

Anämien

Autoren: H. Diem, H. Heimpel (korr), J.Thomalla

Expertengruppe: H. Cario, H. Diem, L. Hastka, H. Heimpel , H. Thomalla, E..Wollmer

1. Definition und Basisinformation

1.1 Pathophysiologie und allgemeine Diagnostik

Als Anämie wird eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration oder des Hämatokrits unter den Bereich einer vergleichbaren Referenzpopulation („Normalbereich“) definiert. Anämien sind Sekundärfolge vieler chronischer entzündlicher und neoplastischer Erkrankungen und Teilbefund der meisten Blutkrankheiten.

Eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration und/oder der Erythrozytenzahl kann Folge einer verminderten Erythrozytenbildung bei Hypo-/Aplasie der Erythropoese (z.B. aplastische Anämie) oder ineffektiver Erythropoese (z.B. megaloblastäre Anämie), einer verminderten Hämoglobinbildung (z.B. Eisenmangel), einer Verteilungsstörung (z.B. physiologische Schwangerschaftsanämie, Hypersplenismus) oder einer Verkürzung der Erythrozytenüberlebenszeit (Hämolyse, Blutung) sein. Mischformen sind vor allem bei sekundären Anämien häufig.

Eine Anämie im Sinne der genannten Definition ist Ausdruck einer Verminderung der Gesamtmasse der Erythrozyten im Gefäßsystem, die mit in der klinischen Diagnostik nicht mehr verwendeten Isotopenverdünnungsmethoden gemessen werden kann. Ausnahmen sind:

- 1 Die physiologische Schwangerschaftsanämie durch erhöhtes Plasmavolumen bei normaler oder leicht erhöhter Erythrozytenmasse
- 2 Die Anämie als Teilbefund bei Hypersplenismus durch reversible Sequestration der Erythrozyten in den Milzgefäßen („pooling“) bei normaler oder leicht erhöhter Erythrozytenmasse
- 3 Eine fehlende oder nur geringe Anämie in der Frühphase eines akuten potentiell lebensbedrohlichen Blutverlustes durch noch fehlenden Rückstrom extravasaler Flüssigkeit bei verminderter Erythrozytenmasse

Jede Anämie ist ein Signal zur Abklärung einer zugrundeliegenden Erkrankung oder eines zugrundeliegenden Mangelzustands. Die Behandlung mit Eisen, Vitamin B₁₂, Folsäure oder anderen Vitaminen ohne Beweis oder begründeten Verdacht auf einen spezifischen Mangelzustand ist medizinisch und wirtschaftlich nicht vertretbar und wegen der Gefahr einer Diagnoseverzögerung potentiell gefährlich! Dasselbe gilt für die Gabe von rhu-Erythropoetin (EPO) zur Stimulation der Erythropoese, da bei fast allen Anämien mit Ausnahme der renalen Anämie die endogene EPO-Bildung und die EPO-Konzentration im Plasma normal oder erhöht ist.

Eine Verminderung der Erythrozytenzahl bei (noch) im Referenzbereich liegenden Hb- und Hkt-Werten ist Ausdruck einer Makrozytose, am häufigsten bei chronischem

Alkoholkonsum. Falls dieser nicht eindeutig nachgewiesen wird, Differentialdiagnose wie bei makrozytärer Anämie

1.2 Referenzwerte und Bewertung von Laboratoriumsbefunden

14- 70 Jahre Männer: Hb 13 – 17 g/dl; Hkt 42 – 50 %; Erythrozyten 4,3 – 5,6 T/l

14- 70 Jahre Frauen: Hb 12 – 16 g/dl; Hkt 38 – 44 %; Erythrozyten 4,0 – 5,4 T/l

Definition einer Anämie nach WHO: Männer Hb < 13 g/dl. Frauen Hb < 12g/dl

Bei Kindern sind die altersentsprechenden Referenzbereiche zu beachten (L1).

Alte Menschen: Längsschnittuntersuchungen zeigen ein leichtes Absinken der Hämoglobinkonzentration mit steigendem Lebensalter bei „Gesunden“ jenseits des 65. Lebensjahres, vor allem bei Männern. In der Mehrzahl wird dabei ein Schwellenwert von 12 g/dl nicht unterschritten (14). Bei über 65-jährigen mit Hämoglobinkonzentrationen unterhalb dieses Grenzwerts, bei über 80-jährigen unterhalb von 11g/dl findet man bei ausreichend intensiver Diagnostik oder mittelfristiger Verlaufsbeobachtung in über 90% eine zugrundeliegende Organerkrankung oder Fehlernährung (1). Es erscheint also vernünftig, die genannten Werte als Indikation zur Abklärung einer wahrscheinlich zugrundeliegenden, potentiell therapiebedürftigen und möglicherweise therapierbaren Grunderkrankung zu betrachten.

Schwangerschaft: Zwischen mens 1 - 3 Abfall von Hb und Hkt bis auf etwa 11g/dl bzw. 38%, zwischen mens 3 und 9 auf 10g/dl bzw. 35 %.

Werte im unteren Normalbereich: Hb- Werte im unteren Grenzbereich von 12 - 14 g/dl können eine Indikation zur Abklärung einer potentiell therapiebedürftigen Grunderkrankung darstellen, wenn ein vorher gemessener Hämoglobinwert ohne erkennbare Ursache über 1 g/dl innerhalb von Wochen oder Monaten abfällt, das mittlere Zellvolumen (MCV) und /oder der mittlere Hämoglobingehalt der Zelle (MCH) aus dem (altersundabhängigen) Referenzbereich auswandern, nichtnormale Leukozyten- oder Thrombozytenwerte auffallen oder zusätzliche Symptome oder Befunde eine organische Erkrankung nahe legen.

Retikulozyten: Werden heute mit hoher Präzision durchflusszytometrisch nach Oxazenfärbung aus derselben Probe wie die anderen Blutbildwerte gemessen. Angabe in %, Referenzbereich 0,5 – 2,5 %. Allerdings Unterschiede verschiedener Zählgeräte! *Achtung:* Werte oft noch in ‰ angegeben.

Relativer Wert umgekehrt (aber nicht linear) proportional der Verweildauer der Erythrozyten im Blut, deswegen erhöht bei Hämolyse oder Blutung oder in der Regenerationsphase nach Aplasie oder bei Epoebildung.

Absoluter Wert Angabe in $G/l = 10^9/l = 10^3/\mu l$, Referenzbereich 25 – 100. Wert proportional der Bildungsrate der Erythrozyten. Bei einigen Blutbildautomaten höhere Referenzwerte von 50 – 100 (11)

Der **Retikulozytenproduktionsindex: RPI:** ($= \text{Retikulozyten\%} / \text{geschätzte Retikulozytenverweildauer} \times \text{Hkt}/45$) berücksichtigt die zu erwartende Epo-gesteuerte Mehrproduktion von Erythrozyten bei Anämie und die dabei geschätzte Verlängerung der Retikulozytenreifungszeit im Blut. Ein Wert von > 3 ist ein Hinweis auf eine

ausreichende regulative Mehrproduktion von Erythrozyten bei Anämien, ein Wert von < 1 auf eine relative erythropoietische Insuffizienz.

Reifungsklassen (**High, Medium, Low**) werden von vielen Automaten angegeben, teilweise auch als Reifungsindex (H + M / L). Angabe in % aller Retikulozyten, Referenzwerte geräteabhängig. Hoher Anteil an H und M –Retikulozyten bei erhöhten EPO-Werten, bei Beginn der Regeneration z.B. nach Blutung, Regenerationsphase nach Zytostatikatherapie.

Der **mittlere Hämoglobingehalt des Retikulozyten CHr**, Referenzbereich 28 – 35 pg. Seine Verminderung ist ein Frühindikator für einen funktionellen Eisenmangel nach Epo- Gabe bei renaler Anämie oder bei anderen Zuständen rascher Regeneration einer supprimierten Erythrozytenbildung.

1.3 Klassifikation

Die beste Übersicht ergibt sich aus der Gliederung nach der Ätiologie und dem im Vordergrund stehenden Mechanismus der Anämieentstehung (Tab. 1). Damit überschneidet sich die Gruppierung nach Grösse und Hämoglobingehalt der Erythrozyten (Tab. 2) und der Retikulozytenzahl, die neben der Beteiligung anderer Blutzellen den Ausgangspunkt für die ersten Stufen der Differentialdiagnose darstellt.

1.4 Leitsymptome und -befunde

Leistungsabfall, Belastungsdyspnoe, Schwindel, Ohrensausen, Schlaflosigkeit, Blässe, Tachykardie, funktionelle Herzgeräusche, „zufällig“ festgestellte Verminderung der Hämoglobinkonzentration oder des Hämatokrits.

1.5 Differentialdiagnostisches Vorgehen

- 1 Stufendiagnostik, um inadäquaten Laboraufwand zu vermeiden.
- 2 bei Hämoglobin im unteren Grenzbereich: Blutbildkontrolle.
- 3 Beteiligung anderer Zellreihen: Sind Leukozyten- und Thrombozytenzahlen normal?
- 4 Anamnese: Blutungen beobachtet? Stuhlfarbe? Eventuell früher gemessene Blutbildwerte ermitteln: Kongenitale/hereditäre Anämien werden gelegentlich erst bei jungen Erwachsenen entdeckt.
- 5 körperliche Untersuchung: Milz-, Leber-, Lymphknotenvergrößerung? Blutungszeichen? (Skleren-) Ikterus?
- 6 Geeignete Anschlußuntersuchungen, falls Verdacht auf eine Grunderkrankung vorliegt, die die Anämie erklärt: Sekundäre Anämien durch Erkrankungen anderer Körpersysteme sind häufiger als Anämien durch primäre Veränderungen im hämopoetischen System. Wegweisend sind neben Anamnese und körperlichem Befund Körpertemperatur, CRP, Kreatinin, Leberenzyme/Parameter der Leberfunktion, Oberbauchsonographie.

Erythrozytometrie

Mittleres Volumen (MCV) und Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten (MCH) sind als Ausgangsparameter für die Differentialdiagnose geeignet (Tab. 2). Dagegen erwecken MCHC-Werte außerhalb des Referenzbereichs den Verdacht auf

Bestimmungsfehler. Ausnahmen sind der schwere Eisenmangel (MCHC niedrig) und die hereditäre Sphärozytose (MCHC hoch). Neue Parameter wie Verteilungsbreite = Mass für Anisozytose (RDW) oder der graphische Ausdruck der Grössenverteilung können die Analyse von Veränderungen im Labor unterstützen.

Mechanismus der Anämieentstehung

Wichtigster Parameter der Erythrozytenbildung ist die absolute Retikulozytenzahl.

- Produktionsstörung: Retikulozyten < 25 G/l, RPI < 1
- Mischformen: Retikulozyten normal oder inadäquat erhöht, RPI 1 - 3
- beschleunigter/gesteigerter Umsatz: Retikulozyten adäquat erhöht (RPI > 3, Hb-Umsatzparameter erhöht (indirektes Bilirubin, LDH erhöht, Haptoglobin vermindert)
- Regenerationsphase nach Hypoplasie: Retikulozyten relativ erhöht, Hb-Umsatzparameter nicht erhöht
- ineffektive Erythropoese: Retikulozyten nicht oder inadäquat erhöht, Hb-Umsatzparameter erhöht

Bei allen unklaren Anämien Durchsicht des peripheren Blutausstrichs!

Knochenmarkdiagnostik

Erst nach Ausschluß einer anderweitig einfacher zu ermittelnden Anämieursache indiziert. Bei der Mehrzahl der mikrozytären Anämien (Ausnahme: Beweis einer sideroblastischen Anämie), renaler Anämie, fast allen sekundären Anämien (Ausnahme Leukämien und Lymphome etc.) entbehrlich. Für Anämiediagnostik immer Aspirationszytologie mit Eisenfärbung. Zusätzlich Histobiopsie bei Panzytopenien, bei Verdacht auf nicht-diffuse infiltrative/neoplastische Knochenmarkveränderung, Markfibrose, Punctio sicca.

2 Megaloblastäre Anämien

2.1 Definition und Basisinformation

Megaloblastäre Anämien sind Folge einer Thymidilatsynthesestörung, die vielfältige Ursachen haben kann und zu einer ineffektiven Hämopoese mit charakteristischen morphologischen Veränderungen der hämopoetischen Zellen, insbesondere der Erythroblasten, führt. Megaloblastäre Anämie ist eine Knochenmarkdiagnose, die nach anderen Parametern nur vermutet werden kann. Bei schweren Mangelzuständen besteht eine Panzytopenie .

Die Mehrzahl der megaloblastären Anämien ist Folge eines Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangels. B₁₂-Mangel ist fast nie, Folsäuremangel häufig alimentär bedingt. Die Kombination mit Eisenmangel kommt bei beiden Formen vor. Neurologische Störungen und Schleimhautveränderungen sind nicht Folge der megaloblastären Anämie, sondern direkte Folgen des Vitamin-B₁₂-Mangels.

Ursachen sind:

- für Vitamin-B₁₂-Mangel: Fehlen des Intrinsic-Faktors bei Perniziosa, nach Gastrektomie; Resorptionsstörung autosomal rezessiv als Imerslund-Gräsbeck-Syndrom; Erkrankungen des terminalen Ileums; Verbrauch im oberen Dünndarm bei Blind-loop-Syndrom
- für Folsäuremangel: alimentär, Alkoholismus, parenterale Ernährung und/oder Darmdekontamination, Dünndarmerkrankung, Medikamente; erhöhter Bedarf bei Schwangerschaft, chronischer Hämolyse (10)
- megaloblastäre Anämien ohne Vitaminmangel: Seltene Vitamin-B₁₂- und Folsäure-Stoffwechseldefekte; MDS; Behandlung mit Folsäureantagonisten, Purinanaloga, anderen Zytostatika, Azidothymidin, anderen Nukleosidanaloga, Pyrimethamin-Trimethoprim

2.2 Differentialdiagnose

Andere makrozytäre Anämien (s. Tab. 2) z.B. Lebererkrankungen, Plasmozytom, chronischer Alkoholkonsum, andere Panzytopenien.

2.3 Erstdiagnostik bei Verdacht auf megaloblastäre Anämie

- 1 Ernährungs- und Medikamentenanamnese
- 2 Zellzählung, Differentialblutbild mit Beurteilung der Erythrozytenmorphologie, Retikulozyten
- 3 BSG, LDH, Bilirubin, GOT, GPT, AP, γ -GT, Elektrolyte
- 4 –Vitamin-B₁₂-, Folsäure-, Ferritinkonzentration im Serum
- 5 **nur** bei eindeutig verminderter Vitamin-B₁₂-Konzentration unklarer Pathogenese oder nach Anbehandlung mit Vitamin B₁₂: Vitamin-B₁₂ Resorptionsprüfung durch **Schilling-Test** (Nuklearmedizin)
- 6 Knochenmarkaspiration, zusätzliche KM-Histologie **nur** bei fehlendem Hinweis auf B₁₂- oder Folsäuremangel und Panzytopenie ggf. weiterführende Diagnostik z.A. eines Vitamin-B₁₂- oder Folsäure-Stoffwechseldefektes
- 7 neurologische Diagnostik

2.4 Referenzwerte und Bewertung der Vitaminbestimmung.

Vitamin-B₁₂ =Cobalamin: Nicht alters- und geschlechtsabhängig 150 – 800 pmol/l. Bei megaloblastärer Anämie durch Vitamin B₁₂ –Mangel unter 100, meist unter 50 pmol/l. Werte von 100 – 200 pmol/l sind nicht beweisend. Sie kommen bei Transkobalaminmangel und können bei neuropsychiatrischen Störungen ohne Anämie bei alten Menschen Ausdruck eines behandlungsbedürftigen Mangels sein. Folsäure (im Serum als Methyl-THF vorliegend) 7 –36 nmol/l (Vorsicht methodenabhängig, evtl. niedrigerer Referenzbereich). Verminderung u.U. auch bei schwerem Vit. B₁₂ Mangel ohne Folsäuremangel, deswegen immer Bestimmung beider Parameter. Nach einer folsäurereichen Mahlzeit rasch ansteigend bei weiterbestehender makrozytärer Anämie, deswegen bei Verdacht sofortige Blutabnahme (Gilt nicht für Vitamin B₁₂-Konzentration) (16;19).

Erhöhte Serumwerte von Methylmalonat und Homocystein sind empfindliche Parameter von Störungen des Folatstoffwechsels, aber nur in Zweifelsfällen indiziert, vor allem bei älteren Patienten mit durch B12-Mangel bedingten neurologischen Veränderungen, bei denen Blutbildveränderungen und Vitaminkonzentrationen im Grenzbereich liegen. Normalwerte bei vermindertem Serumkobalamin sind ein Hinweis auf Transkobalamin-II-Mangel.

2.5 Anschlussuntersuchungen und Verlaufskontrollen

Nach Diagnose eines **Vitamin-B12-Mangels** (oder bei pathologischem Schillingtest nach Anbehandlung) : Gastroskopie.

Unter Therapie: Serumkalium 2-tägig in der ersten Woche. Dann: wöchentlich, LDH, Zellzählung bis zur Normalisierung des Blutbildes, 5 Tage nach Substitutionsbeginn Retikulozytenkontrolle. Einmalige Kontrolle der Vitaminkonzentration im Serum nach 3 Monaten.

Langfristig: bei Perniziosa jährlich Blutbild und klinische Untersuchung. Nach Feststellung präcanzeröser Veränderungen regelmässig Gastroskopiekontrolle, sonst nur bei entsprechenden Symptomen (Magenkarzinom relatives Risiko etwa 3, auch Carcinoid des Magens sowie Oesophagus- und Pankreaskarzinom überdurchschnittlich häufig (7;9)).

Nach Diagnose eines **Folsäuremangels**: Gastroenterologische Untersuchung falls keine eindeutige Mangelernährung. Unter Therapie wie bei Vitamin-B12-Mangel. Weiter allein Kontrolle der Zellzählung bis zur Normalisierung des Blutbildes.

2.6 Therapie

Therapieindikation: bei jedem nachgewiesenen Mangel. Soweit möglich, Beseitigung der zugrundeliegenden Ursache und/oder Substitution.

Vitamin-B12-Mangel: Hydroxocobalamin 1000 µg/Tag i.m. über fünf Tage, dann bis zur Normalisierung des Blutbildes 500 µg wöchentlich, danach lebenslange Erhaltungstherapie mit 500 µg alle sechs Monate (Überschussbehandlung, Erhaltungsbedarf 1 – 2 µg/Tag) falls zugrundeliegender Defekt nicht korrigierbar. Immer vollständige nachhaltige Normalisierung des Blutbildes. Normalisierung der neurologischen Funktionen, ausser in spätagnostizierten Fällen.

Hohe Dosen Folsäure können die Anämie bei Perniziosa bessern, nicht aber die neurologischen Funktionsausfälle; Folsäure ist deswegen nicht indiziert!

Folsäuremangel: Folsäure 5 mg/Tag oral bis zur Blutbildnormalisierung. Beseitigung der zugrundeliegenden Ernährungs- oder Assimilationsstörung.

Eisensubstitution nur bei zusätzlichem Eisenmangel.

Prophylaxe in der Schwangerschaft Bei normaler Ernährung nicht notwendig. Die perikonzeptionelle orale Folsäuresupplementation mit 0,4 mg – 1mg /Tag dient der Verminderung von Neuralrohrdefekten des Kindes (17)

3 Hämolytische Anämien

3.1. Definition und Basisinformation

Anämien, bei denen ein beschleunigter und gesteigerter Abbau der Erythrozyten entscheidender Mechanismus der Anämiegenese ist. Eine pathogenetisch weniger relevante „hämolytische Komponente“ findet sich bei vielen anderen Anämieformen.

Die als „Hämolysezeichen“ bekannten Parameter (Retikulozytose, Erhöhung des indirekt reagierenden Bilirubins mit oder ohne Ikterus, Dunkelfärbung von Stuhl und Urin, Verminderung des Serumhaptoglobins) bei chronischen Hämolysen sind Folge des kompensatorisch gesteigerten Erythrozytenumsatzes.

Potentielle Notfallsituationen, die sofortiges Handeln erfordern:

- 1 Hämoglobinurie als Zeichen einer akuten oder schubweise verlaufenden Hämolyse mit Erschöpfung der Hämoglobinbindungsproteine
- 2 Gleichzeitige Thrombozytopenie (DD TTP, HUS s. B3)
- 3 Rascher Hb-Abfall auf < 7 g/dl bei Ikterus, evtl noch nicht eingetretener Retikulozytose

3.2 Einteilung

Nach Ätiologie und Pathogenese: (s. Tab. 1)

Nach Kinetik: akut – chronisch.

Nach Entstehung: kongenital/hereditär – erworben.

Nach Hämolysemechanismus: korpuskulär – extrakorpuskulär.

3.4 Differentialdiagnose

- Regeneration der Erythropoese mit Retikulozytose nach Blutung, transienter Aplasie der Erythropoese oder Erstsitution mit Vitamin B₁₂/Folsäure
- alle anderen normo- und makrozytären Anämien
- Hyperbilirubinämie durch Regulations-/Glukuronierungsstörung, z.B. Ikterus juvenilis intermittens, M. Gilbert (autosomal-rezessiv)
- ineffektive Erythropoese, z.B. bei megaloblastärer Anämie (s. dort)

3.5 Erstdiagnostik bei Verdacht auf hämolytische Anämie

- 1 Kindheits- und Familienanamnese. Leichte und mittelschwere hereditäre Formen werden gelegentlich erst bei jungen Erwachsenen erkannt, vor allem bei schubweisem Verlauf bei G6-PDH – Varianten oder bei Erstdiagnostik in aplastischer Krise. Information über ethnische Herkunft
- 2 Medikamentenanamnese
- 3 Milzgröße, Lymphknotenstatus, Ausschluss/Beweis Gallensteine

- 4 Zellzählung, Differentialblutbild manuell zur Beurteilung der Erythrozytenmorphologie, Retikulozyten
- 5 Bilirubin total und direkt, Haptoglobin;
- 6 Immer direkter Coombstest (außer bei eindeutiger Diagnose einer hereditären hämolytischen A. in der Familie)
- 7 nur begründet in Zweifelsfällen: Ferritin, Vitamin B₁₂/ Folsäure im Serum;
- 8 Urinbefund (Multistix, da damit auch freies Hämoglobin erfaßt wird)
- 9 BSG oder CRP, Gesamteiweiß, Elektrophorese, GOT/GPT, AP, LDH, Kreatinin, Harnsäure

Weitere Diagnostik bei Verdacht auf erworbene hämolytische Erkrankung:

– direkter/indirekter Coombstest; Kälteagglutintiter. Bewertung KA-Titer: Wiederholung mit warm abgetrenntem Serum. Akute Kältehämolysen und chron. Kälteagglutininkrankheit darf nur bei eindeutig erhöhtem Titer, fast immer > 1: 500 angenommen werden! (4)

falls AIHA bewiesen: evtl. Typisierung des Antikörpers (± Medikament). SLE – Diagnostik, Immundefizienz, Immunglobulinbestimmung, Antikardiolipinantikörper, Ausschluss Lymphom

falls AIHA nicht bewiesen

bei Verdacht auf paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH): FACS-Analyse (GPI-verankerte Markerproteine) s. Leitlinie Aplastische Anämie und PNH

Weitere Diagnostik bei Verdacht auf hereditäre hämolytische Erkrankung

bei Verdacht auf hereditäre Sphärozytose oder ähnlichen Membrandefekt: Erneute Durchsicht des Butausstrichs, osmotische Resistenz oder EMA-test (Durchflusssytometrie nach Anfärbung mit Eosin-5-maleimide)

Falls hereditäre Sphärozytose oder ähnlichen Membrandefekte ausgeschlossen oder unwahrscheinlich: Erythrozytenenzyme und / oder Hämoglobinanalyse

bei unklaren Fällen Knochenmarkzytologie mit Eisenfärbung; bei autoimmun-hämolytischer Anämie immer mit Knochenmarkhistologie zum Lymphomausschluss

bei weiter unklarer Diagnose: Revision Erstdiagnostik, Analyse der Erythrozytenmembranproteine durch SDS-PAGE (Polyacrylamidelektrophorese), Molekulargenetik (5)

Parvovirusserologie: Allgemeine Konversionsrate etwa 80% bei 15-jährigen (13). Bei negativem Parvovirus-Ig-G Gefahr einer aplastischen Krise bei Erstinfektion

3.6 Verlaufskontrollen

Kompensierte hereditäre hämolytische Anämie, keine Behandlung: jährlich Blutbild, Retikulozyten, Bilirubin, LDH, GPT, AP, Kreatinin, Harnsäure, Ferritin, Sonographie z.A. Cholezystolithiasis

Transfusionsbedürftige hereditäre Formen: wie oben, zusätzlich Hepatitis- und HIV-Serologie.

Chronische oder schubweise verlaufende autoimmunhämolytische Anämie: dreimonatlich Basisdiagnostik wie oben; jährlich Coombs-Test oder Kälteagglutinititer, bei klinischem Verdacht erneute NHL- und SLE-Diagnostik.

3.7 Therapie

Hereditäre hämolytische Anämien

Eine Therapie sollte erfolgen bei

- Hyperbilirubinämie > 40 mmol/l oder Retikulozyten > 10% (wegen Entwicklung von Gallensteinen)
- Anämiesymptomen
- wiederholten hämolytischen oder aplastischen Krisen

Sphärozytose/Elliptozytose: Splenektomie oder subtotale Splenektomie (vorher Impfung mit polyvalenter Pneumokokken-Vakzine). Normalisierung des Erythrozytenumsatzes in > 90%. Revakzination einmal nach 5 Jahren

Andere angeborene Formen:

- schwerer Pyruvatkinasemangel: Splenektomie: meist Hämoglobinanstieg um 1 - 3 g/dl)
- falls Splenektomie nicht aussichtsreich oder nicht möglich:
- bei jungen Patienten Indikation zur allogenen Knochenmarktransplantation überprüfen
 - bei Dauersubstitution mit Erythrozyten oder Ferritinwerten über 1000 µg/L evtl. medikamentöse Eisendepletion .

Autoimmunhämolytische Anämie durch Wärmeautoantikörper (6)

Behandlung einer eventuellen Grundkrankheit wie NHL, SLE. Symptomatische autoimmunhämolytische Anämien bei Lymphomen werden durch zytoreduktive Behandlung allein meist nicht behoben. Bei Verdacht auf medikamentöse Ursache Absetzen des Medikaments.

Immunsuppressive Therapie

- 1 Prednison 2 mg/kg KG/Tag bis zum Ansprechen, mindestens drei Wochen; bei Erfolg langsame Dosisreduktion. (bei chronischer Kälteagglutininkrankheit wirkungslos)
- 2 Bei ungenügendem Ansprechen oder Rezidiv bei Absenken der Dosis auf langzeitverträgliche Werte: Wiederholung.

- 3 Azathioprin 2–3 mg/kg KG/Tag bis zum Ansprechen, bei Versagen nach drei Wochen Erhöhung der Dosis bis zur beginnenden Myelosuppression. Cave: gleichzeitige Allopurinolgabe!
- 4 alternativ Cyclophosphamid 2–3 mg/kg KG/Tag bis zum Ansprechen, Erhaltungsdosis 1–2 mg/kg KG/Tag (Primärtherapie bei chronischer Kälteagglutininkrankheit)
- 5 bei Therapieresistenz oder Mehrfachrezidiv oder Notwendigkeit prolongierter Immunsuppression bei jüngeren Menschen mit vergrößerter Milz: Splenektomie. Remissionsrate > 70% bei idiopathischer, geringer bei sekundären Formen (nicht bei Kälteagglutininkrankheit)
- 6 bei ausgeprägter akuter Hämolyse: Thromboembolieprophylaxe mit Heparin

in lebensbedrohlichen Situationen: Plasmapherese oder Austauschtransfusion
in Sonderfällen weitere Therapiemöglichkeiten, deren Nutzen noch nicht endgültig gesichert ist: Rituximab, Ciclosporin, Mycophenolatmofetil, zytostatische Kombinationstherapie

Supportive Therapie:

- Transfusionen: nur bei ausgeprägter, symptomatischer Anämie; cave: falsche Blutgruppenbestimmung!
- Kontrolle des erhöhten Zellumsatzes: Allopurinol bei Hyperurikämie (Ausser bei Azathioprinbehandlung)
- Prednisonlangzeittherapie: Komplikationen wie Tbc-Reaktivierung (ggf. Prophylaxe), Osteoporose, Hüftkopfnekrose frühzeitig erkennen

Chronische Kälteagglutininkrankheit

Lymphomausschluss regelmässig im Verlauf. Kälteschutz der Akren, bei Wind auch bei Aussentemperaturen unter 20°. Einzelerfolge durch Interferon- α , Danazol, Rituximab berichtet. Cyclophosphamid führt oft zu Absenkung des Kälteagglutinintiters, ist aber problematisch wegen Notwendigkeit der Langzeitbehandlung mit erhöhtem Malignomrisiko.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

(s. Leitlinie Aplastische Anämie und verwandte Zytopenien L2).

Hämolytisch-urämisches Syndrom

Mikroangiopathie mit Hämolyse und akutem Nierenversagen. Häufiger bei Kindern. Bei Erwachsenen selten postinfektiös, besonders nach Shigellen oder verotoxinbildenden Coli: Erhöhte Inzidenz bei Transplantatempfängern, nach Cyclosporin, anderen immunmodulierenden Substanzen, einigen Zytostatika.

Oft dramatischer Beginn, Hämoglobinämie-urie, neutrophile Leukozytose, nur teilweise Thrombozytopenie.

Diagnosebeweis: Schistozysten und evtl. rote Vorstufen im Ausstrich!!

Differentialdiagnose: Anderer mikroangiopathische hämolytische Anämien, TTP.

Therapie: Notfall! Behandlung durch Spezialisten! Frühzeitige Dialyse. Weitere Massnahmen wie bei TTP s. Leitlinie Thrombozytopenien.

4 Eisenmangelanämie

siehe Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie

5 Thalassämien und Hämoglobinanomalien

Noch vor 30 Jahren waren diese Anämieformen in Deutschland außerordentlich selten. Angesichts der wachsenden Zahl hier lebender Menschen aus den Mittelmeerländern, Südostasien und Afrika hat sich die Situation grundlegend gewandelt. Die schweren Formen werden bei in Europa aufgewachsenen Patienten vorwiegend von Pädiatern diagnostiziert. Bei Neuzuwanderern wird ebenso wie bei den leichten Thalassämieformen die Diagnose dagegen oft vom Internisten gestellt. Von Bedeutung sind wegen ihrer Häufigkeit vor allem die heterozygote β -Thalassämie und wegen ihrer lebensbedrohlichen Krisen die Sichelzellerkrankung.

5.1 Thalassämien

Definition und Basisinformation

Genetisch bedingte Störungen der Hämoglobinkettensynthese. Heterozygotie manifestiert sich als Thalassaemia minor mit mikrozytärer hypochromer Anämie oder als Hypochromie ohne Anämie, Homozygotie als Thalassaemia major mit transfusionsbedürftiger Anämie und sekundärer Hämochromatose. Zwischenformen (T. intermedia) sind genetisch inhomogen.

Die unzureichende Hämoglobinsynthese erklärt die Mikrozytose und Hypochromie der leichten Thalassämieformen. Bei der β -Thalassaemia major wird die Anämie durch ineffektive Erythropoese und gesteigerte Hämolyse verursacht.

Symptome und Leitbefunde bei heterozygoter β -Thalassämie (Thalassaemia minor)

- 1 meist keine Anämiesymptome
- 2 meist mäßige Splenomegalie
- 3 Erythrozytenzahl (hoch)normal, aber Hämoglobin meist im unteren Normbereich, Hypochromie und Mikrozytose
- 4 , charakteristische Formveränderung der Erythrozyten im Blutaussstrich
- 5 normales oder erhöhtes Serumferritin (nicht bei zusätzlichem Eisenmangel)
- 6 HbA₂-Anteil erhöht

Differentialdiagnose

Alle mikrozytären Anämien, insbesondere Eisenmangel.

Diagnostik

- Milzgrößenbestimmung durch Sonographie, falls nicht tastbar
- Zellzählung, Beurteilung des Blutausstrichs
- Serumbilirubin, Serumferritin

Falls Serumferritin vermindert: Eisensubstitution, nach Normalisierung bei weiterbestehender Mikrozytose ebenso wie bei normalem oder erhöhtem Serumferritin

- Hämoglobinanalyse

bei normalem Hb-A2 und weiterbestehendem Verdacht auf Thalassämie und bei schwerer transfusionsbedürftiger Anämie Untersuchung von Angehörigen und molekulargenetische Diagnostik zum Beweis und zur Klassifizierung einer Thallasämie notwendig.

Therapie

Bei Thalassaemia minor keine Therapie. Eisengaben nur bei bewiesenem Mangel unter Ferritinkontrolle.

Behandlung aller anderen Formen durch internistische und pädiatrische Hämatologen. Die Indikation zum Einsatz von Erythrozytensubstitution, Eisenchelatoren, Splenektomie, allogener Stammzelltransplantation richtet sich auch im Erwachsenenalter nach den Ergebnissen der pädiatrischen Therapiestudien (15) (12).

5.2 Sichelzellkrankheit

Definition und Basisinformation

Bei der Sichelzellanämie ist das Hämoglobinmolekül durch den Austausch einer Aminosäure derart verändert, daß das Hämoglobin im desoxygenierten Zustand in einen Gelzustand mit gerichteten Strukturen übergeht. Bei homozygoten Merkmalsträgern können die rigiden sichelförmigen Erythrozyten Kapillargebiete verstopfen. Dadurch kann es vor allem in Haut, Leber, Milz, Knochen, Nieren, Retina und ZNS zu Infarkten mit Gewebsuntergang und trophischen Störungen kommen. Die homozygote Sichelzellanomalie äußert sich als schwere Multiorgan-Infarktkrankheit mit krisenhaftem Verlauf. Betroffen sind ausschliesslich Menschen aus früheren Malariagebieten, vor allem schwarzafrikanischer Abstammung.

Symptome und Leitbefunde

- chronische hämolytische Anämie, die sich durch aplastische Krisen (Parvovirus-B19-induziert) bedrohlich verschlechtern kann
- Milzsequestrationskrisen in der Anamnese, u. u. funktionelle Asplenie
- Schmerzkrisen, die den Rücken, die Extremitäten, den Thorax und das Abdomen betreffen können; können Minuten, aber auch Tage anhalten
- Zeichen schwerer Organschäden als Folge von Infarkten (s. o.)

- durch Osteomyelitiden (oft durch Salmonellen verursacht) als Folge des Immundefekts, vor allem bei funktioneller Asplenie
- Sichelzellen im Blutausschlag (bei Heterozygoten nur im Sichelzelltest)
- Nachweis von Hämoglobin S

Differentialdiagnose

Viele Krankheitsbilder mit akuten Schmerzen, z.B. akutes Abdomen bei Mesenterialinfarkt, akute Porphyrie.

Diagnostik und Therapie: siehe Leitlinie Sichelzellkrankheit (L3)

6 Entzündungs- und Tumoranämien (sekundäre Anämien, ACD = Anemia of Chronic Disease)

6.1 Definition und Basisinformation

Im Verlauf länger dauernder entzündlicher oder neoplastischer Erkrankungen tritt regelmäßig eine sekundäre Anämie auf. Pathogenetisch sind wirksam:

- 1 eine Eisenverteilungsstörung mit niedrigem Serumeisen, normalem oder erhöhtem Serumferritin und Vermehrung des Speichereisens im Knochenmark
- 2 eine im Verhältnis zum Ausmaß der Anämie unzureichende Steigerung der Erythropoese als Folge einer ungenügenden Erythropoetinbildung und einer Suppression durch Zytokine
- 3 eine Verminderung der Erythrozytenlebenszeit durch extrakorporelle Faktoren

Anämien durch Hämolyse, Blutung oder Knochenmarkinfiltration werden, auch wenn sie im Rahmen chronisch-entzündlicher oder neoplastischer Erkrankungen auftreten, nicht den hier besprochenen sekundären Anämien zugeordnet.

Sekundäre Anämien sind meist normochrom, bei einem Drittel der Patienten hypochrom-mikrozytär. Die schwersten Anämien sieht man bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Polymyalgia rheumatica, rheumatoider Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, infektiöser Endokarditis oder Tuberkulose und disseminierten Tumorerkrankungen.

6.2 Symptome, klinischer Befund und diagnoseleitende Laborbefunde

Die Symptomatik wird vorwiegend durch die Grundkrankheit bestimmt. Die Anämie entwickelt sich langsam und ist meist nur mäßig ausgeprägt. Anämiesymptome treten vor allem bei älteren Patienten auf.

Die Hämoglobinkonzentration fällt selten unter 8 g/dl ab. Niedrigere Werte sollten an zusätzliche Blutverluste denken lassen und zu entsprechender Diagnostik Anlaß geben. Die Anämie ist in etwa 30 % hypochrom-mikrozytär, sonst normozytär. Die Zahl der neutrophilen Leukozyten und der Thrombozyten ist oft erhöht, insbesondere bei ausgeprägter Entzündungsreaktion mit stark beschleunigter Blutsenkung und erhöhtem CRP.

6.3 Differentialdiagnose

- bei Mikrozytose: Eisenmangel, Thalassämien
- sonst: alle anderen Formen der Anämie

6.4 Diagnostik

- Anamnese und körperlicher Befund
- Zellzählung und Differentialblutbild mit Erythrozytenmorphologie, Retikulozyten
- BSG oder CRP, Ferritin
- Kreatinin, GPT/GOT, AP, LDH
- Knochenmarkaspiration und Biopsie **nur** bei anderweitig nicht klärbarer Diagnose und zur Differentialdiagnose gegenüber primären Anämieformen
- weitere Untersuchung nach vermuteter Grunderkrankung

6.5 Therapie

Kausal ist nur die erfolgreiche Therapie der Grunderkrankung wirksam.

Zu einer sekundären Anämie führende chronische Erkrankungen können mit chronischen Blutverlusten und Eisenmangel einhergehen. Nur dabei ist Eisensubstitution indiziert (2;18). Erythrozytentransfusionen werden nur selten während akut-entzündlicher Phasen, bei zusätzlichen kardiopulmonalen Erkrankungen und bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen erforderlich. In Ausnahmefällen Behandlung mit Erythropoetin: Siehe Leitlinie Zytokine und Wachstumsfaktoren.

7 Renale Anämie

Jede chronische Niereninsuffizienz mit Erhöhung des Serumkreatinins auf mehr als das Dreifache der Norm führt zu einer renalen Anämie, für die eine ungenügende Erythropoetinbildung verantwortlich ist. Zusätzlich ist bei einem Teil der Patienten die Erythrozytenlebenszeit mäßig verkürzt. Im Gegensatz zu allen anderen Anämieformen ist die Erythropoetinkonzentration im Serum nicht oder bei leichteren Formen nur inadäquat erhöht. Die Anämie ist normozytär, die übrigen Blutzellen sind normal. Die Anämie bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird durch Behandlung mit rekombinantem Erythropoetin in Dosen von etwa 50 Einheiten/kg nach jeder Dialyse beseitigt. Ob dabei eine normale Hbf-Konzentration angestrebt werden soll ist umstritten (3;8). Die Anämie verschwindet nach erfolgreicher Nierentransplantation (s. G12).

Tabelle 1 Ätiologische und pathogenetische Klassifikation der Anämien (Wie Vorversion Mai 2005).

- 1 Anämie durch inadäquate Produktion/ineffektive Erythropoese
 - 1.1 Mangel an Nährstoffen/Hormonen
 - 1.1.1 Eisenmangel
 - 1.1.2 Vitamin-B₁₂-Mangel
 - 1.1.3 Folsäuremangel
 - 1.1.4 Erythropoetinmangel (Nierenerkrankung)
 - 1.1.5 Endokrinopathien (Unterfunktion von Hypophyse, Schilddrüse, Gonaden, Nebenniere)
 - 1.2 Hypo/Aplasie oder relative Insuffizienz der Erythropoese
 - 1.2.1 Toxisch (Zytostatika, Alkohol)
 - 1.2.2 Bestrahlung größerer Skelettabschnitte
 - 1.2.3 Aplastische Anämie
 - 1.2.4 Fanconi-Anämie
 - 1.2.5 Isolierte aplastische Anämie = pure red cell aplasia (erworben), Diamond-Blackfan-Anämie (angeboren)
 - 1.2.6 Bei chronischen Erkrankungen (heterogene Pathogenese, z. T. Eisenverwertungsstörung, verkürzte Erythrozytenlebenszeit, zusätzlich Blutverluste)
 - chronische Infektionen (z. B. Endokarditis, Osteomyelitis, Tbc, AIDS)
 - chronisch-entzündliche Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, SLE, Polymyalgia rheumatica, Morbus Crohn)
 - Tumorerkrankungen
 - Lebererkrankungen
 - 1.3 „Verdrängung“ der normalen Erythropoese
 - 1.3.1 Knochenmetastasen solider Tumoren
 - 1.3.2 Akute Leukämien (s. dort)
 - 1.3.3 Myelodysplastische Syndrome (MDS, s. dort)
 - 1.3.4 Chronische myeloproliferative Erkrankungen (CML, OMF/OMS, s. dort)
 - 1.3.5 Lymphome (s. dort), Plasmozytom (s. dort)
 - 1.3.6 Speicherkrankheiten, Knochenmarktuberkulose, andere Granulome
 - 1.4 Seltene hereditäre Anämieformen mit ineffektiver Erythropoese
 - 1.4.1 Kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA)
 - 1.4.2 Kongenitale sideroblastische Anämien
- 2 Anämie durch gesteigerten Abbau von Erythrozyten
 - 2.1 Extrakorpuläre Ursachen (fast ausschliesslich erworben)
 - 2.1.1 Autoimmunhämolytische Anämie

- unbekannter Genese („idiopathisch“)
 - bei Lymphomen)
 - SLE, andere Kollagenosen
 - Medikamente (z.B. Alpha-Methyldopa, Penicillin)
 - postinfektiös (EBV, Mykoplasmen)
- 2.1.2 Direkte toxische Effekte (Malaria, Clostridien, M. Wilson, Vergiftungen)
- 2.1.3 Mechanisch-hämolytische Anämie
- Marschhämoglobinurie
 - Herzklappen/Gefäßprothesen
 - DIC/Sepsis
 - TTP/hämolytisch-urämisches Syndrom
 - andere mikroangiopathische Anämien, z.B. bei Knochenmarkmetastasen
- 2.2 Erythrozytenmembrandefekte
- 2.2.1 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), erworben
- 2.2.2 Hereditäre Sphärozytose/Elliptozytose
- 2.3 Defekte des Erythrozytenstoffwechsels (hereditär)
- 2.3.1 Störungen der Glykolyse und des Hexosemonophosphat-Shunts (z.B. Pyruvatkinase-, G-6-PDH-Mangel)
- 2.3.2 Pathologische Hämoglobine
- Sichelzellanämie
 - instabile Hämoglobinvarianten
- 2.3.3 Störung der Hämoglobinsynthese (zusätzlich ineffektive Erythropoese): Thalassämien
- 3 Anämie durch Verlust von Erythrozyten
- 3.1 Akute Blutung
- 3.2 Chronische Blutung s. Eisenmangel
- 4 Verteilungsstörung
- 4.1 Physiologische Schwangerschaftsanämie
- 4.2 Hypersplenismus

Tabelle 2 Gruppendiagnose der wichtigsten Anämieformen aufgrund des mittleren Erythrozytenvolumens (MCV), des mittleren Hämoglobingehaltes (MCH), des Serumferritins und der Retikulozytenzahl (wie Tab. der Vorfassung Mai 2005).

Hämoglobinkonzentration vermindert

hypochrom-mikrozytär	normochrom-normozytär	hyperchrom-makrozytär
Ferritin vermindert: – Eisenmangelanämie	Retikulozyten vermindert – renale Anämie – aplastische Anämie – seltene Anämieformen	Retikulozyten normal: megaloblastäre Anämie durch: – Vit-B ₁₂ -, Folsäuremangel – Alkoholismus – Lebererkrankung – Plasmozytom – Zytostatika
Ferritin normal oder erhöht: – sekundäre Anämie bei Tumor oder Entzündung	Retikulozyten normal: – sekundäre Anämie bei Tumor oder Entzündung	Retikulozyten erhöht: – hämolytische Anämie
Ferritin erhöht: – Thalassämie – seltene Anämieformen mit Eisenverwertungsstörung	Retikulozyten erhöht: – hämolytische Anämie – Regenerationsphase – Blutungsanämie	Regenerationsphase

8. Literatur

L1 GPOH: Anämiediagnostik im Kindesalter. Verlag Urban & Fischer/Elsevier, München, 2007, I6

L2 DGHO: Aplastische Anämie und verwandte Zytopenien.

http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_114.pdf

L3 LL GPOH/DGHO: Sichelzellkrankheit

<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/025-016.htm>

- (1) Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(7):825-831.
- (2) Arndt U, Kaltwasser JP, Gottschalk R, Hoelzer D, Moller B. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin. *Ann Hematol* 2005; 84(3):159-166.
- (3) Gillespie BS, Inrig JK, Szczech LA. Anemia management in chronic kidney disease. *Hemodial Int* 2007; 11(1):15-20.
- (4) Gutensohn K, Heimpel H, Kühnl P. Autoimmunhämolytische Anämien. *J Lab Med* 2002; 26(1/2):11-18.
- (5) Heimpel H, Gutensohn K. Diagnostik hereditärer Anämien. *J Lab Med* 2002; 26(1/2):6-10.
- (6) Hoffman PC. Immune hemolytic anemia--selected topics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; :13-8.:13-18.
- (7) Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekblom A et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993; 71(3):745-750.
- (8) Kerr PG. Renal anaemia: recent developments, innovative approaches and future directions for improved management. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11(6):542-548.
- (9) Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R, Sipponen P, Puolakkainen P, Jarvinen H. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(1):88-92.
- (10) Koletzko B, Pietrzik K. Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. *Dtsch Ärzteblatt* 2004; 101(23):A1670-A1681.
- (11) Lewis SM, Bain BJ, Bates I. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 10 ed. London: Churchill Livingstone, 2006.

- (12) Locatelli F, De Stefano P. Innovative approaches to hematopoietic stem cell transplantation for patients with thalassemia. *Haematologica* 2005; 90(12):1592-1594.
- (13) Modrow S. Parvovirus B19. *Dtsch Ärzteblatt* 2001; 98:A(24):1620-1624.
- (14) Nilsson-Ehle H, Jagenburg R, Landahl S, Svanborg A, Westin J. Haematological abnormalities and reference intervals in the elderly. A cross-sectional comparative study of three urban Swedish population samples aged 70, 75 and 81 years. *Acta Med Scand* 1988; 224(6):595-604.
- (15) Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341(2):99-109.
- (16) Schneede J, Ueland PM. Novel and established markers of cobalamin deficiency: complementary or exclusive diagnostic strategies. *Semin Vasc Med* 2005; 5(2):140-155.
- (17) Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural-tube defects. *N Engl J Med* 2004; 350(2):101-103.
- (18) Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352(10):1011-1023.
- (19) Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Rev* 2006; 20(6):299-318.

9. Anschrift der Verfasser

Dr. H. Diem
Abt. Klinische Chemie
Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81366 München
Email: Heinz.Diem@klch.med.uni-muenchen.de

Dr. med. J.Thomalla
Praxis für Hämatologie und Onkologie
Nevers-Straße 5
56068 Koblenz
Email: info@onkologie-koblenz.de

Prof. emerit. Dr. H. Heimpel (Korr.)
Innere Medizin III
Med. Universitätsklinikum
Robert-Koch-Str. 8
89081 Ulm
Email: hermann.heimpel@medizin.uni-ulm.de