

# Hämatologische Veränderungen in der Intensivmedizin

## Das erweiterte Blutbild

Andreas Weimann • Karin Weimann • Andreas Lun



**Das Blutbild zählt zu den am häufigsten angeforderten Analysen und ist ein fester Bestandteil bei der Beantwortung von Fragen nach Blutverlusten, Thrombozytopenien und dem Nachweis einer Infektion oder Sepsis. Klassischerweise steht dabei die Quantifizierung einzelner Zellpopulationen im Vordergrund, um speziell im Notfall adäquat substituieren zu können. Dieser Beitrag erörtert die Möglichkeiten des erweiterten Automatenblutbildes, das – schnell und rund um die Uhr verfügbar – wertvolle Hinweise bei Diagnose und Therapiesteuerung bieten kann.**

**Abb. 1** Browser-basierte telehämatologische Darstellung der numerischen, grafischen (Thomasplot und Scattergramme) und morphologischen digitalen Hämatologiebefunde.

**Entwicklung der Messtechnik** Während der letzten 25 Jahre wurden in der Hämatologie automatisierte Analysensysteme rasant entwickelt. Heute liefern sie in kurzer Zeit (ca. 1 min) routinemäßig und mit höchster Präzision und Richtigkeit über 70 Einzelmesswerte pro Patientenprobe – aus etwa 200 µl Vollblut.

Die Datenflut ist nur beherrschbar durch die Co-Entwicklung leistungsfähiger Software, wie zum Beispiel

- ▶ dem automatischen „Flagging“ pathologischer Proben und
- ▶ dem Einsatz sogenannter „Work Area Manager“ bzw. „Middleware“.

Diese regelbasierten Computerprogramme sind zwischen Analyseautomat und Laborinformationssystem geschaltet. Sie erweitern das Analysenspektrum bei Wiederholungsmessungen und dienen der Messwertinterpretation.

Für die Befunderstellung ist für den Kliniker eine sinnvolle Aufbereitung der numerischen, grafischen und morphologischen Daten wichtig – dabei helfen telehämatologische Systeme wie z. B. der EXPERT viewer (Abb. 1) [1].

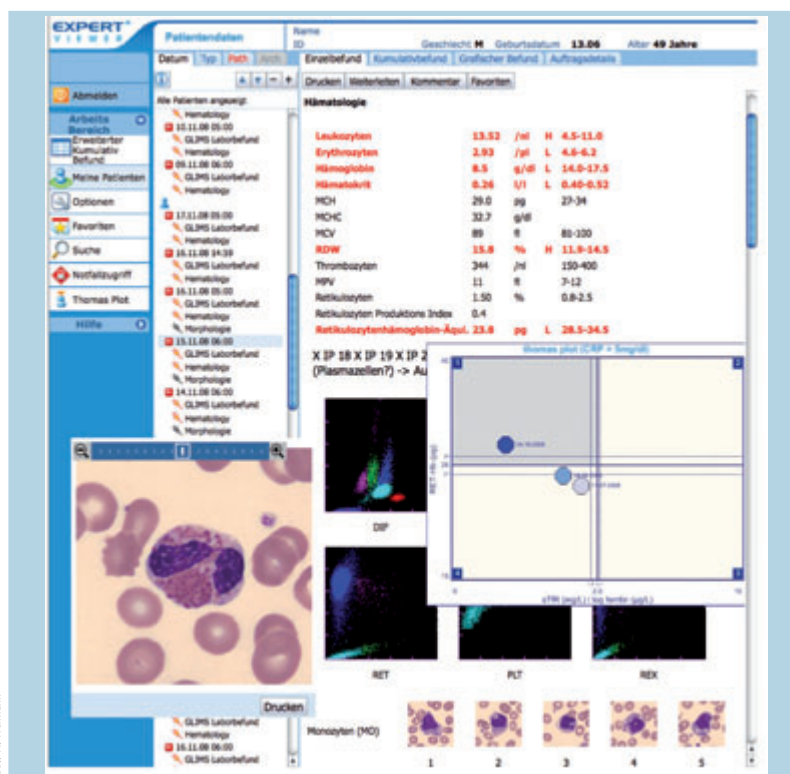


Abb.: A. Weimann

Ein Bild sagt mehr als tausend Worte“ – eine grafische Aufbereitung der Labordatenflut ermöglicht es, wesentliche Informationen schnell zu erfassen. Die vollautomatische, hämatologische Analyse ist die schnellste Analysenart des Routinelabors und dadurch als Cito-Untersuchung für die intensivmedizinischen Fragestellungen prädestiniert.

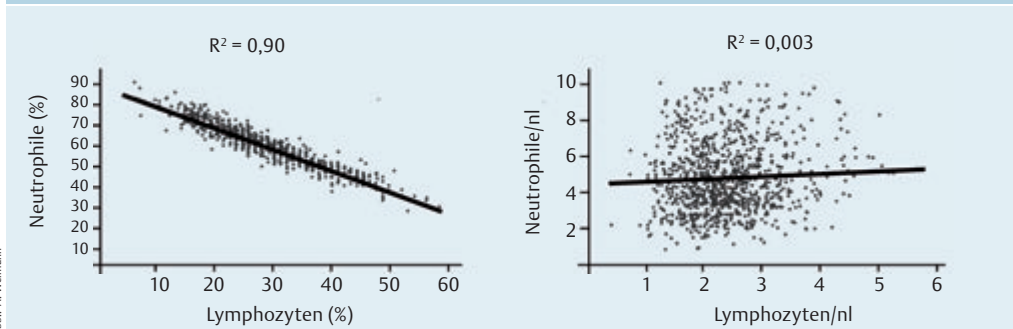
**Fluoreszenz-Flowzytometrie** In Hämatologieautomaten der neuesten Generation werden die Blutproben aliquotiert, mit unterschiedlichen Reagenzien und Fluoreszenzfarbstoffen versetzt und in verschiedenen Messkanälen gleichzeitig analysiert. Die interne Zellstruktur und das Zellvolumen werden parallel erfasst

- ▶ über Messungen des elektrischen Widerstands im Gleichstrom und im Wechselspannungsfeld sowie
- ▶ über optische Parameter wie Absorption, Streulicht und Fluoreszenz.

Die so erhaltenen Messgrößen ermöglichen eine sichere Differenzierung der Zellen – in nahezu allen pathologischen Proben. Je nach Stringenz der Flagging-Einstellungen in der Middleware wird bei abnormalen Proben durch einen auto-

## Manuelles Differenzialblutbild

Abb.: A. Weimann



**Abb. 2** Links: Im manuellen Differenzialblutbild täuscht die prozentuale Angabe eine nicht vorhandene inverse Korrelation von Neutrophilen und Lymphozyten vor. Rechts: In der Darstellung der Absolutwerte erkennt man jegliche fehlende Korrelation der beiden Zellklassen.

matischen Ausstreicher ein Präparat angefertigt und nachfolgend im (automatischen) Mikroskop analysiert.

**Kleines und großes Blutbild** Zum kleinen Blutbild gehören

- ▶ Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenzählungen,
- ▶ die Erythrozytenindizes MCV, MCH und MCHC und meist noch die RDW (Erythrozyten-Verteilungsbreite) sowie
- ▶ das MPV (mittleres Plättchenvolumen).

Das große Blutbild enthält zudem die Angabe der Leukozytensubpopulationen (Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Monozyten, Lymphozyten).

**Das erweiterte Blutbild** Im erweiterten Blutbild werden – unter anderem durch die Zugabe bestimmter DNA/RNA-färbender Stoffe (Polymethine) – auch

- ▶ Retikulozyten und Plättchen optisch gefärbt und
- ▶ zusätzlich die Erythroblasten bestimmt (potenzieller Marker für Mortalitätsprädiktion).

Die (Sub-) Populationen, die bestimmt und gemessen werden können, finden sich in [Tab. 1](#).

### Automatenblutbild vs. manueller Ausstrich

Messergebnisse eines Automatenblutbildes basieren auf der Auswertung von mehreren 10000 Zellen – im Regelfall 10000–30000, abhängig von der Leukozytenkonzentration der Probe. Sie weisen eine viel höhere Präzision auf als mikroskopisch erhobene Befunde (Standarddifferenzierung von 100 Zellen). Das traditionelle mikroskopische Blutbild besitzt somit 3 Fehlerarten:

1. den Verteilungsfehler aufgrund der ungleichen Verteilung von Zellen im Ausstrich,
2. den Fehler der subjektiven Interpretation durch den Untersucher und am wichtigsten:
3. den statistischen Fehler aufgrund der geringen Anzahl differenzierter Zellen.

Ein Ergebnis von 1% basophiler Granulozyten hat bei mikroskopischer Zählung ein Vertrauensintervall von 0–4%, während das Vertrauensintervall bei Zählung mit dem Hämatologieautomaten mit 0,8–1,2% deutlich enger ist [2].

**Automatisches Blutbild in Absolutwerten** Gelegentlich wünschen klinisch tätige Kollegen auch die Angabe des Automaten-Differenzialblutbildes in Prozent statt in Absolutwerten.

Obwohl alle weißen Blutzellen einer einzigen Stammzellart entspringen und sie zum Teil miteinander interagieren, können sie dennoch als relativ unabhängig in Reifung, Funktion und ihren Regulationsmechanismen angesehen werden. Daher ist es grundlegend, das automatische Differenzialblutbild in Absolutwerten anzugeben ([Tab. 2](#)). Lediglich beim mikroskopischen Blutbild ist die prozentuale Angabe sinnvoll, da nur 100 Zellen differenziert werden [3].

Ein mikroskopisches Blutbild sollte nur bei einer spezifischen Fragestellung angefordert werden, wenn das klinische Bild weitgehend klar ist (Leukämie- oder Lymphomdifferenzierung). Die Leukozytendifferenzierung mit dem Hämatologieautomaten ist wesentlich präziser als das mikroskopische Differenzialblutbild.

**Anforderungen an das Blutbild** Die Fragestellung an das Blutbild differiert naturgemäß je nach Art der klinischen Tätigkeit und Patientenpopulation. So wird ein Arzt auf der Neugeborenenintensivstation andere Parameter für wichtig erachten (insbesondere den Hämatokrit) als sein Kollege auf einer Intensivstation für Erwachsene ([Tab. 3](#)).

**Tab. 1**

### (Sub-)Populationen, die im erweiterten Blutbild gemessen werden können

- ▶ unreife Retikulozyten
- ▶ unreife Plättchen
- ▶ unreife Granulozyten (Promyelozyten, Metamyelozyten, Myelozyten und Stabkernige)
- ▶ Fragmentozyten (FRC)
- ▶ Retikulozytenhämoglobin (Ret-Hb)
- ▶ delta-Hämoglobin
- ▶ hochfluoreszierende Lymphozyten (HFL)
- ▶ Granularitätsindex neutrophiler Zellen
- ▶ weitere qualitative Marker der Leukozytenaktivierung

### Anforderung an zelluläre Sepsismarker

- ▶ potenzieller Einsatz als Notfall- und Cito-Parameter
- ▶ frühzeitige Erfassung einer Lokalinfektion
- ▶ Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis
- ▶ Differenzierung bakteriell/nicht bakteriell
- ▶ Klassifizierung des Schweregrades und Identifizierung von Hochrisikopatienten
- ▶ additives Monitoring der antimikrobiellen Chemotherapie

Tab. 2

Insgesamt werden an deutschen Kliniken ca. 90% sogenannter kleiner Blutbilder angefordert und nur 10% erweiterter Differenzialblutbilder. Dies beruht größtenteils auf der irrigen Annahme, „Labor“ im Allgemeinen und Blutbilder im Speziellen seien Kostentreiber im DRG-Zeitalter, wobei im EBM das kleine Blutbild mit 40 Cent und das erweiterte Differenzialblutbild mit 1,10 Euro vergütet wird.

Das erweiterte Differentialblutbild ist eine kostengünstige Parameterkombination, die schnell, einfach und mit stabil reproduzierbaren Ergebnissen verfügbar ist.

### Einsatzgebiete der automatischen Blutbildbestimmung



**Die 3 großen Fragen** In der Regel nutzt der Intensivmediziner die Werte des Blutbildes bei der Fragestellung nach

- ▶ einer Anämie bei akutem Blutverlust,
- ▶ thrombopenen Zuständen vor und nach operativen Eingriffen (heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II, disseminierte intravasale Gerinnung o.ä.) und zur Steuerung der Thrombozyten-Substitution.
- ▶ Des Weiteren ist es wertvoll für die additive Diagnostik und zum Monitoring einer Infektion oder Sepsis sowie zur Steuerung einer antimikrobiellen Chemotherapie.

Abb. 3 Wichtung des diagnostischen Wertes der Blutbildparameter durch neonatologische Intensivmediziner.

### Wichtung diagnostischer Werte

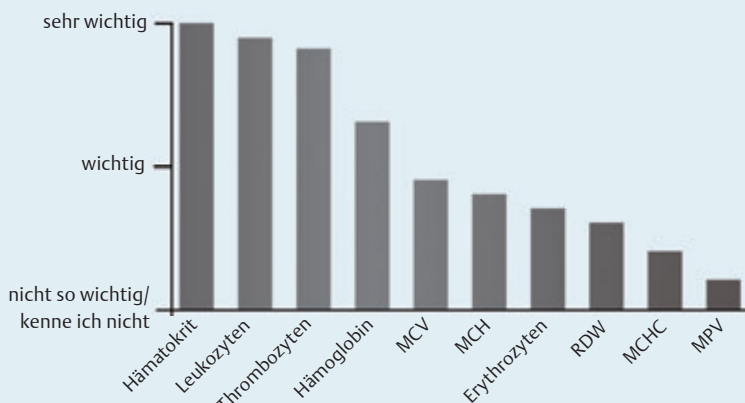


Abb.: A. Weimann

**Das erweiterte rote Blutbild** Selten wird ein Intensivmediziner differenzialdiagnostisch eine Anämie abklären. Im Allgemeinen wird die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im kleinen Blutbild in der täglichen Routine eingesetzt – um traumatische oder operative Blutverluste festzustellen und eine adäquate Transfusionskontrolle durchzuführen.

**Unreife Retikulozytenfraktion** Durch die Bestimmung der unreifen Retikulozytenfraktion (IRF) mittels RNA-Färbung kann eine Aussage zur Erythropoese im Knochenmark getroffen werden, insbesondere kann sehr früh eine Rekonstitution des Knochenmarks nach Chemotherapie oder Stammzelltransplantation verfolgt werden [4]. Nützlich ist dieser Parameter zur Unterscheidung von

- ▶ Anämien, die mit einer verstärkten Aktivität des Knochenmarks einhergehen (wie akutem Blutverlust oder erworbenen hämolytischen Anämien) und
- ▶ chronischen renalen Erkrankungen, die mit Anämien aufgrund einer verminderten Knochenmarksaktivität auffällig werden.

Bei akuten Infektionen oder einer Myelodysplasie ist nicht nur die IRF vermindert, sondern auch die Retikulozytenzahl [5].

**Retikulozyten-Hämoglobin** Ein direktes Maß der aktuellen Eisenverfügbarkeit ist das Retikulozyten-Hämoglobin (Ret-Hb). Es ist vermindert bei einer akuten oder chronischen Entzündung und gilt als exzellenter Schnellmarker zur Therapiekontrolle einer Eisentherapie. Der Anstieg erfolgt bereits nach 48 h [6].

Heutzutage ist dieser Marker einer der verlässlichsten

- ▶ beim Monitoring von Dialysepatienten unter EPO-Substitution und
- ▶ bei der Unterscheidung des latenten Eisenmangels (Ret-Hb normal) von der manifesten Eisenmangelanämie (Ret-Hb vermindert) [7].

**Delta-Hämoglobin** Subtrahiert man vom Retikulozyten-Hämoglobin (Ret-Hb) die durchschnittliche Hämoglobinmenge pro Erythrozyt (MCH), erhält man den delta-Hämoglobinwert. Dieser wird von den vollautomatisierten Fluoreszenz-Flowzytometrie-Hämatologieautomaten der neuesten Generation gemessen (XE5000, SYSMEX, Kobe, Japan) [8].

Beim Gesunden ist der delta-Hämoglobinwert immer positiv. Bei der Anämie einer chronischen Erkrankung ist der Wert negativ (z.B. bei entzündlichen Darmerkrankungen, Tumoren, systemischem Lupus, rheumatischen Arthritiden). Aufgrund der Hefcidinfreisetzung aus der Leber ist die Eisenaufnahme durch die Blockade von Ferroportin inhibiert und es steht weniger Hämoglobin für den Einbau im Retikulozyten zur Verfügung (▶ Abb. 4) [9]. So

kann mit dem delta-Hämoglobin eine Anämie bei chronischer Entzündung von einer Eisenmangelanämie unterschieden werden.

Retikulozytenhämoglobin und delta-Hämoglobin sind Echtzeit-Parameter, die Aufschluss über die Erythropese der letzten 7 Tage und damit über den aktuellen Hämoglobingehalt der neu synthetisierten Zellen geben. Im Gegensatz dazu spiegeln MCH und der Prozentsatz hypochromer Erythrozyten die Erythropese der letzten 8–12 Wochen wieder.

**Fragmentozyten** Fragmentozyten (auch Schistozyten, FRC) entstehen nach mechanischer Schädigung von Erythrozyten. Dies kann kardiovaskuläre Ursachen haben (mechanische Herzklappen, Endokarditis) oder von Mikroangiopathien unterschiedlichster Genese herrühren, z.B.

- ▶ thrombotisch thrombozytopenie Purpura (TTP),
- ▶ hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS),
- ▶ disseminierte intravasale Gerinnung (DIG),
- ▶ post Stammzelltransplantation.

In all diesen genannten Fällen wäre ebenfalls die unreife Plättchenfraktion (IPF, s. u.) erhöht. Das Vorhandensein von FRC benötigt eine sofortige Abklärung [10].

Gerade das Monitoring von Mikroangiopathien nach Stammzelltransplantationen (MAHA) kann sehr gut durch die automatische FRC-Bestimmung erfolgen. Cutoffs liegen je nach Gerätetyp bei 0,1–0,6% [11].

**Erythroblasten als Mortalitätsmarker** Erythroblasten (NRBC) kommen physiologischerweise nur beim Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenswoche im peripheren Blut vor [12], bei Erwachsenen gelegentlich bei Thalassämie, Knochenmarkmetastasen oder Osteomyelofibrose. Pathophysiologisch werden zentrale Hypoxie des Knochenmarks und hämatopoetischer Stress diskutiert [13].

Ergebnisse von Studien haben ergeben, dass Erythroblasten sich möglicherweise als prognostischer Faktor für den Krankheitsverlauf kritisch kranker Patienten hinsichtlich der Mortalitätsprädiktion gut eignen [14].

- ▶ 2001 belegten Stachon et al. [15] die prognostische Signifikanz von Erythroblasten im peripheren Blut bei Patienten, die sich Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen unterzogen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass 45,6% (n = 26) der Patienten mit Erythroblasten im Blut (n = 57) verstarben – im Gegensatz zu den Patienten ohne nachweisbare Erythroblasten (n = 2017), bei denen die Mortalität nur bei 3% lag.

### Auswirkungen von Hepcidinbildung

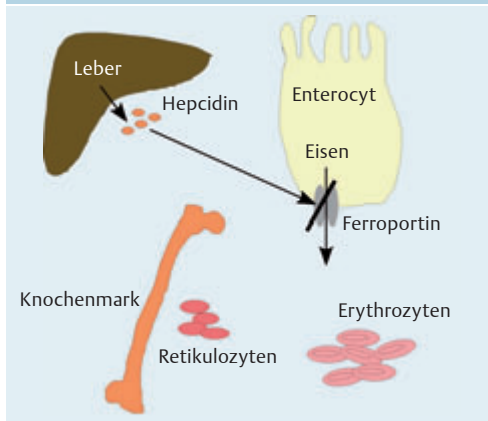


Abb.: A. Weimann

**Abb. 4** Bei akuten bzw. chronischen Entzündungen wird Hepcidin von der Leber gebildet, das die Abgabe von Eisen durch Ferroportin inhibiert. Dadurch kann im Knochenmark weniger Hämoglobin in Retikulozyten eingebaut werden, sodass der Retikulozytenhämoglobin-Gehalt geringer wird als das MCH der reifen Erythrozyten. Der delta-Hämoglobinwert wird negativ.

- ▶ Das Auftreten von Erythroblasten im peripheren Blut bei Brandverletzten war hoch prädiktiv für die erhöhte Mortalitätsrate (Odds ratio 8,3; 95% Konfidenzintervall: 4,5–15,3). Konzentrationen von über  $1000 \times 10^6$  Erythroblasten/l im zirkulierenden Blut führten in allen Fällen (10/10) zum Tod des Patienten [16].

Kommen Erythroblasten im Blut kritisch kranker Patienten vor, ist das ein transientes, relativ früh auftretendes Zeichen, welches hilft, das Mortalitätsrisiko der Patienten frühzeitig und in Kombination mit vorhandenen Prognose-Scores einschätzen zu können. Die automatische Detektion von Fragmentozyten liefert durch die Mitzählung von Mikrozyten leicht höhere Werte als die mikroskopische Methode.

Erythroblasten sollten bei Intensivpatienten zur Identifizierung von Hochrisikopatienten und Therapiemonitoring regelmäßig mitbestimmt werden. Die automatische Detektion von Fragmentozyten liefert durch die Mitzählung von Mikrozyten leicht höhere Werte als die mikroskopische Methode.

### Thrombozytopenie und Thrombozytose

**Thrombozytopenie** Nicht immer ist die Ursache einer Thrombozytopenie auf den ersten Blick klinisch völlig eindeutig. Durch die schnelle, einfache, akkurate und standardisierte Methode der Bestimmung der sog. unreifen Plättchenfraktion (IPF) kann der Anteil an frisch aus dem Knochenmark freigesetzten RNA-haltigen Plättchen bestimmt werden. Die IPF ist invers mit der Plättchenzahl korreliert.

**Thrombozytopenie-Ursachen** Generell ist bei thrombopenen Zuständen wichtig, was ihnen zugrunde liegt:

- ▶ ein erhöhter peripherer Verbrauch (Blutung, ITP, TTP, HUS, HELLP, DIG) oder

- ▶ eine Knochenmarkinsuffizienz (Aplasie, Hypoplasie oder Chemotherapie).

Beim Erwachsenen liegt der Referenzbereich bei ca. 1–6% IPF; bei Werten über 8% ist ein erhöhter Plättchenverbrauch sehr wahrscheinlich [17].

Nach Stammzelltransplantation geht bei einer Erholung des Knochenmarks ein Anstieg der IPF dem Anstieg der Plättchenzahl etwa 4 Tage voraus, sodass eine IPF-gesteuerte Thrombozytenkonzentratgabe möglich ist und zu Einsparungen führen kann [18].

Bei neonatologischen Intensivpatienten stellt sich bei einer Thrombozytopenie die Frage nach den Ursachen, z. B.

- ▶ Infektionen (nekrotisierende Enterokolitis),
- ▶ seltene vererbte Formen,
- ▶ immunologische Ursachen (Alloantikörper) oder auch
- ▶ Verluste durch die Herz-Lungen-Maschine.

Eine schnelle und sichere Diagnostik ist notwendig, um aus den unmittelbaren postnatalen Thrombozytenmesswerten den weiteren Verlauf vorherzusagen und sofortige therapeutische Maßnahmen durchzuführen. Bei Neugeborenen mit IPF-Werten < 8% ist das relative Risiko 4,7-fach höher, eine Thrombozytenverminderung von mehr als 50/nl innerhalb der ersten 24h nach der Geburt zu erleiden [19].

**Thrombozytose** Nach Operationen kommt es oft zu einem Anstieg der Thrombozytenzahlen. Es ist derzeit noch unklar, ob ein etwaiges Thrombophilierisiko durch die Bestimmung der IPF vorhergesagt werden kann – gerade in Hinblick auf eine antikoagulatorische Bridging-Therapie bei notwendigen operativen Zweiteingriffen [20].

Zur orientierenden Abklärung einer Thrombozytopenie mit Frage nach Knochenmarkinsuffizienz oder erhöhtem peripheren Plättchenverbrauch eignet sich die unreife Plättchenfraktion (IPF). Sie ist die erste standardisierte Methode zur Bestimmung der retikulierten Plättchen, die auch im Notfall rund um die Uhr zur Verfügung steht [21].

## Diagnostik von SIRS und Sepsis

**Infektionsnachweis** Sepsis ist eine komplexe, systemische, inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion. Es gibt derzeit keinen Parameter, der allein zur Diagnose der Sepsis führen kann.

Lokale Infektion, Bakteriämie, SIRS, CARS (compensated anti-inflammatory response syndrome), Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock stellen ein Krankheitskontinuum dar, das über eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen definiert wird [22].

- ▶ Eine Bakteriämie findet sich in Abhängigkeit von einer antibiotischen Vorbehandlung nur bei durchschnittlich 30% der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock.

Insgesamt kann in ca. 30% der Fälle kein mikrobiologisch gesicherter Infektionsnachweis geführt werden, obwohl eine Infektion nach klinischen Kriterien wahrscheinlich ist. Die Interpretation mikrobiologischer Befunde ist bei kritisch kranken Patienten nicht selten problematisch, da häufig Mikroorganismen nachgewiesen werden, die lediglich einer Kolonisation entsprechen können.

Kritisch kranke Patienten weisen oftmals ein SIRS und multiple Organdysfunktionen auf. Der kausale Zusammenhang mit einer Infektion ist daher oft nicht sicher nachzuweisen [23].

**SIRS-Diagnostik** Das Blutbild sowie das erweiterte Differenzialblutbild sind wichtig für die SIRS-Diagnostik (severe inflammatory response syndrome). Mindestens 2 der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

- ▶ Fieber > 38°C oder Hypothermie < 36° rektal
- ▶ Tachykardie > 90/min
- ▶ Tachypnoe > 20/min oder Hyperventilation  $\text{pCO}_2 < 30 \text{ mmHg}$
- ▶ Leukozytose > 12 000/mm<sup>3</sup> oder Leukopenie < 4000/mm<sup>3</sup> oder > 10% unreife Neutrophile im Differenzialblutbild

**Thrombozytopenie spricht für Sepsis** Die Thrombozytopenie entspricht einer akuten Organdysfunktion und ist daher ein Kriterium für die Diagnose der schweren Sepsis [23].

Eine relative oder absolute Thrombozytopenie ist gekennzeichnet durch

- ▶ den Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24h oder
- ▶ durch eine Thrombozytenzahl < 100 000/mm<sup>3</sup>.

Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.

Die modifizierten Kriterien zur Diagnostik einer Neugeborenen-Sepsis (Geburtsgewicht < 1500g) können nachgelesen werden im Modul Neo-KISS des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen [24].

## Zusammenschau verschiedener Parameter

Die Diagnose oder Therapiekontrolle bei SIRS/Sepsis/septischem Schock wird aktuell durch eine Zusammenschau mehrerer Parameter gewährleistet (konventionelle Entzündungsparameter CRP, PCT, Blutbild, Differenzialblutbild; immunologische Parameter wie IL-6 und HLA-DR-Expression zur CARS-Diagnostik).

**IL-6 und PCT** IL-6 und PCT sind ergänzende immunologische Parameter. IL-6 ist prädiktiv für die Progression einer Infektion und kann als

sehr schneller Marker zur frühen neonatalen Sepsis-Diagnostik eingesetzt werden.

**Cave** Operatives Trauma oder andere Ursachen führen ebenfalls zu einer transitorischen IL-6-Erhöhung!

PCT wird hauptsächlich durch Endotoxin stimuliert, aber auch in Polytraumapatienten, nach kardiopulmonalem Bypass oder z.B. nach Wiederbelebung sind seine Konzentrationen deutlich erhöht. Einige Studien zeigen bei Werten > 10 ng/ml eine gewisse Unterscheidungskraft zwischen einer viralen Sepsis bzw. einer lokalen Infektion versus einer bakteriellen Sepsis. Die PCT-Konzentration korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung.

Einschränkungen bei Anforderung und Interpretation der genannten immunologischen Parameter sind:

- ▶ ihre unzureichende Spezifität und Notwendigkeit zur Interpretation durch intensive interdisziplinäre Kollaboration,
- ▶ das Fehlen eines einzigen spezifischen Sepsismarkers mit der Notwendigkeit zur kombinierten Anforderung,
- ▶ sehr lange Turnaround-Zeit,
- ▶ oft eingeschränkte Verfügbarkeit sowie
- ▶ hohe Kosten.

Die Anforderung an zelluläre Sepsismarker sind in [Tab. 2](#) dargestellt.

**Differenzialblutbild** Im automatisierten Differenzialblutbild werden lediglich die 5 Zellklassen Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Lymphozyten und Monozyten quantitativ angegeben. Die reine Konzentrationsangabe ist aber bei etlichen intensivmedizinischen Fragestellungen nicht ausreichend, wenn der Patient z.B.

- ▶ leukopen auf eine Sepsis reagiert,
- ▶ eine virale Sepsis bei immunsupprimierten Patienten vermutet wird,
- ▶ eine Unterscheidung zwischen einer akuten Abstoßung nach Transplantation versus Sepsis getroffen werden soll oder
- ▶ die Effektivität einer antimikrobiellen Chemotherapie beurteilt werden soll.

Die reine Quantifizierung von Leukozyten ist notwendig, aber oft nicht hinreichend zur Beantwortung von intensivmedizinischen Fragestellungen.

**Erweitertes Differenzialblutbild** In den letzten Jahren konnten mit der automatisierten Technik der Fluoreszenz-Flowzytometrie neue zelluläre Routineparameter entwickelt werden, die in Echtzeit spezifische Subpopulationen messen und bestimmte Aktivierungszustände von Leukozyten erfassen.

### HFL-Zellen bei schwerem viralem Infekten

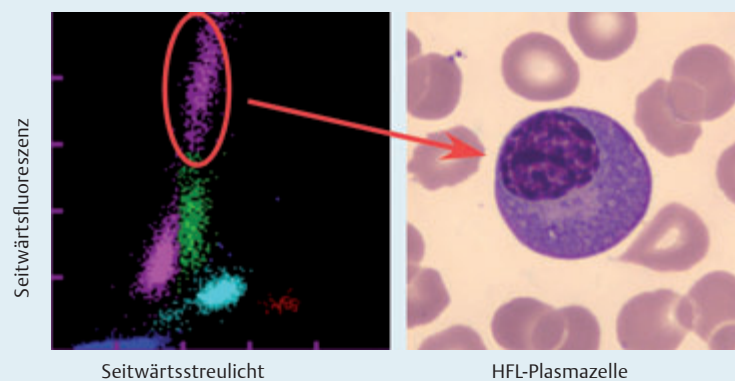


Abb.: A. Weimann

**Hochfluoreszierende Lymphozyten** Die Zellklasse der hochfluoreszierenden Lymphozyten (HFL) spiegelt die T-Zell-unabhängigen Plasmazellen im peripheren Blut wieder. Diese B-Zellen stammen aus der Marginalzone der Milz und werden z.B. durch Kontakt mit Bakterien-LPS bereits nach wenigen Stunden stimuliert. HFL-Zellen können auch bei schweren viralen Infekten nachgewiesen werden ([Abb. 5](#)) und scheinen daher ein idealer Marker zu sein, um infektiöse von nicht infektiösen proinflammatorischen Zuständen zu unterscheiden [25].

**Unreife Granulozyten** Die sogenannte Linksverschiebung beinhaltet Stabkernige, Myelozyten, Metamyelozyten und Promyelozyten. Sie kann von Automaten als Gruppe der unreifen Granulozyten (IG) quantifiziert werden und eignet sich besonders für die Diagnose einer neonatalen Sepsis.

- ▶ Die mikroskopische Bestimmung von Stabkernigen im Ausstrich ist mit einer hohen interindividuellen Varianz (Variationskoeffizienten um 36%) und stark divergierenden Referenzbereichen verschiedener Labore behaftet. Sie sollte deswegen durch automatische Methoden ersetzt werden [26].

Zusätzlich zur quantitativen Erfassung der IGs liefert die Routine-Echtzeit-Messung des Aktivierungszustandes von Neutrophilen einen wertvollen Hinweis auf eine bakterielle Sepsis. So gibt der „NEUT-Y“ Wert in der Fluoreszenz-Flowzytometrie Aufschluss über den RNA-Gehalt der Neutrophilen und deren Phagozytoseverhalten. Gemeinsam mit dem HFL-Wert kann sogar zwischen einer viralen und einer bakteriellen Infektion unterschieden werden, da neutrophile Granulozyten durch Viren nicht stimuliert werden – HFL-Plasmazellen aber schon [27].

**Monitoring einer antimikrobiellen Chemotherapie** Das bereits erwähnte delta-Hämoglobin hat bei einer bakteriellen Sepsis einen negativen Wert. Durch die Hepcidinausschüttung der Leber wird Eisen sequestriert und das

**Abb. 5** Links: Differenzialblutbild-Kanal-Abbildung (XE2100, SYSMEX) einer 14-jährigen Patientin mit einer akuten Hepatitis A. Die rot markierte Zellpopulation entspricht den hochfluoreszierenden (HFL)-Zellen, T-Zell-unabhängig stimulierten Plasmazellen. Sämtliche numerischen Parameter des klassischen Differenzialblutbildes der Patientin waren völlig unauffällig und trugen nicht zur Diagnose bei.

delta-Hb fällt innerhalb weniger Stunden [9]. Wird das richtige Antibiotikum gewählt, steigt das delta-Hb innerhalb von Stunden wieder deutlich an und ist damit als Parameter wesentlich dynamischer als CRP, welches sein Maximum erst nach 48 h erreicht. Außerdem besitzt CRP bei niereninsuffizienten Patienten durch die verzögerte Ausscheidung verlängerte Halbwertszeiten, sodass ein Therapieerfolg erst mit Latenz bestätigt werden kann.

**Schweregrad einer Sepsis** Wie bereits erwähnt, kann die Erythroblastenbestimmung additiv zur Mortalitätsprädiktion und Identifizierung von Hochrisikopatienten eingesetzt werden [28]. Die IPF ist bei Patienten mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIG) aufgrund des erhöhten Plättchenverbrauches erhöht. Patienten in Remission zeigen normale IPF-Werte [18].

Die Zusammenschau des Differenzialblutbildes gemeinsam mit den neuen Markern HFL (T-Zell-unabhängige Plasmazellen), NEUT-Y (Aktivierungsmarker der Neutrophilen) sowie die Betrachtung des Eisenhaushaltes (delta-Hb) bei bakterieller Sepsis und die Messung von Erythroblasten, IG und der IPF lässt eine Einschätzung von Art (SIRS/Sepsis) und Schweregrad der Erkrankung zu.

**Fazit** Das erweiterte Blutbild liefert in der Intensivmedizin essenzielle Antworten bei der Beantwortung von Fragen nach

- ▶ Art der Anämie (z. B. bei akutem Blutverlust, MAHA nach Stammzelltransplantation, Knochenmarkaplasie bei Chemotherapie) und
- ▶ Thrombozytopenien verschiedenster Ursache (TTP, ITP, HELLP, HUS, DIG etc.).

Es bietet zusätzlich die Möglichkeit der Differenzierung von SIRS, Sepsis und schwerer Sepsis. ◀

#### Literatur online

Das vollständige Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie im Internet:

**Abonnenten** und **Nichtabonnenten** können unter „[www.thieme-connect.de/ejournals](http://www.thieme-connect.de/ejournals)“ die Seite der AINS aufrufen und beim jeweiligen Artikel auf „Ergänzendes Material“ klicken – hier ist die Literatur für alle frei zugänglich.

Abonnenten können alternativ über ihren persönlichen Zugang an das Literaturverzeichnis gelangen. Wie das funktioniert, lesen Sie unter: <http://www.thieme-connect.de/ejournals/help#SoRegistrieren>

#### Kernaussagen

- ▶ Das erweiterte Automatenblutbild ist wesentlich präziser und valider als das mikroskopische Blutbild.
- ▶ Aufgrund seiner universellen und preiswerten Verfügbarkeit ist das automatisierte erweiterte Blutbild für Notfall- und Cito-Analytik hervorragend einsetzbar.
- ▶ Das kleine Blutbild ist in seiner Antwortmöglichkeit auf intensivmedizinische Fragestellungen meist zu limitiert und sollte in der Routine durch das erweiterte Blutbild ersetzt werden.
- ▶ Die IPF als neuer qualitativer Marker der Thrombopoese ermöglicht eine schnelle orientierende Abklärung thrombopener Zustände.
- ▶ Ret-Hb und delta-Hb sind neue dynamische Parameter, die nicht nur zur Charakterisierung der Erythropoese, sondern auch zur Früherkennung und Verlaufsbeurteilung von Infektionen beitragen.
- ▶ Zur Unterscheidung von systemischen bakteriellen und viralen Infektionen tragen die Bestimmung der Subpopulationen von HFL und IG sowie der Neutrophilen-Aktivitätsmarker NEUT-Y bei.
- ▶ Die Bestimmung von Erythroblasten im peripheren Blut kann additiv zur Identifizierung von Hochrisikopatienten hinsichtlich Mortalitätsprädiktion erfolgen.



**Dr. med. Dipl. biochem. Andreas Weimann** ist Oberarzt im Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum. E-Mail: [andreas.weimann@charite.de](mailto:andreas.weimann@charite.de)



**Karin Weimann** ist Ärztin in Weiterbildung in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum. E-Mail: [karin.weimann@charite.de](mailto:karin.weimann@charite.de)



**PD Dr. med. Andreas Lun** ist Oberarzt im Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum. E-Mail: [andreas.lun@charite.de](mailto:andreas.lun@charite.de)

# CME-Fragen Hämatologische Veränderungen in der Intensivmedizin

- 1** **Wieviel EDTA-Blut reicht für die Bestimmung eines erweiterten Blutbildes bereits aus?**
- A etwa 10µl
  - B etwa 50µl
  - C etwa 100µl
  - D etwa 200µl
  - E etwa 500µl
- 2** **Die Fluoreszenz-Flowzytometrie wird in Hämatologie-automaten der neuesten Generation eingesetzt. Welche Aussage trifft zu?**
- A Im Automatenblutbild werden in der Regel ca. 500 Zellen einer Probe erfasst und ausgewertet.
  - B Das automatische Differenzialblutbild sollte in Prozent angegeben werden.
  - C Die Fluoreszenz-Flowzytometrie eignet sich nicht zur Differenzierung unreifer Plättchenvorstufen.
  - D Mit Hilfe der Fluoreszenz-Flowzytometrie kann man verschiedenen Arten von Lymphomzellen sicher unterscheiden.
  - E Die Fluoreszenz-Flowzytometrie dient vornehmlich der sicheren Leukozytendifferenzierung.
- 3** **Welcher der folgenden Parameter wird bei Anforderung eines kleinen Blutbildes nicht bestimmt?**
- A MCV
  - B Hämatokrit
  - C Leukozytenzahl
  - D Neutrophilenzahl
  - E Thrombozytenzahl
- 4** **Welcher der folgenden Parameter wird bei Anforderung eines großen Blutbildes mit Leukozytendifferenzierung nicht bestimmt?**
- A Lymphozytenzahl
  - B Monozytenzahl
  - C Retikulozytenzahl
  - D Eosinophilenzahl
  - E Basophilenzahl
- 5** **Welcher der folgenden Parameter wird bei Anforderung eines erweiterten Blutbildes nicht bestimmt?**
- A T-Helferzellen
  - B Erythroblasten
  - C unreife Granulozyten
  - D unreife Thrombozyten
  - E Retikulozytenhämoglobin
- 6** **Bei welcher Fragestellung kann am ehesten auf die Anforderung eines erweiterten Blutbildes verzichtet werden?**
- A Infektion des Neugeborenen
  - B Verlaufskontrolle des hämolytisch-urämisches Syndroms
  - C Verlaufskontrolle einer akuten Anämie nach intra-abdomineller Blutung
  - D Verdacht auf heparininduzierte Thrombozytopenie
  - E Differenzierung von SIRS, Sepsis und schwerer Sepsis
- 7** **Retikulozyten-Hämoglobin und delta-Hämoglobin sind neue Parameter des erweiterten Blutbildes. Welche der folgenden Aussagen lassen diese Parameter nicht zu?**
- A Die Parameter können eine effektive Erythropoese mit adäquatem Hämoglobineinbau nachweisen.
  - B Bei einer bakteriellen Sepsis ist der delta-Hämoglobinwert negativ. Wird das richtige Antibiotikum gewählt, steigt der Wert innerhalb weniger Stunden an. Eine bakterielle Sepsis kann nachgewiesen werden.
  - C Der Therapieerfolg bei Eisenmangelanämie kann innerhalb von wenigen Tagen erkannt werden.
  - D Auftreten von Retikulozyten mit einem Hb-Gehalt von < 25 pg ist bei Erwachsenen ein Prädiktor der Mortalität.
  - E Die Unterscheidung einer Eisenmangelanämie von einer Anämie bei chronischer Entzündung ist möglich.
- 8** **Wie breit ist das Vertrauensintervall der mikroskopischen Differenzierung bei Auszählung von 100 Zellen für einen Wert von 1% basophiler Granulozyten?**
- A 0,8–1,2%
  - B 0,5–1,5%
  - C 0–2%
  - D 0–4%
  - E 0–10%
- 9** **In welchem Falle wäre allein mit Hilfe der unreifen Plättchenfraktion (IPF) des erweiterten Blutbildes die Differenzierung einer Thrombozytopenie möglich?**
- A Unterscheidung eines Thrombozytenverbrauchs bei Sepsis von dem bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ-II
  - B Unterscheidung eines Thrombozytenverbrauchs bei disseminierter intravasaler Gerinnung von dem bei heparininduzierter Thrombozytopenie Typ-II
  - C Unterscheidung der verminderten Thrombozytenbildung infolge einer Chemotherapie von der einer Knochenmarkaplasie
  - D Unterscheidung eines erhöhten peripheren Thrombozytenverbrauchs von einer verminderten Thrombozytenbildung
  - E Reifebestimmung des Neugeborenen bei Müttern mit unsicherer Angabe der letzten Regelblutung
- 10** **Was ist keine Anforderung an einen zellulären Sepsismarker?**
- A potenzieller Einsatz als Notfall- und Cito-Parameter
  - B Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis
  - C Differenzierung zwischen ambulant und stationär erworbener Infektion
  - D Klassifizierung von Hochrisikopatienten
  - E Monitoring der antimikrobiellen Chemotherapie

Antwortbogen ◉ S. 213