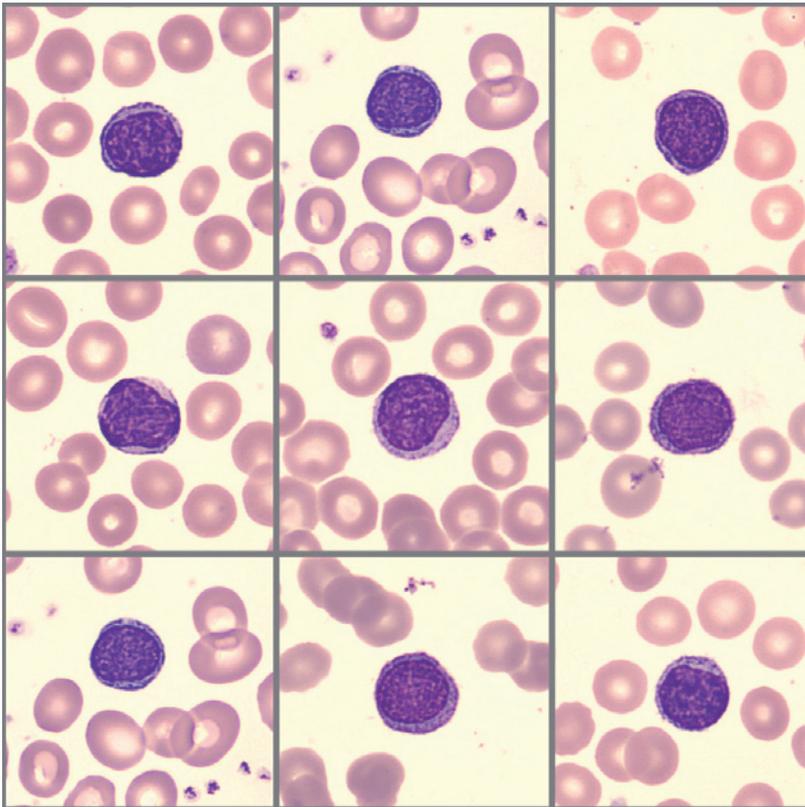


Die Verwendung von Absolutzahlen in der Hämatologie



Die Differenzierung der zellulären Bestandteile von Leukozyten (Differenzialblutbild) ist eine der am häufigsten angewandten Labormethoden.

Seit dem Beginn der manuellen Differenzierung ist diese Methode aber auch die Methode, die die geringsten Veränderungen über die Jahre erfahren hat. Zur genauen klinischen Beurteilung einer erhöhten oder erniedrigten Leukozytenzahl bzw. bei einer unklaren Genese sollte ein Differenzialblutbild gemacht werden, um festzustellen, welche Leukozytensub-

population vermehrt oder vermindert ist, bzw. ob pathologische Zellen im peripheren Blut vorhanden sind (z. B. Blasten).

Bei der automatisierten Differenzierung eines Blutbildes wird neben den relativen Werten (z. B. 45 % Segmentkernige) immer auch die absolute Konzentration (z. B. 1.800 Segmentkernige/ μL) ermittelt. Die absolute Konzentration der Leukozytensubpopulation ist für die klinische Interpretation von entscheidender Bedeutung und sollte auf dem Befundzettel nicht fehlen. Dieses entspricht auch der offiziellen Empfehlung des ICSH (International Council for Standardization in Haematology). Auch im Falle einer manuellen Differenzierung kann laborseitig eine Umrechnung der prozentualen Werte in Absolutzahlen erfolgen; dies lässt sich mit Hilfe der Labor-EDV oder eines Work Area Management Systems (z. B. Sysmex SIS) bequem durchführen.

Warum ist die Angabe der Absolutzahl der prozentualen Angabe vorzuziehen?

Bei der Erhöhung einer Zellpopulation ist die Gesamtleukozytenzahl nicht immer gleichzeitig erhöht. Im Folgenden möchten wir Ihnen einige Beispiele aufzeigen, warum es in der Verwendung von Absolutzahlen im Vergleich zu den Prozentzahlen signifikante Unterschiede in der Ergebnisinterpretation geben kann. Es wird empfohlen, die Absolutzahlen zu verwenden, da diese exaktere diagnostische Informationen geben als die prozentualen Werte. Eine Ausnahme bilden die Lymphozyten, bei denen grundsätzlich sowohl der absolute als auch der relative (%) Wert angegeben werden sollte.

1. Ein Patient hat nach einer zytotoxischen Chemotherapie eine Gesamtleukozytenzahl von 2.000 Zellen/ μL , einen Lymphozytenanteil von 45 %, 25 % Monozyten und 30 % segmentkernige Neutrophile. Betrachtet man bei diesem Patienten die Absolutwerte, so ist die Monozytenzahl mit 500/ μL normal. Der prozentuale Monozytenwert spiegelt eine »falsche« Monozytose vor. Zudem hat der Patient nur 600/ μL Neutrophile und damit eine ausgeprägte Neutropenie, wohingegen die prozentuale Neutrophilen-Angabe hierauf keinen Hinweis liefert.
2. Bei einem Patienten mit einer chronischen myeloischen Leukämie ist eine Vermehrung der Basophilen ein wichtiges diagnostisches Kriterium. Ein prozentualer Wert von 1 % Basophilen bei einer Gesamtleukozytenzahl von 100.000 Zellen/ μL scheint normal, ist aber absolut betrachtet eine Basophilie und mit 1.000 Zellen pro μL pathologisch.
3. Eine häufig vorkommende Fehlinterpretation ist die Lymphopenie bei einer Stress-Leukozytose (Ausschüttung des Neutrophilen-Pools) nach OP bei Intensiv-Patienten. Ein Patient mit einer Leukozytenzahl von 20.000/ μL mit einer stressbedingten Neutrophilie von 89 %, 5 % Monozyten und nur 6 % Lymphozyten hat trotzdem keine Lymphopenie. Denn mit einem Absolutwert von 1.200/ μL ist die Lymphozytenzahl normal. Allen Leukozytosen kann eine reaktive oder eine neoplastische Ursache zu Grunde liegen. Bei einer neoplastischen Ursache wird die Leukozytose als Leukose bezeichnet. Alle Leukopenien kommen entweder durch eine ungenügende Bildung oder durch einen verstärkten Abbau der Leukozyten zu Stande. Für die praktische Bewertung sind nur die absoluten Zellzahlen und nicht die Prozentangaben entscheidend.

Neutrophilie, Neutropenie oder doch normal?			
WBC	Neutrophile prozentual	Neutrophile absolut	Bewertung nach absoluten Neutrophilenzahlen
$1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$	50 %	$0.6 \times 10^3/\mu\text{L}$	Neutropenie
$2.6 \times 10^3/\mu\text{L}$	80 %	$2.1 \times 10^3/\mu\text{L}$	normal
$16.4 \times 10^3/\mu\text{L}$	50 %	$8.2 \times 10^3/\mu\text{L}$	Neutrophilie
$48.6 \times 10^3/\mu\text{L}$	20 %	$9.7 \times 10^3/\mu\text{L}$	Neutrophilie

Ausnahme: Lymphozyten

Bei den Lymphozyten kann sowohl die prozentuale Zahl als auch die Absolutzahl von Bedeutung sein. Ein Lymphozytenanteil von > 50 % (bei Erwachsenen) kann bei einer normalen Absolutzahl der Gesamtlymphozytenpopulation auf einen erhöhten Anteil für eine Subpopulation (z. B. T-Helferzellen, CD4) hinweisen. Die Lymphozyten sind sowohl mikroskopisch als auch automatisch an Hämatologieautomaten gemessen gar nicht oder nur bedingt* in die verschiedenen Subpopulationen der T-, B- oder O-Lymphozyten zu trennen. Das heißt, im Falle einer normalen Absolutzahl der Gesamt-Lymphozytenpopulation ist eine prozentuale Erhöhung des Gesamtlymphozytenanteils eine wichtige Ergänzung des hämatologischen Befundes.

*Der XE-5000 ermöglicht eine Lymphozytendifferenzierung in aktivierte antikörperbildende B-Lymphozyten (HFLC). Dieser Wert ist als Researchparameter verfügbar.

Altersabhängige Referenzbereiche des weißen Blutbildes. a) Referenzbereiche für die absoluten Werte b) Referenzbereiche für die relativen Werte									
		Leukozyten 10 ⁹ /l	Neutrophile 10 ⁹ /l	Segmentkernige 10 ⁹ /l	Stabkernige 10 ⁹ /l	Lymphozyten 10 ⁹ /l	Monozyten 10 ⁹ /l	Eosinophile 10 ⁹ /l	Basophile 10 ⁹ /l
<i>Nabelschnurblut</i>			2.1 - 19.1			1.3 - 10.7	0.10 - 3.50	0.05 - 1.80	
<i>Neugeborene</i>									
0 - 12	h	9.9 - 26.4	3.9 - 20.5	3.5 - 17.8	0.50 - 4.50	1.8 - 9.8	0.20 - 2.70	0.03 - 1.10	0.00 - 0.35
12 - 24	h	9.9 - 28.2	4.5 - 22.3	3.8 - 18.5	0.60 - 4.70	1.8 - 9.8	0.20 - 2.70	0.03 - 1.10	0.00 - 0.35
1 - 3	d	9.0 - 24.3	3.3 - 15.5	2.3 - 12.5	0.40 - 3.10	1.8 - 11.2	0.20 - 2.50	0.03 - 1.00	0.00 - 0.30
3 - 7	d	8.1 - 21.6	2.1 - 10.7	1.3 - 8.5	0.20 - 2.50	2.0 - 12.6	0.20 - 2.50	0.04 - 1.00	0.00 - 0.25
7 - 14	d	8.1 - 20.4	1.5 - 8.9	0.9 - 6.5	0.10 - 1.90	2.2 - 13.6	0.20 - 2.50	0.05 - 1.00	0.00 - 0.25
14 - 30	d	7.2 - 19.2	1.3 - 8.3	0.9 - 6.5	0.10 - 1.90	2.2 - 13.6	0.20 - 2.30	0.05 - 0.95	0.00 - 0.20
<i>Säuglinge</i>									
1 - 3	m	6.6 - 16.2	1.3 - 7.9	1.1 - 6.2	0.10 - 1.30	2.7 - 12.6	0.25 - 1.90	0.05 - 0.90	0.00 - 0.20
3 - 6	m	6.6 - 15.6	1.3 - 8.3	1.1 - 6.8	0.10 - 1.30	3.0 - 12.2	0.25 - 1.70	0.05 - 0.85	0.00 - 0.20
6 - 12	m	6.6 - 15.6	1.5 - 8.7	1.3 - 7.4	0.05 - 1.20	3.2 - 11.2	0.20 - 1.45	0.05 - 0.80	0.00 - 0.20
<i>Kinder</i>									
1 - 2	a	6.0 - 15.0	1.5 - 8.7	1.3 - 8.0	0.05 - 1.20	3.0 - 10.0	0.15 - 1.20	0.03 - 0.70	0.00 - 0.20
2 - 4	a	5.4 - 13.8	1.5 - 8.5	1.5 - 8.0	0.05 - 1.20	2.2 - 8.5	0.10 - 1.10	0.02 - 0.75	0.00 - 0.20
4 - 6	a	5.1 - 12.9	1.7 - 8.5	1.6 - 7.8	0.05 - 1.20	1.8 - 7.0	0.10 - 1.00	0.02 - 0.75	0.00 - 0.20
6 - 12	a	4.8 - 12.0	1.7 - 8.1	1.7 - 7.4	0.00 - 1.10	1.5 - 6.0	0.10 - 0.95	0.02 - 0.70	0.00 - 0.20
<i>Jugendliche</i>									
12 - 15	a	4.5 - 11.4	1.7 - 7.9	1.8 - 7.3	0.00 - 1.10	1.2 - 5.0	0.10 - 0.95	0.02 - 0.65	0.00 - 0.20
15 - 18	a	4.2 - 10.8	1.7 - 7.9	1.8 - 7.3	0.00 - 1.10	1.2 - 5.0	0.10 - 0.90	0.02 - 0.55	0.00 - 0.20
<i>Erwachsene</i>									
18 - 65	a	3.9 - 10.2	1.5 - 7.7	1.7 - 7.2	0.00 - 1.10	1.1 - 4.5	0.10 - 0.90	0.02 - 0.50	0.00 - 0.20
65 <	a	3.6 - 10.5	1.5 - 7.7	1.7 - 7.2	0.00 - 1.10	1.1 - 4.0	0.10 - 0.90	0.02 - 0.50	0.00 - 0.20

Tab. 2 Herklotz et al: Altersabhängige Referenzbereiche des weißen Blutbildes

Retikulozyten

Auch bei den Retikulozyten wird sehr häufig nur auf den relativen Wert zurückgegriffen. Dies ist bedingt durch die manuelle Auszählungsmethode der Retikulozyten in % oder ‰. Die Retikulozytenzahl als Prozent der Erythrozyten ausgedrückt liefert jedoch kein direktes Maß der absoluten Retikulozytenzahl. Um aber eine Aussage über die Effektivität des Knochenmarks zu machen, muss berücksichtigt werden, ob die Retikulozytenzahl durch eine absolute Vermehrung der Retikulozyten im zirkulierenden Blut oder relativ durch einen geringeren Anteil reifer Erythrozyten im Blut entstanden ist. Zur Beurteilung bedarf es also im Falle einer Anämie einer Hämatokrit-abhängigen Korrektur (Heilmeyer) oder einer automatisch gezählten, absoluten Messung. In der Tabelle 4 ist ein Beispiel aufgeführt, bei dem die Betrachtung der prozentualen Retikulozytenzahl (3,5 %) eine Retikulozytose vorspiegelt. Die Absolutzahl ist mit 73.000/µL normal. Mit der automatisierten Messung des Retikulozytenwertes (z. B. mit der Fluoreszenz-Durchflusszytometrischen Methode an der Sysmex X-Class) wird neben dem %- oder ‰-Wert auch ein absoluter Retikulozytenwert und eine Differenzierung in verschiedene Reifestufen ermittelt. Der absolute Retikulozytenwert spiegelt die Knochenmarkaktivität wesentlich exakter wider als der prozentuale Wert, da beim Absolutwert die Zellzahl pro µL Blut und nicht pro 1.000 Erythrozyten angegeben wird. Der relative Wert ist stark von der Erythrozytenzahl abhängig, wodurch die diagnostische Aussage verzerrt werden kann.

Altersabhängige Referenzbereiche von Retikulozyten und Thrombozyten				
		Retikulozyten 10 ⁹ /l	Retikulozyten %	Thrombozyten 10 ⁹ /l
<i>Neugeborene</i>				
0 - 2	d	75 - 260	2.0 - 6.0	220 - 490
2 - 4	d	55 - 200	1.6 - 4.6	220 - 490
4 - 7	d	35 - 140	1.0 - 3.2	220 - 490
7 - 30	d	35 - 130	0.6 - 2.4	230 - 520
<i>Säuglinge</i>				
30 - 45	d	25 - 105	0.7 - 3.2	240 - 550
45 - 60	d	30 - 130	0.7 - 3.2	240 - 550
2 - 3	m	30 - 130	0.7 - 3.0	240 - 550
3 - 6	m	30 - 120	0.7 - 2.7	240 - 550
6 - 12	m	25 - 110	0.6 - 2.4	240 - 520
<i>Kinder</i>				
1 - 2	a	25 - 100	0.5 - 2.2	220 - 490
2 - 4	a	25 - 095	0.5 - 2.2	200 - 460
4 - 6	a	30 - 100	0.5 - 2.2	200 - 445
6 - 12	a	30 - 105	0.5 - 2.2	180 - 415
<i>Jugendliche</i>				
12 - 15	a	30 - 105	0.5 - 2.1	170 - 400
15 - 18	a	30 - 105	0.5 - 2.1	160 - 385
<i>Erwachsene</i>				
18 - 65	a	25 - 105	0.5 - 2.0	150 - 370
65 <	a	25 - 105	0.5 - 2.0	160 - 370

Tab. 3 Herklotz et al: Altersabhängige Referenzbereiche von Retikulozyten und Thrombozyten

Fragestellung Retikulozytose		
Hb	7,3	g/dL
Leuko	5	x 10 ³ /µL
Thrombo	312	x 10 ³ /µL
Ery	2,1	x 10 ⁶ /µL
MCH	35	pg
MCV	101	fL
MCHC	35	g/dL
HKT	21	%
Reti rel.	35	‰
Reti abs.	73	x 10 ³ /µL

$$RPI = \frac{3,5 \times 20,8}{45,0} : 2 \text{ (Tage)} = 0,7$$

Tab. 4 Beispiel einer ineffektiven Erythropoese

Der RPI (Retikulozytenproduktionsindex)

Retikulozyten ermöglichen einen »Echtzeit«-Schnappschuss des erythropoetischen Status'. Der Retikulozytenproduktionsindex (RPI) ist ein Index, der helfen kann, die Effektivität der Erythropoese und damit die Knochenmarkeffektivität zu bewerten. Bei Gesunden mit einem normalen HGB korreliert die Zahl der Retikulozyten direkt mit der Regeneration der Erythropoese, d.h., der Erythrozytenabbau und die Erythrozytenneubildung sind im Gleichgewicht. Physiologisch verweilen Retikulozyten 3 Tage im Knochenmark und einen Tag im peripheren Blut. Im Falle einer Anämie kommt es in Abhängigkeit vom Hämatokrit zu einem »Shift«, einer örtlichen Verlagerung der Ausreifung der Retikulozyten in das periphere Blut. Das heißt, dass bei einem niedrigen Hämatokrit schon auf Grund des »Shifts« mehr Retikulozyten im peripheren Blut gemessen werden können, auch wenn das Knochenmark noch nicht versucht, die Anämie durch eine gesteigerte Neubildung zu kompensieren. Um also zu beurteilen, ob die Erythropoese effektiv oder uneffektiv ist, muss der Hämatokrit-abhängige Shift-Faktor berücksichtigt werden.¹ Der RPI berücksichtigt diese Faktoren.

Im Normalfall liegt der RPI bei 1. Bei einer Anämie zeigt ein RPI > 3 eine adäquate Regeneration an, wohingegen ein RPI < 2 bei einer Anämie auf eine ineffektive Erythropoese hinweisen kann.

$\text{RPI} = \frac{\text{Reti [\%]} \times \text{tatsächlicher HKT}}{\text{Shift [Tage]} \times 0,45 \text{ (Ideal-HKT)}}$	Hämatokrit	Reti-Verweildauer im Blut (Shift)
	45 %	1 Tag
	35 %	1,5 Tage
	25 %	2 Tage
	15 %	2,5 Tage
Bewertung		
Normalfall		1
Anämie mit adäquater Regeneration		> 2 – 3
Anämie mit hypoplastischer oder ineffektiver Erythropoese		< 2

Literatur

1. Fuchs R, Staib P: »Hämatologischer Zytologiekurs 2009«
2. Richardson Jones A: »Absolute versus proportional differential leucocyte counts«; *Clin. Lab. Haem.* 17, 115-123, 1995
3. Heimpel H: »Hämatologie in der Praxis«, Gustav Fischer Verlag, 2. völlig überarbeitete Auflage
4. Herklotz R, Lüthi U, Ottiger C, Huber A R. Referenzbereiche in der Hämatologie, *Therapeutische Rundschau* Band 63.1 2006.