac{\text{Serum-Fe (}\mu\text{g/dl)} \times 70,9}{\text{Transferrin (mg/dl)}}$

**Referenzbereich:** 16 – 45 %  
(Ref.bereiche für Kinder niedriger)

### Ferritin im Serum

Bestimmung mit Immuno-Assay

**Referenzbereich:** m: 20 – 320 ng/ml  
w, vor Menopause: 7 – 280 ng/ml  
w, nach Menopause: 14 – 230 ng/ml



### Eisenstoffwechsel-Diagnostik

- Stark ausgeprägter circadianer Rhythmus: Minimum um Mitternacht, Maximum früher Nachmittag (Maximum ist 2 bis 3 x höher als das Minimum).
- Korrekte Abnahme (nur kurzer Stau) wichtig, da Fe an Proteine gebunden.
- Große inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite.
- Eine einmalige, isolierte Fe-Bestimmung ist nicht sinnvoll!

### Hyposiderinämie

Verschiedene Stufen bei chronisch negativer Fe-Bilanz:

1. Depot-Fe ↓ = prälatenter Fe-Mangel
2. (wie 1. und) Transferrin ↑ = latenter Fe-Mangel
3. (wie 2. und) Serum-Fe ↓ = manifester Fe-Mangel
4. (wie 3. und) MCV ↓ = Ery-Bildung beeinträchtigt
5. (wie 4. und) MCH ↓ = Eisenmangel-Anämie

### Ursachen der Hyposiderinämie

- Fe-Mangel durch:**
  - Fe-arme Nahrung
  - Resorptionsstörung (Magen-Darm-OP, (Malabsorption))
  - Erhöhter Bedarf (Schwangerschaft, Stillen)
- Blutverluste**
  - Blutspenden
  - Blutungsneigung
  - Magen-Darm-Blutung
  - Gynäkologische Ursachen (Menorrhagie)
- Gestörte Wechselwirkung mit Transferrin + Ferritin:**
  - Hypotransferrinämie
  - chron. Erkrankung, Entzündung, Tumor

### Ursachen der Hypersiderinämie

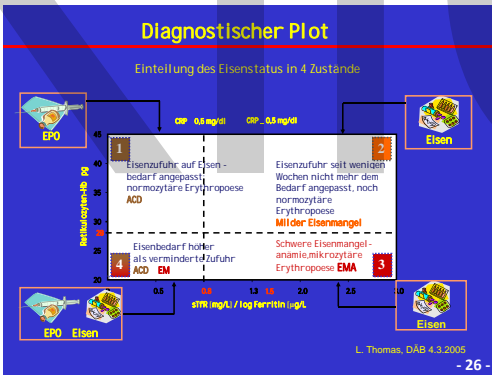
- Hämato-gen:**
  - Gestörte Ery-Bildung (Aplastische Anämie z.B. durch Strahlen oder Medikamente)
  - Vitamin B<sub>12</sub> + Folsäure-Mangel (Perniciöse Anämie)
  - Eisenüberladung (Hämolyt. Anämie z.B. Thalassämie)
  - Leukämien, Porphyrien u.a. hämatologische Erkrankungen
- Hepatogen:**
  - akute Hepatitis

### Transferrinsättigung

Erniedrigt: Eisen-Mangel  
Normal: ACD  
Erhöht: Eisenüberladung (Hämochromatose >50 Transfusionsen, ineffektive Erythropoese)

Störeinflüsse (Blutabnahme etc.) und Schwankungen bei Transferrinsättigung wesentlich geringer als bei Fe

	ACD	Eisenmangel-Anämie
Hb	↓	↓
MCV und MCH	↓	↓
Eisen	normal oder ↓	↓
Transferrin	↓	↑
Transferrin-Sättigung	normal oder ↓	↓
Lösl. Transferrin-Rezeptor	normal oder ↓	↑
Ferritin	↑ oder ↑↑	↓



### Eisenüberladung

	Fe	Transferrin	Transferrin-sättigung	Ferritin
Hämolytische Anämie	↑	n/↓	n/↓	↑
Ineffektive Erythropoese	n/↓	n/↓	n/↓	↑
Iatrogene Fe-Überladung	↑	↓	↓	↑
Hämochromatose	↑	↓	↓	↑↑

### Hämochromatose

Eisenablagerung führt zu Organschädigung durch Bildung freier Sauerstoff-Radikale. Folgen sind u.a. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Gelenkschädigung.

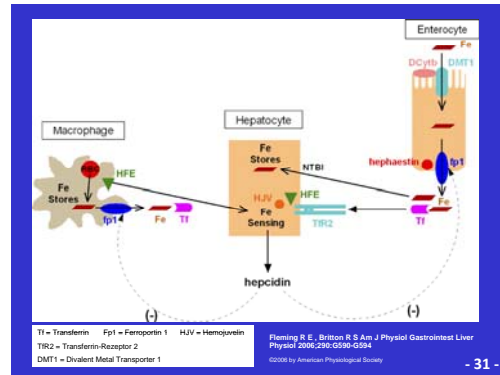
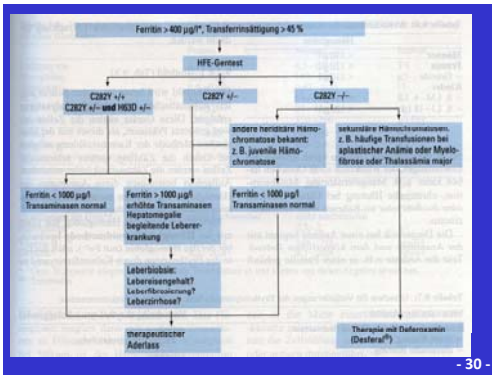
Klin. Manifestationsalter bei Männern ca. 45 Jahre, bei Frauen ca. 55 Jahre.  
Prävalenz der manifesten Erkrankung: 1 : 4.000 bis 10.000

Die Hereditäre Hämochromatose ist die häufigste autosomal-rezessive Erkrankung.

85% der Hämochromatose-Patienten haben homozygote Mutation C282Y (Cys => Tyr) im HFE-Gen.  
Häufigkeit: heterozygot 1:20, homozygot 1: 400.

### Molekularbiologische Diagnostik

Nachweis der Mutationen C282Y (links) und H63D (rechts) mittels PCR, Restriktionsverdau und Agarosegelelektrophorese. An den Seitenrändern der Abbildung ist die Größe der jeweiligen mit den Restriktionsenzymen FsaI (C282Y), bzw. MboI (H63D) verdauten und unverdauten (UV) PCR-Fragmente in Basenpaaren (bp) angegeben. CC, HH: Homozygotie für Wildtyp; CY, HD: Heterozygotie; YY, DD: Homozygotie für die jeweilige Mutation.



### Regulation der Eisen-Homeostase

Hepcidin ist ein Peptid aus 25 AS; wird für das entscheidende Hormon der Fe-Regulation gehalten

Hepcidin bindet an Ferroportin und inhibiert dessen Funktion (Fe-Freisetzung aus der Zelle)

Hepcidin-Konz. ist erhöht bei Patienten mit ACD (induziert durch IL-6) => verstärkte Fe-Retention in Makrophagen, verminderte intestinale Fe-Absorption => Funktionseisen-Mangel