

Taschenatlas der Pathophysiologie

Bearbeitet von
Stefan Silbernagl, Florian Lang

5., unveränderte Auflage. 2017. Buch. 448 S. Softcover
ISBN 978 3 13 241889 9
Format (B x L): 12,7 x 19 cm

[Weitere Fachgebiete > Psychologie > Psychotherapie / Klinische Psychologie > Psychopathologie](#)

Zu [Inhalts-](#) und [Sachverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei


DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

Einige erworbene Anämieformen entstehen durch **Aufnahme- oder Stoffwechselstörungen** von **Folat** oder **Cobalamin (Vit. B₁₂) (A)**. Diese haben zur Folge, dass die **DNA-Synthese behindert** und damit der Zellzyklus während der Erythropoese verzögert wird. Die Hämoglobinsynthese im Zytoplasma läuft währenddessen weiter, sodass sich die Erythroblasten vergrößern (**Megaloblasten**) und ins Blut übergroße, ovale Erythrozyten übertreten (**Megalozyten**: MCV > 100 fl). Auch die Bildung von Granulozyten und Megakaryozyten ist gestört. Neben der Proliferationsverzögerung tragen zur Anämie auch die vorzeitige Zerstörung der Megaloblasten im Knochenmark (**erhöhte ineffiziente Erythropoese**, S. 40) sowie eine verkürzte Lebensdauer der ins Blut abgegebenen Megalozyten bei (**vorzeitige Hämolyse**).

Folat: Der Folatmetabolit N⁵,N¹⁰-Methylen-tetrahydrofolat wird für die Synthese von **Desoxythymidylat** benötigt (**A3**), das die einzige Quelle für das bei der DNA-Synthese benötigte Thymin darstellt. Folatmangel hemmt daher die DNA-Synthese, was sich besonders auf die Bildungsraten schnell proliferierender Zellen auswirkt, so u. a. auf die Erythropoese und die Tumorbildung. In der Leber ist der Folatbedarf für 2–4 Monate gespeichert. In der Nahrung liegt es überwiegend als Pteroylglutamat vor, von dem die überzähligen Glutamatreste abgespalten werden müssen, bevor es in Form von **Pteroylmonoglutamat** im oberen Dünndarm über einen Carrier absorbiert werden kann (**A1**). In der Darmmukosa entsteht dann N⁵-Methyltetrahydrofolat, das Substrat für die Tetrahydrofolat-Bildung (**A2**). Für diesen Schritt ist Methyl-Cobalamin essentiell (s. u.). Aus Tetrahydrofolat wird N⁵, N¹⁰-Methylen-tetrahydrofolat gebildet, das zusammen mit Desoxyuridylat von der Thymidylatsynthase zu **Desoxythymidylat** und 7,8-Dihydrofolat umgesetzt wird. Schließlich wird das verbrauchte Tetrahydrofolat wieder aus 7,8-Dihydrofolat regeneriert (**A3**).

Folgende **Störungen von Folataufnahme** bzw. **-stoffwechsel** behindern die DNA-Synthese und damit die Erythropoese (**A**, rote Einrahmung und rote Pfeile):

- ♦ **Zu geringe Folataufnahme** mit der Nahrung (< 50 µg/d; langes Kochen z. B. zerstört Folat);
- ♦ **Bedarfsanstieg (Schwangerschaft)**;
- ♦ **Malabsorption**, z. B. bei Dünndarmerkrankungen oder Hemmung des Folatcarriers durch Methotrexat (**A1**);

- ♦ **Cobalaminmangel (A4)**;

- ♦ **Hemmung der Thymidylatsynthase** durch den Fluoruracil-Metaboliten Fluordesoxyuridylat;

- ♦ **Hemmung der Dihydrofolatreduktase** durch Aminopterin oder Methotrexat, dessen Affinität zum Enzym 100mal höher ist als die des natürlichen Substrats 7,8-Dihydrofolat (**A3**).

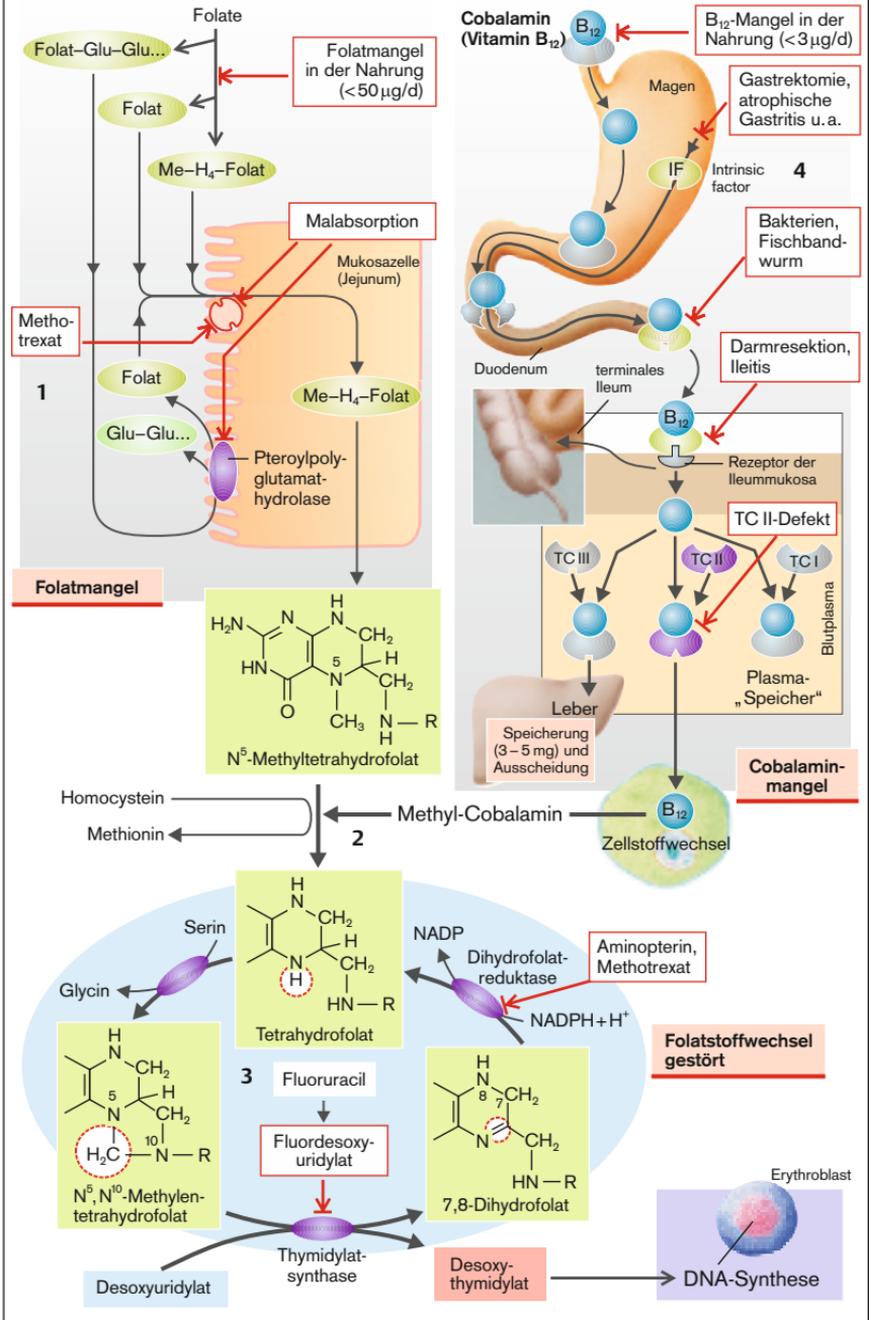
Da eine Hemmung des Folatstoffwechsels auch das Tumorstadium bremst, werden die genannten Medikamente Fluoruracil, Methotrexat und Aminopterin als **zytostatische Chemotherapeutika** eingesetzt. Ihre Wirkung auf die Erythropoese ist dabei meist unerwünscht und häufig limitierend für die Dosis.

Cobalamin (Vitamin B₁₂) muss vom Menschen mit der Nahrung aufgenommen werden (Bedarf 3–5 µg/d). Die etwa tausendfache Menge ist normalerweise in der Leber gespeichert. Gebunden an unterschiedliche Proteine wird es von der Nahrung an den Wirkort im Organismus transportiert, wo es in Form von **Methylcobalamin** als Coenzym bei der Demethylierung von N⁵-Methyltetrahydrofolat dient (**A2**).

Ursachen eines Cobalaminmangels können sein (**A4**):

- ♦ **Verminderte Aufnahme** (z. B. vegane Ernährung);
- ♦ **Mangel an Intrinsic factor** (IF; bei atrophischer Gastritis u. a.; s. a. S. 154); IF ist für die Bindung und Absorption des Cobalamins notwendig, das im Dünndarlumen aus der Bindung an Speichelproteine freigesetzt wird;
- ♦ **Konkurrenz** um das Cobalamin und Spaltung von IF durch Bakterien (Blind-Loop-Syndrom; S. 160) oder durch einen Fischbandwurm im Darmlumen;
- ♦ **Fehlen** (kongenital; Resektion) oder **Entzündung des terminalen Ileums**, also des Absorptionsortes von Cobalamin (S. 164 f.);
- ♦ **Defekt von Transcobalamin II** (TC II), das für den Cobalamintransport im Zytoplasma sorgt.
- ♦ Wegen des großen Cobalaminvorrats in der Leber treten die Symptome des Cobalaminmangels (**perniziöse Anämie**, neurologische Störungen) erst nach Jahren der blockierten Zufuhr auf.

A. Anämien durch Störungen der DNA-Synthese



Erythrozyten (Erys) dienen dem O_2 - und CO_2 -Transport sowie der *pH-Pufferung*. Essentiell für alle drei Funktionen ist das **Hämoglobin (Hb)**. Es besteht aus vier Untereinheiten (2α , 2β), von denen jede aus drei Komponenten gebildet wird: *Protoporphyrin*, Eisen (Fe^{2+}) und *Globin* (α oder β). Wird das Fe^{2+} in Protoporphyrin eingebaut, entsteht **Häm**. Bei einem Mangel oder einem Defekt von einer der Komponenten ist die Hb-Synthese behindert. Die Erys sind dann meist klein (MCV \downarrow), und ihr Hb-Gehalt ist vermindert (MCH \downarrow): **mikrozytär-hypochrome Anämie**.

Störungen der Protoporphyrinsynthese beruhen auf erblichen Enzymdefekten (S.280), so z. B. die *hereditäre sideroblastische Anämie*, bei der die Bildung von δ -Aminolävulinsäure (δ -ALA) aus Glycin und Succinyl-CoA vermindert ist und damit auch die Häm-Synthese (**A1**). Häm hemmt negativ rückkoppelnd die δ -ALA-Synthase. Verringert sich nun die Häm-konzentration, so wird das Enzym enthemmt und es werden trotz des Defekts einigermäßen ausreichende Mengen an Häm gebildet. Defekte nachgeschalteter Enzyme führen dazu, dass sich die Konzentration von Zwischenprodukten erhöht. Dadurch wird zwar die Häm-Bildungsrate wieder angehoben, doch lösen diese Verbindungen andere Störungen aus: *Porphyrien* (S.280).

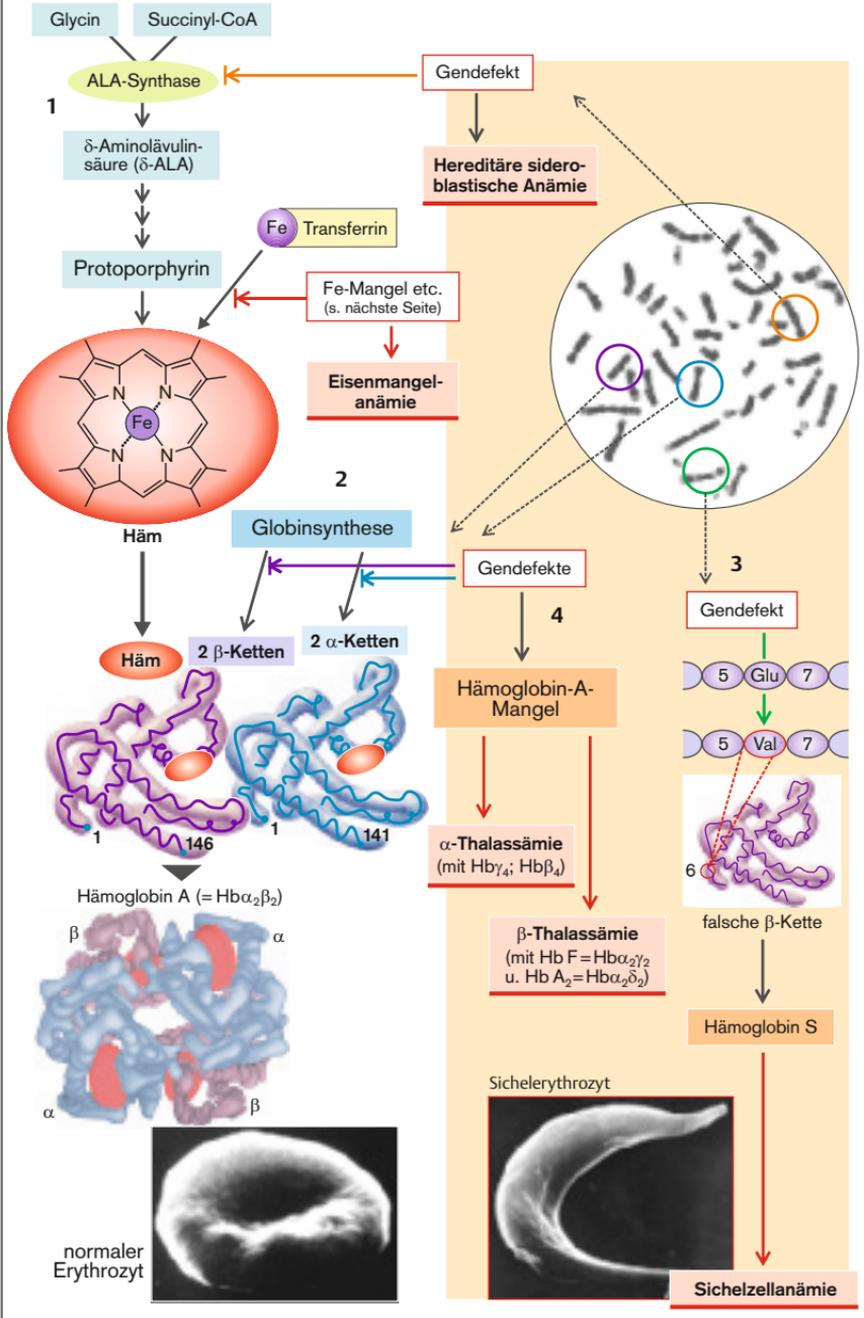
Störungen der Globinsynthese (A2): Normalerweise besteht Hb aus 2α -Ketten mit je 141 Aminosäuren und 2β -Ketten mit je 146 Aminosäuren ($HbA_1 = Hb\alpha_2\beta_2$). Nur 2–3% des Hb enthalten statt der β -Ketten sog. δ -Ketten ($HbA_2 = Hb\alpha_2\delta_2$). Vor der Geburt wird ein Hb gebildet, das eine höhere O_2 -Affinität besitzt (Anpassung an geringen P_{O_2} in der Plazenta). Dieses fetale Hb (**HbF**) enthält statt der β - sog. γ -Ketten ($Hb\alpha_2\gamma_2$).

Die Eigenschaften des Hb (Löslichkeit, O_2 -Affinität, Oxidierbarkeit u. a.) sind von der Aminosäuresequenz abhängig. Bei den meisten der über 300 genetisch bedingten Hb-Varianten, die man kennt, ist allerdings die Funktion nur wenig beeinträchtigt. Dass aber andererseits bereits eine einzige „falsche“ Aminosäure (Valin statt Glutamat an Position 6 in der β -Kette = **HbS**; **A2**) zu weitreichenden Funktionsstörungen führen kann, zeigt die **Sichelzellanämie (A3)**, die bei homozygotem Gendefekt auftritt. In der desoxygenierten Form aggregiert HbS und führt dabei zu einer sichelförmigen Veränderung der Erys (**A**). Diese *Sichelzellen* sind nicht mehr defor-

mierbar und bleiben in den Kapillaren hängen, was schließlich zum *Verstopfen kleiner Gefäße* führt. Die Aggregation des HbS benötigt einige Sekunden, so dass besonders Kapillaren mit *langer Passagezeit* betroffen sind (Milz; Vasa recta des Nierenmarks; s. a. S.116). Bei systemisch *verlangsamter Strömung* (Schock) oder *Hypoxie* (Höhenaufenthalt, Flugpassagen, Narkose) kann sich die Störung auch auf andere Organe erstrecken (z. B. Herz). Wegen der Gefäßverlegung wird die Strömung in den betroffenen Bereichen noch langsamer und der P_{O_2} sinkt noch weiter, sodass ein Teufelskreis entsteht (*Krise*). Die Krankheit kommt fast nur bei Schwarzen vor, die selbst oder deren Vorfahren aus Gebieten Zentralafrikas mit hohem Malaria-Vorkommen stammen. Das „Überleben“ des defekten Gens bei 40% der dortigen Bevölkerung trotz der (bis vor kurzem) bereits in der Kindheit tödlichen Krankheit der Homozygoten lässt sich damit erklären, dass die heterozygoten Genträger gegen die gefährlichen Formen der Malaria geschützt sind (Selektionsvorteil).

Bei der **β -Thalassämie (T)** ist die Produktion der β -Kette eingeschränkt, was zu einem Mangel an HbA_1 führt (**A4**). Er kann durch gesteigerte Bildung von HbA_2 und HbF nur teilweise kompensiert werden. Der Einbau von Fe^{2+} ist vermindert, sodass es in den Erys liegenbleibt (*Sideroachresie*) und sich u. U. im Körper übermäßig ansammelt (sekundäre Hämochromatose; S.274). Obwohl die osmotische Resistenz der Erys (S.42) sogar erhöht ist, sind sie mechanisch verletzbarer (rascher Abbau in der Milz, frühe Hämolyse). Während die heterozygote Form (*T. minor*) wenig Symptome hervorruft, verläuft die homozygote Form (*T. major*) bereits vor der Pubertät tödlich. Die seltene **α -Thalassämie** führt meist schon zum Absterben des Fetus, da ohne α -Ketten ja auch kein HbF gebildet werden kann. Das fetal gebildete $Hb\gamma_4$ und das postnatal auftretende $Hb\beta_4$ sind offenbar nur ein unzureichender Ersatz für die normalen Hb-Formen.

A. Defekte der Hämoglobinsynthese



Vom **Eisen(Fe)**-Bestand des Körpers (2 g [Frau] – 5 g [Mann]) sind ca. $\frac{3}{5}$ an **Hämoglobin** (Hb) gebunden, $\frac{1}{4}$ ist **Speichereisen** (Ferritin, Hämosiderin), der Rest **Funktionseisen** (Myoglobin, Fe-haltige Enzyme). Die **Fe-Verluste** betragen bei Männern ca. 1 mg/d, bei Frauen bis 2 mg/d (Menstruation, Schwangerschaft, Geburt). Vom Nahrungs-Fe werden duodenal 3 – 15 % absorbiert (**A**), bei Fe-Mangel bis über 25 % (s. u.). Die **Fe-Aufnahme** mit der Nahrung sollte daher mindestens 10 – 20 mg/d betragen (Frauen > Kinder > Männer).

Fe-Absorption (A1): Fe kann relativ effizient als **Häm-Fe²⁺** (Fleisch, Fisch) mittels des **Häm-Transporters HCP1** absorbiert werden, wobei das (dann vom Häm abgespaltene) Fe entweder als Ferritin-Fe³⁺ in der Mukosa verbleibt (und bei der Zellmauserung ins Darmlumen zurückkehrt) oder ins Blut gelangt. **Nicht-Häm-Fe** kann nur als Fe²⁺ absorbiert werden, das von einem Fe²⁺-H⁺-Symportcarrier (DCT 1) transportiert wird. Wichtig dafür ist ein **niedriger pH-Wert des Chymus**, da er a) den H⁺-Gradienten erhöht, der Fe²⁺ über DCT 1 in die Zelle treibt, und b) Nahrungs-Fe aus Komplexen freisetzt. Nicht-Häm-Fe³⁺ in der Nahrung muss erst von einer **Ferrireduktase** (+ Ascorbat) auf der luminalen Mukosazelloberfläche zu Fe²⁺ reduziert werden (**A1: FR**). Für die Aufnahme aus der Mukosazelle ins Blut wird Fe²⁺ von der Multi-Kupfer-Ferroxidase **Hephaestin** (bei Aufnahme aus Makrophagen: **Coeruloplasmin**) zu Fe³⁺ oxidiert. Dieses verlässt die Zelle über **Ferroportin**, ein Fe-Transporter, dessen Dichte in der Zellmembran (Duodenum, Leber, Makrophagen) durch das Peptid-Hormon **Hepcidin** aus der Leber vermindert wird (erhöhte Internalisierung). **Im Blut** reagieren jeweils 2 Fe³⁺ mit **Apo-transferrin** zu **Transferrin**, das für den **Fe-Transport im Plasma** sorgt (**A**) und das Fe³⁺ über **Transferrin-rezeptoren** bei Erythroblasten, Leber-, Plazenta- u. a. Zellen abliefern. Danach steht Apo-transferrin erneut zur Fe-Aufnahme aus Darm und Makrophagen (s. u.) zur Verfügung.

Als **Fe-Speicher (A2 u. S. 274)** dienen **Ferritin** (rasch verfügbares Fe) und **Hämosiderin**.

Fe-Recycling: Aus fehlgebildeten Erythroblasten (**ineffiziente Erythropoese**) und hämolysierten Erys freigesetztes Hb-Fe und Häm-Fe wird an **Haptoglobin** bzw. **Hämopexin** gebunden, von den Makrophagen des Knochenmarks, der Leber und der Milz endozytiert und zu 97 % wiederverwertet. Renal filtriertes Transferrin wird tubulär via **Cubilin** resorbiert.

Bei **Fe-Mangel** steigt die intestinale Fe-Absorption dadurch, dass sowohl die mukosale Ferritin-Translation (durch Bindung des Fe-regulierenden Proteins **IRP1** an Ferritin-mRNA) als auch die **Hepcidin-Synthese** gehemmt werden. Ein manifester Fe-Mangel (Serum-Fe < 0,4 mg/l; Serum-Ferritin ↓) hemmt die Hb-Synthese (s. a. S. 38), sodass es zu einer **hypochrom-mikrozytären Anämie** kommt: MCH < 26 pg, MCV < 70 fl, Hb < 110 g/l. **Ursachen (A u. Tab.):**

♦ **Blutverlust** (Magen-Darm-Trakt, vermehrte Menstruationsblutung) ist beim Erwachsenen die **häufigste Ursache** für einen Eisenmangel (pro ml Blut gehen 0,5 mg Fe verloren);

♦ **Fe-Recycling vermindert:** Diese (weltweit zweithäufigste) Anämieform tritt bei **chronischen Infektionen** auf (**A2**). Dabei steigern Entzündungscytokine (IL-1 und -6, TNFα u. a.) die **Hepcidin-Synthese**, sodass die **Ferroportin-Dichte** sinkt und daher das von den Makrophagen aufgenommene Fe nicht mehr ausreichend wiederverwertet werden kann;

♦ **Fe-Aufnahme zu gering** (Mangelernährung, v. a. in der Dritten Welt);

♦ **Fe-Absorption vermindert** wegen a) **Achlorhydrie** (atrophische Gastritis, nach Gastrektomie; S. 154, 160) sowie wegen b) **Malabsorption** bei Erkrankungen des oberen Dünndarms oder in Anwesenheit von Fe-bindenden Nahrungsbestandteilen (Phytat in Getreide und Gemüse; Gerbsäure im Tee, Oxalat u. a.);

♦ **Erhöhter Fe-Bedarf** (Wachstum, Schwangerschaft, Stillen);

♦ **Apo-transferrin defekt** (selten).

♦ Bei einer **Fe-Überladung** des Körpers werden innere Organe geschädigt: **Hämochromatosen** (S. 274).

	normal	Fe-Mangel	Apo-transferrin defekt	Fe-Verwertung defekt	Fe-Recycling defekt
Serum-Fe: Fe-Bindungs-kapazität	1 mg/l: 3,3 mg/l	↓ : ↑	↓ : ↓	↑ : normal	↓ : ↓
Transferrinsättigung	ca. 33 %	< 10 %	0	> 50 %	> 10 %

Erythrozyten (Erys) können ihre normale Lebensdauer nur erreichen, wenn ihre Flexibilität, ihre osmotische und mechanische Belastbarkeit, ihr reduktives Potential und ihre Energieversorgung normal sind (S. 32). Defekte dieser Eigenschaften führen zu einer Verkürzung der Ery-Lebensdauer (u. U. bis auf wenige Tage): *korpuskuläre hämolytische Anämie*. Andererseits gibt es viele Ursachen, die die Lebenszeit normaler Erys verkürzen: *extrakorpuläre hämolytische Anämien*. Diesen Anämien gemeinsam ist eine *erhöhte Erythropoetinkonzentration*, die die Erythropoese kompensatorisch stimuliert (S. 35 A u. B3).

Ursachen korpuskulärer hämolytischer Anämien (A) sind meist Gendefekte:

♦ Zu den *Membranopathien* gehört die *hereditäre Sphärozytose* (Kugelzellanämie). Sie beruht auf einer Funktionsstörung (defektes Ankyrin) oder einem Mangel an Spectrin, das als wesentlicher Bestandteil des Zytoskeletts für dessen Stabilität essenziell ist (**A1**). Die Sphärozyten haben ein normales Volumen, doch führt der Zytoskelettdefekt dazu, dass die Erys statt der normalen, flexiblen Scheibchenform eine Kugelform besitzen. Die *osmotische Resistenz* dieser Zellen ist *verringert*, d. h., sie hämolysieren bereits bei einer rel. geringen Hypotonie des Außenmediums. Sie werden vorzeitig in der *Milz* ausgesondert; eine Splenektomie ist daher therapeutisch wirksam.

♦ *Enzymdefekte* stören den Glucosestoffwechsel der Erys (**A2**): a) Ist die *Pyruvatkinase* betroffen, stockt der ATP-Nachschub; Energiemangel hemmt die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, es kommt zur Zellschwellung, womit die Erys vulnerabler werden und frühzeitig hämolysieren. b) Eine defekte *Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase* (Glu-6-PDH; **A3**) verlangsamt den Pentosephosphat-Zyklus, sodass das bei oxidativem Stress gebildete, oxidierte Glutathion (GSSG) nicht mehr ausreichend zur reduzierten Form (GSH) regeneriert werden kann. Dadurch sind freie SH-Gruppen von Enzymen und Membranproteinen sowie Phospholipide nicht mehr ausreichend vor der Oxidierung geschützt, was zu vorzeitiger Hämolyse führt. Ernährung mit Saubohnen (führt zu Favismus) oder bestimmte Medikamente (z. B. Primaquin oder Sulfonamide) erhöhen den oxidativen Stress und aggravieren damit die Situation. c) Ein Defekt der *Hexokinase* führt sowohl zu ATP- als auch zu GSH-Mangel (**A2, 3**).

♦ Die *Sichelzellanämie* und die *Thalassämien* (S. 38) haben ebenfalls eine hämolytische Komponente (**A4**).

♦ Bei der (erworbenen) *paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie* (**PNH**) besitzt ein Teil der Erys (die von einer somatisch mutierten Stammzelle abstammen) eine *erhöhte Komplementsensitivität*. Sie beruht auf einem Defekt des Membranankers (Glycosyl-Phosphatidylinositol) von Proteinen, die die Erys vor der Attacke des Komplementsystems schützt (v. a. CD 55 = DAF, decay accelerating factor; oder CD 59 = membrane inhibitor of reactive lysis; **A5**). Eine Komplementaktivierung ist die Folge, die mit einer Perforation der Ery-Membran endet.

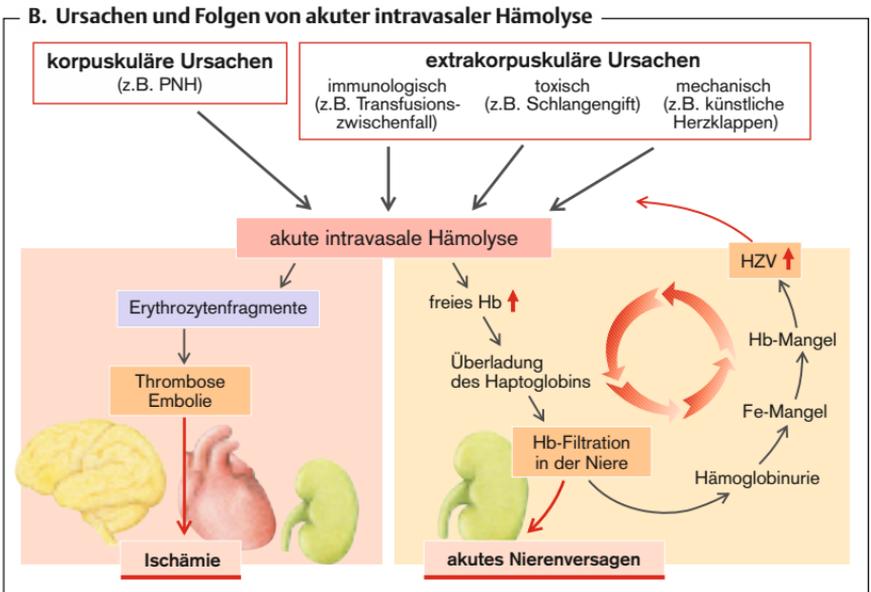
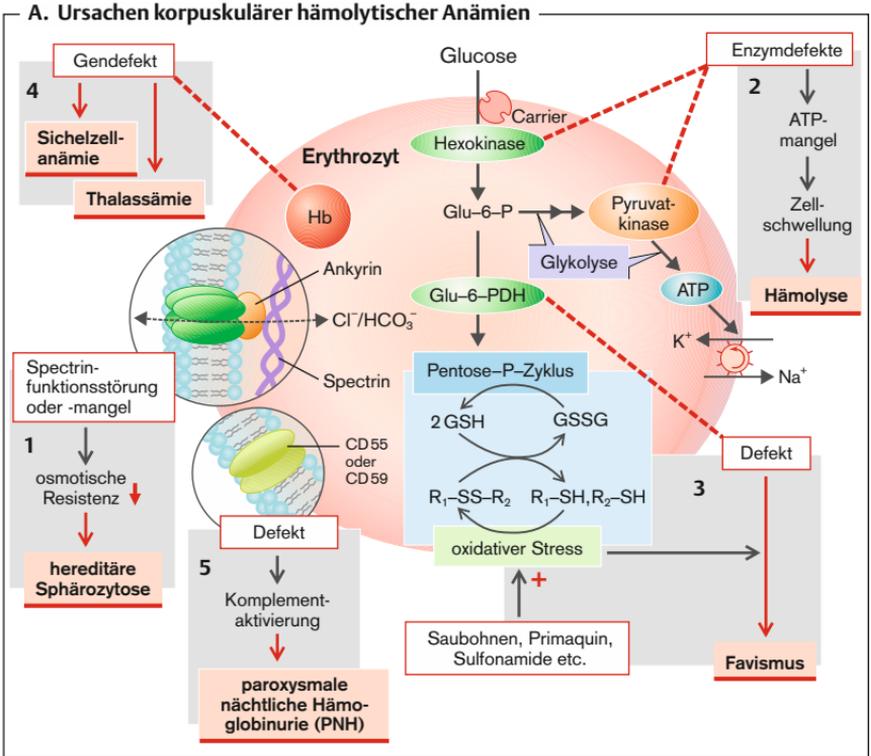
Zu den **Ursachen extrakorpulärer hämolytischer Anämien** zählen

♦ *mechanische Ursachen* wie eine Schädigung der Erys durch Kollision mit künstlichen Herzklappen oder Gefäßprothesen, insbesondere bei erhöhtem Herzzeitvolumen;

♦ *immunologische Ursachen*, z. B. bei ABO-Fehltransfusionen oder bei Rh-Inkompatibilität zwischen Fetus und Mutter;

♦ *Toxine*, z. B. bestimmte Schlangengifte.

♦ Bei den meisten hämolytischen Anämien werden die Erys, wie normalerweise auch, extravasal in Knochenmark, Milz und Leber von den Makrophagen phagozytiert und „verdaut“ (*extravasale Hämolyse*), das Fe wird wiederverwendet (S. 40). In geringem Maß intravasal freierwirdendes Hb wird an Haptoglobin gebunden (S. 40). Bei massiver **akuter intravasaler Hämolyse (B)** wird das Haptoglobin jedoch überladen und freies Hb wird renal filtriert (S. 44). Dies führt nicht nur zu einer *Hämoglobinurie* (dunkler Urin), sondern kann auch durch Verstopfung der Tubuli ein *akutes Nierenversagen* auslösen (S. 118). **Chronische Hämoglobinurie** hat zusätzlich eine *Fe-Mangel-Anämie* zur Folge, das Herzzeitvolumen steigt, und die dadurch bedingte mechanische Hämolyse schließt einen Teufelskreis (**B**). Schließlich lösen die bei der intravasalen Hämolyse entstehenden Ery-Fragmente u. U. *Thrombosen* und *Embolien* aus, die in Gehirn, Herzmuskel, Niere und anderen Organen zur *Ischämie* führen können.



Malaria (M.) ist eine Tropenkrankheit, die von parasitären Einzellern der Gattung *Plasmodium* (*Pl.*) verursacht wird. Die M. fordert weltweit jährlich über eine Million Todesopfer, wovon etwa die Hälfte Kinder unter 5 Jahren sind. Hauptverbreitungsgebiet sind die Tropen und Subtropen (Afrika, v. a. südlich der Sahara [90%], der Norden Südamerikas, Mittelamerika, Indien, Indonesien, China u. a.). In Deutschland werden jährlich ca. 700 – 1000 M.-Fälle (mit ca. 5 Todesfällen) gemeldet, wobei es sich um Tropenrückkehrer sowie um Infektionen durch mit dem Flugzeug eingeschleppte Anophelesmücken handelt („Flughafen-M.“).

Die **Infektion** erfolgt durch den Stich einer weiblichen Stechmücke (Moskito) bestimmter *Anopheles*-Arten (**A1**), die dabei einen der folgenden **Erreger** übertragen: *Pl. falciparum* verursacht die *M. tropica*, die gefährlichste, oft tödliche Form der M. Die *M. tertiana* wird durch *Pl. vivax* und *P. ovale*, die *M. quartana* durch *Pl. malariae* verursacht. Die Anophelesmücken und der Mensch sind das Reservoir der pathogenen Pl.

Lebenszyklus des Erregers (A2–4). Für die Plasmodien ist die Mücke der Anfangs- und Endwirt, der Mensch der Zwischenwirt:

♦ **In der Mücke (A2)** läuft die **sexuelle Phase** der Pl.-Vermehrung ab (= Sporogonie). Sticht die Mücke einen Menschen mit Malaria, saugt sie mit seinem Blut männliche und weibliche *Gametozyten* des Erregers auf. Im Mückendarm entstehen daraus Mikro- und Makro-*Gameten*. Verschmelzen diese miteinander, entsteht eine motile *Zygote* und anschließend eine *Oozyste*, die rund tausend *Sporozoiten* enthält. Die Oozyste platzt dann, und die Sporozoiten werden freigesetzt. Sie liegen dann u. a. in der Speicheldrüse der Mücke bis zu ihrem nächsten Stich bereit. Dieser Zyklus dauert ein bis zwei Wochen, wobei eine Mindesttemperatur von ca. 15 °C notwendig ist.

♦ **Im Menschen** laufen zwei weitere Phasen des Lebenszyklus des Erregers ab, die erste außerhalb (**A3**) und die zweite innerhalb der Erys (**A4**). Beim *Stich* der infizierten Mücke (**A1**) werden hunderte von Sporozoiten ins Blut injiziert, von wo sie in die **Leberzellen** eindringen, um dort zum **Leberschizont** heranzureifen (**A3**). Durch asexuelle Vermehrung entstehen dort zehntausende *Merozoiten*, die nach Platzen des Hepatozyten ins Blut abgegeben werden. Bei *Pl. ovale* und *Pl. vivax* bleibt ein Teil ungeteilt (Hypnozoit) und über-

lebt so u. U. jahrelang in der Leber (Rückfälle der *M. tertiana*!). Im Blut dringen die Merozoiten in die **Erythrozyten** ein und verwandeln sich in diagnostisch wichtige **Ringformen** (Blutausstrich, **A5**), die erneut zum Schizonten reifen (**A4**), der schließlich ca. $\frac{2}{3}$ des Hb aufgebraucht hat und fast den ganzen Ery ausfüllt. Der Ery platzt, sodass zahlreiche Merozoiten freigesetzt werden, die wieder weitere Erys befallen (*Ery-Kreislauf* des Erregers, der z. B. bei *Pl. malariae* 72 h dauert). Ein kleiner Teil der Merozoiten reift zu *Gametozyten* (s. o.), die beim Stich der nächsten Mücke von dieser aufgenommen werden.

Die **Symptome** der Malaria, die nach einer **Inkubationszeit** von 5 – 35 Tagen auftreten, sind hohes, rezidivierendes bis periodisches **Fieber** mit Schüttelfrost und Schweißausbrüchen (bei *M. tertiana* und *M. quartana* dazwischen 1 Tag bzw. 2 Tage fieberfrei). Die *M. tropica* zeigt keine klare Fiebrhythmik, ruft aber im Gegensatz zu den anderen M.-Formen **Krämpfe**, sowie **Bewusstseinsstörungen** bis hin zum **Koma** hervor.

Pathophysiologie (B). Wenn die infizierten Erys platzen, werden mit den Merozoiten auch **Toxine** freigesetzt, die im Patienten **Zytokine** aktivieren. Dadurch kommt es zu **Fieber** und (mitverursacht durch den Pl.-Stoffwechsel) einer **Hypoglykämie** mit **Laktazidose**. Geplatze Erys (siehe hämolytische Anämie, S. 42) werden in der Milz abgebaut (\Rightarrow **Splenomegalie**, **Icterus**), und im Knochenmark wird durch die Zytokine TNF α freigesetzt. Dieses hemmt die Erythropoese, was die **Anämie** verstärkt. Bei der *M. tropica* bildet der Trophozoit u. a. **PfEMP1** (Plasmodium falciparum-infected erythrocyte membrane protein1), das eine Anhaftung der infizierten Erys ans Endothel und an andere Erys (\Rightarrow Rosettenbildung und Agglutination) vermittelt (**Zytoadhärenz**). Zusammen mit der mangelnden Verformbarkeit der infizierten Erys verursacht diese Adhärenz eine Verlegung kleiner Gefäße, sodass es u. a. zu einer ischämischen Hypoxie kommt. Hypoxie und Hypoglykämie sind die Ursachen für die besonders bei kleinen Kindern schwer wiegenden Störungen im ZNS (s. o.). Das beim Platzen der Erys massenhaft freiwerdende **Hämoglobin** entgeht größtenteils der Bindung an Haptoglobin und wird daher renal filtriert: Es kommt zu sehr dunklem Harn („Schwarzwasserfieber“) sowie u. U. zum Nierenversagen mit **Anurie** (Verlegung der Tubuli durch Hb).

