

Bedeutung der Retikulozytenbestimmung zur Differenzierung und Behandlungskontrolle der Anämie

Significance of reticulocyte count in the differentiation and therapeutic monitoring of anemia

L. Thomas, Maren Messinger

Laboratoriumsmedizin, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt/Main

Zusammenfassung:

Die Retikulozytenbestimmung hat eine wesentliche Bedeutung in der Differenzierung und Behandlungskontrolle von Anämien. Dies insbesondere, seitdem die mikroskopische Retikulozytenzählung durch die Bestimmung mit automatisierten Blutzählgeräten abgelöst und somit die Retikulozytenzahl mit geringer Impräzision bestimmt werden kann. Somit ist es möglich, die Regeneration der Erythropoese gut zu verfolgen.

In der Differenzierung der Anämien hat die Retikulozytenbestimmung ihre wesentliche Bedeutung zur Unterscheidung der normozytären Anämieformen. Ist bei normozytärer Anämie die Retikulozytenzahl normal oder vermindert, muß eine Knochenmarkpunktion in Erwägung gezogen werden. Bei mikro- und makrozytären Anämien ist die Retikulozytenbestimmung weniger bedeutsam.

Für die Behandlungskontrolle der Anämien kann die Retikulozytenzahl ein wichtiger Indikator sowohl für eine beginnende Regeneration der Erythropoese als auch für die erfolgreiche Behandlung einer die Erythrozytenlebenszeit verkürzenden Erkrankung sein.

Schlüsselwörter:

Anämie – Differenzierung – Retikulozytenbestimmung – Behandlungskontrolle

Summary:

For the evaluation, classification and response to therapy of anemia the reticulocyte count is a key diagnostic test. The automated reticulocyte count is now available on mechanical blood cell counters. It does not show the inherent imprecision of the manual methods and offers significant advantages in monitoring the erythropoietic response of an anemic patient.

In the classification of anemia the reticulocyte count is an important diagnostic tool for a definitive diagnosis in normocytic anemia. If in normocytic anemia the reticulocyte count is normal or decreased, an examination of bone marrow is indicated. In microcytic and macrocytic anemia the reticulocyte count is of limited importance.

In the response to therapy of anemia the reticulocyte count can be an indicator of early erythroid bone marrow recovery or of a successful therapy of a disease that causes a shortened red cell survival.

Keywords:

Anemia – classification – reticulocyte count – response to therapy

Diagnostik der Anämien

Die Diagnostik, Differenzierung und Behandlungskontrolle von Anämien ist eine Domäne des Laboratoriums. Das Kriterium für die Erkennung der Anämie ist die Hämoglobinkonzentration, die bei Anforderung des kleinen

Blutbildes direkt bestimmt wird. Etwa 10% der Laboranforderungen betreffen das kleine Blutbild, das gilt sowohl für den ambulanten als auch den stationären Bereich.

Eine Anämie liegt nach den Empfehlungen der WHO vor (1), wenn die in Tab. 1 aufgeführten alters- und ge-

Übersicht

schlechtsabhängigen Hämoglobinkonzentrationen unterschritten werden.

Tab. 1: WHO-Kriterien für Anämie (1)

Kollektiv	Hb-Grenzwert (g/dl)
Männer	13
Frauen	12
Gravide	11
Kinder 6 Mon. – 6 Jahre	11
Kinder 6 Jahre – 18 Jahre	12

Die Prävalenz der Diagnose Anämie ist in Tab. 2 dargestellt. Die Zahlenwerte überraschen nicht. Denn klinisch ist die Anämie eines der zehn am häufigsten diagnostizierten Symptome, und labordiagnostisch ist die erniedrigte Hämoglobinkonzentration einer der drei häufigsten pathologischen Laborbefunde. Es ist jedoch bekannt (8, 9) daß genuine Erkrankungen des hämatopoetischen Systems für weniger als 5% der Anämien ursächlich verantwortlich sind und somit nicht die Hauptdiagnose bei Erkrankungen mit Anämie ausmachen. In über 95% der Fälle ist die Anämie das begleitende und nicht selten das erste Symptom einer anderen Grunderkrankung.

Tab. 2: Prävalenz der Anämie nach WHO-Kriterien

Kollektiv	Prävalenz (%)	Lit.
Kinder bis 18 Jahren	etwa 2	2
Jugendliche Athleten	6,7 – 11	3
Erwachsene	etwa 10	4
Schwangere (letztes Trimenon)	etwa 30	5
Alte Menschen	F 10 – 22 M 6 – 30	6
Altenheimbewohner	40	7
Klinikpatienten	F 40 M 35	8

Einteilung der Anämien

Pathophysiologisch können die Anämien nach den in Tab. 3 aufgeführten Kriterien eingeteilt werden.

Die häufigsten Anämien sind die chronischen Blutungsanämien (9). Bei gebärfähigen Frauen ist die Ursache meist eine starke Regelblutung, bei Männern und älteren Patientinnen handelt es sich vorwiegend um eine chronische Blutungsanämie durch Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt. Chronische Blutungsanämien sind mikrozytär.

Die zweithäufigsten Anämien sind diejenigen bei chronischen Erkrankungen. Unterschieden wird die Anämie durch Eisenfehlverwertung, auch Entzündungs- und Tumoranämie genannt, von der Knochenmarkinsuffizienz (10). Die Entzündungs- und Tumoranämie ist mikro- bis

normozytär, die Anämie bei Knochenmarkinsuffizienz normozytär.

Tab. 3: Einteilung der Anämien nach pathophysiologischen Kriterien

Kriterium	Häufigkeit (%)	Ursachen
Blutverlust – akut – chronisch	< 1 60	Blutung durch starke Menses oder aus dem Gastrointestinaltrakt bei den chronischen Blutungen
Chronische Erkr. – Eisenfehlverwertung – Knochenmark-Insuffizienz	30	Entzündungen, chron. Infektionen, maligne Tumoren Endokrin, renal, hepatisch, myelodysplastisch, aplastisch, Verdrängung bei Leukämien und Lymphomen
Nutritiver Mangel	5	Inadäquate Aufnahme mit der Nahrung oder defekte Absorption von Eisen, Vitamin B ₁₂ oder Folsäure
Hämolytisches Syndrom	5	erworben: autoimmun, alloimmun, medikamentös angeboren: Hämoglobinopathie, Sphärozytose, Ellipozytose, Enzymdefekt

Die Knochenmarkinsuffizienz-bedingte Anämie kann beruhen auf:

- einer Markhemmung im Rahmen von z.B. renalen, endokrinen oder hepatischen Erkrankungen (10),
- toxischen Störungen des Knochenmarks (11),
- einem myelodysplastischen oder aplastischen Syndrom (12, 13),
- einer Verdrängung der Erythropoese bei myeloproliferativem Syndrom, Leukämie, multiplen Myelom, Lymphomen oder durch Infiltration solider Tumoren (10, 14).

Die Anämien durch den nutritiven oder eine intestinale Absorptionsstörung bedingten Eisen-, Vitamin B₁₂- oder Folsäure-Mangel sind in unseren Breiten weitaus seltener als die Blutungsanämien. Die nutritive Eisenmangelanämie ist mikrozytär, die Vitamin B₁₂- und Folsäure-Anämien sind makrozytär.

Hämolytische Anämien (15) sind vorwiegend erworben und treten bei Hypersplenismus, immunvermittelt (autoimmun, alloimmun, Medikamenten-bedingt), mikroangiopathisch bedingt, direkt toxisch (Malaria, Clostridien-Infektion) oder bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie auf. Erworbene hämolytische Anämien sind in der Regel normozytär.

Parameter zur Differenzierung der Anämien

Nach Diagnostik einer Anämie sind zu deren Einordnung in eine der in Tab. 3 genannten vier Gruppen und letztendlich zur Erkennung der Anämieursache differentialdia-

gnostisch die in Tab. 4 genannten Parameter wichtig: Es sind dies die Erythrozytengröße, beschrieben durch das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV), die Erythrozytenverteilungsbreite, auch RDW (red cell distribution width) genannt, mit Erythrozytenhistogramm, die Retikulozytenzahl und die Ferritinkonzentration im Serum (16). Erinnerung sei daran, daß zwischen dem MCV-Wert und dem mittleren korpuskulären Hämoglobingehalt des Erythrozyten (MCH-Wert) eine lineare Beziehung besteht. Der MCH-Wert liefert somit keine zusätzliche Information und wird deshalb weiterführend nicht mehr erwähnt.

Tab. 4: Parameter zur Differenzierung der Anämien

- Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)
- Red cell distribution width (RDW) und Erythrozytenhistogramm
- Retikulozytenzahl bzw. -index
- Ferritinkonzentration bzw. Transferrinsättigung

Das MCV und die RDW mit Erythrozytenhistogramm sind ein Maßstab der erythrozytären Anisozytose und erlauben die Einteilung der Anämien in normozytär, mikrozytär und makrozytär. Das Erythrozytenhistogramm ist erforderlich zur Erkennung, ob der MCV-Wert z.B. das Mittel einer Erythrozytendimorphie ist. So ist bei einer stärkeren Retikulozytose der MCV-Wert falsch hoch, da das Volumen der Retikulozyten größer ist als das der Erythrozyten. Auch wenn keine Erythrozytendimorphie vorliegt, ist der RDW-Wert diagnostisch und differentialdiagnostisch eine wichtige Größe. So ist die fraktionelle Erhöhung mikrozytärer Erythrozyten ein sensitiverer Indikator einer beginnenden mikrozytären Anämie als die Abnahme des MCV-Wertes (17). In der Abgrenzung der Thalassämie von der Eisenmangelanämie bei mikrozytärer Anämie weist ein RDW-Wert über 15% auf den Eisenmangel, ein Wert darunter auf die Thalassämie hin (18).

Die Retikulozytenzahl erlaubt es festzustellen, ob einer Anämie eine normo-, hypo- oder hyperproduktive Erythropoese zugrunde liegt. Im deutschen Sprachgebrauch wird anstatt des Wortes produktiv der Begriff regenerativ verwendet.

Der Retikulozyt ist die letzte Reifungsstufe vor dem Erythrozyten und diejenige Zelle in der Reifungsfolge, die entsteht, nachdem der orthochromatische Normoblast seinen Zellkern ausgestoßen hat (19). Die Reifung des Retikulozyten im Knochenmark dauert normalerweise drei Tage. Die Retikulozytenzahl im peripheren Blut korreliert direkt mit der erythropoetischen Produktivität des Knochenmarks.

Ist der MCV-Wert des Anämikers normal, so ist die Retikulozytenbestimmung weiterführend eine wesentliche diagnostische Hilfe. Bei den mikrozytären und den makrozytären Anämien hat die Retikulozytenbestimmung nur eine untergeordnete Bedeutung.

Die Ferritinkonzentration und die Transferrinsättigung sind wichtige Parameter zur Diagnostik des Eisenmangels, der in über 70% der Fälle die Ursache von Anämien ist.

Normozytäre Anämien

Die normozytären Anämien können in Erkrankungen mit und ohne Retikulozytose eingeteilt werden (Tab. 5). Während die akute Blutung und das hämolytische Syndrom mit einer Retikulozytose einhergehen, ist das bei der Entzündungs- und Tumoranämie sowie den Erkrankungen, die eine Knochenmarkinsuffizienz bewirken und der manchmal noch grenzwertig normozytären Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangel-Anämie nicht der Fall. Letztere beiden grenzen sich aber durch eine stärkere Erythrozytenverteilungsbreite ab, d.h. der RDW-Wert ist erhöht.

Tab. 5: Differenzierung der Anämie vermittels MCV, RDW, Retikulozytenzahl und Ferritinkonzentration

Kriterium	MCV	Retikulozyten	Ferritin	RDW
Blutverlust				
- akut	n	↑	n	n
- chronisch	↓	↓ bis n	↓	↑
Chronische Erkrankung				
- Entzündung/Tumor	↓ bis (n)	n bis (↑)	n bis ↑	↑
- Knochenmark-Insuffizienz	n	↓ bis n	n	n
Nutritiver Mangel				
- Eisen	↓	n bis ↓	↓	↑
- Vit. B ₁₂ , Folsäure	↑ bis n	n bis ↓	n bis ↑	↑
Hämolytisches Syndrom				
- angeboren	↓	↑	n bis ↑	↓ bis n
- erworben	n	↑	n bis ↑	n

Bei akuter Verminderung der Erythrozyten in der Zirkulation verhält sich der Anstieg der Retikulozytenzahl umgekehrt proportional zum Hämatokritwert, und die Reifungszeit ist verkürzt.

Nach einer akuten Blutung tritt die Retikulozytose gewöhnlich am 3. oder 4. Tag auf und erreicht einen Wert von etwa 5%. Bei sehr starken Blutungen setzt sie früher ein und kann Werte von 15% erreichen.

Auf akute hämolytische Anämien weisen hohe Retikulozytenwerte hin, ohne daß Zeichen einer Blutung vorliegen. Werte über 50% werden bei autoimmunhämolytischen Anämien gesehen. Erworbene chronisch hämolytische Anämien haben Retikulozytenwerte von 5 bis 10%.

Leichte erworbene hämolytische Syndrome können mit normalen Hämoglobinwerten einhergehen. In diesen Fällen ist die Retikulozytenzahl erhöht.

Angeborene hämolytische Anämien haben, ausgenommen dem Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel, keine normale Erythrozytengröße. Die Retikulozytenzahl ist leicht erhöht.

Bei Hypersplenismus wird eine normozytäre, leicht hämolytische Anämie gefunden. Die Retikulozytenzahl ist leicht erhöht, im Blutausschlag treten in einem Teil der Fälle eine verstärkte Polychromasie und Erythroblasten

Übersicht

auf. Die Erniedrigung der übrigen Blutzellen weist auf die Diagnose Hypersplenismus hin.

Bei den chronischen Erkrankungen ist die Anämie Entzündungs- oder Tumor-bedingt oder sie beruht auf einer Knochenmarkinsuffizienz. Die Entzündungs- und Tumor-anämie hat eine normale Retikulozytenzahl. Das MCV und die RDW sind normal, solange kein Mangel an Funktionseisen vorliegt.

Ist bei einer chronischen Erkrankung mit normozytärer Anämie die Erythropoese hyporegenerativ, d.h. ist die Retikulozytenzahl vermindert oder normal und die RDW normal, so weisen diese Befunde auf eine Knochenmarkinsuffizienz hin, die nicht selten mit Hilfe des Differentialblutbildes von den restlichen in Tab. 3 aufgeführten normozytären Anämiegruppen abgegrenzt werden kann. Ein wichtiges Kriterium kann neben einer normalen oder verminderten Retikulozytenzahl der Nachweis von Erythroblasten sein. In Tab. 6. sind beispielhaft Ursachen aufgeführt, bei denen Erythroblasten und eventuell sogar Myelozyten oder Promyelozyten im peripheren Blut auftreten können. Als Faustregel kann gelten, daß bei Präsenz von Erythroblasten in Abwesenheit einer Retikulozytose eine Knochenmarkinsuffizienz vorliegt und somit eine Knochenmarkuntersuchung erforderlich ist.

Tab. 6.: Normozytäre Anämie: Hinweise durch Differentialausstrich und Retikulozytenzählung

Akute Blutung	Erythroblasten (etwa 5 auf 100 Leukozyten) Retikulozytose (etwa 15% am 7. Tag) Polychromasie
Hämolyt. Syndrom	Etwa wie akute Blutung
Hypersplenismus	Erythroblasten (gelegentlich) Polychromasie Retikulozytose (leicht) Panzytopenie (unterschiedl. Ausprägung)
Myeloprol. Syndrom (Hypersplenismus)	Erythroblasten/Myelozyten Retikulozyten normal oder erniedrigt
Knochenmark-Infiltration	Erythroblasten/Myelozyten Retikulozyten normal oder erniedrigt Geldrollenbildung Panzytopenie
Aplastische Anämie (KM-Hemmung)	Panzytopenie Retikulozyten normal oder erniedrigt hypozelluläres Mark
Myelodyspl. Syndrom	Panzytopenie (unterschiedl. Ausprägung) Retikulozyten normal oder erniedrigt hyperzelluläres Mark

Erythroblasten treten im peripheren Blut bei Gewebshypoxie-verursachenden schweren Anämien auf, z.B. starker akuter Blutung, akutem hämolytischen Syndrom, bei vielen mit Hypersplenismus einhergehenden Anämien und bei Erkrankungen, die zu einer Störung der Blut-Mark-Schranke führen, z.B. bei Karzinommetastasen, Leukämien, multiplen Myelom. Etwa 60% der Anämien mit leukoerythroblastärer Reaktion beruhen nicht auf einer Grunderkrankung des hämatopoetischen Systems; sondern auf einer malignen Erkrankung anderer Organsysteme.

Liegt bei einer Erythroblastose des Erwachsenen keine Retikulozytenvermehrung vor, so kommen differentialdiagnostisch ein myeloproliferatives Syndrom und die Knochenmarkinfiltration in Frage. Meist treten bei diesen beiden Erkrankungen auch Myelozyten im peripheren Blut auf, und bei der Knochenmarkinfiltration liegt zusätzlich meist noch eine Panzytopenie vor.

Die Panzytopenie ist auch das wesentliche Merkmal der aplastischen Anämie (13) und des myelodysplastischen Syndroms (12). Erster ist durch ein hypozelluläres, letzteres durch ein hyperzelluläres Mark charakterisiert.

Mikrozytäre Anämie

Die mikrozytären Anämien sind die häufigsten Anämieformen und beruhen zu über 95% auf einem Mangel an Funktionseisen für die Erythropoese. Ist ein Eisenmangel die Ursache der Anämie, z.B. bei chronischer Blutung, so ist die Erythropoese in diesen Fällen hyporegenerativ, und damit ist die Retikulozytenzahl normal bis erniedrigt. Liegt aufgrund einer Eisenfehlverwertung ein Mangel an Funktionseisen vor, wie bei der Entzündungs- und Tumoranämie, so ist die Retikulozytenzahl normal. In beiden Fällen ist die RDW größer als 15%.

Der Mangel an Funktionseisen wird durch die Bestimmung der prozentualen Transferrinsättigung des Serums diagnostiziert. Die Berechnung der Transferrinsättigung ist in Tab. 7 aufgeführt. Werte unter 16% beim Erwachsenen und unter 6% beim Kind sprechen für den Mangel an Funktionseisen. Eine bessere Größe zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels ist die Ferritinkonzentration im Serum. Die Funktionen von Transferrin und Ferritin im Eisenstoffwechsel sind in Abb. 1 dargestellt.

Tab. 7: Berechnung der Transferrinsättigung. Das Molekulargewicht des Transferrins wurde mit 80 KDa eingesetzt.

$$\text{Transferrinsättigung (\%)} = \frac{\text{Eisen (\mu g/dl)}}{\text{Transferrin (mg/dl)}} \cdot 70,9$$

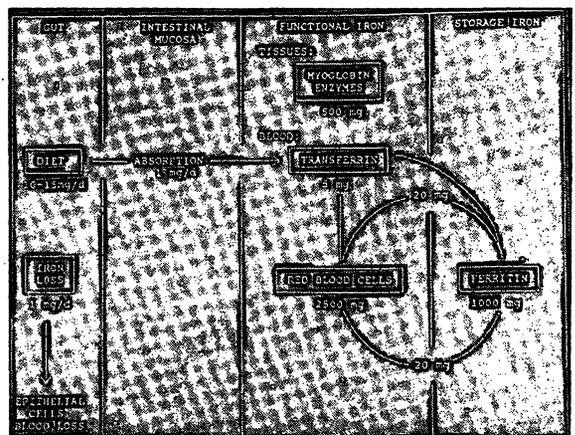


Abb. 1: Darstellung des Eisenhaushalts und seiner Kompartimente nach Lit. 22

Der Eisenbestand des Organismus beträgt etwa 4 g. Das Funktionseisen macht davon 70% aus, das Speichereisen 30%. 80% des Funktionseisens werden für die Erythropoese benötigt. Transferrin ist das Eisen-transportierende Protein und für den Plasmaeisen-Turnover verantwortlich. Eine verminderte Sättigung des Transferrins mit Eisen ist ein wichtiger Indikator für die Verminderung des Funktionseisens. Die Ferritinkonzentration im Serum ist ein Kriterium der Speichereisenreserve. Ist Ferritin erniedrigt, sind die Eisenspeicher leer.

Die Transferrinsättigung und der Ferritinwert sind in Kombination mit der Retikulozytenzahl Parameter zur Differenzierung der mikrozytären bzw. mikrozytär/normozytären Anämien (Tab. 8). Sind die Transferrinsättigung und der Ferritinwert erniedrigt, so liegt eine chronische Blutungs- oder eine nutritive Eisenmangelanämie vor. Ist die Transferrinsättigung normal und der Ferritinwert normal oder erhöht, so liegt eine Eisenfehlverwertung, z.B. bedingt durch eine Entzündungs- oder Tumoranämie vor. In diesem Fall ist, möglicherweise bedingt durch den Transferrinmangel der Plasmaeisen-Turnover vermindert und dadurch ungenügend Eisen für die Erythropoese verfügbar. Die Serumferritin-Konzentration kann bei Erkrankungen, die eine Eisenfehlverwertung verursachen, disproportional erhöht sein in Relation zur Speichereisenreserve (20).

Tab. 8: Differenzierung der mikrozytären Anämien

TF-Sättigung (%)	Ferritin (µg/l)	Retik.-Index (%)	Diagnose
< 16	< 12	< 3	chron. Blutverlust nutritiver Fe-Mangel
16-45	20-300	< 3	Entzündungs-/ Tumor-Anämie
16-45	20-300	> 3	Hämoglobinopathie, z.B. β-Thalassämie

Eine adäquate Eisentherapie führt innerhalb weniger Tage zu einem stärkeren Retikulozytenanstieg bei der chronischen Blutungs- und der nutritiven Eisenmangelanämie.

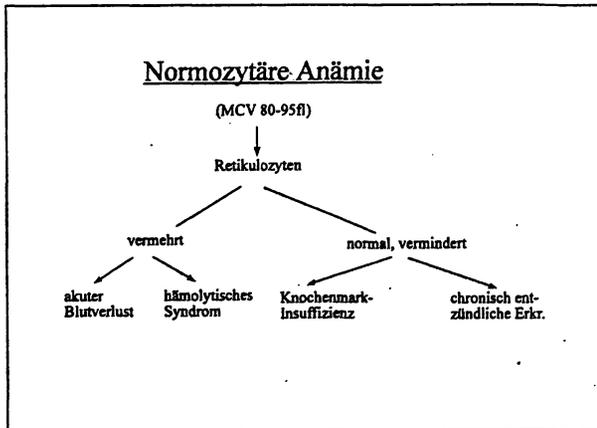


Abb. 2: Differenzierung der normozytären Anämie mittels der Retikulozytenbestimmung

Mikrozytäre Anämien mit Retikulozytose weisen häufig auf eine Hämoglobinopathie hin, z.B. eine β-Thalassämie.

Makrozytäre Anämien

Makrozytäre Anämien, die auf einem Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangel beruhen, haben eine erniedrigte Retikulozytenzahl. Bei adäquater Behandlung kommt es binnen weniger Tage zum Anstieg der Retikulozyten, die Werte bis 40% erreichen können.

Retikulozytenbestimmung zur Differenzierung der Anämien

Die Indikationen der Retikulozytenbestimmung zur Differenzierung der Anämien und die sich daran anschließenden weiteren diagnostischen Verfahren sind in Abb. 2 bis 4 dargestellt (21). Eine wichtige Bedeutung kommt der Retikulozytenbestimmung bei den normozytären Anämien zu, bei den mikrozytären Anämien sollte sie erst

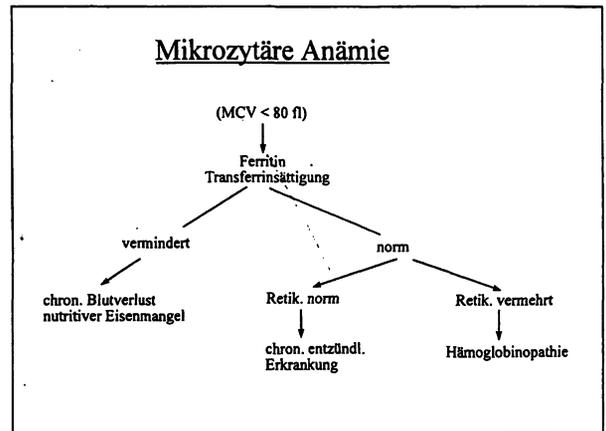


Abb. 3: Diagnostische Hinweise bei mikrozytärer Anämie durch die Retikulozytenbestimmung

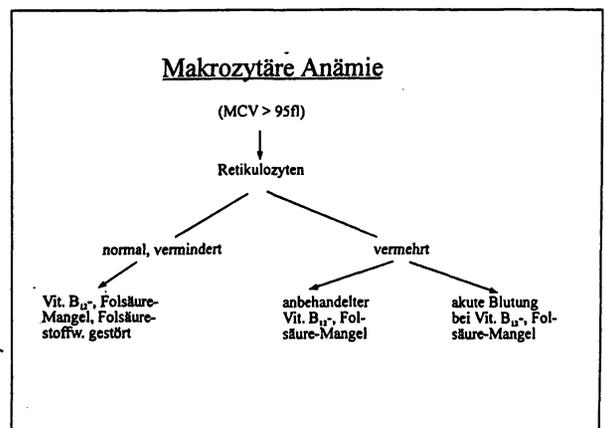


Abb. 4: Diagnostische Hinweise bei makrozytärer Anämie durch die Retikulozytenbestimmung

durchgeführt werden, wenn der Ferritinwert bzw. die Transferrinsättigung keine eindeutige Aussage liefern. Eine Retikulozytose bei makrozytärer Anämie weist auf den anbehandelten Vitamin B₁₂- oder Folsäure-Mangel hin.

Retikulozytenbestimmung zur Behandlungskontrolle von Anämien

Ein wichtiges Indikationsgebiet der Retikulozytenbestimmung ist die Beurteilung des Behandlungserfolges von Anämien. Die Regeneration der hyporegenerativen Erythropoese bei Eisen-, Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangel sowie die Effektivität einer Erythropoietin-Therapie wird durch einen Retikulozytenanstieg dokumentiert.

Andererseits weist bei immunhämolytischer Anämie der Abfall der Retikulozytenzahl auf die effiziente Therapie mit Corticoiden hin.

Zur Früherkennung erythrozytärer Lysen bei noch normaler Hämoglobinkonzentration, z.B. unter Cis-Platin-Behandlung, kommt dem Retikulozytenanstieg eine ähnliche Bedeutung zu wie dem Haptoglobinabfall. Der Retikulozytenanstieg hat aber eine größere diagnostische Sensitivität und Spezifität.

Die zytostatische Therapie hämatologischer Systemerkrankungen oder solider Tumoren wird nicht selten von einer Knochenmarkdepression begleitet. Ein Wiederanstieg der Retikulozytenzahl, oft noch vor dem Anstieg der Thrombozyten und Leukozyten erfaßbar, ist das frühe Zeichen einer beginnenden Regeneration des Knochenmarks.

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. Lothar Thomas
Krankenhaus Nordwest
Laboratoriumsmedizin
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt

Literatur:

1. Empfehlung der WHO (1976)
2. Eber, S.W.; Schröter, W. (1992): Diagnostik und Therapie der Anämien im Kindesalter. Monatsschr. Kinderheilkd. 140, F 13-F 21.
3. Rauniker, R.A.; Sabio, H. (1992): Anemia in adolescent athlete. AJDC 146, 1201-1205
4. Abgeleitet von Zahlenangaben aus: Braun, B.E.; Goes, R.; Krieg, M.; Trampisch, H.J. (1989): Zur Entbehrlichkeit der konventionell bestimmten totalen Eisenbindungskapazität (TEBK) im Rahmen der Eisenmangel-Diagnostik. Lab.med. 13, 491-497
5. Eigene Untersuchungen aus den Jahren 1985-1989 bei Schwangeren im letzten Schwangerschaftsdrittel.
6. Mansouri, A.; Lipschitz, D.A. (1992): Anemia in the elderly patient. The Medical Clinics of North America 76, 619-630
7. Kalchthaler Do, T.; Rigor Tan, E. (1980): Anemia in institutionalized elderly patients. J. Amer. Geriatrics Soc. 28, 108-113
8. Fereberger, W. (1983): Hämatologische Parameter für Diagnose und Verlaufskontrolle von Anämien. Lab. med. 7, 375-378
9. Rockey, D.G.; Cello, J.P. (1993): Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron deficiency anemia. N. Engl. J. Med. 329, 1691-1695
10. Means Jr., R.T.; Krantz, S.B. (1992): Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood 80, 1639-1647
11. Salama, A.; Mueller-Eckhardt, C. (1992): Immune-mediated blood cell dyscrasias related to drugs. Seminars in Hematology 29, 54-63
12. Bick, R.L. (1993): Myelodysplastic syndromes. Laboratory Medicine 24, 712-716
13. Nissen, C. (1991): The pathophysiology of aplastic anemia. Seminars in Hematology 28, 313-318
14. Bick, R.L. (1993): Myeloproliferative syndromes. Laboratory Medicine 24, 770-776
15. Tabbara, I.A. (1992): Hemolytic anemias. Diagnosis and management. Med. Clinics North America 76, 649-668
16. Kaltwasser, J.P. (1992): Ferritin. In Thomas, L. (ed), Labor und Diagnose, S. 401-407, Med. Verlagsges. Marburg
17. Bartels, P.C.; Helleman, P.W.; Soons, J.B.J. (1990): Investigations of red cell distribution histograms in subjects treated by maintenance haemodialysis. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 28, 113-118
18. Schwamborn, J.; Pfreundschuh, M. (1992): Stufendiagnostik der Anämie. Med. Klinik 87, 188-197
19. Porstmann B. (ed) (1993): Retikulozyten: Reifung, Analytik, klinische Bedeutung. Wachholz-Verlag, Nürnberg
20. Brown, R.D.; Benfatto, J.; Gibson, J.; Kronenberg, H. (1988): Red cell ferritin and iron stores in patients with chronic disease. Eur. J. Haematol. 40, 136-141
21. Pappas, A.A.; Owens, R.B.; Flick, J.T. (1992): Reticulocyte counting by flow cytometry. A comparison with manual methods. Ann. Clin. Lab. Science 22, 125-132
22. Massey, A.C. (1992): Microcytic anemia: Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. Med. Clinics North America 76, 549-566