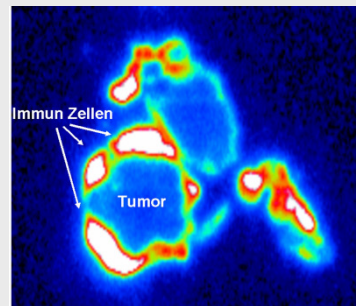


Prof. Dr. Thomas Wieder
Universitäts-Hautklinik
Laborgebäude
Röntgenweg 13/1, 72076 Tübingen

Tel.: 07071-29-86871
Email: thomas.wieder@med.uni-tuebingen.de



Website: www.hautklinik-tuebingen.de/forschung/tumorimmunologie.html

Vorlesung Humanbiologie II

Physiologie: Blut I und Blut II

Sommersemester 2019

Prof. Dr. Thomas Wieder

Eberhard-Karls Universität Tübingen
Universitäts-Hautklinik

Literaturauswahl

Biochemie

D. Voet, J. Voet
Biochemistry, Wiley, 2004 3. Auflage

Römpf Online
<http://www.roempp.com>, Thieme Chemistry

Allgemein

Wikibooks
<http://de.wikibooks.org/wiki/Hauptseite>

Physiologie/ Pathophysiologie

D. U. Silverthorn,
Physiologie, 4. Auflage, Pearson Studium 2009

R. F. Schmidt, F. Lang, G. Thews,
Physiologie des Menschen, Springer 2005

R. Klinke, S. Silbernagl,
Lehrbuch der Physiologie, Thieme 1997

S. Silbernagl, F. Lang,
Taschenatlas der Pathophysiologie, Thieme 1998

Vorlesungsplan

Blut I

- Übersicht über die verschiedenen Blutzellen (kleines Blutbild)
- Erythrozyten inkl. Stoffwechsel, Erythropoiese
- Blutgruppen, Bluttransfusion
- Atemgastransport, Hämoglobin, Sauerstofftransport
- Anionenaustauscher
- Anämien
- Höhentraining, Doping

Blut II

- Thrombozyten, Primäre Hämostase
- Flüssiger Anteil des Blutes, Plasmaproteine, Sekundäre Hämostase
- Gerinnungshemmung, Gerinnungstests
- Blut- und Gerinnungsstörungen
- Hypercholesterinämie
- Arteriosklerose

Kleines Blutbild

Zelluläre Bestandteile und flüssiger Anteil (Plasma)

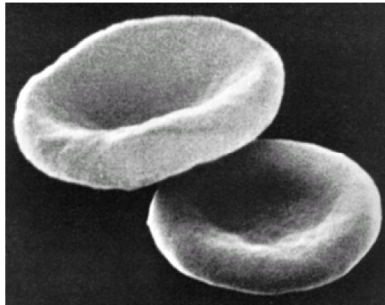
Teilversuch	Parameter	Einheit	Männer	Frauen
7.1.1	Hämatokrit	($V_{\text{Zellen}}/V_{\text{Blut}}$)	0.40–0.54	0.37–0.47
7.1.2	Erythrozytenzahl	(10^{12} Ery/l)	4.6–6.2	4.2–5.4
7.1.3	Hämoglobingehalt	(g/l)	140–180	120–160
7.1.4	<i>MCH</i> = Mittl. Hb-Gehalt/Ery	(pg/Ery)	27–30	
	<i>MCV</i> = Mittl. Ery-Volumen	(fl/Ery)	80–100	
	<i>MCHC</i> = Mittl Corpuskuläre Hb-Gehalt	(g/l)	320–360	
7.1.6	Blutsenkungsgeschwindigkeit	(mm/h)	3–6	8–10
7.2.4	Minimumresistenz	[NaCl-Konz. in %]	0.42–0.46	
	Maximumresistenz	[NaCl-Konz. in %]	0.30–0.32	
7.3.1	Blutungszeit nach IVY	(s)	< 120	
7.3.2	Quickwert	(%)	70–100	
7.3.3	Partielle Thromboplastinzeit	(s)	35–45	

Tab. 7-5 Normalwerte der wichtigsten Blutparameter.

Retikulozyten: 0,5 - 2%
 Thrombozyten: 150 000 - 300 000/ μ l
 Leukozyten: 3800 - 10500/ μ l

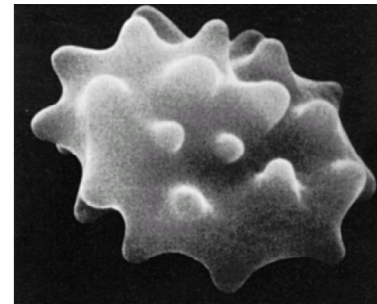
Erythrozyten

Erythrozytenmorphologie



Normale Form:
Bikonkav
Vorteil: kurze Strecke
für den Gasaustausch

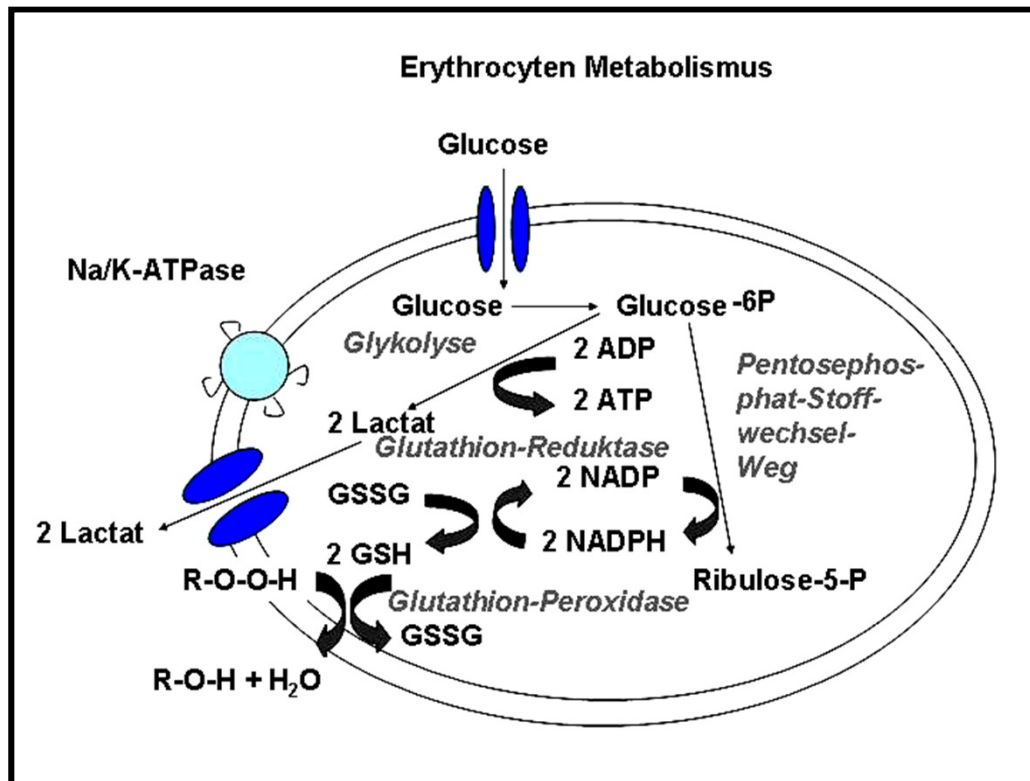
In hypertonen Lösungen:
Echinozyt
Stechapfelform



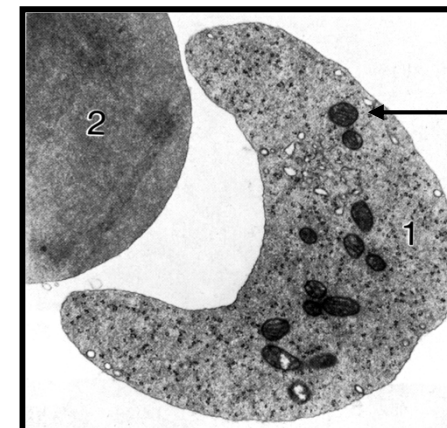
Pathologische Form:
Sichelzelle
Formänderung aufgrund eines mutierten
Hämoglobins (HbSS)

Erythrozyten, die Sauerstofftransporter des Organismus

- Kern- und Mitochondrien-freie Zellen
- Hauptstoffwechselwege: Glykolyse und Pentosephosphat-Stoffwechsel-Weg



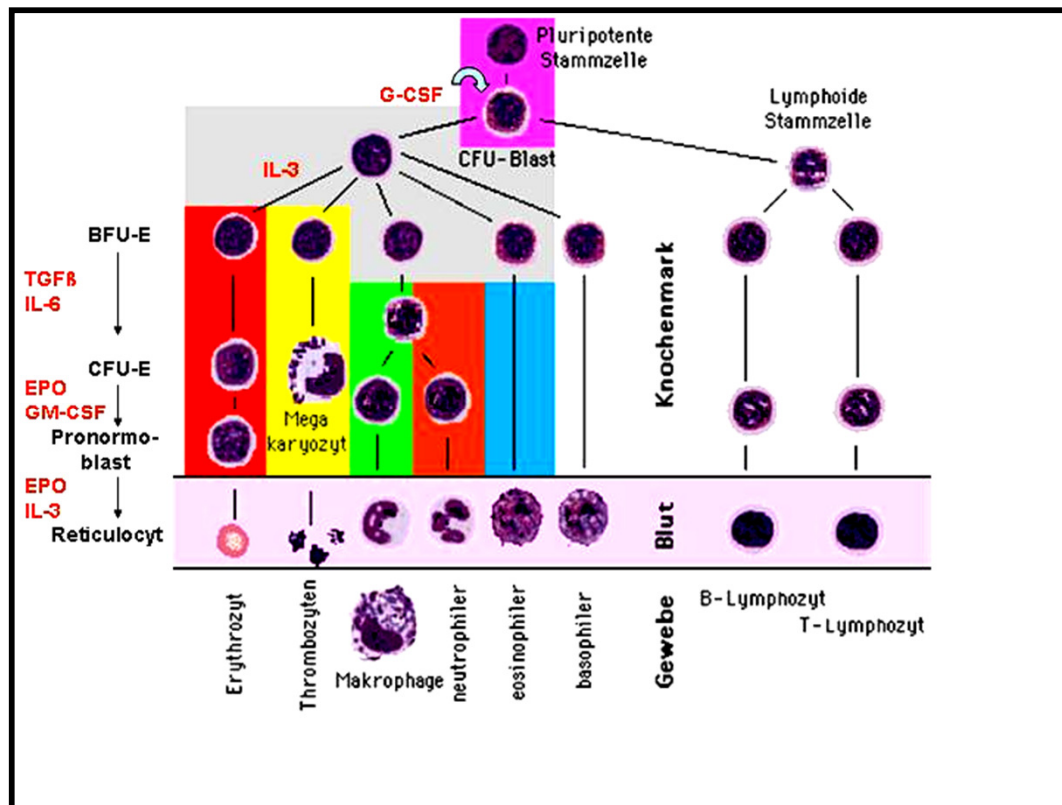
- Hauptprotein: Hämoglobin (O₂-, teilweise CO₂-Transport)
- Oxidiertes (GSSG) und reduziertes (GSH) Glutathion
- Retikulozyten (direkte Vorläuferzellen) enthalten Mitochondrien



Mitos

1 = Retikulozyt
2 = Erythrozyt

Erythropoiese: Proliferation und Differenzierung

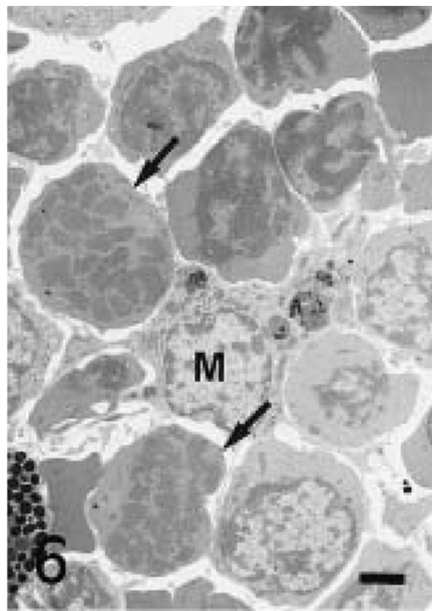


Modifiziert nach: Stammbaum der Hämatopoese,
©med1 und Hematopoiesis and Development, R & D Systems, 2004

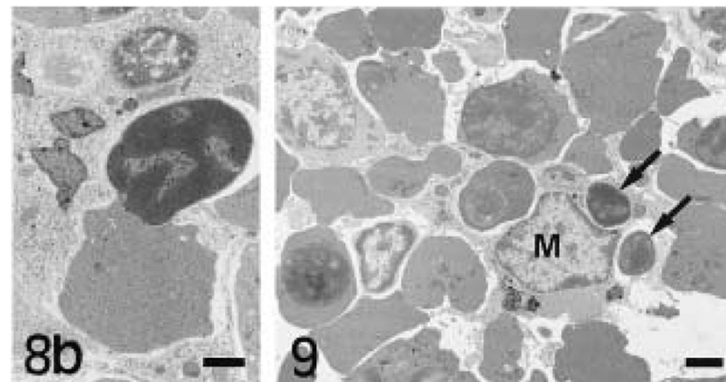
- Entwicklung aus pluripotenten Stammzellen im Knochenmark (prox. Humerus, Femur)
- Wachstumsfaktoren steuern Proliferation und Differenzierung
- Man unterscheidet frühe, allgemein wirksame (z. B. G-CSF) und späte auf eine Zellreihe beschränkte Wachstumsfaktoren (z. B. EPO)

Erythroblastische Inseln: Schritte der Erythrozytenreifung

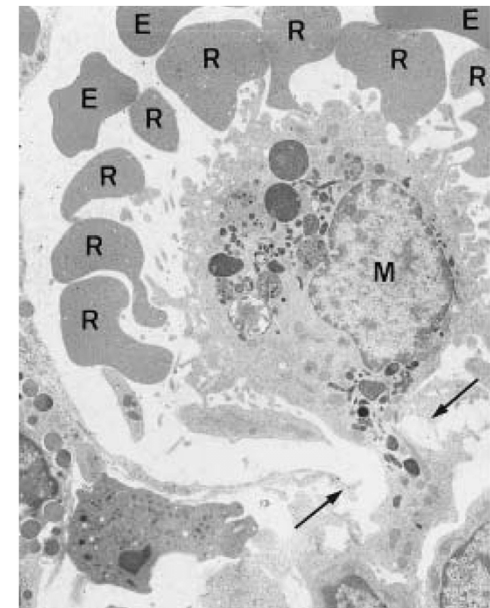
1)
Mitotische Teilung von
Erythroblasten



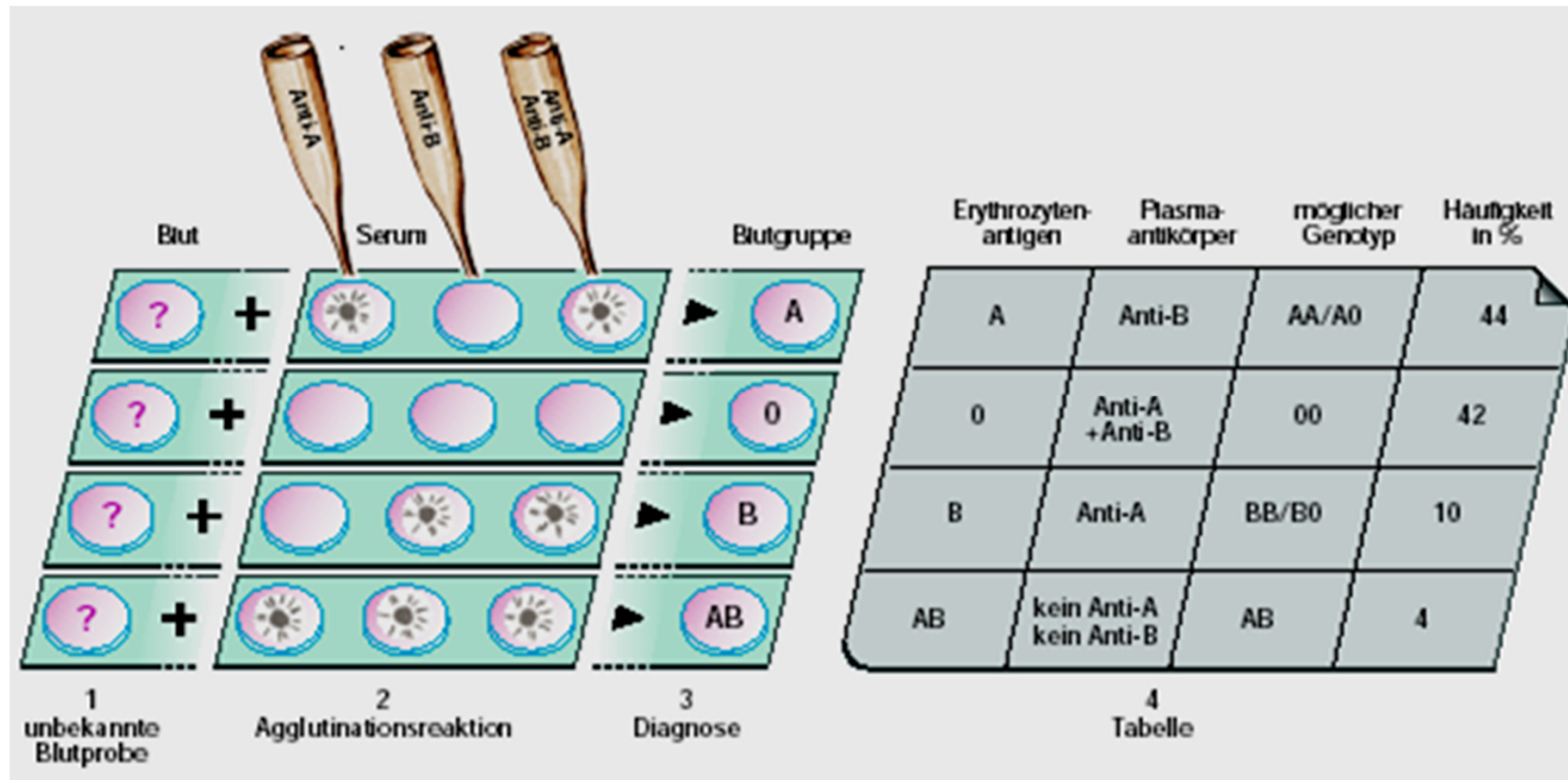
2)
Denukleierung und
Nukleusphagozytose



3)
Migration zum
sinusoidalen Lumen
R: Retikulozyten
E: Erythrozyten
M: Makrophagen

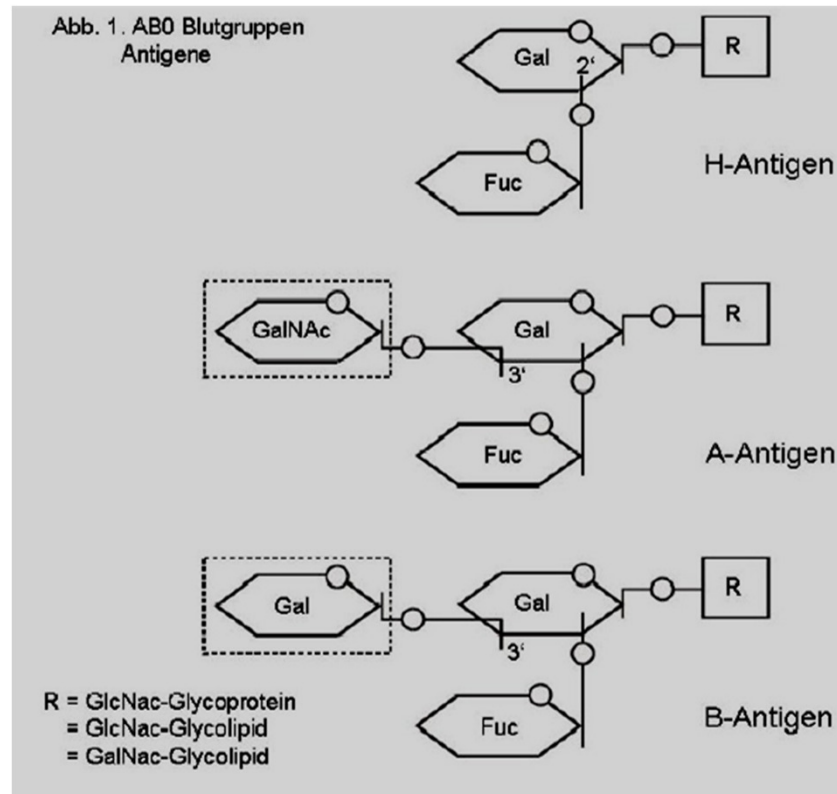


Blutgruppen ABO-System



ABO-Blutgruppen Antigene

A)



Das ABO („A-B-Null“-)System wurde 1901 von dem österreichischen Bakteriologen Karl Landsteiner entdeckt. Dabei werden die vier Hauptgruppen A, B, 0 und AB unterschieden. Die Gene des ABO-Systems kodieren die *dominant vererbaren Merkmale* A und B sowie das *rezessiv vererbare Merkmal* 0. Da im Chromosomensatz eines Menschen immer zwei Allele dieses Gens vorliegen, ergeben sich folgende mögliche Genotypen:

A/A oder A/0	Blutgruppe A	A/B	Blutgruppe A/B
B/B oder B/0	Blutgruppe B	0/0	Blutgruppe 0

B) Rhesusfaktor:

D-Antigen

Dominante Vererbung

DD Dd dD dd

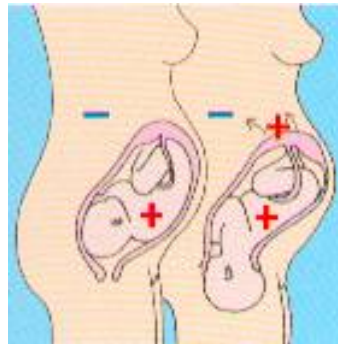
Pos.: 80-85 %

C) Frage:

Wie werden Kohlenhydratstrukturen vererbt?

Rhesuskonstellation

1. Schwangerschaft:



Mutter Rhesus negativ
Kind Rhesus positiv

Bildung von Antikörpern

2. Schwangerschaft:

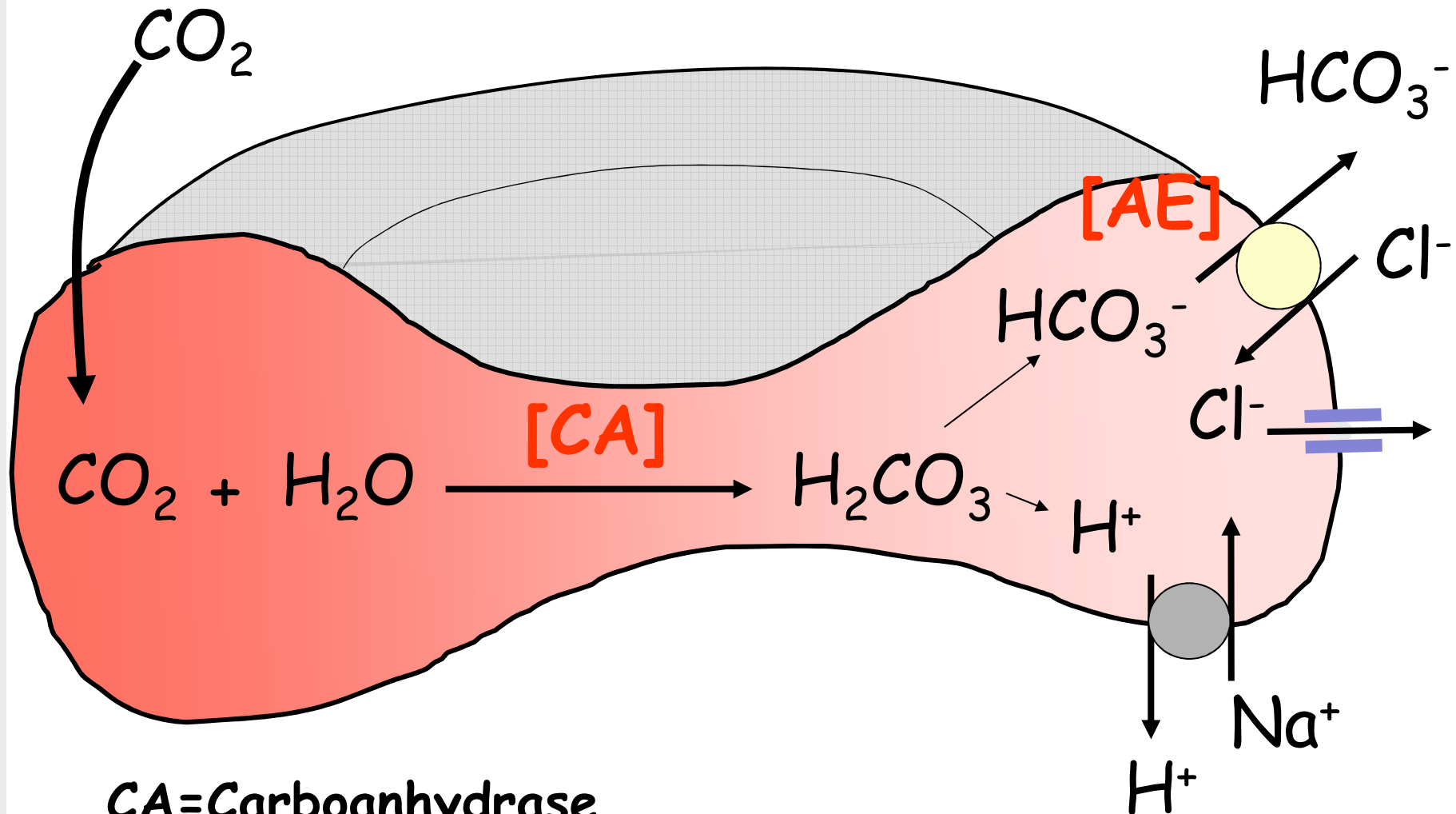


Risikoschwangerschaft

Abstoßung des Fötus

Prophylaxe: Anti-D Immunglobulin
(28. Woche)

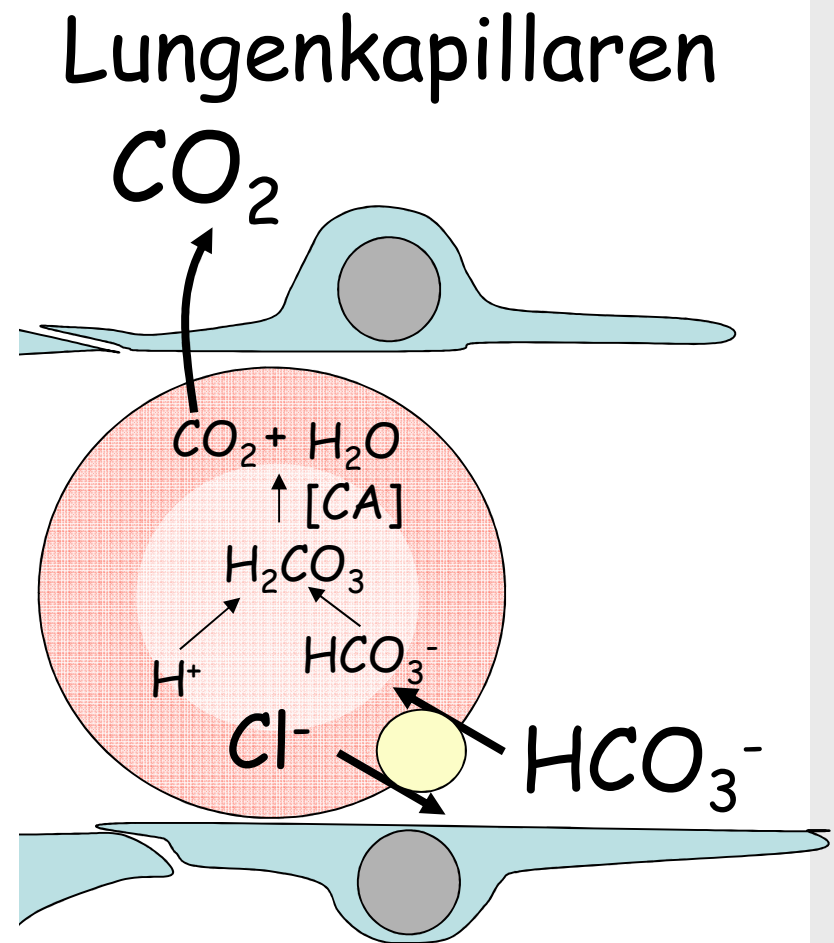
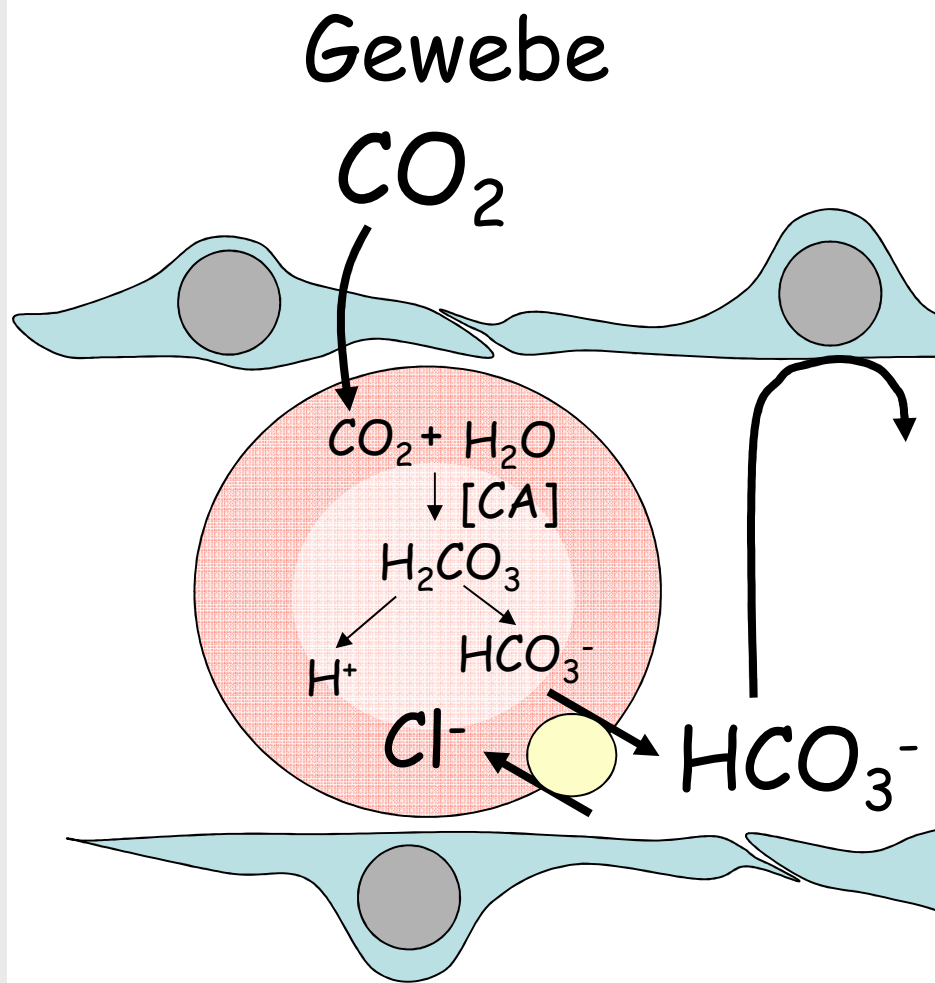
Atemgastransport: CO_2 gelöst im Blut/Erythrozyten



CA=Carboanhydrase

AE=Anionenaustauscher

Atemgastransport: CO_2



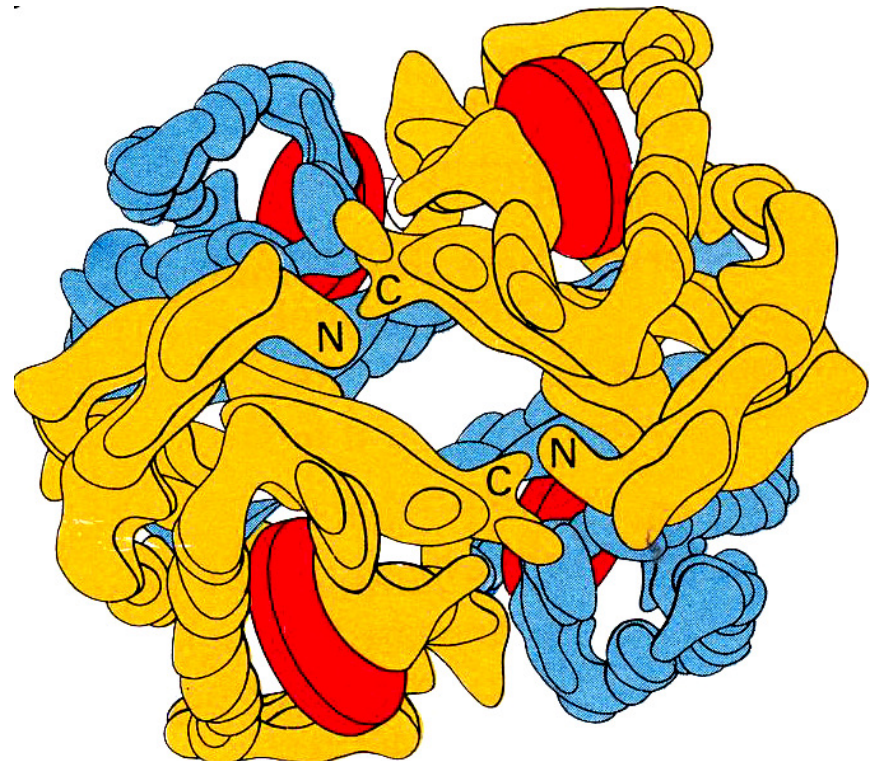
Atemgastransport: O_2 an Hämoglobin gebunden

Hämoglobin (Hb)

- α_2/β_2 Tetramer, 64,5 kDa
- 4 Hämgruppen
- Oxygenation in den Lungenkapillaren
- Deoxygenation im Gewebe
- 98 % des O_2 im arterialisiertem Blut an Hb gebunden
- Pufferung des pHs im Erythrozyten
- CO_2 -Transport (kleiner Teil)

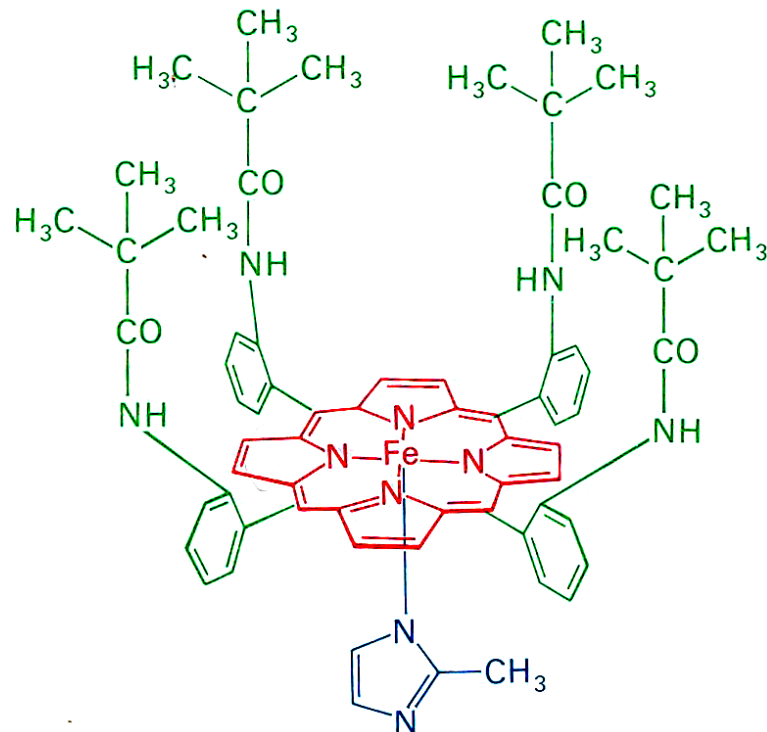
O_2 -Kapazität des Blutes

- 1g Hb bindet 1,34 ml O_2 (Hüfner-Zahl)
- 150 g Hb / l können 214 ml O_2 / l binden

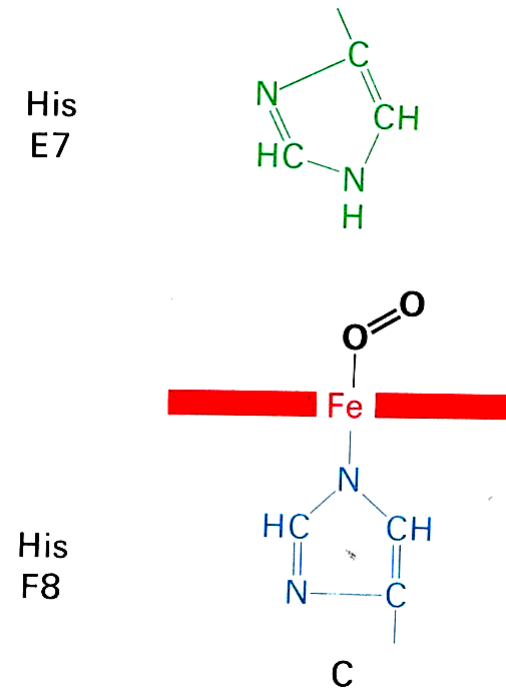


Die Hämgruppe

Häm: Porphyrinring mit Fe^{2+} als Zentralatom

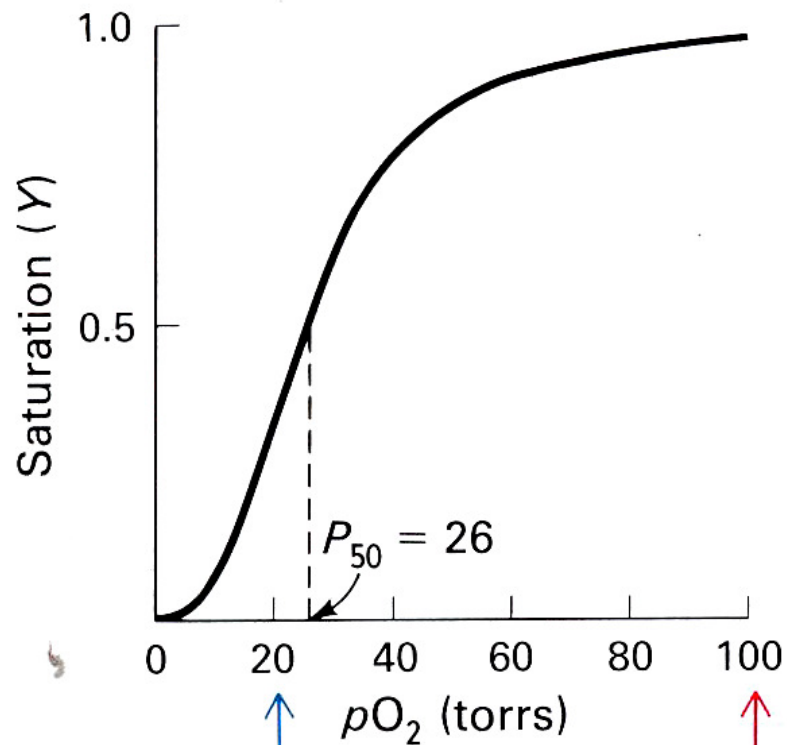


O₂ bindet an das Fe^{2+} Zentralatom



Atemgastransport: O_2 -Bindungskurve von Hämoglobin

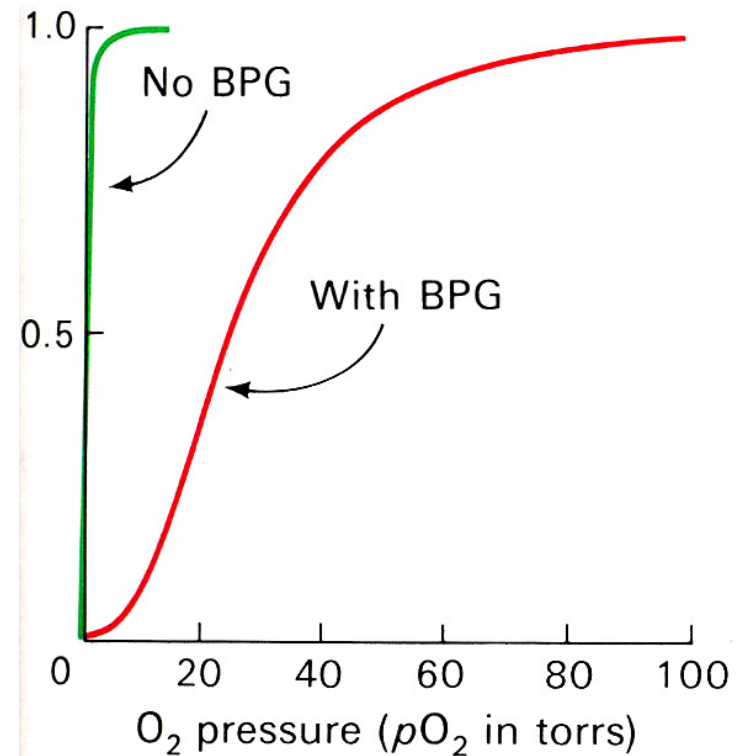
Sigmoidale O_2 -Sättigungskurve



pO_2 in capillaries
of active muscles

pO_2 in alveoli
of lungs

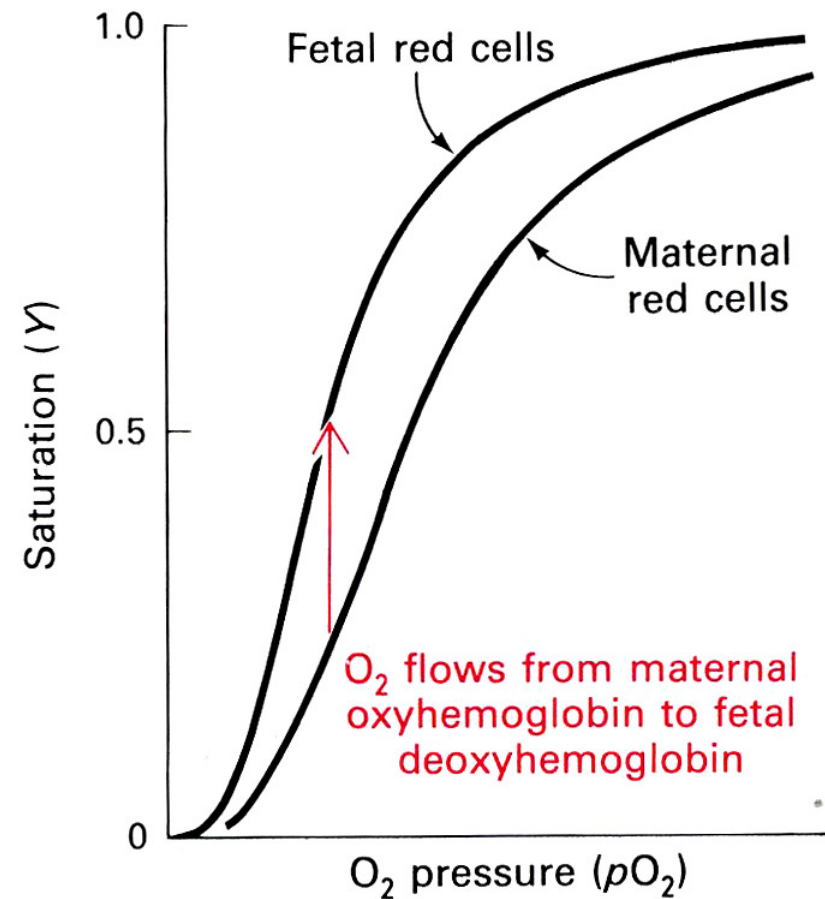
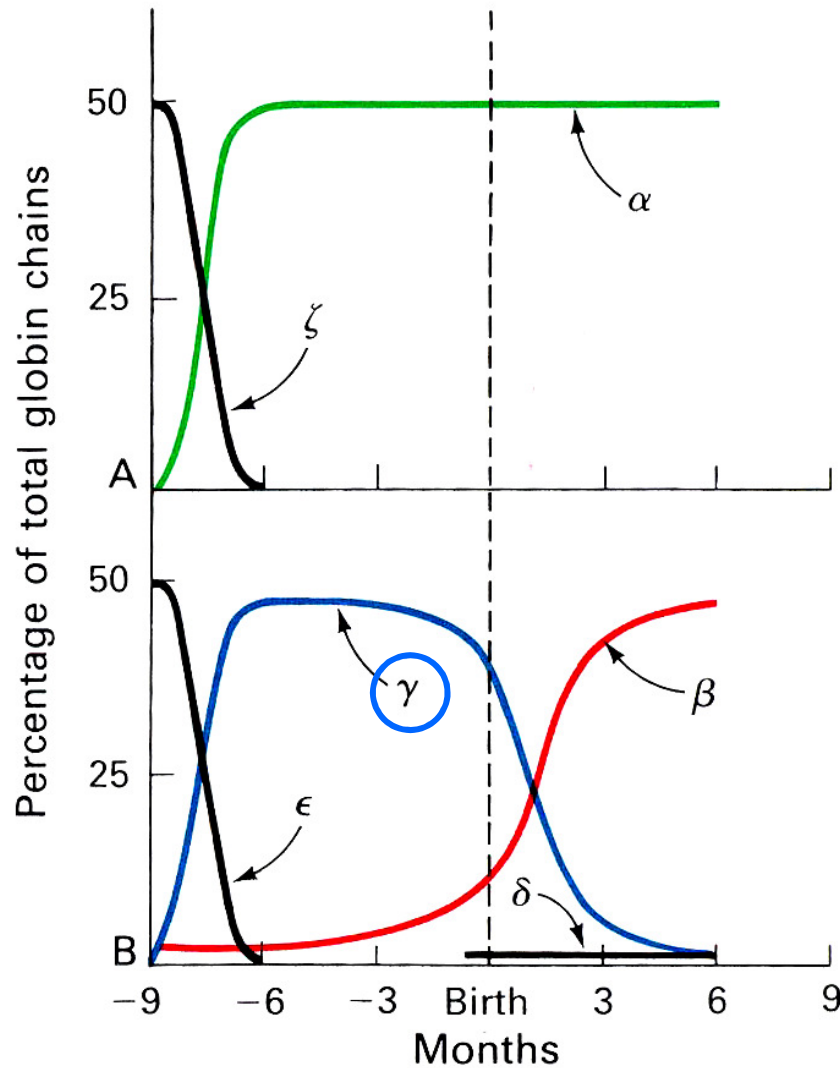
2,3-Bisphosphoglyzerat



- fixiert T-Form
- Bildung Nebenweg der Glykolyse

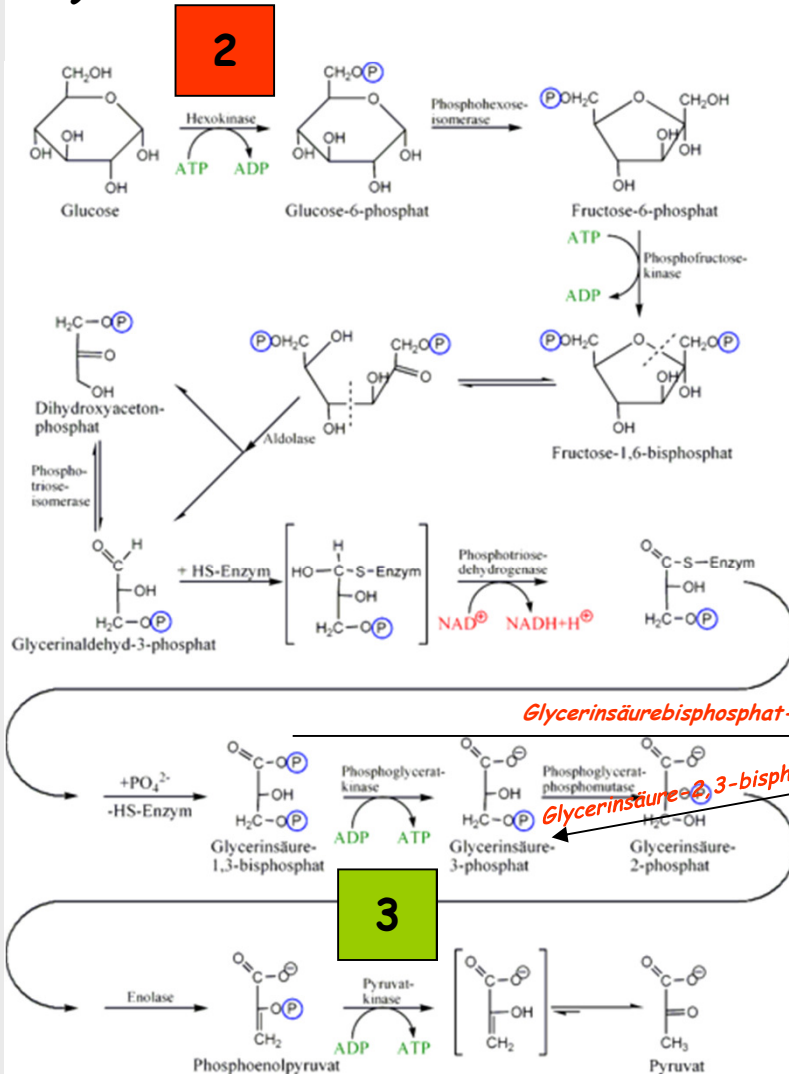
Fetales Hämoglobin

HbA (HbA₀ HbA₁ HbA_{1c}), HbA₂ (δ -Ketten), HbF (γ -Ketten)

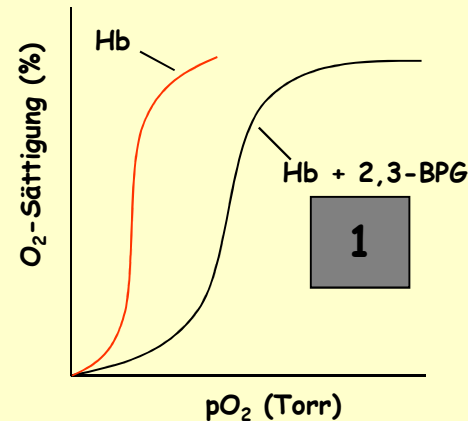


Hämolytische Anämien: Glykolysedefekte im Erythrozyten

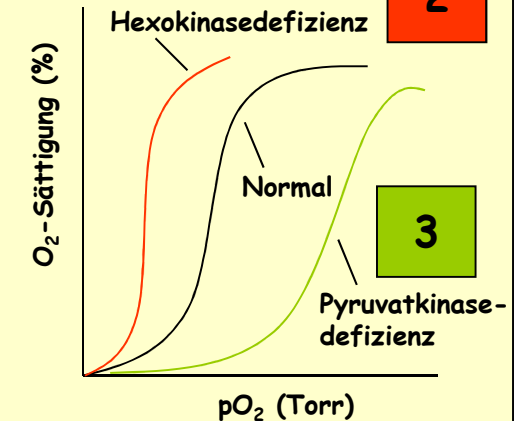
A) Stoffwechsel



B) Regulation der O₂-Bindung durch 2,3-BPG



C) Stoffwechseldefekte und O₂-Bindung



Glycerinsäure-2,3-bisphosphat (2,3-BPG)

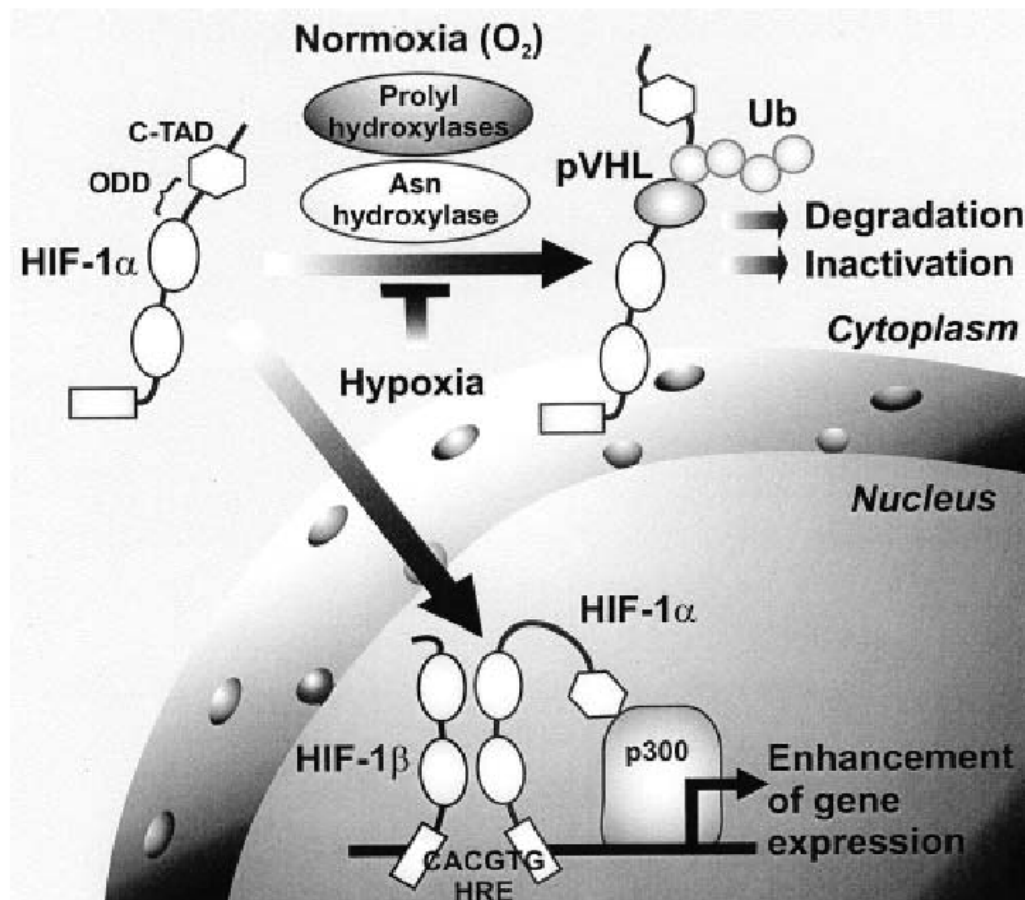
1

**Zusammenhang:
Stoffwechsel und O₂-Bindung**

HIF, der O_2 -Sensor

Erythropo(i)etin (EPO)-Bildung unter der Kontrolle von HIF

- Renale Parenchymzellen
- Hypoxie-Induzierter Faktor (HIF)



Höhentraining:

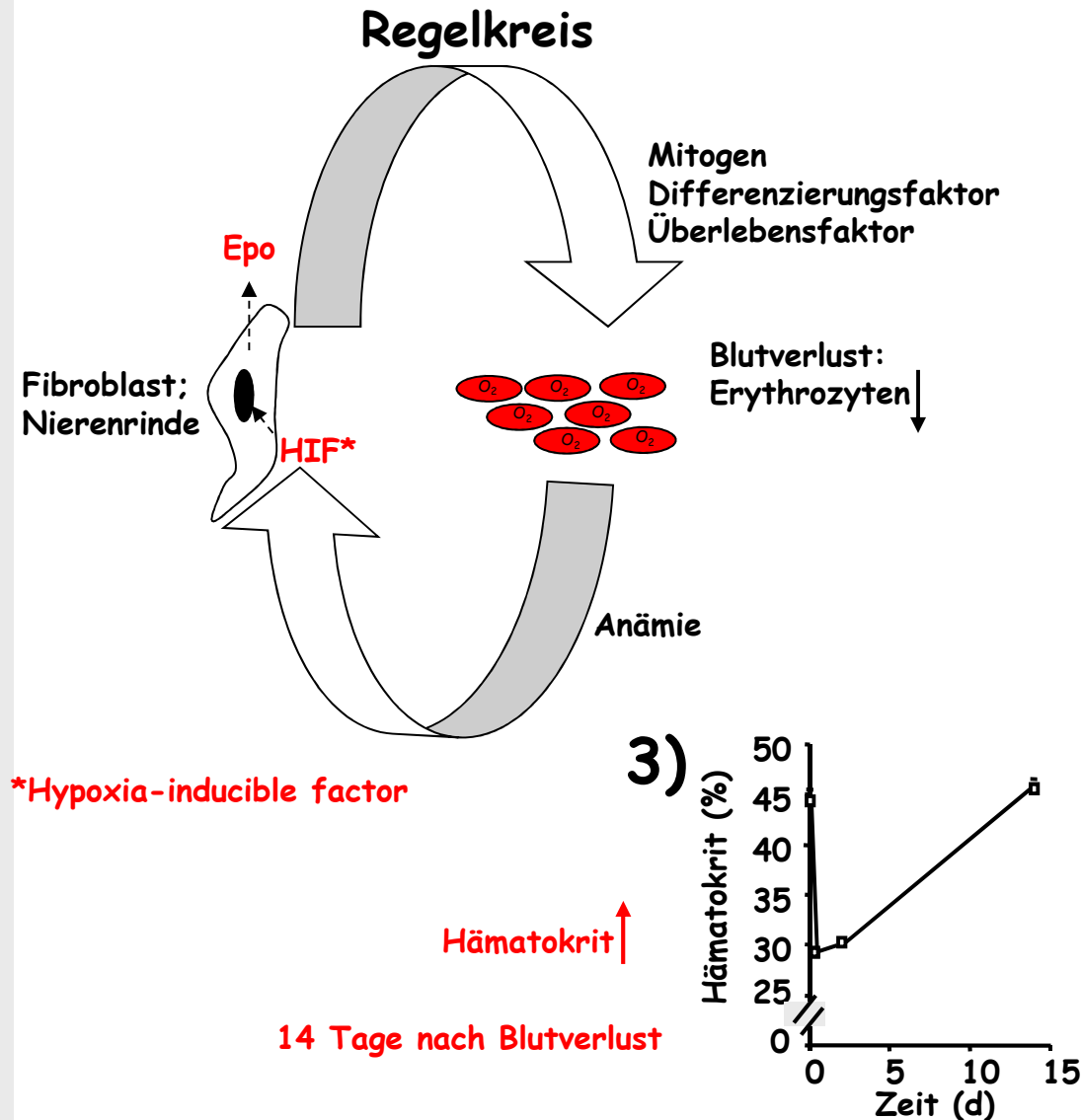
HIF-1 α Induktion durch verminderten O_2 -Partialdruck

Erythropoietin wird induziert

Verstärkte Erythropoese

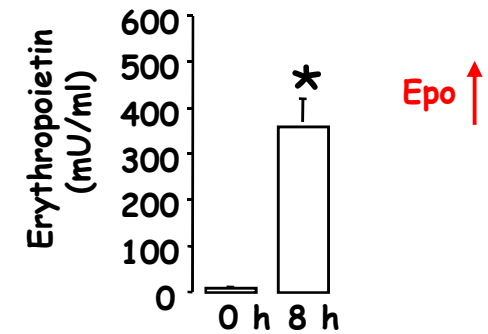
Hämatokrit wird erhöht
(kurzfristig durch Wasserverlust)

Induktion der Erythrozytenproliferation



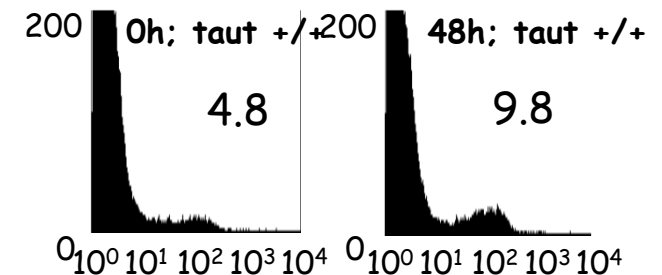
1)

8 h nach Blutverlust



2)

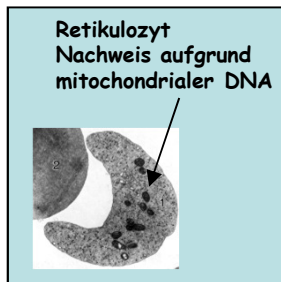
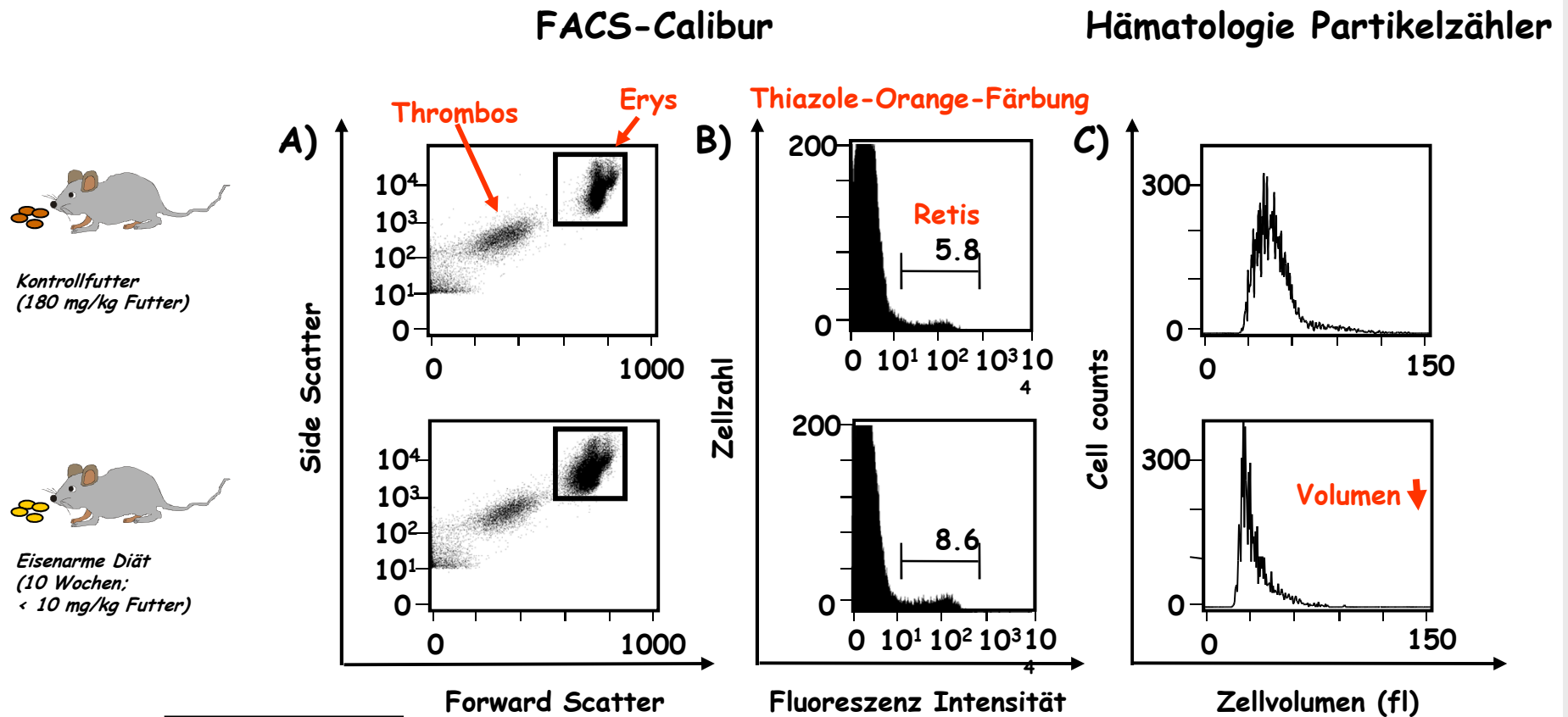
48 h nach Blutverlust



Mitogene Wirkung:

Retikulozyten ↑

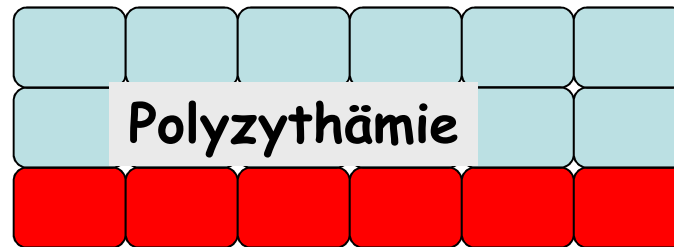
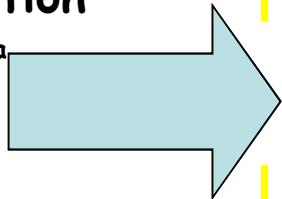
Experimenteller Nachweis einer Eisenmangel-Anämie (Mikrozytäre Anämie)



Gewebshomöostase und Erythrozyten-Zelltod

Hyperproliferation

(z. B.: Polycythaemia vera
Doping)



verminderter
Zelltod



Erythropoese



Balancierte Gewebsbildung



4,5 bis 6×10^6 Erys/ μ l

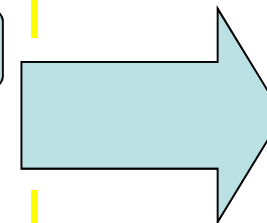
300 Milliarden Erys/Tag
10 g Hämoglobin

Zelltod/
Zellalterung



gestörte Erythropoese

(Niereninsuffizienz; EPO-Mangel;
Eisenmangel)



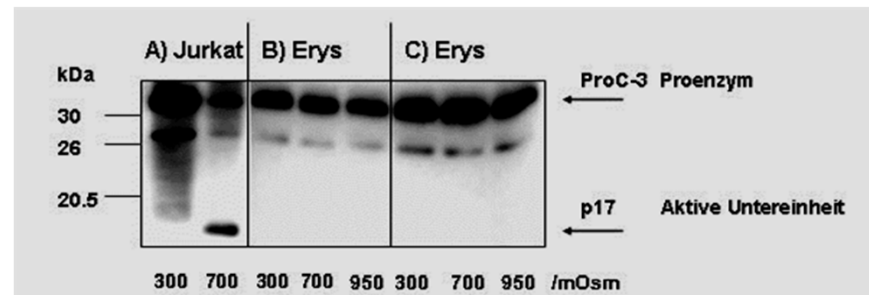
Vermehrter Zelltod

Erythrozyten-Alterung

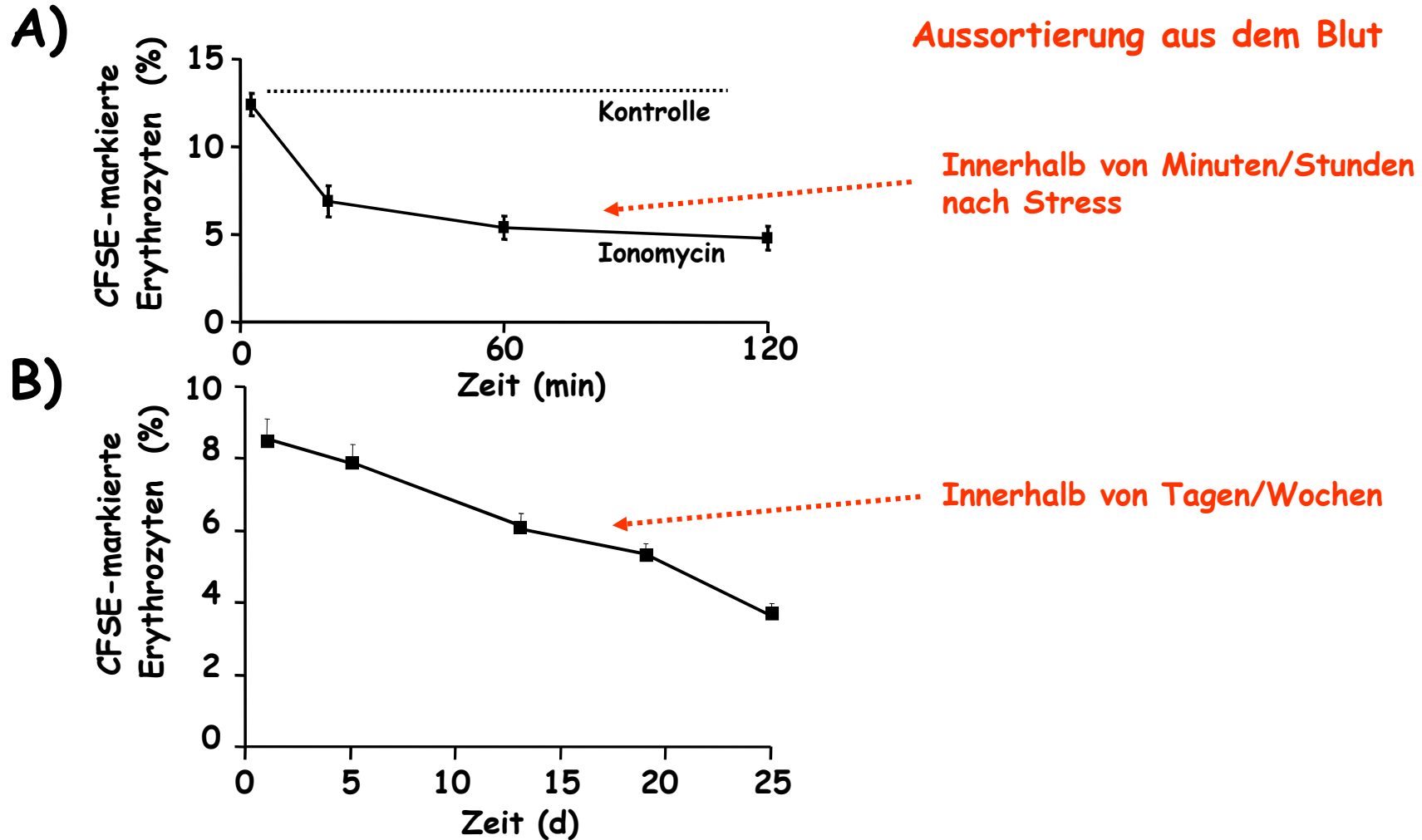
- Enzymverlust
- Verlust von Zellmembranoberfläche
- Verlust der Verformbarkeit
- Abnahme des Sialinsäuregehalts
- Abnahme des Phospholipidgehalts
- Erhöhung des Na^+ und erhöhte, interne Viskosität
- Membran-gebundenes Immunglobulin
- Phosphatidylserin-Exposition

Eryptose: eine spezielle Form des programmierten Zelltods

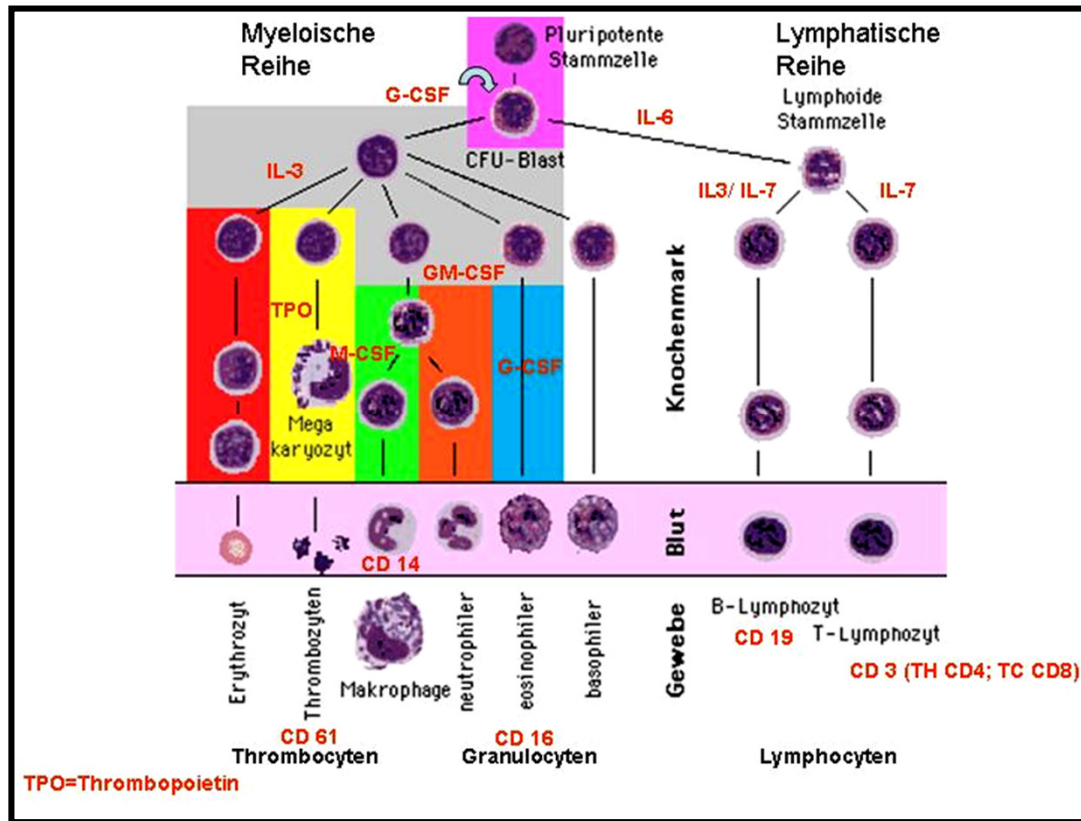
Kennzeichen	Nachweis-Methode
● Schrumpfung ● Phosphatidylserin-Externalisierung ● Aktivierung eines Kationenkanals ● Erhöhung der Ca_i^{2+}-Konzentration ● Aktivierung von Calpain ● Caspasen-unabhängig	● Forward Scatter; Hämatocrit ● Annexin V Bindungsassay ● Patch-Clamp ● Flux-Messungen; Fluo3/AM ● Western blot ● Western blot; Inhibitorstudien



Kinetik der Eryptose und Erythrozytenalterung



Thrombozyten-Entstehung und -Differenzierung



- Entwicklung aus pluripotenten Stammzellen im Knochenmark (prox. Humerus, Femur)
- Wachstumsfaktor Thrombopoietin (TPO)
- Unterscheidung der verschiedenen Zellen durch Histologie (Färbeverhalten) und durch Oberflächenantigene (CDs; Cluster of Differentiation)

Thrombozyten



Die Thrombopoese findet im Knochenmark statt.

Es entwickelt sich ein unreifer Megakaryoblast,

dann ein sogenannter Megakaryozyt,

aus dem schließlich bis zu 4000 Blutplättchen freigesetzt werden.

Lebensdauer 7 bis 10 Tage.

Wachstumsfaktor: Das Thrombopoetin (TPO).

In der Leber, aber auch in den Nieren gebildet.

Thrombozyten bei der Blutstillung

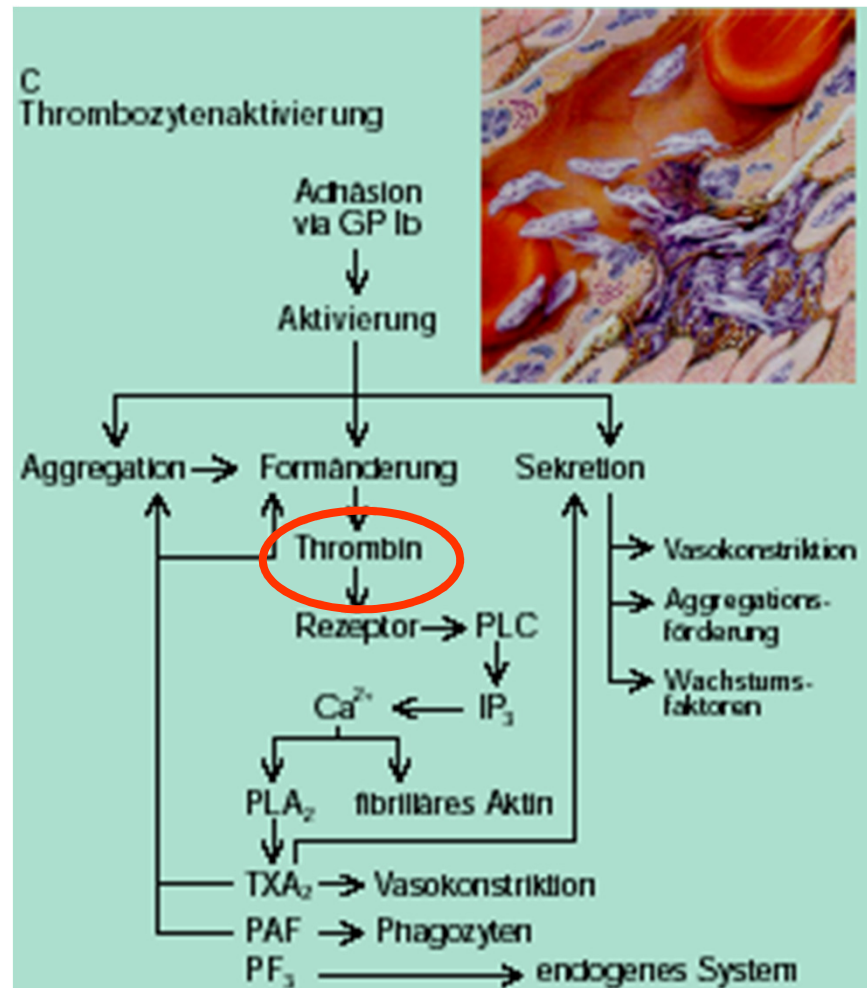
Zellulärer Anteil an der Hämostase

A) Erster Wundverschluß Thrombozyten



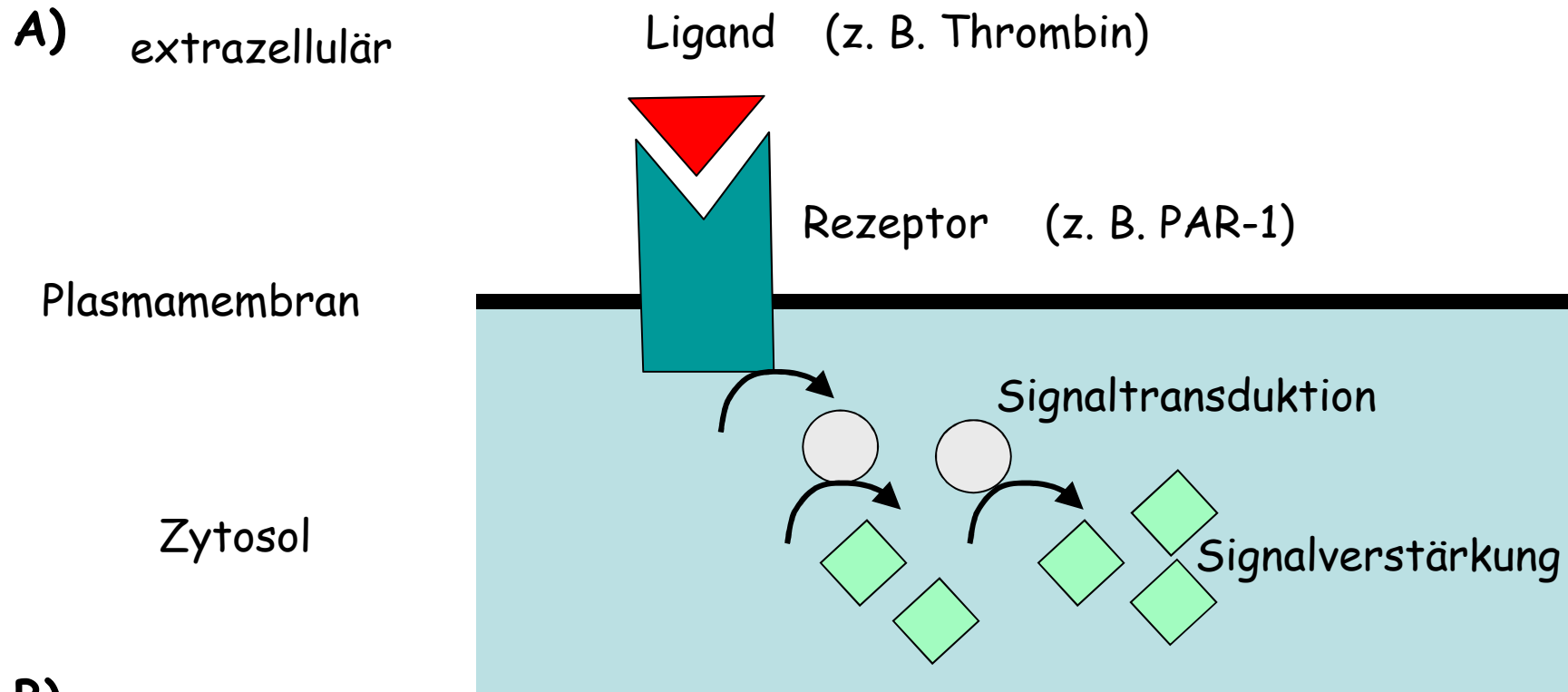
Primäre Hämostase
Weißer Thrombus

B) Thrombozytenaktivierung

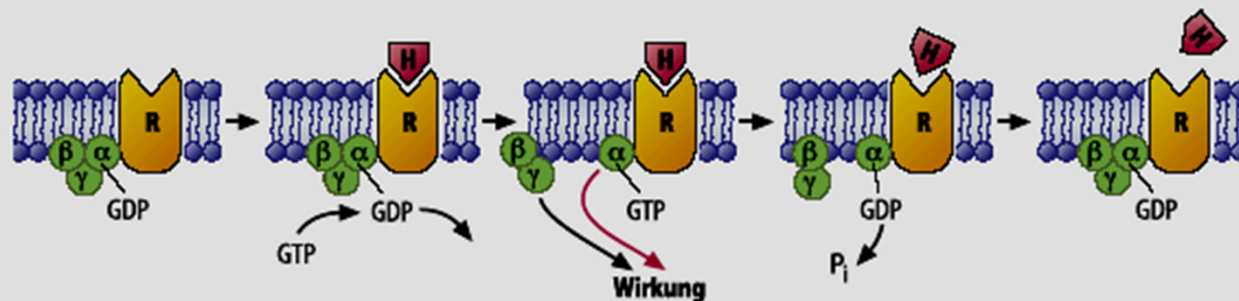


Thrombinrezeptor: PAR-1 (Protease-aktivierter Rezeptor 1);
G-Protein-gekoppelt

Membran-Rezeptoren

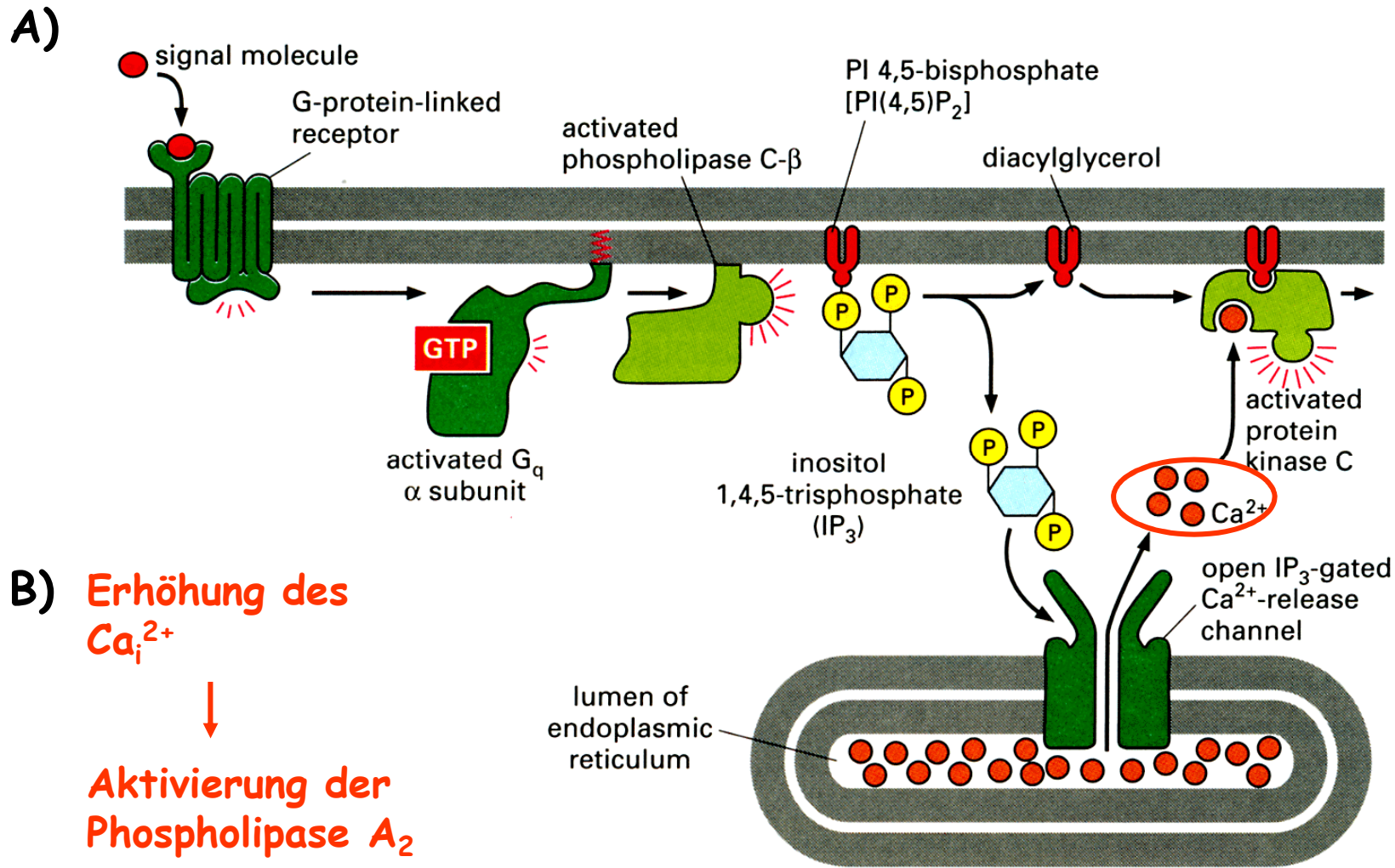


B)



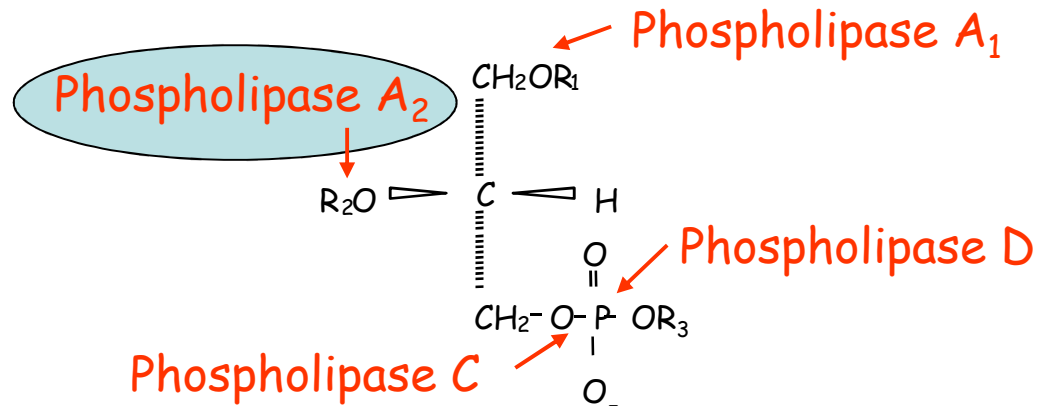
Zyklus der heterotrimeren G-Proteine

G-Protein-vermittelte Signaltransduktion durch Phospholipidspaltung



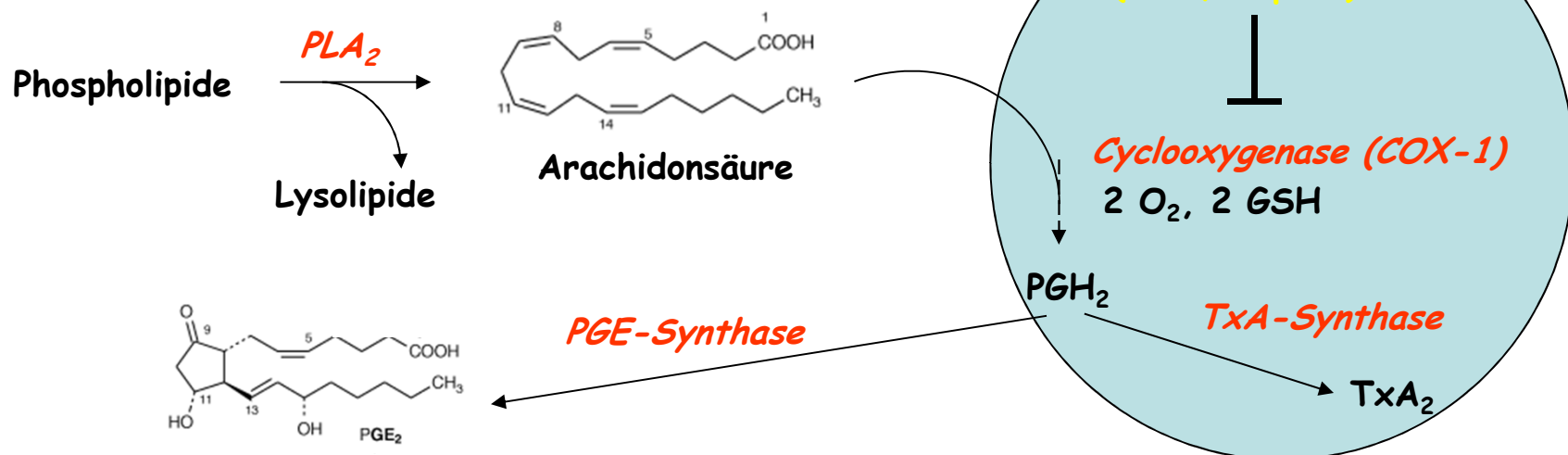
Arachidonsäure-Metabolismus

A) Spaltung der Membranphospholipide



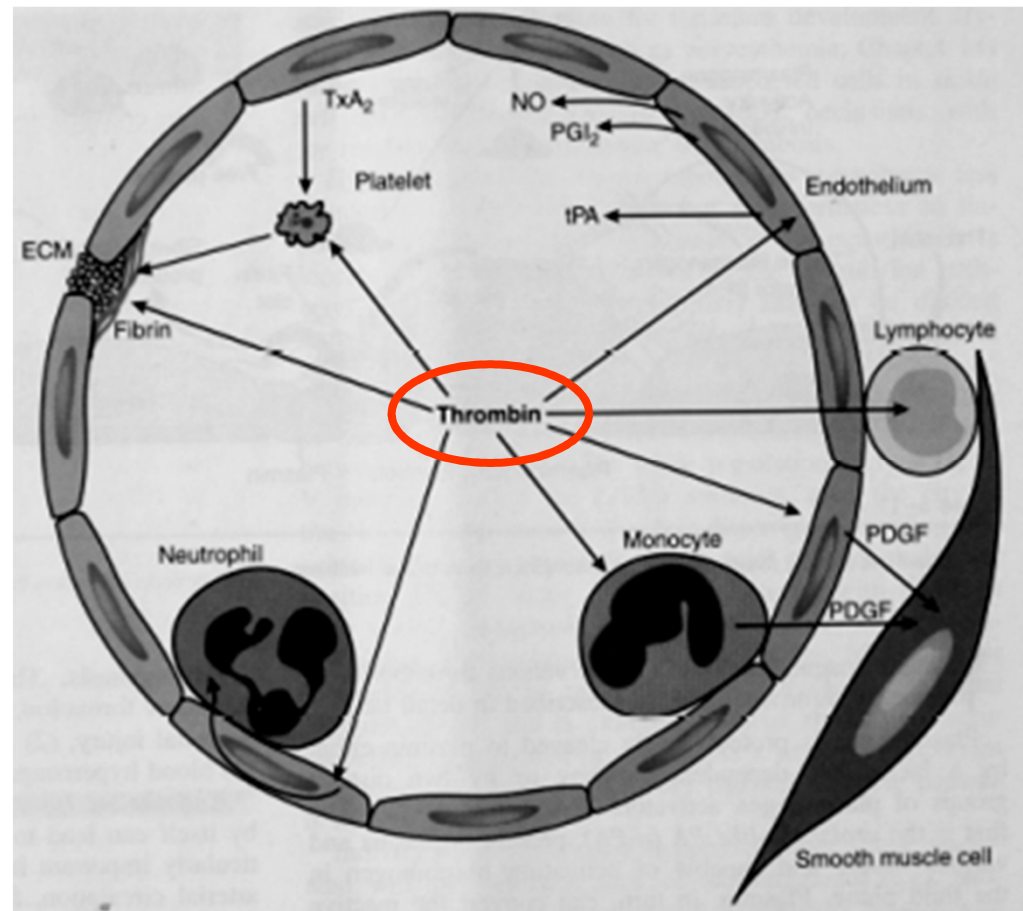
C) Thromboxan A₂ Synthese in den Thrombozyten

B) Stoffwechsel der Arachidonsäure



Blutstillung

Zentrale Rolle des Thrombins



Blutstillung durch Aktivierung im Plasma gelöster Faktoren (Zymogenaktivierung)

Bildung eines Maschenwerkes aus Fibrinfäden

Antikoagulantien:

**Ca²⁺-Chelatoren
(EDTA; Citrat)**

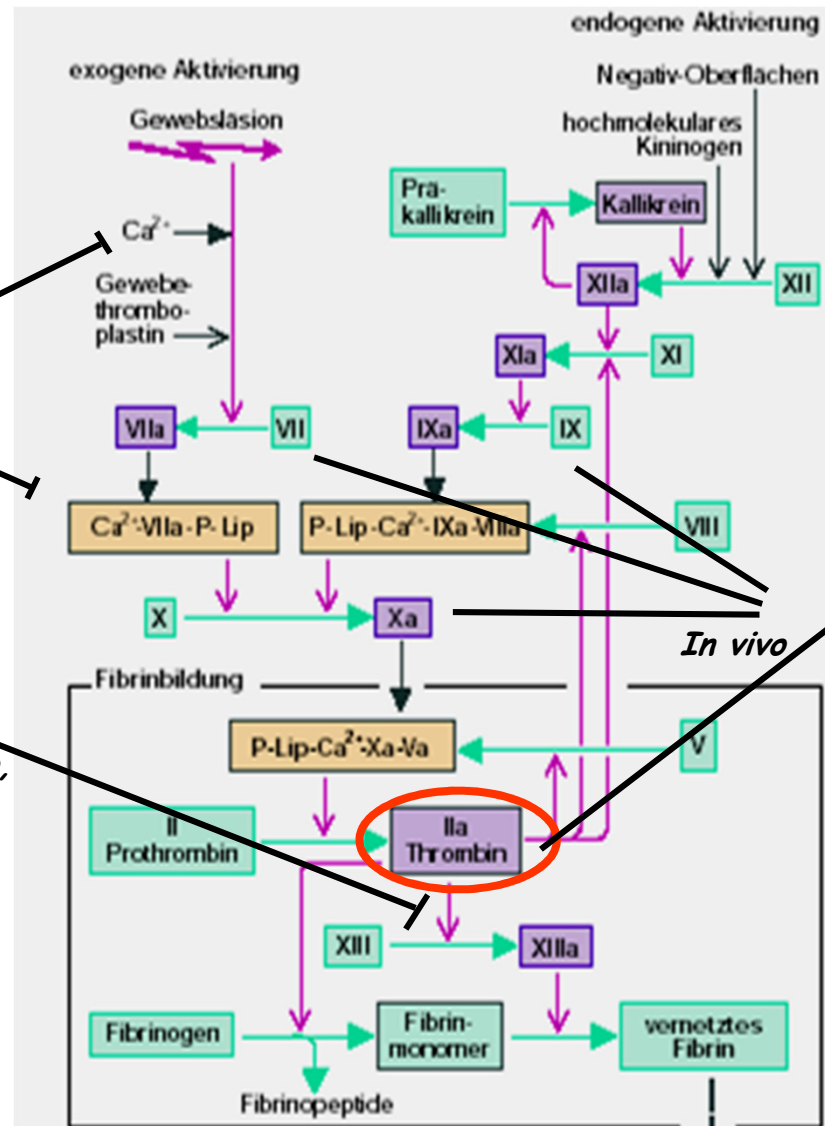
In vitro

α₂-Antithrombin-III

Heparin

*In vitro,
In vivo*

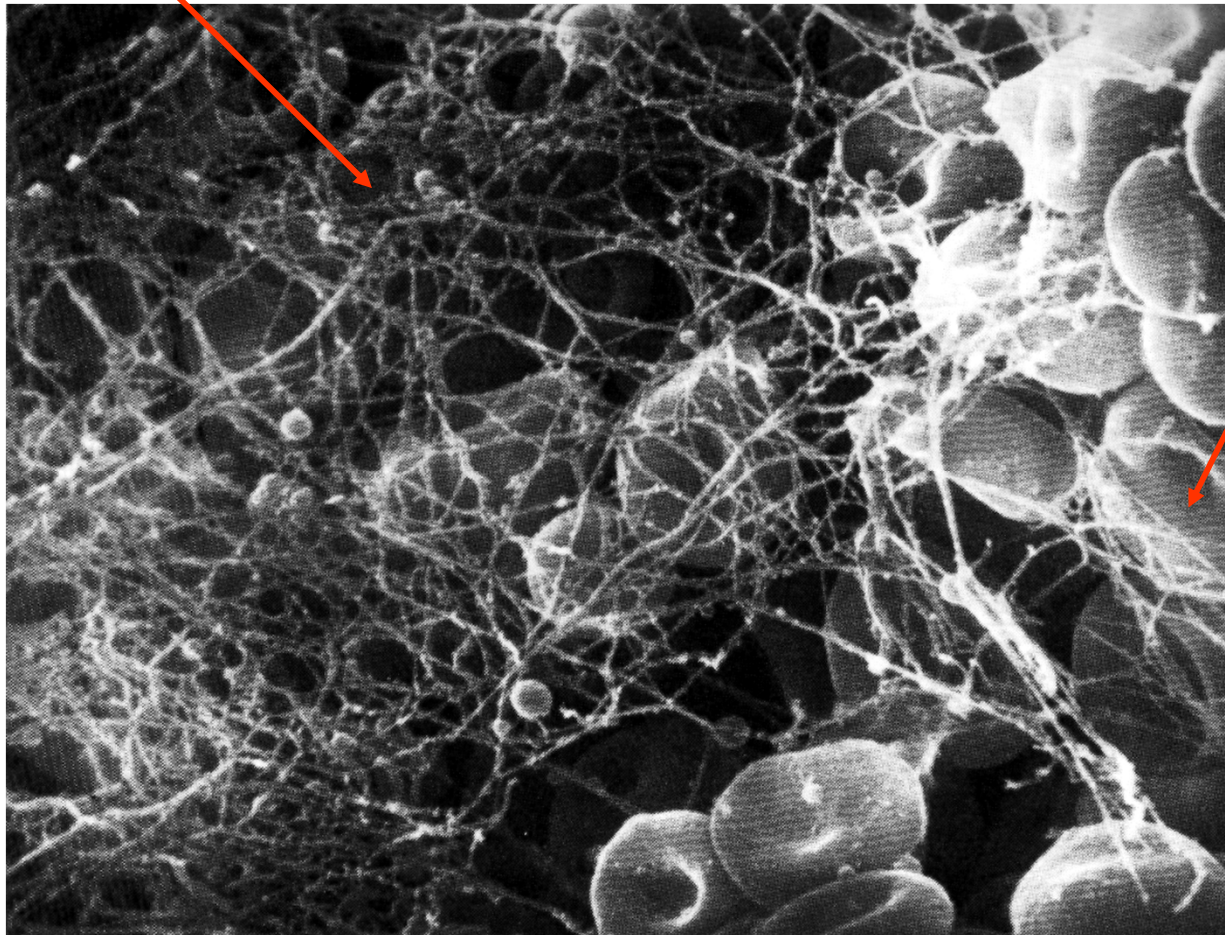
Sekundäre Hämostase
Roter Thrombus



Cumarine
Vitamin K
Antagonisten

Nachgerinnung

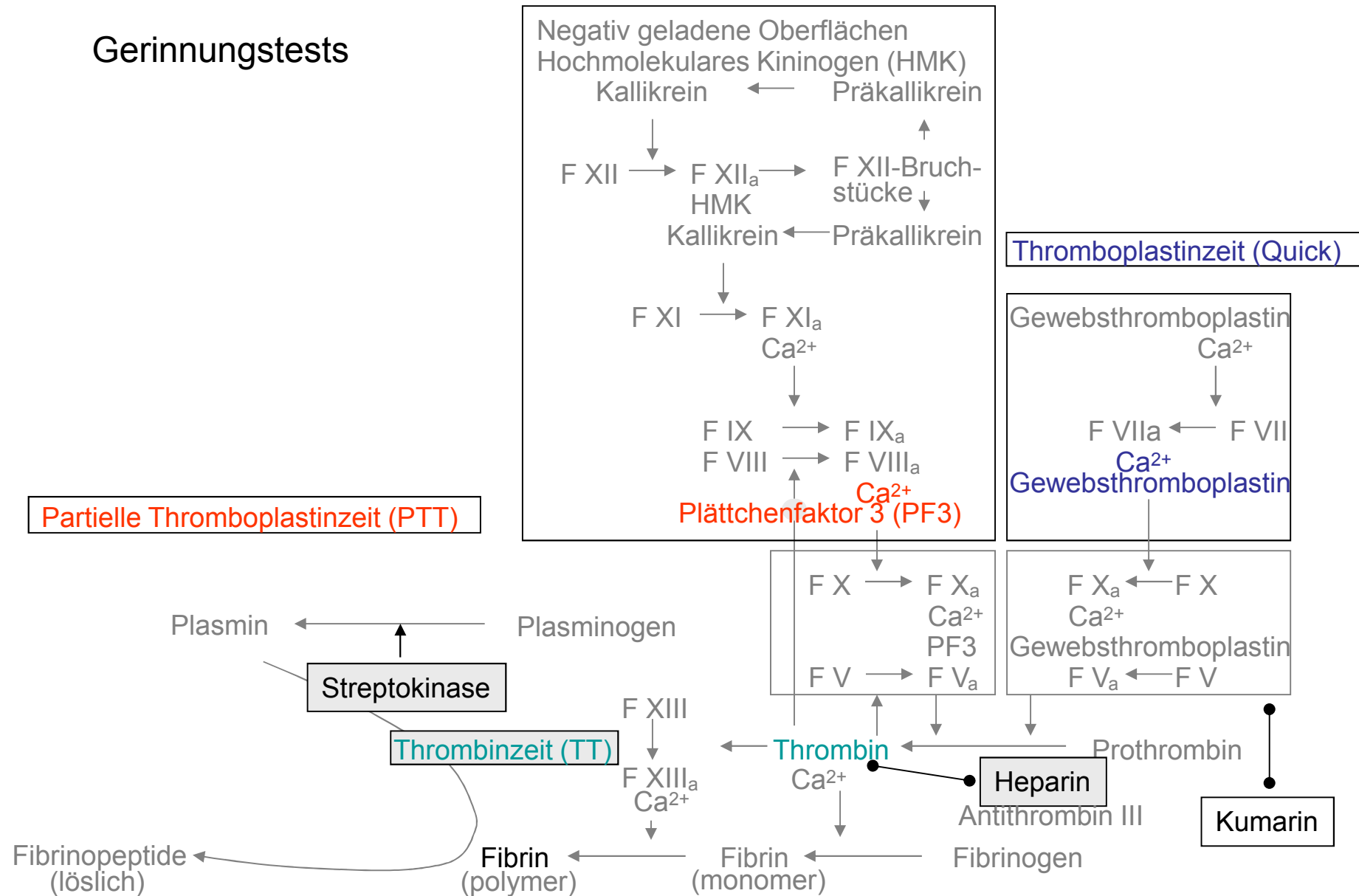
Bildung eines Maschenwerkes
aus Fibrinfäden



Eingeschlossene
Erys

Gerinnungstests

Gerinnungstests



Hämorrhagische Diathesen (Blutungsneigung)

Interpretation von Gerinnungstest-Ergebnissen

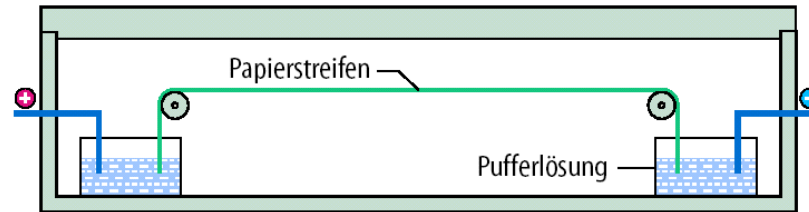
Quick-Wert	PTT	Thrombozytenzahl	Blutungszeit	wahrscheinliche Ursachen der hämorrhagischen Diathesen (gilt für mittelschwere bis schwere Störungen)
normal	normal	normal	normal	vaskuläre Ursache, Faktor-XIII-Mangel
↓	normal	normal	normal	Faktor-VII-Mangel
normal	↑	normal	normal	Heparin-gabe, Faktormangel VIII, IX, XI, XII, HMK, Präkallikrein
normal	normal	↓	↑	Thrombozytopenie
↓	↑	normal	normal	Cumaringabe, Vitamin-K-Mangel, Faktormangel I, II, V, X
normal	↑	normal	↑	v. Willebrand-Krankheit
↓	↑	↓	↑	Leberschaden, Verbrauchskoagulopathie, Sepsis

(nach E. Lechler)

↓ erniedrigt ↑ verlängert

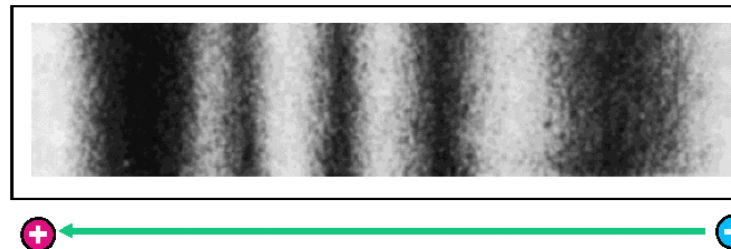
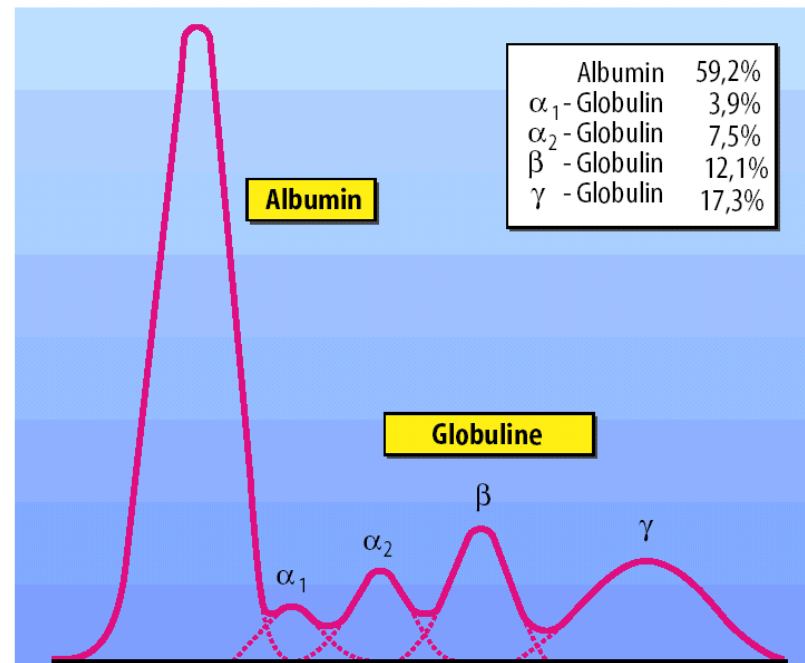
Plasmaproteine

Elektrophorese



Auftrennung der Proteine
nach:

Ladung
Größe

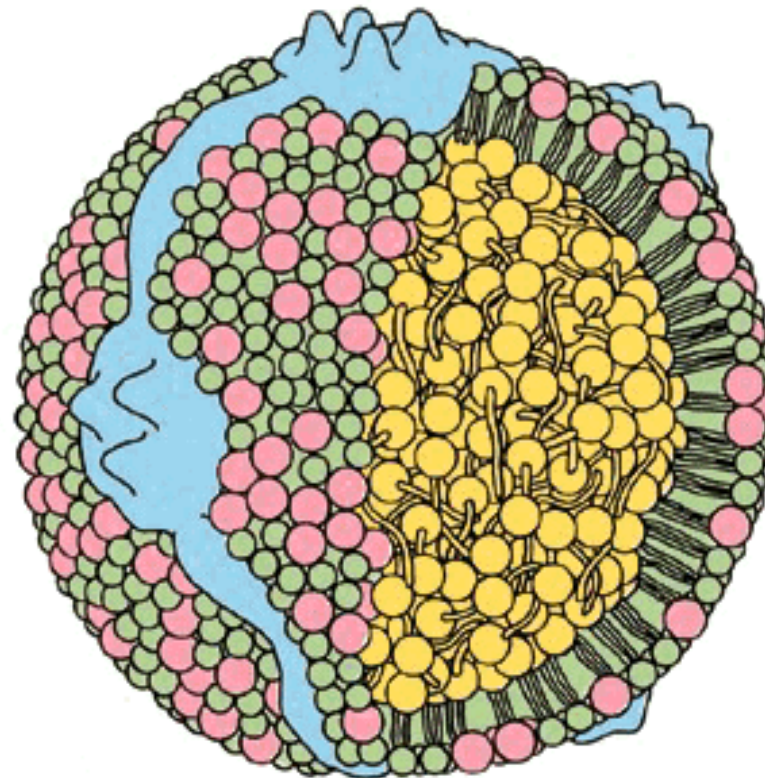


Plasmaproteine

Proteinfraktion		Mittlere Konzentration		MG	IP	Physiologische Bedeutung
Elektro-phoretisch	Immunelektro-phoretisch	g/l	μmol/l			
Albumin	Präalbumin	0,3	4,9	61 000	4,7	Bindung von Thyroxin; kolloidosmotischer Druck, Vehikelfunktion; Reserveeiweiß
	Albumin	40,0	579,0	69 000	4,9	
α ₁ -Globuline	Saures α ₁ -Glyko-protein	0,8	18,2	44 000	2,7	Gewebeabbauprodukt?;
	α ₁ -Lipoprotein („high density lipoproteins“)	3,5	17,5	200 000	5,1	Lipidtransport (bevorzugt Phospholipide)
α ₂ -Globuline	Coeruloplasmin	0,3	1,9	160 000	4,4	Oxydaseaktivität, Bindung von Kupfer; Plasmin- und Proteinaseinhibition; Hämoglobinbindung im Plasma
	α ₂ -Makroglobulin	2,5	3,1	820 000	5,4	
	α ₂ -Haptoglobin	1,0	11,8	85 000	4,1	
β-Globuline	Transferrin	3,0	33,3	90 000	5,8	Eisentransport; Transport von Lipiden (bevorzugt Cholesterin)
	β-Lipoprotein („low density lipoproteins“)	5,5	0,3 bis 1,8	3×10 ⁶ bis 2×10 ⁷	–	
	Fibrinogen	3,0	8,8	340 000	5,8	Blutgerinnung
γ-Globuline						Immunglobuline
	IgG	12,0	76,9	156 000	5,8	Antikörper gegen bakterielle Anti- gene und körperfremdes Protein;
	IgA	2,4	16,0	150 000	7,3	
	IgM	1,2	1,3	960 000		Agglutinine
	IgE	0,0003	0,002	190 000	–	Antikörper (Reagine)

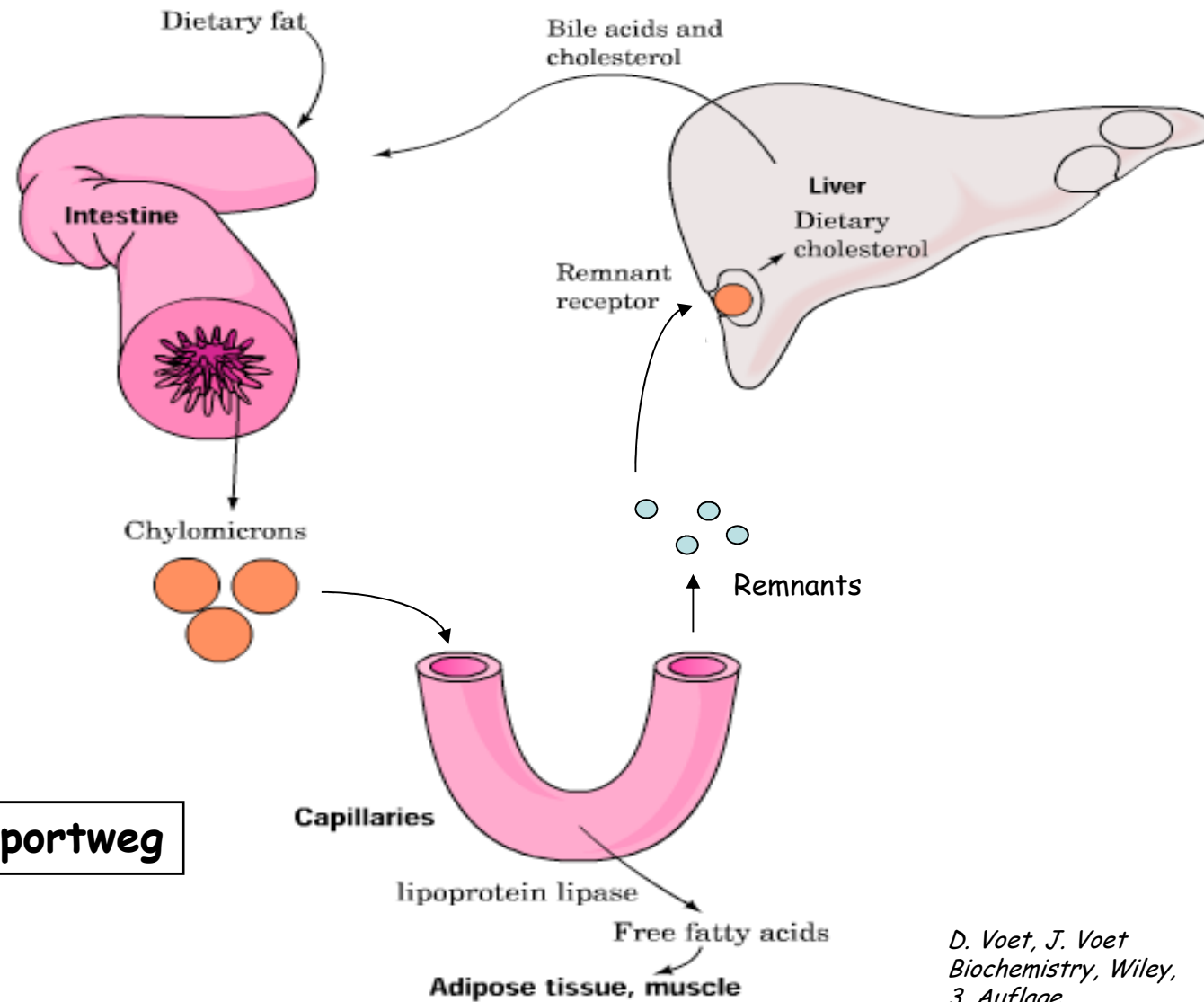
Lipoproteine

Low-Density-Lipoprotein (LDL)



- Unesterified cholesterol
- Phospholipid
- Cholesteryl ester
- Protein B-100

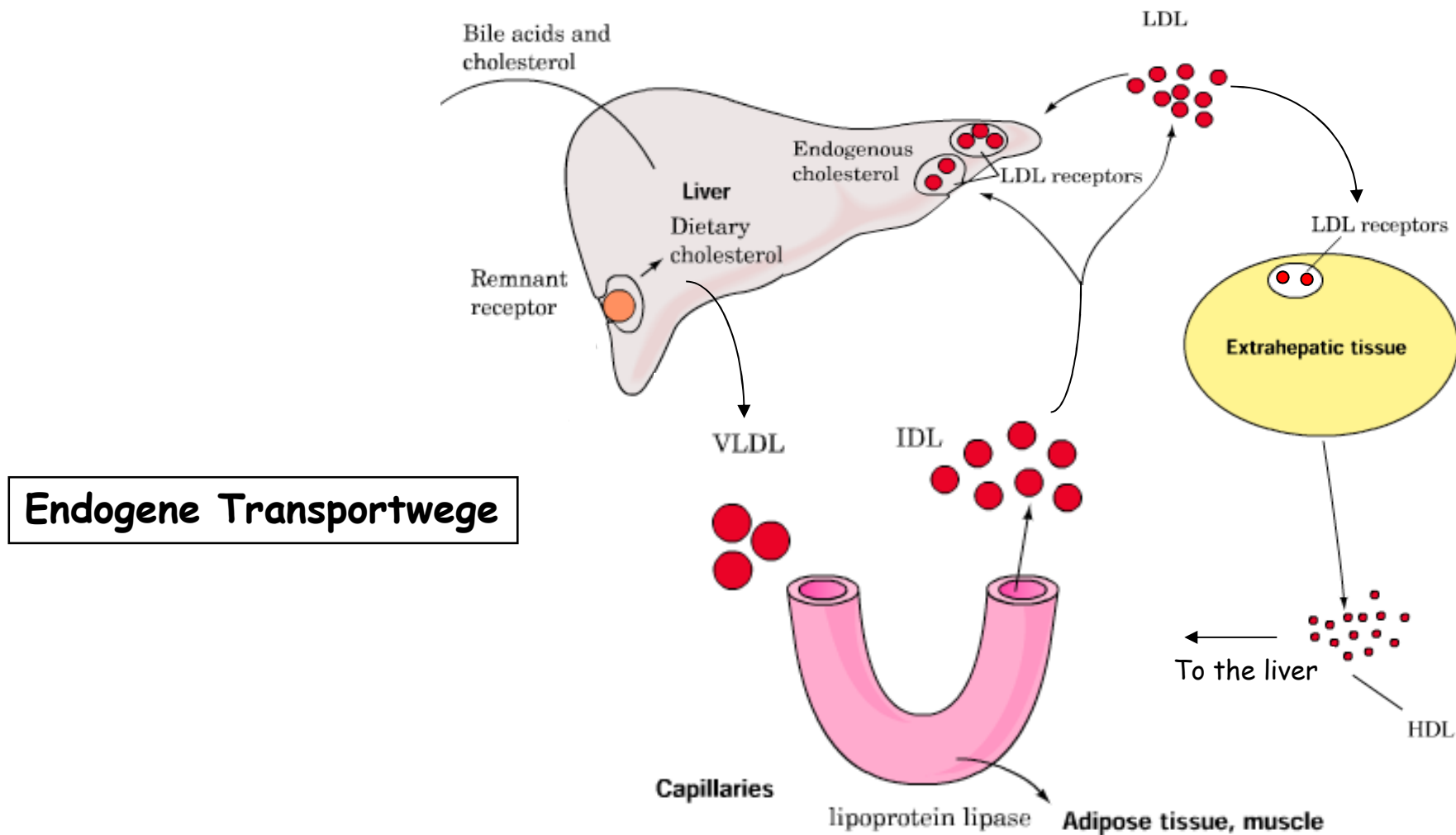
Transport der Lipoproteine



Exogener Transportweg

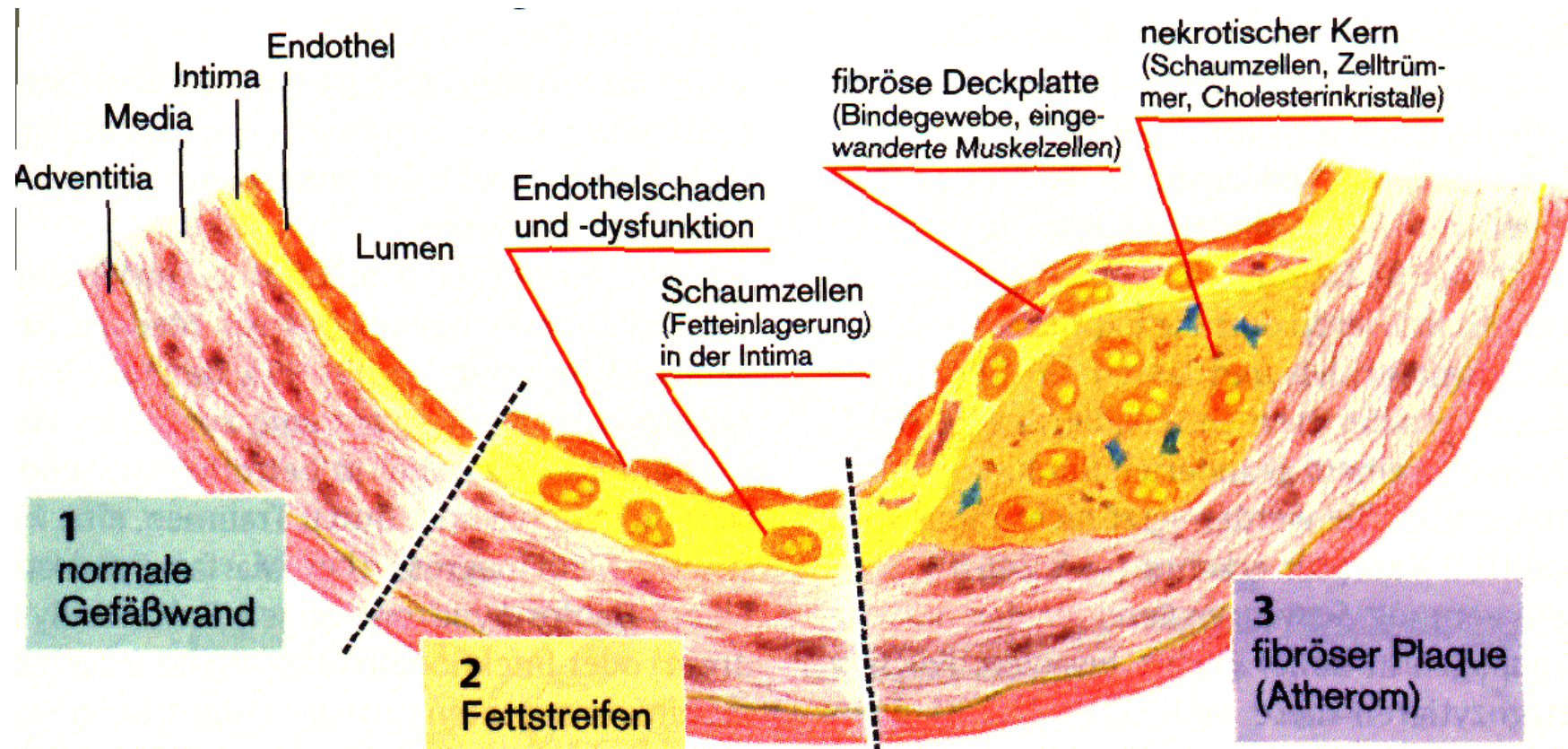
*D. Voet, J. Voet
Biochemistry, Wiley,
3. Auflage*

Transport der Lipoproteine



Arteriosklerose

Gefäßveränderung bei der Arteriosklerose



Arteriosklerose

Folgen der Arteriosklerose

