

A scanning electron micrograph (SEM) of bone tissue, showing a complex, porous structure with various sized pores and interconnected fibers. The image is in grayscale, highlighting the intricate details of the bone's architecture.

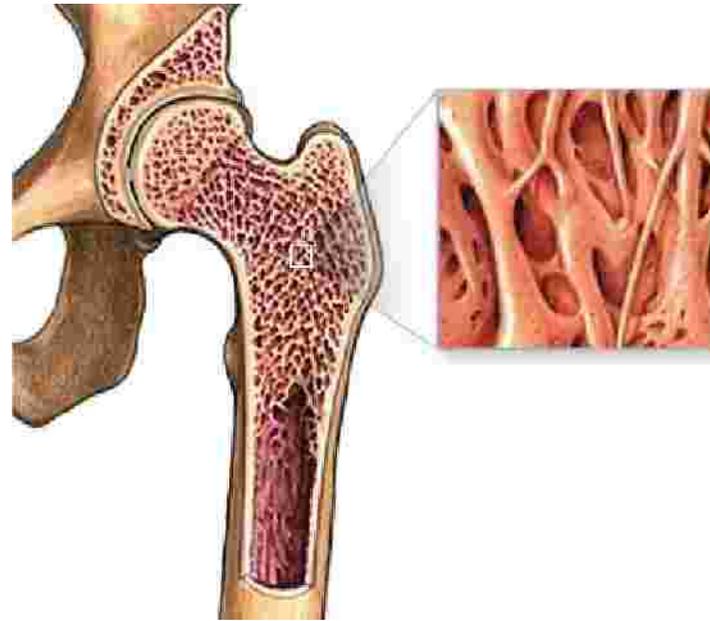
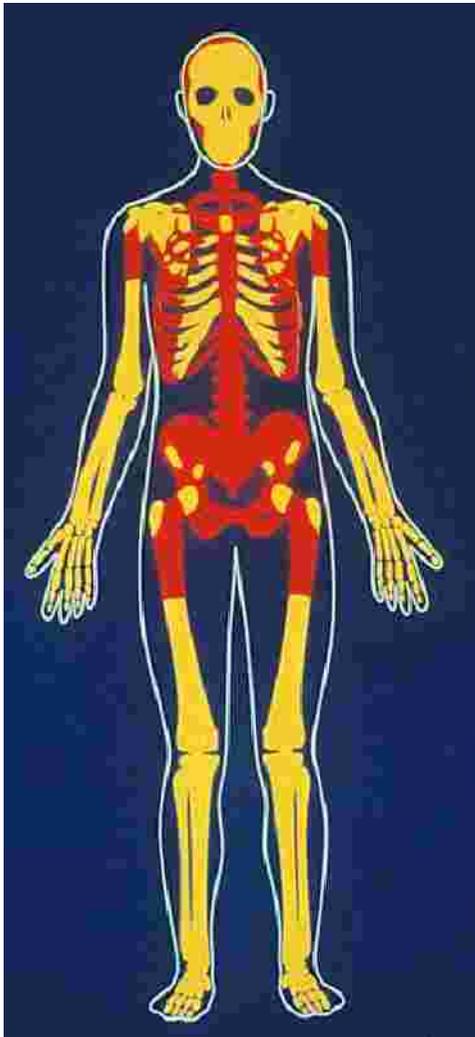
Knochenmarkerkrankungen

Priv.-Doz. Dr. Roland Repp
Medizinische Klinik V
Klinikum Bamberg

Was will ich Ihnen erzählen ...

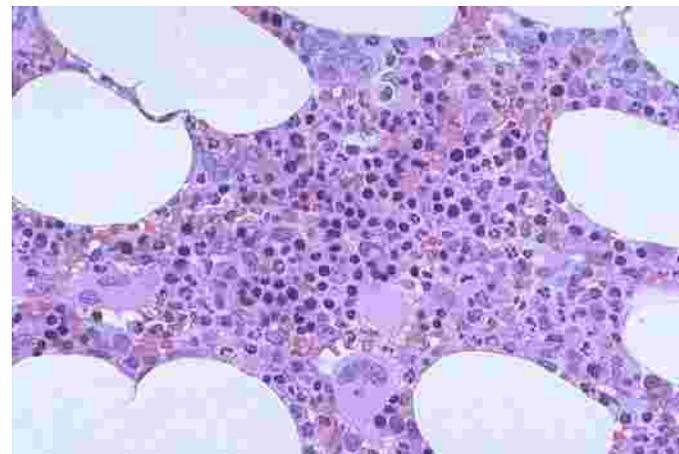
- Funktion des Knochenmarks
- Welche Symptome werden durch ein gestörtes Knochenmark verursacht?
- Was sind die häufigsten Erkrankungen des Knochenmarks?
- Wie werden diese Erkrankungen diagnostiziert und behandelt?

Blutbildung im Knochenmark



- **Rotes Mark**

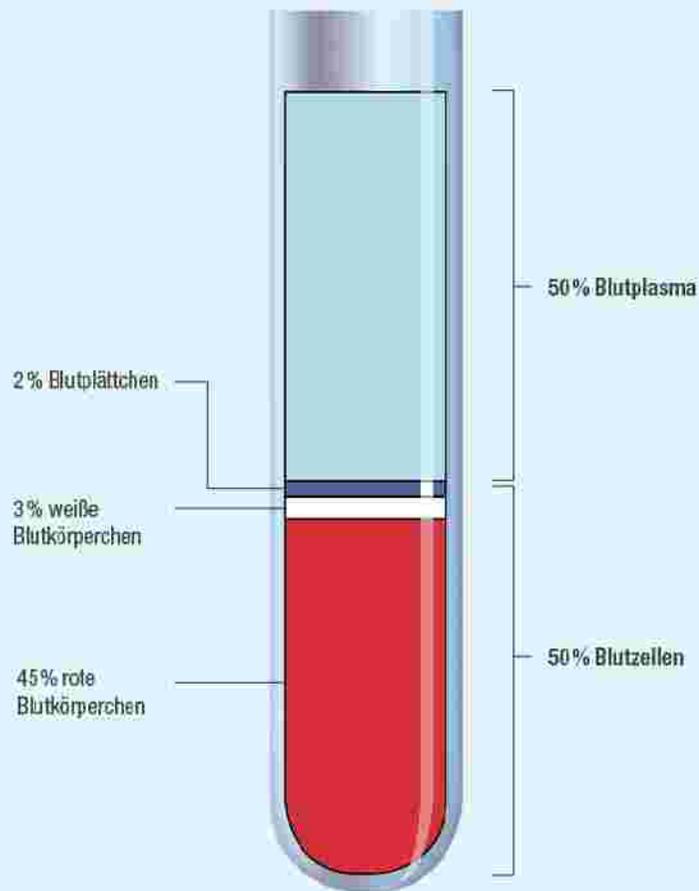
- Aktive Blutbildung
- Volumen ca. 1500 ml
- Bei Geburt in allen Knochen aktiv
- Bei Erwachsenen hauptsächlich im Becken, Brustbein, Rippen und Wirbelkörpern



- **Gelbes Mark**

- Keine Blutbildung
- Reserve mit hämopoetischer Kapazität

Das Blut und seine Bestandteile



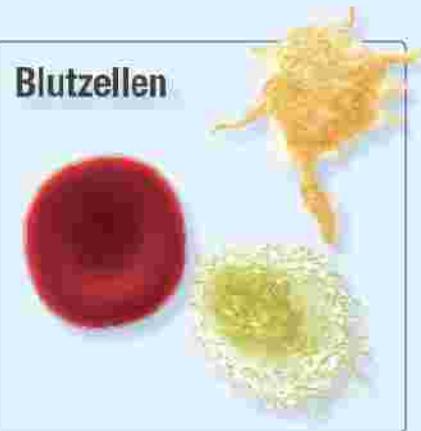
Aufgaben des Blutes

- ⊗ Transport von Sauerstoff (O_2) von der Lunge in die Gewebe des Körpers
- ⊗ Transport von Kohlendioxid (CO_2) von den Geweben in die Lunge
- ⊗ Transport von Nährstoffen, Hormonen, chem. Stoffen, ... in die Gewebe des Körpers
- ⊗ Transport von Abfallstoffen zu den Nieren und zur Leber (Ausscheidungsorgane des Körpers)
- ⊗ Infektionsabwehr (Teil des Immunsystems ist im Blut lokalisiert)
- ⊗ Regulation des Drucks der Körperflüssigkeiten
- ⊗ Pufferfunktion (pH-Wert)
- ⊗ Schutz vor Blutverlust (Blutgerinnung)

Blutplasma

- ⊗ 90% Wasser
- ⊗ 6–8% Eiweiße (einge 100 verschiedene z.B. Albumine & Globuline)
- Kohlenhydrate
- Fette, Lipide
- Aminosäuren
- Mineralstoffe
- Harnstoff, Harnsäure

Blutzellen



Die verschiedenen Typen von Blutzellen

rote Blutkörperchen Erythrozyten

- 4,5 – 6,3 Millionen pro Mikroliter Blut
- Transport von O₂ und CO₂ (Hb)
- kernlos, »Drops-Form«
- Lebensdauer 120 Tage
- Abbau in der Milz
- zu wenige = Anämie

Erythropoese

Bildung von roten Blutkörperchen aus Stammzellen



weiße Blutkörperchen Leukozyten

- 4.300 – 10.000 pro Mikroliter Blut
- Teil des Immunsystems
- 3 Subtypen
- Lebensdauer 8–10 Tage
- Abbau in der Milz
- zu wenige = Neutropenie

Granulopoese

Bildung von Granulozyten aus Stammzellen (3 verschiedene Untertypen)

Lymphopoese

Bildung von Lymphozyten aus Stammzellen (B- und T-Zellen)

Monozytopoese

Bildung von Monozyten aus Stammzellen



Blutplättchen Thrombozyten

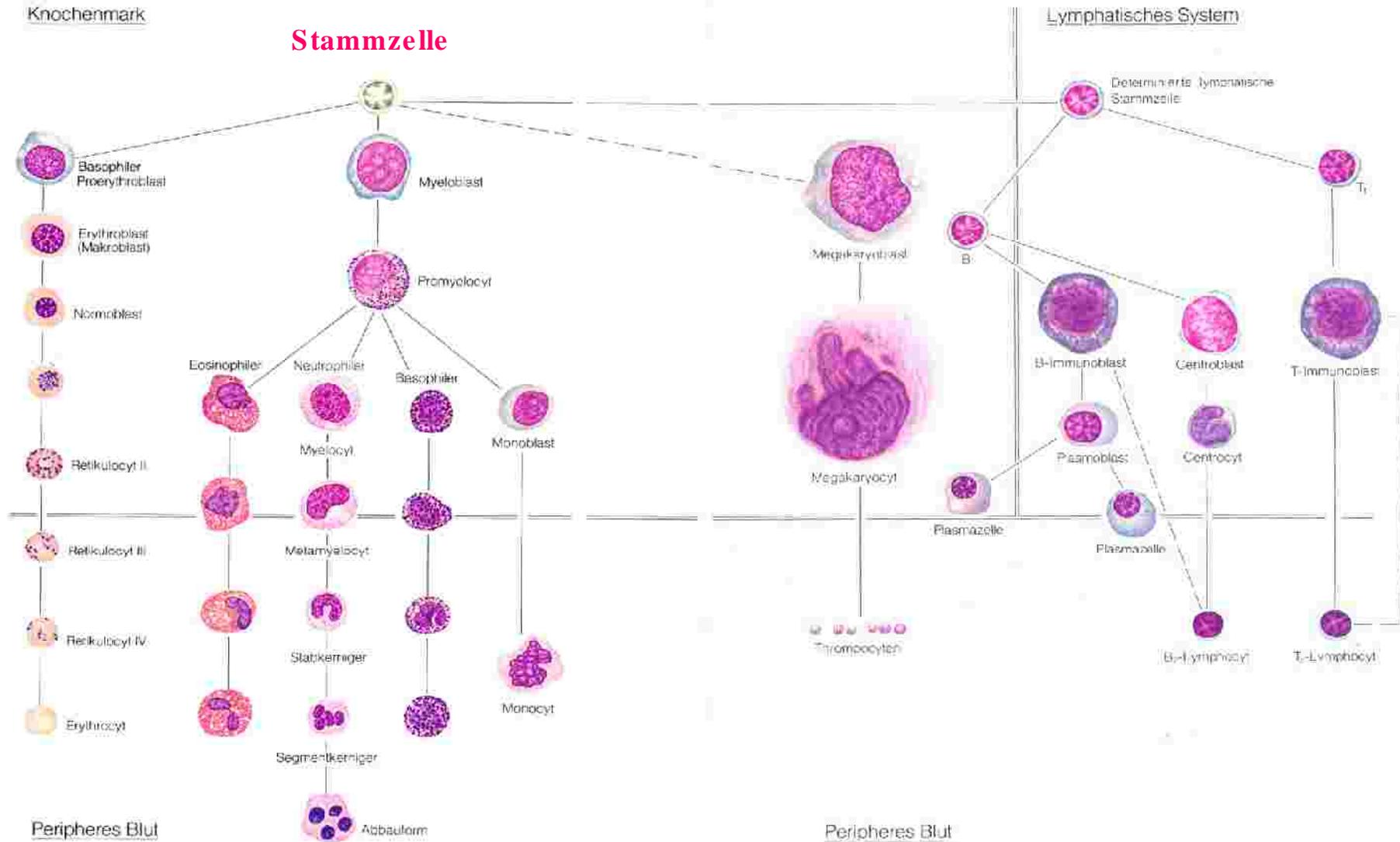
- 150.000 – 300.000 pro Mikroliter Blut
- Blutgerinnung
- Lebensdauer 7 Tage
- Abbau in der Milz
- zu wenige = Thrombozytopenie

Thrombopoese

Bildung von Thrombozyten aus Stammzellen



Blutbildung

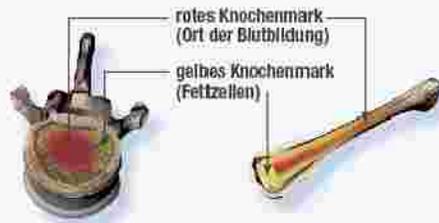


Die Blutbildung – ein dynamisches Gleichgewicht

Beim gesunden Menschen befindet sich der Auf- und Abbau der Blutzellen in einem dynamischen Gleichgewicht. Während des gesamten Lebens werden Blutzellen ständig neu gebildet.



Fettzellen
(gelbes Knochenmark)



Blutbildungszellen
(rotes Knochenmark)

unreife Blutzellen
(Knochenmark,
lymphatisches System)



präzise
Steuerung
durch
Wachstums-
faktoren

reife Blutzellen
(Ausschwemmung ins Blut)



überalterte Blutzellen
(funktionsuntüchtige Blutzellen)



Abbau
Milz, Leber

Symptome bei Knochenmarks chädigung



rote Blutkörperchen Erythrozyten

Mangel an roten Blutkörperchen

→ **Anämie**
Blutarmut

Symptome:

- ⊗ Müdigkeit
- ⊗ Konzentrationsstörungen
- ⊗ Kurzatmigkeit
- ⊗ Abnahme körperlicher Leistungsfähigkeit



weiße Blutkörperchen Leukozyten

Mangel an weißen Blutkörperchen

→ **Leukopenie**
Infektanfälligkeit

Symptome:

- ⊗ Husten
- ⊗ Fieber unklarer Ursache
- ⊗ Harnwegsinfekte
- ⊗ Lungenentzündung



Blutplättchen Thrombozyten

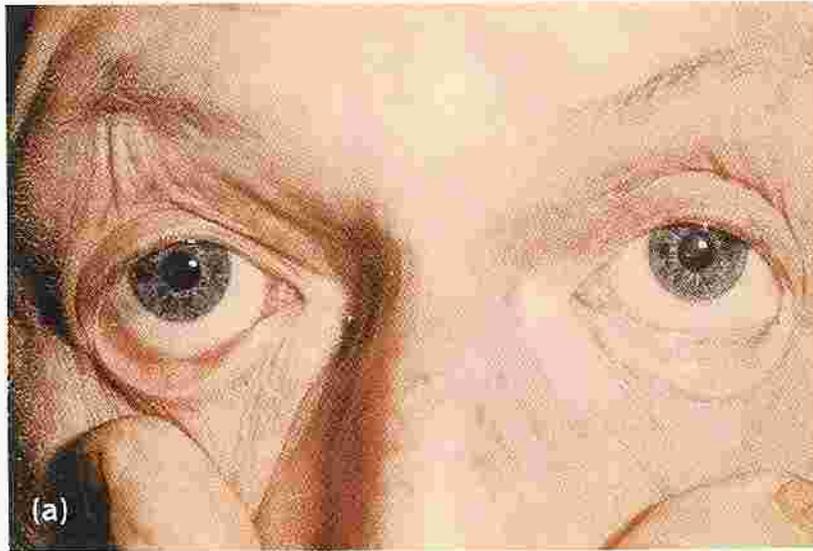
Mangel an Blutplättchen

→ **Thrombozytopenie**
herabgesetzte Blutgerinnung

Symptome:

- ⊗ Blutergüsse
- ⊗ Nasenbluten
- ⊗ Zahnfleischbluten

Anämien



Flohstichartige Blutung bei Thrombopenie



Arten der Knochenmarkkrankungen

- Mangel an Zellen: Knochenmark-Aplasie
- Reifungsstörung: Myelodysplasie
- Gesteigerte Bildung: Myeloproliferation
- Verdrängung der Blutbildung durch entartete Zellen
 - Leukämie, Lymphom
 - Karzinominfiltration

Knochenmarkerkrankung

Wie stellt der Arzt die Diagnose?

Blutuntersuchungen

Knochenmarkpunktion

Blutbild:

Aplastische Anämie:

Myeloproliferative Erkrankung:

Myelodysplasie:

Akute Leukämie:

Leukozyten

Hämoglobin

Thrombozyten

↓

↓

↓

↑

↑

↑

n/↓

↓

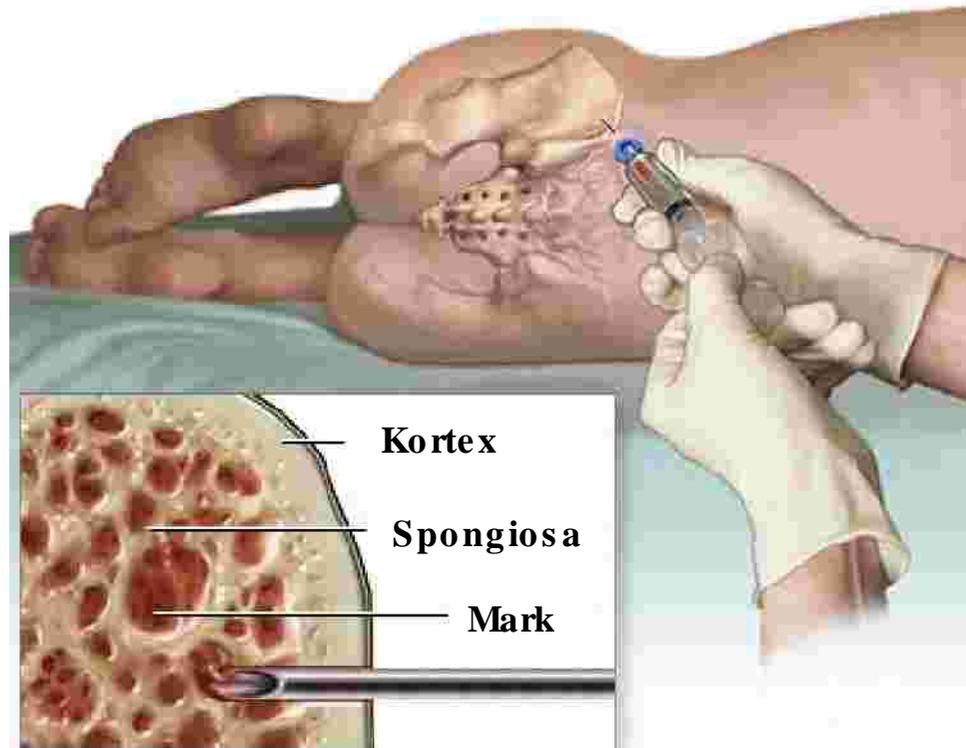
n/↓

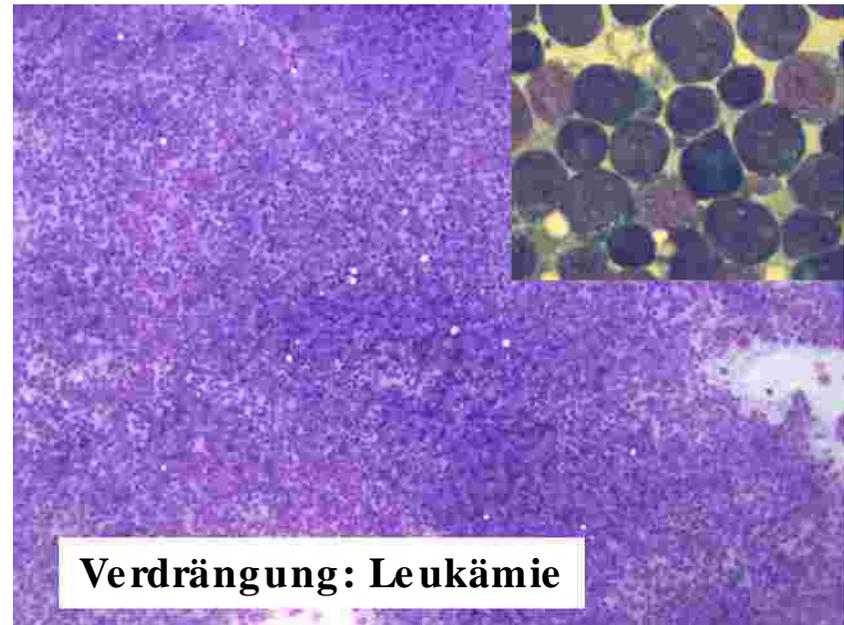
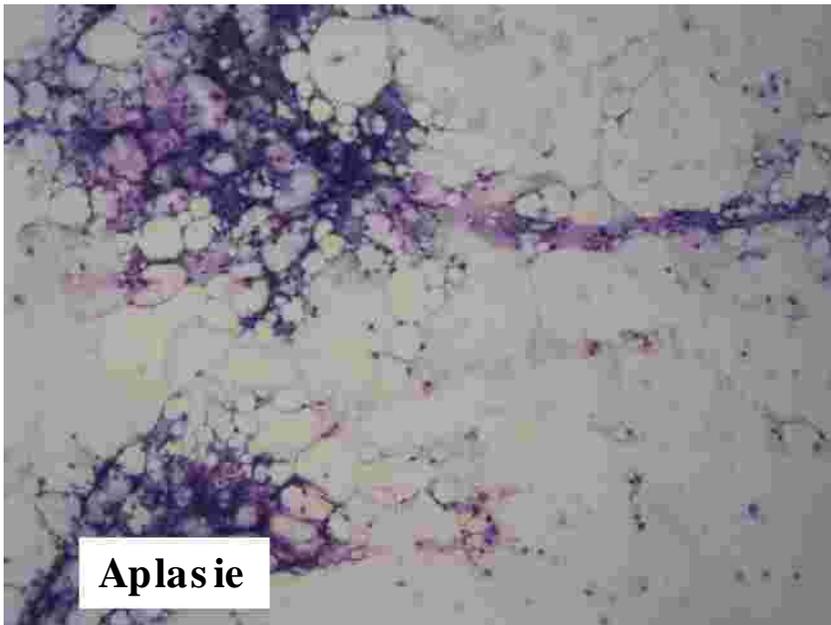
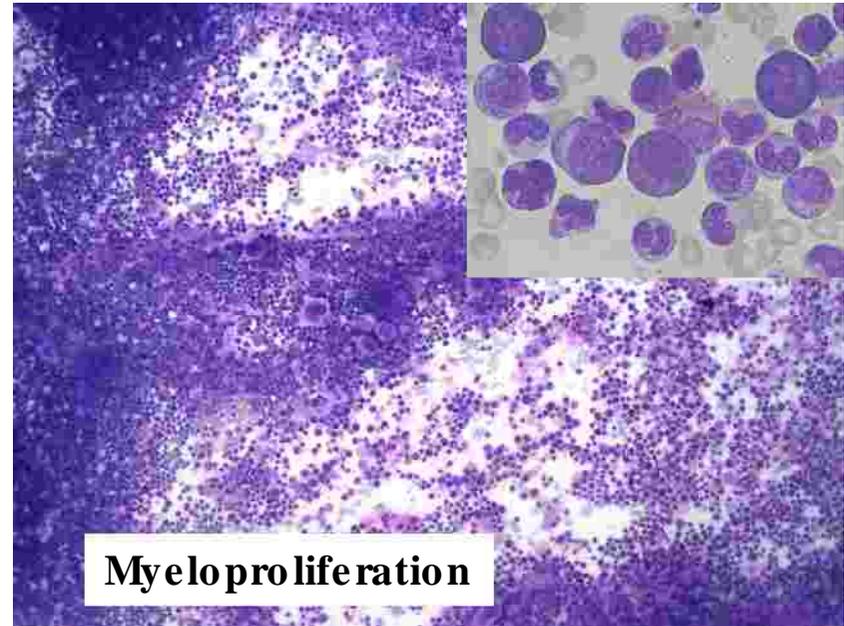
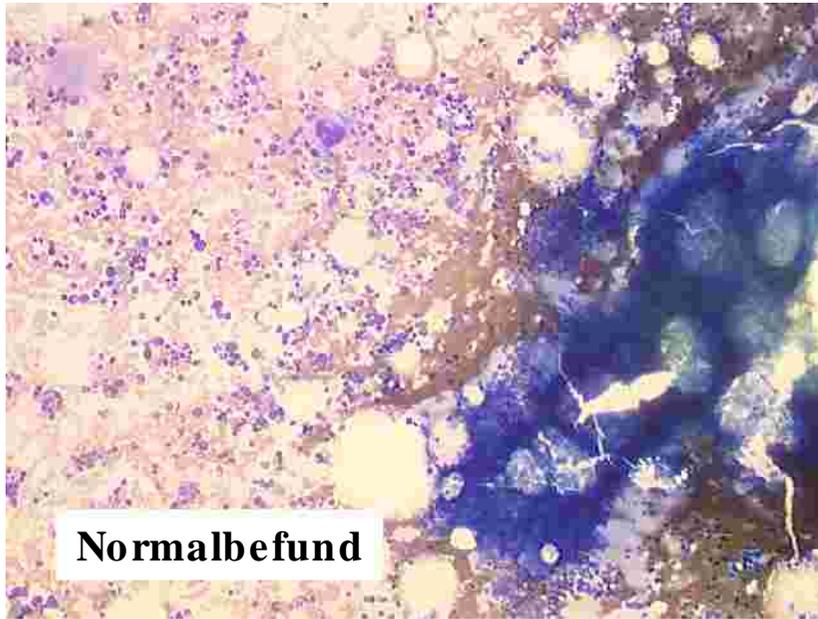
↑

↓

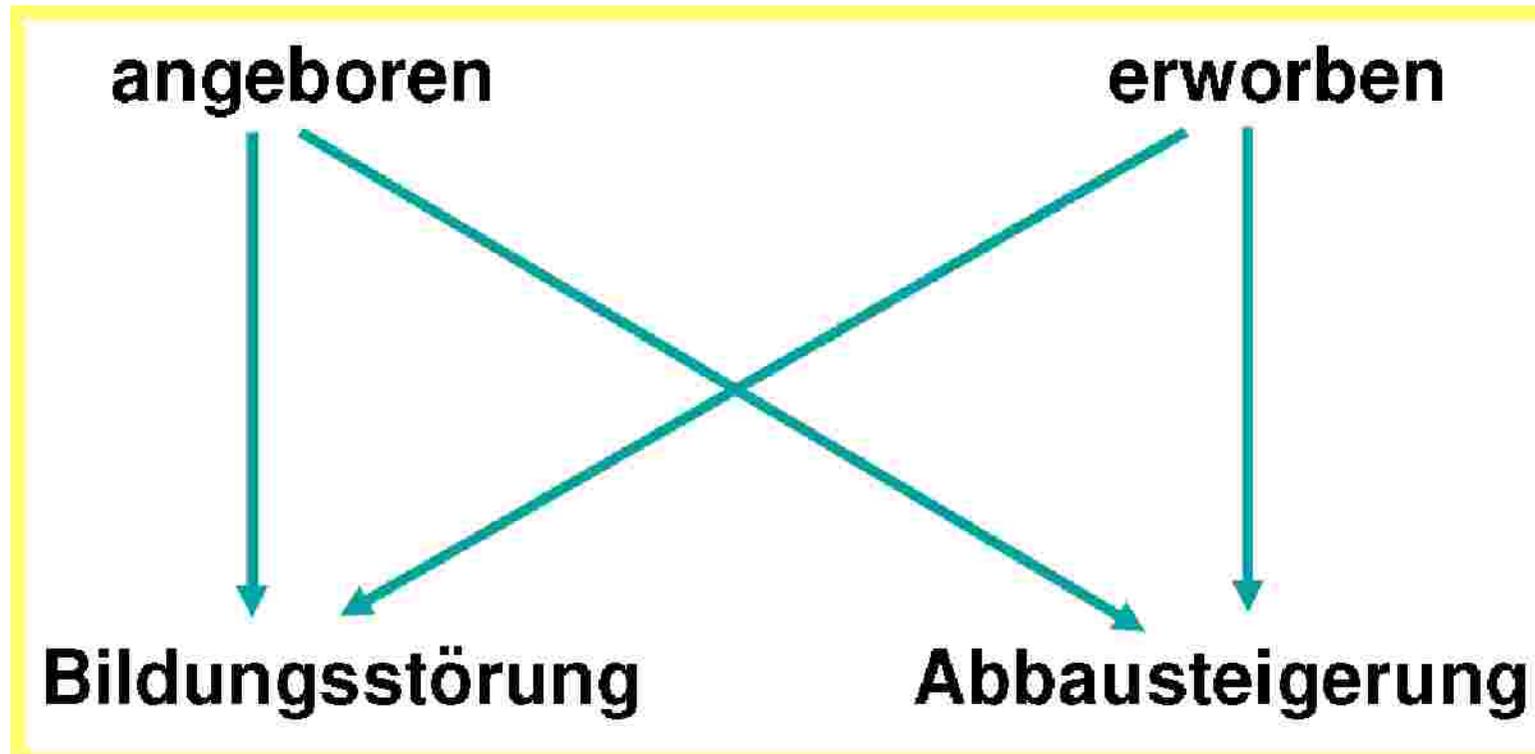
↓

Knochenmarkpunktion





Mangel an roten Blutkörperchen: Blutarmut (Anämie)

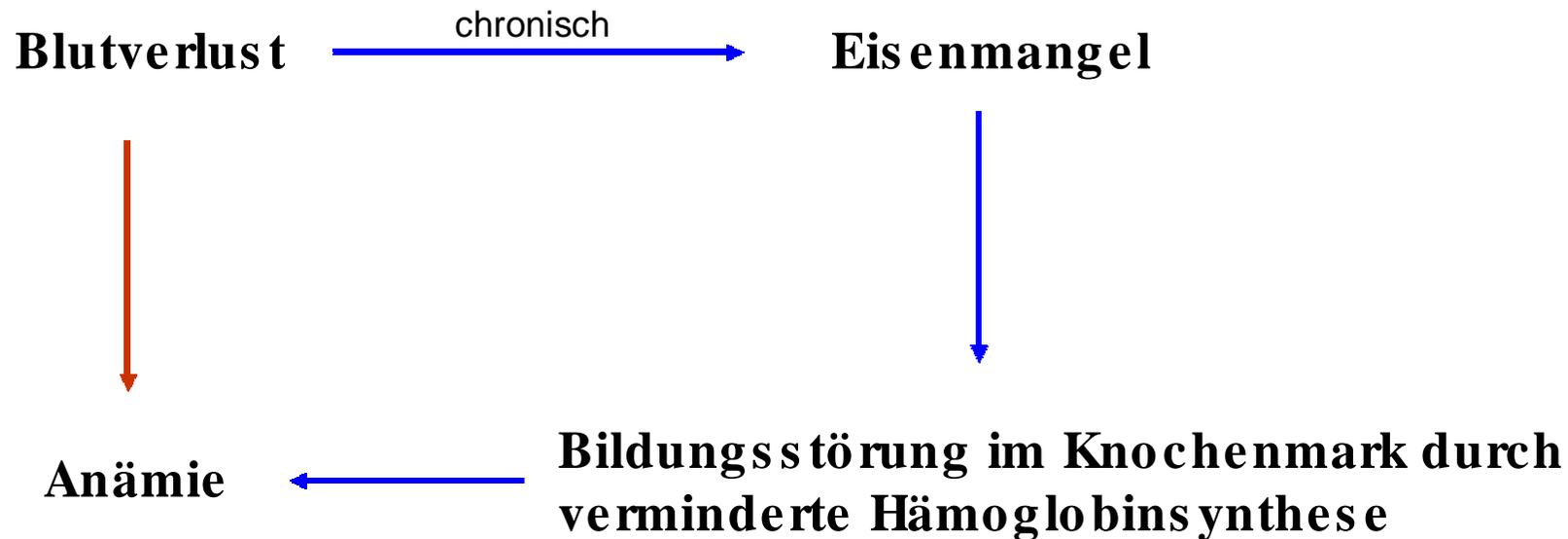
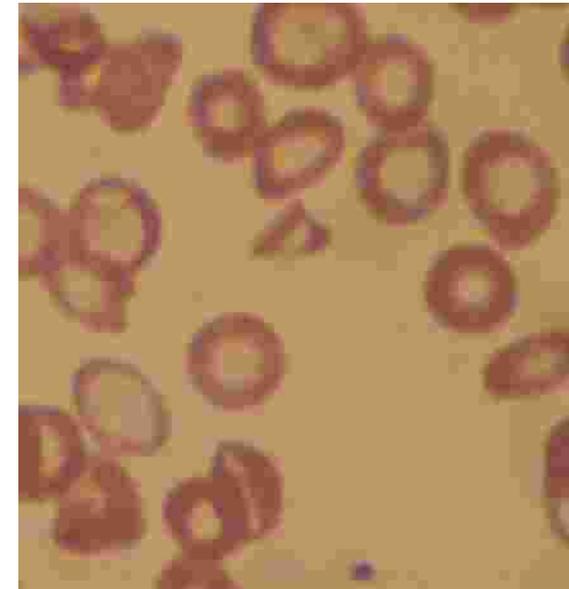


Bildungsstörung der roten Blutkörperchen

- **Mangel an „Grundstoffen“:**
 - Eisen \Rightarrow verminderte Hämoglobin-Synthese
 - Vitamin B12 } \Rightarrow verminderte Zellteilung
 - Folsäure }
- **Mangel an Botenstoffen:** Erythropoetin aus der Niere (Nierenerkrankungen)
- **Erworbener Schaden der Stamm-/Vorläuferzelle**
 - Toxine, ionisierende Strahlung, Medikamente
 - genetische Veränderung: refraktäre Anämie(Myelodysplasie)
 - Autoimmunreaktion: aplastische Anämie
- **Angeborene Erkrankungen**
 - der Stammzelle
 - der Hämoglobinsynthese
 - der Zellenzyme / des Zellgerüsts

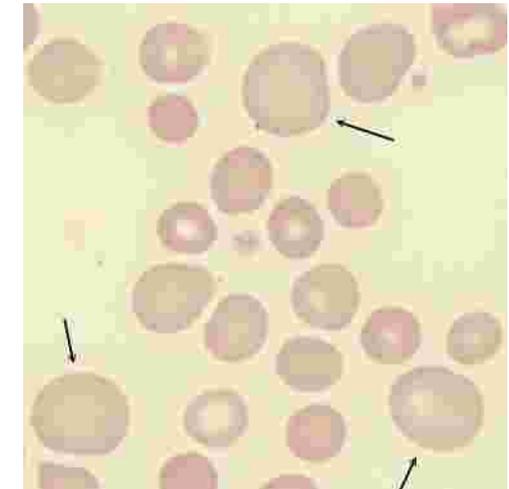
Eisenmangelanämie

- Eisengehalt des Körpers 3,5 – 4,5 g davon 70% in Erythrozyten
- Ein Liter Blut enthält 0,5 g Eisen
- Chronischer Blutverlust als häufigste Ursache der Eisenmangelanämie
- Selten gestörte Eisenaufnahme im Darm



Anämie durch Vitamin B12 Mangel

- verzögerte Zellteilung, ohne Beeinflussung des Zellwachstums \Rightarrow hyperchrome, makrozytäre Anämie
- Vit. B12 wird im Magen an Intrinsic factor gebunden, im letzten Teil des Dünndarms resorbiert und in der Leber gespeichert

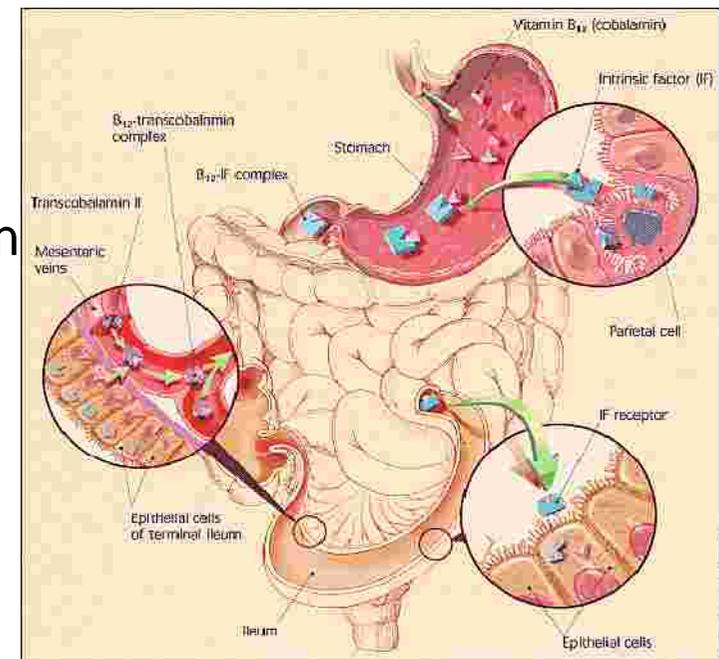


Ursachen des B12 Mangels:

- Mangelernährung
- Aufnahmestörung im Darm
- Pathologische Darmbesiedlung (Fischbandwurm)
- Mangel an Intrinsic Factor bei chronisch atropher Gastritis oder nach Magenoperation

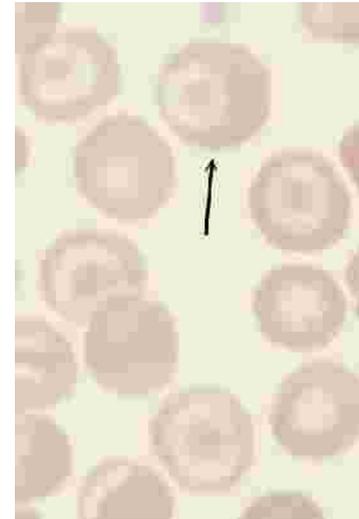
Folgen:

- Blutarmut
- Rotfärbung der Zunge und Zungenbrennen
- Nervenschädigung (Mißempfindungen, Lähmung der Beine, Störung der Bewegungskoordination)

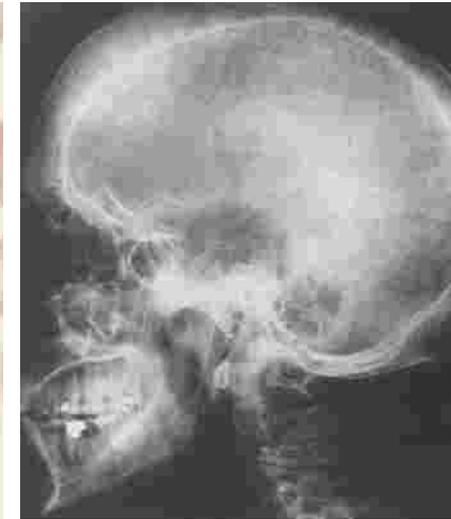


Anämien durch Hämoglobinsynthesestörung

- Mutation im Hämoglobin-Gen
- Thalassämie
(griechisch Mittelmeeranämie)



Target-Zellen



Bürstenschädel

- Sichelzell-Anämie:
 - gehäuft in Malaria-Gebieten
 - anfallsartigen schmerzhaften, z. T. lebensbedrohlichen Durchblutungsstörungen ("Sichelzellkrisen")



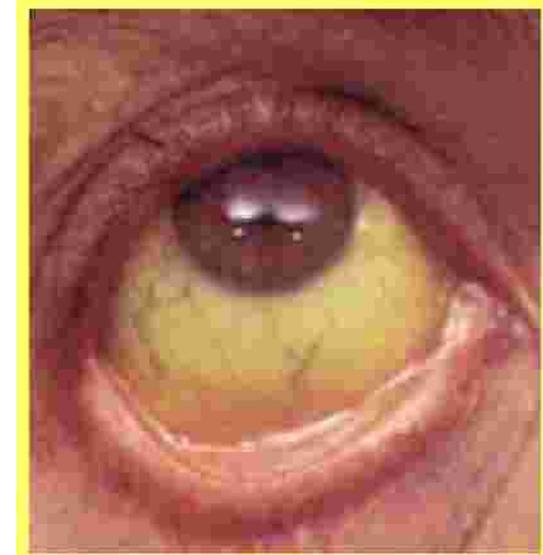
Blutarmut durch Abbau der roten Blutkörperchen in der Blutbahn: Hämolytische Anämie



Normalform

Sphärozyten

Hämolyse



Symptome:

- Blutarmut
- „Gelbsucht“
- roter Urin

Ursachen:

- Medikamente
- mechanisch
- angeboren

Aplastische Anämie

- **Immunreaktion gegen eigene Blutzellen (Autoimmunreaktion)**
- **Auslöser:**
meist unbekannt, selten Medikamente, Viren, Toxine, ionisierende Strahlung
- **Therapie:**
 - Bluttransfusionen, Antibiotika
 - Immunsuppressive Therapie
(Anti-Thymozyten-Globulin, Cyclosporin A, Kortison)
 - allogene Stammzelltransplantation

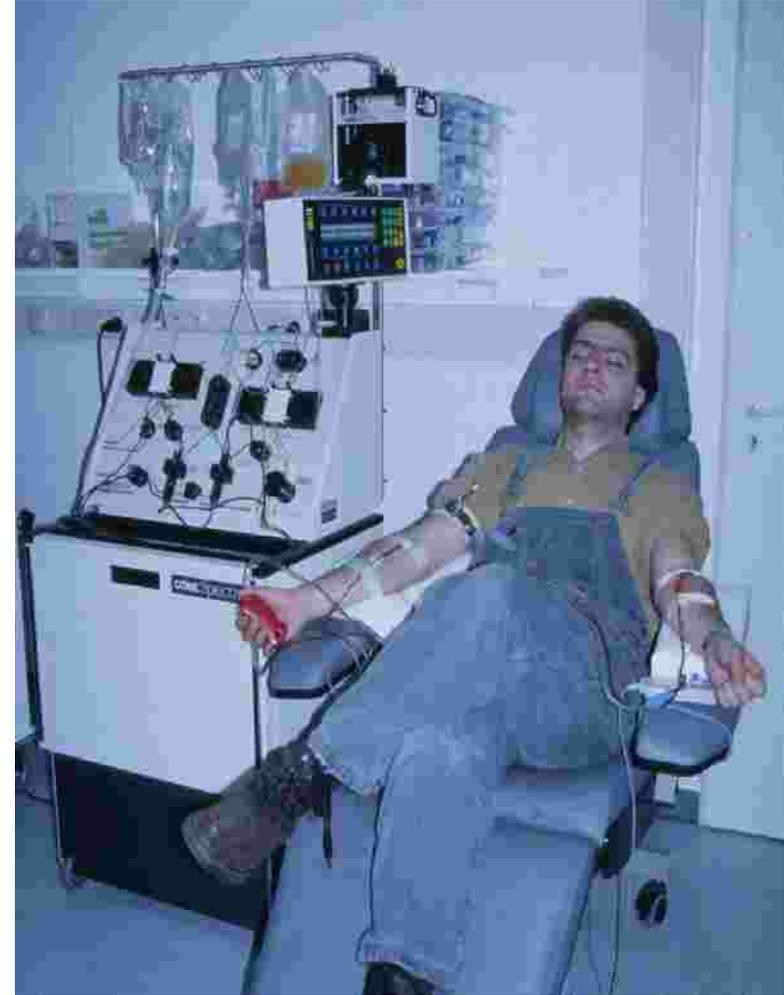
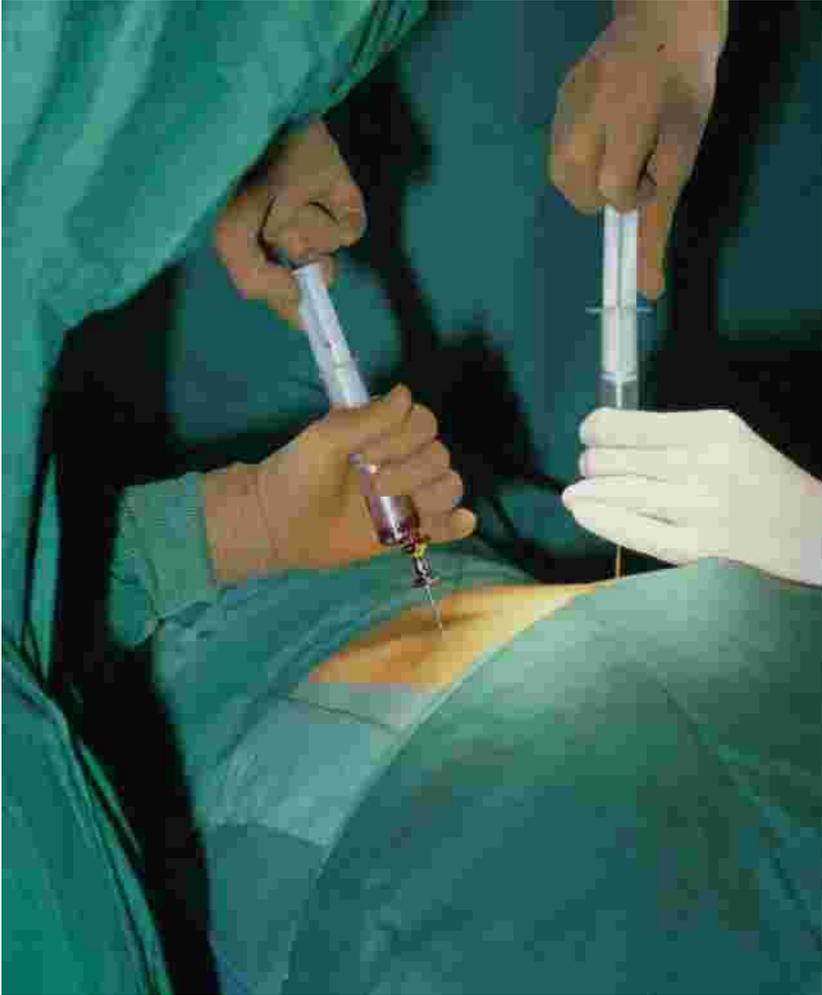
Hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT)

- autolog = Eigenspende
 - allogene = artgleicher Spender
- syngene = genetisch identischer Spender
 - xenogene = artfremder Spender

Stammzellquelle:

periphere Blutstammzellen
Knochenmark
Plazenta-Restblut

Techniken zur Gewinnung hämatopoietischer Stammzellen



Stammzellrückgabe

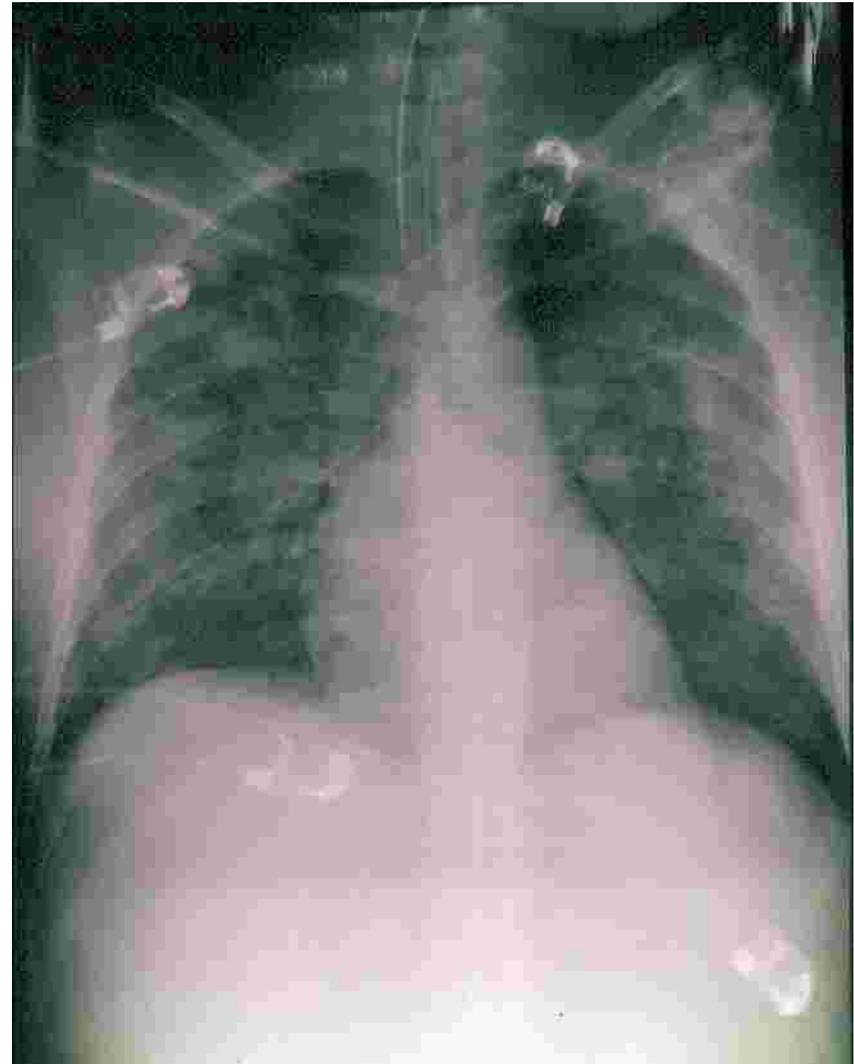


Stammzelltransplantation

Mucositis



Pneumonie



allogene Stammzell-Transplantation: Transplantat gegen Wirt Reaktion (GvHD)

akute GvHD:

- Haut
- Leber
- Darm



chronische GvHD:

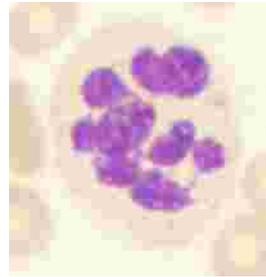


Arten der Knochenmarkkrankungen

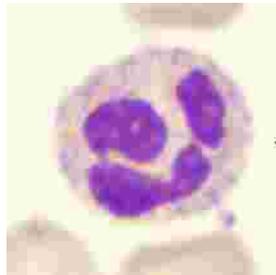
- Mangel an Zellen: Knochenmark-Aplasie
- **Reifungsstörung: Myelodysplasie**
- Gesteigerte Bildung: Myeloproliferation
- Verdrängung der Blutbildung durch entartete Zellen
 - Leukämie, Lymphom
 - Karzinominfiltration

Reifungsstörung bei Myelodysplasie

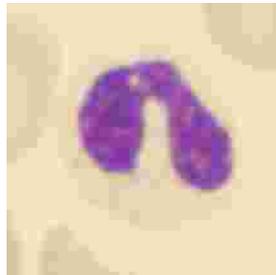
Granulozyten



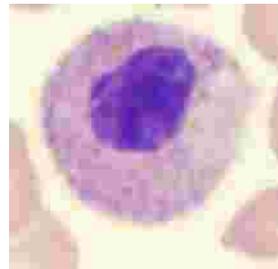
viele Kernsegmente



normal

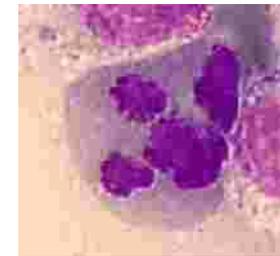


wenig Granula

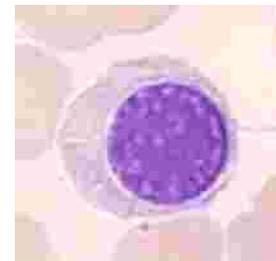


Keine Segmentierung

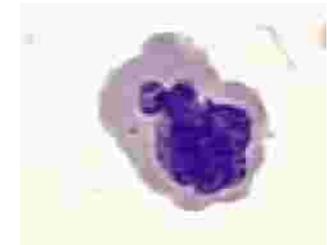
Normoblasten



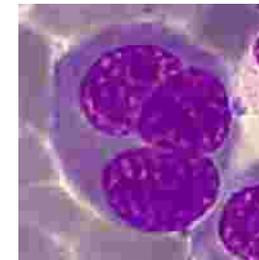
Kernfragmente



normal



Kern „entrundet“



Viele Zellkerne

Myelodysplasie

- Fehlen von weißen und roten Blutkörperchen sowie Blutplättchen
- Einteilung in Risikogruppen
- Oft jahrelang stabile Verläufe bei Niedrigrisiko
- Kann in eine Leukämie übergehen (Präleukämie)
- Behandlungsmöglichkeiten:
 - Bluttransfusion
 - Gabe von Erythropoetin
 - DNA-Methylierungshemmer (Vidaza)
 - allogene Stammzell-Transplantation

Transfusion Blutgruppen A, B, AB und 0

AB Rh (D) neg.	1%	A Rh (D) neg.	6%
B Rh (D) neg.	2%	B Rh (D) pos.	9%
AB Rh (D) pos.	4%	0 Rh (D) pos.	35%
0 Rh (D) neg.	6%	A Rh (D) pos.	37%

Universal-**Erythrozyten**-Konzentrate???

EK- Empfänger	verträgliches EK	tödliches EK
A	A,0	B, AB
B	B,0	A, AB
AB	AB,A,B,0	
0	0	A,B,AB

Unerwünschte Wirkungen der Bluttransfusion: Hämolytische Transfusionsreaktion

Sobald das Blut anfang, in seine Venen zu strömen,
fühlte er die Hitze entlang seiner Arme und unter den Achseln.
Sein Puls stieg an, und kurz darauf
war sein Gesicht voll Schweiß.

Sein Puls schwankte stark
und er klagte über große Schmerzen in den Nieren,
über Übelkeit,
und er schüttelte am ganzen Körper [...]
Er schlief ein und schlief die ganze Nacht [...]

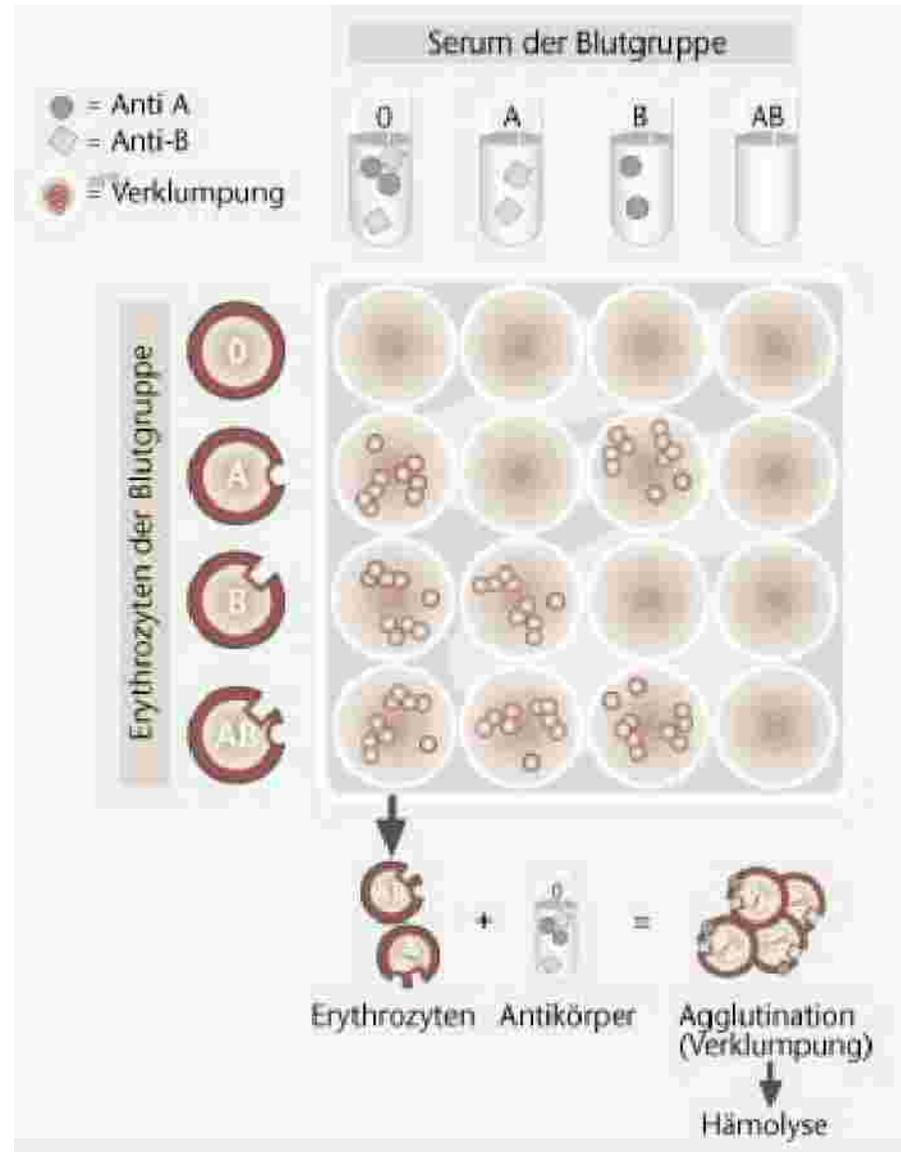
Als er erwachte, machte er ein großes Glas voll Urin,
das so schwarz war,
als sei es mit dem Ruß eines Kamins vermischt.

Transfusion: Kreuzprobe

Empfänger
Antikörperpräsenz

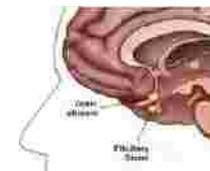


Spender
Antigenpräsenz



Eisenüberladung durch Transfusionen

- Jede Blutkonserve enthält ca 250 mg Eisen
- Normale tägliche Eisenaufnahme ca 1mg
- Bei 2 Konserven pro Monat:
6 g Eisenzufuhr pro Jahr
(Gesamteisengehalt des Körpers
ca 4 g)
- Eisenüberladung kann zu Organschäden führen: Herz, Leber, endokrine Organe
- **Keine zusätzliche Eisengabe trotz Blutarmut!**



Eisenüberladung kann durch Chelationsbehandlung verhindert werden

Arten der Knochenmarkkrankungen

- Mangel an Zellen: Knochenmark-Aplasie
- Reifungsstörung: Myelodysplasie
- **Gesteigerte Bildung: Myeloproliferation**
- Verdrängung der Blutbildung durch entartete Zellen
 - Leukämie, Lymphom
 - Karzinominfiltration

Myeloproliferative Erkrankungen

- Vermehrte Produktion von Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten

Formen:

- Polycythaemia vera (v.a. rote Blutkörperchen)
- Essentielle Thrombozythämie (v.a. Blutplättchen)
- Osteomyelofibrose/Osteomyelosklerose (v.a. Blutplättchen)
- chronische myeloische Leukämie (alle Zellreihen)

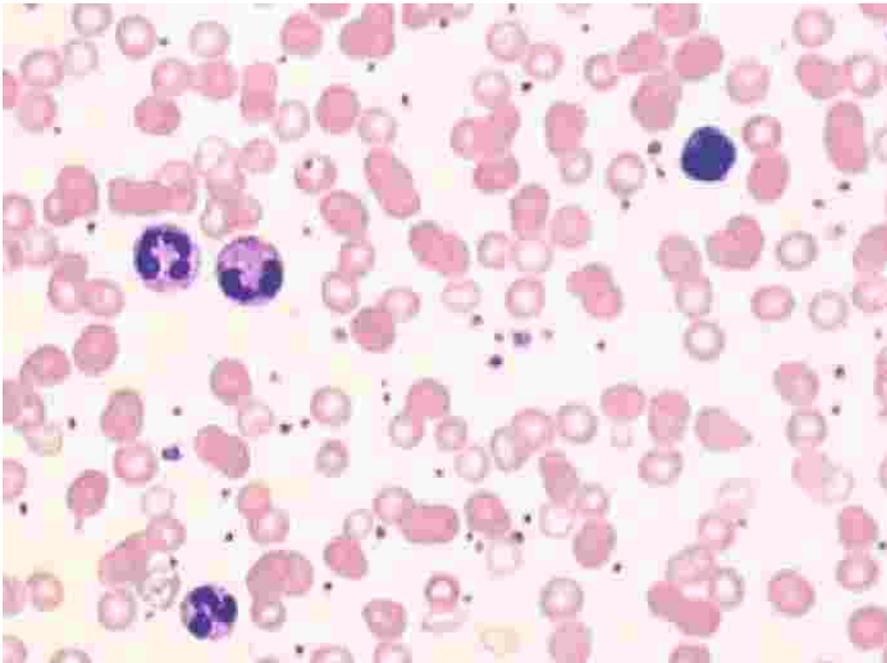


Myeloproliferative Erkrankungen

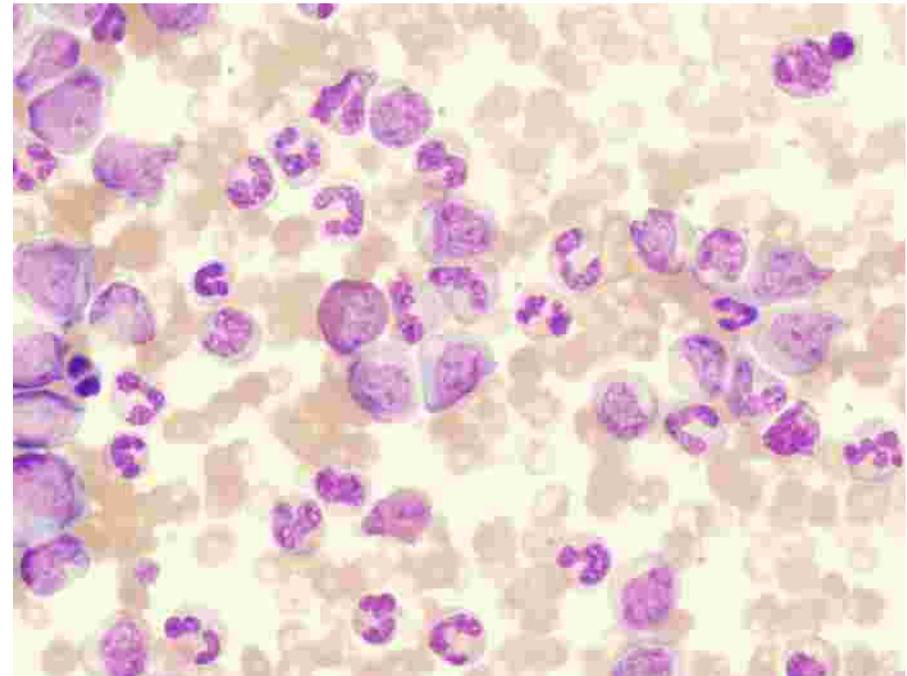
- Alle Zellreihen meist normal funktionierend
- Oft deutliche Vergrößerung von Leber und Milz
- Gehäuft Thrombosen, Zirkulationsstörungen, anfallsartige schmerzhafte Rötungen der Extremitäten
- Übergang in Sekundärkrankheiten: Blastenkrise und bindegewebiger Knochenmarks-Umbau



Chronische myeloische Leukämie

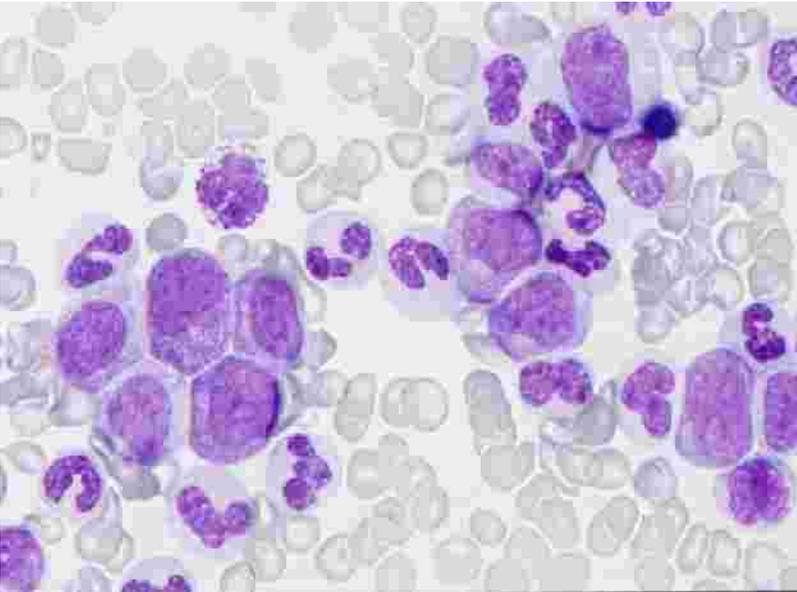


Normales Blutbild

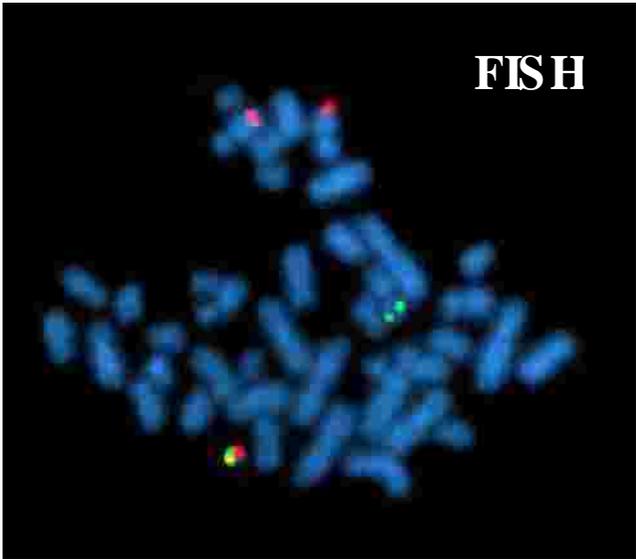
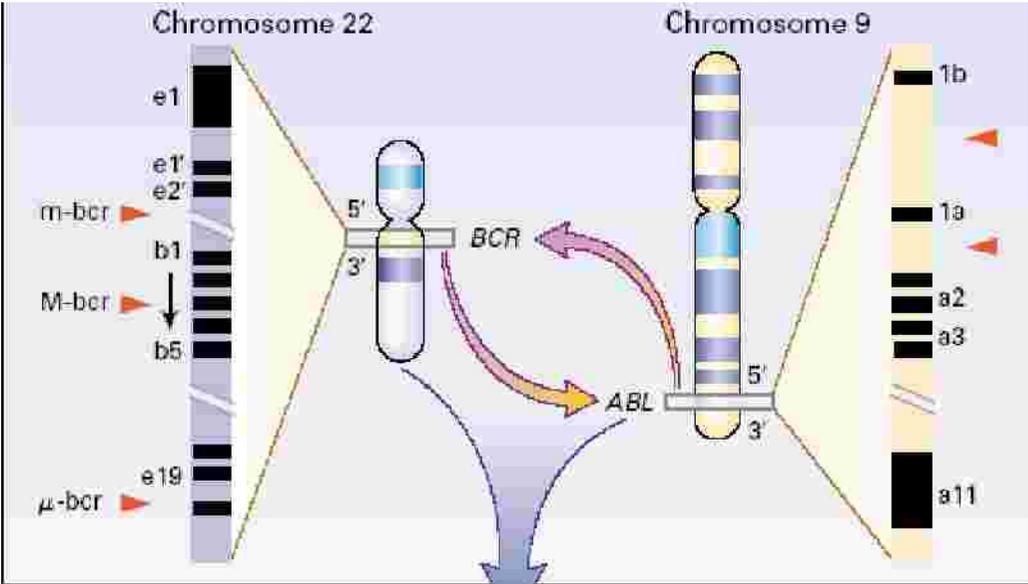


Chronische myeloische Leukämie

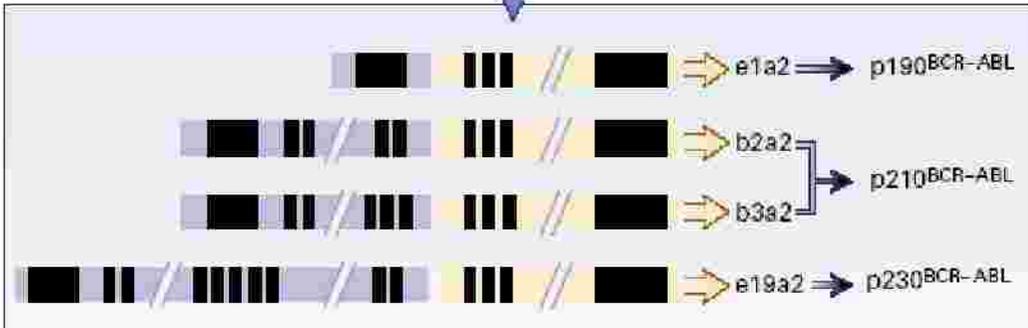
CML durch Chromosomenveränderung bedingt



Philadelphia Chromosom
Translokation t(9;22)(q34;q11)



FISH

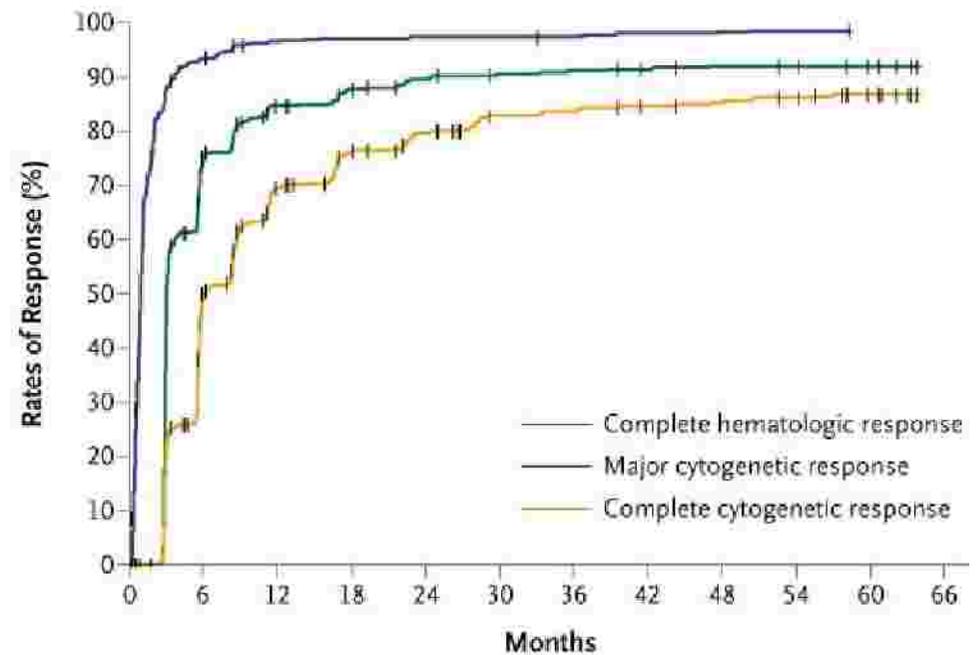
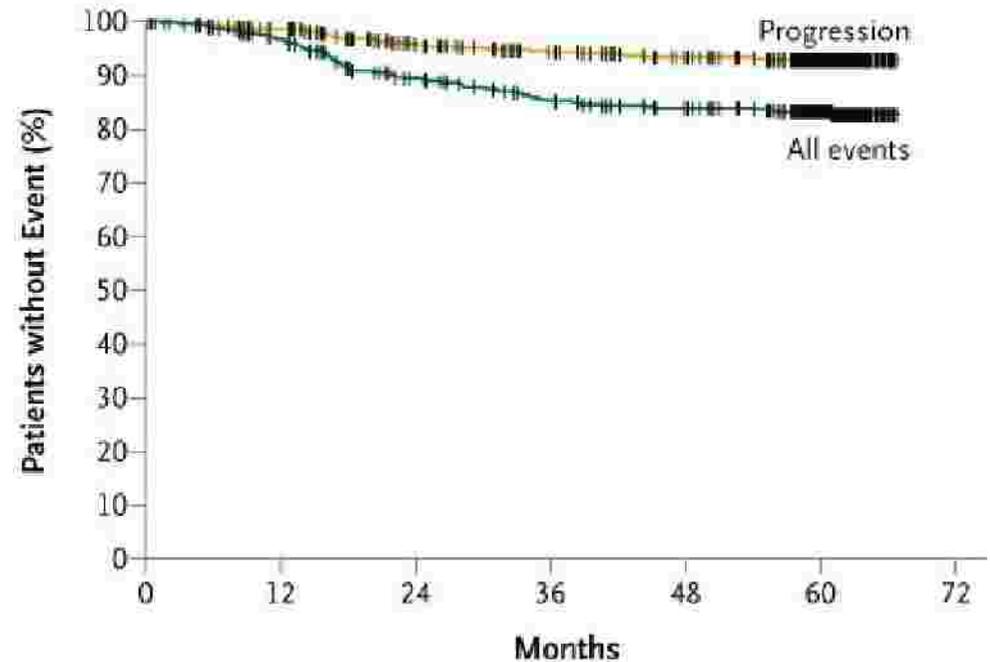
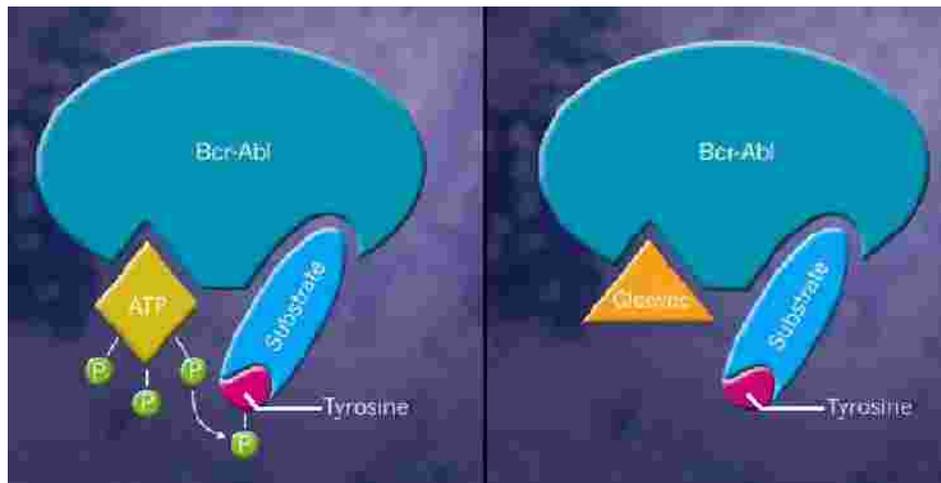


Chronische myeloische Leukämie:

Langzeit-Krankheitskontrolle mit Tyrosinkinase-Inhibitoren:

Imatinib (Glivec®)
Nilotinib (Tasigna®)
Dasatinib (Sprycel®)

Stammzelltransplantation nur ganz selten notwendig



Therapie der Polycythaemia vera

- **Aderlaß**
- ASS
- Hydroxyurea
- Interferon

Therapie der essentiellen Thrombozythämie

- **Anagrelid**
- ASS
- Hydroxyurea
- Interferon

Arten der Knochenmarkkrankungen

- Mangel an Zellen: Knochenmark-Aplasie
- Reifungsstörung: Myelodysplasie
- Gesteigerte Bildung: Myeloproliferation
- **Verdrängung der Blutbildung durch entartete Zellen**
 - **Leukämie**, Lymphom
 - Karzinominfiltration

Arten der Leukämie

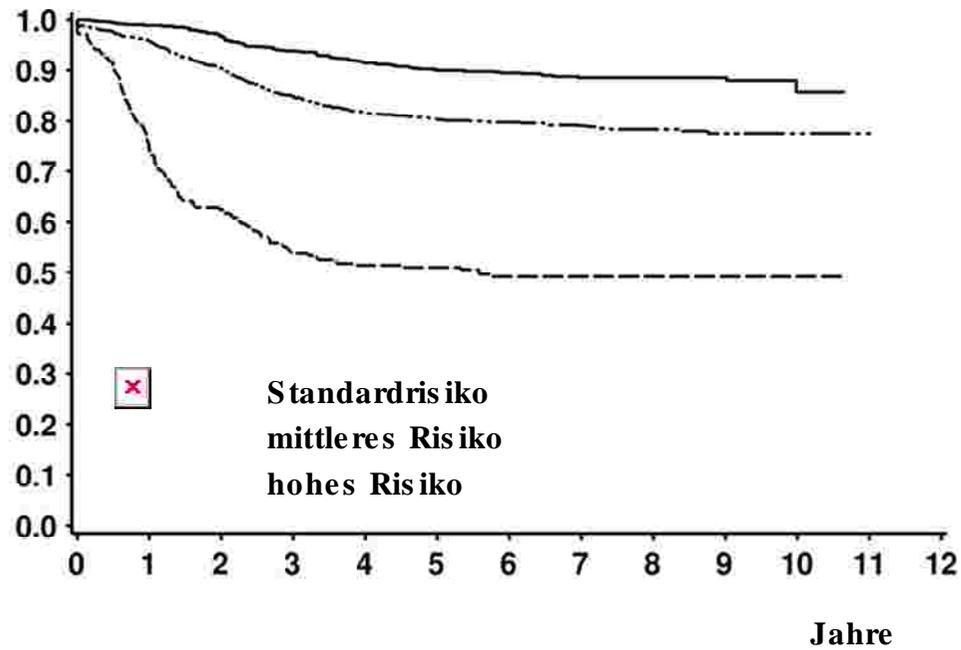
<p>Akute myeloische Leukämie (AML)</p>	<p>Chronische myeloische Leukämie (CML)</p>
<p>Akute lymphatische Leukämie (ALL)</p>	<p>Chronische lymphatische Leukämie (CLL)</p>

Akute lymphatische Leukämie

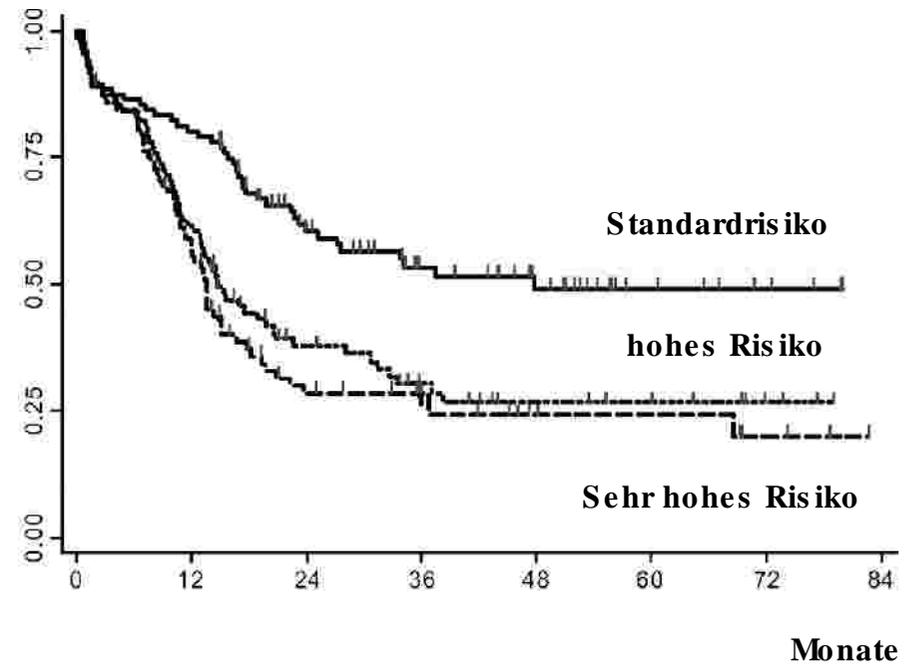
- Die akute lymphatische Leukämie ist die häufigste Krebsform im Kindesalter.
- Am meisten erkranken Kinder um das vierte Lebensjahr an dieser Krankheit.
- Ungefähr einer von 100.000 Menschen pro Jahr ist von ALL betroffen.
- Zellen reifen nicht aus und bleiben im Blastenstadium hängen

Akute lymphatische Leukämie

Kinder



Erwachsene



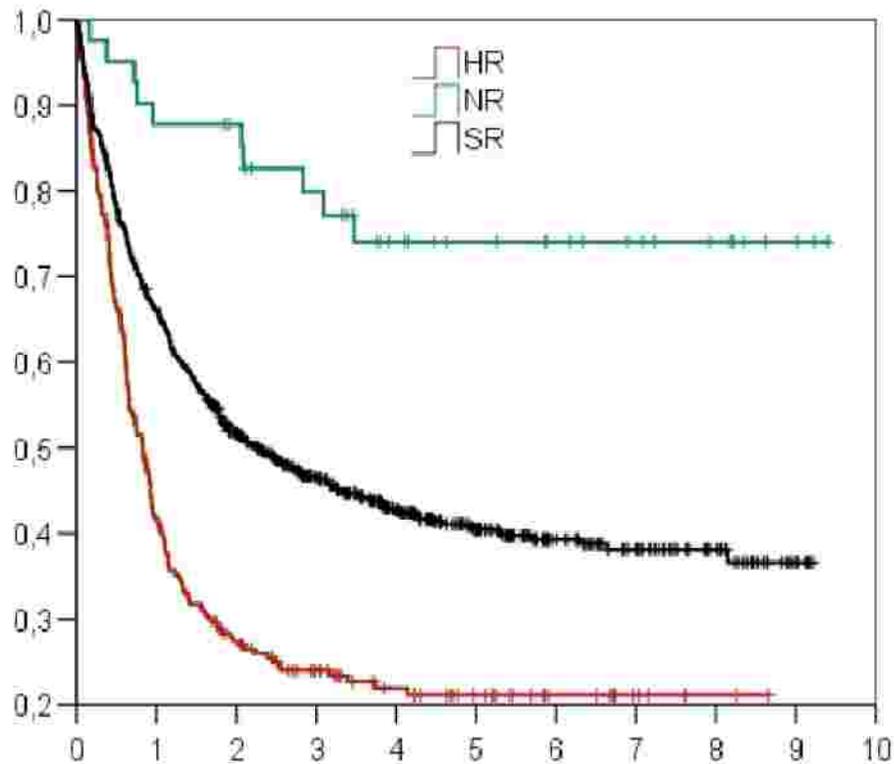
Akute myeloische Leukämie

- Eine akute myeloische Leukämie tritt vor allem im Erwachsenenalter auf.
- Die Häufigkeit einer akuten myeloischen Leukämie steigt mit dem Lebensalter
- mittleres Alter bei Diagnose 62 Jahre
- Bis zu 15 Neubildungen pro 100 000 Einwohner im Jahr
- Zellen reifen nicht aus und bleiben im Blastenstadium hängen

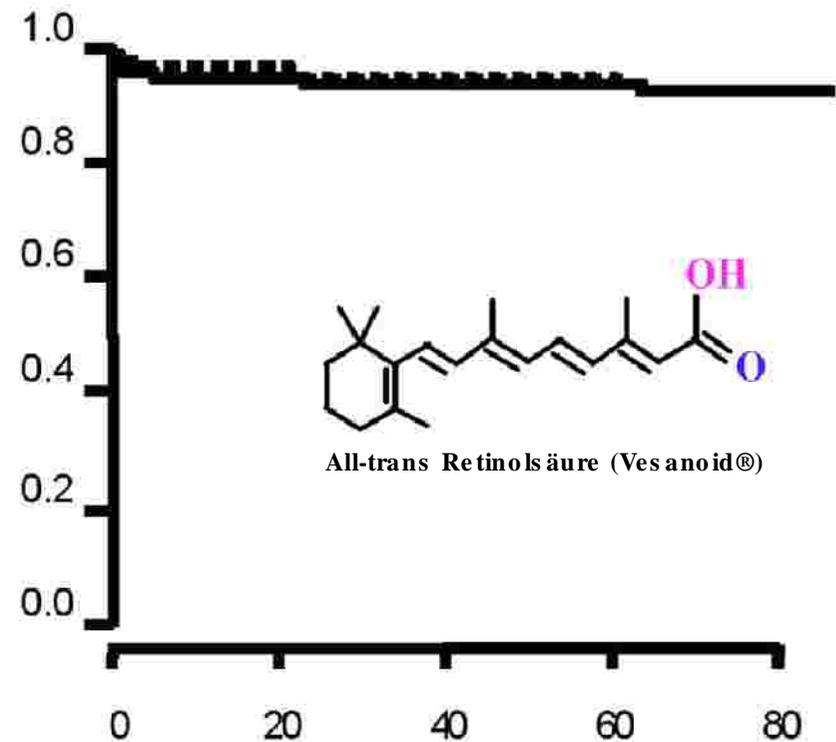
Akute myeloische Leukämie

Vollremission bei Pat. < 65 Jahre: ca. 60-70%

nach Risikogruppen



AML M3 (Promyelozytenleukämie)



Wie wird die akute Leukämie behandelt?

Akute Leukämien (AML und ALL) bedürfen einer sofortigen, sehr intensiven Chemotherapie.

Ziel der Behandlung ist eine komplette Krankheitsrückbildung (Remission) und Erreichen einer Langzeitremission (= Heilung)

Behandlungsphasen:

- Einleitungstherapie (Induktionstherapie)
- Festigungstherapie (Konsolidierungstherapie)
- Erhaltungstherapie

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

- Mittleres Erkrankungsalter: 65 Jahre
Nur zehn Prozent < 50 Jahre.
- Männer sind etwa zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Frauen.
- In bis zu 70 Prozent der Fälle wird die Diagnose durch einen Zufallsbefund, z.B. beim Hausarzt gestellt
- Eine CLL kann bis zu 20 Jahre lang gutartig verlaufen, das heißt, der Patient zeigt außer vergrößerten Lymphknoten und eventueller Müdigkeit sowie Appetitlosigkeit keine Symptome

Therapieziele bei der CLL

- Kontrolle der Krankheitssymptome
- Besserung der Knochenmarkinsuffizienz
- Verbesserung der Abwehrleistung
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verlängerung des Überlebens

jedoch:

- keine Aussicht auf Heilung
- daher möglichst geringe Nebenwirkungen
- keine Behandlung der asymptomatischen Erkrankung

Danke für Ihre Aufmerksamkeit !

