

Multizentrische Ermittlung von Referenzbereichen für Parameter des maschinellen Blutbildes

Multicentric Determination of Reference Ranges for Automated Blood Counts

Thomas Nebe^{1,*}, Frank Bentzien², Mathias Bruegel³, Georg Martin Fiedler³, Kai Gutensohn⁴, Hermann Heimpel⁵, Nicole Krebs³, Manfred Ossendorf⁶, Peter-Schuff-Werner⁷, Gudrun Stamminger⁸ und Hannsjörg Baum⁹ für den Arbeitskreis Laboratorium der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

¹ Onkologikum, Frankfurt am Main, Institut für Transfusionsmedizin, Frankfurt am Main, Deutschland

² Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

³ Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM) Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

⁴ Aesculabor Hamburg, Hamburg, Deutschland

⁵ Medizinische Klinik III des Zentrums der Inneren Medizin, Klinikum der Universität Ulm, Ulm, Deutschland

⁶ Labor Limbach, Heidelberg, Deutschland

⁷ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universität Rostock, Rostock, Deutschland

⁸ Zentrum für Diagnostik GmbH am Klinikum Chemnitz, Chemnitz, Deutschland

⁹ Institut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie, Blutdepot und Krankenhaushygiene, Ludwigsburg, Deutschland

Zusammenfassung

Das kleine bzw. große Blutbild sind die am häufigsten durchgeführten Laboruntersuchungen und sind immer noch wesentlicher Bestandteil in der Einordnung von primären oder sekundären Störungen des blutbildenden Systems. Die

Interpretation der Befunde basiert auf dem Vergleich mit altersentsprechenden Referenzbereichen, wenngleich in vielen Fällen ein Vergleich mit patienteneigenen Vorwerten genauere Aussagen erlaubt.

Mit dem Ziel der Ermittlung von Alters-, Geschlechts- und Geräte-spezifischen Referenzbereichen wurden in der vorliegenden multizentrischen Studie bei 1158 gesunden Männern und Frauen im Alter von 16 bis 75 Jahren große Blutbilder mit aktuell in der Routinediagnostik eingesetzten Hämatologiesystemen analysiert. Die Probandenrekrutierung erfolgte im Rahmen von personalärztlichen Untersuchungen oder Blutspenden, wobei neben der routinemäßig durchgeführten Untersuchung eine zusätzliche Selbstauskunft mittels standardisiertem Fragebogen erfolgte. Es wurden Referenzwertbereiche für das kleine Blutbild, das Differenzialblutbild sowie die Retikulozytenzahl erhoben.

Für eine Reihe von Messgrößen ergaben sich Alters-, Geschlechts- und Geräte-spezifische Unterschiede, beispielsweise konnten wir eine Reduktion der Erythrozytenkonzentration, eine Zunahme von MCH und MCV sowie der Basophilenzahl mit zunehmendem Lebensalter zeigen. Dieser Befund könnte für die Einordnung von hämatologischen Erkrankungen des älteren Menschen wie den myeloproliferativen Neoplasien (MPN/CMPE) und Myelodysplasien (MDS) von Bedeutung sein. Geschlechtsabhängigkeiten konnten wir für die Erythrozyten- und Hämoglobinkonzentration, den Hämatokrit, den MCHC, die Retikulozytenzahl, die Thrombozytenzahl sowie die Leukozyten zeigen. Für die Thrombozytenzahl, die Leukozytenzahl sowie der neutrophilen und lymphatischen Subpopulation ergaben sich signifikant höhere Werte, für die anderen genannten niedrigere Werte bei weiblichen Probanden. Bei Rauchern ergaben sich höhere Leukozytenzahlen, die insbesondere auf höheren Neutrophilen- bzw. Lymphozytenzahlen beruhen. Gegenüber Angaben in Vorarbeiten war dieser Effekt jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Der multizentrische Ansatz in dieser Studie ist erwartungsgemäß mit einer größeren Streuung der Blutbildbefunde assoziiert, sollte die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf verschiedene Zentren jedoch erleichtern.

Schlüsselwörter: Blutbild; Hämatologie; Hämatologieanalytoren; Referenzbereiche.

*Korrespondenz: Dr.med. Carl Thomas Nebe
Hämatologisches Speziallabor
Onkologikum Frankfurt
Gartenstraße 134
69596 Frankfurt (Main)
Tel.: 069 697 696 5-17
Fax: 069 697 696 5-19
E-Mail: Thomas.nebe@onkologikum-labor.de

Abstract

The analysis of blood cell count including differential, is the most frequent laboratory test and has still essential diagnostic value in the diagnosis of primary or secondary diseases of the hematopoietic system. The interpretation is based on a comparison with age matched reference intervals, despite the fact that a comparison with the patients own preceding values allows a more precise statement. In the present study, blood counts and differential were performed in 1158 healthy males and females with an age ranging from 16 to 75 years were investigated using current hematology systems. The donors were examined by personnel physicians and those examining blood donors in transfusion medicine and in addition were asked via standardized questionnaire. The study resulted in reference ranges for the complete blood count, the differential blood count and reticulocytes. For several analytes, age-, gender- or analyzer-specific reference ranges were obtained. We found an age dependent decrease of the erythrocyte concentration and an increase for MCH and MCV as well as for basophils. These findings could be important for the diagnosis of diseases of the elderly like myeloproliferative diseases (MPN) and myelodysplasias (MDS). Gender specific changes could be shown for the hemoglobin-, the erythrocyte- and reticulocyte concentration, as well as for hematocrit and MCHC, being reduced in females. On the other hand, females showed significant higher levels for platelets and leukocytes, based on an increase of neutrophils and lymphocytes. The leukocytosis of smokers was confirmed for neutrophils and lymphocytes but lower than one could expect from recent studies. A multicentric study shows a broader distribution compared to unicentric data but this probably better reflects the reality and improves the applicability of the reference ranges.

Keywords: blood differential; complete blood count; hematology; hematology analyzer; reference ranges; reticulocytes.

Einleitung

Vielfach beruhen die von Laboratorien für Blutbildparameter verwendeten Referenzbereiche aus Studierhebungen älteren Datums [1–4] oder basieren auf Kollektiven ambulanter Patienten ohne eingehende Gesundheitsprüfung. Weiterhin wurden für die Blutbildanalysen oftmals Gerätesysteme eingesetzt, die auf veralteten Messtechnologien beruhen und nicht mehr den gegenwärtigen Standards entsprechen. Gerätespezifische Referenzbereiche sind nur sehr eingeschränkt verfügbar [5–7]. Es existieren Publikationen, die Unterschiede bei den Blutbildparametern in Abhängigkeit von Alter [8–13], Geschlecht [14, 15], Rasse [16–19], Schwangerschaft [20] und verwendetem Gerät zeigen. Eine Metaanalyse ergab deutliche Unterschiede bei den Referenzbereichen zwischen verschiedenen Laboratorien in der Schweiz [5]. Keine Publikationen gibt es zu potentiellen Änderung des Blut- oder Differenzialblutbildes in Abhängigkeit des geänderten

Lebenswandels im Laufe der vergangenen Jahrzehnte, was die Übertragbarkeit alter Referenzbereiche auf die heutige Population in Frage stellt. Die Übertragbarkeit von Normalwertstudien, die an Probanden mit asiatischem Hintergrund oder an Kollektiven der US-Armee mit einem hohen Anteil Farbiger durchgeführt wurden, auf Mitteleuropäer ist ebenso in Frage zu stellen. Auch sind Erhebungen aus Krankenhaus- (unklarer Gesundheitsstatus) [21, 22] oder vorselektionierten Blutspenderkollektiven kritisch zu betrachten. Zusätzlich fehlen sehr häufig Angaben über den Raucherstatus. Angaben zu Schwangerschafts-abhängigen Effekten auf Parameter des Blutbildes sind ebenso kaum verfügbar [23]. Viele Studien für die Erhebung von Referenzbereichen wurden weiterhin nur mit einem bestimmten Gerätetyp durchgeführt. Aus Ringversuchsergebnissen geht jedoch hervor, dass deutliche gerätespezifische Unterschiede bestehen [24–28].

Basierend auf diesen Einschränkungen, ergeben sich bei verschiedenen Referenzwertstudien sehr variable und schwer einzuordnende Normalwertbereiche. Das Ziel der vorliegenden Studie war daher die Ermittlung von standardisierten Referenzwerten für das kleine und große Blutbild unter Beachtung von Alter, Geschlecht und Gerätetyp. Des Weiteren sollten lagerungsabhängige Effekte geprüft werden. Aus Ringversuchsergebnissen und vereinzelt Studien sind deutliche Unterschiede zwischen Blutbildanalysen aus verschiedenen Laboratorien bekannt, daher wurde das vorliegende Projekt als multizentrische Studie angelegt.

Methoden

Das vorliegende Studienprojekt wurde durch die verschiedenen Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren genehmigt. Die vorliegende Referenzwertstudie wurde auf Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren fokussiert, unter Beachtung einer ausgewogenen Altersverteilung. Es wurden gesunde Frauen und Männer im Rahmen der personalärztlichen Abklärung oder aus Blutspendeeinrichtungen rekrutiert (Tabelle 1). Bei Blutspendern wurden nur Erstspender zugelassen, für die Studienteilnahme wurde keine finanzielle Vergütung geleistet. Den Probanden wurde eine Einverständniserklärung vorgelegt, inklusive einer Datenschutzerklärung. Der standardisierte Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsstatus erfasste Herz-Kreislauf-, Nieren-, Leber-, Magen-Darm- und Lungenerkrankungen, Blutungsneigung, Thrombose, Alkoholkonsum, Raucherstatus, Schwangerschaft sowie mögliche Medikamenteneinnahmen. Die genannten Erkrankungen und Schwangerschaft galten als Ausschlusskriterium.

Es erfolgten keine separaten Blutentnahmen, die Blutbildanalysen erfolgten aus Material (EDTA-Blut), das für die Routineabklärung im Rahmen der Blutspender- und Personaluntersuchungen entnommen wurde. Die Blutbildanalyse erfolgte jeweils am Tag der Blutentnahme, zwecks Prüfung von Lagerungseffekten erfolgte in einzelnen Zentren eine weitere Analyse am Tag nach der Blutentnahme. Zur Ermittlung von Gerätespezifischen Referenzbereichen wurden Gerätesysteme verschiedener Hersteller eingesetzt, die den der-

Tabelle 1 Altersverteilung der Probanden (s. Abbildung 1C).

Analysis Variable: Alter							
Zentrum	n Obs	n	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
Chemnitz	189	189	28.4	12.1	16.9	20.0	57.2
Hamburg	309	309	34.0	10.5	18.0	34.0	61.0
Heidelberg	430	430	37.9	11.1	21.0	38.0	68.0
Leipzig	299	299	32.6	9.8	19.0	30.0	59.0
Mannheim	717	656	35.9	11.6	18.0	37.0	58.0
München	1697	1695	36.0	13.6	16.0	32.0	75.0
Rostock	495	495	38.1	11.1	19.0	36.0	65.0

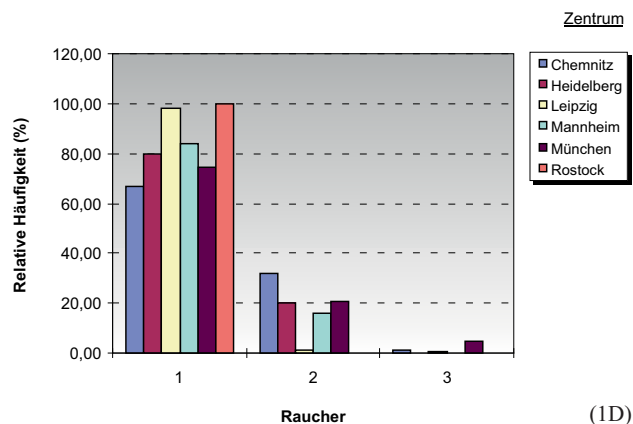
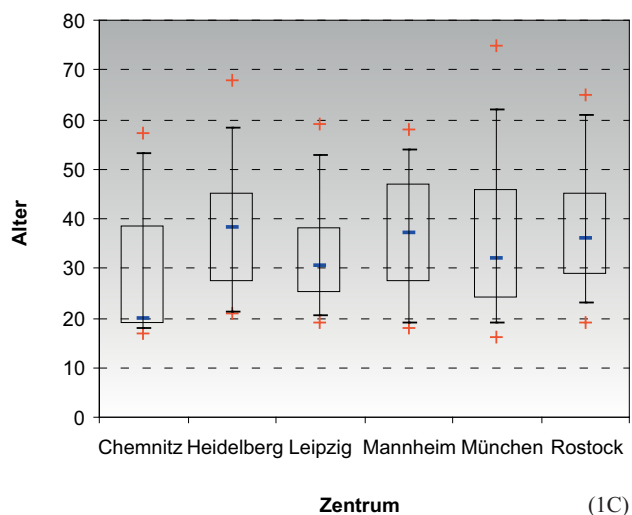
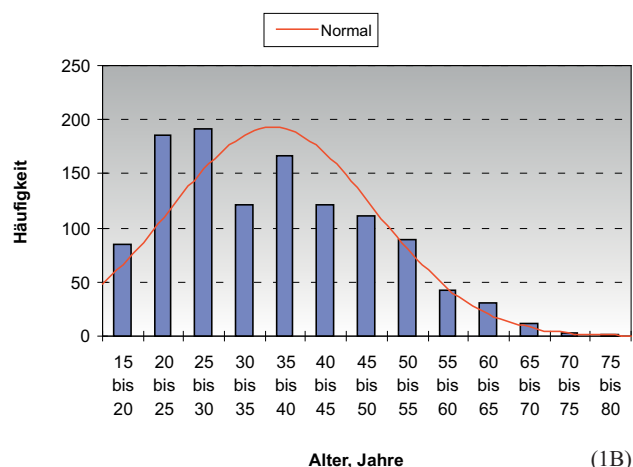
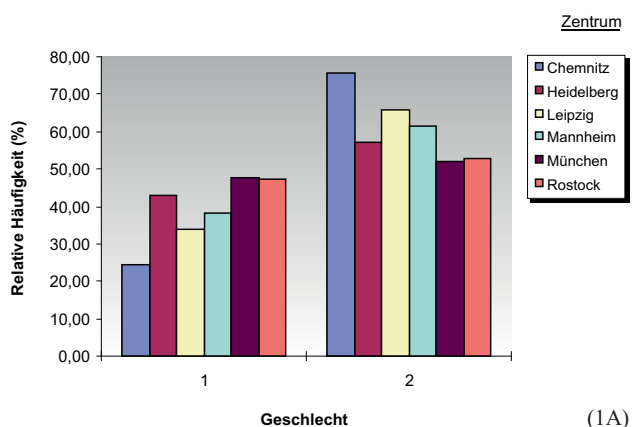


Abbildung 1 Demografische Daten.

(A) Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer. (B) Altersverteilung der Studienteilnehmer. (C) Altersverteilung der Probanden in den Studienzentren (s. Tabelle 1). (D) Raucherstatus der Studienteilnehmer: 1 = Nichtraucher, 2 = Raucher, 3 = keine Angaben.

Tabelle 2 Erythrozytenkonzentration.

Geschlecht	Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Male	Abbott CD 3200	58	5.115	0.351	4.492	5.796
Male	Abbott CD 3500/3700	109	5.060	0.344	4.520	5.858
Male	Abbott Sapphire/CD 4000	415	5.090	0.371	4.401	5.810
Male	Advia 120	258	5.190	0.352	4.570	5.980
Male	Coulter LH 750	101	5.200	0.325	4.490	5.830
Male	Horiba ABX Pentra 12	126	5.124	0.345	4.560	5.680
Male	Sysmex XE-2100	486	5.129	0.326	4.540	5.770
Male	Sysmex XT	203	5.234	0.365	4.530	5.920
Female	Abbott CD 3200	100	4.551	0.333	3.898	5.228
Female	Abbott CD 3500/3700	198	4.445	0.284	3.900	5.040
Female	Abbott Sapphire/CD 400	494	4.501	0.333	3.920	5.170
Female	Advia 120	299	4.615	0.341	4.010	5.290
Female	Coulter LH 750	159	4.572	0.302	3.990	5.160
Female	Horiba ABX Pentra 12	161	4.546	0.314	3.940	5.130
Female	Sysmex XE-2100	671	4.539	0.302	3.960	5.160
Female	Sysmex XT	220	4.652	0.334	4.100	5.400

zeitigen Gerätestandards entsprechen (Advia 120, Fa. Siemens, CellDyn 3500/3700/4000/Sapphire/CD 4000, Fa. Abbott, LH750 Fa. Beckman-Coulter, Pentra120, Fa. ABX, XE-2100, Fa. Sysmex). Die Gerätesysteme wurden von den jeweiligen Firmen zuvor gewartet und ggf. eine Schulung vorgenommen.

Um die Übertragbarkeit der erhobenen Ergebnisse zu gewährleisten, wurde die Studie multizentrisch angelegt (Chemnitz, Hamburg, Heidelberg, Leipzig, Mannheim, München, Rostock). Zum Zweck der Vergleichbarkeit der Spenderkollektive in den verschiedenen Zentren wurde ein gemeinsamer Studienarm eingerichtet. In diesem erfolgten die Analysen mit einem Gerätetyp (XE-2100, Fa. Sysmex), der in allen Laboratorien zum Einsatz kam. Zudem wurden die Gerätekontrollen mit den Kontrollreagenzien zur Überprüfung der Vergleichbarkeit protokolliert.

Die Daten wurden anonymisiert und die Ergebnisse wurden mit SAS (SAS Institute) und WinSTAT für Excel (Fa. R. Fitch-Software) ausgewertet bzw. dargestellt. Der Vergleich von Männern und Frauen sowie die Beurteilung der Altersabhängigkeit bei den jeweiligen Messgrößen wurde auf der Basis der Daten des zentrenübergreifenden Gerätesystems XE-2100 der Fa. Sysmex vorgenommen.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Beratung eines unabhängigen Biometrikers der Universität Heidelberg. Die

Sponsoren der Studie waren die Herstellerfirmen in Form einer kostenlosen Bereitstellung von Geräten, Reagenzien und Service für diese Studie. Die verbliebenen Unkosten wurden von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und der Ringversuchsorganisation INSTAND getragen.

Ergebnisse

Das Ziel einer ausgewogenen Alters- und Geschlechtsverteilung konnte nicht erreicht werden (s. Abbildung 1A, 1B). Primäre Gründe hierfür sind die ungleiche Geschlechtsverteilung in der Personalstruktur und der Blutspenderkollektive sowie der Ausschluss einer Vielzahl älterer Probanden durch Medikamenteneinnahme oder Erkrankung. Der Anteil von Rauchern in dem vorliegenden Studienkollektiv ist in Abbildung 1C dargestellt. Die Vergleichbarkeit der Zentren wurde auf Basis der Messergebnisse des Standardgerätes XE2100 geprüft (s. Abbildung 2E) und war bis auf Chemnitz gegeben, wo die Studie durch den Hersteller durch die Rücknahme des Leihgerätes vorzeitig abgebrochen wurde und daher durch die schnellere Rekrutierungsgeschwindigkeit bei jüngeren Personen zu diesem Zeitpunkt ein niedrigerer Altersquerschnitt bestand (Abbildung 1B). Bei der grafischen

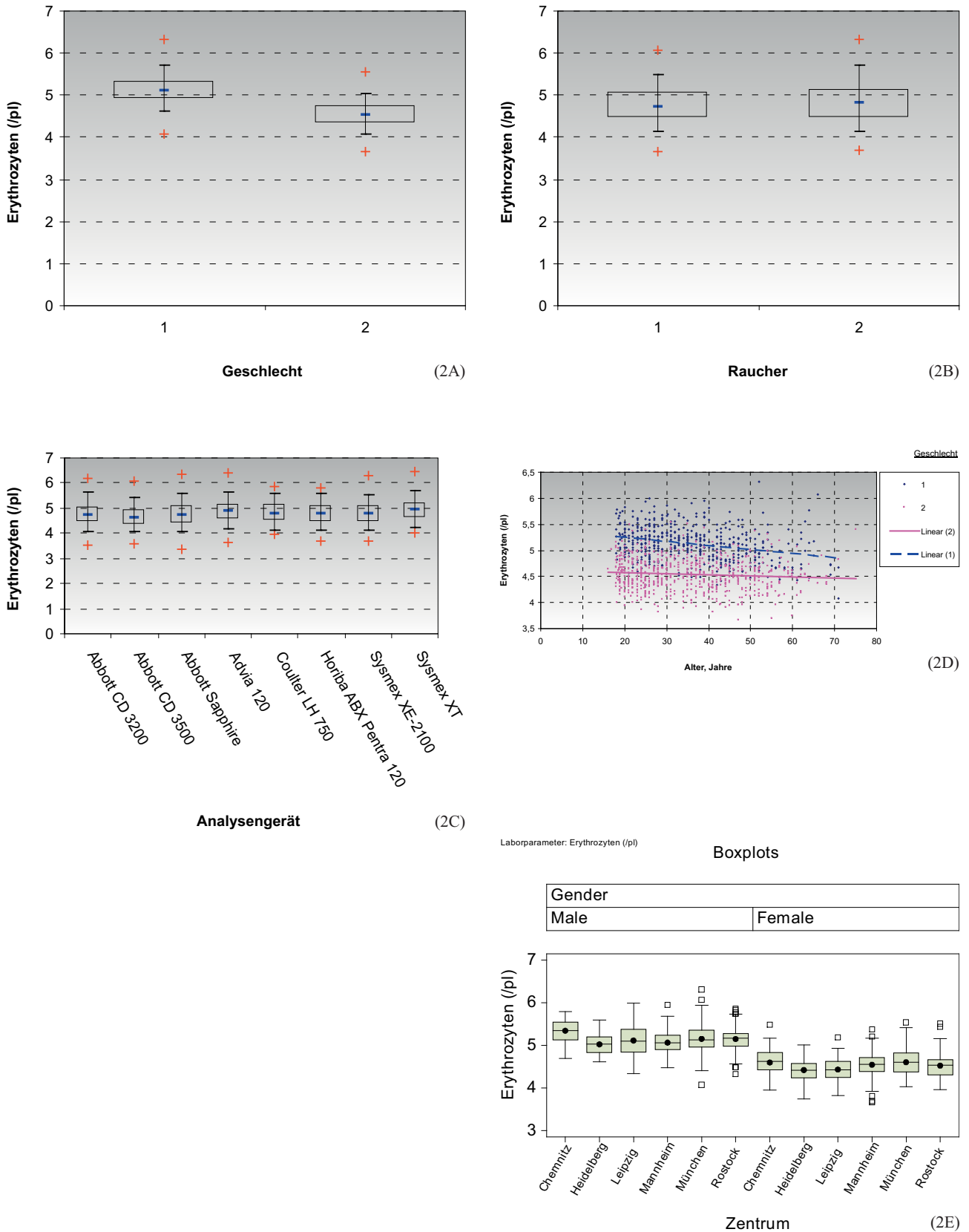


Abbildung 2 Erythrozytenkonzentration (red blood count, RBC). (A) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (B) Vergleich von Nichtrauchern (1) und Rauchern (2). (C) Vergleich der Geräte. (D) Untersuchung der Altersabhängigkeit in Bezug auf das Geschlecht. (E) Vergleichbarkeit der Zentren in Bezug auf die Erythrozytenzahl.

Tabelle 3 Hämoglobinkonzentration (Hb).

Geschlecht	Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Male	Abbott CD 3200	58	155.301	8.702	140.004	171.967
Male	Abbott CD 3500/3700	109	152.992	8.520	135.927	167.782
Male	Abbott Sapphire/CD 4000	415	155.559	9.428	137.000	174.000
Male	Advia 120	258	157.763	9.921	139.000	177.000
Male	Coulter LH 750	101	157.608	10.039	133.630	177.000
Male	Horiba ABX Pentra 12	126	152.929	8.056	138.000	167.000
Male	Sysmex XE-2100	486	154.960	10.140	135.000	175.490
Male	Sysmex XT	203	158.448	9.908	139.000	178.000
Female	Abbott CD 3200	100	137.723	9.938	117.168	156.211
Female	Abbott CD 3500/3700	198	132.888	9.089	111.738	149.984
Female	Abbott Sapphire/CD 4000	495	137.530	10.938	120.000	156.000
Female	Advia 120	299	138.986	9.372	124.000	161.000
Female	Coulter LH 750	159	137.068	9.362	118.000	154.560
Female	Horiba ABX Pentra 12	161	134.516	8.474	119.000	149.000
Female	Sysmex XE-2100	671	134.964	9.588	115.920	154.560
Female	Sysmex XT	220	140.132	9.343	124.000	161.000

Darstellung der hämatologischen Messwerte wurde eine Beschränkung auf diejenigen Parameter vorgenommen, die Unterschiede ergeben haben oder von besonderem Interesse sind. Zusätzlich wurde eine tabellarische Darstellung der 95%-Perzentilen gewählt, um eine Verwendung der Referenzbereiche für den Leser zu erleichtern. Bezüglich der Messparameter entspricht die Numerierung der Tabellen den übergeordneten Zahlen der Abbildungen.

Erythrozytenkonzentration und Hämoglobin

Als Definitionskriterien für das Vorliegen einer Anämie sind adäquate Referenzbereiche für den Hämoglobinwert und die Erythrozytenkonzentration von ganz besonderer Bedeutung. In der Erhebung der Erythrozytenkonzentration ergeben sich – abgesehen altersbedingt bei Chemnitz – keine Zentrums- oder Geräte-spezifischen Unterschiede (s. Abbildung 2E und 3F). Für die Bestimmung von Hämoglobin ergeben sich ebenso keine Geräte-spezifischen Unterschiede, jedoch zeigen sich deutliche Variabilitäten zwischen den verschiedenen Zentren, die am ehesten auf Unterschiede in der Kalibration zurückzuführen sein dürften (Abbildung 3A). Es ergeben sich keine Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern (Abbildung 2B, 3C). Die bekannte Geschlechtsabhängigkeit

mit niedrigeren Werten bei Frauen konnte bestätigt werden (Abbildung 2A, 3B). Als bisher nicht beschriebene Assoziation, konnten wir für beide Geschlechter eine signifikante Reduktion der Erythrozytenzahl und der Hämoglobinkonzentration mit zunehmendem Lebensalter zeigen, bei den Männern stärker ausgeprägt (Abbildung 2D, 3E), was sich in der GLN-Prozedur von SAS als signifikant erweist. Der Hämatokrit verhält sich ähnlich wie die Hämoglobinkonzentration was Geschlechts- und Geräteunterschiede betrifft (s. Abbildung 4A und B), zeigt jedoch keine signifikante Altersabhängigkeit (Abbildung 4C).

Erythrozytenindices und Erythrozytenverteilungsbreite

Erythrozytenindices (MCV, MCH, MCHC) sind für die Klassifikation von Anämien und deren pathophysiologischen Einordnung von Bedeutung. Für das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) als kalibrationsabhängigen Parameter ergeben sich Orts- und Geräte-spezifische Unterschiede (s. Abbildung 5A), sodass jedes Labor seine eigenen Normbereiche definieren muss. An das MCV müssen hohe Ansprüche gestellt werden, da es sich um einen direkt gemessenen Parameter handelt und dieser für die Differenzierung der Anä-

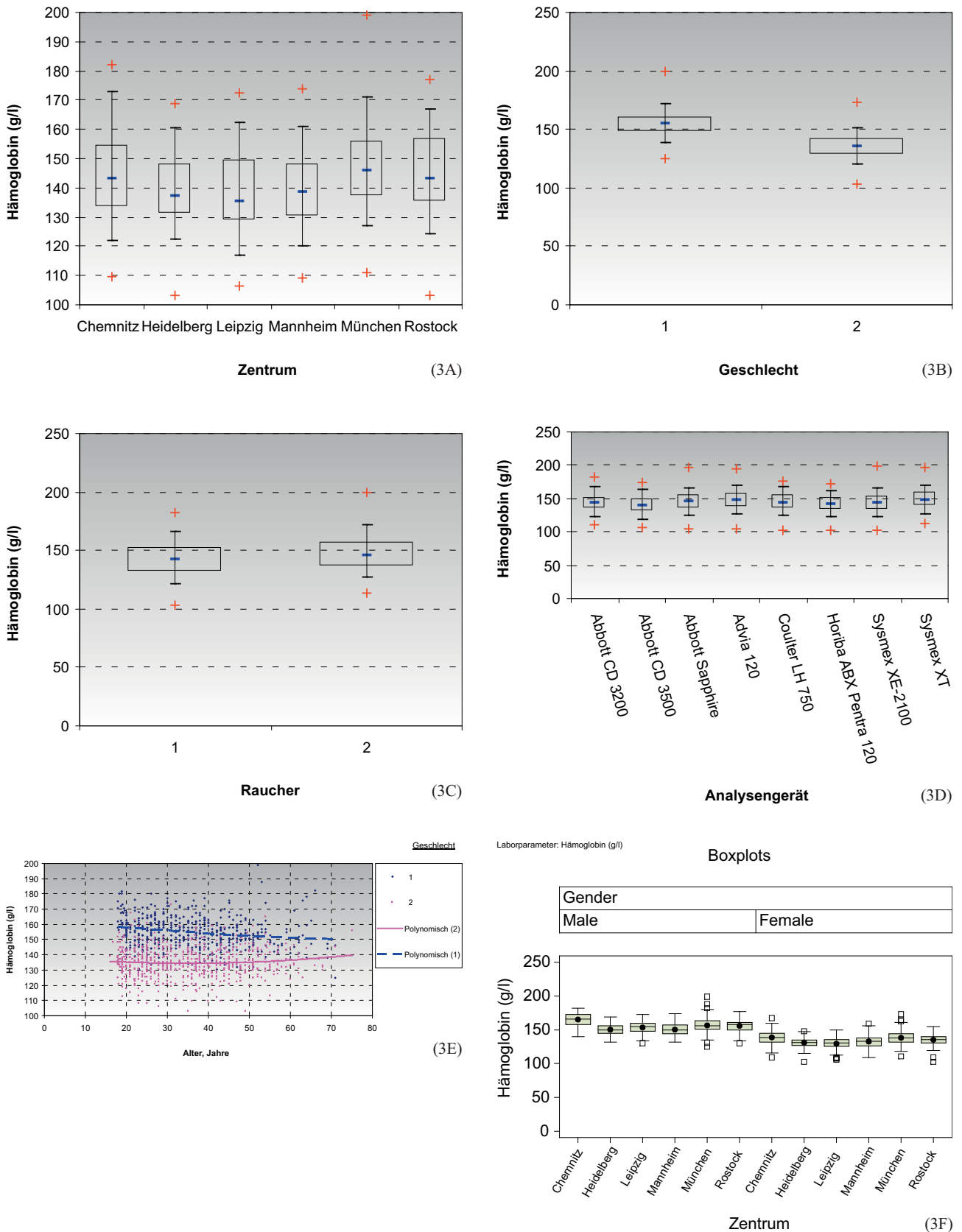


Abbildung 3 Hämoglobinkonzentration (Hb). (A) Vergleich der Zentren auf Basis eines Gerätes (XE-2100). (B) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (C) Vergleich von Nicht-rauchern (1) und Rauchern (2). (D) Vergleich der Geräte. (E) Untersuchung der Altersabhängigkeit getrennt nach Geschlecht. (F) Vergleich der Zentren in Bezug auf das Gerät Sysmex XE-2100.

Tabelle 4 Hämatokrit (HCT).

Geschlecht	Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Male	Abbott CD 3200	58	0.449	0.030	0.402	0.514
Male	Abbott CD 3500/3700	109	0.442	0.024	0.394	0.487
Male	Abbott Sapphire/CD 4000	415	0.456	0.031	0.395	0.521
Male	Advia 120	258	0.449	0.029	0.396	0.518
Male	Coulter LH 750	101	0.453	0.028	0.390	0.504
Male	Horiba ABX Pentra 12	126	0.457	0.029	0.402	0.514
Male	Sysmex XE-2100	486	0.448	0.029	0.396	0.506
Male	Sysmex XT	203	0.461	0.028	0.410	0.526
Female	Abbott CD 3200	100	0.404	0.028	0.354	0.453
Female	Abbott CD 3500/3700	198	0.387	0.025	0.334	0.434
Female	Abbott Sapphire/CD 4000	494	0.405	0.030	0.345	0.465
Female	Advia 120	299	0.403	0.028	0.354	0.463
Female	Coulter LH 750	159	0.403	0.025	0.350	0.449
Female	Horiba ABX Pentra 12	161	0.401	0.025	0.353	0.452
Female	Sysmex XE-2100	671	0.399	0.028	0.346	0.453
Female	Sysmex XT	220	0.417	0.027	0.371	0.477

mien in mikrozytäre und makrozytäre Formen eine große Rolle spielt. Der Gerätevergleich in Abbildung 5A zeigt die Notwendigkeit gerätespezifischer Referenzbereiche, während zwischen den Geschlechtern keine Unterschiede bestehen. Für das mittlere korpuskuläre Hämoglobin (MCH) ergeben sich keine signifikanten Geschlechts-, Orts- oder Gerätespezifischen Unterschiede (s. Abbildung 6). Für MCH und MCV bestätigt sich die vorbeschriebene Zunahme bei ansteigendem Lebensalter [14]. Für den MCHC-Wert (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration) zeigt sich ein geringfügiger, jedoch signifikanter geschlechts- und gerätespezifischer Unterschied (s. Abbildung 7A und B) ohne das eine Altersabhängigkeit besteht. Für die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW) als Maß für die Anisozytose ergeben sich bei Anwendung des CellDyn 3500 (Abbott) deutlich höhere Werte, was auf die fehlende hydrodynamische Fokussierung zurückzuführen ist (s. Abbildung 8). Es ergeben sich keine Unterschiede beim RDW bezüglich Zentrum, Alter, Geschlecht oder Raucherstatus (ohne Abbildung).

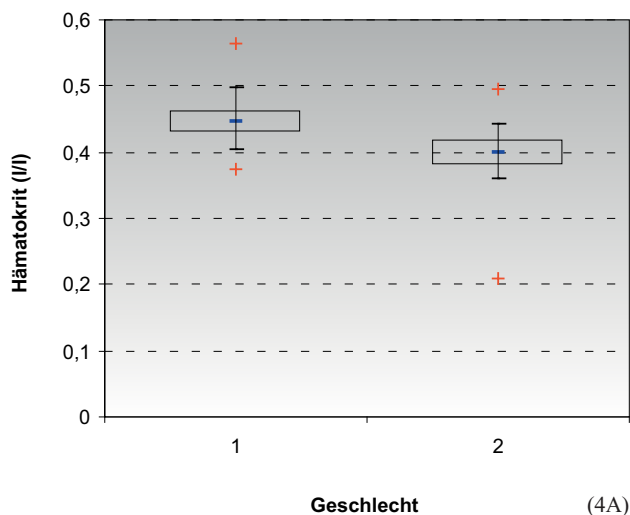
Retikulozyten

Retikulozyten sind von entscheidender Bedeutung in der Differenzierung der Ursachen von Blutbildveränderungen. Neben medizinischen Indikationen wird diese Bestimmung wei-

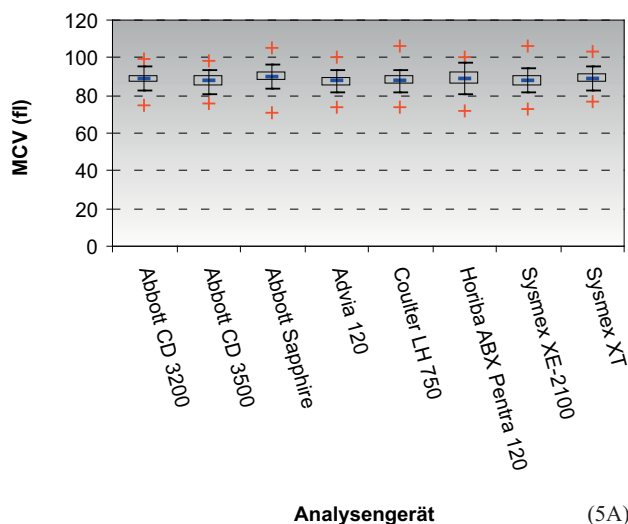
terhin im Rahmen des Screenings auf das sog. Blutdoping mit rekombinantem Erythropoietin bei Hochleistungssportlern eingesetzt. Voraussetzung hierfür sind standardisierte Referenzbereiche. Der prozentuale Retikulozytenanteil an der Gesamterthrozytenzahl ist geschlechtsunabhängig (Abbildung 9A), nicht aber ihre absolute Konzentration pro μl (Abbildung 9C). Sowohl für die relative als auch die absolute Retikulozytenzahl ergeben sich deutliche gerätespezifische Unterschiede (Abbildung 9C), sodass ein Methodenwechsel (Gerätewechsel) bei der Verlaufsbeurteilung beachtet werden muss. Während die oberen 95%-Perzentilen bei den Geräten unter 2,2% liegen, kommen bei wenigen der 2,5% Gesunden oberhalb dieser Perzentile Werte von über 3% vor, ohne eine vorherige EPO-Verabreichung. Eine Altersabhängigkeit ist nicht nachweisbar (Abbildung 9E). Die klinisch relevante Messgröße stellt eigentlich der Retikulozytenproduktionsindex (RPI) dar, da die Referenzwerte nur für gesunde Personen gelten und die Retikulozyten bei der Differenzierung von Anämieursachen ihre Bedeutung haben. Er beträgt 1 bei Gesunden [27].

Thrombozytenzahl und Thrombozytenvolumen

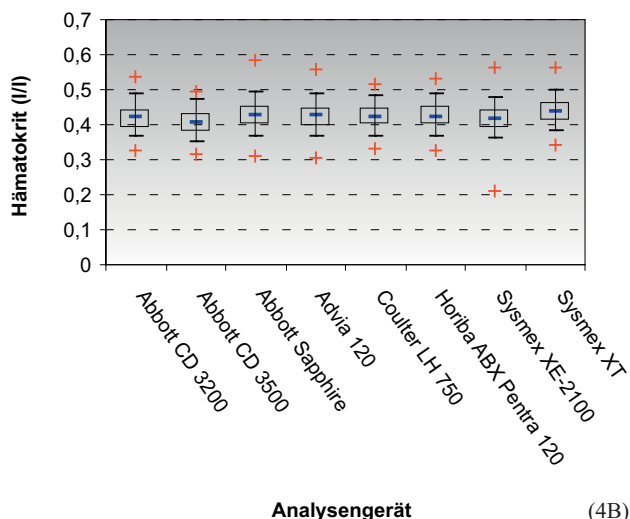
Für die Thrombozytenzahl konnten wir erstmals geschlechtsspezifische Unterschiede mit höheren Werten bei den Frauen



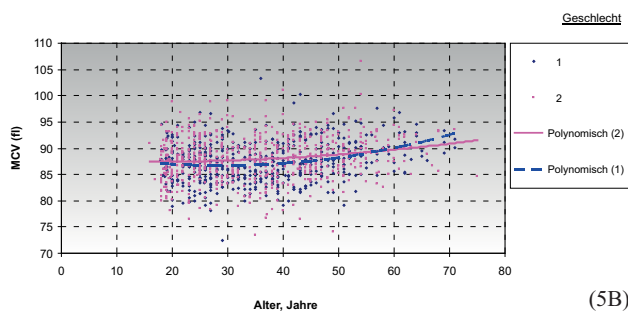
(4A)



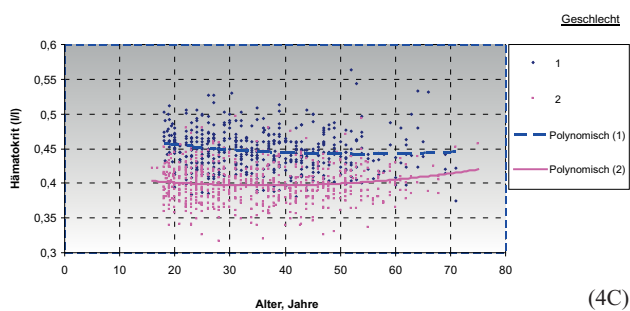
(5A)



(4B)



(5B)



(4C)

Abbildung 4 Hämatokrit (HCT). (A) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (B) Vergleich der Geräte. (C) Untersuchung der Altersabhängigkeit getrennt nach Geschlecht (1 = Männer, 2 = Frauen).

Abbildung 5 Mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten (MCV).

(A) Vergleich der Geräte. (B) Untersuchung der Altersabhängigkeit getrennt nach Geschlecht (1 = Männer, 2 = Frauen).

zeigen (Abbildung 10A) [4], Altersabhängigkeiten ergeben sich nicht (Abbildung 10D). Effekte durch Rauchen können ebenfalls nicht gezeigt werden (Abbildung 10B). Es ergeben sich jedoch deutliche Unterschiede in den Thrombozytenzahlen bei Anwendung verschiedener Gerätesysteme (Abbildung 10C), ähnliches ergibt sich in der Bestimmung des Thrombozytenvolumens (MPV, s. Abbildung 11). Geschlechtsspezifische Unterschiede gibt es beim MPV jedoch nicht (Abbildung 10B).

Leukozyten

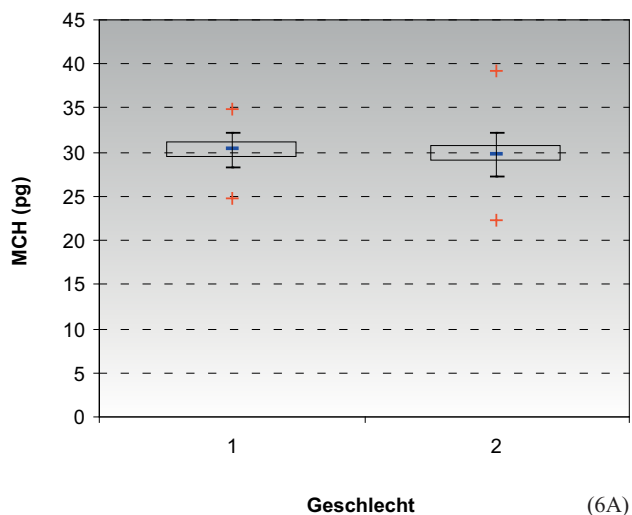
Für die Leukozytenzahl und die neutrophile und lymphozytäre Subpopulation ergeben sich keine Geräte-, Alters- oder Geschlechtsabhängigkeiten (Abbildung 12A, B, 13A, B, 14A, B). Die Monozytenzahl ist bei Anwendung der Peroxidase-Methode im Advia120 systematisch niedriger (s. Abbildung 15C), da die Peroxidase-negativen großen Zellen als sogenannte „large unstained cells“ (LUC) gesondert ausgewiesen werden und etwa 1 bis 4% beim Gesunden ausmachen. Gemäß den Erwartungen ergeben sich höhere Leu-

Tabelle 5 Mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten (MCV).

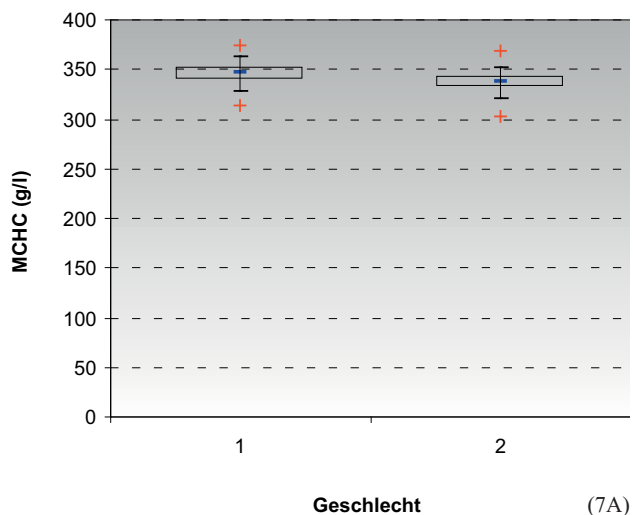
Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Abbott CD 3200	179	88.586	3.793	81.190	96.240
Abbott CD 3500/3700	328	87.347	3.887	78.700	94.060
Abbott Sapphire/CD 4000	928	89.907	3.880	82.532	97.570
Advia 120	558	87.111	3.816	80.100	95.300
Coulter LH 750	260	87.790	3.843	80.600	95.300
Horiba ABX Pentra 12	287	88.822	4.708	80.000	98.000
Sysmex XE-2100	1157	87.757	4.014	80.000	95.500
Sysmex XT	423	89.010	3.895	81.500	97.300

Tabelle 6 Mittlere korpuskuläre Hämoglobinmenge (MCH).

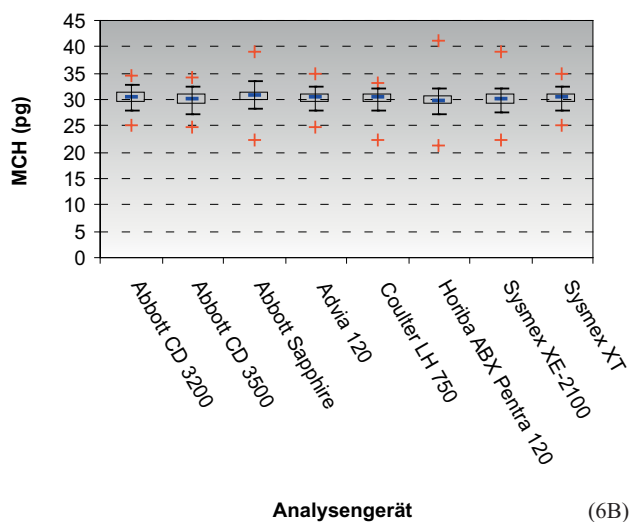
Geschlecht	Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Male	Abbott CD 3200	58	30.411	1.260	27.656	32.704
Male	Abbott CD 3500/3700	109	36.210	6.840	28.474	49.427
Male	Abbott Sapphire/CD 4000	415	30.625	1.436	28.000	33.640
Male	Advia 120	258	30.437	1.320	27.600	33.200
Male	Coulter LH 750	101	30.337	1.133	28.200	32.200
Male	Horiba ABX Pentra 12	126	29.926	1.694	27.000	32.500
Male	Sysmex XE-2100	486	30.240	1.334	27.600	32.836
Male	Sysmex XT	203	30.316	1.343	27.700	33.000
Female	Abbott CD 3200	100	30.316	1.712	26.592	33.632
Female	Abbott CD 3500/3700	198	30.689	2.876	24.528	38.152
Female	Abbott Sapphire/CD 4000	494	30.612	1.747	27.500	34.000
Female	Advia 120	299	30.171	1.535	27.000	32.900
Female	Coulter LH 750	159	30.013	1.467	25.600	32.500
Female	Horiba ABX Pentra 12	161	29.644	1.765	25.700	32.800
Female	Sysmex XE-2100	671	29.780	1.543	26.108	32.600
Female	Sysmex XT	220	30.163	1.347	27.600	32.700



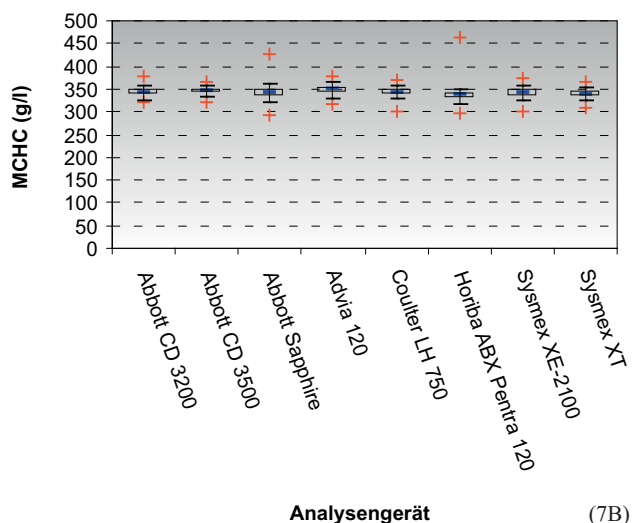
(6A)



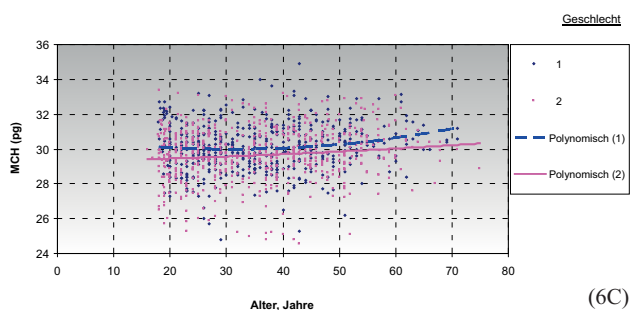
(7A)



(6B)



(7B)



(6C)

Abbildung 6 Mittlere korpuskuläre Hämoglobinmenge (MCH). (A) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (B) Vergleich der Geräte. (C) Untersuchung der Altersabhängigkeit getrennt nach Geschlecht (1 = Männer, 2 = Frauen).

Abbildung 7 Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC). (A) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (B) Gerätevergleich.

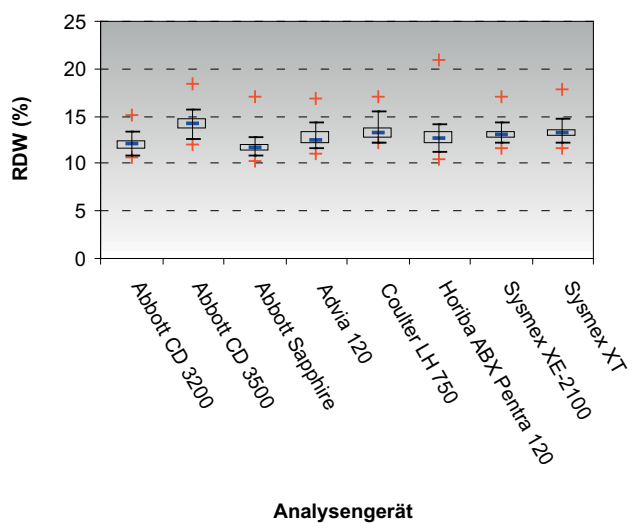


Abbildung 8 Verteilungsbreite des Erythrozytenvolumens (red cell distribution width, RDW), Gerätevergleich.

Tabelle 7 Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC).

Geschlecht	Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Male	Abbott CD 3200	58	346.037	10.092	328.046	369.731
Male	Abbott CD 3500/3700	109	345.848	6.084	334.409	357.655
Male	Abbott Sapphire/CD 4000	415	341.502	11.352	321.000	363.439
Male	Advia 120	258	351.247	10.156	330.000	372.000
Male	Coulter LH 750	101	348.549	8.221	332.000	365.470
Male	Horiba ABX Pentra 12	126	335.437	14.818	316.000	351.000
Male	Sysmex XE-2100	486	346.314	9.826	328.000	366.000
Male	Sysmex XT	203	343.729	8.621	326.000	360.000
Female	Abbott CD 3200	100	340.575	9.839	321.201	359.712
Female	Abbott CD 3500/3700	198	343.615	6.583	331.057	357.578
Female	Abbott Sapphire/CD 4000	495	339.062	19.970	319.000	365.470
Female	Advia 120	299	344.898	10.153	326.000	365.000
Female	Coulter LH 750	159	340.094	8.167	320.390	354.000
Female	Horiba ABX Pentra 12	161	335.186	9.923	315.000	350.000
Female	Sysmex XE-2100	671	338.009	9.193	319.000	355.000
Female	Sysmex XT	220	336.245	7.852	321.000	351.000

Tabelle 8 Verteilungsbreite des Erythrozytenvolumens (RDW).

Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Abbott CD 3200	179	11.960	0.705	10.862	13.639
Abbott CD 3500	328	14.146	0.933	12.393	16.100
Abbott Sapphire	765	11.660	0.647	10.800	13.100
Advia 120	558	12.754	0.893	11.500	14.700
Coulter LH 750	95	13.294	0.929	12.200	15.700
Horiba ABX Pentra 12	287	12.722	1.096	10.900	14.900
Sysmex XE-2100	992	13.056	0.686	12.100	14.800
Sysmex XT	423	13.187	0.772	12.100	15.100

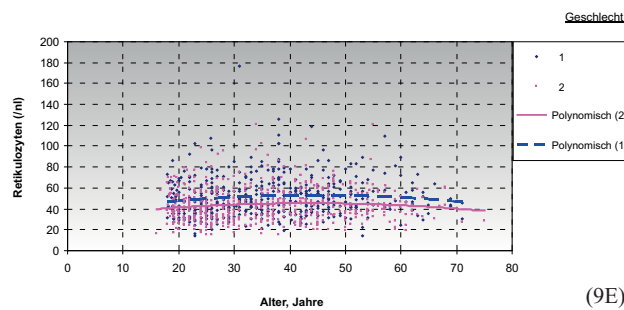
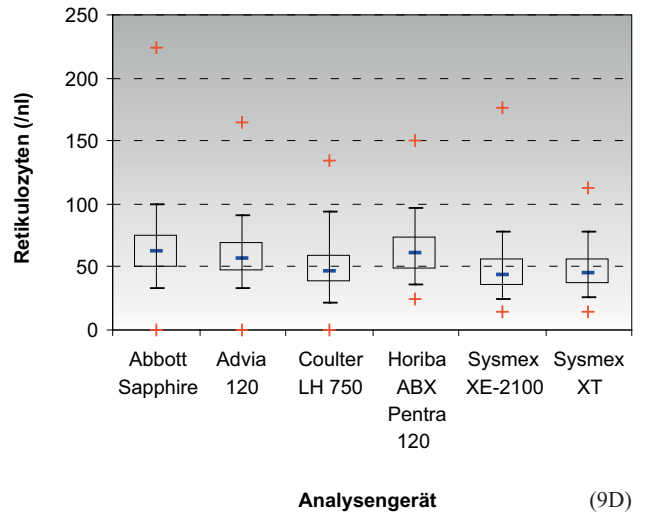
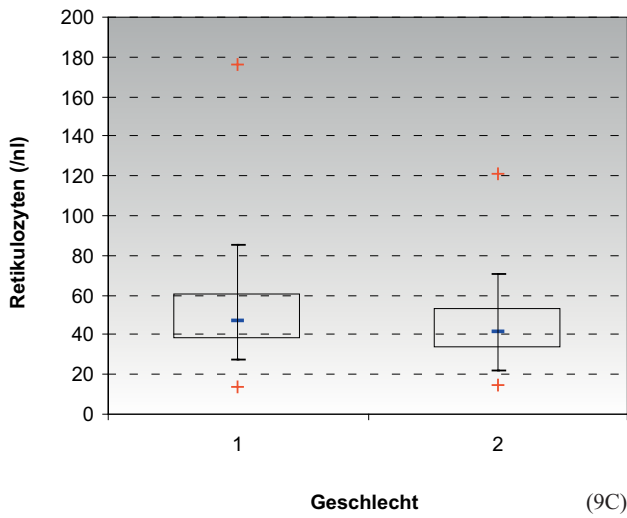
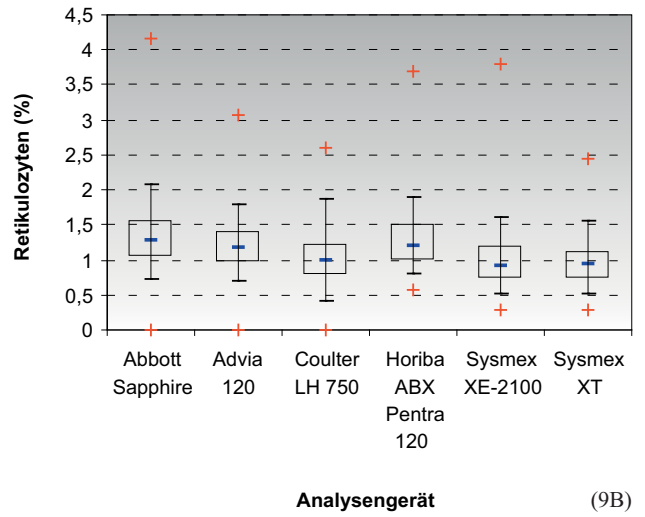
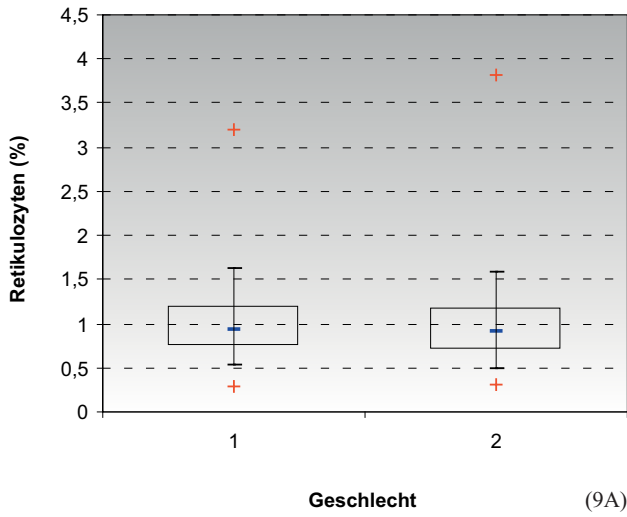


Abbildung 9 Retikulozyten.

(A) Vergleich der Prozentwerte von Männern (1) und Frauen (2) auf Basis der Messungen am XE-2100. (B) Gerätevergleich bei den Prozentwerten. (C) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2) bei den Absolutwerten auf Basis der XE-2100-Werte. (D) Gerätevergleich bei den Konzentrationswerten. (E) Untersuchung der Altersabhängigkeit.

Tabelle 9 Retikulozytenkonzentration.

Geschlecht	Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Male	Abbott CD 3200	0
Male	Abbott CD 3500/3700	0
Male	Abbott Sapphire/CD 4000	324	67.756	23.283	31.000	115.000
Male	Advia 120	257	63.865	18.059	36.000	101.100
Male	Coulter LH 750	56	56.654	22.443	21.700	114.500
Male	Horiba ABX Pentra 12	125	67.888	19.962	39.000	113.000
Male	Sysmex XE-2100	431	51.218	18.836	24.800	96.200
Male	Sysmex XT	203	51.050	16.283	26.600	91.900
Female	Abbott CD 3200	0
Female	Abbott CD 3500/3700	0
Female	Abbott Sapphire/CD 4000	396	60.261	20.861	30.000	117.000
Female	Advia 120	294	54.459	17.638	25.900	97.500
Female	Coulter LH 750	120	47.133	19.903	13.900	98.300
Female	Horiba ABX Pentra 12	158	57.184	17.623	27.000	91.000
Female	Sysmex XE-2100	578	43.766	16.171	19.800	80.700
Female	Sysmex XT	220	44.066	15.880	19.500	82.700

Tabelle 10 Thrombozytenkonzentration.

Geschlecht	Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Male	Abbott CD 3200	58	254.062	50.439	168.418	400.159
Male	Abbott CD 3500/3700	109	227.823	48.927	148.084	341.000
Male	Abbott Sapphire/CD 4000	415	234.478	50.374	149.583	346.000
Male	Advia 120	258	267.183	54.112	166.000	389.000
Male	Coulter LH 750	101	230.188	53.349	137.000	327.000
Male	Horiba ABX Pentra 12	126	255.619	50.255	168.000	355.000
Male	Sysmex XE-2100	486	229.953	45.868	146.000	328.000
Male	Sysmex XT-	203	242.734	49.053	157.000	355.000
Female	Abbott CD 3200	100	288.016	57.601	190.503	426.290
Female	Abbott CD 3500/3700	198	260.935	51.815	178.000	399.003
Female	Abbott Sapphire/CD 4000	494	267.610	57.279	168.000	405.000
Female	Advia 120	299	302.196	67.215	203.000	445.000
Female	Coulter LH 750	159	267.478	59.331	166.000	387.000
Female	Horiba ABX Pentra 12	161	293.311	69.174	179.000	443.000
Female	Sysmex XE-2100	671	268.048	55.707	176.000	391.000
Female	Sysmex XT	220	273.514	58.986	178.000	412.000

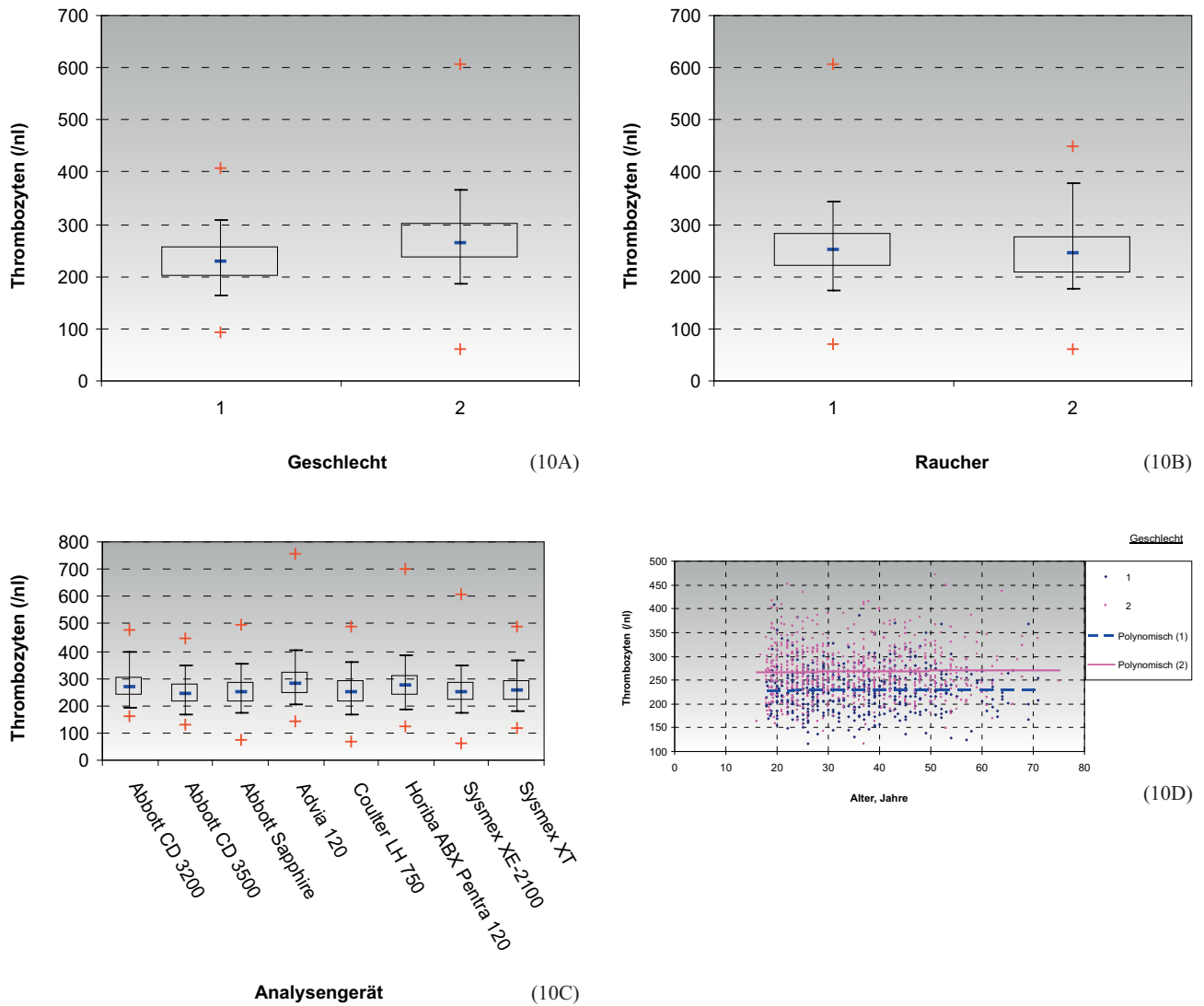
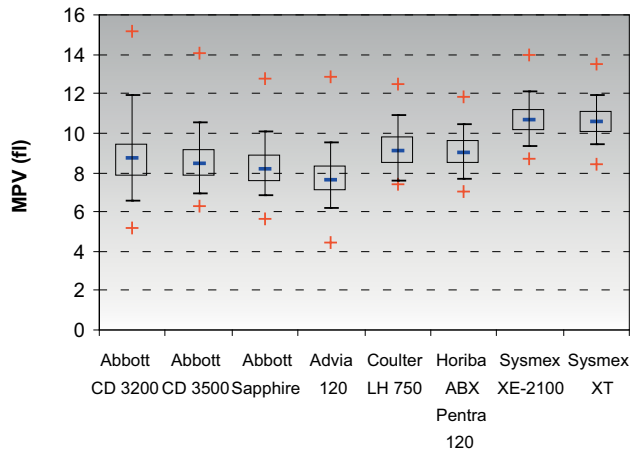


Abbildung 10 Thrombozytenkonzentration. (A) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (B) Vergleich von Nichtrauchern (1) und Rauchern (2). (C) Gerätevergleich. (D) Untersuchung der Altersabhängigkeit.

Tabelle 11 Mittleres Thrombozytenvolumen (Mean Platelet Volume, MPV).

Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Abbott CD 3200	179	8.804	1.568	6.380	12.420
Abbott CD 3500/3700	327	8.551	1.129	6.816	11.028
Abbott Sapphire/CD 4000	766	8.232	1.068	6.594	10.600
Advia 120	558	7.711	1.026	5.900	9.900
Coulter LH 750	95	9.180	0.995	7.600	11.700
Horiba ABX Pentra 12	287	8.990	0.839	7.600	10.800
Sysmex XE-2100	964	10.671	0.859	9.200	12.500
Sysmex XT	422	10.586	0.824	9.200	12.200



Analysengerät

Abbildung 11 Mittleres Thrombozytenvolumen (Mean Platelet Volume, MPV), Gerätevergleich.

kozytenzahlen bei Rauchern (Abbildung 12B), dasselbe gilt für alle Subpopulationen mit Ausnahme der Basophilen. Dieser Effekt ist jedoch gegenüber vorbestehenden Angaben deutlich geringer. In der Bestimmung der Basophilen er-

geben sich deutliche gerätespezifische Unterschiede. Bekanntermaßen bereitet die automatisierte Bestimmung von Basophilen, neben der Bestimmung von polymorphen Monozyten, die größten Probleme. Dies beruht insbesondere auf den geringen Messunterschieden bzw. ungeeigneten Kriterien für eine Abgrenzung gegenüber den übrigen Leukozytenuntergruppen. Die Eosinophilenzahl zeigt eine deutliche Streuung in den Bereich höherer Werte (Abbildung 16A–D). Dies verdeutlicht die Problematik des Gesundheitsbegriffes, da sich beschwerdefreie Atopiker meist als gesund einordnen. Allergien wurden nicht speziell abgefragt und waren kein Ausschlusskriterium. Bei der grafischen Darstellung und den Tabellen wurde bewusst auf die prozentualen Angaben der Leukozytenuntergruppen verzichtet, da die Konzentrationen die klinisch relevante Größe darstellen.

Einordnung von Einflussgrößen

Einflussgrößen sind die unterschiedliche Alters- und Geschlechtsverteilung sowie der unterschiedliche Raucheranteil zwischen den Zentren. Die Wartezeit mit Beantwortung des Fragebogens und die Untersuchung der Probanden als Ruhezeit vor der Blutentnahme sollten vorbeschriebene Schwankungen von Blutbildparametern bei ambulanten Patienten kompensieren.

Tabelle 12: Leukozytenkonzentration.

Geschlecht	Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Male	Abbott CD 3200	58	6519.679	1448.720	4539.500	9586.400
Male	Abbott CD 3500/3700	109	6140.061	1350.253	4100.000	9253.500
Male	Abbott Sapphire/CD 4000	415	6341.346	1562.213	3930.000	10100.000
Male	Advia 120	258	6429.240	1646.177	3790.000	10330.000
Male	Coulter LH 750	101	6195.842	1363.234	4410.000	9340.000
Male	Horiba ABX Pentra 12	126	6493.651	1599.637	3900.000	10300.000
Male	Sysmex XE-2000	486	6196.523	1479.203	3920.000	9810.000
Male	Sysmex XT-2100	203	6193.350	1610.873	3740.000	9890.000
Female	Abbott CD 3200	100	6838.586	1522.200	4240.200	10118.400
Female	Abbott CD 3500/3700	198	6623.308	1530.045	3950.000	9950.000
Female	Abbott Sapphire/CD 4000	494	6756.031	1834.663	4030.000	11200.000
Female	Advia 120	299	6882.382	1899.954	4050.000	11840.000
Female	Coulter LH 750	159	6836.604	1685.822	3940.000	10900.000
Female	Horiba ABX Pentra 12	161	7124.224	1814.310	4000.000	11500.000
Female	Sysmex XE-2100	671	6682.219	1720.087	3960.000	10410.000
Female	Sysmex XT-2000	220	6594.273	1947.729	3950.000	11570.000

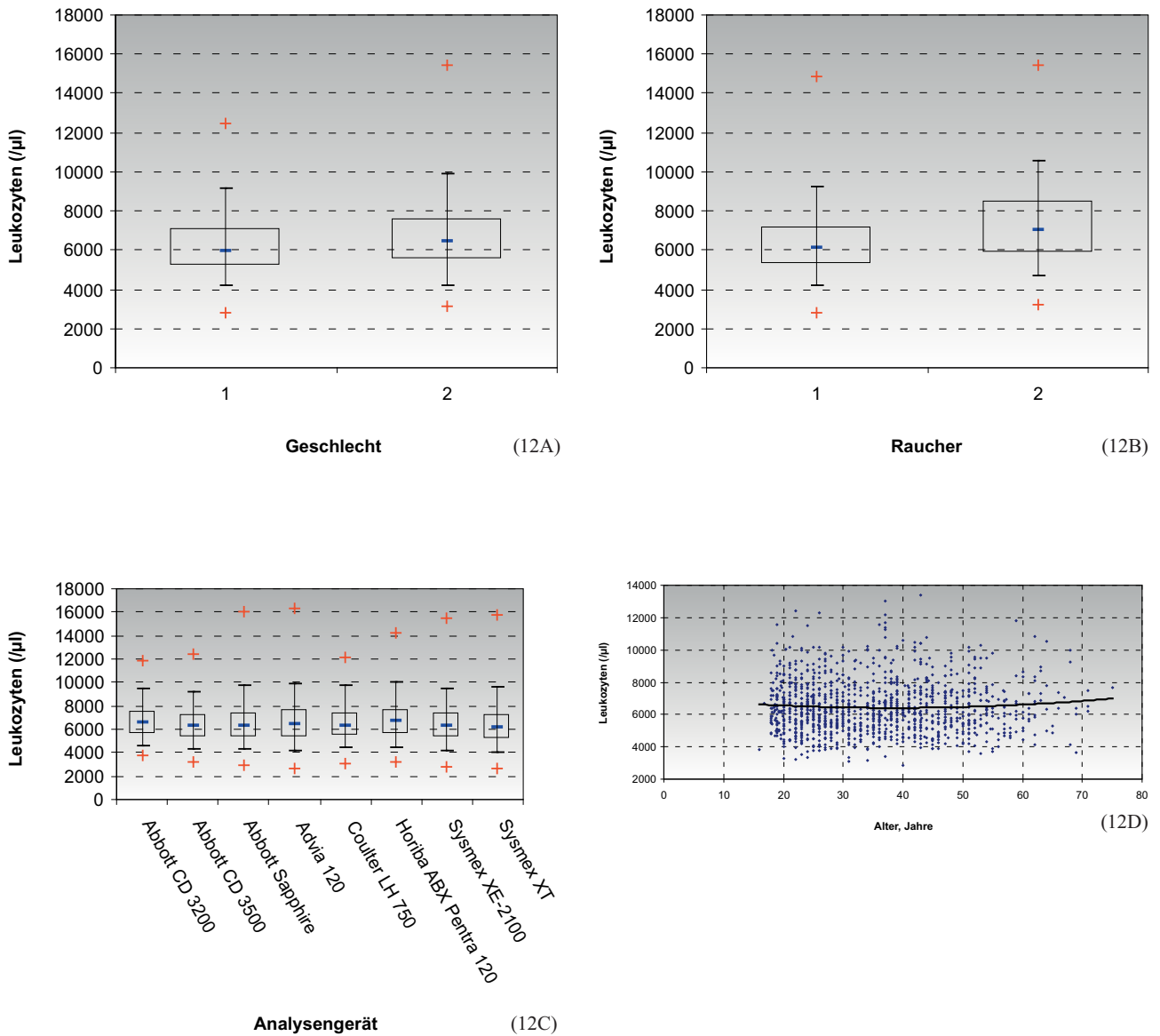


Abbildung 12 Leukozytenkonzentration.

(A) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (B) Vergleich von Nichtrauchern (1) und Rauchern (2). (C) Gerätevergleich. (D) Untersuchung der Altersabhängigkeit.

Tabelle 13 Konzentration der neutrophilen Granulozyten.

Geschlecht	Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Male	Abbott CD 3200	58	3739.924	1129.824	2151.800	6199.700
Male	Abbott CD 3500/3700	109	3456.878	1046.509	2010.000	6098.400
Male	Abbott Sapphire/CD 4000	411	3593.960	1253.389	1650.000	6990.000
Male	Advia 120	253	3725.106	1318.481	1780.000	7000.000
Male	Coulter LH 750	57	3894.912	1330.834	2010.000	6700.000
Male	Horiba ABX Pentra 12	126	3680.952	1278.290	1760.000	6700.000
Male	Sysmex XE-2100	481	3488.942	1167.837	1781.450	6230.000
Male	Sysmex XT	203	3505.714	1261.501	1750.000	6950.000
Female	Abbott CD 3200	100	4176.974	1358.146	2094.800	7461.600
Female	Abbott CD 3500/3700	198	3906.458	1387.967	1850.000	7313.900
Female	Abbott Sapphire/CD 4000	493	3981.571	1529.205	2000.000	7680.000
Female	Advia 120	284	4113.375	1581.720	2070.000	7730.000
Female	Coulter LH 750	120	4195.833	1421.009	2200.000	7510.000
Female	Horiba ABX Pentra 12	161	4158.075	1419.960	2210.000	7880.000
Female	Sysmex XE-2100	668	3883.850	1417.587	1910.000	7337.270
Female	Sysmex XT	220	3856.318	1584.036	1710.000	7870.000

Tabelle 14 Lymphozytenkonzentration.

Geschlecht	Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Male	Abbott CD 3200	58	2006.852	579.449	1126.300	3422.300
Male	Abbott CD 3500/3700	109	1954.473	527.472	1040.000	3241.400
Male	Abbott Sapphire/CD 4000	411	1996.195	549.463	1100.000	3160.000
Male	Advia 120	253	1929.255	561.566	1070.000	3120.000
Male	Coulter LH 750	57	1868.246	493.324	1170.000	3000.000
Male	Horiba ABX Pentra 12	126	2013.016	541.849	1060.000	3090.000
Male	Sysmex XE-2100	481	1983.858	547.267	1051.380	3240.000
Male	Sysmex XT	203	1888.473	549.296	1080.000	3040.000
Female	Abbott CD 3200	100	2012.232	487.184	1270.300	3018.200
Female	Abbott CD 3500/3700	198	2067.197	567.911	1230.000	3350.000
Female	Abbott Sapphire/CD 4000	493	2118.751	592.598	1240.000	3630.000
Female	Advia 120	284	2069.349	593.287	1170.000	3450.000
Female	Coulter LH 750	120	2148.583	521.963	1100.000	3450.000
Female	Horiba ABX Pentra 12	161	2206.149	612.409	1060.000	3490.000
Female	Sysmex XE-2100	668	2138.255	591.889	1220.000	3560.000
Female	Sysmex XT	220	2017.045	585.168	1140.000	3540.000

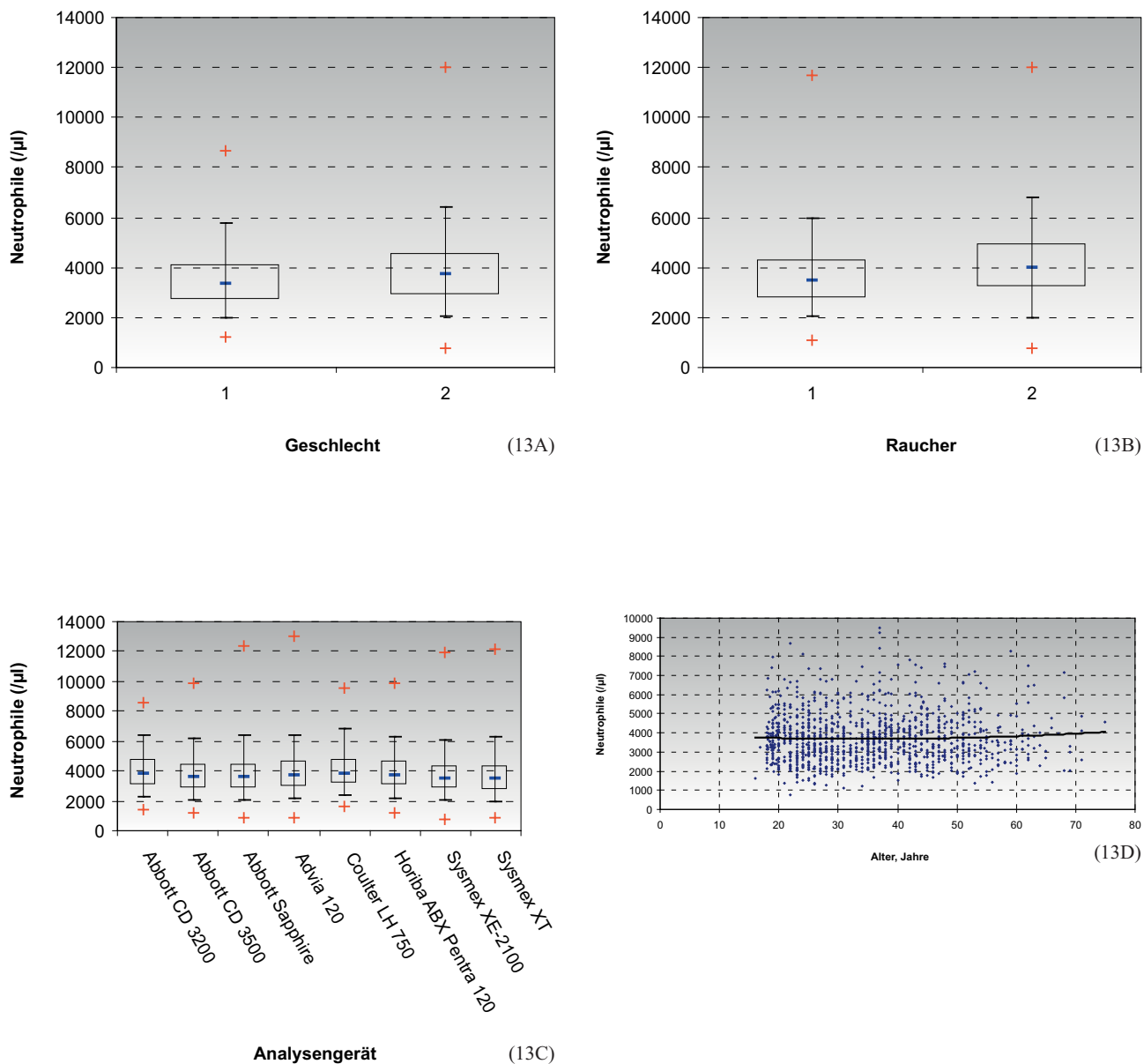


Abbildung 13 Konzentration der neutrophilen Granulozyten. (A) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (B) Vergleich von Nichtrauchern (1) und Rauchern (2). (C) Gerätevergleich. (D) Untersuchung der Altersabhängigkeit.

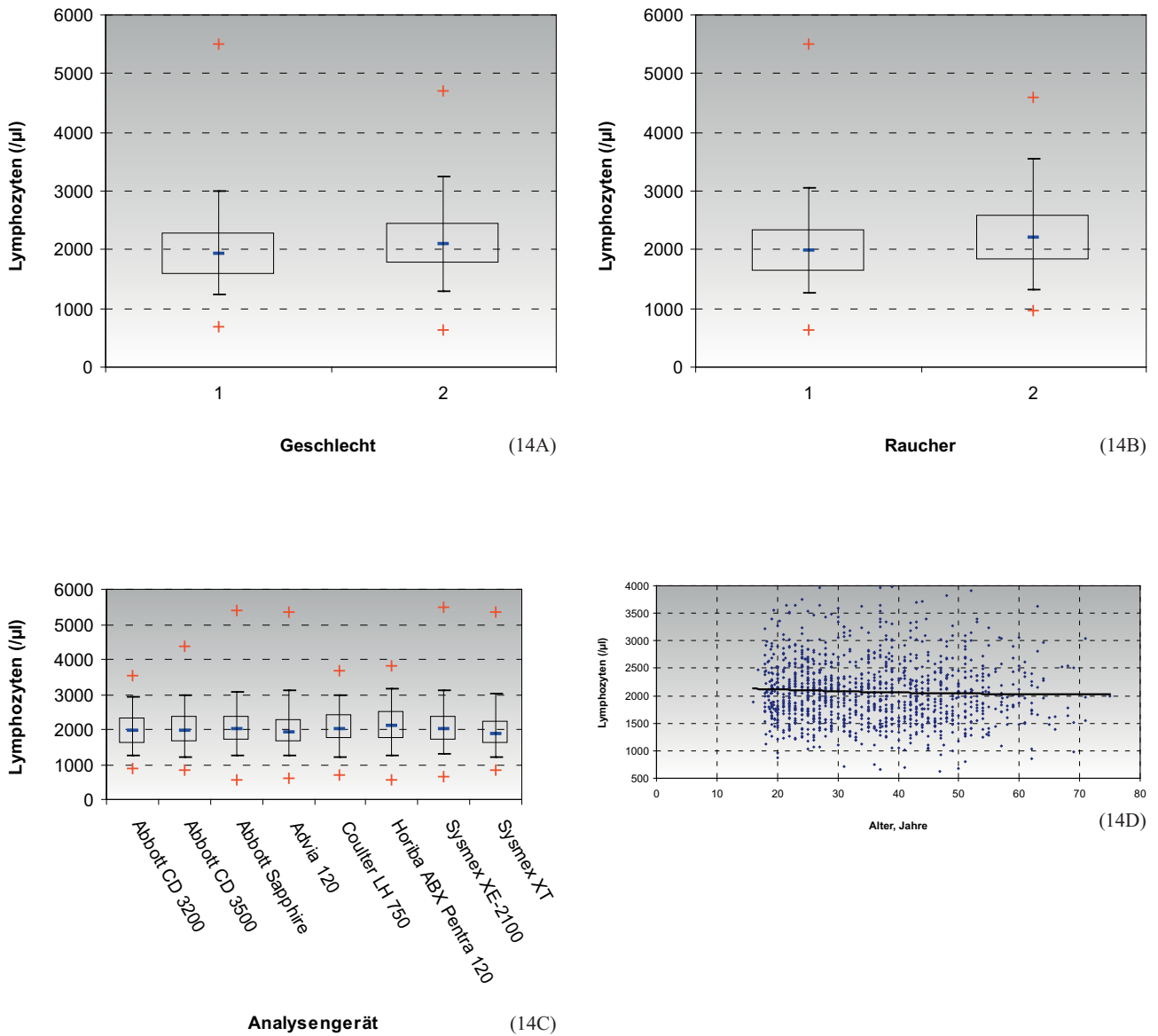


Abbildung 14 Lymphozytenkonzentration.

(A) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (B) Vergleich von Nichtrauchern (1) und Rauchern (2). (C) Gerätevergleich. (D) Untersuchung der Altersabhängigkeit.

Tabelle 15 Monozytenkonzentration.

Geschlecht	Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Male	Abbott CD 3200	58	554.031	139.570	339.000	850.500
Male	Abbott CD 3500/3700	109	512.760	145.000	287.000	828.700
Male	Abbott Sapphire/CD 4000	411	536.474	168.834	246.000	941.000
Male	Advia 120	253	432.172	126.930	240.000	730.000
Male	Coulter LH 750	57	557.193	148.730	290.000	860.000
Male	Horiba ABX Pentra 12	126	556.667	162.363	250.000	900.000
Male	Sysmex XE-2100	481	527.295	164.831	260.850	870.000
Male	Sysmex XT	203	601.675	187.889	320.000	1090.000
Female	Abbott CD 3200	100	454.405	138.007	232.500	745.700
Female	Abbott CD 3500/3700	198	447.540	152.126	207.200	797.000
Female	Abbott Sapphire/CD 4000	493	479.566	156.602	230.000	824.000
Female	Advia 120	284	381.957	118.599	200.000	650.000
Female	Coulter LH 750	120	498.917	144.233	260.000	810.000
Female	Horiba ABX Pentra 12	161	505.714	170.542	220.000	930.000
Female	Sysmex XE-2100	668	493.329	156.685	250.000	850.000
Female	Sysmex XT	220	550.182	179.898	280.000	990.000

Tabelle 16 Eosinophile Granulozyten.

Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Abbott CD 3200	179	131.91	90.456	19.800	365.90
Abbott CD 3500/3700	328	144.14	106.30	23.700	433.00
Abbott Sapphire/CD 4000	923	158.67	110.54	30.303	448.00
Advia 120	538	155.95	108.66	30.000	470.00
Coulter LH 750	166	160.36	117.55	40.000	400.00
Horiba ABX Pentra 12	287	267.53	216.92	60.000	780.00
Sysmex XE-2100	1149	149.40	106.45	30.000	440.00
Sysmex XT	423	152.74	109.33	30.000	440.00

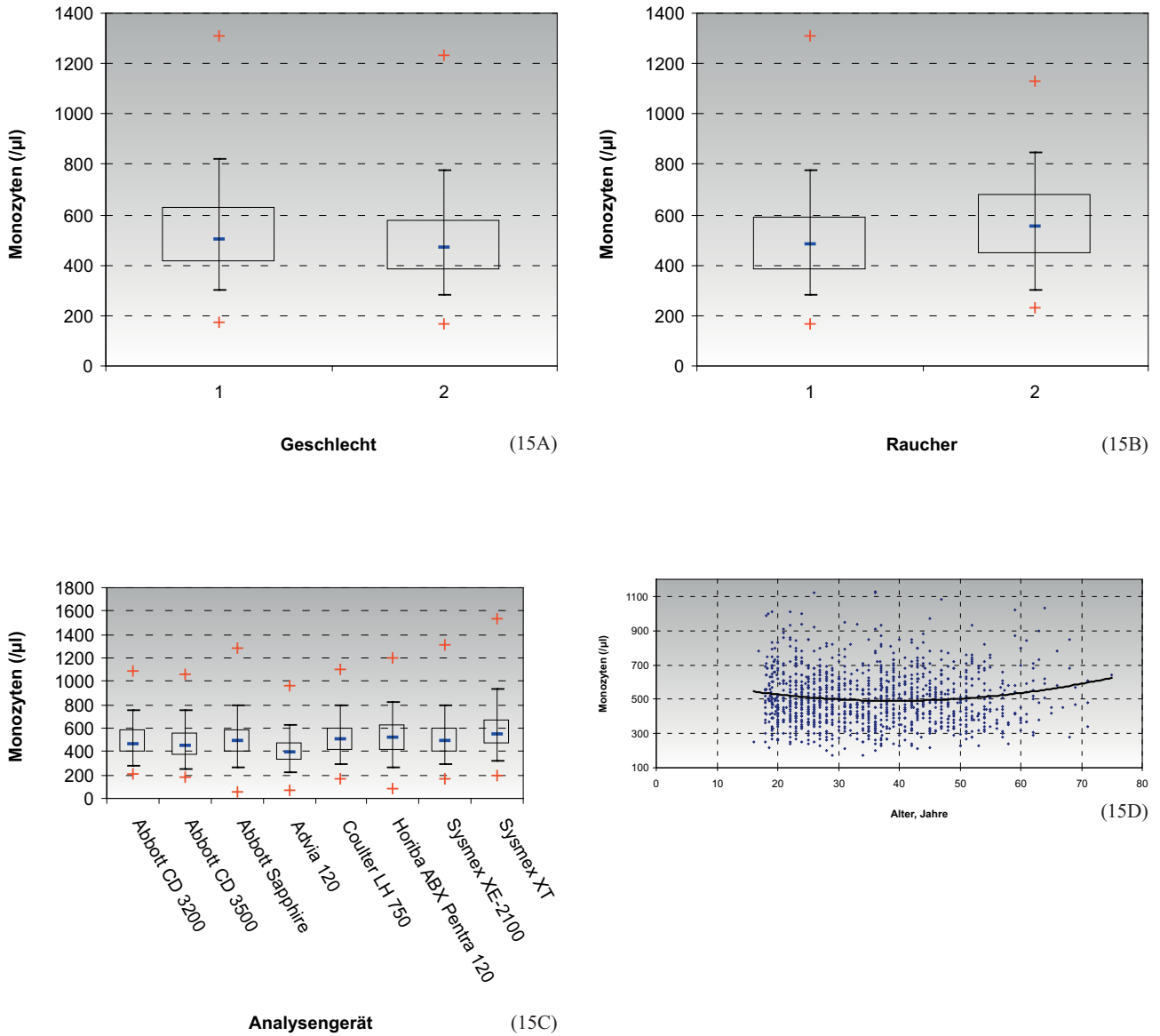


Abbildung 15 Konzentration der Monozyten.

(A) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (B) Vergleich von Nichtrauchern (1) und Rauchern (2). (C) Gerätevergleich. (D) Untersuchung der Altersabhängigkeit.

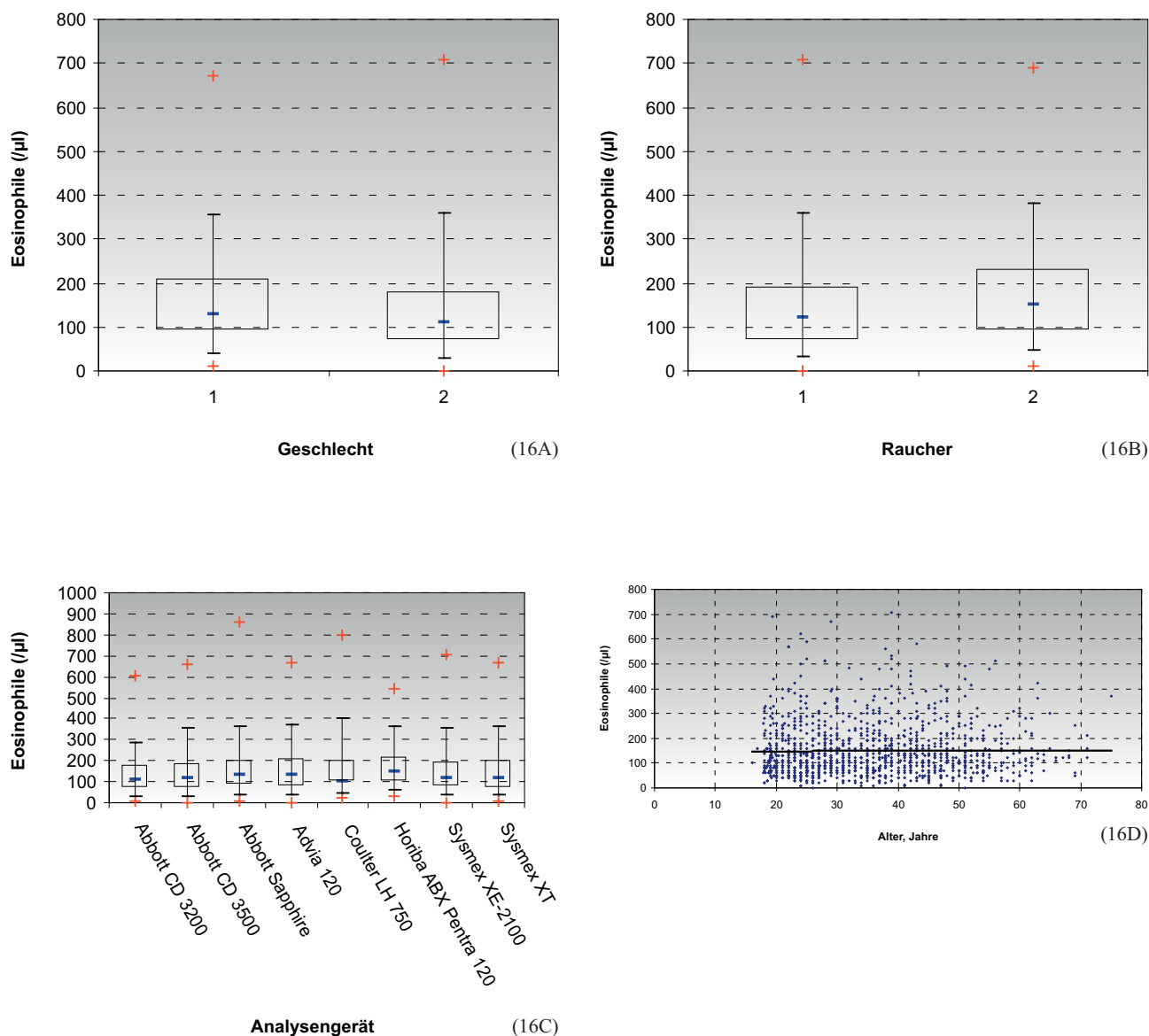


Abbildung 16 Konzentration der eosinophilen Granulozyten.

(A) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (B) Vergleich von Nichtrauchern (1) und Rauchern (2). (C) Gerätevergleich. (D) Untersuchung der Altersabhängigkeit.

Referenzbereiche

Die Prüfung der in der Studie untersuchten Parameter auf Normalverteilung für kontinuierliche Messgrößen mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test zeigt, dass alle Messgrößen nicht normalverteilt sind. Der Chi-Quadrat-Test für diskrete Variablen kommt zum gleichen Ergebnis. Die Box-Whisker Plots sind als 95%-Perzentilen ausgelegt und setzen keine Normalverteilung voraus. Diese Art der grafischen Darstellung erklärt sich folgendermaßen: Die kurze Linie innerhalb des Rechtecks stellt den Median der Variablen dar. Die Ränder oben und unten entsprechen den 25. bzw. 75. Perzentilen. So liegen 50% der Daten innerhalb des Rechtecks und 50% außerhalb. Die Whiskers markieren die 5. und 95. Perzentil-

len. Letztlich werden die Minimal- und Maximalwerte der Stichprobe mit einem '+'-Zeichen gekennzeichnet.

Eine gesonderte Referenztafel für Raucher sehen wir derzeit für nicht indiziert, insbesondere da der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Tabakkonsums (Zigaretten/Tag) und den assoziierten Blutbildveränderungen nicht untersucht ist.

Kalibration und Kontrollmaterial

Das von den Firmen für ihre jeweiligen Geräte bereitgestellte Kontrollmaterial führt offensichtlich nicht dazu, dass alle Standorte mit gleichen Geräten und gleichem Kontrollmateri-

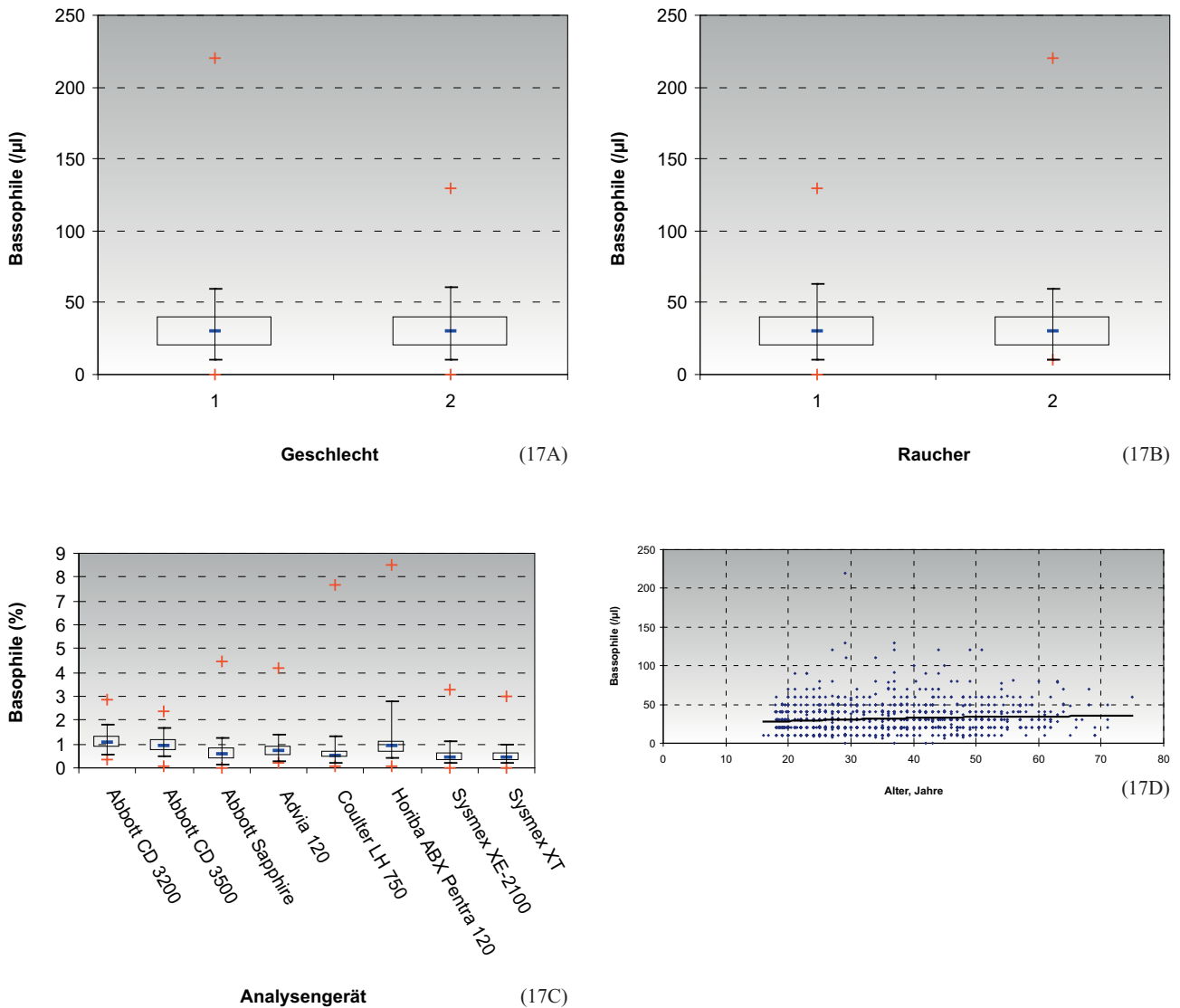


Abbildung 17 Konzentration der basophilen Granulozyten.

(A) Vergleich von Männern (1) und Frauen (2). (B) Vergleich von Nichtrauchern (1) und Rauchern (2). (C) Gerätevergleich. (D) Untersuchung der Altersabhängigkeit.

al gleiche Werte generieren. Dies liegt am ehesten an der Abweichung zwischen dem Mittelwert der Kontrollperiode und dem Zielwert des Kontrollmaterials (Unrichtigkeit).

Schlussfolgerungen

Die Bestimmung des Blutbildes stellt die häufigste Laboruntersuchung dar, gerätespezifische und auf die heutige Population übertragbare Referenzwerte sind aber nur sehr eingeschränkt verfügbar. Für die Erkennung von krankheitsassoziierten Blutbildveränderungen ist jedoch ein Vergleich mit standardisierten Referenzbereichen ganz essentiell. Häufig führen Verletzungen der vom jeweiligen Labor definierten Normbereiche zu automatisierten Bewertungen durch die Laborinformationssysteme oder es sind die geräteinternen Softwaresysteme, die reflexartige Reaktionen beim Einsender

hervorrufen. Die Anwendung verschiedener Referenzbereiche zwischen unterschiedlichen Laboratorien kann beispielsweise dazu führen, dass ein Patient bei Prüfung derselben Blutprobe in einem Labor die Definitionskriterien einer Anämie erfüllt, in dem anderen nicht. An dieser Stelle soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass ein intraindividuelle Vergleich dem interindividuellen Vergleich v.a. in der Verlaufsbeobachtung überlegen ist [29]. Bisher standen bei geschlechtsspezifischen Normbereichen Erythrozyten, Hb und Hk im Vordergrund. Nicht zuletzt im Rahmen der Standardisierung bei Akkreditierungsverfahren sollten künftig die Herkunft von Referenzbereichen für die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW), die Retikulozytenkonzentration, die Thrombozytenkonzentration, das mittlere Thrombozytenvolumen (MPV) oder der Leukozytenkonzentration (WBC) hin-

Tabelle 17 Basophile Granulozyten.

Analysengerät	n	Mean	SD	P 2.5%	P 97.5%
Abbott CD 3200	179	72.101	27.763	37.000	137.50
Abbott CD 3500/3700	328	61.797	24.899	23.600	121.00
Abbott Sapphire/CD 4000	923	39.645	29.207	6.870	90.800
Advia 120	538	50.714	24.697	20.000	110.00
Coulter LH 750	177	31.243	43.779	0.000	100.00
Horiba ABX Pentra 12	287	69.547	58.759	20.000	270.00
Sysmex XE-2100	1149	31.431	18.899	10.000	79.500
Sysmex XT	423	30.827	19.178	10.000	80.000

terfragt werden. Die prozentualen Anteile der einzelnen Leukozytenuntergruppen beim Differenzialblutbild stellen nur Hilfswerte zur Berechnung ihrer Absolutkonzentrationen als primäre Bewertungskriterien dar. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit nur diese diskutiert und grafisch dargestellt. Die von den Geräten teilweise angebotenen, tiefergehenden Differenzierungen sind firmenspezifisch (large unstained cells [LUC] oder immature granulocytes [IG]) und wurden nicht in die Bewertung der Studie aufgenommen, da sie mit mikroskopischen und immunologischen Referenzverfahren nicht oder nur teilweise zu verifizieren sind [30]. Die Retikulozyten streuen auch bei Gesunden außerhalb der 95%-Perzentile nach oben bis zu 3,8% bei normalen Blutbildwerten am Beispiel einer weiblichen Raucherin, so dass ein Dopingvorwurf für Erythropoietinanwendung, der allein auf einem Retikulozytenwert von 3,3% basiert, juristisch nicht haltbar ist, wie kürzlich in einem prominenten Fall geschehen.

Die in dieser Studie festgestellten geräte- und ortsabhängigen Unterschiede erinnern an die Verpflichtung des Labors, die Hämatologieanalyser innerhalb eines Labors oder eines Krankenhauses untereinander abzugleichen. Dabei sollten zur Überprüfung normale und pathologische Blutproben eingesetzt werden und kein stabilisiertes oder gar künstliches Kontrollmaterial, welches geräteabhängig ist und z.T. von der Software z.T. sogar anders behandelt wird.

Man muss sich vergegenwärtigen, dass die dargestellten gerätebezogenen Unterschiede bei Gesunden geringer sind als die, die in der Praxis bei erkrankten Personen erzielt werden können, z.B. bereitet bei Kranken den Geräten bei der Abgrenzung einer Anisozytose sowie Poikilozytose der Thrombozyten und Erythrozyten sowie bei aktivierten Lymphozyten und varianten Monozyten, die ja unter Zuhilfenahme von Blutproben gesunder Personen entwickelt wurden, erhebliche Probleme. Die Studie hat die Erythroblasten nicht betrachtet, die von bestimmten Geräten quantifiziert werden, da diese bei Gesunden nur in sehr niedriger Konzentration vorkommen und statistische Probleme bereiten. Zusammenfassend bieten die Ergebnisse dieser Studie medizinischen

Laboratorien bei der Versorgung gesunder Mitteleuropäer die Möglichkeit, Ihre Referenzwertbereiche zu überprüfen und verdeutlicht den anfordernden Kollegen die Notwendigkeit, die im Befund angegebenen scharfen Grenzen zu relativieren.

Literatur

1. Thomas L. Labor und Diagnose, 5. Auflage. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998.
2. Greiling H, Gressner AM. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer, 1995
3. Keller H. Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis: Analyse, Befund, Interpretation, 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, 1991.
4. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al. Wintrobe's clinical hematology, 12th ed., New York: Lea&Fibiger, 1993.
5. Herklotz R, Lüthi U, Ottiger C, Huber AR. Metaanalysis of reference values in hematology. *Ther Umsch* 2006;63:5–24.
6. Van den Bossche J, Devreese K, Malfait R, Van de Vyvere M, Wauters A, Neeis H, et al. Reference intervals for a complete blood count determined on different automated haematology analysers: Abx Pentra 120 Retic, Coulter Gen-S, Sysmex SE 9500, Abbott Cell Dyn 4000 and Bayer Advia 120. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:69–73.
7. Takubo T, Tatsumi N, Satoh N, Matsuno K, Fujimoto K, Soga M, et al. Evaluation of hematological values obtained with reference automated hematology analyzers of six manufacturers. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002;33(Suppl 2):62–7.
8. Marwaha N, Marwaha RK, Narang A, Thusu K, Garewal G, Bhakoo ON. Routine hematological values in term newborns. *Indian Pediatr* 1992;29:1095–9.
9. Bao W, Dalferes ER Jr, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Normative distribution of complete blood count from early childhood through adolescence: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med* 1993;22:825–37.
10. Viprakasit V, Suwanthol L, Sangprayan T, Glomglao W, Utto W, Veerakul G. Hematological parameters and red blood cell indices in healthy Thai children: a revision for 2005. *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl 8):S188–96.

11. Taylor MR, Holland CV, Spencer R, Jackson JF, O'Connor GI, O'Donnell JR. Haematological reference ranges for schoolchildren. *Clin Lab Haematol* 1997;19:1–15.
12. Takubo T, Tatsumi N. Reference values for hematologic laboratory tests and hematologic disorders in the aged. *Rinsho Byori*. 2000;48:207–16.
13. Chomón B, Vázquez L, Castro D. Reference intervals of hematologic parameters in the elderly. *Sangre (Barc)* 1989;34:229–33.
14. Shiga S, Koyanagi I, Kannagi R. Clinical reference values for laboratory hematology tests calculated using the iterative truncation method with correction: Part 1. Reference values for erythrocyte count, hemoglobin quantity, hematocrit and other erythrocyte parameters including MCV, MCH, MCHC and RDW. *Rinsho Byori* 1990;38:93–103.
15. Shiga S, Koyanagi I, Ohsaga J, Ichiyama S, Kannagi R.. Clinical reference values for laboratory hematology tests calculated using the iterative truncation method with correction: Part 2, Reference values for white blood cell (WBC) count, WBC differential including segmented neutrophil, band neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil, platelet count and mean platelet volume] *Rinsho Byori* 1999;47:281–8.
16. Lim EM, Cembrowski G, Cembrowski M, Clarke G Race-specific WBC and neutrophil count reference intervals. *Int J Lab Hematol* 2010 Mar 3.
17. Cheng CK, Chan J, Cembrowski GS, van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Lab Hematol* 2004;10:42–53.
18. Bain BJ. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 1996;49:664–6.
19. Giorno R, Clifford JH, Beverly S, Rossing RG. Hematology reference values. Analysis by different statistical technics and variations with age and sex. *Am J Clin Pathol* 1980;74:765–70.
20. Lurie S, Rahamim E, Piper I, Golan A, Sadan O. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:16–9.
21. Cembrowski GS, Fairbanks VF. Can hematology reference intervals be derived from hospitalized patients' data?. *Clin Chem* 1995;41:1048–51.
22. Trowbridge EA, Reardon DM, Bradey L, Hutchinson D, Warren CW. Automated haematology: construction of univariate reference ranges for blood cell count and size. *Med Lab Sci* 1989;46:23–32.
23. Balloch AJ, Cauchi MN. Reference ranges for haematology parameters in pregnancy derived from patient populations. *Clin Lab Haematol* 1993;15:7–14.
24. Chin-Yee I, Keeney M, Lohmann RC. Flow cytometric reticulocyte analysis using thiazole orange; clinical experience and technical limitations. *Clin Lab Haematol* 1991;13:177–88.
25. Charuruks N, Limpanasithikul W, Voravud N, Virochpoka T, Nuchprayoon C. Reference ranges of reticulocytes in adults. *J Med Assoc Thai* 1998;81:357–64.
26. d'Onofrio G, Kim YR, Schulze S, Lorentz T, Dörner K, Goossens W, et al. Evaluation of the Abbott Cell Dyn 4000 automated fluorescent reticulocyte measurements: comparison with manual, FACScan and Sysmex R1000 methods. *Clin Lab Haematol* 1997;19:253–60.
27. Nebe T, Diem H, Heimpel H. Aktuelle Aspekte zur Bestimmung der Retikulozytenzahl. *J Lab Med* 2010;34:295–304.
28. Williams GW, Burns TL, Schork MA. The distribution of selected hematology measurements in the CAP survey. *Am J Clin Pathol* 1980;74(4 Suppl):595–9.
29. Ross DW, Ayscue LH, Watson J, Bentley SA. Stability of hematologic parameters in healthy subjects. Intraindividual versus interindividual variation. *Am J Clin Pathol* 1988;90:262–7.
30. Bentley SA, Johnson TS, Sohler CH, Bishop CA. Flow-cytochemical differential leukocyte analysis with quantitation of neutrophil left shift. An evaluation of the Cobas-Helios analyzer. *Am J Clin Pathol* 1994;102:223–30.