



Anatomie II

Blut

Prof. Dr. Thomas Deller

"Der rote Faden"

1. Blut - Einführung

- Funktion
- Zusammensetzung (allg.)

Klinische Bezüge

Blutbild

2. Blutzellen

- Erythrozyten
- Leukozyten
- Thrombozyten

Anämie

Leukozytose

Thrombozytopenie

3. Blutbildung

- Während Embryonalentwicklung
- Erwachsenen
 - Knochenmark
 - Erythropoese
 - Granulopoese
 - Thrombopoese
- Abbau

Leukämie

Einführung

Definition: Blut ist ein **flüssiges Organ (Bindegewebe)**, das aus einer Suspension von Zellen in einer proteinhaltigen Elektrolytlösung besteht.

Funktionen des Blutes (universales Transportmittel des Körpers):

I. Transport und Verteilung von:

- Sauerstoff/Kohlendioxid zwischen Lunge und Gewebe
- Nährstoffen aus dem Darm zu den Organen
- Stoffwechselendprodukten aus den Geweben zur Niere/Leber
- Hormontransport

II. Aufrechterhaltung des inneren Milieus (Homöostase):

- Wärmeregulation
- Osmotischer Druck
- Säuren-Basen-Haushalt

III. Abwehr

- Von Krankheitserregern
- Blutgerinnung

Einführung

Menge des Blutes im menschlichen Körper:

6-8% des Körpergewichtes

Also: „Standardmann“ (75 kg) - 5l Blut

„Standardfrau“ (60 kg) - 4l Blut

Entnahme des Blutes aus der Vene:

Blut gerinnt außerhalb der Gefäße.

Übrig bleiben ein flüssiger Teil
und ein fester Teil:

Blutserum und Blutkuchen.

Einführung

Geronnenes Blut:

Erythrozyten sind von dichten Fibrinnetzen umgeben!



Blutserum =
Blutplasma - Gerinnungsfaktoren
(besonders Fibrinogen)

Blutplasma lässt sich durch die Hemmung der Blutgerinnung gewinnen (z.B. „Zitratblut“).

Klinik:

Na-Citrat bindet Calcium, das für die Blutgerinnung erforderlich ist. Durch den Zusatz von Na-Citrat zu Blutentnahmeröhrchen oder Blutkonserven wird die Gerinnung des Blutes verhindert.

Einführung

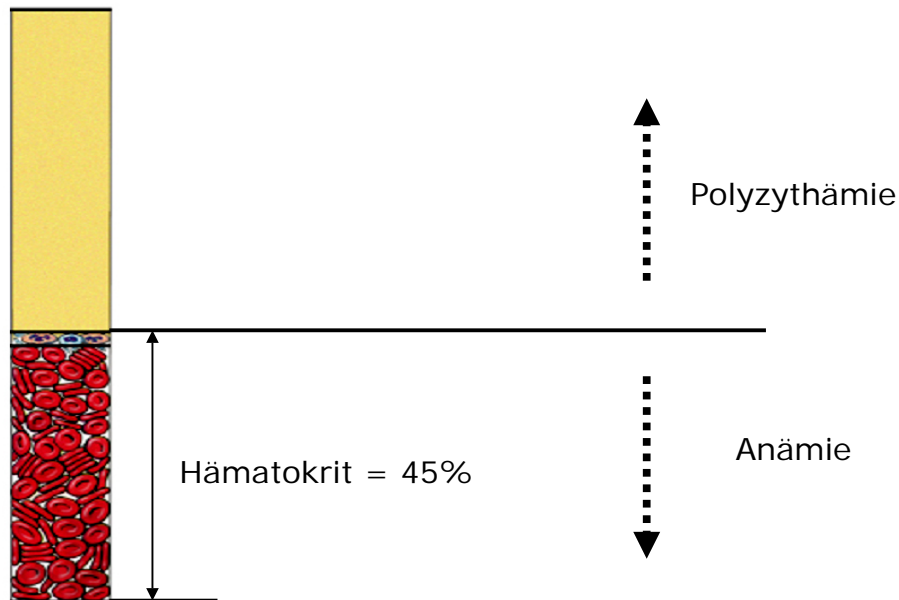
Hämatokrit:

Verhältnis von Blutzellen zu Blutvolumen

Männer: 40-50%

Frauen: 35-45%

Veränderung des Hämatokritwertes



Hämatokrit-Einfluss auf die Blut-Viskosität

- Normal: Viskosität des Blutes 5x höher als Wasser
Je höher die Viskosität des Blutes, umso träger fließt es!
- Gefahr: Spontane Blutgerinnung, Thrombusbildung, Embolie!
z.B.: Doping mit Erythropoetin, Dehydration, Blutkrebs.
- Klinik: Beeinflussung der Viskosität (z.B. durch Infusionen)

Zusammensetzung des Blutes

Genauere Analyse der zellulären Bestandteile und des Plasmas führt zu einer weiteren Unterteilung des Blutes:

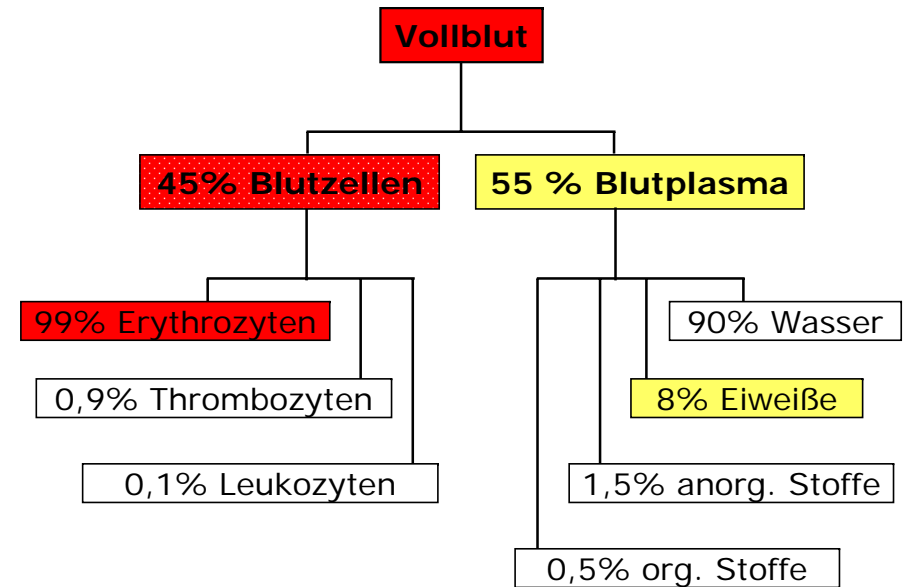
Zelluläre Fraktion:

1. Kernlose Zellen: Erythrozyten
2. Kernhaltige Zellen: Leukozyten
3. Korpuskuläre Bestandteile: Thrombozyten

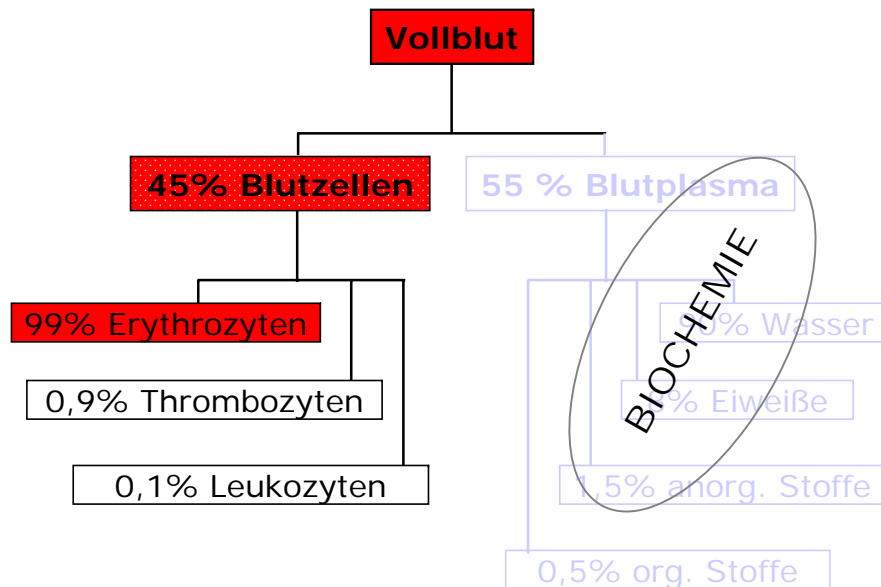
Plasma:

1. Wasser
2. Eiweiße
3. Anorganische Bestandteile (z. B.: gelöste Salze)
4. Organische Bestandteile (z. B.: Glucose, Aminosäuren, Fettsäuren)

Zusammensetzung des Blutes



Zusammensetzung des Blutes



Klinik - Blutbild

Blutuntersuchung - eine Säule der klinischen Diagnostik!
 Blutbild - Aussage über die zellulären Bestandteile des Blutes

„Kleines Blutbild“:

- Hämatokrit
- Erythrozyten: Zahl, Volumen, Hämoglobingehalt, Quotienten
- Leukozyten: Zahl
- Thrombozyten: Zahl

„Grosses Blutbild“:

- Genauere Aufschlüsselung
- der Formen der Leukozyten.
- Untersuchung automatisch/manuell.

Normwerte (Klinische Chemie):

Abhängig von Alter und Geschlecht.

Benötigt für Auswertung:

Kenntnisse zur Morphologie der einzelnen Blutzellen.

Klinik - Blutbild

Wir merken uns wichtige Durchschnittswerte (π x Daumen):

Hämatokrit	45%
Erythrozyten (μ l Blut)	5 (Millionen)
Leukozyten (μ l Blut)	5 (Tausend)
Thrombozyten (μ l Blut)	250 (Tausend)
Hämoglobin	(12-15 g/dl Blut)
Volumen (MCV)	90 fl

Beachte: Normwerte sind geschlechts-, alters- und laborabhängig!

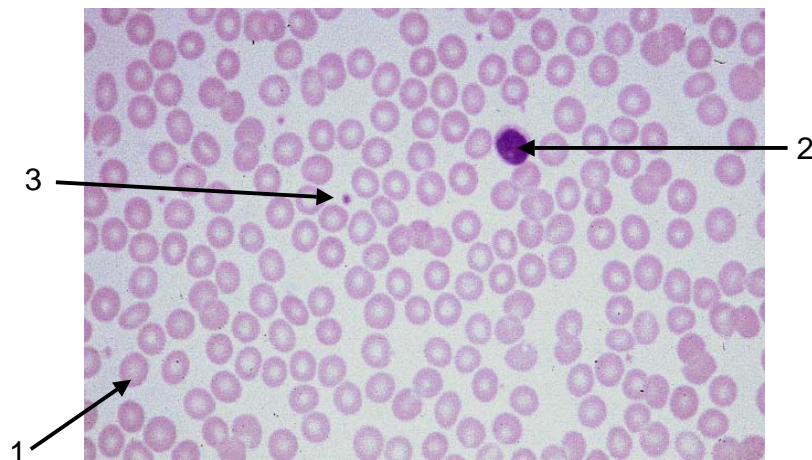
Blutzellen

Untersuchung der Morphologie von Blutzellen: Blutausstrich!

Färbungen:

- **May-Grünwald:** (Methylenblau, Eosin)
- **Giemsa:** (Methylenblau, Eosin und Azurfarbstoffe)
- **Pappenheim:** (May-Grünwald + Giemsa)

Blutausstrich



Wir sehen:

1. Erythrozyten
2. Leukozyten
3. Thrombozyten

Erythrozyten (*erythros* = rot) - Basics

- **Funktion:** Transport von O_2 und CO_2
Beteiligt an Pufferung des Blut-pHs
- **Mittlerer Durchmesser:** 7,5 μ m
- **Neubildung:** im Knochenmark (KM)
2,5 Mill./sec werden neugebildet
(= 1% täglich)
- **Lebensdauer:** ca. 120 Tage
- **Abbau:** in Milz, Knochenmark und Leber durch phagozytierende Zellen
- **Träger der Blutgruppeneigenschaften**

Warum ist das Blut **rot**? Hämoglobin (Hb)

- Roter Farbstoff der Erythrozyten
- Dient dem O₂- und CO₂-Transport
- etwa 300 Mill. Hb-Moleküle pro Erythrozyt
- 35% des Erythrozytenvolumens besteht aus Hb
- besteht aus jeweils 4 Globin und 4 Häm Gruppen

Aber: Nicht jede Form von Blut ist rot...

Hämoglobin Hämocyanin

Blut der Vertebraten

Basis: Eisenhaltiges Häm

Blut der Gliederfüßler

(z.B. Krebse, Spinnen)

Basis: Kupfer; keine Häm-Gruppen

Erythrozytenform

Form der Erythrozyten:

Bikonkave Scheibe: gutes Verhältnis V/A

Mikroskop:

Dunklerer Rand, helles Zentrum

Kein Zellkern, keine Zellorganellen

Molekular:

Netz aus Spektrin-Filamenten

Verformbarkeit: Passive Eigenschaft!

Jüngere besser verformbar als Ältere

Spectrin - Ein
Zytoskelettprotein
formt die Erymembran

Verformbarkeit der Erythrozytenmembran

1. Fließeigenschaften (rheologische Eigenschaften) des Blutes:

Beruhet auf den Eigenschaften deformierbarer Erythrozyten.

Abhängig von der Schubspannung (Kraft/Fläche) des Blutes:

1. Schubspannung hoch: "Blut fließt schnell"

Desaggregation/Verformung von Erys

Reduktion der Viskosität.

"Blut ist ein

besonderer Saft"

2. Schubspannung gering: "langsamer Blutfluss"

Bildung von Erythrozytenaggregaten (Geldrollen)

Erhöhung der Viskosität bis ins "Unendliche".

Verformbarkeit der Erythrozytenmembran

2. Blutabbau:

Abbau des Blutes erfolgt in der Milz (siehe dort).

Erythrozyten müssen sich durch Poren der Milzsinus hindurchzwängen.

Ältere Erythrozyten sind weniger verformbar. Sie können nicht durch die Poren hindurch und werden zurückgehalten und phagozytiert (Erythrozytenabbau).

Form der Erythrozyten

Abhängig von der Osmolalität des Plasmas

Hypoton ← Isoton → Hyperton

"Kugelform"

"Stechapelform"

Formveränderung der Erythrozyten

Sphärozyten

Anisozytose

Poikilozytose

Kugelform

Ungleich groß aber
Form relativ normal

Formen abnormal

Klinik - Sphärozytose

Ursache: Genetischer Defekt des Erythrozytenmoleküls Ankyrin

Folge: Kugelförmige Auftreibung der Erythrozyten

Klinik:
Vorzeitiger Abbau der Erythrozyten in der Milz.
Anämie.
Lebensdauer Erys < 10d.

Therapie:
Milzentfernung.
Lebensdauer Erys 90d

Erythrozytenbildung - Retikulozyten

Junge Erythrozyten:
„Retikulozyten“. Letzte Reifungsstufe.
Nachweis im peripheren Blut möglich!

Färbung:
Brillant-Kresylblau
Netzwerk von Ribosomen.
(Substantia granulo-filamentosa)
Nur in „unreifen“ Erythrozyten vorhanden.

Normalwert: <1.5%

Klinik:
Retikulozytose: Bildung von Erys erhöht.
Retikulozytopenie: Bildung von Erys vermindert.

Klinik - Anämie

Labor:
Hb-Wert, Ery-Zahl, Hamatokrit verringert.

Fe²⁺-Mangel Anämie

Ursachen unterschiedlich:

- Aregenerative Anämie
- Hämolytische Anämie
- Hämorrhagie (Blutung)

Aregenerative Anämien:
Häufigste Anämie: Eisenmangel
aber auch: Vitamin B12-Mangel

Hämolytische Anämien:
Genetisch (z.B. Sphärozytose
Hämoglobinopathien)
aber auch: Autoantikörper

Hämorrhagische Anämie:
Traumatisch, iatrogen...

Anulozyten
(sehr helles Zentrum)

Leukozyten (*leukos* = "weiß")

Leukozyten:
Zellen der Körperabwehr!
Amöboid beweglich.

Leukozyten nutzen die Blutbahn, um sich innerhalb des Körpers zu bewegen. Sie verlassen die Blutbahn (Diapedese; postkapilläre Venolen) und wandern in das Bindegewebe (Einsatzort)

Leukozyten

Leukozytose:

Vermehrung der Leukozytenzahl (>11000).
Hinweis auf eine Infektion. Welcher Art: Differentialblutbild!

Leukopenie:

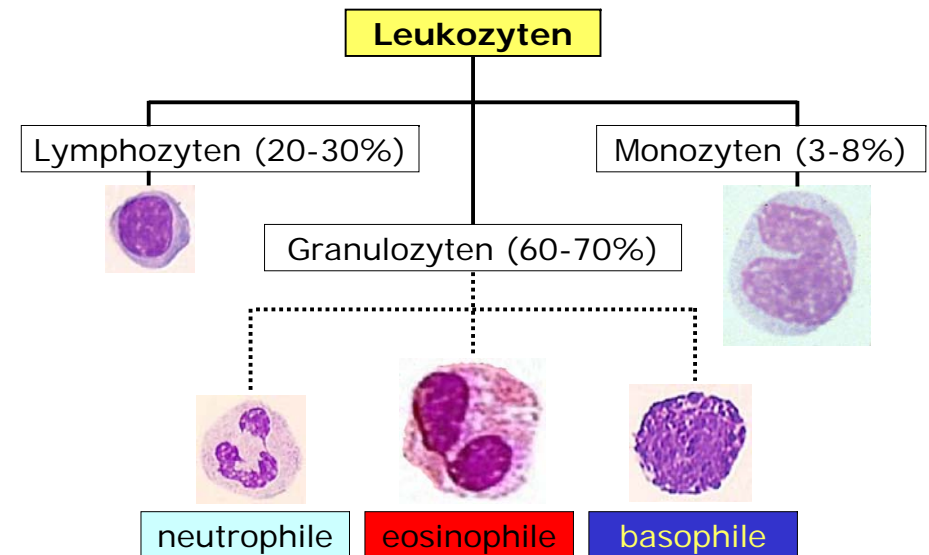
Verringerung der Leukozytenzahl (<2500).
Medikamentennebenwirkung, Blutkrebs, u.a.

Warum gibt es verschiedene Leukozyten?

Es gibt unterschiedliche Bedrohungen des Körpers:
Viren, Bakterien, Protozoen, Parasiten, Fremdkörper...

Die Leukozyten sind auf bestimmte Abwehrformen spezialisiert. Die unterschiedlichen Formen sind Ausdruck unterschiedlicher Funktionen!

Unterteilung der Leukozyten



Klinik - „Grosses Blutbild“

Differentialblutbild:

Prozentualer Anteil der einzelnen Leukozytentypen in Prozent. Die Gesamtzahl der Leukozyten beträgt 100%

Wir merken uns wichtige Durchschnittswerte (π x Daumen):

Neutrophile Granulozyten	60%
Lymphozyten	30%
Monozyten	6%
Eosinophile	3%
Basophile	1%

Veränderungen zugunsten eines Zelltyps erlauben eine Aussage über die Ursache der Infektion (z.B.: Mehr Lymphozyten: Virusinfektion).

Beachte: Normwerte sind geschlechts-, alters- und laborabhängig!

Granulozyten

Granulozyten:

Name aufgrund von Granula im Zytoplasma.

Neutrophile: Beide Farbstoffe (sauer und basisch) binden.

Eosinophile: Saurer Farbstoff bindet.

Basophile: Basischer Farbstoff bindet.

Granulagröße:

Neutrophile: 0,2-0,3 μ m

Eosinophile: 0,6-1 μ m (EM: mit Kristalloid)

Basophile: 0,6-1,2 μ m (größtel!)

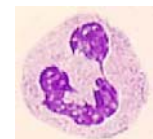
Kerne:

dunkel, Kernbrücken (Segmente).

Neutrophile: 3-4

Eosinophile: 2

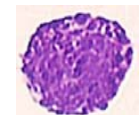
Basophile: 1-2



Neutrophile



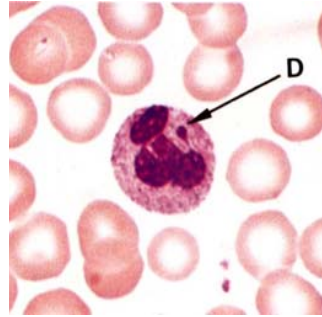
Eosinophile



Basophile

Neutrophile Granulozyten (60%)

- **Durchmesser:** 12-14 μm
- **Kernsegmente:** Reife Zellen: 3-6 Segmente
[bei Frauen findet man in 3% aller N. Granulozyten Drumsticks (inaktive X-Chromosome = Barr-Körper)]
- **Jugendliche Formen:** Stabkern (2-4%)
- **Funktion:** - unspezifischen Abwehr
- Mikrophagozytose, Eiterbildung
- Akute Entzündung; V.a. Bakterien
- **Lebensdauer:** 6 Std. bis einige Tage
- **Ort:** Zu 90% im Knochenmark und im Gewebe lokalisiert; 10% Blut.



Spezifische (sekundäre) Granula der Neutrophilen Granulozyten

Spezifische Granula (neutrophil bzw. azurophil):

- **Größe:** 0,2-0,3 μm (sind "spezialisierte Lysosomen")
- enthalten u.a. Kollagenasen, alkalische Phosphatase und antibakterielle Stoffe

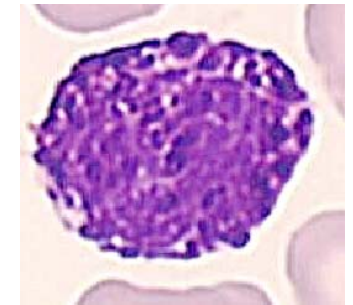
Eosinophile Granulozyten (3%)

- **Durchmesser:** 12-16 μm
- **Kernsegmente:** Meist zweigelappt
- **Funktion:**
 - Parasitenabwehr (v.a. Würmern)
 - Mikrophagozytose
 - beteiligt an allergischen Reaktionen
 - vermehrt bei Asthma bronchiale (z.T. in Bronchien!)
- **Lebensdauer:** 8 – 12 Tage
- **Ort:** Mehr im Gewebe lokalisiert



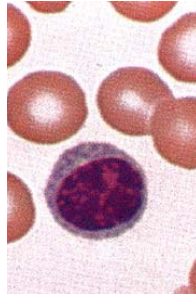
Basophile Granulozyten (<1%)

- **Durchmesser:** 10-14 μm
- **Zellkern:** oft rundlich und nicht sichtbar, da von großen Granula bedeckt (keine Segmentierung!)
- Ähnlich **Gewebsmastzellen**
- Im Blut kurzlebig: 6-24 Std.
- **Funktion:**
 - Freisetzung von Heparin und Histamin
 - Beteiligung an allergischen Reaktionen
 - Noch nicht völlig geklärt



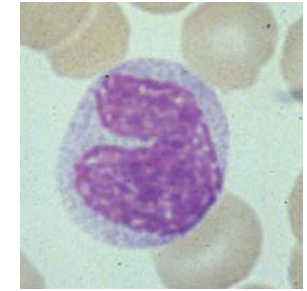
Lymphozyten (30%)

- **Durchmesser:** - Klein: 6-8 μm ,
- Groß: 10-15 μm
- **Zellkern** meist rund und groß, hellblauer dünner Zytoplasmasaum.
- **Unterscheidung** in:
 - T- und B-Lymphozyten (Immunfärbung nötig!)
 - 20 % B-, 80% T-Zellen im Blut
- **Funktion:** (Spezifische Immunabwehr, bes. Viren!)
 - T- Lymphozyten: zelluläre Immunantwort
 - B- Lymphozyten: humorale Immunantwort (Antikörperbildung). Differenzierung in Plasmazellen (im Bindegewebe)
- **Lebensdauer:** wenige Tage bis viele Jahre
- **Blut:** Nur 1 von 500 Lymphozyten im Blut zu finden
siehe Lymphatisches System!



Monozyten (6%)

- **Durchmesser:** 16-20 μm
Größte Zelle im peripheren Blut
- **Kern:** „Bohnenförmiger Kern“ mit lockerem Chromatin
- **Ort:** wandern ins Gewebe und werden dann als Gewebemakrophagen bezeichnet.
- **Lebensdauer:** Bleiben im Blut für etwa 1 Tag und überleben im Gewebe für Monate



Monozyten

- **Funktion:**
 - Phagozytose und Tumorabwehr
 - Bildung von Entzündungsmediatoren
 - Antigenpräsentation
 - Elimination von überalterten Zellen
- **Differenzierung zu Makrophagen:**
 - **Leber:** Kupffer'sche Sternzellen
 - **Lunge:** Alveolarmakrophagen
 - **Gehirn:** Mikroglia
 - **Haut:** Langerhans-Zellen
 - **Knochen/Knorpel:** Osteo-/Chondroklastena

Thrombozyten (Blutplättchen)

- **Durchmesser:** 1-4 μm
- **Anzahl:** 150.000-350.000 / μl Blut
- **Lebensdauer:** 8-10 Tage, Abbau in Milz und Leber)
- Kernlos, Formlos und ohne Zellorganellen
- Entstehen durch Abschnürung aus den Megakaryozyten des Knochenmarks
- **Funktion:** Blutstillend (Thrombokinas)
- **Klinik:** Thrombozytopenie: Gefahr der Blutung
Thrombozytose: Gefahr der Thrombose



Zusammenfassung

60 - 30 - 6 - 3 - 1

Hämatopoiese - Begriffe

- **Erythropoese:** Bildung von Erythrozyten
- **Granulopoese:** Bildung von Granulozyten
- **Monopoese:** Bildung von Monozyten
- **Thrombopoese:** Bildung von Thrombozyten
- **Lymphopoese:** Bildung von Lymphozyten

Hämatopoiese - Begriffe

- **Erythropoese:** Bildung von Erythrozyten
- **Granulopoese:** Bildung von Granulozyten
- **Monopoese:** Bildung von Monozyten
- **Thrombopoese:** Bildung von Thrombozyten
- **Lymphopoese:** Bildung von Lymphozyten

Lymphatische
Organe

Hämatopoiese - Allgemeines

Ort der Blutbildung:

Knochenmark. Extravasal, in den Maschen des retikulären Bindegewebes.

Ursprung:

Alle Zellen stammen von einer Stammzelle ab! Diese sind multipotent und können sich in alle Blutzellen differenzieren.

Wesentliche Schritte bei der Blutbildung:

1. Proliferation
 2. Differenzierung
- Regulation dieser Schritte durch Zytokine.

Blutbildung - Entwicklung

Phasen der Blutbildung (Phasen überlappen sich):

1. Megaloblastische Phase (3.-8. Woche)
Blutbildung beginnt mit dem Auftreten von Blutinseln im extraembryonalen Dottersack
2. Hepatische Phase (5. Woche-9.Monat)
3. Medulläre Phase (ab 5. Monat)

Klinik:

Bei Leukämien können sich die Blutzellen wieder in Milz und Leber ansiedeln (extramedulläre Blutbildung)

Knochenmark (*Medulla ossium*)

- **rotes** und **gelbes** Knochenmark
Gesamtgewicht ca. 3 kg (jeweils 1,5 kg)
- Rotes Knochenmark enthält:
 - im Stroma:** Fettgewebe, fibroblastische Reticulumzellen, retikuläres Fasergitter, Makrophagen
 - im Parenchym:** Blutgefäße, hämato-poetische Zellen
- Lymphgefäße fehlen im Knochenmark
- Rotes Knochenmark findet sich:
 - Kleinkind: in allen Knochen
 - Erwachsener: in Epiphysen spongiöser Kn. in platten und kurzen Knochen

Rotes Knochenmark

Funktionen:

1. Ort der Blutbildung (Hämatozytopoese)
2. Erythrozytenabbau durch Makrophagen des KM (auch Milz!)
3. Speicherung von Eisen (Abbauprodukt von Hämoglobin) in Makrophagen und Erythroblasten

Prinzip:

Proliferation/Differenzierung extravasal, Zellen werden in die Sinusoide abgegeben, Funktion im Blut/Bindegewebe.

Rotes Knochenmark - Prinzipieller Aufbau

Rotes Knochenmark

Warum interessieren wir uns dafür?

1. Erkrankungen des flüssigen Organes Blut! Z.B.:
 - Anämien
 - Leukämien ("Blutkrebs")
 - Myeloproliferative Erkrankungen
2. Untersuchungen des Knochenmarks
 - Knochenmarkpunktion
 - Knochenmarksbiopsie

Beachten:

Im Knochenmark finden wir im Vergleich zum Blut:

1. Andere Häufigkeiten der einzelnen Zelltypen (Lebensdauer!) und ihrer Vorläufer!
2. Vorläuferzellen, die im peripheren Blut nicht zu finden sind!

Lernstoff: Prinzip - Details sind z. T. Spezialistenwissen!

Herkunft der Blutzellen

Ursprungszelle: Multipotente hämatopoietische Stammzelle

Stammzellen: lebenslang zur Selbsterneuerung fähig

Progenitorzellen: Teilungsfähig, keine Selbsterneuerung

Festgelegte Progenitorzellen: Erster Differenzierungsschritt

Gewinnung von Knochenmark

Punktion (flüssiges Knochenmark; z.B. Sternum)

Biopsie (Knochenmark und Spongiosa; Beckenkamm)

KM-Punktion

Untersuchung der blutbildenden
Zellen (Zytologie)

KM-Biopsie

Untersuchung von:
blutbildenden Zellen
Bindegewebe
Speicherung von Eisen

Erythropoiese

Ausgang: Erythrozyten-Progenitorzelle

Proliferation und Differenzierung: Veränderungen!

Größe: Zunehmend kleiner

Farbe: Von basophil nach eosinophil (Hb-Einlagerung)

Kern: Großer runder Kern, wird kleiner, zerfällt, ist weg...

- Merke:
1. Erythrozytenvorläuferzellen (-blasten) bilden "Nester/Inseln"
 2. Nester liegen in der Nähe von Sinusoiden
 3. Kurze Reifung im KM (8 Tage), langes Leben im Blut (120 Tage)

Erythropoese

"Erythrozyteninsel"

Thrombozytopoese

Bildung aus Megakaryozyten (bis 100µm Durchmesser)

Megakaryozyt: Wiederholte DNA-Verdopplung, bis 64 Chromosomensätze!

Abschnürung von Thrombozyten aus der Zelle (Fortsätze ragen durch
das Endothel ins Blut hinein; Abgabe ins Blut)

Lage: An den Sinusoiden

Regulation: Thrombopoietin

Megakaryozyt

Monozytopoese

Bildung aus gemeinsamer Vorläuferzelle mit neutrophilen Granulozyten.

Im Knochenmarksausstrich ohne Hilfe kaum differenzierbar.

Granulozytopenie

Ausgang: Gz-Progenitorzelle

Proliferation und Differenzierung: Veränderungen!

Größe: Zunehmend kleiner

Granula: Erscheinen spezifischer Granula

Kern: Rund - oval - segmentiert

Beachte: Reifungsdauer: 8 Tage
Im Blut: 1 Tag
Im Interstitium: 2-3 Tage

Histologisch:
Vorläufer um Knochenbälkchen

Klinik - Knochenmarksanalyse

Im KM andere Zahlenverhältnisse als im peripheren Blut:

Differentialblutbild KM:

20% aller kernhaltiger Zellen (Erythropoese)

45% aller kernhaltiger Zellen (Myelopoese)

20% reife Granulozyten

10% Lymphozyten und Plasmazellen

Histologie:

Erythrozytenproduktion und Reifung nahe der Sinus

Megakaryozyten liegen den Sinus zumeist an

Granulozytenreifung näher am Knochenbälkchen

Klinische Bedeutung:

Diagnose von Blutkrebs (Leukämie).