

Analysen im hämatologischen Labor

(Analysen A bis Z)

1	A.....	3
2	ANÄMIE, ALLGEMEIN	3
3	ANÄMIE, MIKROZYTÄR	4
4	ANÄMIE, MAKROZYTÄR	4
5	ANÄMIE, NORMOZYTÄR	4
6	BLUTAUSSTRICH	4
7	BLUTBILD, ALLGEMEIN.....	5
8	BLUTBILD, MIKROSKOP (ERYTHROZYTEN).....	5
9	BLUTBILD, MIKROSKOP (LEUKOZYTEN)	7
10	BLUTBILD, MIKROSKOP (THROMBOZYTEN).....	8
11	BLUTBILD, ZYTOMETRIE (ERYTHROZYTEN).....	8
12	BLUTBILD, ZYTOMETRIE (LEUKOZYTEN)	11
13	BLUTBILD, ZYTOMETRIE (THROMBOZYTEN).....	11
14	ERYTHROZYTEN.....	12
15	ERYTHROZYTEN (AKANTHOZYT)	13
16	ERYTHROZYTEN (EINSCHLÜSSE)	13
17	ERYTHROZYTEN (FRAGMENTOZYT)	13
18	ERYTHROZYTEN INDICES	14
19	EVB (RDW).....	15
20	FARBLÖSUNGEN, FÄRBEPRINZIP	15
21	FRAGMENTOZYTEN.....	17
22	GIEMSA-FÄRBUNG	17
23	HÄMATOKRIT	17
24	HÄMOGLOBIN	17
25	HBF ZELLEN (FETALE ERYS)	18
26	HOWELL-JOLLY-KÖRPERCHEN	18
27	HUBER-HERKLOTZ-FORMEL	18
28	LEUKOZYTEN	19
29	MAY-GRÜNWALD-FÄRBUNG	19
30	MCH.....	19
31	MCHC.....	19
32	MCV.....	20

33	MENTZER-INDEX	20
34	MONOZYTOSE	20
35	NEUTROPHILIE	20
36	OSMOTISCHE RESISTENZ	20
37	PANOPTISCHE FÄRBUNG	21
38	PAPPENHEIM FÄRBUNG	21
39	PAPPENHEIM-KÖRPERCHEN	21
40	PRICE-JONES-KURVE	21
41	PSEUDO- THROMBOPENIE	21
42	RDW (EVB)	21
43	RETIKULOZYTEN	22
44	RPI	22
45	SHINE-LAL-INDEX	23
46	SICHELZELLEN	23
47	SICHELZELLTEST	23
48	THALASSÄMIE	23
49	THROMBOPENIE (EDTA)	24
50	THROMBOZYTEN	24
51	THROMBOZYTTOSE	25
52	ZZ (LITERATUR)	25

1 A	<p style="text-align: center;">Analysen in der Hämatologie</p> <p>Sammlung von Informationen zu hämatologischen Parametern im Routinelabor. Die Informationen erheben nicht den Anspruch eines Lexikons, sie können für Informationszwecke nützlich sein, ersetzen aber nicht die ärztliche Beratung.</p> <p>Referenzen im Text werden durch ein Literaturverzeichnis unter Buchstabe Zz (Literatur) ergänzt.</p> <p>Weitere Fundstellen und Suchbegriffe für Laboranalysen, siehe</p> <p>(a) Analysen im medizinischen Labor (alphabetisch von A bis K) http://www</p> <p>(b) Analysen im medizinischen Labor (alphabetisch von L bis Z) http://www</p> <p>(c) Autoantikörper, Autoimmundiagnostik (alphabetisch von A bis Z) http://www</p>
2 Anämie, allgemein	<p>1. Definition von Anämie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verminderung der Hb Konzentration unter die Normbereichsgrenze. • Verminderung der Hb Konzentration und evtl. Erniedrigung des Hämatokrits unter die Normbereichsgrenze. • Verminderung der Erythrozytenzahl unter die Normbereichsgrenze. <p>Für die Anämiediagnostik ist das sog. „rote Blutbild“ wegweisend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythrozytenzahl. • Hb Konzentration. • Hämatokrit. • Errechnete erythrozytäre Parameter MCV, MCH, MCHC, EVB. <p>Maschinell erstellte Blutbilder müssen oft durch ein mikroskopisches Differentialblutbild ergänzt werden, auch weiterführende Untersuchungen (z.B. Retikulozytenzählung, Messung von Parametern des Eisenstoffwechsels) können sich anschliessen.</p> <p>2. Hauptursachen von Anämien</p> <p>Anämien lassen sich nach verschiedenen Kriterien beurteilen. Häufig erfolgt eine Einteilung nach den Hauptursachen und nach pathophysiologischen Aspekten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutverlust (akut oder chronisch). • Gesteigerte Hämolyse (z.B. korpuskuläre, serogene, toxische, megaloblastische Anämie). • Störung der Zell- und Farbstoffproduktion. • Anämie chronischer Erkrankungen (ACD): ACD ist begrifflich eine Form der Anämie, die Begleitsymptom von Infektionen, malignen Erkrankungen und chronischen Entzündungen sein kann. ACD ist somit keine eigenständige Krankheitsentität. Kennzeichen der Anämie sind z.B. verkürzte Lebenszeit der Erythrozyten, Störung der Eisenverteilung (mit funktionellem Eisenmangel) und verminderte Erythropoietin-Synthese. Meist resultiert eine normochrome Anämie mit normalen MCV- und MCH-Werten und oft mit erhöhtem CRP. Zusätzlich kann ein echter Eisenmangel bestehen. Diagnostisch wertvoll erweisen sich hier die Parameter %Hypo, CHr und sTFR. <p>3. Einteilung der Anämien (Siegenthaler u.a. Autoren)</p> <p>Man unterscheidet nichthämolytische von hämolytischen Anämien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichthämolytische Anämien <ul style="list-style-type: none"> – Hypochrom-mikrozytär (z.B. Eisenmangel, chronische Erkrankungen). – Normochrom-normozytär (z.B. renal, endokrin, Eiweissmangel). – Hyperchrom-makrozytär (z.B. Vitamin B12 Mangel, Folsäuremangel, Lebererkrankungen). • Hämolytische Anämien <ul style="list-style-type: none"> – Hereditär hämolytische Anämien (z.B. Membrandefekte, Hb-Defekte/Sichelzellanämie, Enzymopathien wie G-6-PD-Mangel). – Erworbene hämolytische Anämien (z.B. autoimmunhämolytische Anämien/Wärme-/Kälte-AK, hämolytische Anämien durch Isoantikörper, Anämien anderer Genese (z.B. Infektionen, chemische Substanzen, künstliche Herzklappen)).

	<p>Bei der Differentialdiagnostik der verschiedenen Anämieformen ist neben der Kenntnis der Erythrozyten-Indices (MCV, MCH) auch eine möglichst genaue Information über die adäquate Steigerung der Retikulozytenzahl hilfreich.</p> <p>Weitere Informationen bei den Fachgesellschaften für Hämatologie und Onkologie (im Internet <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie</i>).</p>
3 Anämie, mikrozytär	<p>Mikrozytäre Anämien haben einen erniedrigten MCV-Wert. Die häufigste mikrozytäre Anämie ist die Eisenmangelanämie. Als Ursache gelten geringe aber länger anhaltende Blutungen (oftmals unbemerkt), mangelnde Aufnahme von Eisen oder zu geringe Zufuhr von Eisen. Neben dem niedrigen MCH liegt meist auch ein niedriges oder erniedrigtes MCHC vor, der RDW-Wert ist erhöht.</p> <p>Zur differentialdiagnostischen Betrachtung einer mikrozytären Anämie sind weitere Erkrankungen in Betracht zu ziehen, z.B.</p> <ol style="list-style-type: none"> Anämie bei chronischen Erkrankungen: maligne Erkrankungen, länger andauernde Entzündungen, chronische Erkrankungen (rheumatischer Formenkreis), chronisches Nierenversagen. Thalassämie, andere Hämoglobinopathien. Andere Ursachen wie z.B. Vitamin B6-Mangel, angeborene und erworbene Eiseneinbaustörungen, sideroblastische Anämie, Bleivergiftung. <p>s. Erythrozyten Indices</p>
4 Anämie, makrozytär	<p>Makrozytäre Anämien haben einen erhöhten MCV-Wert. Es gibt zwei wichtige Formen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Megaloblastische Anämien. Nicht-megaloblastische Anämien. <p>Den megaloblastischen Anämien (megalozytäre Anämien) liegt eine Störung der DNS-Synthese zugrunde. Als Ursachen sind zu nennen</p> <ol style="list-style-type: none"> Vitamin B12 Mangel. Folsäuremangel. Medikamentös oder toxisch bedingte Störungen der DNS-Synthese (Zytostatika u.a.). Erbliche Störungen der DNS-Synthese. <p>Bei diesen Anämien sind die MCV-Werte (110 bis 130 fL) meist stark erhöht.</p> <p>Den nichtmegaloblastischen makrozytären Anämien liegen keine Störungen der DNS-Synthese zugrunde. Als Ursachen sind zu nennen</p> <ol style="list-style-type: none"> Rasche Blutneubildung nach Blutungen oder Hämolyse. Strahlentherapie, Vergiftungen. Leber-/Nierenerkrankungen, Alkoholismus, Unterfunktion der Schilddrüse. Myelodysplastisches Syndrom, aplastische Anämie, Leukämie. <p>Die Makrozytose ist in der Regel nur gering ausgeprägt (MCV unter 110 fL).</p> <p>s. Erythrozyten Indices</p>
5 Anämie, normozytär	<p>Bei normozytären Anämien liegt der MCV-Wert im Normbereich. Normozytäre Anämien kommen gehäuft im höheren Alter vor und haben verschiedene Ursachen</p> <ol style="list-style-type: none"> Nieren- und Lebererkrankungen. Erkrankungen des Knochenmarks (Leukämien, Myelodysplasien, aplastische Anämie u.a.). Bestrahlung, Medikamente, Chemotherapie. Hämolysen (bei nachfolgender Retikulozytose kann MCV erhöht sein). Plötzlich auftretende Blutungen. Hormonstörungen (z.B. Schilddrüse, NNR, Hypophyse). Vermehrung der Blutflüssigkeit z.B. durch Infusionen, auch bei Schwangerschaft. <p>s. Erythrozyten Indices</p>
6 Blutausstrich	<p>Blutausstriche dienen der mikroskopischen Beurteilung und Differenzierung der Blutzellen. Hierfür werden die Ausstrichpräparate mit panoptischen Färbeverfahren nach PAPPENHEIM (May-Grünwald-Giemsa-Färbungen) gefärbt. Die Farblösungen enthalten saure Farbstoffe (Eosin) und basische Farbstoffe (Azur II, Methylenblau).</p> <p>s. Farblösungen, Färbepinzip</p> <p>s. Giemsa-Färbung</p> <p>s. May-Grünwald-Färbung</p>

7	Blutbild, allgemein	<p>Das „Blutbild“ umfasst die Zählung von korpuskulären Elementen des Blutes (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten), die Differenzierung der wichtigsten Leukozytenpopulationen, die Bestimmung von Hämoglobin und Hämatokrit sowie die rechnerische Ableitung der sog. Erythrozyten-Indices. In der Routine haben elektronische Zählgeräte (Hämatologie-Analyser) das Zählkammerverfahren und die manuelle/mikroskopische Blutbilddifferenzierung weitgehend abgelöst. Bei besonderen Fragestellungen, meist hämatologischen Erkrankungen, ist aber eine mikroskopische Untersuchung für die Abklärung besonderer Auffälligkeiten bei Zellformen und Feinstrukturen unverzichtbar, so dass die Mikroskopie zusätzlich zu den elektronischen Zählgeräten bereitgehalten werden muss.</p> <p>Hämatologie-Analyser kombinieren verschiedene Techniken wie beispielsweise Impedanz (Coulter Prinzip), Leitfähigkeit, Durchflußzytometrie, Licht-/Laseroptik, selektive chemisch-zytochemische Farbreaktionen und Spektrometrie für verschiedene Auswertungsverfahren wie Scatterplots, Histogramme, Absorptionskurven, MIE-Mappen. Dies alles zusammen mit Mustererkennung und analytischen Algorithmen sind die Grundlagen der automatischen Zelldifferenzierung und der Erfassung von speziellen Zellcharakteristiken für die Erstellung eines umfangreichen Blutbildes.</p>
8	Blutbild, Mikroskop (Erythrozyten)	<p>Mikroskopisches Blutbild, Eigenschaften und Beurteilung von Erythrozyten im panoptisch gefärbten Blutaussstrich.</p> <p>1. Erythrozytengröße</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anisozytose: vergrößerte Streubreite der Erythrozytengröße, z.B. kleinere oder grössere Erythrozyten bei Anämien. • Makrozytose: Grosse Erythrozyten bei Folsäure- und Vitamin B12-Mangel, Alkoholabusus. Erythrozyten (teils oval) mit normalem MCHC, erhöhtem MCH und erhöhtem MCV (Megalozyten). • Mikrozytose: Kleine Erythrozyten, erworben (Eisenmangel) oder angeboren (Thalassämie). <p>2. Erythrozytenform, Variation der Erythrozytenform</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akanthozyt: Erythrozyten mit spitzen, irregulären Ausziehungen des Zellkörpers (5-10 Spitzen), Mißverhältnis zwischen Zellvolumen und Zellmembran, z.B. bei gestörtem Phospholipidmetabolismus, schweren Lebererkrankungen, Verbrennungen, myelodysplastischem Syndrom. <i>Hinweis: Akanthozyten im Urin bei Schädigung der Glomeruli, z.B. im Rahmen einer Glomerulonephritis.</i> • Anulozyt: Ringform bei hochgradigen Anämien, z.B. Eisenmangel. • Dakryozyt: Tränenförmiger Erythrozyt (teardrop cell) z.B. bei Myelofibrose, s.a. Teardrop Erythrozyt. • Diskozyt: Reguläre bikonkave Scheibenform der Erythrozyten im strömenden Blut. • Drepanozyt: Sichelförmige Erythrozyten bei Sichelzellanämie, s.a. Sichelzelle. • Echinozyt: Stechapfelform (10-30 spitze Ausziehungen des Zellkörpers) in hypertoner Lösung. • Elliptozyt: Vorkommen bei angeborener Elliptozytose, genetischer Defekt des Membranproteins Spektrin. • Fragmentozyt: Mechanisch verformte Erythrozyten (und Fragmente), z.B. beim hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS); abnorme Zellform infolge intravasaler Hämolyse. • Geldrollenbildung: Aussehen wie gestapelte Münzen, Pseudoagglutination von kettenförmig angeordneten Erythrozyten z.B. bei hoher Konzentration von Immunglobulinen (Myelom, Makroglobulinämie); ggf. auch bei falscher Ausstrichtechnik. • Kugelzelle (Sphärozyt): Bei hereditärer Sphärozytose. Struktur- und Stoffwechselstörung der Erythrozytenmembran. Im Vergleich zu Normozyten haben Kugelzellen einen verminderten Zelldurchmesser und eine erhöhte Zelldicke. Die osmotische Resistenz ist vermindert. • Makrozyt: Vergrößerung der Erythrozyten, teilweise mit ovaler Form; Vorkommen bei Perniziosa oder Folsäuremangel. • Megalozyt: Vergrößerung der Erythrozyten bei megaloblastärer Anämie. • Mikrozyt: Verkleinerung der Erythrozyten bei Eisenmangel- oder Hämoglobinmangel-erkrankungen.

- Mikrosphärozyt: Kleine kugelförmige Erythrozyten bei Kugelzellenanämie, Durchmesser der Erythrozyten kleiner als 6 µm. Im Vergleich zu normalen Erythrozyten fehlende zentrale Eindellung, Volumen aber kaum geringer trotz des kleineren Durchmessers.
- Poikilozyt: Verschieden geformte, nicht runde Erythrozyten, z.B. birnen- und keulenförmige Erythrozyten, mechanisch weniger resistente Erythrozyten (bei Perniziosa, schweren Anämien, Eisenmangelanämie, Knochenmarkschädigung).
- Retikulozyt: Junge, unreife Erythrozyten im peripheren Blut bei gesteigerter Erythropoese (etwas größer als reife Erythrozyten). Mit geeignetem Farbstoff (z.B. Brillantkresylblau) werden die RNA-Reste sichtbar gemacht.
- Schistozyt: Abnorme Zellform durch mechanische Schädigung, s. a. Fragmentozyt.
- Sichelzelle: Sichelartige Erythrozyten bei Sichelzellanämie. Das Sichelungsphänomen tritt auf, wenn das Blut unter Luftabschluss bei 37°C aufbewahrt wird (Absinken der Sauerstoffspannung).
- Sphärozyt: Kugelform von Erythrozyten („aufgebläht“) z.B. in hypotoner Lösung, bei immunhämolytischer Anämie (Wärme-Autoantikörper).
- Stomatozyt: Erythrozyten mit zentraler schlitzförmiger Aufhellung, z.B. als erworbene oder als hereditäre Stomatozytose. Ursachen einer erworbenen Form sind u.a. chronischer Alkoholismus mit Lebererkrankung, Alkoholintoxikation, Medikamente (Chlorpromazin, Cyclophosphamid u.a.). Physiologisch entstehen Stomatozyten bei Passage von engen Kapillarsystemen (beim Gesunden unter 3% der Erythrozyten im Ausstrich).
- Targetzelle: Ringförmige Anordnung von Hämoglobin (Schießscheibenzellen), Erythrozyten mit sichtbarer Farbverdichtung im Zentrum; Vorkommen bei Thalassämien, toxischen Anämien, Eisenmangelanämie.
- Teardrop Erythrozyt: Tränentropfenform, z.B. bei Thalassämie, Myelofibrose, s. a. Dakrozyt.

3. Farbänderung, Hb-Gehalt der Erythrozyten

- Hypochromasie: Zellen enthalten zu wenig Hb, z.B. bei Eisenmangel und Thalassämie. Der Hb-Gehalt im Zentrum ist stark herabgesetzt, so dass die Erythrozyten im Zentrum nicht gefärbt erscheinen (Anulozyten).
- Hyperchromasie: Zellen enthalten mehr Hb als normal, z.B. bei Dehydrierung.
- Polychromasie: Zellen haben durch hohen RNS Gehalt einen leichten Blaustich; Hinweis auf Retikulozyten und Reifungsstufen von Erythrozyten, bei denen die vorangehende Kern- und Plasmareifung nicht parallel zueinander abgelaufen ist. Der Kern ist bereits ausgestossen, das Plasma enthält aber noch grössere Mengen an RNA (Anfärbung mit basischen Farbstoffen); oft parallel zur beschleunigten Ausschwemmung von Retikulozyten.

4. Intrazelluläre Einschlüsse

- Basophile Tüpfelung: Ausfällung von Ribosomen (RNA Reste) bei Schwermetallvergiftung (Blei); Myelofibrose.
- Cabot'sche Ringe: Ringförmige Strukturen aus RNS, Vorkommen bei verschiedenen Anämien; charakteristisch für die Sichelzell-Anämie (Drepanozyten).
- Heinz-Innenkörper (Heinz-Ehrlich): Einschlüsse in Erythrozyten (Darstellung durch Supravitalfärbung), intrazelluläre Präzipitate aus denaturiertem Hämoglobin, z.B. bei toxisch-hämolytischen Anämien, Enzymmangel, Anwesenheit instabiler Hämoglobine. Oft erst nach Splenektomie nachweisbar.
- Howell-Jolly-Körper: Kleine, runde, rot-violett gefärbte Kernreste (DNA Reste, mit der Feulgenreaktion darstellbar). Vorkommen z.B. nach Splenektomie und bei schweren Anämien mit überstürzter Ausschwemmung von Erythrozyten.
- Kernhaltige rote Blutzellen: Bei hämatologischen Erkrankungen (normal bei Neugeborenen).

5. Retikulozytenzahl

- Die Retikulozytenzahl ist ein Parameter, der den Anteil von unreifen Erythrozyten an der Gesamtheit der Erythrozyten im peripheren Blut angibt (relativ und/oder absolute Zahl der Retikulozyten). EDTA-Blut wird mit einem geeigneten Farbstoff (Röhrchenmischung mit Neu-Methylenblau oder Pipettenmischung mit Brillantkresylblau) versetzt, der die RNA-Reste sichtbar macht. Die Färbung mit einer Objektträgermethode ist ebenfalls möglich. Die manuelle Zählung ist anfällig für Fehlinterpretationen und Zählfehler. Die

	<p>Zählung mit automatisierten Zählgeräten gilt heute als Standard in der Routine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indikation zur Bestimmung der Retikulozytenzahl ist z.B. das Monitoring der Erythropoese und die Differenzierung von Anämien.
<p>9 Blutbild, Mikroskop (Leukozyten)</p>	<p>Mikroskopisches Blutbild, Eigenschaften und Beurteilung von Leukozyten im panoptisch gefärbten Blutaussstrich.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neutrophile Granulozyten <ul style="list-style-type: none"> • Auer Stäbchen: Stabförmige, pink-rote, kristallähnliche Einschlüsse im Zytoplasma von Blasten oder anderen sehr unreifen Zellen, Hinweis auf myeloische Leukämie. • Döhle Körper: Unregelmässige grau-grünliche Einschlüsse im Zytoplasma, häufig mit toxischer Granulation assoziiert (bei Verbrennungen, akuten Infektionen, nach Gabe von zytotoxischen Substanzen). • Hypersegmentierung: Sechs oder mehr Kernsegmente in einer Zelle, meist assoziiert mit Vitamin B12- oder Folsäure-Mangel. • Pelger-Huet-Anomalie: Angeborene Auffälligkeit, reife Granulozyten mit nur 2 Kernsegmenten (heterozygote Form) oder mit einem Kern (homozygote Form). Hiervon sind „Pseudo-Pelger“ abzugrenzen, die im Rahmen einer hämatologischen Erkrankung eine Störung der Segmentierung des Kerns zeigen. • Toxische Granulation: Grosse dunkelblaue Granula im Zytoplasma; Hinweis auf Infektion, chemische oder andere Gifte. • Vakuolisierung: Grosse Löcher im Zytoplasma, oft assoziiert mit toxischer Granulation. 2. Eosinophile Granulozyten <ul style="list-style-type: none"> • Typische eosinophile Granula im Zytoplasma, 2-3 Kernsegmente; starke Vermehrung bei Parasitose und bei Allergie (Eosinophilie). 3. Basophile Granulozyten <ul style="list-style-type: none"> • Zahlreiche schwarzblaue Granula im Zytoplasma, multilobulärer Zellkern; Vermehrung bei allergischer Reaktion und bei myeloischen Leukämien. 4. Monozyten <ul style="list-style-type: none"> • Monozyten sind die grössten Blutzellen im Blutaussstrich. Zytoplasma graublau und enthält Vakuolen. Die Zellform ist irregulär (= nicht rund). Der Zellkern ist vielgestaltig mit wabig-strängigem Chromatin. 5. Lymphozyten <ul style="list-style-type: none"> • Typische Lymphozyten: Dunkelblauer Zellkern, Zytoplasma schmal und blassblau, in der Regel keine Granula. Kernchromatin weist grobe schollige Verdichtungen auf. Absolute und relative Vermehrung bei viralen Infektionen (Lymphozytose). • Atypische lymphatische Zellen (1): Kommentar → vermutlich reaktive Lymphozyten, z.B. bei Virusinfektionen (gehäuft grosse Lymphozyten mit besonders tiefblauem Zytoplasma, Virozyten). • Atypische lymphatische Zellen (2): Kommentar → vermutlich neoplastische Lymphozyten (Beschreibung der mikroskopischen Erscheinung). 6. Diverse Zellen <ul style="list-style-type: none"> • Seltene/unklare atypische Lymphozyten; Beschreibung der Zelle, z.B. Plasmazelle oder lymphatische Zellen unklarer Dignität. 7. Kernschatten <ul style="list-style-type: none"> • Kernschatten, Gumbrecht'sche Kernschatten: Vereinzelt oder zahlreich bei chronisch-lymphatischer Leukämie; verminderte mechanische Resistenz der Lymphozyten beim Ausstreichen. 8. Unreife Leukozytenformen, Blasten <ul style="list-style-type: none"> • Metamyelozyten, Myelozyten: Bei gesteigerter Bildung von Leukozyten (z.B. bei Infektionen) und bei Neugeborenen. <p>Sehr unreife Formen wie Promyelozyten oder Blasten: Hinweis auf eine hämatologische Erkrankung.</p> <p>s. Neutrophilie, absolut</p> <p>s. Monozytose, absolut</p>

<p>10 Blutbild, Mikroskop (Thrombozyten)</p>	<p>Die mikroskopische Zählung der Thrombozyten ($n/\mu\text{L}$) mittels NEUBAUER-Kammer ist eine konventionelle Methode und wird in der Regel nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt. Wegen der höheren Messgenauigkeit kommen in der Routine zytometrische Meßgeräte zur Anwendung. Bei der Zählkammermethode werden die störenden Erythrozyten zuvor mit einer hypotonen Ammoniumoxalatlösung hämolysiert, die Thrombozyten liegen vereinzelt und abgerundet vor.</p> <p>Auf zwei wichtige Störfaktoren muss bei jeder Bestimmung der Thrombozytenzahl geachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Gerinnselbildung in der Blutprobe durch ungenügende Durchmischung. (b) Bildung von Thrombozyten-Aggregaten nach der Probennahme. <p>Eine unerwartet niedrige Thrombozytenzahl muss immer kontrolliert werden. Eine einfache Plausibilitätskontrolle ist mit einem gefärbten Blutaussstrich möglich. Bei 1000-facher Vergrößerung sollten in einem Gesichtsfeld ca. 10 Thrombozyten zu sehen sein.</p> <p>Eine falsch-niedrige Thrombozytenzahl ist zu erwarten bei Vorliegen von</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Riesen-Thrombozyten: Sehr grosse Thrombozyten, z.B. angeboren (Bernard Soulier Syndrom) oder als Begleiterscheinung (essentielle Thrombozythämie). (b) Thrombozyten-Aggregaten: Aggregation durch Aktivierung der Thrombozyten (z.B. abnahmebedingt) oder antikörpervermittelt (z.B. heterophile Antikörper, Plättchen-kälteagglutinine). (c) EDTA-Unverträglichkeit: Pseudothrombozytopenie, gelegentliches Vorkommen auch bei anderen Antikoagulantien wie Heparin oder Citrat. <p>s. Blutbild, Zytometrie (Thrombozyten) s. Thrombozyten s. Thrombozytose</p>
<p>11 Blutbild, Zytometrie (Erythrozyten)</p>	<p>Für die Messung der klassischen Parameter des „Blutbildes“ kommen im klinisch-chemischen Labor automatisierte Verfahren auf der Grundlage von Durchflußzytometrie und VCS-Technologie zur Anwendung. Zum roten Blutbild gehört die Bestimmung von Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und optional von Retikulozyten in festgelegten Messkanälen (RBC/PLT-Kanal, HB-Kanal, RET-Kanal). Aus den Messdaten werden weitere Parameter rechnerisch ermittelt. Darüber hinaus werden Thrombozyten und Leukozyten gezählt. Definierte Leukozytenpopulationen lassen sich durch zytochemische und physikalische Eigenschaften differenzieren.</p> <p>1. Erythrozyten</p> <p>Rote Blutkörperchen werden in der Routine mittels Impedanzmessung gezählt. Eine vorläufige Differenzierung von Anämien ist durch die abgeleiteten Grössen MCH, MCV und MCHC möglich. Für die Anämiediagnostik sind neben der Zellzahl auch Zellform und färberische Eigenschaften unverzichtbar, so dass ggf. die Ergebnisse der Zählgeräte durch die Auswertung eines gefärbten, mikroskopischen Blutbildes ergänzt werden müssen.</p> <p>Mit einem speziellen Reagenz werden die Erythrozyten vor der Messung isovolumetrisch aufgekugelt, wodurch die Genauigkeit der Volumenmessung (MCV) verbessert wird. Der Messbereich ist in eine Reihe von Kanälen aufgeteilt, wobei jeder Kanal einem bestimmten Volumen entspricht. Die Grössenverteilung wird graphisch als Histogramm dargestellt. Der Median der Erythrozytenkurve wird als MCV übernommen.</p> <p>Die aus der Grössenverteilung der Erythrozyten abgeleitete Ery-Verteilungsbreite ist das Pendant zur morphologischen Anisozytose und ein wertvoller Parameter für die Anämiediagnostik.</p> <p><u>Hinweis:</u> Bei Vorliegen von Kälteagglutininen ist die Erythrozytenzahl falsch erniedrigt. Bei Abkühlung der Proben verklumpen die Erythrozyten. Blutproben sollten von der Entnahme bis zur Zellzählung bei ca. 37°C aufbewahrt werden (Rücksprache mit dem Labor).</p> <p><u>Hinweis:</u> Zum Nachweis von kindlichen/fetalen Erythrozyten im mütterlichen Kreislauf s. HbF Zellen (fetale Erys).</p> <p>2. Hämoglobin</p> <p>Photometrisch bei 546 nm mit modifizierter Cyanmethämoglobin Methode oder mit cyanidfrierer Oxyhämoglobin Methode.</p> <p>Klassisches Verfahren: Photometrische Messung mit Küvette im Spektrallinienphotometer bei Wellenlänge 546 nm.</p>

3. MCH (HbE)

Die Hämoglobinbeladung des einzelnen Erythrozyten wird als MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin) bezeichnet.

Normochrome Anämien: Anämien mit normalem MCH.

Hypochrome Anämien: MCH-Wert unter 28 pg.

Hyperchrome Anämien: MCH-Wert über 34 pg.

Verfälschungen in der Hb- und der Erythrozytenanalyse können auch den MCH-Wert verfälschen.

4. MCHC

Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration.

5. MCV

Durchschnittliches Volumen des einzelnen Erythrozyten (mittleres korpuskuläres Volumen).

Hinweis: Beim Kugelzellerikterus sind die Durchmesser der Erythrozyten auf ca. 6 µm vermindert, die MCV-Werte sind jedoch annähernd normal. Die MCV-Werte sind also in der diagnostischen Erfassung des sog. Kugelzellerikterus nicht von Bedeutung, vielmehr sind hier die Erythrozytendurchmesser nach *Price-Jones* diagnostisch wegweisend.

6. Erythrozyten-Durchmesser

Graphische Darstellung der Messergebnisse; aufgetragen wird die Häufigkeit in Abhängigkeit vom Zelldurchmesser (vergleichbar mit der mikroskopischen Ausmessung mittels Messokular nach der *Price-Jones* Methode).

Bei gesunden Personen liegt eine gleichmässige Verteilung der Erythrozytendurchmesser vor (zwischen 6.0 und 8.5 µm) mit einem Gipfel im Bereich von ca. 7.2 µm.

7. Erythrozyten-Verteilungsbreite (EVB, RDW)

Die Erythrozyten-Verteilungsbreite (EVB bzw. RDW [Red Blood Cell Distribution Width]) wird im Rahmen der automatisierten Bestimmung des Blutbildes bestimmt. Die Grössenverteilung der Zellen wird in Histogrammen dargestellt (ermittelt anhand der gemessenen Impulshöhe bei Passage der Zellen durch die Messöffnung). Die EVB ist primär vom Durchmesser der Erythrozyten abhängig, korreliert aber auch mit der Dicke der Erythrozyten. Daher gilt die EVB als Mass für die Anisozytose. Die Berechnung der EVB erfolgt aus der Standardabweichung des Volumens der Erythrozyten und dem Mittelwert des Erythrozytenvolumens (MCV). Der Referenzbereich liegt bei 11.5 bis 14.5%.

Bei Eisenmangel oder Vitaminmangel kommt es zur Mikrozytose oder Makrozytose der Erythrozyten mit grösserer Variabilität der Erythrozytengrösse, die durch einen erhöhten EVB Wert widerspiegelt wird. Stark erhöhte Werte sind ein Hinweis auf das Vorliegen von Anämieformen. Werte unterhalb des Referenzbereichs besitzen keine klinische Relevanz.

Ein erhöhter EVB Wert gibt zwar wichtige Informationen zu Anämieformen, der Wert allein darf aber nicht isoliert betrachtet werden, sondern dient im Zusammenhang mit anderen Laborwerten zur Differentialdiagnose:

- (a) Eisenmangelanämie.
- (b) Vitamin B12-Mangel, Folsäure-Mangel.
- (c) Infektanämie.
- (d) Tumoranämie.
- (e) Hämolytische Anämie.

8. Hypo (%)

Anhand der Messung von Volumen und Hämoglobin-Gehalt einzelner Erythrozyten ist es möglich, den Anteil hypochromer Erythrozyten zu bestimmen. Der Hb-Gehalt der Einzelzelle ist abhängig von den Bedingungen während der Erythropoese.

Hinweis: Der Anteil der hypochromen Erythrozyten spiegelt die Eisenversorgung der letzten Wochen wider. Der Hb-Gehalt der Retikulozyten ist dagegen wegen der kurzen Dauer des Retikulozytenstadiums (1-2 Tage) ein Indikator der akuten Eisenverfügbarkeit. Die gemeinsame Bestimmung der beiden Parameter erlaubt die Unterscheidung verschiedener Zustände der Eisenversorgung (s. unten Retikulozyten-Hämoglobin).

9. Hämatokrit (Hkt)

Der Hämatokritwert gibt den prozentualen Anteil des Zellvolumens am Gesamtblutvolumen an. Beim Gesunden entspricht der Hämatokritwert dem prozentualen Anteil des Erythrozyten-

volumens am Gesamtvolumen.

Bei Leukämien mit hohen Leukozytenzahlen kann der Anteil des Leukozytenvolumens am Gesamtblutvolumen erheblich sein, so dass die Höhe der Leukozytensäule abzuziehen ist bzw. nur die Höhe der Erythrozytensäule zu bewerten ist.

10. Retikulozytenzahl

Retikulozyten werden 18-36 Stunden vor ihrer Ausreifung zum Erythrozyten aus dem Knochenmark freigesetzt. Die Retikulozytenzahl ist daher zeitlich eng an die Erythropoese-aktivität gebunden.

Der Referenzbereich liegt bei 30.000 bis 80.000/μL Blut. Bei Angabe eines relativen Wertes entspricht dies 5 bis 15 Retikulozyten pro 1.000 Erythrozyten, d.h. 0.5 – 1.5 %.

Weil die mikroskopische Zählmethode zeitaufwendig und ungenau ist, werden in der Regel nur noch Hämatologie-Geräte eingesetzt, die hochgenaue Messungen nach dem Coulter-Prinzip oder durchflusszytometrisch ermöglichen.

Die Zahl der Retikulozyten als Prozentsatz der *Retis* an der Gesamtzahl der *Erys* wird über eine spezielle Färbung ermittelt (Färbung der Retikulozyten mit Brillantkresylblau oder mit RNA-Farbstoff (Fluoreszenzfarbstoff)). Die quantitative Angabe der *Retis* berechnet sich dann wie folgt:

$$\text{Retis}/\mu\text{L} = \% \text{ Retis} \times \text{Erys}/\mu\text{L}$$

Wenn bei einer Anämie die Retikulozytenzahl erhöht ist, dann kann von einer gesteigerten Erythropoese ausgegangen werden, wodurch die Anämie ausgeglichen werden soll. Zur Beurteilung der Erythropoese ist aber bei einer Anämie nicht nur die Bestimmung der Retikulozytenzahl wichtig, zusätzlich sollte auch der **Retikulozyten-Reproduktions-Index (RPI)** ermittelt werden.

Bei verminderter oder fehlender Retikulozytenzahl ist von einer gestörten Erythropoese auszugehen. Bei Perniziosa kann die Retikulozytenzahl extrem niedrig sein und nach Gabe von Vitamin B12 nach 5-6 Tagen hochsignifikant ansteigen („Retikulozytenkrise“).

11. Retikulozyten-Hämoglobin (CHr, Ret-He)

Der Hb-Gehalt im Retikulozyten (CHr oder Ret-He [reticulocyte hemoglobin equivalent]) ist repräsentativ für die Eisenversorgung der Erythropoese. Ein erniedrigter CHr weist auf eine bestehende Imbalance zwischen Eisenbedarf und Eisenversorgung der Erythropoese hin. Mit dem Hb-Gehalt im Retikulozyten steht somit ein Marker zur Diagnose des funktionellen Eisenmangels zur Verfügung, der das Verhältnis von Erythropoese und Eisenbedarf widerspiegelt.

Weil der Hb-Gehalt der Einzelzelle von den Bedingungen während der Erythropoese abhängt, spiegelt der Anteil der hypochromen Erythrozyten (%Hypo) die Eisenversorgung der letzten Wochen wider. Demgegenüber ist der Hb-Gehalt der Retikulozyten (CHr) wegen der kurzen Dauer des Retikulozytenstadiums von 1-2 Tagen ein **Indikator der akuten Eisenverfügbarkeit**.

12. Retikulozyten-Produktions-Index (RPI)

Zur Unterscheidung von hypo- und hyperregeneratorischen Anämien ist die Kenntnis der Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks erforderlich, die über den Retikulozyten-Produktions-Index (RPI) ermittelt wird.

Die Retikulozytenzahl im peripheren Blut, die bei normaler Erythropoese direkt mit der Regeneration der roten Blutbildung korreliert, reflektiert die Regeneration der roten Blutzellreihe (Reifezeit insgesamt 4 Tage, davon 3 Tage im Knochenmark und 1 Tag im peripheren Blut). Somit verhält sich die Reifungszeit der Retikulozyten im Knochenmark (KM) proportional zum Hämatokrit (Hkt), d.h. sie fällt mit dem Hkt ab. Es kommt zum verstärkten Auswandern der Retikulozyten aus dem KM und damit zu einer längeren Verweildauer im Blut („shift“ der Retikulozytenreifung, analog einer Linksverschiebung bei überschüssiger Bildung von Granulozyten-Vorstufen).

Um eine standardisierte Angabe und Vergleichbarkeit über die Regenerationsfähigkeit des KM herzustellen, wird die Retikulozytenzahl ins Verhältnis zum Standard-Hämatokrit (Ideal-Hkt 45% = 0.45) gesetzt. Ausserdem wird zur Berechnung des Retikulozyten-Produktions-Indexes (RPI) die Reifungszeit berücksichtigt (die sog. Shift-Korrektur).

Im „steady state“ bei normaler Regeneration (ohne Anämie) liegt der RPI bei 1 und $\text{RPI} > 3$ Anämie mit adäquater Erythropoese, hyperregenerative Erythropoese,

	<p>RPI < 2 Anämie mit inadäquater Erythropoese, hyporegenerative Erythropoese. s. RPI</p>
<p>12 Blutbild, Zytometrie (Leukozyten)</p>	<p>Für die automatisierte Zellzählung und Zelldifferenzierung von Leukozyten – mit Einteilung in verschiedene Populationen aufgrund von physikalisch-chemischen-enzymatischen Eigenschaften – sind Multiparameter-Analysensysteme (Durchflußzytometer) geeignet. Verdünnte Blutproben werden mit geeigneten Reagenzien inkubiert, die dann mit einem Flüssigkeitsstrom durch eine Durchflußzelle geleitet werden. Für die Analyse der Blutprobe gibt es festgelegte Messkanäle: WBC/BASO-Kanal, DIFF-Kanal für Leukozyten und weitere Messkanäle (z.B. RBC/PLT-Kanal, HB-Kanal, RET-Kanal etc.) für andere Blutbestandteile.</p> <p>Die von Lichtquellen mit definierter Wellenlänge erzeugten Signale werden von Detektoren aufgefangen. Es lassen sich unterschiedliche Arten von optischer Information detektieren, z.B. Vorwärtstreulicht (Zellgrösse), Seitwärtstreulicht (interne Zellstruktur, Komplexität), Seitwärts-Fluoreszenzlicht (RNA/DNA-Gehalt der Zelle). Mit chemischen Reaktionen, enzymatischen Substratumsätzen, Photometrie und Absorptionsmessungen erhält man Rückschlüsse auf die intrazelluläre Beschaffenheit. Die Messdaten liefern letztlich vielfältige Informationen bezüglich Zellart, Zellaktivität und Reifegrad.</p> <p>Im WBC/BASO-Kanal erfolgt die Zählung der Leukozyten und der basophilen Granulozyten. In Scattergrammen werden die Zellen als separate Populationen dargestellt. Im DIFF-Kanal werden die Leukozyten als Neutrophile, Eosinophile, Lymphozyten und Monozyten differenziert. Das Reagenziensystem umfasst beispielsweise Lysereagenz für die Lyse von Erythrozyten, Substrate für Enzymreaktionen und Fluoreszenzfarbstoffe für die Färbung von Nukleinsäuren.</p> <p>Mit einem optionalen Softwaremodul lassen sich weitere Eigenschaften ermitteln z.B. zur Bestimmung von Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten. Je nach Ausbaustufe des verwendeten Gerätesystems sind weitere Zellarten differenzierbar, z.B. NRBC (Nucleated Red Blood Cells), IMI (Immature Myeloid Information), RET (Retikulozyten und deren Reifungsstufen).</p> <p>Die Gerätesysteme geben Warnmeldungen, wenn zur Absicherung z.B. eine mikroskopische Zelldifferenzierung im gefärbten Blutaussstrich erforderlich ist. s. Blutaussstrich</p>
<p>13 Blutbild, Zytometrie (Thrombozyten)</p>	<p>Für die Thrombozytenzählung kommen wegen der höheren Messgenauigkeit (im Vergleich zur mikroskopischen Zählkammermethode) bevorzugt zytometrische Geräte zur Anwendung. Die Zählung von Erythrozyten und Thrombozyten erfolgt gemeinsam in einer Messkammer (RBC/PLT-Kanal) mittels Impedanzmessung. Beide Populationen lassen sich aufgrund ihrer physiologischen Grössenunterschiede eindeutig voneinander trennen.</p> <p>Bei der Ermittlung der Zellzahl sind Störfaktoren zu beachten:</p> <ol style="list-style-type: none"> Gerinnselbildungen in der Blutprobe durch ungenügende Durchmischung. Bildung von Thrombozyten-Aggregaten nach der Probennahme. <p>Eine unerwartet niedrige Thrombozytenzahl muss immer kontrolliert werden. Hier ist eine einfache Plausibilitätskontrolle mit einem Blutaussstrich möglich. Bei 1000-facher Vergrößerung sollten in einem Gesichtsfeld ca. 10 Thrombozyten zu sehen sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> Allgemein: Bei unplausiblen Werten liegt häufig ein reiner In-vitro-Effekt vor, meist bedingt durch das Antikoagulant Kalium-EDTA (Komplexbildner) im Blutbild-Röhrchen. Im Blutbildröhrchen kommt es zur Ausbildung von Thrombozyten-Aggregaten. Dieses Phänomen wird auch durch bestimmte Krankheitsbilder begünstigt (Autoimmunkrankheiten). Darüberhinaus ist die Entstehung von Thrombozyten-Aggregaten auch zeit- und temperaturabhängig. Bei mikroskopischer Betrachtung des peripheren Blutaussstrichs werden die Thrombozyten-Aggregate sichtbar. Thrombozytopenie (EDTA): Bei erniedrigter Thrombozytenzahl muss die Möglichkeit einer EDTA-induzierten Thrombozytopenie in Erwägung gezogen werden. Es wird eine Kontrolle unter Verwendung von Citrat anstelle von EDTA als Antikoagulant empfohlen. Die Thrombozytenzahl sollte dann unmittelbar nach der Blutentnahme bestimmt werden. <u>Hinweis auf dem Auftrag:</u> „Verdacht auf EDTA-Unverträglichkeit“, damit das Labor die Proben zeitnah bearbeitet. Pseudothrombozytopenie (Riesenthrombozyten): Vorkommen z.B. beim myelodysplastischen Syndrom vor. Riesenthrombozyten können bei der Bestimmung der Thrombozytenzahl mittels Impedanzmessung stören. Hilfreich ist dann die zusätzliche optische Messung im Retikulozytenkanal (grosses Blutbild + Reti).

	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudothrombozytopenie (im Mikroskop sieht man eine Satellitenbildung): Eine seltene Ursache für Pseudothrombozytopenie ist die Satellitenbildung zwischen Thrombozyten und Leukozyten, d.h. Thrombozyten lagern sich In-vitro an die Oberfläche von Granulozyten an. Dieses Phänomen kann man nur mikroskopisch erkennen. <p>Die Verklumpung von Thrombozyten schreitet mit der Zeit vor, so dass auch eine unmittelbar nach der Blutentnahme durchgeführte Analyse mehr Klarheit bringt. Wenn unter dieser Bedingung eine normale Thrombozytenzahl ermittelt wird, dann ist dies ein Zeichen für Pseudothrombozytopenie. Desweiteren kann man das Blut nach der sofortigen Messung stehen lassen und 1-2 Std. später erneut messen. Alternativ ist die parallele Messung einer EDTA-, Citrat- und Heparin-Probe zu empfehlen.</p> <p><u>Pseudothrombozytopenie:</u> Bei Verdacht auf Pseudothrombozytopenie aufgrund von Antikoagulantien (EDTA, Citrat, Heparin) kann man probeweise eine Sarstedt S-Monovette <i>ThromboExact</i> verwenden.</p> <p>s. Pseudo-Thrombopenie s. Thrombopenie (EDTA) s. Thrombozyten s. Thrombozytose</p>
14 Erythrozyten	<p>Erythrozyten und Thrombozyten werden gemeinsam in einer Messkammer analysiert, da sie sich aufgrund ihrer physiologischen Grössenunterschiede eindeutig voneinander trennen lassen. Methodisch erfolgt die Zellzahlermittlung an elektronischen Zählgeräten durch Impedanzmessung.</p> <p>Eine exakte Menge Blut wird in einer Mischkammer vorverdünnt, dann wird ein definiertes Volumen dieser Verdünnung in die Messkammer eingespritzt und durch eine Kapillaröffnung gesaugt. Beim Durchtritt durch diese Messöffnung erzeugt jede Zelle eine elektrische Widerstandsänderung, die als elektrischer Impuls gemessen wird. Die Grösse des analysierten Impulses ist direkt proportional zur Grösse der Zelle, die die Messöffnung passiert. Das Gerät misst dabei auch die Anzahl der Impulsänderungen in einer vorgegebenen Zeit. Mit Hilfe der hydrodynamischen Fokussierung wird gewährleistet, dass alle Zellen die Messöffnung einzeln und zentral passieren.</p> <p>Die Zellverteilungen der Erythrozyten und Thrombozyten werden in zwei unterschiedlichen Histogrammen dargestellt. Im RBC/PLT-Kanal wird aus der Summe aller Einzelimpulse auch der Häematokrit ermittelt.</p> <p>Neben der reinen Zellzählung werden die sog. abgeleiteten Messgrössen (z.B. Erythrozyten-Indices) berechnet. Bestimmte Eigenschaften von Erythrozyten lassen sich aber nur anhand eines gefärbten mikroskopischen Differentialblutbildes ermitteln, das nach wie vor für zahlreiche differentialdiagnostische Zwecke angefertigt werden muss, z.B.</p> <ol style="list-style-type: none"> Erythrozytenmorphologie: Beschreibungen zur Anisozytose, Makrozytose, Mikrozytose. Variationen der Erythrozytenform: Akanthozyten, Echinozyten, Elliptozyten, Fragmentozyten u.a. Formen. Eigenschaften der Färbung (Hb-Gehalt): Hypochromasie, Hyperchromasie, Polychromasie u.a. färberische Auffälligkeiten. Intrazelluläre Einschlüsse: Basophile Tüpfelung, Cabot Ringe, Kernreste u.a. morphologische Auffälligkeiten. <p>Auffälligkeiten im RBC-Histogramm, für die eine weitere Abklärung mittels Blutausschicht sinnvoll ist,</p> <ol style="list-style-type: none"> Hinweis auf Anisozytose: Das Histogramm zeigt zwei Maxima, bei mikroskopischer Kontrolle sind in der Regel unterschiedlich grosse Erythrozyten zu sehen, z.B. Mikrozyten und Targetzellen. Poikilozytose: Das Maximum im RBC-Histogramm verschiebt sich nach links, die Verteilung wird breiter. Im Mikroskop lassen sich erythrozytäre Abnormalitäten wie z.B. Stomatozyten, Elliptozyten, Dakryozyten und Mikrozyten differenzieren. Schistozyten (Fragmentozyten): Das Histogramm weist eine breite Verteilung auf, bei mikroskopischer Kontrolle lassen sich die Ursachen erkennen, z.B. das Vorliegen von Schistozyten, Mikrozyten. <p>s. Blutbild, Mikroskop (Erythrozyten) s. Blutbild, Zytometrie (Erythrozyten) s. Erythrozyten-Indices</p>

	s. HbF Zellen (fetale Erys)										
15 Erythrozyten (Akanthozyt)	<p>Akanthozyten (Stachelzellen) stehen oft in Verbindung mit chronischen Erkrankungen, z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Schwere Leberfunktionsstörungen, Leberzirrhose. (b) Hypo-/Abetalipoproteinämie. (c) Neuroakanthrose-Syndrome. (d) Myelodysplasie (e) Zustand nach Splenektomie. <p>Die Ursache für die Formveränderung liegt in einer Störung des Phospholipidmetabolismus. Die Zellmembran ist im Verhältnis zum Zellvolumen zu gross und bildet spornartige Vorsprünge mit unterschiedlicher Länge aus.</p> <p>Akanthozyten müssen morphologisch abgegrenzt werden von Fragmentozyten und Stechapfelformen. Die Stechapfelform der Echinozyten ist ein Artefakt ohne diagnostische Bedeutung.</p> <p>Akanthozyten können im Blutausstrich leicht übersehen werden. Die Stachelformen kommen deutlicher in Erscheinung, wenn die Blutprobe vor der Untersuchung 1:1 mit 0,9% NaCl versetzt wird.</p> <p>Das Vorkommen von Akanthozyten im peripheren Blutausstrich ist immer pathologisch. Eine semiquantitative Beurteilung mit +, ++, +++ oder ++++ ist ausreichend. Mikroskopie des Objektträgers:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Okular x 10 und Objektiv x 100 (Öl). (b) Richtige Stelle suchen, d.h. im Präparat sollen die Erythrozyten nebeneinander liegen und sich leicht berühren. (c) Pro Gesichtsfeld sollen ca. 200 bis 250 Erythrozyten liegen, dann ca. 10 Blickfelder beurteilen. (d) Beurteilung pro Blickfeld <p>Normalbefund = keine Akanthozyten nachweisbar</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Ergebnis, semiquant.</th> <th>Durchschnittliche Anzahl Akanthozyten pro Blickfeld</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 +</td> <td>2-5 Akanthozyten/Blickfeld</td> </tr> <tr> <td>2 ++</td> <td>5-10 Akanthozyten/Blickfeld</td> </tr> <tr> <td>3 +++</td> <td>10-20 Akanthozyten/Blickfeld</td> </tr> <tr> <td>4 ++++</td> <td>> 20 Akanthozyten/Blickfeld</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Hinweis:</u> Die Unterscheidung zwischen Akanthozyten und Fragmentozyten kann in einzelnen Fällen lebenswichtig sein.</p> <p>s. Fragmentozyten</p>	Ergebnis, semiquant.	Durchschnittliche Anzahl Akanthozyten pro Blickfeld	1 +	2-5 Akanthozyten/Blickfeld	2 ++	5-10 Akanthozyten/Blickfeld	3 +++	10-20 Akanthozyten/Blickfeld	4 ++++	> 20 Akanthozyten/Blickfeld
Ergebnis, semiquant.	Durchschnittliche Anzahl Akanthozyten pro Blickfeld										
1 +	2-5 Akanthozyten/Blickfeld										
2 ++	5-10 Akanthozyten/Blickfeld										
3 +++	10-20 Akanthozyten/Blickfeld										
4 ++++	> 20 Akanthozyten/Blickfeld										
16 Erythrozyten (Einschlüsse)	<p>Erythrozyteneinschlüsse sind z.B. Howell-Jolly- und Pappenheim-Körperchen, die in geringer Zahl während der Erythropoese von gesunden Personen entstehen und normalerweise in der Milz aus den zirkulierenden Erythrozyten entfernt werden (sog. „Pitting“).</p> <p>s. Howell-Jolly-Körperchen</p> <p>s. Pappenheim-Körperchen</p>										
17 Erythrozyten (Fragmentozyt)	<p>Fragmentozyten sind Erythrozyten mit einer deformierten Konkav- und einer intakten Konvexseite. Am Übergang beider Seiten weisen sie eine zipfelförmige Ausziehung auf, die ihnen ein helmförmiges Aussehen verleihen. Daneben kommen akanthozytenähnliche Formen und solche mit irregulärer Form (Schistozysten) vor, die voneinander zu differenzieren sind.</p> <p>Fragmentozyten im engeren Sinn sind nur die helmförmigen Erythrozyten, weil andere Formen auch durch andere pathogenetische Mechanismen als einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie entstehen können. Die klinische Bedeutung des Auftretens von Fragmentozyten ergibt sich aus klinischen Informationen und Laborwerten, hier vor allem aus der Thrombozytenzahl.</p> <p><u>Hinweis:</u> Fragmentozyten > 5%, Thrombozytenzahl < 30 G/L und keine vorbekannten hämatologisch-onkologischen Erkrankungen erfordern eine sofortige Information des Einsenders.</p> <p>Ursachen von Erythrozytenfragmentations-Syndromen:</p>										

	<p>(a) Mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA), Vorkommen relativ häufig.</p> <p>(b) Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), hämolytisch-urämisches Syndrom. Vorkommen bei Infektionen (z.B. EHEC), induziert bei Medikamenten, malignen Erkrankungen, andere Ursachen.</p> <p>(c) Anomalien von Herz und grossen Blutgefässen. Vorkommen eher selten.</p> <p>s. Fragmentozyten</p>
<p>18 Erythrozyten Indices</p>	<p>Die automatisierten Hämatologiesysteme generieren bei der Messung der Erythrozytenzahl eine Vielzahl von weiteren Ergebnissen, zu denen neben der Erythrozytenzahl (RBC) auch Hämoglobin (Hb) und abgeleitete Parameter wie Hämatokrit (HKT) und die sog. Erythrozyten Indices MCV, MCH und MCHC gehören. Erst die Kombination von Erythrozytenzahl, Hämatokrit- und Hämoglobinwerten und den Erythrozyten Indices gibt Aufschluss über die Art einer vorliegenden hämatologischen Erkrankung.</p> <p>Die berechneten Indices MCV, MCH und MCHC werden aus den Messgrössen <i>Erythrozytenzahl</i>, <i>Hämoglobin</i> und <i>Hämatokrit</i> ermittelt. Der Hämatokrit ist das Mass des Verhältnisses des Volumens der Erythrozyten zum Volumen des Gesamtblutes in der Probe (angegeben entweder in Prozent [%] oder als Fraktion [Liter/Liter]). Die Ergebnisse der Hämatologiegeräte werden auf die Mikrohämatokritmethode (Standardmethode, NCCLS) abgestimmt.</p> <p>HKT (L/L) = $\frac{RBC\ Zahl\ (l) \times MCV\ (fl)}{10^{15}}$ [= Dezimalanteil, Fraktion]</p> <p><u>Beispiel:</u> RBC = $5 \times 10^6/\text{mm}^3 = 5 \times 10^6/\mu\text{L} = 5 \times 10^{12}/\text{L}$ MCV = 88 fL</p> <p><u>Normwert:</u> 0.42 – 0.50 (Männer) 0.36 – 0.45 (Frauen)</p> <p>Für die Beschreibung von Veränderungen bei Erythrozyten und für die Differenzierung von Störungen bei der Erythropoese sind die Erythrozyten Indices unverzichtbar,</p> <p>(a) MCV: mittleres korpuskuläres Volumen, (b) MCH (Hb_E): mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt und (c) MCHC: mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration.</p> <p>MCV (fl) = $\frac{Hämatokrit\ (L / L)}{RBC\ (\times 10^{12} / L)}$ [= fL eines Erythrozyten]</p> <p><u>Beispiel:</u> HKT = 44% entspr. 440 mL pro Liter = 0.44 L/L RBC = $5 \times 10^6/\text{mm}^3 = 5 \times 10^6/\mu\text{L} = 5 \times 10^{12}/\text{L}$</p> <p><u>Normwert:</u> 80 – 100 fL (Femtoliter)</p> <p>MCH (pg) = $\frac{Hämoglobin\ (g / L)}{RBC\ (\times 10^{12} / L)}$ [= pg/Erythrozyt]</p> <p><u>Beispiel:</u> Hb = 16 g/dL = 160 g/L RBC = $5 \times 10^6/\mu\text{L} = 5 \times 10^{12}/\text{L}$</p> <p><u>Normwert:</u> 27 – 32 pg (Picogramm)</p> <p>MCHC (g/dL) = $\frac{Hämoglobin\ (g / dL)}{Hämatokrit\ (L / L)}$ [= g/dL Erythrozyten]</p> <p><u>Beispiel:</u> Hb = 16 g/dL HKT = 44% = 440 mL pro Liter Blut = 0.44 L/L</p> <p><u>Normwert:</u> 32 – 36 g/dL (g/dL Erythrozyten)</p> <p>Abkürzungen: RBC = Erythrozyten (red blood cells, RBC) fL = Femtoliter (10^{-15} Liter [L]) pg = Picogramm (10^{-12} Gramm [g])</p> <p>Die bei der Erythrozytenzählung gewonnenen Signale (Impulse, proportional zum Volumen der Zelle) lassen sich in einer Volumenverteilungskurve (Histogramm) darstellen, aus der sich als Zusatzparameter die jeweilige Erythrozyten-Verteilungsbreite (EVB) ableiten lässt. Die Erythrozytenverteilungsbreite (EVB), auch als <i>Red Blood Cell Distribution Width</i> bezeichnet,</p>

	<p>ist ein Mass für die Grössenverteilung der Erythrozyten im Blut. Die EVB erlaubt Aussagen zu Grössenschwankungen der Erythrozyten (Anisozytose). Die Einblendung einer „Normalverteilung“ in das jeweilige Histogramm vermag sofort die Frage zu klären, ob die Erythrozyten „mikrozytär“ oder „makrozytär“ vorliegen.</p> <p>Die EVV ist der Variationskoeffizient des Erythrozytenvolumens. Die Berechnung erfolgt aus der Standardabweichung des Volumens der Erythrozyten (S_v) und dem Mittelwert des Erythrozytenvolumens (MCV).</p> $\text{EVV (\%)} = \frac{(S_v \times 100)}{MCV}$ <p><u>Normwert:</u> 11.5 – 14.5 %</p> <p>Abkürzungen:</p> <p>MCV = mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten S_v = Standardabweichung des MCV (mittl. RBC Zellvolumen)</p> <p>Der MCV-Wert dient der diagnostisch wichtigen Einteilung in normo-, mikro- und makrozytäre Anämien und ist zusammen mit dem EBV/RDW-Wert das beste Kriterium zur Einteilung von Anämien. Da der MCV-Wert ein arithmetischer Mittelwert ist, schliesst er (selbst im Referenzbereich) eine partielle Mikrozytose nicht aus (z.B. bei beginnender Eisenmangelanämie). Erst die Kombination mit dem EBV/RDW-Wert weist ggf. auf eine vorliegende Erythrozyten-Dimorphie hin, z.B. bei Eisenmangelzuständen.</p> <p>Wenn alle Werte für MCH, MCHC und MCV zu niedrig sind, deutet dies häufig auf folgende Anämieformen hin:</p> <ol style="list-style-type: none"> Eisenmangel. Vitamin B6 Mangel. Eisenverwertungsstörung. Infektionen. <p>Erhöhte Werte für MCH, MCHC, MCV und RDW können auf viele Krankheiten und Mangelerscheinungen hinweisen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Vitamin B12 Mangel. Folsäuremangel. Chronische Lebererkrankungen. Alkoholismus (MCH, MCV). Hämatookologische Erkrankungen (Leukämie, Plasmozytom).
19 EVB (RDW)	<p>Die Bezeichnung RDW (Red Cell Distribution Width) ist ein Mass für die Grössenverteilung der Erythrozyten und entspricht der Erythrozytenverteilungsbreite (EVB, Erythrozytenvolumenverteilung). Die EVB resultiert aus dem Erythrogramm, eine Darstellung der Häufigkeit gegen das Volumen der untersuchten Erythrozyten. Sie gilt als Mass für eine Anisozytose. Aus den Abweichungen einer aktuellen Kurve von der Normalverteilung ergeben sich Aussagen zur Anisozytose, Mikro- und Makrozytose.</p> <p>Bei Eisenmangel oder Vitaminmangel kommt es zur Mikrozytose oder Makrozytose. Der RDW/EVB Wert sollte im Zusammenhang mit den Erythrozyten Indices betrachtet werden.</p> <p>RDW und Erythrozyten Indices sind unverzichtbar für die Einteilung von Anämieformen. s. Erythrozyten Indices</p>
20 Farblösungen, Färbeprinzip	<p>Blutausstriche werden panoptisch gefärbt, um die Hauptklassen der Blutzellen (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) und die Unterklassen der Leukozyten unterschiedlich anzufärben. Die Qualität des angefertigten Blutausstrichs und die korrekt durchgeführte Färbung sind Voraussetzung für eine zuverlässige Blutzelldifferenzierung.</p> <p>Für die Färbung werden sog. Romanowsky-Farbstoffe verwendet, die aus einer Reihe von Thiazinen und Eosinen bestehen. Die Originalarbeit von ROMANOWSKY (1891) wurde zwischenzeitlich vielfältig modifiziert, namentlich durch Chemiker und Kliniker wie EHRLICH, GIEMSA, GRÜNWALD, MAY, WRIGHT und andere Wissenschaftler.</p> <p>Insbesondere Leukozyten lassen sich je nach Zytoplasma und Kernmorphologie mit den May-Grünwald-Giemsa Farblösungen unterschiedlich darstellen. Granulozyten synthetisieren und speichern unterschiedliche Substanzen, die aufgrund ihrer Färbeeigenschaften zur weiteren Klassifizierung beitragen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Eosinophile Granula binden saure Farbstoffe (z.B. Eosin).

- (b) Basophile Granula binden basische Farbstoffe.
- (c) Neutrophile Granulozyten binden keinen der beiden Farbstoffe gut, sie verfügen aber über viele Lysosomen, die sich rotviolett färben (azurophile Granula).
- (d) Mononukleäre Zellen wie Lymphozyten und Monozyten heben sich morphologisch von den Granulozytenarten (mit ihren unregelmässig geformten, vielfach segmentierten Zellkernen) durch einen runden oder leicht eingedrückten Zellkern ab. Die Zellgruppe der Lymphozyten und Monozyten zeigt eine langsamere, aber stärkere Affinität zum Farbstoff als die Granulozyten.

May-Grünwald-Prinzip

Die May-Grünwald-Lösung besteht aus einer Mischung von mit Eosin angesäuertem Methylenblau und Methanol. Wenn die Mischung zur Färbung mit der Giemsa-Lösung kombiniert wird, wird sie als PAPPENHEIM-Färbung (= May-Grünwald-Giemsa-Färbung) bezeichnet.

Giemsa-Prinzip

Die Giemsa-Lösung besteht aus einer Mischung der Farbstoffe Azur A-Eosinat, Azur-B-Eosinat, Methylenblau-Eosinat und Methylenblau-Chlorid, in einer Mischung aus Methylalkohol mit Glycerin als Stabilisator. Azur B bewirkt mit Methylenblau eine Oxidationsreaktion und färbt primär Kernchromatin

May-Grünwald-Giemsa-Farbstoffe

May-Grünwald-Farbstoffe und Giemsa-Farbstoffe haben eine unterschiedliche Zusammensetzung und Konzentration ihrer Farbstoffe.

- (a) Methylenblau ist eine basische Thiazinfarbe mit positiver Ladung und färbt Säuren wie DNA, RNA und Proteine in einem Blauton.
- (b) Eosin ist ein saurer Farbstoff mit positiver Ladung und färbt basischen Bestandteile der Zellen (acidophile, basische Strukturen, z.B. Hämoglobin, Zellplasmaproteine, basophile Granula) in einem rot-orangen Farbton.
- (c) Azur B ist eine basische Thiazinfarbe und bewirkt mit Methylenblau eine Oxidationsreaktion. Primär werden dabei das Kernchromatin und die „azurblauen“ Granula violett-rot gefärbt (sog. Romanowsky-Effekt).
- (d) Methanol fixiert die Zellen des Blutaussstrichs.

May-Grünwald-Giemsa-Färbung

Die May-Grünwald-Giemsa-Färbung ist das weitest verbreitete Verfahren zur Einfärbung von Blutaussstrichen. In der Regel kommen standardisierte Farblösungen und Färbeprotokolle zur Anwendung.

Farbstoffe, Lösungen:

- (a) Methanol.
- (b) May-Grünwald-Farbstofflösung, unverdünnt.
- (c) Phosphatpuffer pH 6.8.
- (d) Giemsa-Farbstofflösung, unverdünnt.

Färbeprotokoll für luftgetrocknete Präparate (Färbebank):

- (a) Fixierung mit Methanol 10 Min.
- (b) May-Grünwald, verdünnt 7 Min.
(2 T. May-Grünwald plus 1 T. Puffer pH 6.8) *alkoholische Färbung*
- (c) Objektträger abtropfen lassen
- (d) Giemsa, verdünnt 20 Min.
(1 T. Giemsa plus 6 T. Puffer pH 6.8) *wässrige Färbung*
- (e) Objektträger kurz eintauchen in Puffer pH 6.8
- (f) Puffer pH 6.8 (Differenzierung) 4 Min.
- (g) Puffer pH 6.8 (Differenzierung) 4 Min.
- (h) Objektträger lufttrocknen, ggf. eindecken

Wichtig:

FrISCHE Reagenzien verwenden (= täglich ansetzen), korrekten pH-Wert des Puffers sicherstellen; der optimale Wert beträgt pH 6.8. Wenn das Färbergebnis nicht zufriedenstellend ausfällt, dann Änderungen am Protokoll vornehmen. Änderungen der Färbezeiten in den verschiedenen Schritten beeinflussen die Färbergebnisse.

Einfluss des pH-Wertes auf das Färbergebnis

Der Puffer ist für reproduzierbare Ergebnisse notwendig. Puffer mit einem pH-Wert von 6.4 ergeben z.B. hell-orange gefärbte Erythrozyten und rot-violett gefärbte Zellkerne. Bei einem pH-Wert von 6.8 sind die Zellkerne intensiver rot-violett gefärbt. Puffer mit einem pH-Wert von 7.2 ergeben z.B. gräulich gefärbte Erythrozyten und noch intensiver rot-violett gefärbte

	<p>Zellkerne.</p> <p><u>Literatur</u>: s. bei Buchstabe Zz.</p>						
21 Fragmentozyten	<p>Fragmentozyten entstehen durch nachträgliche Schädigung von Erythrozyten in der Zirkulation. Erythrozyten verlassen das Knochenmark als gesunde Zellen, in der Peripherie wird ihnen förmlich ein Teil des Volumens abgerissen. Der Fragmentozyt weist eine gesunde, konvexeitig glatt begrenzte Seite auf. Die Konkavseite (abgerissene Seite) ist fetzenartig mit dornigen oder stacheligen Ausziehungen.</p> <p>Fragmentozyten sind bei Normalpersonen nicht physiologisch. Wenn eine Laboranforderung auf Fragmentozyten vorliegt und im Blutaussstrich Fragmentozyten vorhanden sind, dann muss die Anzahl quantitativ ermittelt werden (Ergebnismittelung in Promille Erythrozyten):</p> <ol style="list-style-type: none"> Herstellung eines technisch einwandfreien Blutaussstrichs aus frisch abgenommenem Blut. Optimale Stelle im gefärbten Präparat aufsuchen (keine Randbereiche), bei 1000-facher Vergrößerung (Öl) mikroskopieren. Erythrozytenzahl pro Blickfeld bestimmen, und mind. 1000 oder 2000 Erythrozyten auszählen (entsprechende Anzahl Blickfelder beurteilen). Angabe der relativen Fragmentozytenzahl in Promille <p>Normbereich: Kein Nachweis von Fragmentozyten</p> <table border="1"> <tr> <td>Beurteilung</td> <td>Fragmentozyten im mikroskopischen Präparat</td> </tr> <tr> <td>Graubereich</td> <td>1-5 Fragmentozyten pro Tausend Erythrozyten Zum Ausschluss eines Hyperfragmentationsyndroms (klinische Angaben) sind weitere Untersuchungen erforderlich z.B. Gerinnungs- und Nierenparameter</td> </tr> <tr> <td>Hyperfragmentationsyndrom</td> <td>> 5 Fragmentozyten pro Tausend Erythrozyten In der Regel initial und im weiteren Verlauf</td> </tr> </table> <p><u>Hinweis</u>: Fragmentozyten können eine falsch hohe Thrombozytenzahl vortäuschen und eine Thrombopenie verschleiern.</p> <p>Das Erkennen von Fragmentozyten (Schistozysten) im Blutaussstrich kann bei klinisch unklaren Situationen ein wegweisendes, differentialdiagnostisches Kriterium sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> HELLP-Syndrom (hemolytic anemia, elevated liver enzyme, low platelets). Mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA z.B. bei HUS, TTP, Medikamenten induziert). DIC (disseminierte intravasale Gerinnung bei Schock, Sepsis etc.). Grossflächige Verbrennungen. Mechanische Schädigungen bei künstlicher Herzklappe, Dialyse, Aortenaneurysma, maligne Hypertonie, andere mechanische Schädigungen. 	Beurteilung	Fragmentozyten im mikroskopischen Präparat	Graubereich	1-5 Fragmentozyten pro Tausend Erythrozyten Zum Ausschluss eines Hyperfragmentationsyndroms (klinische Angaben) sind weitere Untersuchungen erforderlich z.B. Gerinnungs- und Nierenparameter	Hyperfragmentationsyndrom	> 5 Fragmentozyten pro Tausend Erythrozyten In der Regel initial und im weiteren Verlauf
Beurteilung	Fragmentozyten im mikroskopischen Präparat						
Graubereich	1-5 Fragmentozyten pro Tausend Erythrozyten Zum Ausschluss eines Hyperfragmentationsyndroms (klinische Angaben) sind weitere Untersuchungen erforderlich z.B. Gerinnungs- und Nierenparameter						
Hyperfragmentationsyndrom	> 5 Fragmentozyten pro Tausend Erythrozyten In der Regel initial und im weiteren Verlauf						
22 Giemsa-Färbung	<p>Giemsa-Lösung besteht aus einer Mischung der Farbstoffe Azur A-Eosinat, Azur-B-Eosinat, Methylenblau-Eosinat und Methylenblau-Chlorid in einer Mischung aus Methylalkohol mit Glycerin als Stabilisator. Giemsa-Lösung ist Bestandteil der Pappenheim-Färbung für die panoptische Färbung von Blutaussstrichen.</p> <p>s. Farblösungen, Färbeprozess</p> <p>s. May-Grünwald-Färbung</p>						
23 Hämatokrit	<p>Hämatokrit (HKT, packed cell volume, PCV) ist das Mass des Verhältnisses des Volumens der Erythrozyten zum Volumen des Gesamtblutes in einer Probe. Der HKT wird entweder in Prozent (%) oder als Fraktion (Liter/Liter) angegeben.</p> <p>Der HKT wird mit dem Hämatologie-Analysegerät elektronisch bestimmt. Im RBC-Kanal wird aus der Summe aller Einzelimpulse der Hämatokrit ermittelt. Die Impulshöhe verhält sich proportional zum Zellvolumen. Diese Messmethode wird „kumulative Impulshöhen-summierung“ genannt.</p> $\text{HKT} = \frac{\text{Erythrozytenzahl (l)} \times \text{MCV (fl)}}{10^{15}}$						
24 Hämoglobin	<p>Einer exakten Menge Blut wird ein Tensid/Reagenzgemisch in einer definierten Menge Verdünnungsflüssigkeit zugesetzt. Die Lipoproteine der Zellmembran aller Zellen werden</p>						

	<p>aufgelöst, das Hämoglobin der Erythrozyten wird freigesetzt. Das Reagenzgemisch modifiziert und stabilisiert die Hämoglobinmoleküle. Auf diese Weise entsteht ein stabiler Farbkomplex, der photometrisch bei einer festgelegten Wellenlänge analysiert wird.</p>									
25 HbF Zellen (fetale Erys)	<p>Fetale und adulte Erythrozyten unterscheiden sich durch unterschiedliche Hämoglobinmoleküle: Fetale Erythrozyten enthalten HbF (Hämoglobin F), Erythrozyten von Erwachsenen haben hauptsächlich HbA (Hämoglobin A).</p> <p>Indikation zur Bestimmung von HbF Zellen ist die Feststellung einer fetomaternalen Transfusion und dient der Überwachung der Schwangerschaft, z.B. nach mütterlichem Trauma, bei med.-indizierten Eingriffen und perinatal. Fetomaternal Makrotransfusionen verlaufen meist symptomlos, können aber eine Sensibilisierung hervorrufen (z.B. bei der Konstellation einer Rh-D negativen Mutter und einem Rh-D positiven Kind) und Ursache einer fetalen oder neonatalen Anämie sein. Die Gabe einer Anti-D Prophylaxe (nach Abort oder Amniozentese) vermag die Immunantwort zu unterdrücken. Die Untersuchung auf HbF Zellen ist besonders wichtig, wenn die Gabe von Anti-Rh(D) entsprechend der fetalen Blutmenge angeglichen werden soll.</p> <p>Der Nachweis von HbF Zellen kann im Säureelutionstest nach KLEIHAUER und BETKE (mikroskopische Auswertung, aber ungenügende Standardisierung) oder mittels monoklonaler Antikörper in der Flowzytometrie (reproduzierbare Quantifizierung) erfolgen.</p> <p><u>Kleihauer-Betke-Test:</u> Säureelutionstest, bei dem kindliches HbF (fetales Hb) und adultes Hämoglobin (HbA) ein unterschiedliches Verhalten gegenüber verschiedenen Lösungen zeigen. Nach Behandlung der Erythrozyten mit saurer FeCl₃ Lösung, Hämatoxylinlösung und Färbung der Erythrozyten mit Erythrosin stellen sich die fetalen Erythrozyten „pink“ gefärbt dar, während die mütterlichen Erythrozyten ungefärbt bleiben (ghost cells).</p> <p><u>Durchflußzytometrie:</u> Zwei-Parameter-Durchflußzytometrie nach vorausgegangener Markierung der Erythrozyten des mütterlichen Blutes mit monoklonalen Antikörpern gegen Hämoglobin F (Färbung von fetalen Erythrozyten) und Carboanhydrase (Färbung von mütterlichen Erythrozyten). Das Enzym Carboanhydrase wird bis zur 40. SSW nicht in fetalen Erythrozyten synthetisiert.</p>									
26 Howell-Jolly-Körperchen	<p>Dunkelblau-violett gefärbte, runde oder leicht längliche (meist einzeln, selten mehrere), an der Zellperipherie liegende Körperchen (DNA-Reste), die leicht mit den Pappenheim-Körperchen zu verwechseln sind.</p> <p>Howell-Jolly-Körperchen sind Erythrozyteneinschlüsse, die sich im Differentialblutbild nach May-Grünwald-Giemsa und in der Retikulozytenfärbung mit Brillantkresyalblau darstellen lassen. Sie entstehen durch Fragmentation des Erythroblastenkerns oder durch Abspaltung von Chromosomenmaterial bei der Mitose.</p> <p>Normalerweise werden sie in der Milz aus den peripher zirkulierenden Erythrozyten entfernt (sog. Pitting in der Milz). Sie treten beim Gesunden daher nicht oder nur selten auf. Zu einer vermehrten Entstehung kommt es z.B. bei megaloblastärer Erythropoese, bei schweren Anämien, bei ungenügender Filterfunktion der Milz und nach Splenektomie.</p> <p>s. Pappenheim-Körperchen</p>									
27 Huber-Herklotz-Formel	<p>Die Huber-Herklotz-Formel (HH Formel) dient der schnellen Unterscheidung zwischen Eisenmangel und Thalassämie. Die Formel ist nur für hypochrome Blutbilder (MCH < 27) anwendbar:</p> $\text{HH Formel} = \frac{\text{MCH} \times \text{RDW}}{10 \times \text{ERY}} + \text{RDW}$ <p>[MCH] = pg Hb/Zelle [RDW] = % [ERY] = 10⁶ Erys/μL</p> <p><u>Interpretation:</u></p> <table> <tr> <td>HH Formel</td> <td>> 23</td> <td>Hinweis auf Eisenmangel</td> </tr> <tr> <td>HH Formel</td> <td>< 20</td> <td>Hinweis auf α-Thalassämie</td> </tr> <tr> <td>HH Formel</td> <td>20 – 23</td> <td>Graubereich</td> </tr> </table> <p>Eine Alpha-Thalassämie wird mit grosser Sensitivität vorhergesagt. Zur Absicherung der Diagnose bedarf es weiterer Untersuchungen.</p> <p>s. Mentzer-Index</p>	HH Formel	> 23	Hinweis auf Eisenmangel	HH Formel	< 20	Hinweis auf α-Thalassämie	HH Formel	20 – 23	Graubereich
HH Formel	> 23	Hinweis auf Eisenmangel								
HH Formel	< 20	Hinweis auf α-Thalassämie								
HH Formel	20 – 23	Graubereich								

28 Leukozyten	<p>Leukozyten sind die sog. „weissen Blutkörperchen“, hierzu gehören die Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten. Die Differenzierung der Leukozyten in verschiedene Populationen erfolgt entweder mikroskopisch (panoptisch gefärbter Blutaussstrich) oder durchflußzytometrisch. In der Routine steht die maschinelle Differenzierung im Vordergrund, aus deren Ergebnis und Warnmeldungen die Notwendigkeit einer weiterführenden, mikroskopischen Differenzierung abgeleitet wird.</p> <p>Die mikroskopische Absicherung eines maschinell erstellten Blutbildes wird angestrebt bei der Meldung von im Gerät hinterlegten Warnhinweisen und bei Auffälligkeiten in den Histogrammen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orthochromatische Erythroblasten und Lymphozyten unklarer Genese: Zwei Maxima im WBC-Histogramm (kleine und mittelgroße WBC). Im Blutaussstrich ist eine erhöhte Anzahl von atypischen Lymphozyten mit unterschiedlicher Größe zu finden, ggf. auch orthochromatische Erythroblasten, die im Histogramm einen Peak zwischen dem Ghost-Bereich und dem Bereich der kleinen Zellen verursachen. • Unreife Granulozyten und Zellen unklarer Genese (reaktiv, nicht-reaktiv): Im WBC-Histogramm ein einzelnes Maximum, im Blutaussstrich finden sich neben unreifen Granulozyten große abnormale Zellen unklarer Genese (Blasten, blastäre Zellen). • Lymphozyten unklarer Genese (reaktiv oder nicht reaktiv): Im WBC-Histogramm eine Vermehrung der kleinen Zellen, die Anzahl der großen Zellen ist eher erniedrigt. Im Blutaussstrich erkennt man z.B. eine vermehrte Anzahl von atypischen Lymphozyten unklarer Genese. <p>s. Blutbild, Zytometrie (Leukozyten)</p>
29 May-Grünwald-Färbung	<p>Die May-Grünwald-Färbung dient der Differentialfärbung von Zellen in luftgetrockneten Blutaussstrichen und zytologischen Präparaten. Die Lösung besteht aus einem in Wasser gelösten Gemisch aus Eosin angesäuertem Methylenblau und Methanol und wird oft kombiniert mit der Giemsa-Färbung, die dann als PAPPENHEIM-Färbung (MAY-GRÜNWALD-GIEMSA) bezeichnet wird.</p> <p>Die Intensität der Färbung hängt wesentlich von der genauen Zusammensetzung der Farblösung ab. Sie ist wegen ihrer pH-abhängigen Farbgebung insbesondere für die Darstellung von Granula geeignet und erlaubt dadurch Differenzierungsmöglichkeiten einzelner Blutzellen.</p>
30 MCH	<p>Die Abkürzung MCH steht für mittleres korpuskuläres Hämoglobin.</p> <p>Ein niedriger MCH gilt als Marker einer unzureichenden Hb-Synthese. Zellen mit niedrigem MCH, meist bedingt durch Eisenmangel, werden als hypochrom bezeichnet.</p> <p>Makrozytäre Erythrozyten sind grösser als normale Erythrozyten und neigen deshalb zu erhöhten MCH Werten, d.h. Veränderungen bei MCV und MCH verlaufen in der Regel parallel.</p> <p>Normochrome Anämien: Anämien mit normalem MCH. Hypochrome Anämien: Anämien mit MCH-Wert unter 28 pg. Hyperchrome Anämien: Anämien mit MCH-Wert über 34 pg.</p> <p>Wenn alle Werte für MCH, MCHC und MCV erniedrigt sind, deutet dies häufig auf bestimmte Anämieformen hin:</p> <ol style="list-style-type: none"> Eisenmangel. Vitamin B6 Mangel. Eisenverwertungsstörung. Infektionen. <p><u>Erhöhte Werte</u> für MCH, MCHC, MCV und RDW können auf viele Krankheiten und Mangelercheinungen hinweisen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Vitamin B12 Mangel. Folsäuremangel. Chronische Lebererkrankungen. Alkoholismus (MCH, MCV). Hämatookologische Erkrankungen (Leukämie, Plasmozytom). <p>s. RDW (EVB)</p>
31 MCHC	<p>Die Abkürzung MCHC steht für mittlere Hämoglobinkonzentration im Erythrozyten. Der MCHC-Wert ist in der Regel ein stabiler Wert und bleibt bei Veränderungen des Blutbildes</p>

	<p>Konzentrationen im Bereich von 0.06% beobachtet. Beispiele für assoziierte Erkrankungen:</p> <p>(a) Thalassämie (erblich).</p> <p>(b) Sichelzellen-Anämie (erblich).</p> <p>(c) Eisenmangel-Anämie.</p> <p>(d) Leberschäden, Gelbsucht durch Gallenabflussbehinderung.</p>
37 Panoptische Färbung	<p>Für die mikroskopische Beurteilung und Differenzierung von Blutzellen im Blutaussstrich werden Präparate panoptisch gefärbt. Hierfür kommen Färbeverfahren nach PAPPENHEIM (MAY-GRÜNWALD-GIEMSA-Färbungen) zur Anwendung. Die Farblösungen enthalten saure Farbstoffe (Eosin) und basische Farbstoffe (Azur II, Methylenblau).</p> <p>s. Pappenheim Färbung</p>
38 Pappenheim Färbung	<p>Panoptische Färbung nach PAPPENHEIM (kombinierte MAY-GRÜNWALD-GIEMSA-Färbung).</p> <p>s. Färbelösungen, Färbeprinzip</p> <p>s. Panoptische Färbung</p>
39 Pappenheim-Körperchen	<p>Feine blau-violette Körperchen (eisenhaltige Einschlüsse, < 1 µm im Durchmesser, unregelmässig, scharfkantig), meist an der Peripherie von Erythrozyten liegend, die leicht mit Howell-Jolly-Körperchen, basophiler Punktierung, Farbniederschlägen oder Thrombozytenauflagerungen verwechselt werden können.</p> <p>Aufgrund ihrer geringen Grösse sind sie in der May-Grünwald-Giemsa Färbung oft nur schwer zu erkennen. Beweisend ist die Anfärbbarkeit mit der Eisenfärbung (Berliner Blau Färbung).</p> <p>Pappenheim-Körperchen bestehen aus Ferritinaggregaten. Unter pathologischen Bedingungen (z.B. sideroachrestischen Anämien) bestehen die Körperchen aus Mitochondrien oder eisenhaltigen Phagosomen. Zu einer vermehrten Bildung von Pappenheim-Körperchen kommt es bei beschleunigter Zellteilung in der Erythropoese (bei hämolytischer Anämie, bei Beeinträchtigung der Hb-Synthese z.B. Thalassämie), bei ungenügender Filterfunktion der Milz.</p> <p>Normalerweise werden sie in der Milz aus den zirkulierenden Erythrozyten entfernt (sog. Pitting). Sie treten daher beim Gesunden nicht oder nur selten auf.</p> <p>s. Howell-Jolly-Körperchen</p>
40 Price-Jones-Kurve	<p>Mit Price-Jones-Kurve wird eine im zweidimensionalen Koordinatensystem aufzuzeichnende Kurve bezeichnet, die die Grössenverteilung der Erythrozyten im Blutaussstrich oder bei der automatisierten Zellzählung darstellt. Im Normalfall entspricht die Price-Jones-Kurve annähernd einer Gauss-Verteilung um den Wert von 7.5 µm (Normalverteilung der Grössenwerte von Erythrozyten).</p> <p>Eine Rechtsverschiebung der Price-Jones Kurve deutet auf eine Makrozytose und eine Linksverschiebung auf eine Mikrozytose hin.</p> <p><u>Beachte:</u> Beim Kugelzellerikterus sind die Durchmesser der Erythrozyten auf ca. 6 µm vermindert, die MCV-Werte sind jedoch annähernd normal. Die MCV-Werte sind also in der diagnostischen Erfassung des sog. Kugelzellerikterus nicht von Bedeutung, vielmehr sind hier die Erythrozytendurchmesser nach <i>Price-Jones</i> diagnostisch wegweisend.</p> <p>s. RDW (EVB)</p>
41 Pseudo-Thrombopenie	<p>Pseudo-Thrombozytopenie, EDTA-induzierte Pseudo-Thrombozytopenie.</p> <p>Die durch Antikoagulanzen verursachten Thrombozytenaggregationen stellen in vivo kein Problem dar (reines in vitro Problem). Bei bekannter oder beim Verdacht auf eine Pseudothrombozytopenie kann durch die Verwendung der Sarstedt S-Monovette <i>ThromboExact</i> eine falsch erniedrigte Messung bei Unverträglichkeiten mit Antikoagulantien wie EDTA, Citrat und Heparin weitgehend vermieden werden.</p> <p>s. Thrombopenie (EDTA)</p> <p>s. Thrombozyten</p>
42 RDW (EVB)	<p>Die Bezeichnung RDW (Red Cell Distribution Width) ist ein Mass für die Grössenverteilung der Erythrozyten und entspricht der Erythrozytenverteilungsbreite (EVB, Erythrozytenvolumenverteilung). Die EVB resultiert aus dem Erythrogramm, eine Darstellung der Häufigkeit gegen das Volumen der untersuchten Erythrozyten. Sie gilt als Mass für eine Anisozytose. Aus den Abweichungen einer aktuellen Kurve von der Normalverteilung</p>

	<p>ergeben sich Aussagen zur Anisozytose, Mikro- und Makrozytose.</p> <p>Bei Eisenmangel oder Vitaminmangel kommt es zur Mikrozytose oder Makrozytose. Der RDW/EVB Wert sollte im Zusammenhang mit den Erythrozyten Indices betrachtet werden.</p> <p>s. Erythrozyten Indices</p>										
43 Retikulozyten	<p>Als Retikulozyten (Retikulozytenzahl) wird der Anteil von unreifen Erythrozyten an der Gesamtheit der roten Blutkörperchen im peripheren Blut bezeichnet.</p> <p>s. Blutbild, Zytometrie (Erythrozyten)</p>										
44 RPI	<p>Die Retikulozytenzahl ist ein Indikator der Knochenmarkaktivität und repräsentiert die Erythropoese. Da bei einer Anämie ein Anstieg der Retikulozytenzahl physiologisch ist, wird zur Beurteilung einer adäquaten Erythropoese die Bestimmung der sog. Retikulozyten-Produktions-Index (RPI) herangezogen. Der RPI gibt die Steigerung (oder Verminderung) der Erythrozytenproduktion als Vielfaches der Norm wieder und ist für die Unterscheidung von hypo- und hyperregeneratorischen Anämien ausschlaggebend. Der RPI drückt somit die zu erwartende Epo-gesteuerte Mehrproduktion von Erythrozyten bei Anämie aus.</p> <p>Für die standardisierte Angabe und Vergleichbarkeit der Regenerationsfähigkeit des KM wird die Retikulozytenmenge ins Verhältnis zum Standard-Hämatokrit (der sog. Ideal-Hkt = 45) gesetzt. Darüber hinaus muss zur Berechnung des Retikulozyten-Produktions-Indexes (RPI) die Reifungszeit berücksichtigt werden (Shift-Korrektur):</p> $RPI = \frac{\text{retikulozyten} [\%] \times \text{tatsächlicher Hkt}}{\text{Shift [Tage]} \times 0.45 [\text{Ideal Hkt}]}$ <p>Als Wert für die „Shift Tage“ (Reifungszeit, Shift-Korrektur) wird, abhängig vom tatsächlichen Hämatokrit, die Reti-Verweildauer in die RPI-Formel eingesetzt:</p> <table border="1" data-bbox="534 981 1353 1232"> <thead> <tr> <th>Tatsächlicher Hämatokrit (L/L)</th> <th>Reti-Verweildauer im Blut (Shift)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.45 (entspr. 45%)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>0.35</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>0.25</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>0.15</td> <td>2.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unter physiologischen Bedingungen, also bei normaler Regeneration (keine Anämie) liegt der Referenzbereich zwischen 1 und 3%.</p> <p>Bei Anämie ist ein RPI > 3 ein Hinweis auf eine adäquate Erythropoese (hyperregenerativ).</p> <p>Bei Anämie ist ein RPI < 2 ein Hinweis auf eine inadäquate Erythropoese (hyporegenerativ, ineffektiv).</p> <p>Zwei Beispiele für Patienten mit Anämie:</p> <p><u>Beispiel (a)</u> Hkt 0.35 (= 35%), Retikulozyten 6%</p> $RPI = \frac{6 \times 0.35}{1.5 \times 0.45} = 3.11 \text{ (aufgerundet)}$ <p>In Beispiel (a) ist die Erythrozytenproduktion um das ca. 3-fache gegenüber den physiologischen Verhältnissen gesteigert. Die Regeneration ist dem Bedarf adäquat angepasst.</p> <p><u>Beispiel (b)</u> Hkt 0.25 (= 25%), Retikulozyten 6%</p> $RPI = \frac{6 \times 0.25}{2 \times 0.45} = 1.7 \text{ (aufgerundet)}$ <p>In Beispiel (b) ist die Erythrozytenproduktion bei gleichem Retikulozytenanteil (hier 6%) nur um das 1.7-fache gegenüber den physiologischen Verhältnissen gesteigert. Somit ergibt sich bei gleichem Retikulozytenanteil eine inadäquate Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks (hyporegeneratorische Anämie).</p> <p>Tab. Anämie-Einteilung nach funktionellen Gesichtspunkten</p>	Tatsächlicher Hämatokrit (L/L)	Reti-Verweildauer im Blut (Shift)	0.45 (entspr. 45%)	1	0.35	1.5	0.25	2	0.15	2.5
Tatsächlicher Hämatokrit (L/L)	Reti-Verweildauer im Blut (Shift)										
0.45 (entspr. 45%)	1										
0.35	1.5										
0.25	2										
0.15	2.5										

		RPI < 2	RPI > 3
		Ineffektive Erythropoese z.B. bei hypoproliferativer Anämie, Reifungsstörung	Effektive Erythropoese z.B. bei hämolytischer Anämie, Anämie durch Blutverlust
		s. BB, Zytometrie (Erythrozyten)	
45 Shine-Lal-Index	Der Shine-Lal-Index kann zur Unterscheidung zwischen Eisenmangel und β -Thalassämie verwendet werden. Der Index ist nur bei Patienten mit Anämie anwendbar: Shine-Lal-Index = $MCV^2 \times MCH \times 0.01$ <u>Interpretation:</u> S&L-Index > 1530 V.a. Eisenmangel S&L-Index < 1530 V.a. Beta-Thalassämie Die Diagnose muss durch weitere Untersuchungen abgesichert werden. s. Huber-Herklotz-Formel s. Mentzer-Index		
46 Sichelzellen	Die Sichelzellanämie ist eine erbliche Erkrankung (vor allem in Afrika, häufig auch in Mittelmeerländern) der roten Blutkörperchen (Hämoglobinopathie) und führt zu einer korpuskulären hämolytischen Anämie. Bei den Betroffenen liegt eine Mutation der β -Kette des Hämoglobins mit der Bildung von Hämoglobin S vor. Es können entweder alle β -Ketten betroffen sein (homozygote Form) oder nur ein Teil (heterozygote Form, eines der beiden Hämoglobin-Gene ist verändert). Sichelzellen haben ein geringeres Sauerstofftransportpotential und sind fragiler als normale Erythrozyten (Lebensdauer ca. 15 bis 25 Tage). Unter bestimmten Bedingungen (Sauerstoffmangel) erfolgt eine Auskristallisation der Hämoglobinmoleküle. Beim heterozygoten Genotyp Aa enthalten die roten Blutkörperchen HbA und HbS im Verhältnis 1:1. Erst bei starkem Sauerstoffmangel verformen sich die roten Blutkörperchen zu sichelförmigen Gebilden, es resultiert eine Beeinträchtigung der Organdurchblutung. Der Genotyp aa stellt nur das veränderte HbS her. Schon unter leichtem Sauerstoffmangel (physiologisch z.B. in den Kapillaren sauerstoffverbrauchender Organe) kommt es zu einer starken Verformung der roten Blutkörperchen (mit Verlust der Elastizität) und zum Verschluss der Kapillaren). Der Genotyp (AA, Aa und aa) lässt sich mit Hilfe der Elektrophorese bestimmen. Der Genabschnitt für das betreffende Hämoglobin kann in einer Restriktionsanalyse untersucht werden und die Punktmutation der DNA aufzeigen.		
47 Sichelzelltest	EDTA-Blut wird während 24 Stunden unter Sauerstoffabschluss gelagert. Durch den eintretenden Sauerstoffmangel in den Erythrozyten entstehen die Sichelformen der Zellen (Mikroskop bei 40-facher Vergrößerung). Durch den Zusatz von Natriumdisulfit (Natriummetabisulfit) kann der Effekt beschleunigt werden. s. Anämien (Einteilung)		
48 Thalassämie	Thalassämien werden durch genetisch bedingte Störungen der Hämoglobinsynthese verursacht, bei denen die Bildung einer oder mehrerer Globinketten beeinträchtigt ist (Mutation der Globingene bzw. der regulatorischen DNA-Sequenzen). Entsprechend der betroffenen Globinkette werden Grundformen (Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Thalassämie), Subtypen und Kombinations- und Interaktionsformen unterschieden, die zu zahlreichen Thalassämien-Syndromen führen. Das resultierende Ungleichgewicht der Globinkettensynthese kann zur Präzipitation derjenigen Globine führen, die im Überschuss gebildet werden. Die grösste klinische Bedeutung haben in Deutschland (durch Einwanderung) die β -Thalassämien; α -Thalassämien und andere Thalassämieformen bzw. Thalassämie-Syndrome sind seltener. Bei Verdacht auf eine Thalassämie (Familienanamnese, klinische Symptome) sind Untersuchungen zur Abgrenzung von mikrozytären und hämolytischen Anämien durch klassisches Hämatogramm (s. Blutbild) notwendig. Zur Absicherung der Befunde ist eine Hämoglobin-Analyse (Hb-Elektrophorese, Ionentauscher-HPLC) erforderlich. s. Huber-Herklotz-Formel s. Mentzer-Index		

<p>49 Thrombopenie (EDTA)</p>	<p>Bei der EDTA-induzierten Pseudo-Thrombozytopenie handelt es sich um einen reinen in-vitro-Effekt, der zusätzlich durch Erkrankungen (z.B. Autoimmunkrankheiten) gefördert werden kann. Bei einigen Patienten kommt es durch das Antikoagulans Kalium-EDTA (Komplexbildner) im Blutentnahmeröhrchen zur Ausbildung von Thrombozytenaggregaten, die bei der Thrombozytenmessung (maschinelle Blutbildbestimmung) zu falsch niedrigen oder falsch erniedrigten Messwerten führen (= Artefakt):</p> <p>(a) Bei der Durchflußzytometrie werden Thrombozytenaggregate wie normale (einzelne) Thrombozyten gezählt, die Zahl der Thrombozyten fällt <u>falsch niedrig</u> oder <u>falsch erniedrigt</u> aus.</p> <p>(b) Bei der technischen Validation immer Hinweise auf Artefakte beachten.</p> <p>(c) Bei V.a. Thrombozytenaggregate ist die mikroskopische Bewertung (Diff-BB, Blutaussstrich) hilfreich; Aggregate sind sichtbar.</p> <p>(d) Kontrolle mittels Thrombozyten-Zählung im <u>Citratblut</u>.</p> <p>s. Thrombozyten</p>
<p>50 Thrombozyten</p>	<p>Die Thrombozytenzahl wird an elektronischen Zählgeräten im RBC/PLT-Kanal mittels Impedanzmessung (s.o. Erythrozyten), unterstützt durch die hydrodynamische Fokussierung, ermittelt. Die Zellen (Erythrozyten, Thrombozyten) bilden proportional zu ihrem Volumen einen elektrischen Widerstand, der mit Hilfe von Gleichstromspannung nach dem Ohm'schen Gesetz gemessen wird.</p> <p>Die elektrischen Impulse werden gezählt und nach Grösse sortiert. So entstehen Histogramme (für Thrombozyten und Erythrozyten), aus denen neben der Zellzahl auch die jeweilige Verteilungsbreite berechnet wird. Wichtig bei der Beurteilung ist der Kurvenverlauf (Basislinien beachten), der ggf. Anormalitäten anzeigt (hierbei auch Warnmeldungen des Gerätesystems beachten).</p> <p>Ein fehlerhaft niedriger Thrombozytenwert (Pseudothrombozytopenie) ist häufig Folge von Thrombozytenaggregaten oder auch von Satellitenbildung. Die Richtigkeit einer unerwartet niedrigen Thrombozytenzahl muss immer überprüft werden. Ein Thrombozytenwert, der trotz Bestätigung im Ausstrich als unplausibel gilt, muss mit einer neuen Abnahme kontrolliert werden.</p> <p>Thrombozytenaggregate können durch Aktivierung der Thrombozyten entstehen, z.B.</p> <p>(a) Abnahmebedingt bei schwieriger Venenpunktion und anderen Möglichkeiten der Fehlannahme.</p> <p>(b) Antikörpervermittelt, EDTA-Unverträglichkeit (Antikörper vermitteltes EDTA-abhängiges Phänomen).</p> <p>(c) Unverträglichkeit gegenüber anderen Koagulantien (Heparin, Citrat).</p> <p>Die durch Antikoagulanz verursachten Thrombozytenaggregationen stellen in vivo kein Problem dar. Bei bekannter oder beim Verdacht auf eine Pseudothrombozytopenie kann durch die Verwendung der Sarstedt S-Monovette <i>ThromboExact</i> die falsch erniedrigte Messung bei Unverträglichkeiten gegen Antikoagulantien (EDTA, Citrat, Heparin) vermieden werden. Aus diesem Material ist nur die Thrombozytenzählung möglich.</p> <p>Bei fraglichen Messwerten und bei Warnhinweisen an elektronischen Zählgeräten geben die Histogrammkurven wichtige Informationen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Große Thrombozyten: Die Histogrammkurve ist verbreitert und der Schnittpunkt mit dem oberen Diskriminator liegt hoch. Zur weiteren Beurteilung ist die Anfertigung eines Blutaussstrichs erforderlich. Im Blutaussstrich erkennt man ggf. verschieden große Thrombozyten und Riesenthrombozyten. • Thrombozytenaggregation: Im Bereich des oberen Diskriminators des PLT-Histogramms bildet sich ein kontinuierliches Schultermaximum. Dies ist auf die im Blutaussstrich zu sehenden, aggregierten Thrombozyten zurückzuführen. • Thrombozytenaggregation und große Thrombozyten: Bei verminderter Thrombozytenzahl weist das PLT-Histogramm Abnormalitäten auf (der gesamte Kurvenverlauf ist unruhig und enthält zahlreiche „zackelige“ Peaks). Im Blutaussstrich sind große Thrombozyten und zahlreiche Thrombozytenaggregate zu erkennen. <p>s. Blutbild (mikroskopisch)</p> <p>s. Blutbild (elektronisch)</p> <p>s. Blutbild, Zytometrie (Thrombozyten)</p>

51 Thrombozytose	Thrombozytosen können assoziiert sein mit körperlicher Belastung, Blutungen, chronischem Eisenmangel, entzündlichen und infektiösen Prozessen, Malignomen, Medikamenten. Thrombozytosen treten auch auf nach Splenektomie, im Rahmen myeloproliferativer Neoplasien und bei myelodysplastischen Syndromen.
52 Zz (Literatur)	<p>Literaturauswahl:</p> <p>Bain B.J. (2015) <i>Blood cells. A practical guide (5th ed.)</i>. Chichester, UK: Wiley & Sons Ltd.</p> <p>Banfi G., Salvagno G.L. & Lippi G. (2007) The role of ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) as in vitro anticoagulant for diagnostic purposes. <i>Clin Chem Lab Med</i> 45, 565-576.</p> <p>Baurmann H., Bettelheim P., Diem H., Gassmann W. & Nebe T. (2011) Lymphozytenmorphologie im Blutaussstrich - Vorstellung einer überarbeiteten Nomenklatur und Systematik. <i>J Lab Med</i> 35, 261-270.</p> <p>Begemann H. & Begemann M. (1989) <i>Praktische Hämatologie</i>. Stuttgart: Thieme Verlag.</p> <p>Binder T., Diem H., Fuchs R., Gutensohn K. & Nebe T. (2012) Pappenheim-Färbung: Beschreibung einer hämatologischen Standardfärbung - Geschichte, Chemie, Durchführung, Artefakte und Problemlösungen. <i>J Lab Med</i> 36, 293-309.</p> <p>Bruhn H.D., Fölsch U.R. & Schäfer H. (2008) <i>Labormedizin. Indikationen, Methodik und Laborwerte. Pathophysiologie und Klinik</i>. Stuttgart: Schattauer Verlag.</p> <p>Buttarello M. (2016) Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? <i>Int Jnl Lab Hem</i> 38, 123-132.</p> <p>CLSI (2004) Methods for Reticulocytes Counting (Automated Blood Cell Counters, Flow Cytometry, and Supravital Dyes). Approved Guideline - Second Edition. In <i>CLSI document H44-A2</i>. Wayne, P.A.: Clinical and Laboratory Standards Institute.</p> <p>De la Salle B. (2019) Pre- and postanalytical errors in haematology. <i>Int J Lab Hematol</i> 41 Suppl 1, 170-176.</p> <p>Freund M. (2008) <i>Praktikum der mikroskopischen Hämatologie (begründet von Fritz Heckner), 11. Auflage</i>. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.</p> <p>Fuchs R., Staib P. & Brümmendorf T. (2019) <i>Manual Hämatologie (29. Auflage)</i>. Stolberg: Nora Verlag.</p> <p>Greiling H. & Gressner A.M. (1995) <i>Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie</i>. Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft.</p> <p>Gressner A.M. & Arndt T. (2019) <i>Lexikon der medizinischen Laboratoriumsmedizin</i>. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag.</p> <p>Haferlach T., Engels M. & Diem H. (2019) <i>Taschenatlas Hämatologie. Mikroskopische und klinische Diagnostik für die Praxis</i>. Stuttgart: Thieme Verlag.</p> <p>Haferlach T., Haferlach C., Kern W., Schnittger S. & Bacher U. (2011) <i>Labordiagnostik in der Hämatologie. Vom Symptom zur Diagnose</i>. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.</p> <p>Hastka J. & Metzgeroth G. (2015) Rationale Anämieabklärung. <i>J Lab Med</i> 39, 273-289.</p> <p>Heimpel H., Diem H. & Nebe T. (2010) [Counting reticulocytes: new importance of an old method]. <i>Med Klin (Munich)</i> 105, 538-543.</p> <p>Huber A., Ottinger C., Risch L., Regenass S., Hergersberg M. & Herklotz R. (2004) Thalassämie-Syndrome: Klinik und Diagnose. <i>Swiss Med Forum</i> 04, 947-952.</p> <p>Jones G.R.D., Haeckel R., Loh T.P., Sikaris K., Streichert T., Katayev A., Barth J.H., Ozarda Y., Intervals I.C.o.R. & Decision L. (2018) Indirect methods for reference interval determination - review and recommendations. <i>Clin Chem Lab Med</i> 57, 20-29.</p> <p>Keng T.B., De La Salle B., Bourner G., Merino A., Han J.Y., Kawai Y., Peng M.T., McCafferty R. & International Council for Standardization in H. (2016) Standardization of haematology critical results management in adults: an International Council for Standardization in Haematology, ICSH, survey and recommendations. <i>Int J Lab Hematol</i> 38, 457-471.</p> <p>Kohne E. & Kleihauer E. (2010) Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 107, 65-71.</p> <p>Lippi G. & Plebani M. (2012) EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. <i>Clin Chem Lab</i></p>

Med **50**, 1281-1285.

Mahlberg R., Gilles A. & Läsch A. (2014) *Hämatologie. Theorie und Praxis für medizinische Assistenzberufe (3. Auflage)*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.

Meintker L., Ringwald J., Rauh M. & Krause S.W. (2013) Comparison of automated differential blood cell counts from Abbott Sapphire, Siemens Advia 120, Beckman Coulter DxH 800, and Sysmex XE-2100 in normal and pathologic samples. *Am J Clin Pathol* **139**, 641-650.

Mooney C., Byrne M., Kapuya P., Pentony L., De la Salle B., Cambridge T., Foley D. & British Society for Haematology G. (2019) Point of care testing in general haematology. *Br J Haematol* **187**, 296-306.

NCCLS (2000) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedure for determining packed cell volume by the microhematocrit method. Approved Standard - Third Edition. NCCLS document H7-A3. NCCLS.

Nebe T., Bentzien F., Bruegel M., Fiedler G.M., Krebs N., Ossendorf M., Schuff-Werner P., Stamminger G. & Baum H. (2011) Multizentrische Ermittlung von Referenzbereichen für Parameter des maschinellen Blutbildes. *J Lab Med* **35**, 3-28.

Radtke H., Meyer T., Kalus U., Rucker L., Salama A., Kiesewetter H. & Latza R. (2005) Rapid identification of iron deficiency in blood donors with red cell indexes provided by Advia 120. *Transfusion* **45**, 5-10.

Thomas C. & Thomas L. (2002) Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* **48**, 1066-1076.

Thomas C. & Thomas L. (2005) Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol* **11**, 14-23.

Thomas L. (2008) *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Frankfurt: TH-Books.

Thomas L., Franck S., Messinger M., Linssen J., Thome M. & Thomas C. (2005a) Reticulocyte hemoglobin measurement--comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* **43**, 1193-1202.

Thomas L., Thomas C. & Heimpel H. (2005b) Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen. *Dtsch Arztebl* **102**, A 580-586.

Urrechaga E. (2009) Red blood cell microcytosis and hypochromia in the differential diagnosis of iron deficiency and beta-thalassaemia trait. *Int J Lab Hematol* **31**, 528-534.

Urrechaga E., Borque L. & Escanero J.F. (2009) Potential utility of the new Sysmex XE 5000 red blood cell extended parameters in the study of disorders of iron metabolism. *Clin Chem Lab Med* **47**, 1411-1416.

Van Hove L., Schisano T. & Brace L. (2000) Anemia diagnosis, classification, and monitoring using Cell-Dyn technology reviewed for the new millennium. *Lab Hematol* **6**, 93-108.

Fach- und Firmenschriften

SYSMEX Xtra 1/2007: *Der Retikulozyt und seine Bedeutung*.

SYSMEX Xtra 2/2007: *RDW-SD und RDW-CV: Informationen nutzbringend verwertet*.

SYSMEX Xtra 15.2/2012, Nr. 01: *Tipps und Tricks für die Präanalytik des konventionellen Differenzialblutbildes*.

SYSMEX Xtra 15.2/2012, Nr. 02: *Fragmentozyt vs. Akanthozyt – eine hämatologische Herausforderung für das Labor*.

SYSMEX Xtra 16.2/2012, Nr. 01: *Update der Lymphozytendifferenzierung – Hilfreich oder verzichtbar?*

SYSMEX Xtra 16.2/2012, Nr. 04: *Die hämatologische Standardfärbung der DGHO nach Pappenheim bei Verwendung eines Sysmex Ausstrich- und Färbeautomaten der SP-Reihe*.

SYSMEX Xtra 17.1/2013, Nr. 04: *Die Erythrozytenindizes*.

SYSMEX Xtra 17.2/2013, Nr. 03: *Thrombozytenverteilungskurven: Interpretationen, Möglichkeiten und Grenzen*.

Bewertung von Laboruntersuchungen:

Zuordnungsprobleme von Untersuchungsergebnissen in Bezug auf Plausibilität, differentialdiagnostische und pathophysiologische Beurteilung und individuelle Einflussgrößen seitens des Patienten haben eine grössere Tragweite als analytische Fehler. Medizinische Labordiagnostik beruht mittlerweile auf geprüften Verfahren durch Anwendung eines Qualitätsmanagement-Systems mit geregelten Prozessabläufen und umfangreichen internen und externen Qualitätskontrollen unter Beachtung des Medizinproduktegesetzes (MPG), der Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV), der Richtlinien der Bundesärztkammer (RiliBÄK), der DIN EN ISO 15189 und der DIN EN ISO 22870.

Schwachstellen bei der Ermittlung von Labordaten liegen vor allem in der Präanalytik. Abgesehen davon müssen auch postanalytische Aspekte berücksichtigt werden, die einerseits die vorgegebenen Referenzwerte und andererseits die Sensitivität und Spezifität der Testsysteme betreffen.

Präanalytik

Zahlreiche Fehler sind bereits der Patientenvorbereitung anzulasten, die sich bei der Probengewinnung und danach auf dem Weg zum Labor erhöhen. Zur Vermeidung von präanalytischen Fehlern ist die Beachtung der entsprechenden Laborinformation (z.B. das hausintern zur Verfügung stehende Skript „Präanalytik“) notwendig.

Postanalytik, Referenzwerte

Laborergebnisse sind unter Beachtung von Referenzwerten für die weitere medizinische Beurteilung zu berücksichtigen. Referenzgrenzen bzw. Referenzintervalle werden aus Kollektiven gesunder oder zumindest nichtkranker Probanden durch statistische Bearbeitung der Referenzwerte (Referenzwertverteilung) ermittelt. Ein Referenzbereich ist das Intervall zwischen und einschliesslich der Referenzlimits.

Der Referenzbereich wird gewöhnlich so gewählt, dass ein festgelegter Bruchteil der Referenzwerte unterhalb und eine zweite Fraktion oberhalb und alle übrigen Werte innerhalb dieser Grenzen liegen. Bei einer Normalverteilung entspricht dies dem $\bar{X} \pm 2s$ Bereich der Gauß-Kurve. Heute ist es üblich für Referenzintervalle den 95%-Bereich der Referenzwerte einzusetzen. Bei einer komplexen Verteilung gibt man den Bereich von der 2,5. bis zur 97,5. Perzentile an und anstelle des Mittelwertes die 50. Perzentile.

Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer Vorhersagewert sind Kriterien für die Bewertung eines diagnostischen Tests und haben eine Relevanz z.B. für die Einschätzung eines Tumormarkers oder eines Autoantikörpers im Falle einer Kollagenose oder anderer Analyte.

Sensitivität eines diagnostischen Tests

Der Begriff „Sensitivität“ bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der ein diagnostischer Test einen Kranken als krank diagnostiziert. Eine hohe Sensitivität wird angestrebt, wenn eine Erkrankung mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden soll, wenn also kein Krankheitsfall übersehen werden soll.

$$\text{Sensitivität (\%)} = \frac{\text{Richtig positiv}}{\text{Richtig positiv} + \text{falsch negativ}} \times 100$$

Die Gruppe der tatsächlich Kranken beinhaltet auch die falsch negativen Patienten, d.h. die vom Test fälschlicherweise als gesund erkannten Patienten. Tests mit einer hohen Sensitivität eignen sich als Screeningtests, da hier möglichst alle Kranke erkannt werden sollen.

Spezifität eines diagnostischen Tests

Mit „Spezifität“ wird die richtig-negative Rate eines Tests bezeichnet, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass der Test Nicht-Erkrankte korrekt identifiziert. Eine hohe Spezifität ist immer anzustreben, wenn eine Erkrankung mit grosser Sicherheit bestätigt werden soll und kein Gesunder in falschen Verdacht gerät.

$$\text{Spezifität (\%)} = \frac{\text{Richtig negativ}}{\text{Richtig negativ} + \text{falsch positiv}} \times 100$$

Die Gruppe der getesteten Gesunden beinhaltet auch die falsch positiven Patienten, d.h. die vom Test fälschlicherweise als krank erkannten Patienten.

Screeningtests mit hoher Sensitivität und anschliessende Tests mit hoher Spezifität (sog. Bestätigungstests) ergänzen sich mit dem Ziel, die falsch Positiven (gesunde Personen) auszusondern und die richtig Positiven (kranke Personen) zu erkennen.

Cut-Off Wert

Bei vielen immunologischen Testverfahren wird ein „Cut-Off“ Wert definiert, den der Hersteller des Testverfahrens für sein Messsystem (Gerät und Reagenzien) festgelegt hat. Unter einem Cut-Off Wert versteht man den Entscheidungswert eines Parameters für die Zuordnung „gesund/krank“.

Prädiktiver Wert

Der prädiktive Wert ist eine Eigenschaft des Testsystems. Prädiktive Werte (Vorhersagewerte von Testergebnissen) erlauben eine Einschätzung der Aussagekraft von Testverfahren und geben die Wahrscheinlichkeit an, mit der die aus dem diagnostischen Test gefolgerte Entscheidung zum Vorliegen der Krankheit richtig ist.

Positiver prädiktiver Wert: Der Wert gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens festgestellt wurde, auch tatsächlich krank sind.

Negativer prädiktiver Wert: Der Wert gibt an, wie viele Personen, bei denen eine bestimmte Krankheit mittels eines Testverfahrens nicht festgestellt wurde, auch tatsächlich gesund sind.

Berechnung von prädiktiven Werten (vereinfacht dargestellt):

$$ppW = \frac{\text{Anzahl Kranke mit pos. Testergebnis}}{\text{Anzahl aller Patienten mit pos. Testergebnis}}$$

$$npW = \frac{\text{Anzahl Gesunde mit neg. Testergebnis}}{\text{Anzahl aller Patienten mit neg. Testergebnis}}$$