

Diplomarbeit

Anämie im Kindes - und Jugendalter
vom Symptom zu Diagnose und Therapie

eingereicht von

Helene Födermayr

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao. Univ. - Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Graz, am 08.03.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 08.03.2018

Helene Fördermayr, eh.

Danksagungen

Meinen Eltern, Hermine & Wilhelm, möchte ich besonders danken, da sie mich nicht nur finanziell, sondern auch sehr liebevoll dabei unterstützt haben, meinen Traum vom Arztberuf verwirklichen zu können.

Meinen Schwestern, Nicole & Karin, danke ich dafür, dass sie immer für mich da waren.

Meinem Freund Josef möchte ich besonders danken für seine Geduld und die emotionale Unterstützung. Ohne dich hätte ich es wohl nicht geschafft.

Darüber hinaus möchte ich meinen Freundinnen & Freunden danken, die mir während der gesamten Studienzeit zur Seite gestanden sind, die ich allerdings nicht alle namentlich erwähnen kann.

Meiner treuen Freundin Verena möchte ich ganz besonders danken, vor allem für die Zeit, in der wir Tür an Tür gewohnt und uns gegenseitig die Studienzeit erleichtert haben.

Außerdem möchte ich mich noch einmal bei Verena & Dennis gemeinsam bedanken für das Korrekturlesen meiner Diplomarbeit!

Meinem Diplomarbeitsbetreuer ao. Univ. - Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl möchte ich besonders danken für die Zeit und Mühen, die Sie für meine Diplomarbeit aufgebracht haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Zusammenfassung	9
Abstract.....	10
1 Einleitung	11
1.1 Zielsetzung	11
1.2 Material und Methoden	11
2 Physiologie	11
2.1 Definition.....	11
2.2 Physiologie	12
2.3 Klassifikation.....	15
2.4 Epidemiologie.....	16
2.5 Klinik.....	17
2.6 Diagnostik.....	17
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Einteilung in Anämieformen	19
3.2 Mikrozytäre Anämien.....	20
3.2.1 Eisenmangelanämie	21
3.2.2 Eisenverteilungs - und verwertungsstörung	26
3.2.3 Thalassämie	27
3.2.4 β - Thalassämie.....	28
3.2.5 α - Thalassämie.....	30

3.3	Normozytäre Anämien	30
3.3.1	Blutungs - oder Verlustanämie	31
3.3.2	Hämolytische Anämie	32
3.3.3	Veränderungen der Erythrozytenmembran	33
3.3.4	Hypoplastische Anämien	38
3.3.5	Dyserythropoese	41
3.3.6	Panzytopenie	42
3.4	Makrozytäre / Megaloblastäre Anämien	43
3.4.1	Vitamin - B ₁₂ - und Folsäuremangelanämie	44
3.4.2	Methämoglobinämie	45
3.4.3	Polyglobulie	47
4	Diskussion	48
	Anämie: <i>Gibt es Unterschiede im Kindes - oder Erwachsenenalter?</i>	48
5	Literaturverzeichnis	49

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ATP	Adenosintriphosphat
CED	Chronisch - entzündliche Darmerkrankung
EPO	Erythropoetin
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
G - CSF	Granulozyten – Kolonie - stimulierender Faktor
G6PD	Glucose – 6 – Phosphat - Dehydrogenase
Hb	Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HbS	Sichelzellhämoglobin
IRIDA	Iron - refractory iron deficiency anemia
LDH	Laktatdehydrogenase
Mb	Morbus
MCH	Mittleres zelluläres Hämoglobin
MCHC	Mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten
MCV	Mittleres Zellvolumen der Erythrozyten
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
O ₂	Sauerstoff
RES	Retikuloendotheliales System

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Differenzierung der Blutzellen (7)	14
Abbildung 3.1: Mikrozytäre vs. normozytäre Anämie (13)	21
Abbildung 3.2: Eisenhaushalt (5)	25
Abbildung 3.3: Mikrozytäre, hypochrome Eisenmangelanämie mit Anisozytose (4)	25
Abbildung 3.4: Blutausstrich: Thalassaemia major (target cell, Erythroblasten, Anisozytose & Poikilozyten) (4)	29
Abbildung 3.5: Bürstenschädel bei Thalassaemia major (23)	29
Abbildung 3.6: Blutausstrich: Kugelnzellen (4)	34
Abbildung 3.7: Blutausstrich: Elliptozyten (4)	35
Abbildung 3.8: Sichelzellen (4)	37
Abbildung 3.9: Altersabhängige Anpassung von Hb und MCV – Wert (4)	40
Abbildung 3.10: Blutausstrich: Dyserythropoese mit Anisozytose, Poikilozytose & Makrophagen (41)	42
Abbildung 3.11: Makrozytäre Anämie (13)	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Veränderungen der Blutwerte im Bezug zum Alter (4)	12
Tabelle 2.2: Berechnung der Erythrozyten - Parameter (4).....	16
Tabelle 2.3: Blutausstrich: Analyse der Erythrozytenveränderungen (5)	18
Tabelle 3.1: Einteilung der Anämie nach Ursachen (3, 4)	20
Tabelle 3.2: Schweregrade der β - Thalassämie (4)	29
Tabelle 3.3: Komplikationen bei Sichelzellanämie (4)	37

Zusammenfassung

Eine Anämie stellt ein weltweites, öffentliches Gesundheitsproblem dar. Sie ist ein Zustand, der sich durch verschiedene pathologische Geschehnisse entwickelt und kein bestimmtes Krankheitsbild.

Eine Anämie im Kindes - und Jugendalter ist definiert durch eine Hämoglobin - oder Hämatokritkonzentration, die sich unterhalb des physiologischen altersentsprechenden Normwertes befindet.

Die meisten Kinder, die unter einer Anämie leiden, zeigen keine Symptome, sodass die Blutarmut oft ein Zufallsbefund ist. Im Säuglings - und Kleinkindesalter kann eine chronische Anämie mit einem schweren Verlauf zu Entwicklungsverzögerungen und Langzeitkomplikationen führen. Daher ist es essentiell Kenntnis über die einzelnen Anämieformen zu haben, um diese Erkrankung frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

Bei einer Anämie kann die Einteilung bei Kindern und Jugendlichen meist ausschließlich durch die Analyse der Anamnese, der klinische Untersuchung, des Blutbildes und des Blutausstriches erfolgen.

Abstract

Anemia is a global, public health problem. It's a condition, which can develop due to diverse abnormal proceedings and it's not a certain illness. Anemia in childhood and adolescence is defined as a hemoglobin and hematocrit concentration, which is below the physiological age - related level.

Most of the children, who are suffering from anemia, do not show any symptoms, so anemia is often an incidental finding. During infancy and early childhood, a long - term anemia with a serious course can cause developmental delay and long - time complications. Therefore, it's essential to have knowledge about the different types of anemia, to identify this disease early and to be able to treat it properly.

The classification of anemia in children and adolescents mostly take place exclusively through the analysis of anamnesis, clinical investigation, blood count and blood smear.

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung

Diese Diplomarbeit ist in der Form einer Literaturrecherche verfasst und umfasst die wichtigsten Klassen einer Anämie im Kindes - und Jugendalter. Dabei wird bei jeder Anämieform auf die Ätiologie, die Symptome, die Diagnose sowie auf die Therapie eingegangen. Mittels der Recherche von nationaler sowie internationaler Fachliteratur wird versucht einen Überblick über die Anämie im Kindes - und Jugendalter zu schaffen und ein Verständnis zu vermitteln - vom Symptom zu Diagnose und Therapie. Es wird bewusst davon abgesehen sich zu sehr in Details zu verlieren, um den Überblick zu erhalten und nicht über den Rahmen dieser Arbeit hinauszugehen.

1.2 Material und Methoden

Diese Arbeit beruht zur Gänze auf einer sorgfältigen Recherche in Fachliteratur und den dadurch gewonnenen Erkenntnissen. Im Internet wurden vorwiegend die beiden Datenbanken Google Scholar und PubMed für die Literatursuche mittels Schlagwörtern verwendet und damit hauptsächlich englischsprachige Artikel sowohl aus wissenschaftlichen Journals sowie Reviews als auch kontrollierten Studien gefunden. Auch nationale bzw. internationale Empfehlungen von Guidelines wurden in diese Arbeit miteinbezogen. Des Weiteren wurden Fachbücher in deutscher Sprache sowohl in gedruckter, als auch in elektronischer Form verwendet. Gelegentlich wurde mit Hilfe der in den Fachbüchern oder Metaanalysen enthaltenen Literaturangaben gearbeitet. Außerdem wurde darauf geachtet aktuelle Literatur zu bevorzugen.

2 Physiologie

2.1 Definition

Eine Anämie im Kindes - und Jugendalter ist definiert durch eine Hämoglobin - oder Hämatokritkonzentration, die sich unterhalb des physiologischen altersentsprechenden Normwertes befindet. Die meisten Kinder, die unter einer Anämie leiden sind asymptomatisch, sodass es oft ein Zufallsbefund ist (1, 2)(Tab. 2.1).

Während der Hämoglobin - und der Hämatokritwert in Beziehung zueinanderstehen, ist die Anzahl der Erythrozyten kein sensitiver Messwert für eine Anämie, weil ein geringer Hämoglobinwert nicht immer mit einer niedrigen Erythrozytenanzahl einhergeht (3).

Pathophysiologisch führen die erniedrigten Hämoglobin - oder Hämatokritwerte zu einer verringerten Sauerstofftransportfähigkeit im Blut, was den metabolischen Bedarf des Körpers an O₂ nicht mehr ausreichend deckt (1).

Die Anämie ist keine spezifische Erkrankung, sondern viel mehr ein Zustand, der durch mehrere pathologische Prozesse im Körper verursacht wird. Man unterscheidet zwischen einer akuten und einer chronischen Anämie (1).

Alter	Hämoglobin (g/dl)	Erythrozyten ($\times 10^{12}/l$)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)	Leukozyten ($\times 10^9/l$)
Geburt*	14,9–23,7	3,7–6,5	47–75	100–125	10–26
2 Wochen*	13,4–19,8	3,9–5,9	41,65	88–110	6–21
2 Monate*	9,4–13,0	3,1–4,3	28–42	84–98	5–15
6 Monate	10,0–13,0	3,8–4,9	30–38	73–84	6–17
1 Jahr	10,1–13,0	3,9–5,0	30–38	70–82	6–16
2–6 Jahre	11,0–13,8	3,9–5,0	32–40	72–87	6–17
6–12 Jahre	11,1–14,7	3,9–5,2	32–43	76–90	4,5–14,5
12–18 Jahre					
♀	12,1–15,1	4,1–5,1	35–44	77–94	4,5–13
♂	12,1–16,6	4,2–5,6	35–49	77–92	4,5–13
* reifes Neugeborenes. Frühgeborene zeigen in den ersten Lebenswochen niedrigere Werte (Ausnahme MCV).					

Tabelle 2.1: Veränderungen der Blutwerte im Bezug zum Alter (4)

2.2 Physiologie

Bei Erkrankungen, die die Hämatopoese betreffen, kann die Einteilung in Krankheitsgruppen bei Kindern und Jugendlichen fast immer, ausschließlich durch die Betrachtung der Anamnese, der klinische Untersuchung, des Blutbildes und des Blutausstriches erfolgen. Als Grundlage sollte das Wissen über die physiologischen Umstellungen im Blutbild in Hinblick auf das Alter des Kindes bzw. des / der Jugendlichen dienen (4) (Tab. 2.1).

Die roten Blutkörperchen sind zuständig für den Sauerstofftransport und somit auch für die Bereitstellung von O₂ im Gewebe. Der Sauerstoff liegt dabei gebunden an Hämoglobin vor (5).

Aus einer geringen Anzahl pluripotenter Stammzellen entwickeln sich unter dem Einfluss von Zytokinen, die von Lymphozyten (Interleukine IL, Kolonie - stimulierende Faktoren CSF), Stromazellen (Stammzellfaktoren SCF, Kolonie - stimulierende Faktoren CSF) und in der Niere (Erythropoetin EPO) gebildet werden, die Blutzellen. Zunächst entsteht aus einer pluripotenten Stammzelle jeweils eine lymphatische Stammzelle für die lymphatischen Zellreihen und eine myeloische Stammzelle für die myeloischen Zellreihen. Aus diesen bilden sich wiederum sogenannte Progenitorzellen. Aus den Progenitorzellen entwickeln sich die makroskopisch fassbaren Vorläuferzellen wie z. B. ein Retikulozyt oder ein Megakaryozyt (4) (Abb. 2.1).

Erythropoetin ist ein Hormon, das freigesetzt wird, wenn ein zu geringer O₂ - Partialdruck im Gewebe vorliegt. Es ist Voraussetzung für eine funktionierende Hämatopoese (5).

Aus einem Erythroblasten entstehen voll entwickelte rote Blutkörperchen, die keinen Kern mehr besitzen, innerhalb von fünf Tagen. Die Vorläuferzellen der Erythrozyten, die noch einen Kern besitzen, bleiben unter physiologischen Bedingungen ausschließlich im Knochenmark. Nach dem Verlust des Kernes, entwickeln sich ein bis zwei Tage später die Retikulozyten. Sie heißen so, da sie nach wie vor RNA - und Organellenreste besitzen und sind die jüngsten der roten Blutkörperchen (5).

Anhand der Anzahl an Retikulozyten, die sich im peripheren Blut befinden, kann man auf die Fähigkeit für die Neubildung der Erythrozyten im Knochenmark schließen (5).

Da die Mehrheit der Blutkörperchen, die Erythrozyten (120 Tage), die Thrombozyten (sieben bis zehn Tage), die Granulozyten (fünf bis acht Stunden), eine beschränkte Lebensdauer besitzen, ist eine kontinuierliche Erneuerung dieser im Zuge der Hämatopoese Voraussetzung (4).

Nach ihrer Lebenszeit werden die roten Blutkörperchen in ihre Grundbestandteile in den Makrophagen der Milz und des Knochenmarks zerlegt (5).

Das Eiweiß und Eisen wird für die nächste Erythrozytenbildung wieder benützt. Aus Porphyrin, welches im Hämoglobin enthalten ist, entsteht unter Umwandlung Bilirubin, das als Urobilin ausgeschieden wird (5).

Gegenüber der Mehrzahl der Gewebearten ist die Ausbildung der Hämatopoese mit der Embryogenese noch unvollständig und der Bildungsort wird in andere Gewebe verlagert. Die erste Blutbildung beginnt im 2. Lebensmonat des Fetus in der Leber und verlagert sich ab dem 5. Monat schließlich in das Knochenmark. Der Hämoglobingehalt des Blutes nimmt bis zur Geburt hin ständig zu. Nach der Geburt sinkt der Wert zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat drastisch ab, was als "Trimenonreduktion" bezeichnet wird. Danach steigt der Hämoglobingehalt wieder an. Die Trimenonreduktion ist ein physiologischer Zustand, der unter anderem bedingt ist durch einen rapiden Abfall der Erythropoetinsynthese kurz nach der Geburt (4, 6) (Tab. 2.1).

Das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) eines Erythrozyten nimmt bis zum 1. Lebensjahr hin ab und erhöht sich anschließend gemeinsam mit dem Hämoglobin wieder. Zuerst wird ein embryonales Hämoglobin entwickelt, darauffolgend ein fetales und ab dem Ende der Schwangerschaft schließlich ein adultes (4).

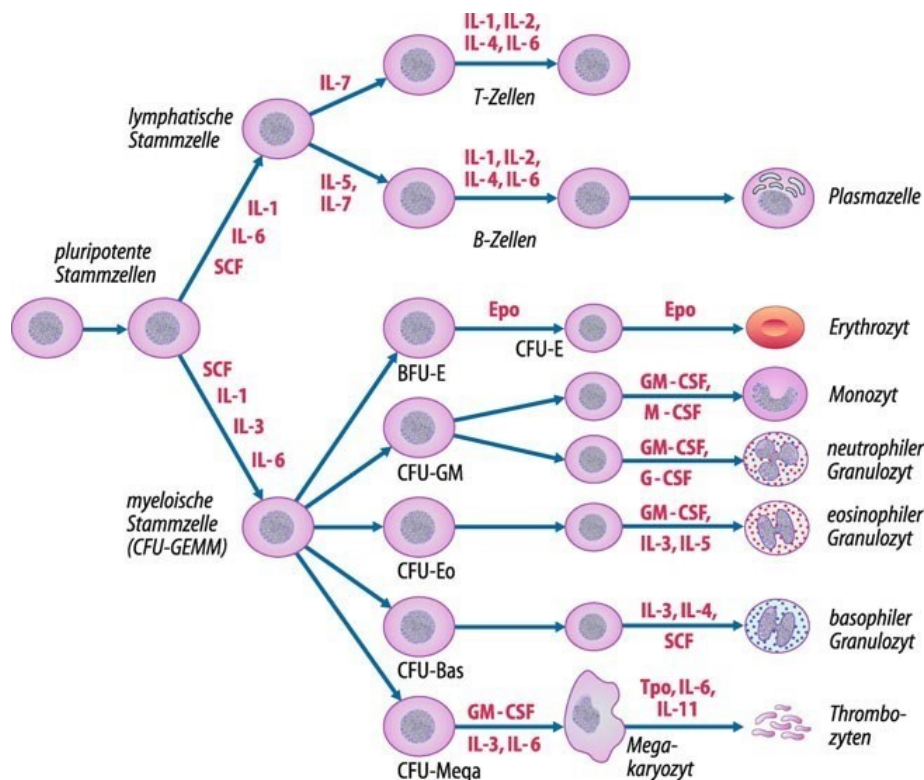


Abbildung 2.1: Differenzierung der Blutzellen (7)

2.3 Klassifikation

Das wichtigste Diagnosekriterium bei einer Anämie ist das Blutbild. Dadurch lassen sich sowohl die Erythrozyten -, die Thrombozyten - und die Leukozytenanzahl als auch die Erythrozytenparameter MCV, MCH und MCHC bestimmen (8) (Tab. 2.2).

Anhand der mittleren korpuskulären Volumina der Erythrozyten (MVC) lässt sich auf die Größe der Erythrozyten schließen. Dadurch gelingt eine morphologische Einteilung in mikrozytäre, normozytäre und makrozytäre Anämie. Des Weiteren kann man pathophysiologisch mit der Anzahl der Retikulozyten zwischen hypo - und hyperregeneratorischer Anämie differenzieren (4, 5, 8).

Zu einer hyperregeneratorischen Anämie, die mit zu hoher Retikulozytenanzahl einhergeht, zählen Blutungen, Hämolyse und eine krankhaft gesteigerte Milzfunktion (5).

Eine hyporegeneratorische Anämie mit zu niedriger Retikulozytenanzahl tritt auf, wenn die hämatopoetischen Zellen im Knochenmark verdrängt werden, bei Erkrankungen, die die Stammzellen betreffen, bei chronisch - entzündlichen Erkrankungen, bei Nierenversagen und beim Fehlen eines Bestandteils, der für die Hämatopoese essentiell ist (5).

Mit dem mittleren korpuskulären Hämoglobin (MCH) lässt sich der Hämoglobingehalt der Erythrozyten bestimmen und anhand dessen feststellen, ob eine hyper -, normo - oder eine hypochrome Anämie besteht (4, 9).

Eine mikrozytäre Anämie ist beispielsweise immer hypochrom und ist dadurch charakterisiert, dass die Größe der Erythrozyten zu gering bleibt und sie nicht angemessen mit Hämoglobin befüllt sind (8).

Unerlässlich bei der Diagnostik einer Anämie ist es den Blutaussstrich mikroskopisch zu beurteilen und anhand der Größe, des Inhaltes und der Form der Erythrozyten eine Einteilung zu treffen. MCHC ist die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration und gibt uns Auskunft über die Hämoglobinkonzentration im Vergleich zum Volumen des Erythrozyten (4, 9) (Tab. 2.2).

Eine Einteilung der Anämie kann entweder über die Größe der Erythrozyten (MCV) oder auch anhand der Ursache durch die eine Anämie ausgelöst wird, erfolgen (4) (Tab. 3.1).

Voraussetzung für die Einteilung von Anämien im Kindes - und Jugendalter ist das Wissen über die altersentsprechenden Normwerte (4).

MCV (mean corpuscular volume)	Hkt (%) $\times$ 10 geteilt durch Erythrozytenzahl ($\times 10^{12}/l$)
MCH (mean corpuscular hemoglobin)	Hb (g/dl) $\times$ 100 geteilt durch Erythrozytenzahl ($\times 10^{12}/l$)
MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration)	Hb (g/dl) $\times$ 100 geteilt durch Hkt (%)

Tabelle 2.2: Berechnung der Erythrozyten - Parameter (4)

2.4 Epidemiologie

Die unterschiedlichen Formen einer Anämie unterscheiden sich sehr stark in Bezug auf die Häufigkeit mit der sie auftreten. Die Thalassämia minor und die Eisenmangelanämie sind die beiden Anämieformen, die den größten Teil der in Europa bei Kindern und Jugendlichen auftretenden Anämien ausmachen (10).

Einige Anämieformen kommen in bestimmten Kulturkreisen häufiger vor als andere. Beispielsweise kommen der Glucose – 6 - Phosphatdehydrogenasemangel und die Hämoglobinopathien beinahe immer in Malariagebieten vor. Hingegen lässt sich die Eisenmangelanämie bezüglich der Häufigkeit ihres Auftretens überall finden, aber bevorzugt in Generationsklassen, die vermehrten Bedarf bzw. Verlust von Eisen besitzen z. B. Mädchen nach Beginn ihrer Menstruation, Säuglinge ab einem Alter von sechs Monaten (10).

Erworbene Anämien, die vor allem bei Kleinkindern auftreten sind z. B. die transiente Erythroblastopenie, eine ALL, eine aplastische Krise, die sich als Erstsymptomatik im Rahmen einer chronisch - hämolytischen Anämie präsentieren kann oder ein hämolytisch - urämisches Syndrom (10).

2.5 Klinik

Eine ausgeprägte Form einer Anämie muss nicht mit einer stark ausgeprägten Symptomatik einhergehen. Da das Beschwerdebild auch abhängig ist vom Alter des / der Patienten / in, der Kompensationsmöglichkeiten durch Lunge und Herz und davon wie schnell die Anämie eintritt (5).

Charakteristisch kommt es bei einer Blutarmut zu Symptomen, die durch den zu niedrigen O_2 - Partialdruck im Gewebe verursacht werden und geben in der Regel keinen genauen Aufschluss darüber, um welchen Auslöser es sich handelt. Dafür wird dann die Blutbildbestimmung notwendig (5).

Zu den häufigen Symptomen einer Anämie zählen: Abnahme der Leistungsfähigkeit, Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Palpationen, belastungsabhängige Atemnot, Tinnitus und Vertigo. Bei einer hämolytischen oder einer Blutungsanämie kann es auch zu einer Schocksymptomatik kommen (5).

2.6 Diagnostik

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung: ein schmutzig - braunes Hautbild tritt beispielsweise im Rahmen eines chronischen Nierenversagen mit zu geringer EPO - Synthese auf.
- Labordiagnostik (Blutbild, Eisen - / Vitaminstatus (Folsäure, B12) EPO)
- Blutausstrich (Erythrozytenveränderungen) (Tab. 2.3)
- Knochenmarkbiopsie / - aspiration (nur wenn die bisherige Diagnostik keinen Aufschluss ergibt) Die Knochenmarkaspiration ermöglicht eine Auswertung der Zellen und die Biopsie die der Gewebe (5).

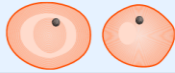
Befund	Darstellung/Erklärung	Vorkommen
Formveränderung		
• Anisozytose	unterschiedliche Größe	Produktionsstörung
• Poikilozytose	unterschiedliche Formen	Produktionsstörung
• Makrozyten	$> 8 \mu\text{m}$	megaloblastäre Anämien, Äthanol, Lebererkrankung
• Mikrozyten	$< 6,4 \mu\text{m}$	Eisenmangel, Thalassämien
• Sichelzellen		Sichelzellanämie
• Tränenzellen (syn. Tear Drops)		Knochenmarkfibrose
• Sphärozyten (syn. Kugelzellen)		Kugelzellanämie, immunhämolytische Anämie
• Fragmentozyten (syn. Schistozyten)		mechanischer Schaden, Mikroangiopathie
• Targetzellen		Thalassämien, Lebererkrankung
• Stomatozyten		Äthanol
Inklusionen		
• basophile Tüpfelchen		Thalassämien, Bleivergiftung
• Howell-Jolly-Körper (Kerninklusionen)		nach Splenektomie, Asplenie
• Heinz-Körper		instabile Hämoglobine
• Hb-H-Inklusionen		α -Thalassämien, Hb-H-Krankheit

Tabelle 2.3: Blutausstrich: Analyse der Erythrozytenveränderungen (5)

3 Ergebnisse

3.1 Einteilung in Anämieformen

Ätiologie

1. Defekt in der Differenzierung von pluripotenten Stammzellen der Blutbildung bzw. ein zu geringes Vorhandensein dieser Stammzellen (aplastische Anämie)
2. akuter bzw. chronischer Mangel an Erythroblasten (isolierte aplastische Anämie)
3. zu geringe Konzentration an Erythropoetin (renale Anämie)
4. Beeinträchtigung der Erythropoese durch maligne Erkrankungen bzw. Entzündungen (= sekundäre Anämie)
5. DNA - Synthesedefekt mit konsekutiver ineffektiver Erythropoese (Mangel an Vitamin B12, Folsäure, Mutationen)
6. Hemmung der Hb - Produktion (mikrozytäre - hypochrome Anämie) (3, 12) (Tab. 3.1)

I. Störung der Zellproliferation mit Neubildung Kennzeichen: Retikulozytopenie, aregeneratorische bzw. aplastische Anämie	Knochenmarkversagen	Aplastische Anämie (Verringerung aller Zellreihen): kongenital oder erworben Isolierte hypo- oder aregeneratorische Anämie (nur Erythropoese) Diamond-Blackfan-Anämie (kongenital), transitorische Erythroblastopenie (erworben) Markverdrängung: Leukämie, Osteopetrose, Myelofibrose
	Störungen der Erythropoetinproduktion	Chronische Nierenerkrankung Hypothyreose, Hypophyseninsuffizienz Chronische Entzündung Eiweißmangel Hämoglobinmutationen mit erniedrigter Sauerstoffaffinität
II. Bildungsstörung von Hämoglobin und/oder Erythrozyten Kennzeichen: Abweichung MCV und MCH	Störung der Hämoglobinisierung	Eisenmangel Thalassämie Sideroblastische Anämie Bleivergiftung
	Störung der Kernreifung	Vitamin B ₁₂ : Mangel, kongenitale Stoffwechseldefekte Folsäure: Mangel, kongenitale Stoffwechseldefekte Orotazidurie Thiamin-sensitive megaloblastäre Anämien
III. Verkürzte Lebenszeit von Erythrozyten Kennzeichen: Hämolysen, Retikulozytose, ineffektive Erythropoese	Hereditäre hämolytische Anämien	Membrandefekte Enzymdefekte Hämoglobineffekte (Strukturvarianten wie Sichelzellerkrankung und instabile Hämoglobine, α -Thalassämie [HbH Krankheit])
	Erworbene hämolytische Anämien	Membranschäden (immunologische, mechanische, thermische, oxidative, toxische Schäden) Hämoglobinschäden (oxidative Schäden)
	Ineffektive Erythropoese	Kongenitale dyserythropoetische Anämien Dyserythropoese bei kongenitalen erythropoetischen Erkrankungen (β -Thalassämie, hämolytische Anämien)
IV. Erythrozytenverlust und Verteilungsstörung	Akuter Blutverlust	
	Blutverdünnung	Iatrogen durch Infusion
	Verteilungsstörung	Poolen bzw. Sequestration in Organen (z.B. in Milz)

Tabelle 3.1: Einteilung der Anämie nach Ursachen (3, 4)

3.2 Mikrozytäre Anämien

Eine mikrozytäre Anämie ist gekennzeichnet unter einer Verringerung des MCV - Wertes mit oder ohne einer Abnahme des MCH - Wertes unterhalb des entsprechenden Normwertes für das jeweilige Alter (Tab. 2.1). Ungefähre untere Grenzwerte, die für ein Kind mit einem Alter von über zwei Jahren gelten: MCV 75 fl. MCH 25pg, MCHC 30 % (9) (Abb. 3.1).

Der MCH - Wert kann dabei im Normbereich bleiben oder auch erniedrigt sein. Die Erythrozyten bleiben klein (= mikrozytär) und bei gleichzeitig erniedrigtem MCH - Wert blass (= hypochrom, wenig gefärbt) (9).

Auslöser für eine verringerte Hämoglobinbildung und damit für eine mikrozytäre Anämie können sein: ein Eisenmangel, eine Eisenverwertungsstörung, schädliche Substanzen oder auch eine unzureichende Bildung von Hämoglobinbestandteilen, die genetisch verursacht ist (9).

Mikrozytär-hypochrome und normozytär-normochrome Anämien – Differentialdiagnose

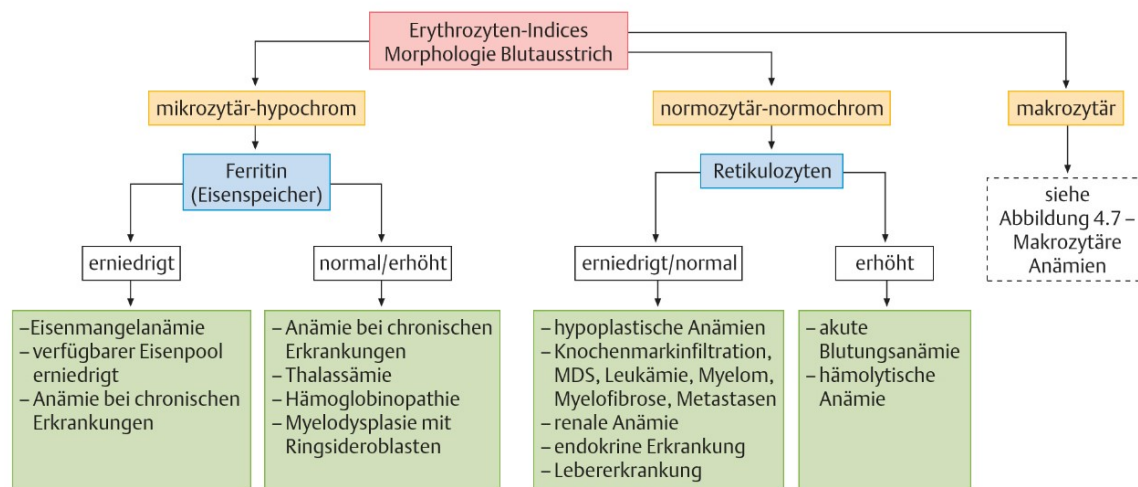


Abbildung 3.1: Mikrozytäre vs. normozytäre Anämie (13)

3.2.1 Eisenmangelanämie

Definition

Für die Synthese von Hämoglobin und somit von Erythrozyten benötigt der Körper Eisen. Ist Eisen nicht in ausreichender Menge im Körper vorhanden, dann resultieren die Erythrozyten Größen vermindert, da sie zu wenig Hämoglobin enthalten. Dies bezeichnet man als mikrozytäre - hypochrome Anämie, welche durch erniedrigte MCV - und MCH - Werte im Blutbild erkennbar ist (3, 8, 14).

Physiologie / Eisenhaushalt

Die Lebensdauer der roten Blutkörperchen beträgt 120 Tage, danach werden sie überwiegend durch die Milz abgebaut. Das Eisen, das dadurch wieder zur Verfügung steht wird in Ferritin und Hämosiderin gelagert, während das noch übrige Eisen wieder für die

Synthese der roten Blutkörperchen verwendet wird. Das über die Ernährung in den Körper gelangte Eisen wird zu ca. 10 - 15 % absorbiert. Des Weiteren kommt es zu einem Eisenverlust über Darm, Niere und Haut (5) (Abb. 3.2).

Hepcidin, ein Protein, das von der Leber gebildet wird, ist an der Anpassung des Eisengehaltes im Körper beteiligt und hat eine Schlüsselfunktion in der Entstehung einer Eisenmangelanämie. Es hindert sowohl die Absorption von Eisen durch den Darm als auch, die Abgabe von Eisen aus dem retikuloendotheliales System, indem es an Ferroportin bindet, welches Eisen aus der Zelle hinausbefördert. Dadurch verbleibt das Eisen in der Zelle und wird daran blockiert ins Blut zu gelangen (5).

Charakteristisch geht eine Eisenmangelanämie mit einem verringerten Gehalt an Hepcidin einher. Es kommt daher zu einer vermehrten Absorption und Aktivierung von Eisen (5).

Ätiologie, Epidemiologie

Die Eisenmangelanämie ist in den Entwicklungsländern und vor allem in Afrika ein wichtiger Risikofaktor für die Sterblichkeit, der unter fünfjährigen Kinder (15, 16).

Sehr oft kommt es bereits durch einen Eisenmangel der Mutter in der Schwangerschaft zu einer Anämie der Säuglinge und Kleinkinder. Jedoch wird dieser leider oft übersehen (11, 17).

Der häufigste Grund für eine Eisenmangelanämie global gesehen ist die Mangelernährung, vor allem in Entwicklungsländern. In Europa ist diese Form der Anämie aber auch vertreten, meist infolge von mangelhafter Aufnahme von Eisen durch die Ernährung beispielsweise bei veganer oder vegetarischer Ernährungsweise, sodass die Prävalenz des Eisenmangels bei europäischen Kindern schätzungsweise etwa 10 - 15 % beträgt, wovon aber nur jedes 3. Kind auch an einer Anämie leidet. Eisen, das durch tierische Nahrungsmittel aufgenommen wird, was vor allem in rotem Fleisch enthalten ist, deckt den Eisenbedarf viel besser und schneller als in pflanzlichen Produkten vorkommendes Eisen. Die Gabe von unbehandelter Milch von Kühen kann bei Kleinkindern bis zum 1. Lebensjahr auch einen Eisenmangel bewirken, da dadurch das Eisen von der Mucosa des Duodenums nicht ausreichend resorbiert werden kann und es außerdem zu chronischen enteralen Blutungen kommen kann, die nicht bemerkt werden (8, 18).

Wenn durch die Ernährung genug an Eisen aufgenommen wird, gibt es diverse andere Ursachen, die einen Eisenmangel zur Folge haben können: Eisen wird vom gesamten Verdauungstrakt absorbiert, aber hauptsächlich über das Duodenum. Deswegen sind Erkrankungen, die vor allem den Zwölffingerdarm betreffen, ursächlich für eine Eisenmangelanämie wie beispielsweise: Morbus Crohn, Zöliakie und Giardiasis. Es kann nicht genug an Eisen durch die Darmschleimhaut resorbiert werden (z. B. bei einer Zöliakie). In einer sehr kleinen Zahl der Fälle liegt eine genetische Eisenresorptionsstörung vor (IRIDA) oder es besteht eine chronisch - entzündliche Erkrankung (CED) oder eine rheumatoide Arthritis. Es könnte jedoch auch ein chronischer Blutverlust zugrunde liegen wie beispielsweise bei einer Menorrhagie, rezidivierenden Epistaxis, intestinale Blutungsquellen, einer hämorrhagische Diathese, einer chronische Einnahme von NSAR - Medikamenten, einer Kuhmilch - induzierte-Kolitis, was zu einem erhöhtem Eisenverlust führt (8, 18, 19).

Ein Eisenmangel resultiert in einer Diskrepanz zwischen Eisenbedarf und der Aufnahme von Eisen (Abb. 3.2). Der Bedarf an Eisen ist bei Kindern und Jugendlichen gegenüber den Erwachsenen, um ein Vielfaches höher. Für Wachstum und Entwicklung benötigen vor allem zwei Jahre alte Kinder und Kleinkinder einen ausreichenden Eisenspeicher. In der Pubertät wird bei den Mädchen nach dem Auftreten der Menarche vermehrt Eisen benötigt und generell sollte bei Jugendlichen für deren pubertär bedingten Wachstumsschub genug an Eisen zur Verfügung stehen (8).

Symptome

Zu den klassischen Symptomen einer Eisenmangelanämie zählen vor allem die Blässe, welche man besonders gut an den Lippen erkennen kann und die Müdigkeit. Außerdem kann es bedingt durch den Eisenmangel zu Schleimhautdefekten kommen, die man als Mundwinkelrhagaden oder einer Atrophie der Zungenschleimhaut erkennen kann. Aber es kommt auch selten zu einer löffelförmigen Veränderung der Nägel bei chronischem Eisenmangel. Ebenso sind Haarausfall oder Plica, die bevorzugte Nahrungsaufnahme von normalerweise nicht essbaren Substanzen wie Erde oder Steine, kennzeichnend für schwere Verläufe dieser Form der Anämie. Des Weiteren präsentiert sich der Eisenmangel durch chronische möglicherweise okkult bleibende Blutverluste. Eisenmangel kann im Kindes -

und Jugendalter auch Wachstums - und mentale Entwicklungsverzögerung hervorrufen. Deshalb ist eine ausreichende Eisenzufuhr im Kindesalter unerlässlich (8, 18).

Diagnose

Eine exakte Anamnese, die klinische Untersuchung und das Blutbild sind essentiell bei der Diagnosestellung einer Eisenmangelanämie. Im Blutbild sind MCV, MCH, Hb, Eisen und das Serumferritin erniedrigt, während das Transferrin erhöht ist, in Bezug auf die das Alter und Geschlecht berücksichtigende Normwerte. Außerdem herrscht eine Anisozytose (Größenungleichheit der Erythrozyten) und eine Poikilozytose (Formungleichheit) vor. Zusätzlich kann es zu einer Erhöhung der Thrombozyten kommen. Die Retikulozytenanzahl ist meist im Vergleich zum Schweregrad der Anämie vermindert (3, 5, 8, 18) (Abb. 3.3).

Im Hinblick einer durch verringerte Eisenaufnahme bedingten Anämie lässt sich die Diagnose durch ein erfolgreiches Ansprechen auf die therapeutische Eisensubstitution und in der Folge einer ausreichenden Hb - und Serumferritin - Werterhöhung bestätigen. Kommt es danach zu keiner Verbesserung der Werte muss eine weitere Abklärung erfolgen (18).

In Bezug auf die Diagnosestellung einer Eisenmangelanämie, die verursacht ist durch eine andere Grunderkrankung, ist ebenfalls eine weitere Diagnostik durchzuführen (Zöliakie, Mb. Chron etc.) (18).

Differentialdiagnose

Auch die Thalassämie zählt zu den hypochromen, mikrozytären Anämien. Doch im Gegensatz zur Eisenmangelanämie befinden sich die Eisen - und Serumferritinwerte im Normbereich (3).

Therapie und Prophylaxe

Die Eisenmangelanämie, die durch eine mangelhafte Zufuhr von Eisen verursacht ist, wird medikamentös mit der Gabe von Eisenpräparaten, bevorzugt Eisen (II) Sulfat als Substitution, in aller Regel für drei Monate lang therapiert, je nachdem, ob die Werte danach im Normalbereich liegen. Ergänzend zu den Medikamenten wird auch eine Ernährungsberatung empfohlen (18).

Nach den drei Monaten der medikamentösen Eisensubstitution sollte eine Kontrolle des Blutbildes erfolgen, dabei ist vor allem auf die Zunahme des Serumferritin, des Hb und des

MCV - Wertes und die Zunahme der Retikulozytenzahl (CAVE: Krise) zu achten. Mittels des Hb - Wertes kann das Ansprechen der Therapie gut überprüft werden (18, 20).

Die parenterale Gabe von Eisenpräparaten ist nur in sehr schwerwiegenden oder therapieresistenten Verläufen der Erkrankung indiziert. Dabei erfolgt die Zunahme des Hämoglobins deutlich rascher als bei Verabreichung in medikamentöser Form (18).

Die Therapie des Eisenmangels, der nicht ernährungsbedingt ist, erfolgt mit der Behandlung der Grunderkrankung, der dafür ursächlich sind. Eine prophylaktische Gabe von Eisen bei Frühgeborenen ist nicht indiziert, da die enterale Eisenresorption noch nicht ausreichend entwickelt ist und da sie sich als nachteilig für das Wachstum herausgestellt hat (18).

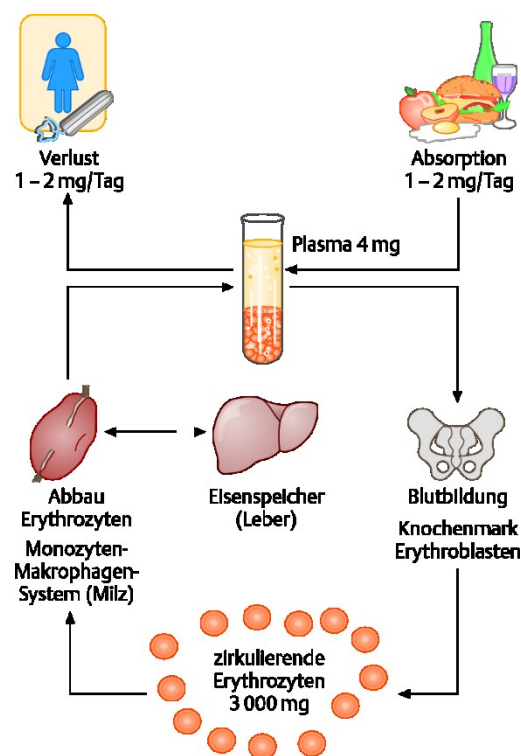


Abbildung 3.2: Eisenhaushalt (5)

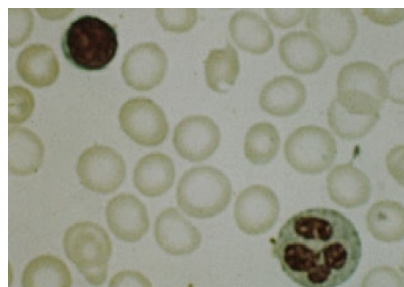


Abbildung 3.3: Mikrozytäre, hypochrome Eisenmangelanämie mit Anisozytose (4)

3.2.2 Eisenverteilungs - und verwertungsstörung

Die Ursache einer mikrozytären Anämie könnte auch in einer Eisenverteilungs - bzw. verwertungsstörung liegen z. B. durch Tumore (v. a. Morbus Hodgkin) oder chronischen Infektionen. Serumferritin befindet sich dabei aber im Unterschied zu einer normalen Eisenmangelanämie entweder im Normbereich oder darüber. Dadurch kommt es zu einer Umverteilung des Eisens in das RES (9).

Eine Eisenverwertungsstörung hingegen findet sich z. B. beim sehr sporadisch vorkommenden primären Transferrinmangel (Transferrin < 50mg / dl). Dieser führt allerdings häufig schon frühzeitig zum Tod durch Infektionen, weil Transferrin auch als humoraler Antikörper wirkt, aber kann ebenso durch Eisenablagerung (Siderose) oder anämisch bedingt sein. Bei sekundärem Transferrinmangel (Transferrin < 150 mg / dl) liegt die Ursache meist in einer Hyperlipidämie verursacht durch ein nephrotisches Syndrom (9).

Eine Eisenverwertungsstörung kann auch durch eine sideroblastische Anämie verursacht werden. Dabei liegt eine Störung der Hämsynthese zugrunde, wodurch das Serumeisen - und ferritin gesteigert und das Transferrin verringert wird. Kennzeichnend für eine sideroblastische Anämie sind außerdem - wie es der Name dieser Anämie schon sagt - die Eisengranula, die die Erythroblasten im Knochenmark besitzen (Sideroblasten) (9).

Es existieren daneben auch noch sekundäre Formen einer sideroblastischen Anämie, wie sie beispielsweise bei einer Blei - oder Harnvergiftung (Urämie), einer AML oder myelodysplastischen Syndromen vorkommen. Außerdem kann eine sideroblastische Anämie Infektanämie - assoziiert oder durch die Einnahme bestimmter Medikamentengruppen wie Chloramphenicol oder Tuberkulostatika auftreten (9).

Bei einer Bleivergiftung kommt es häufig zu einer basophilen Tüpfelung der Erythrozyten. Auch ein Vitamin - B6 - (Pyridoxin -) Mangel kann eine sideroblastische Anämie auslösen (9).

Essentiell ist es, dass man ausschließlich einen „wirklichen“ Eisenmangel auch mit Eisen therapiert. Denn alle anderen Formen einer mikrozytären Anämie benötigen keine Eisensubstitution (9).

3.2.3 Thalassämie

Die Thalassämie ist eine Erkrankung, der eine autosomal - rezessive vererbte Störung der Hämoglobinsynthese zugrunde liegt. Dabei wird unterschieden, ob die Störung die Synthese der α - Globinketten (α - Thalassämie) oder die der β - Globinketten (β - Thalassämie) betrifft (9, 21).

Bei der Thalassämie liegen normal strukturierte Hämoglobinketten vor, die durch eine Synthesestörung jedoch in einer verringerten Zahl vorkommen. Während hingegen bei der Sichelzellenanämie die Struktur der Hämoglobinketten von einer Störung betroffen ist und somit eine Strukturanomalie vorliegt (9, 21).

Epidemiologie

In Indien und Südostasien kommt die α – Thalassämie gehäuft vor, jedoch überwiegt im Mittelmeerraum, in Afrika und den arabischen Ländern die β - Thalassämie (9).

Beim gesunden Menschen findet man drei unterschiedliche Formen des Hämoglobin: das HbA1 (zwei α - , zwei β - Ketten), das HbA2 (zwei α - , zwei δ - Ketten) und das HbF (zwei α - , zwei γ - Ketten) (9).

Die klinische Relevanz überwiegt bei der β - Thalassämie. Bei dieser Form treten überwiegend γ - & δ - Ketten auf und das HbF und HbA2 kommt im Gegensatz zu gesunden Menschen vermehrt vor, wobei es typischerweise in der 12. - 16. Lebenswoche zum Auftreten von Symptomen kommt. Bei der α - Thalassämie, wo es zu einer Anhäufung von β - & γ - Tetrameren kommt, kann es dagegen bereits im fetalen Alter zum Auftreten von ersten Symptomen kommen (9).

Die Thalassämie führt zu einer hypochromen Anämie, da in der Zelle ein Defizit an Hämoglobin besteht, der bedingt ist durch die geringe Anzahl an α - & β Hämoglobinpolypeptidketten. Außerdem kommt es durch die Lipidperoxidase und durch die kurze Lebensdauer der Erythrozyten zu einer verfrühten Hämolyse und somit zu einer hämolytischen Anämie. Außerdem führt die Thalassämie auch zu einer Eisenkonzentration im Blut (Hämosiderose) und zu einer unproduktiven Neubildung von Erythrozyten im Knochenmark, da es kompensatorisch zu einer überschießenden Produktion anderer Hämoglobinketten kommt (9).

3.2.4 β - Thalassämie

Es ist wichtig eine homozygote Form der β - Thalassämie von einer heterozygoten zu unterscheiden. Die homozygote Form hat ein schwerwiegenderes Krankheitsbild (Thalassaemia major) und führt ohne Therapie durch eine Herz - bzw. Leberinsuffizienz infolge der Siderose meist zum Tod. Die Siderose ist dabei die häufigste Ursache für die Morbidität und Mortalität. Auffällig sind eine Hepato - und Splenomegalie sowie ein zu breiter Kopf infolge der stark ausgeprägten Anämie (9, 22) (Tab. 3.2).

Bei der heterozygoten Form hingegen steht meistens nur eine milde hypochrome und mikrozytäre Anämie im Vordergrund (Thalassaemia minor) (9).

Diagnostisch zeigt sich eine starke, deutlich mikrozytäre, hypochromatische Anämie. Außerdem lassen sich unterschiedlich geformte und unterschiedlich große Erythrozyten und Targetzellen unter dem Mikroskop feststellen (Abb. 3.4).

Zur Sicherung der Diagnose ist vor allem eine Hämoglobinelektrophorese die zum Ziel führende Untersuchung. Radiologisch lässt sich ein Bürstenschädel erkennen (Abb. 3.5).

Der Serumeisen - und Ferritingehalt im Blut kann unauffällig bis gesteigert sein. Die Thalassaemia minor verläuft meist asymptomatisch, während man im Blutbild auch eine Anämie erkennen kann, jedoch in einer milderer Form. Außerdem ist es möglich, dass das HbA2 dabei verdoppelt und das HbF leicht gesteigert vorkommt (9).

Für die Therapie werden bei der homozygoten Form der β – Thalassämie Erythrozytenkonzentrate intravenös periodisch verabreicht. Zu Beginn werden noch zusätzlich Chelatbildner gegeben, jedoch darf eine Eisensubstitution nicht verabreicht werden, um einer bereits bestehenden Siderose entgegen zu wirken. Eine Entfernung der Milz ist nur bei einer hochgradigen Form einer Splenomegalie indiziert. Eine Heilung ist ausschließlich durch eine Knochenmarktransplantation möglich (9).

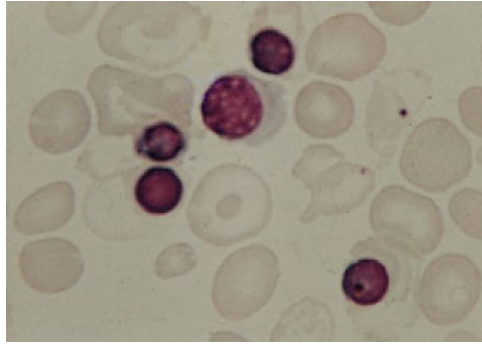


Abbildung 3.4: Blutausstrich: *Thalassaemia major* (target cell, Erythroblasten, Anisozytose & Poikilozyten) (4)

Thalassaemia major	Schwere, transfusionsbedürftige Anämie
Thalassaemia minor	Normale Hämoglobinkonzentration und Mikrozytose bei symptomlosem Genträger
Thalassaemia intermedia	Mäßiggradige Anämie, nicht transfusionsbedürftig

Tabelle 3.2: Schweregrade der β - Thalassämie (4)



Abbildung 3.5: Bürstenschädel bei *Thalassaemia major* (23)

3.2.5 α - Thalassämie

Gesunde Kinder bekommen von ihren Eltern je zwei – α - Ketten Gene vererbt. Aufgrund einer Genmutation haben jedoch Kinder mit α - Thalassämie drei oder mehr α - Ketten Gene. Bei einer Mutation von vier - α - Ketten Genen, (Hämoglobin Barts) kommt es für gewöhnlich meist frühzeitig zum Tod infolge eines Hydrops fetalis. Betrifft die Genmutation drei Ketten führt dies zu einer milden Ausprägung einer hämolytischen Anämie (HbH - Krankheit), sind nur zwei Ketten betroffen, handelt es sich um eine Thalassaemia minor. Betrifft die Mutation nur eine Kette kommt es zu keiner Ausprägung von Symptomen (9, 24).

Diagnostisch ähnlich wie bei der β - Thalassämie ist die Hämoglobinelektrophorese zielführend. Im Blutbild ist außerdem noch eine hypochrome, mikrozytäre Anämie feststellbar. Im Blutaussstrich lassen sich vor allem bei der HbH - Krankheit neben den Targetzellen noch Heinz - Innenkörper erkennen (9).

Eine Stammzellentransplantation ist die einzige kurative Therapieoption (9).

3.3 Normozytäre Anämien

Bei einer normozytären Anämie, die grundsätzlich auch normochrom ist, befinden sich MCV - und MCH - Wert definitionsgemäß im normalen Wertebereich (9) (Abb. 3.1).

Mittels Bestimmung der Retikulozytenanzahl kann man die verschiedenen Arten der normozytären Anämie unterscheiden und es lässt sich feststellen, ob die Retikulozytensynthese gesteigert oder vermindert ist. Bei einer vermehrten Erythrozytendestruktion ist die Retikulozytenanzahl zusammen mit dem LDH - Wert und dem indirekten Bilirubin gesteigert und im peripheren Blutaussstrich kann sich eine veränderte Erythrozytenmembran zeigen (z. B. bei einer Hämolyse). Wenn die Erythrozytensynthese vermindert ist, wird die Retikulozytenanzahl relativ zur Hämoglobinkonzentration erniedrigt sein (z. B. bei einer Knochenmarkinsuffizienz). Weitere Auslöser für eine normozytäre Anämie können eine akute oder chronische Blutung sein (Steigerung der Retikulozytenanzahl) (6, 9).

Im Rahmen von diagnostischen Untersuchungen sollte als erstes eine Blutungsquelle ausgeschlossen werden. Ist dies nicht der Fall könnte auch eine Erythrozytenanomalie

vorliegen oder natürlich eine, wie bereits erwähnte, Knochenmarkinsuffizienz. Beweisend dafür wäre eine positive Knochenmarkbiopsie (9).

3.3.1 Blutungs - oder Verlustanämie

Definitionsgemäß handelt es sich bei einer Blutungsanämie, um eine Anämie, die durch einen akuten oder chronischen Blutverlust bedingt ist. Normalerweise zählt sie zu den normozytären, normochromen Anämien, ausgenommen es kommt im Zuge der Blutung noch zu einem zusätzlichen Verlust an Eisen, was eine mikrozytäre, hypochrome Anämie zur Folge hätte (9).

Mögliche Auslöser für eine Blutungs - oder Verlustanämie beim Fetus können sein: eine Blutübertragung von der Mutter auf den Fetus bzw. ein fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS). Kurz nach der Geburt kann diese Form der Anämie auch im Rahmen eines Vitamin - K - Mangels auftreten. Im Säuglingsalter können eine Kuhmilchproteinintoleranz oder wiederholte Blutabnahmen zu einer Blutungsanämie führen. Im Kindesalter kann diese Form der Anämie ausgelöst werden unter anderem durch eine Ösophagitis, eine Ulzeration, ein Meckel'sches Divertikel oder Blutgerinnungsstörungen (9).

Infolge eines akuten Blutverlustes nimmt die Volumenmenge des Blutes ab, kompensatorisch wird aus dem interstitiellen Gewebe Flüssigkeit ins Blut abgegeben, was eine Verdünnung des Blutes zur Folge hat, was wiederum zur Entstehung einer Blutungsanämie führt (9).

Typischerweise gehen chronische Blutverluste häufig mit einem zusätzlichen Verlust von Eisen einher (9).

Zu diagnostischen Zwecken sollte der Ausschluss einer Blutgerinnungsstörung erfolgen. Außerdem sollte man nach Blutbeimengungen mittels Hämooccult bzw. Urindiagnostik suchen (9).

Therapeutisch sollte primär die Blutungsstillung im Vordergrund stehen. Bei sehr starken Blutungen sind Vollbluttransfusionen bzw. Flüssigkeitsgaben intravenös indiziert. Bei mildereren Fällen kann auch bereits das Trinken von ausreichend Flüssigkeit zielführend sein. Eine Eisensubstitution kann bei chronischen Blutungen von Vorteil sein (9).

3.3.2 Hämolytische Anämie

Eine hämolytische Anämie ist gekennzeichnet durch den Untergang von Erythrozyten und zwar durch Auslöser in den Erythrozyten selbst oder in Folge von äußeren Einflüssen, die auf die Erythrozyten wirken. Die Überlebensdauer der roten Blutkörperchen ist dadurch erniedrigt (unter 120 Tage) (9).

Ursachen

Hämolytische Anämien kann man nach der Lokalisation der Hämolyse in eine extra - und intravaskuläre Anämie einteilen. Die häufigste Lokalisation ist extravaskulär und der überwiegende Anteil der roten Blutkörperchen wird dabei im retikuloendothelialen System (Milz) abgebaut (5).

Nach dem Auftreten kann man sie einteilen in kongenital oder erworben, wobei die häufigsten kongenital sind (Enzym -, Membran - oder Hämoglobinveränderung). Des Weiteren unterscheidet man eine korpuskuläre von einer extrakorpuskulären hämolytischen Anämie. Korpuskulär, wenn die roten Blutkörperchen selbst beschädigt sind und extrakorpuskulär (erworbene hämolytische Anämie), wenn die roten Blutkörperchen selbst unversehrt sind, aber von extern, durch beispielsweise Antikörper, zerstört werden (5).

Sobald die gesteigerte Regeneration der roten Blutkörperchen es nicht mehr schafft die vermehrte Hämolyse zu kompensieren, gehen die roten Blutkörperchen bereits intravaskulär im Blut zugrunde (5).

Klinische Symptome bei einer hämolytischen Anämie können sein: anämische Werte im Blutbild, Merkmale einer Gelbsucht, brauner Urin bzw. eine vergrößerte Milz (5, 9).

Diagnostisch ist vor allem die Anamnese bei einer hämolytischen Anämie hilfreich. Sie ist im afrikanischen -, asiatischen - und im Mittelmeerraum stärker verbreitet. Außerdem ist sie assoziiert mit der Einnahme von Arzneimitteln (Antibiotika, Antikonvulsiva, Analgetika). Zusätzlich tritt diese Form der Anämie häufig in Zusammenhang mit Komorbiditäten wie einer Lungenentzündung, einem Nierenversagen, Herzvitien, metabolischen Erkrankungen oder im Rahmen eines infektiösen Geschehens (z. B. Malaria, Endokarditis) auf. Des Weiteren sind auf bestimmte Krankheitszeichen in der Anamnese des / der Patienten / in zu achten wie eine Cholezystolithiasis bzw. auf Hautveränderungen, die

in Folge einer Staphylokokkeninfektion auftreten, da diese auch mit einer hämolytischen Anämie einhergehen können (9, 25, 26).

Charakteristisch finden sich bei einer hämolytischen Anämie Anzeichen einer vermehrten Hämolyse und / oder erhöhten Regeneration der Erythrozyten (5).

Im Blutbild zeigt sich eine normozytäre, normochrome Anämie neben einer kompensatorischen Erhöhung der Retikulozyten. Aufgrund des Auftretens von freiem Hämoglobin im Blut, färbt sich das Blutplasma und - serum rötlich - bräunlich (Hämoglobinämie). Das Vorkommen von Haptoglobin, dem Bindungspartner des Hämoglobins, im Blut sinkt, während es hingegen zu einem Anstieg von LDH, Urobilinogen und indirektem Bilirubin kommt. Hämoglobin wird erst dann im Urin mitausgeschieden, wenn das gesamte Haptoglobin im Blut bereits an freiem Hämoglobin gebunden vorkommt. Hämosiderin ist erst nach mehr als 24 Stunden im Urin nachweisbar. Die diagnostische Untersuchung des Blutausstrichs ist essentiell, da hier ein Erkennen von Pathologien der Erythrozyten als Auslöser der Anämie möglich ist (Kugel - , Sichelzellform, Targetzellen, Fragmentozyten, Plasmodien) (9)(Tab. 2.3).

Außerdem eignen sich der Autohämolysetest, eine Diagnostik der Enzyme von roten Blutkörperchen und immunologische Verfahren wie beispielsweise der Coombs - Test (direkt / indirekt) dafür, um den Ursachen einer hämolytischen Anämie auf den Grund zu gehen (9).

3.3.3 Veränderungen der Erythrozytenmembran

Die Veränderungen der Membran von Erythrozyten werden ausgelöst durch unterschiedliche, vererbliche Krankheiten wie beispielsweise durch die Sphärozytose (kugelförmige Erythrozyten), die Stromazytose (napfförmige Erythrozyten) oder der Elliptozytose (ellipsoide Erythrozyten) (9).

Bei einer Sphärozytose handelt es sich um eine Erkrankung, die vor allem im mitteleuropäischen Raum als hereditärer Auslöser einer hämolytischen Anämie gilt. Die Erythrozyten nehmen dabei die Gestalt einer Kugel an und werden beim Passieren der Milz vorzeitig abgebaut (9, 27).

Klinische Symptome sind vor allem Anzeichen einer Gelbsucht, Hepato - bzw. Splenomegalie und die Blässe, die bereits ab dem 1. Lebensjahr erkennbar ist. Auch das Vorkommen von Gallensteinen (Hauptbestandteil Bilirubin) ist assoziiert (9).

Im Blutbild findet sich eine normozytäre, normochrome Anämie mit einer kompensatorisch gesteigerten Anzahl von Retikulozyten und Sphärozyten (Kugelnzellen) (Abb. 3.6). Eine Identifikation einer Kugelnzellanämie lässt sich durch die Testung der Kugelnzellen auf Osmolarität sicher bestimmen. Denn Kugelnzellen sind bei osmotischen Veränderungen nicht so widerstandsfähig wie normale Erythrozyten (9).

Therapeutisch ist bei gravierender Progression eine operative Entfernung der Milz empfohlen, die aber nicht früher als bei sechsjährigen Kindern durchgeführt werden sollte. In Folge des Eingriffes werden die Kugelnzellen nicht mehr verfrüht in der Milz abgebaut und ihre Überlebenszeit verlängert sich. Vollblutkonzentrate sind lediglich bei Blutbildungskrisen und bei akuter Lebensgefahr indiziert. Im Falle einer makrozytären Krise hat sich die Gabe von Folsäure als wirksam erwiesen (9).

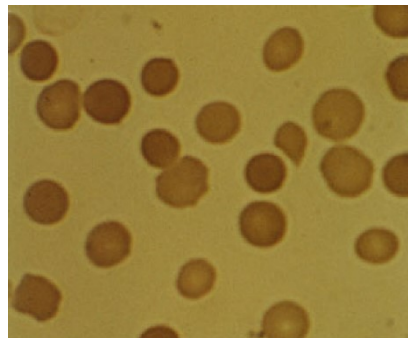


Abbildung 3.6: Blutausstrich: Kugelnzellen (4)

Bei einer Elliptozytose kommen verschiedenartige Veränderungen der Erythrozytenform vor, die mit unterschiedlichen Symptomen einhergehen (Abb. 3.7). Die hereditäre Elliptozytose ist eine autosomal – dominant vererbte Erkrankung, die vor allem in Malariagebieten auftritt. Oft verläuft sie asymptomatisch (9, 28).

Vererbliche Enzymmutationen führen in Kombination mit metabolischen Veränderungen zu einer pathologischen Veränderung der Erythrozytenform. Dadurch kommt es zu einem Verlust der Widerstandsfähigkeit der Erythrozyten. Mögliche Ursachen können Arzneimittel, ein infektiöses Geschehen oder Favabohnen sein (9).

Therapeutisch kann eine Splenektomie zielführend sein, obwohl diese nur in sehr wenigen Fällen durchgeführt werden muss (28).

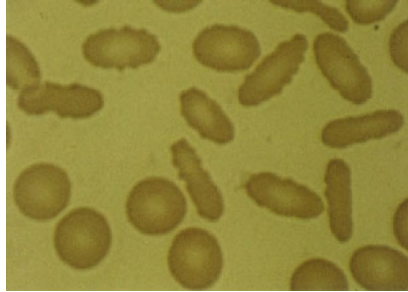


Abbildung 3.7: Blutausstrich: Elliptozyten (4)

Der Glucose - 6 - Phosphat – Dehydrogenase - Mangel kommt vor allem in Gebieten vor, in denen Malaria endemisch ist, da Patienten / innen, die diese x – chromosomal - rezessive Mutation besitzen, widerstandsfähiger sind gegen Malaria im Vergleich zur heimischen Normalbevölkerung. Weil der G6PD - Mangel zu einer hämolytischen Anämie führt, ist dieser vor allem für Frühgeburten und bis zu 4 - Wochen alten Reifgeborenen riskant. Diagnostisch kennzeichnend für einen G6PD - Mangel sind Heinz - Innenkörper, die im Hämogramm zu finden sind. Die häufigsten klinischen Manifestationen sind ein Neugeborenen - Ikterus und eine akute hämolytische Anämie. Die erfolgreichste Therapie besteht in einer Vorbeugung der Hämolyse durch Vermeidung von oxidativem Stress (9, 29).

Infolge eines durch einen autosomal - rezessiven Erbgang übertragenen Pyruvatkinasemangel kann es zu einer massiven Erhöhung der Bilirubin - Konzentration im Blut kommen. Dies ist vor allem für bis zu vier - Wochen alte Reifgeborene gefährlich, da ein Pyruvatkinasemangel bis zum vollständigen Blutaustausch führen kann. Außerdem ist ein pränataler Hydrops fetalis möglich. Bei gravierendem Verlauf ist eine operative Entfernung der Milz notwendig. Eine Phototherapie kann bei der Hyperbilirubinämie von Vorteil sein (9, 30).

Ein Pyruvatkinasemangel der roten Blutkörperchen verursacht eine hämolytische Anämie. Die Pyruvatkinase erzeugt in etwa die Hälfte des ATPs der roten Blutkörperchen. Die Lebensdauer der Erythrozyten ist abhängig von der ATP - Produktion in der Glykolyse.

Durch den Pyruvatkinasemangel kommt es zu einer verringerten ATP - Synthese und einer reduzierten Lebensdauer der Erythrozyten. Die jungen roten Blutkörperchen benötigen die größte Menge an ATP und sind somit vorwiegend betroffen. Bei ihrem Durchtritt durch die Milzkapillaren werden die betroffenen Erythrozyten erkannt und zerstört (30).

Kennzeichnend für eine mittels autosomal - dominanten Erbgang übertragenen Hämoglobinopathie ist eine Fehlbildung in der Struktur der Hämoglobinketten (4, 9).

Die Sichelzellkrankheit ist die am häufigsten vorkommende Störung dieser Art. Sie tritt ebenso vermehrt in Regionen auf in denen Malaria endemisch ist, weil sie auch eine Resistenz gegenüber Malaria bietet (9).

Es gibt bei der Sichelzellkrankheit zwei unterschiedliche Formen: einerseits die heterozygote, die meist asymptomatisch verläuft und andererseits die homozygote Form, die bei den Betroffenen zu einer Entwicklung des HbS führt. Bei niedriger O₂ - Konzentration im Blut kommt es zu einer Veränderung der Erythrozytenform. Sie werden sichelförmig und bilden starre Gebilde. Dies führt zu einer Verklumpung der Erythrozyten, die die Gefäße verstopfen und thrombotische Ereignisse auslösen können (9).

Kurz nach der Geburt bis hin zum Alter von 16 Wochen sind auch die homozygoten Babys noch asymptomatisch. Danach werden sie jedoch auffällig, da die Menge an fetalem Hämoglobin im Blut absinkt. Die Sichelzellform beeinträchtigt die Erythrozyten in ihrer Durchtrittsfähigkeit durch schmale Gefäßkanäle. Es folgen Blutstau, Gefäßverschlüsse, Durchblutungsstörungen bis hin zum Organinfarkt. Je nach betroffenem Organ kommt es zu einem unterschiedlichen Beschwerdebild, das sich in neurologischen, abdominellen bis hin zu nephrologischen Symptomen äußern kann. Ist das Gehirn betroffen, neigen die Betroffenen zu zerebrovaskulären Erkrankungen und kognitiver Beeinträchtigung. Ist die Milz betroffen, so geht dies mit einer erhöhten Tendenz einher an einem Infekt zu erkranken und die Milz wird kleiner (9, 31, 32) (Tab. 3.3).

Diagnostisch zeigt sich bei heterozygoten Trägern einer Sichelzellkrankheit ein normales Hämogramm, außer unter Hypoxie, wo sich auch sichelförmige Erythrozyten nachweisen lassen (Abb. 3.8). Bei homozygoten Trägern findet sich, vor allem nach Sauerstoffmangel im Blut, neben einer erhöhten Leukozyten – bzw. Thrombozytenanzahl die Sichelform der roten Blutkörperchen im Hämogramm. Die Untersuchung der Wahl ist eine

Hämoglobinelektrophorese, die das Vorhandensein des Sichelzellhämoglobins nachweist und ein Fehlen des Hämoglobin A belegt (9).

Die Therapie bei Gefäßverschlüssen besteht in der Gabe von Flüssigkeit und einem Anstreben eines normalen pH - Wertes durch die Kompensation der Azidose. Bei schwerwiegenden Verläufen mit neurologischen Symptomen kann auch ein vollständiger Blutaustausch indiziert sein. Als Analgesie eignet sich bei milden Beschwerden die Gabe von ASS und bei heftigen Beschwerden die Gabe von Opiaten. Prophylaktisch kann man Hydroxycarbamid verabreichen. Die einzige kurative Therapie einer Sichelzellanämie besteht in einer Transplantation des Knochenmarks (9, 31).

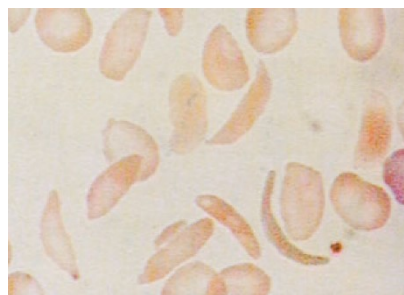


Abbildung 3.8: Sichelzellen (4)

Knochen	Avaskuläre Nekrose von Knochenmark: 4 Kleinkind: Daktylitis mit Schwellung über den kleinen Knochen der Hände und Füße 4 Älterer Patient: lange Röhrenknochen (Hüftkopfnekrose), Sternum, Wirbelsäule, Becken
Thorax	Infektion, Infarkt, (Fett-)Embolie (aus Knochenmark), Sequestration In allen Lebensaltern, Hauptursache der frühen Mortalität
Abdomen	Akutes Abdomen, Ileus, oft in Assoziation mit Knocheninfarkt und Thoraxsyndrom Konservatives Management
ZNS	Infarkte größerer Gefäße mit Hemiplegie, oft bleibende neurologische Ausfälle Wegen Wiederholungsrisiko lebenslanges Transfusionsprogramm
Priapismus	Verlegung der Corpora cavernosa, frühzeitige chirurgische Drainage, sonst Impotenz
Milz	Besonders Kleinkinder vor erfolgter Autosplenektomie: Milzsequestration mit plötzlichem Hämoglobinabfall Frühzeitige Transfusion ist lebensrettend, hohe Mortalität

Tabelle 3.3: Komplikationen bei Sichelzellanämie (4)

Eine immunhämolytische Anämie entsteht erst im Laufe des Lebens und ist nicht angeboren. Sie kann aber lebensbedrohlich werden. Auslöser dafür ist eine allogene oder autologe

Antikörperentwicklung, wobei letztere derzeit nur mehr sehr sporadisch auftritt. Die autologe immunhämolytische Anämie kann eingeteilt werden in eine warme oder kalte Form oder in eine kalte paroxysmale Hämoglobinurie. Eine autologe Antikörperentwicklung kann beispielsweise auftreten im Rahmen von respiratorischen Infekten oder einer Arzneimittelaufnahme. Im Kindesalter verläuft diese Form der Anämie oft akut und selbstlimitierend (9, 33, 34).

Diagnostisch lässt sich eine immunhämolytische Anämie mittels Coombs - Test erkennen (9).

Als Therapie eignet sich die Gabe von Cortison verwandten Substanzen bzw. Immunglobulinen. Bei drohender Lebensgefahr ist eine intravenöse Bluttransfusion indiziert (9).

3.3.4 Hypoplastische Anämien

Kennzeichnend für diese Form der Anämie ist eine Beeinträchtigung der Erythropoese, was einer fehlerhaften Synthese bzw. Reifung der roten Blutzellreihe im Knochenmark entspricht. Während keinerlei Anzeichen für eine Erholung gegeben sind (9).

Eine transitorische Erythroblastopenie kann bedingt sein durch eine Arzneimittelaufnahme, ein infektiöses Geschehen und eine chronisch verlaufende Hämolyse. Meistens tritt sie jedoch ohne erkennbare Ursache auf. Sie zählt zu den am meisten vorkommenden normozytären, normochromen Anämien bei Säuglingen und kleinen Kindern (9).

Klinisch zeigt sie sich als normozytäre, normochrome Anämie ohne das Auftreten einer Splenomegalie, Hepatomegalie oder Lymphadenopathie (9).

Diagnostisch auffällig ist der Mangel oder gar die vollständige Abwesenheit an Vorstufen der roten Blutreihe im Myeloid. Es besteht vor allem eine zu niedrige Anzahl an Retikulozyten im Blut. Die Hämoglobinkonzentration kann dabei sogar nur mehr drei g / dl betragen. Gleichzeitig kann es bei den Betroffenen noch zu einer verminderten myeloischen Hämatopoese kommen, die einhergeht mit einer verringerten Neutrophilen - bzw. Thrombozytenanzahl. Eine transitorische Erythroblastopenie kann sich wieder vollständig regenerieren und diese in der Erholungsperiode zu diagnostizieren ist dagegen eine sehr komplizierte Angelegenheit (9, 35).

Eine transitorische Erythroblastopenie kann sich wieder vollständig regenerieren. In den häufigsten Fällen besteht keine Indikation für eine Therapie, ausgenommen es besteht Lebensgefahr, dann ist die Verabreichung einer Bluttransfusion notwendig. Die Eliminierung der Agentia im Falle von äußeren Auslösern (z. B. Arzneimittel) ist indiziert (9).

Im letzten Trimenon einer Schwangerschaft nimmt die Masse der roten Blutkörperchen des Fetus erheblich zu. Deswegen ist bei Frühgeborenen, die schon zuvor auf die Welt kommen, die Menge an Eisen im Gegensatz zu Reifgeborenen erheblich geringer und es kommt zu einer Frühgeborenenanämie (8) (Abb. 3.9).

Die fetalen Erythrozyten werden außerdem schneller abgebaut als adulte und die Aufnahmefähigkeit von Eisen durch die Darmschleimhaut ist bei Frühgeborenen noch viel geringer, während das Neugeborene sehr schnell wächst (8).

Die Erythropoetinproduktion erfolgt beim Feten zum Großteil in der Leber und nur zu einem geringen Anteil in der Niere (36).

Nach der Geburt wird die Synthese von EPO über die Leber verringert, da nun die Sauerstoffkapazität viel höher ist (37).

Aufgrund dessen besteht bei Frühgeborenen neben dem Eisenmangel auch noch eine unzureichende Erythropoetinkonzentration (37).

Prophylaxe und Therapie

Es wird versucht die Nabelschnur erst verspätet abzunabeln, weil man erkannt hat, dass dadurch im Anschluss Transfusionen für das Frühgeborene weniger oft notwendig sind. Außerdem sollten iatrogen verursachte Blutungen bei Frühgeborenen tunlichst vermieden werden (8).

Die Eisensubstitution kann oral oder intravenös gegeben werden. Die Gabe von humanem, rekombinantem EPO sollte nur in schwerwiegenden Fällen herangezogen werden, da es höher dosiert werden muss als beim Erwachsenen, um überhaupt einen pharmakologisch wirksamen Effekt zu erzielen. Außerdem besteht die Gefahr einer dadurch ausgelösten Frühgeborenenretinopathie (8).

Da die Anämiesymptomatik bei Frühgeborenen meist nicht sehr eindeutig ist, sollte man auch bei fehlender Zunahme des Körpergewichts, bei Nahrungsintoleranz, bei einer verlangsamten Herzfrequenz, bei einem Meteorismus und einem Atemstillstand eines Frühchens an eine Anämie denken (8).

Darüber hinaus sollte man berücksichtigen, dass mit fetalem Hämoglobin im Vergleich zum adulten eine viel kleinere Menge an Sauerstoff transportiert werden kann (8).

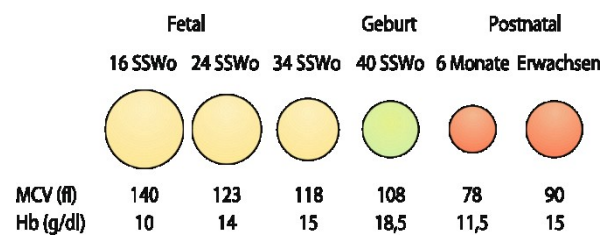


Abbildung 3.9: Altersabhängige Anpassung von Hb und MCV – Wert (4)

Eine Diamond – Blackfan - Anämie ist eine seltene, angeborene, chronisch verlaufende Form einer Anämie, die sich makrozytär - normochrom präsentiert. Daneben weist sie außerdem einen fortschreitenden Verlauf auf, wobei es zu einer Einschränkung der Erythrozytenneubildung in den ersten zwölf Lebensmonaten kommt. Betroffene dieser Form der Anämie haben eine erhöhte Neigung an einer bösartigen Neoplasie zu erkranken und besitzen häufig auch noch andere angeborene Fehlbildungen (9, 38).

In der Kasuistik wird ein vereinzelt Auftreten einer Diamond – Blackfan - Anämie beschrieben. Sie kann autosomal - dominant, aber auch autosomal - rezessiv vererbt werden.

Klinisch auffällig werden die Betroffenen häufig durch die in den ersten 24 Lebenswochen auftretende, ausgeprägte Blässe. Vor allem bereits vor dem geplanten Geburtstermin zur Welt kommende Babys und Small – for – Gestational – Age - Geborene sind erkrankt. Die Diamond - Blackfan - Anämie ist außerdem mit dem Auftreten von Kleinwüchsigkeit, Fehlbildungen an Fingern sowie am Kopf, mentaler Behinderung und Herzvitien assoziiert (9).

Diagnostisch lassen sich im Blutbild ein gesteigertes mittleres korpuskuläres Volumen, eine erhöhte Konzentration an fetalem Hämoglobin und eine Retikulozytopenie ermitteln. Im

Ausstrich zeigen sich vergrößerte, ovale Erythrozyten, die Ovalozyten genannt werden und charakteristisch für eine Diamond – Blackfan - Anämie sind (9).

Differentialdiagnostisch sollte man auch eine AML, eine Malnutrition oder chronisch verlaufende Krankheiten ausschließen (9).

In den ersten zwölf Lebensmonaten sind therapeutische Bluttransfusionen indiziert, während sich danach die Gabe von Kortikosteroiden als Langzeitmedikation als vorteilhaft erwiesen hat. Falls es zu keiner Besserung der Beschwerden kommen sollte, kann man auch weiterhin Bluttransfusionen verabreichen. Außerdem sollte man auf eine Prävention von Sekundärkomplikationen achten. Durch die häufigen Bluttransfusionen kommt es oft zu einer transfusionsbedingten Eisenanhäufung, die durch die Gabe von Eisenchelatbildner wie Deferasirox oder Desferrioxamin antagonisiert werden kann. Die einzige kurative Therapieoption besteht in einer Knochenmarkstransplantation (9, 39).

3.3.5 Dyserythropoese

Die Dyserythropoese ist eine autosomal - rezessive Erkrankung, die sich in einer Retikulozytopenie im Blutbild trotz dem Vorhandensein einer ausreichenden Menge an Vorstufen der roten Blutreihe im Myelom äußert. Deswegen trägt sie auch noch diverse andere Namen wie beispielsweise „pseudoaplastische Anämie“ (9, 40).

Diese Form der Anämie tritt entweder bereits kongenital oder im Laufe des Lebens im Rahmen einer Thalassämie, einer makrozytären, sideroachrestischen Anämie oder einem myeloproliferativen Syndrom auf (9) (Abb. 3.10).

Klinisch - diagnostisch zeigt sich eine Anämie von normozytärem Charakter. Außerdem kann ein Ikterus bzw. eine Splenomegalie auftreten (9, 40).

Therapeutisch sind Bluttransfusionen in Kombination mit der Gabe von Chelatoren indiziert (9).

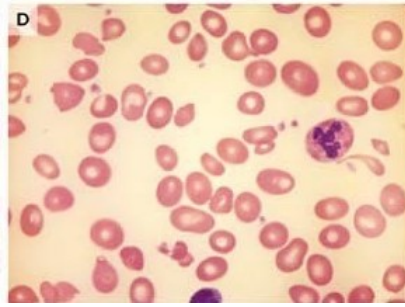


Abbildung 3.10: Blutausstrich: Dyserythropoese mit Anisozytose, Poikilozytose & Makrophagen (41)

3.3.6 Panzytopenie

Eine Panzytopenie, die auch als aplastische Anämie bezeichnet wird, ist gekennzeichnet durch das gemeinsame Auftreten einer Erythrozytopenie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie im Blut sowie einem Mangel an den Vorstufen ihrer Blutreihen im Myelon (9).

Die genaue Ätiologie ist ungeklärt, wobei man derzeit von einer immuninduzierten Ursache ausgeht, die mit einer aktiven Zerstörung der blutbildenden Zellen durch autologe T - Lymphozyten einhergeht. Zu den vererbbaaren, genetischen Mutationen einer aplastischen Anämie zählen die Fanconi - Anämie, das Zinsser – Cole -Engman - Syndrom und das Schwachman – Diamond – Bodian - Syndrom. Im Laufe des Lebens tritt eine Panzytopenie vor allem im Rahmen eines Infektgeschehens, der Einnahme von Arzneimitteln und nach Strahlenexposition auf (9, 42, 43).

Bei einer klinischen Untersuchung präsentiert sich eine aplastische Anämie, vor allem durch die bestehende Blässe. Außerdem geht sie einher mit einer Immundefizienz und einer Tendenz zu Hämorrhagien z. B. Epistaxis oder kutanen Blutungen (9).

Eine Fanconi - Anämie ist vor allem durch Fehlbildungen am Skelett (kleine Statur), einem Melasma oder Milchkaufflecken an der Haut erkennbar. Aber auch Herzvitien, Anomalien der Nieren oder eine Keimdrüsenunterfunktion treten in Zusammenhang mit ihr auf (9, 44).

Das Zinsser – Cole - Engman-Syndrom zeigt Leukokeratosen und Onychodystrophie (9).

Ein Minderwuchs, Knochenfehlbildungen oder eine exkretorische Störung der Pankreasfunktion sind Symptome eines Schwachman – Diamond – Bodian - Syndroms (9).

Die Prognose und Schwere der Erkrankung richtet sich nach der Menge an neutrophilen Granulozyten, die im Blutbild zu finden sind und erlaubt die Ermittlung der Diagnose (9).

Therapeutisch sollten vor allem die Gabe, der dafür ursächlichen Arzneimittel beendet und Antikoagulantien möglichst nicht verabreicht werden. Ansonsten sollte man sich vor allem auf die Behandlung der Immunschwäche konzentrieren, um Infektionen vorbeugen zu können. Auch Blutkonzentrate von Erythrozyten, Granulozyten oder Thrombozyten können nach striktem Abwiegen über die Bedürftigkeit verabreicht werden. Eine Heilung einer Panzytopenie besteht nur durch eine Knochenmarktransplantation oder einer medikamentösen Unterdrückung einer Immunreaktion mit gleichzeitiger G - CSF Gabe (9).

3.4 Makrozytäre / Megaloblastäre Anämien

Bei einer makrozytären Anämie ist der MCV - Wert über den altersentsprechenden Normwert erhöht (Tab. 2.1, Abb. 3.11). Die Erythrozyten sind groß. Auch durch eine Störung in der Neubildung der Erythrozyten, wie es bei der Diamond – Blackfan - Anämie der Fall ist, können die Erythrozyten makrozytär sein (9).

Makrozytäre Anämien – Differentialdiagnose

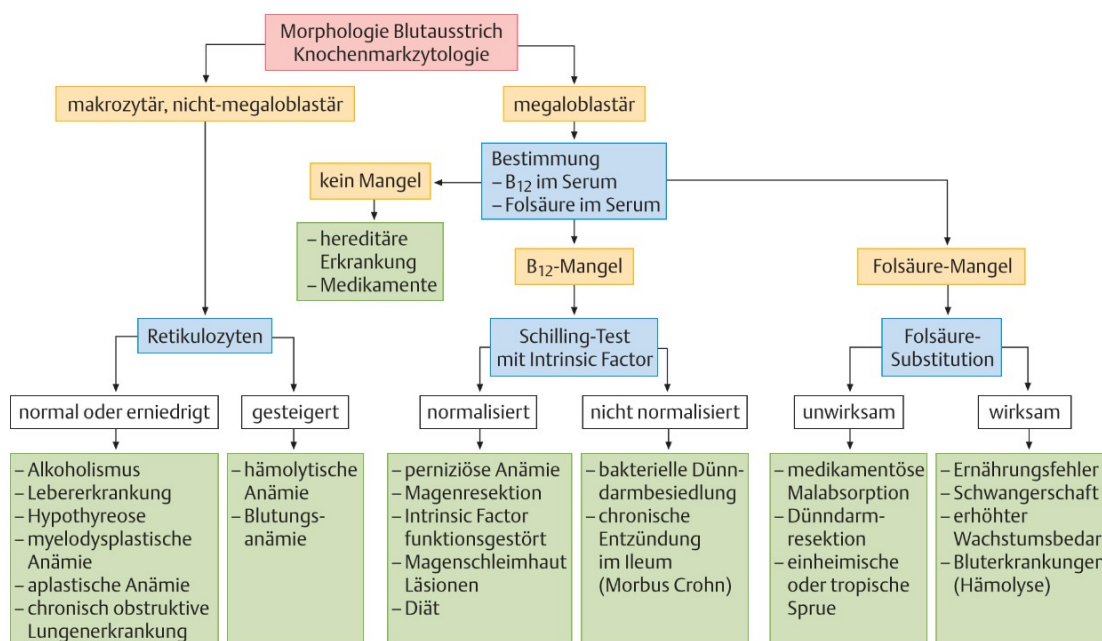


Abbildung 3.11: Makrozytäre Anämie (13)

3.4.1 Vitamin - B₁₂ - und Folsäuremangelanämie

Pathogenese

Ohne Vitamin B₁₂ und Folsäure funktioniert die DNA - bzw. RNA - Bildung nicht richtig. Diese beiden Vitamine sind Voraussetzung für eine rasche Zytokinese. Bei ihrer Abwesenheit kommt es zu einem Auftreten einer Anämie mit vergrößerten, stark gefärbten Erythrozyten. Makrozytäre Erythrozyten aufgrund eines Mangels an Vitamin B₁₂ bzw. Folsäure sind das direkte Ergebnis einer ineffektiven oder dysplastischen Erythropoese. Für eine normale Zellreifung sind diese Vitamine und ihre Cofaktoren erforderlich. Es kommt bei ihrem Mangel zur Entstehung von großen Erythroblasten mit asynchronem Kern (9, 45).

Ätiologie

Eine megaloblastäre Anämie beim gestillten Neugeborenen ist assoziiert mit einem Mangel der Mutter an Cobalamin (Vitamin B₁₂). Vor allem wenn sich die Mutter beispielsweise vegan oder vegetarisch ernährt. In entwickelten Ländern ist Vitamin - B₁₂ - Mangel bei Kindern allerdings ein sehr seltenes Krankheitsbild. Die Anämie äußert sich beim Neugeborenen durch Reizbarkeit, Apathie (Teilnahmslosigkeit), mentaler Entwicklungsverzögerung und fehlender Gewichts - und Größenzunahme. Jedoch kann der Mangel an Cobalamin beim Säugling auch bedingt sein durch einen angeborenen Absorptions -, Transport - oder einem Metabolismusdefekt (8, 46, 47).

Ab dem Kleinkindalter bis hin zum Jugendlichen gleicht die zugrunde liegende Ätiologie für einen unzureichenden Cobalamin - Spiegel annähernd der eines Erwachsenen, die bedingt ist durch eine unzureichende Aufnahme von Vitamin B₁₂ mit der Nahrung bei rein vegetarischer Ernährung, durch Arzneimittel , durch eine Verdauungsstörung nach *Helicobacter – pylori* - Gastritis oder auch durch eine eingeschränkte Pankreasfunktion, durch einen erhöhten Bedarf aufgrund eines Fischbandwurms, durch eine Aufnahmestörung wegen diversen intestinalen Erkrankungen oder durch eine zu geringe Konzentration an dem „Intrinsic Factor“, der für die Aufnahme von Cobalamin im Dünndarm verantwortlich ist, bei autoimmunbedingter - perniziöser Anämie oder nach Entfernung von Teilen des Magens (3, 8, 12).

Des Weiteren können auch zu niedrige Folsäurespiegel zu einer megaloblastären Anämie führen, wie es beispielsweise bei Alkoholikerinnen / ern durch Malnutrition der Fall ist. Aber auch die Einnahme von Arzneimitteln wie Methotrexat oder eine Malresorption der

Nahrung können zu einem Defizit von Folsäure im Körper führen. Außerdem kann dieser auch bedingt sein durch körperliche Zustände in denen ein vermehrter Folsäureverbrauch vorliegt wie z. B. in der Schwangerschaft (3, 8, 12).

Diagnose

Im Labor findet man häufig neben zu groß geratenen Erythrozyten, auch zu große Thrombozyten und teilweise hypersegmentierte Granulozyten. Außerdem lässt sich eine Retikulozytopenie feststellen, die mit einer Thrombo - und Granulozytopenie kombiniert sein kann (9).

Äußern kann sich eine megaloblastäre Anämie, der ein Mangel an Vitamin B₁₂ zugrunde liegt, durch Symptome, die die Neurologie, den Gastrointestinaltrakt oder die Anämie selbst betreffen. Bei den anämischen Manifestationen präsentiert sich die Haut charakteristisch hellgelb wie „Cafe – au – lait“ bei deutlichem Mangel an Vitamin B₁₂ aufgrund von Ikterus und Blässe, weil die Erythrozyten im Knochenmark durch Hämolyse abgebaut werden. Außerdem kommt es zur typischen Symptomatik wie Blässe an Haut und Schleimhaut, Schwäche - und Müdigkeitsgefühl sowie einer Leistungsminderung (3).

Die gastrointestinale Symptomatik äußert sich in einer Hunter - Glossitis, die sich durch die typische rote Verfärbung der Zunge präsentiert und in einer autoimmunbedingten Entzündung der Magenschleimhaut. Außerdem kann sich eine durch Vitamin - B₁₂ - Mangel bedingte Anämie neurologisch durch eine funikuläre Spinalerkrankung präsentieren, sowie durch Schmerzen an den distalen Extremitäten (3).

Die Therapie besteht in einer Substitution von Vitamin B₁₂. Das Ansprechen der Therapie lässt sich mittels einer erhöhten Anzahl an Retikulozyten feststellen. Bei erfolgloser Therapie kann man auch Folsäure substituieren, wobei die Gefahr besteht, dass dadurch die neurologischen Auswirkungen eines Vitamin - B₁₂ - Mangels noch zusätzlich gesteigert werden können (9).

3.4.2 Methämoglobinämie

Unter einer Methämoglobinanämie versteht man definitionsgemäß eine Steigerung des Methämoglobinanteils von 0,8 % am gesamten Hämoglobin (9).

Sporadisch kommt eine primäre Methämoglobinämie vor (Hämoglobin – M - Anomalie, Methämoglobinreduktasemangel). Häufiger tritt sie durch den Kontakt mit Substanzen, die zu einer Oxidation führen können, auf, wie beispielsweise Nitrit oder Medikamente wie Sulfonamid etc. (9).

Säuglinge, die einen Muttermilchersatz bekommen, der mit Brunnenwasser angesetzt wird, haben ein hohes Risiko für eine Nitratvergiftung und folglich an einer Methämoglobinämie zu erkranken. Hingegen weisen Babys, die mit Muttermilch ernährt werden, ein sehr geringes Risiko für eine Nitratvergiftung auf, auch wenn ihre Mütter einen sehr hohen Konsum an Wasser mit hohem Gehalt an Natriumnitrit haben (9, 48).

Früher wurde der Konsum von Trinkwasser mit hohem Gehalt an Nitraten als primäre Ursache für die Entstehung einer Methämoglobinämie im Säuglings - bzw. Kleinkindalter gehalten und als „Blue Baby Syndrome“ bezeichnet. Nach neueren Forschungserkenntnissen ist die Ätiologie dieser Erkrankung ein viel komplexerer Prozess, indem eine gastrointestinale Infektion und Entzündung, welche Stickstoffmonoxid produziert, in einigen Fällen die alleinige Ursache sein kann (49).

Klinisch äußert sich eine Methämoglobinämie in Folge der Unfähigkeit von Fe^{3+} eine Bindung mit Sauerstoff einzugehen durch einen Sauerstoffmangel im Blut. Ein hohes Risiko besteht vor allem für Säuglinge (9).

Typisch ist außerdem das Vorkommen einer sogenannten „schmutziggrau - braunen Zyanose“ mit fehlenden Symptomen eines Sauerstoffmangels, die schon ab einem Methämoglobingehalt von über 5 % auftritt. Mit steigendem Methämoglobingehalt kommt es noch zusätzlich zu Tachykardie und Dyspnoe. Wenn der Gehalt von Methämoglobin zu normalem Hämoglobin die Hälfte ausmacht, kann es zu Bewusstlosigkeit kommen und bei einem Gehalt über 70 % führt dies meist zum Tod (9).

Diagnostisch ist wie auch bei der schon erwähnten Thalassämie die Hämoglobinelektrophorese zielführend, sowie der Ausschluss eines Methämoglobinreduktasemangels und die Bluttropfenkontrolle, die auf Filterpapier braun erscheint (9).

Therapeutisch sollte man bei Säuglingen Methylenblau verabreichen, das man auch repetitiv geben kann. In schwerwiegenden Fällen wird sich jedoch eine vollständige Austauschtransfusion nicht vermeiden lassen können (9).

3.4.3 Polyglobulie

Bei einer Polyglobulie handelt es sich definitionsgemäß um eine Steigerung von Hämoglobin, der Erythrozytenanzahl sowie dem Hämatokrit über die Altersnormwerte hinaus. Man spricht bei größeren Kindern von einer Polyglobulie bei einem Hämatokritanteil von über 55 % des Blutes (9).

Der Hämoglobin - und Hämatokritwert sind dynamische Parameter, die sich im Laufe des Alters entsprechend verändern. Aus diesem Grund ist es essentiell bei der Diagnosestellung einer Polyglobulie das Alters des / der Patienten/in zu berücksichtigen. Eine Polyglobulie ist ein sehr häufiges Zustandsbild der Neugeborenenperiode, während sie im Kindesalter nur sehr selten auftritt (50).

Es ist wichtig zwischen einer absoluten und einer relativen Form zu unterscheiden. Bei einer absoluten Polyglobulie handelt es sich um eine Erhöhung der Erythrozytenanzahl (Erythrozytose), während es sich hingegen bei der relativen Polyglobulie nur um eine Verringerung des Plasmavolumens handelt (9).

Der wichtigste Auslöser einer Polyglobulie ist ein Sauerstoffmangel im Blut (Hypoxämie), der meistens im Rahmen von zyanotischen Herzfehlern auftritt, aber auch bedingt sein kann durch Lungen - und Nierenerkrankungen (z. B. Nierenzysten), Stress, EPO - produzierende Tumoren, Methämoglobin - oder Sulfhämoglobinämie. Kommt es im Rahmen eines Herzvitiums zu einem Hämatokritanstieg von über 65 % ist eine Operation des Vitiums dringend durchzuführen, da das Thromboembolierisiko hoch ist (9).

Eine relative Polyglobulie kann auftreten im Rahmen von Verbrennungen oder akuten Dehydrierungszuständen (9).

Kennzeichen für eine Polyglobulie, die bedingt ist durch eine erhöhte Zähflüssigkeit des Blutes, können sein: Kopfschmerzen, Sehstörungen, Schwindel sowie eine rötlich - zyanotische Hautfarbe (9).

Therapeutisch sollte man zuerst versuchen die Auslöser der Hypoxämie zu beseitigen, da sich daraufhin die Polyglobulie automatisch verbessert (9).

4 Diskussion

Anämie: Gibt es Unterschiede im Kindes - oder Erwachsenenalter?

Eine Anämie stellt ein weltweites, öffentliches Gesundheitsproblem dar (51).

Die Unterschiede einer Anämie im Kindes - und Jugendalter zu einer, die erst im Erwachsenenalter auftritt, sind sehr vielfältig.

Der größte Unterschied ist, dass es im Kindesalter zu physiologischen, altersabhängigen Schwankungen von Erythrozytenanzahl, Hämoglobingehalt, MCV, MCH und Hämatokrit kommt. Deswegen sollte man diese Werte immer in Bezug zum Alter des Kindes beurteilen.

Wie zu Beginn dieser Arbeit bereits erwähnt, kommt es beispielsweise bei der „Trimenonreduktion“ im 3. - 6. Lebensmonat zu einem physiologischen Hämoglobinabfall.

Im Erwachsenenalter hingegen ist die Schwankungsbreite nicht mehr so groß, sodass man im Allgemeinen die Werte nur mehr geschlechtsspezifisch unterscheidet.

Gemeinsamkeiten sind, dass die meisten aller Anämieformen in jedem Lebensalter auftreten können, wie es beispielsweise bei der „klassischen“ Eisenmangelanämie der Fall ist.

Die häufigste Anämie des Kindesalters ist die Eisenmangelanämie. In Entwicklungsländern stellen Infektionen, Malaria, HIV sowie die Tuberkulose die üblichsten Ursachen dar. Die Sichelzellanämie ist vor allem in Zentralafrika heimisch, während die β - Thalassämie vor allem im Mittelmeerraum und im asiatischen Raum auftritt (52).

Im Säuglings - und Kleinkindesalter kann eine schwere chronische Form zu Entwicklungsverzögerungen und dadurch zu Langzeiteffekten führen. Vor allem bei der Thalassämia major kommt es zu Verzögerungen in der Größenentwicklung und dem Beginn der Pubertät (52).

Das durchschnittliche Alter für das Auftreten einer Anämie ist 77 Jahre. Bei älteren Menschen sind vor allem die chronische Niereninsuffizienz, neben dem Eisenmangel,

chronischen Erkrankungen und Tumoren, Spitzenreiter für die Ursachen einer Blutarmut (53).

Laut neueren Studienergebnissen erhöht eine Anämie das Risiko für chronische Erkrankungen und beschleunigt die Funktionsabnahme bei älteren Menschen (51).

Es gibt eine deutschsprachige Leitlinie für das Management einer Anämie bei Kindern und Jugendlichen, herausgegeben von der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sehr wohl eine Unterscheidung einer Anämie, die im Kindesalter auftritt, zu einer, die im Erwachsenenalter auftritt, gibt.

5 Literaturverzeichnis

1. Inoue S, Arceci RJ, Lee MT. Pediatric Acute Anemia; 2015. Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/954506-overview>.
2. Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. Am Fam Physician 2010; 81(12):1462–71.
3. Herold G, editor. Innere Medizin 2015: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2015.
4. Harnack G-Av, Koletzko B. Kinder- und Jugendmedizin: Mit ... 157 Tabellen ; [mit Fallquiz]. 14., vollst. aktualisierte Aufl. Berlin [u.a.]: Springer; 2013. (Springer-Lehrbuch).
5. Amling M. Innere Medizin: 395 Tabellen/Übersichten. 13., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
6. Irwin JJ, Kirchner JT. Anemia in children. Am Fam Physician 2001; 64(8):1379–86.
7. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie. 31., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; Springer e-books; 2011. (Medicine (German Language) (Springer-11773)).
8. Hoffmann GF, Lentze MJ, editors. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis : [plus Extras online]. 4., vollst. überarb. Aufl. Berlin: Springer; 2014. (vol 2).

9. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P, editors. Pädiatrie: 304 Tabellen ; [plus DVD mit Videofilmen]. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).
10. Kunz JB, Kulozik AE. Differenzialdiagnose der kindlichen Anämie. Monatsschr Kinderheilkd 2012; 160(4):395–406.
11. Cappellini MD, Comin-Colet J, Francisco A de, Dignass A, Doehner W, Lam CS et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol 2017; 92(10):1068–78.
12. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 4., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2013.
13. Alexander K. Thiemes Innere Medizin: TIM. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 1999.
14. Miller JL. Iron deficiency anemia: A common and curable disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3(7).
15. Séraphin MN, Xinguang C, Ayoya MA, Ngnie-Teta I, Boldon E, Mamadoultaibou A et al. Childhood anemia in Rural Haiti: The potential role of community health workers. Glob Health Res Policy 2017; 2:3.
16. Kuziga F, Adoke Y, Wanyenze RK. Prevalence and factors associated with anaemia among children aged 6 to 59 months in Namutumba district, Uganda: A cross- sectional study. BMC Pediatr 2017; 17(1):25.
17. Abu-Ouf NM, Jan MM. The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. Saudi Med J 2015; 36(2):146–9.
18. Behnisch W, Muckenthaler M, Kulozik A. Eisenmangelanämie: Leitlinie: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2016. Available from: URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0211_S1Eisenmangelanaemie_2016-01.pdf.
19. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. Indian J Pediatr 2015; 82(6):558–64.

20. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010; 126(5):1040–50.
21. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassemia. *Lancet* 2012; 379(9813):373–83.
22. Aldudak B, Karabay Bayazit A, Noyan A, Ozel A, Anarat A, Sasmaz I et al. Renal function in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Nephrol* 2000; 15(1-2):109–12.
23. Arastéh K. *Innere Medizin. 3., überarb. Aufl.* Stuttgart: Thieme; 2013. (Duale Reihe).
24. Muncie HL, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician* 2009; 80(4):339–44.
25. Mabiala Babela JR, Ollandzobo LC, Nika ER, Moyon G. Anémies hémolytiques post-palustres: 11 cas. *Med Mal Infect* 2014; 44(9):441–3.
26. Toom S, Xu Y. Hemolytic anemia due to native valve subacute endocarditis with *Actinomyces israelii* infection. *Clin Case Rep* 2018; 6(2):376–9.
27. Das A, Bansal D, Das R, Trehan A, Marwaha RK. Hereditary spherocytosis in children: Profile and post-splenectomy outcome. *Indian Pediatr* 2014; 51(2):139–41.
28. Barcellini W, Bianchi P, Fermo E, Imperiali FG, Marcello AP, Vercellati C et al. Hereditary red cell membrane defects: Diagnostic and clinical aspects. *Blood Transfus* 2011; 9(3):274–7.
29. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Lancet* 2008; 371(9606):64–74.
30. Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ, Morton DH, Eber S, Yaish H et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. *Am J Hematol* 2015; 90(9):825–30.
31. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet* 2010; 376(9757):2018–31.
32. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. Sickle cell anemia. *Radiographics* 2001; 21(4):971–94.
33. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Autoimmune hemolytic anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24(4):309–15.

34. Becheur M, Bouslama B, Slama H, Toumi NEH. Anémie hémolytique auto-immune de l'enfant. *Transfus Clin Biol* 2015; 22(5-6):291–8.
35. van den Akker M, Dror Y, Odame I. Transient erythroblastopenia of childhood is an underdiagnosed and self-limiting disease. *Acta Paediatr* 2014; 103(7):e288-94.
36. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 2011; 589(Pt 6):1251–8.
37. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev* 2010; 24(6):221–5.
38. Gelbart D. Diamond-Blackfan anemia and nutritional deficiency-induced anemia in children. *JAAPA* 2014; 27(4):36–44.
39. Clinton C, Gazda HT. Diamond-Blackfan Anemia: University of Washington, Seattle; 2016.
40. Iolascon A. Natural history of congenital dyserythropoietic anemia type II. *Blood* 2001; 98(4):1258–60.
41. Bain BJ. Diagnosis from the Blood Smear. *N Engl J Med* 2005; 353(5):498–507.
42. Young NS. Acquired Aplastic Anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136(7):534.
43. Führer M, Rampf U, Baumann I, Faldum A, Niemeyer C, Janka-Schaub G et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: A more severe disease predicts better survival. *Blood* 2005; 106(6):2102–4.
44. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 147(1):43–70.
45. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis. *Clinical Medicine & Research* 2006; 4(3):236–41.
46. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol* 2006; 134(2):125–36.
47. Stredny CM, Frosch O, Singhi S, Furutani E, Durbin AD, Grace RF et al. Vitamin B12 Deficiency Presenting with Neurological Dysfunction in an Adolescent. *Pediatr Neurol* 2016; 62:66–70.

48. Greer FR, Shannon M. Infant Methemoglobinemia: The Role of Dietary Nitrate in Food and Water. *Pediatrics* 2005; 116(3):784–6. Available from: URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/116/3/784.full.pdf>.
49. Avery AA. Infantile methemoglobinemia: reexamining the role of drinking water nitrates. *Environ Health Perspect* 1999; 107(7):583–6.
50. Kontras SB. Polycythemia and Hyperviscosity Syndromes in Infants and Children. *Pediatric Clinics of North America* 1972; 19(4):919–33.
51. Jackson RT, Hamad NAL, Al-Somaie M, Guoad NAL, Prakash P. Gender and age differences in anemia prevalence during the lifecycle in Kuwait. *Ecology of Food and Nutrition* 2004; 43(1-2):61–75.
52. Soliman AT, Sanctis V de, Kalra S. Anemia and growth. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18(Suppl 1):S1-5.
53. Merlo CM, Willemin WA. Prävalenz und Ursachen von Anämien in einer städtischen Hausarztpraxis: Verlag Hans Huber; 2012 [cited 2018 Feb 24]. Available from: URL: <https://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/1661-8157.97.13.713>.