

Anämie: Systematische Basisdiagnostik und hilfreiche Stufendiagnostik

Der Verdacht auf eine Anämie kann sich aufgrund der Krankengeschichte und klinisch unspezifischer Beschwerden, wie Dyspnoe, Müdigkeit, geringere Belastbarkeit und Blässe, ergeben. Häufig fällt die Anämie auch als Zufallsbefund bei der Bestimmung des kleinen Blutbildes auf. Die Ursachen für das Symptom Anämie sind vielfältig. Neben einer ausführlichen klinischen Untersuchung ist eine Stufendiagnostik mit Laboruntersuchungen zur Abklärung unabdingbar.

Es ergeben sich bei verschiedenen Patientengruppen natürlich Häufungen der Ursachen einer Anämie: bei jungen, sonst gesunden Patientinnen mit verstärkter Menstruation am wahrscheinlichsten ein Eisenmangel, bei sich vegan ernährenden Patienten z. B. ein Vitaminmangel, bei Patienten mit Migrationshintergrund z. B. eine Hämoglobinopathie, bei älteren Patienten oft eine Anämie der chronischen Erkrankung (ACD). Selbstverständlich können auch verschiedene Ursachen einer Anämie gleichzeitig vorliegen. Daher müssen bei jedem Patienten alle Aspekte individuell beleuchtet werden.

Bei den Laboruntersuchungen bilden zunächst das **große Blutbild inkl. der Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC)** und des maschinellen **Differenzialblutbildes** sowie die **Retikulozyten** die Grundlage. Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten der Einteilung einer Anämie. Eine sehr geläufige ist die nach der Größe der Erythrozyten - wobei anhand des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) in **normo-, mikro- und makrozytär** klassifiziert wird. Eine weitere Einteilungsmöglichkeit besteht nach der Anzahl der Retikulozyten über den sogenannten **Retikulozytenproduktionsindex (RPI)**. Hier unterscheidet man in erster Linie in **hyper- bzw. hyporegenerativ**, das heißt es wird eine Aussage darüber getroffen, ob das

Knochenmark auf eine bestehende Anämie adäquat reagiert oder nicht. Als Beispiel für eine hyperregenerative Anämie sei ein vermehrter Verlust der Erythrozyten, z. B. bei hämolytischer Anämie oder einer akuten Blutung, genannt (Abb. 1).

Bei einer hyporegenerativen Anämie ist die Erythropoese im Knochenmark gestört, z. B. bei Substratmangel wie auch dem Eisenmangel bei chronischer Blutung, renaler Genese, ACD oder primär hämatologischer Erkrankung (Abb. 2).

Im Folgenden werden Parameter, welche sich in der Anämiediagnostik bewährt haben, vorgestellt und zudem eine mögliche Stufendiagnostik dargestellt. Zur Letzteren sei erwähnt, dass es sich hierbei um Vorschläge handelt und z. B. beim Auftreten einer multifaktoriellen Ätiologie der Anämie nicht immer in jedem Schritt einzuhalten ist.

Erythrozyten-Indices

MCV entspricht dem mittleren korpuskulären Volumen der Erythrozyten. Verringerte Werte (**mikrozytär**) sind insbesondere bei der Eisenmangelanämie, bei der Thalassämie, bei der ACD und Eisenverwertungsstörungen zu finden. Normale Werte (**normozytär**) finden sich z. B. bei renaler Anämie und Blutung. Erhöhte Werte (**makrozytär**) finden sich u. a. beim Vitamin



B12- oder Folsäuremangel, bei klonalen Störungen der Hämatopoese wie myelodysplastischen Syndromen (MDS) und bei Lebererkrankungen. Auch ausgeprägte Retikulozytosen, wie bei hämolytischen Anämien, führen zu einem erhöhten MCV.

Hinweis: Bei normozytärer Anämie sollte auch an die Möglichkeit eines parallel bestehenden Eisen- und Vitamin B12-/Folsäuremangels gedacht, und die entsprechende Diagnostik durchgeführt werden.

MCH beschreibt den mittleren korpuskulären Hämoglobingehalt der Erythrozyten. Er verläuft meist gleichsinnig zum MCV mit den dort genannten entsprechenden Ursachen einer Anämie. Mikrozytäre Anämien sind dementsprechend meist mit einem niedrigen MCH, makrozytäre Anämien häufig mit einem erhöhten MCH assoziiert.

MCHC beschreibt die mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration der Erythrozyten. MCHC bleibt intraindividuell oft recht stabil und kann somit als Plausibilitätskontrolle dienen. Eine niedrige MCHC findet sich z. B. bei fortgeschrittener Eisenmangelanämie, eine erhöhte MCHC z. B. bei hereditärer Sphärozytose oder als Hinweis auf Kälteagglutinine.

Erythrozytenmorphologie

Neben der quantitativen Angabe der Erythrozyten kann die Morphologie der Erythrozyten wichtige Informationen für verschiedene Krankheitsbilder liefern. Die **Anisozytose** gilt als Maß für die Variabilität der Größe, die **Poikilozytose** als Maß für die Variabilität der Form der Erythrozyten. Aber auch das vermehrte Auftreten von speziellen Formen lässt Rückschlüsse auf eine mögliche Ätiologie einer Erkrankung zu: z. B. **Fragmentozyten** als Hinweis auf ein Erythrozytenfragmentationssyndrom (z. B. TTP, HUS, mechanisch), Sichelzellen bei Sichelzellerkrankung, Targetzellen z. B. bei Thalassämien, Akantozysten z. B. bei MDS, Kugelzellen bei hereditärer Sphärozytose, Tränenformen bei v.a. extramedulläre Blutbildung/Knochenmarkfibrose, Parasiten wie bei **Malaria**. Diese speziellen Fragestellungen müssen bei

entsprechendem klinischen Verdacht bitte auf dem Laborauftrag eindeutig angegeben werden, da dann immer eine manuelle Differenzierung des Blutbildes notwendig ist.

Red Cell Distribution Width (RDW)

Der **RDW** entspricht der Verteilungsbreite der Erythrozyten und kann als RDW-SD [fl] oder als RDW-CV [%] angegeben werden. Der RDW-SD ist eine reale Bestimmung der Breite der Erythrozytenverteilungskurve – er ist umso höher, je weiter die Kurve durch unterschiedlich große Erythrozyten gespreizt ist. Der RDW gilt als **Maß für die Anisozytose der Erythrozyten**. Hilfreich kann er z. B. auch in der Unterscheidung einer mikrozytären Anämie (Eisenmangel vs. Thalassämie in einer Minorform) sein. Bei einem Eisenmangel ist der RDW oft erhöht, bei einer Thalassämie in Minorform oft normwertig.

Hinweis: Der **Mentzer-Index** kann bei Nachweis einer Mikrozytose oder einer mikrozytären Anämie als Hinweis für die Unterscheidung zwischen einem Eisenmangel und einer Thalassämie dienen. Er berechnet sich aus dem MCV und der Erythrozytenzahl in T/l ($MCV / \text{Erythrozytenzahl}$). Ein Ergebnis < 13 kann für eine Thalassämie, ein Ergebnis > 13 für einen Eisenmangel sprechen. Der Index hat eine **geringe Spezifität**, sodass er nur selten verwendet wird. Die Konstellation von normaler bis erhöhter Erythrozytenzahl mit erniedrigtem MCV („viele kleine Erythrozyten“) sollte aber, insbesondere bei Patienten mit Migrationshintergrund, an die Möglichkeit einer Thalassämie denken lassen und ggf. eine Hämoglobinelektrophorese bzw. eine genetische Abklärung nach sich ziehen.

Retikulozytenproduktionsindex (RPI)

Retikulozyten sind kernlose Vorstufen der Erythrozyten. Nach dem Austritt aus dem Knochenmark sind Retikulozyten für etwa 24 Stunden während der 4-tägigen Reifung zum Erythrozyten im peripheren Blut nachweisbar. Die prozentual auf die Erythrozyten bezogene Messung von Retikulozyten im peripheren Blut ermöglicht die **Beurteilung der proliferativen Aktivität der Erythropoese**.

Abb. 1:
Stufendiagnostik
bei hyperregenerativer Anämie mit
erhöhtem Retikulo-
zytenproduktions-
index (RPI)

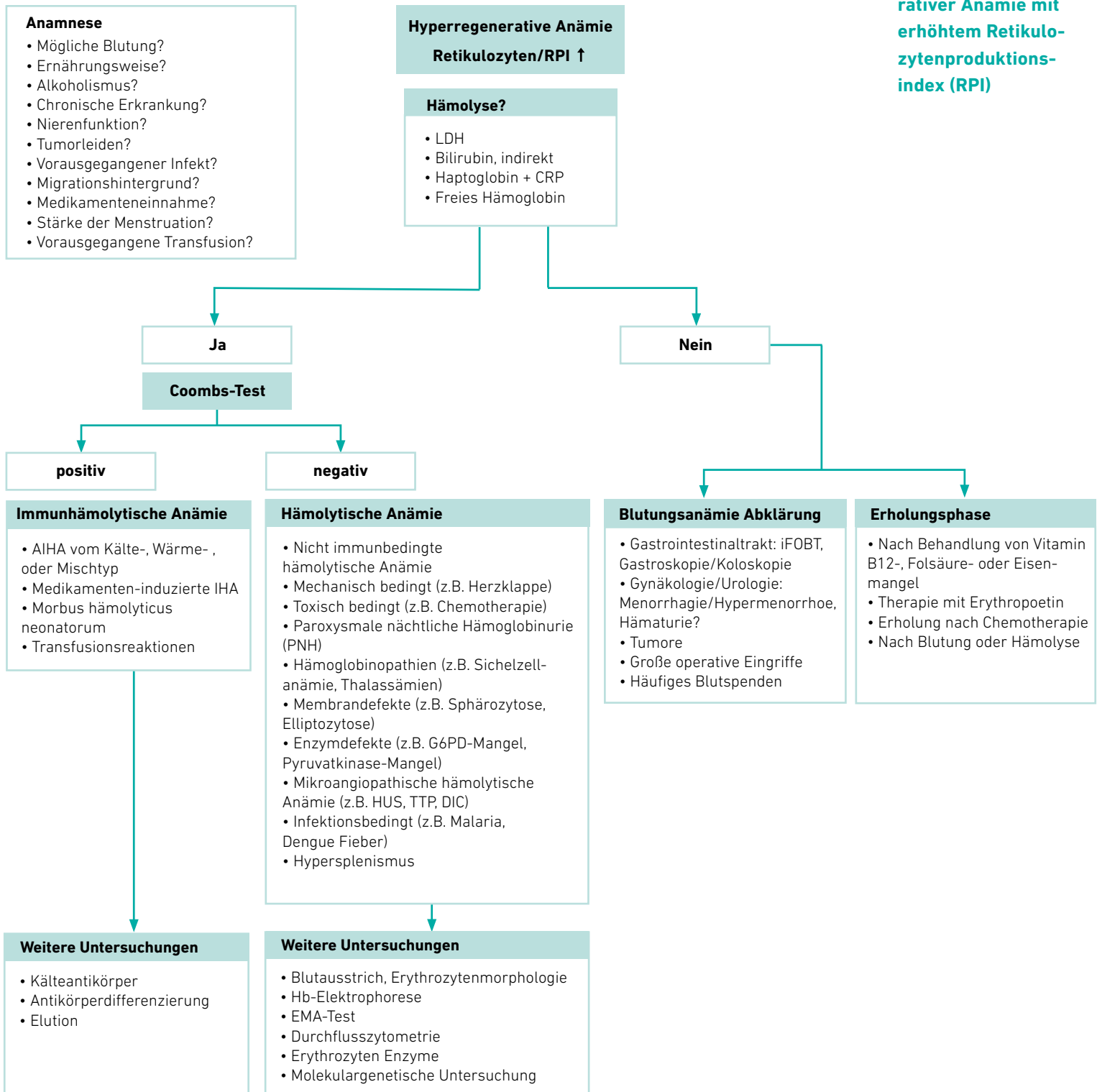
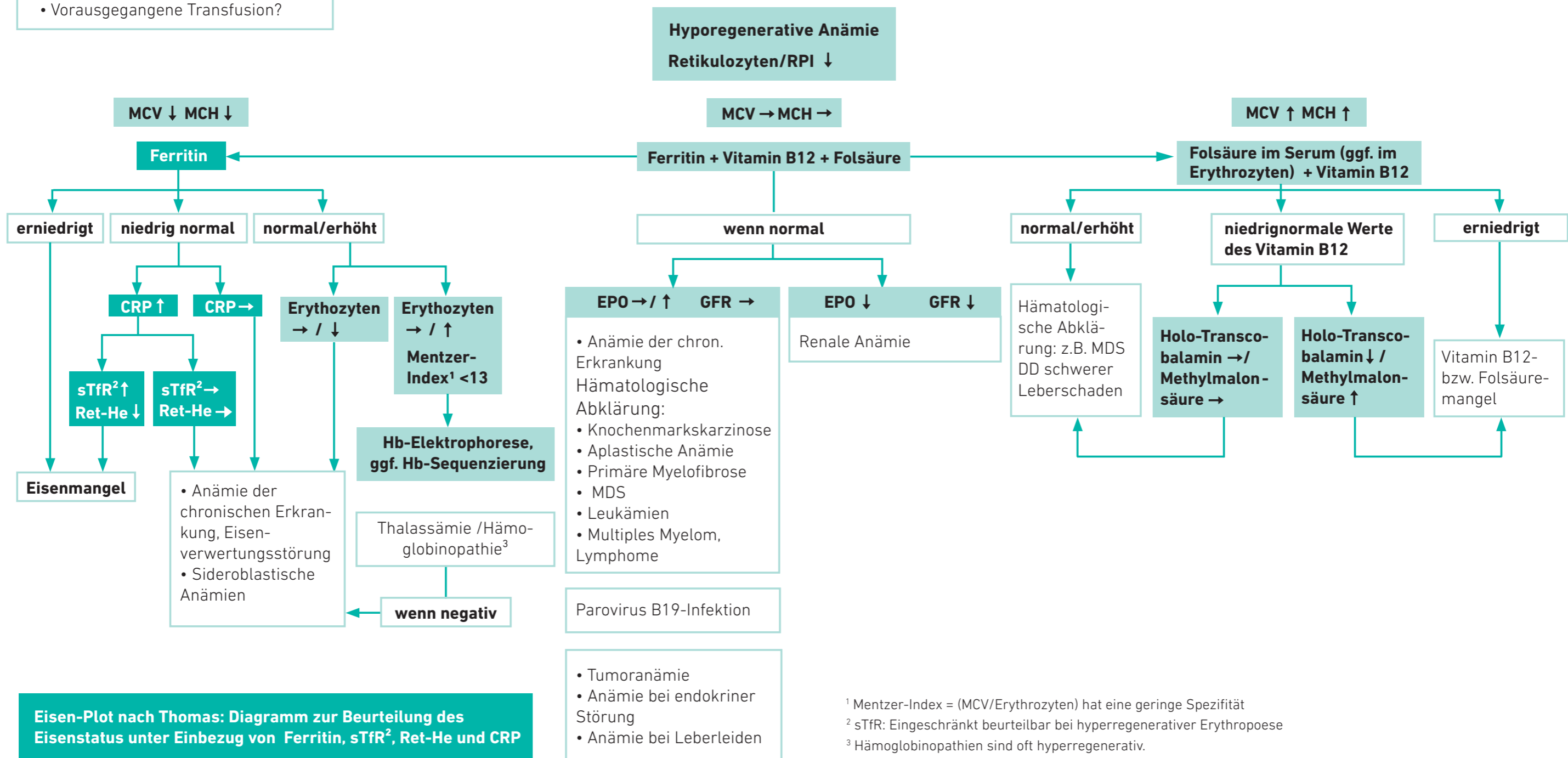


Abb. 2:
Stufendiagnostik
bei hyporegenerativer Anämie
mit erniedrigtem
Retikulozyten-
produktionsindex
(RPI)

- Anamnese:**
- Mögliche Blutung?
 - Ernährungsweise?
 - Alkoholismus?
 - Chronische Erkrankung?
 - Nierenfunktion?
 - Tumorleiden?
 - Vorausgegangener Infekt?
 - Migrationshintergrund?
 - Medikamenteneinnahme?
 - Stärke der Menstruation?
 - Vorausgegangene Transfusion?



Eisen-Plot nach Thomas kann auf LADR.de berechnet werden.



<https://ladr.de/service/rechenprogramme/eisen-plot>

Der **(RPI)** ist eine Formel, die eine gewisse **Aussage über die adäquate Regeneration der Erythropoese bei Anämie** ermöglicht. Innerhalb von etwa 4 Tagen reift der aus dem Normoblasten hervorgegangene Retikulozyt aus zum Erythrozyten.

Diese Reifung findet überwiegend im Knochenmark statt, von wo aus die Retikulozyten nach etwa 3 Tagen ins periphere Blut auswandern. Bei einer Anämie wird, in Abhängigkeit vom Hämatokrit, die Ausreifung der Retikulozyten in das periphere Blut verlagert. Es resultiert eine verlängerte Aufenthaltsdauer im Blut (Shift der Retikulozyten-Reifung). Der RPI wird bei Anämie und Anforderung von Retikulozyten auf dem Befund ausgewiesen.

Parameter des Eisenstoffwechsels

RET-He = Retikulozytenhämoglobin-Äquivalent oder CHr (content of hemoglobin in reticulocytes) gibt den durchschnittlichen **Hämoglobingehalt der Retikulozyten** an und reflektiert dadurch die Effizienz der Hämoglobinisierung von Erythrozyten. Er wird von modernen Zellzählautomaten bei der Messung der Retikulozyten mitbestimmt. Eine Verminderung kann unabhängig von Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz oder chronischen Entzündungen als **früher Marker für einen funktionellen Eisenmangel** dienen. Ret-He ist gut geeignet, den Erfolg einer Substitutionstherapie mit Eisen kurzfristig zu überprüfen.

Eisen sollte aufgrund starker physiologischer inter- und intraindividuelle Schwankungen und einer zirkadianen Rhythmik **nicht isoliert** zur Beurteilung des Eisenstatus herangezogen werden.

Ferritin im Serum spiegelt die Füllung der Eisenspeicher gut wieder und ist **bei Eisenmangel vermindert**. Ferritin ist allerdings ein **Akute-Phase-Protein** und kann somit bei Entzündungsreaktionen trotz eines bestehenden Eisenmangels pseudonormal sein, weshalb zur Beurteilung das **CRP** immer mitbestimmt werden sollte. Liegt das Ferritin im unteren oder mittleren Referenzbereich, können die Bestimmung des RET-He und des

löslichen Transferrinrezeptors sowie der Eisen-Plot nach Thomas (siehe unten) weiterhelfen.

Der **Ferritin-Index** ist der Quotient von sTfR/log Ferritin und ist erhöht, wenn die Eisenversorgung der Erythropoese unzureichend ist. Der **Eisen-Plot nach Thomas** bezieht noch das RET-He und CRP mit in die Berechnung ein, berücksichtigt also noch das Vorhandensein einer Akuten-Phase-Reaktion und den Hämoglobingehalt der Retikulozyten. In einer Vier-Felder-Tafel wird mittels der angegebenen Parameter ein Punkt dargestellt, welcher eine nähere Bewertung des Eisenstatus bzw. Hinweise für eine evtl. nötige Eisen- und/oder Erythropoetin-Substitution erlaubt.

Transferrin ist das Eisentransportprotein im Serum und wird **bei Eisenmangel vermehrt** gebildet. Allerdings gehört Transferrin zu den **Anti-Akute-Phase-Proteinen** und kann deshalb bei einer Entzündungsreaktion trotz Eisenmangel erniedrigt oder pseudonormal sein.

Die **Transferrinsättigung** ist der Sättigungszustand des Transportproteins Transferrin mit Eisen. Erniedrigte Werte weisen auf eine verminderte Verfügbarkeit von Eisen hin und kommen sowohl bei Eisenmangel als auch bei der ACD vor. Durch die Nahrungs- und Tageszeitabhängigen Schwankungen des Serum-Eisens und dem Aspekt, dass Transferrin ein Anti-Akute-Phase-Protein ist, hat die Transferrinsättigung teils eine eingeschränkte Aussagekraft.

Der **Lösliche Transferrinrezeptor (sTfR)** ist ein **moderner Marker für den intrazellulären Eisenbestand**. Eine Erhöhung gibt den Hinweis auf einen manifesten oder latenten Eisenmangel mit eisendefizienter Erythropoese. Er ist ein zuverlässiger Marker der Eisenversorgung bei chronischen Entzündungen, da seine Konzentration **unabhängig von Akute-Phase-Reaktionen** ist. Liegt eine Anämie der chronischen Erkrankung ohne zusätzlichen Eisenmangel vor, ist der sTfR normwertig. Aber: Auch bei anderen Ursachen einer hyperregenerativen Erythropoese (z.B. hämolytischer Anämie, Blutungsanämie, heterozygoter Thalassämie oder Polyzythämie) ist der sTfR erhöht. Eine Verminderung des sTfR kann

mit einer hypoproliferativen Erythropoese (z. B. renale Anämie, aplastische Anämie) in Verbindung gebracht werden.

Parameter des Folsäure-/Vitamin B12-Stoffwechsels

Die **Folsäure** ist für Zellwachstum und -teilung entscheidend wichtig. In erster Linie wird Folsäure im Serum bestimmt, in speziellen Fragestellungen auch im Erythrozyten. Die Serumwerte können mit der Nahrungsaufnahme schwankend sein, daher sollte Folsäure nur im nüchternen Zustand bestimmt werden sowie ggf. eine zweite Messung an einem anderen Tag erfolgen. Die intraerythrozytäre Bestimmung ist weniger von der Nahrung beeinflusst, ist aber mit einer größeren Messungengenauigkeit behaftet.

Eine Serum-**Vitamin B12**-Konzentration im hochnormalen Referenzbereich macht einen Mangel unwahrscheinlich, im **niedrignormalen Konzentrationsbereich ist ein latenter Mangel nicht sicher ausgeschlossen**. Hier ist die zusätzliche Bestimmung von Holo-Transcobalamin und ggf. der Methylmalonsäure sinnvoll.

Holo-Transcobalamin (Vitamin B12 an Transcobalamin (Transportprotein im Serum) gebunden) gilt als biologisch aktives Vitamin B12, da es über Transcobalamin-Rezeptoren in Zellen aufgenommen werden kann. Eine **erniedrigte Konzentration** im Serum gilt bereits als **Marker für einen entleerten Vitamin B12 Speicher** und ein Mangel des lebenswichtigen Vitamins ist anzunehmen. In Graubereichen sollte die Bestimmung der Methylmalonsäure als Marker für ein intrazelluläres Defizit angeschlossen werden. Eine unauffällige Holo-Transcobalamin-Konzentration macht einen Vitamin B12-Mangel zwar unwahrscheinlich, aber ein intrazellulärer Mangel ist auch hier nicht ganz sicher ausgeschlossen, sodass ggf. die Bestimmung der Methylmalonsäure im Serum bzw. bei Niereninsuffizienz im zweiten Morgenurin zu erwägen ist.

Methylmalonsäure (MMA) ist ein metabolischer **Frühmarker für einen (intrazellulären) funktionell bedeutsamen Vitamin B12-Mangel**.

Die MMA-Konzentration kann bereits ansteigen, wenn die Vitamin B12-Konzentration im Blut noch „niedrig-normal“ ist. Bei Werten oberhalb des Referenzbereiches ist von einem metabolisch manifesten Vitamin B12-Mangel auszugehen. Bei chronischen Nierenerkrankungen kann die Bewertung der MMA eingeschränkt sein, sodass hier diskrepante Befunde in Kombination mit Vitamin B12 und Holo-Transcobalamin entstehen können.

Hämoglobinopathien

Die **Hämoglobinelektrophorese** dient der Auftrennung und prozentualen Angabe der unterschiedlichen Hämoglobinfraktionen. Sie kann einen Teil der Hämoglobinopathien detektieren. Allerdings können nicht alle Hämoglobinopathien (betrifft auch einen Teil der Thalassämien!) nachgewiesen werden, sodass hier bei entsprechendem klinischen Verdacht eine **genetische Analyse** (Einwilligung nach GenDG erforderlich!) erfolgen muss. Zudem kann ein Eisenmangel einen falsch niedrigen HbA₂-Wert verursachen und so eine heterozygote β -Thalassämie maskieren.

Kugelzellanämie

EMA-Test: Es wird die Bindung des Farbstoffes Eosin-5-Maleimid (EMA) an die Erythrozytenmembran untersucht. Ist diese vermindert, ergibt sich der Hinweis auf das Vorliegen einer **hereditären Sphärozytose**. Die Sensitivität des Testes geht bis 95 %. In Kombination mit dem AGLT-Test, der die osmotische Fragilität der Erythrozyten testet, können bis zu 100 % erreicht werden.

Literatur:

1. L. Thomas. Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. Auflage
2. R. Fuchs, P. Staib, T. Brümmendorf et al. Manual Hämatologie 2017, 27. Auflage
3. T. Nebe. Differentialdiagnostik von Anämien, Bedeutung der Erythrozytenmorphologie, Diagnostik im Dialog, Ausgabe 52, 04/2017
4. Sysmex: Retikulozytenhämoglobin und hypochrome Erythrozyten, Parameter zur Bestimmung des Eisenstatus
5. Sysmex Xtra 2/2007: RDW-SD und RDW-CV: Informationen nutzbringend verwertet

Siehe LADR informiert Nr. 232 Vitamin B12/Holo-Transcobalamin (Best.-Nr. 114320)

Parameter	Material	EBM		GOÄ	
		Ziffer	€	Ziffer	€ (1,15-fach)
Blutbild, klein	2 ml EDTA-Blut	32120	0,50 €	3550	4,02 €
Blutbild, groß (maschinell)	2 ml frisches EDTA-Blut und ggf. dünne, gut ausgezogene Ausstriche, luftgetrocknet	32122	1,10 €	3550, 3551	4,02 €, 1,34 €
Blutbild, groß (mikroskopisch)	2 ml frisches EDTA-Blut und ggf. dünne, gut ausgezogene Ausstriche, luftgetrocknet	32051	0,40 €	3680	6,03 €
C-reaktives Protein (CRP)	1 ml Serum	32460	4,90 €	3741	13,41 €
EMA-Test	2 ml EDTA-Blut	32527	11,50 €	3696	38,21 €
Ferritin	1 ml Serum	32325	4,20 €	3742	16,76 €
Folsäure	1 ml Serum	32372	5,40 €	4140	16,76 €*
Gesamt-Vitamin B12	1 ml Serum	32373	4,20 €	4140	16,76 €*
Hämoglobinelektrophorese	2 ml EDTA-Blut	32312	11,80 €	3691	38,21 €
Holo-Transcobalamin (HoloTC)	1 ml Serum oder Heparin-Plasma	32381	15,90 €	4062	21,45 €
Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)	1 ml Serum	32455	8,90 €	A3742	16,76 €
Methylmalonsäure (MMA)	1 ml Serum oder 10 ml Urin	32314	51,90 €	4078	38,21 €
Retikulozyten	2 ml EDTA	32120	0,50 €	3550, 3552	4,02 €, 4,69 €
RPI (errechnet)					
Transferrin	1 ml Serum	32106	0,60 €	3575	6,70 €

* wird als Höchstwert nur einmal 16,76 € berechnet.

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum
Baden-Baden**
T: 07221 21 17-0

**Hormonzentrum
Münster**
T: 0251 871 13-23

**LADR Laborzentrum
Nord-West, Schüttorf**
T: 05923 98 87-100
Zweigpraxis Leer
T: 0491 454 59-0

**MVZ Labor Dr. Klein
Dr. Schmitt GmbH**
Kaiserslautern
T: 0631 303 24-0

**LADR Laborzentrum
Berlin**
T: 030 30 11 87-0

**LADR Laborzentrum
an den Immanuel Kliniken,
Hennigsdorf**
T: 03302 20 60-100
**Zweigpraxis Bernau,
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum
Paderborn**
T: 05251 28 81 87-0

Partner des Labor-
verbundes:
LIS Labor im Sommershof,
Köln
T: 0221 93 55 56-0

**LADR Laborzentrum
Bremen**
T: 0421 43 07-300

**LADR Laborzentrum
Neuruppin**
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum
Recklinghausen**
T: 02361 30 00-0

**LADR Der Laborverbund
Dr. Kramer & Kollegen GbR**
Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht
T: 04152 803-0
F: 04152 803-369
interesse@LADR.de

**LADR Laborzentrum
Hannover**
T: 0511 901 36-0

**LADR Laborzentrum
Nord, Flintbek**
T: 04347 90 80-100
Zweigpraxis Eutin

**LADR Zentrallabor
Dr. Kramer & Kollegen,**
Geesthacht
T: 04152 803-0

Der Laborverbund dient ausschließlich der Präsentation unabhängiger LADR Einzelgesellschaften.

