Diagnostic Update

Quantifizierung kernhaltiger Erythrozyten (NRBC) bei Hunden mit dem IDEXX inVue Dx Zellanalysegerät

Einleitung

Kernhaltige Erythrozyten (NRBC) sind unreife erythroide Vorläuferzellen, die noch einen Zellkern besitzen. Bei gesunden ausgewachsenen Hunden und Katzen sind die zirkulierenden Erythrozyten kernlos und NRBC kommen normalerweise nur im Knochenmark oder in der Milz vor. Sie werden nur unter bestimmten Bedingungen ins periphere Blut ausgeschwemmt. NRBC können bei einer regenerativen Reaktion des Knochenmarks vorkommen, die sich am besten anhand einer erhöhten Retikulozytenzahl beurteilen lässt. Zirkulierende NRBC ohne gleichzeitige Retikulozytose können dagegen auf andere Grunderkrankungen hinweisen, etwa auf Erkrankungen des Knochenmarks oder der Milz.[1]

NRBC sind ein anerkannter Marker für schwere Erkrankungen bei Hunden und Katzen: Sie korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung und sind bei manchen Krankheitsbildern mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.[2–9] Beim Hund zählen dazu Hitzschlag, Neoplasien der Milz, regenerative Anämien, schwerwiegende Erkrankungen, Traumata, SIRS und Bleivergiftung.[2–6] Bei der Katze sind dies schwerwiegende Erkrankungen, Traumata, FeLV/FIV und andere systemische Erkrankungen.[7–9] Zirkulierende NRBC werden zwar mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht, ihr prognostischer Wert hängt jedoch vom Erkrankungsstadium ab.[10]

In der Veterinärmedizin werden NRBC üblicherweise auf Grundlage der manuellen Beurteilung eines Blutausstrichs pro 100 Leukozyten angegeben. Da dieser Wert jedoch von der Leukozytenzahl abhängt, kann eine Leukozytose oder Leukopenie den relativen NRBC-Wert erheblich verändern, selbst wenn die absolute Anzahl der NRBC unverändert bleibt (Tabelle 1). Dies kann zu einer erheblichen Fehleinschätzung des Schweregrads der NRBC-Werte führen und die Beurteilung von Veränderungen im Zeitverlauf erschweren.

Parameter	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4
Leukozyten (K/µl)	2	5	10	30
NRBC (K/µl)	0,3	0,3	0,3	0,3
NRBC/100 Leukozyten	15	6	3	1

Tabelle 1. Veränderung des relativen Werts NRBC/100 Leukozyten bei unterschiedlichen Leukozytenzahlen und gleichbleibender absoluter NRBC-Zahl. NRBC/100 Leukozyten = (NRBC ÷ Leukozyten) × 100, wobei die absolute NRBC-Konzentration konstant 0,3 K/µl betrug. Die 15-fache Spannweite des relativen Werts spiegelt ausschließlich die veränderte Leukozytenzahl wider, nicht aber eine veränderte Ausschwemmung erythroider Vorstufen.

Durch Fortschritte bei automatisierten Hämatologie-Analysegeräten können NRBC inzwischen als absolute Konzentration (K/µl) angegeben werden – unabhängig von Schwankungen der Leukozytenzahl.[11]

In der Humanmedizin können Hämatologie-Analysegeräte NRBC seit Ende der 1990er-Jahre automatisiert zählen. 2016 empfahl das International Council for Standardization in Haematology (ICSH), NRBC – sofern Technologie und IT-Infrastruktur dies zulassen – als absolute Konzentration in SI-Einheiten ($\times 10^9$/l) statt pro 100 Leukozyten anzugeben, da absolute Werte klinisch aussagekräftiger sind.[12]

In der Veterinärmedizin werden NRBC üblicherweise auf Grundlage der manuellen Beurteilung eines Blutausstrichs pro 100 Leukozyten angegeben. Für diese Konvention gab es zwei Gründe: Automatisierte Geräte konnten noch keine absolute NRBC-Zahl angeben, und impedanzbasierte Hämatologie-Analysegeräte zählten NRBC als Leukozyten, sodass eine manuelle Korrektur der Leukozytenzahl erforderlich war. Im Gegensatz zu rein impedanzbasierten Analysegeräten kommt es bei Hämatologie-Analysegeräten mit Laser-Durchflusszytometrie wie dem ProCyte Dx™ Hämatologie-Analysegerät seltener vor, dass NRBC die Gesamtleukozytenzahl verfälschen. Das in Großlaboren verbreitete automatisierte Sysmex™ XN-V Hämatologie-Analysegerät verfolgt einen vergleichbaren Ansatz und verfügt über einen eigenen Fluoreszenzkanal zur Zählung der NRBC. Das ProCyte Dx Analysegerät wurde in Partnerschaft mit Sysmex entwickelt und wird auch in Partnerschaft mit Sysmex gefertigt, um Technologie und Qualität eines externen Labors direkt in die Praxis zu bringen. Beide Analysegeräte kennzeichnen Proben, bei denen NRBC vermutet werden, mit einem Hinweis, damit diese nicht unbemerkt in die Leukozytenzahl einfließen. Die Hinweise auf NRBC zeigen an, dass eine Beurteilung der Blutzellmorphologie erforderlich ist, um die Gesamtleukozytenzahl und/oder die Leukozytendifferenzierung zu bestätigen oder (seltener) zu korrigieren.

Das IDEXX inVue Dx™ Zellanalysegerät liefert in Kombination mit einem ProCyte One™ oder ProCyte Dx Hämatologie-Analysegerät umfassende Befunde für die Hämatologie direkt in der Praxis. Werden bei der Zellanalyse mit dem IDEXX inVue Dx Analysegerät NRBC nachgewiesen, werden diese als absolute Zahl (K/µl) quantifiziert, und die Gesamtleukozytenzahl sowie die Leukozytendifferenzierung werden aktualisiert (oder bestätigt), um ihren selten vorkommenden Anteil an der Leukozytenzahl zu berücksichtigen. NRBC und Erythrozyten werden mittels

KI-gestützter Bildanalyse gezählt, woraus sich das Verhältnis von NRBC zu Erythrozyten ergibt. Dieses Verhältnis wird anschließend mit der Erythrozytenkonzentration aus dem Blutbild multipliziert; daraus ergibt sich die angegebene absolute NRBC-Konzentration in K/µl.

Das Analysegerät übernimmt, wofür bisher ein Blutausstrich oder ein Blutbild eines externen Labors nötig war (Nachweis, Bestätigung, Quantifizierung und korrigiertes Differenzialblutbild), und zwar ohne jede manuelle Korrektur. Damit stehen automatisierte absolute NRBC-Zählungen direkt in der Praxis zur Verfügung.

Unter anderem aufgrund der Art und Weise, wie NRBC normalerweise angegeben wurden, gab es für Hunde bislang kein Referenzintervall dafür, welche automatisiert bestimmte absolute NRBC-Zahl als physiologisch (bzw. klinisch unbedeutend) gilt. Das IDEXX inVue Dx™ Analysegerät meldet auffällige morphologische Veränderungen der Erythrozyten und liefert diagnostische Erwägungen zu deren möglicher klinischer Bedeutung, wenn seine Ergebnisse mit den Blutbildergebnissen des ProCyte One™ oder ProCyte Dx™ Hämatologie-Analysegeräts kombiniert werden. Bei der Beurteilung von Blutausstrichen wird allgemein ein Befund von 3 oder mehr NRBC pro 100 Leukozyten als klinisch auffällig angesehen (dies ist das von den IDEXX Laboren festgelegte obere Referenzintervall und entspricht 0,3 K/µl bei einer Leukozytenzahl von 10 K/µl).[13]

Methoden

Ermittlung des Referenzintervalls

Zur Ermittlung des Referenzintervalls für NRBC wurden absolute NRBC-Ergebnisse herangezogen, die mit dem Sysmex™ XN-V Analysegerät an einer Referenzkohorte von 93 klinisch gesunden Hunden gemessen wurden. Diese Hunde – bereits Teil einer früheren Referenzintervallstudie – waren ein bis sieben Jahre alt, zeigten keine Auffälligkeiten in Anamnese oder klinischer Untersuchung und hatten unauffällige Ergebnisse in der Blutchemie, beim Gesamt-T_4 und im IDEXX SNAP™ 4Dx™ Plus Test; abgesehen von routinemäßiger Herzwurm- und Parasitenprophylaxe erhielten sie keine Medikamente.[14]

Da eine nichtparametrische Schätzung von Referenzintervallen mindestens 120 Individuen erfordert und eine Schätzung mit robusten Verfahren nicht möglich ist, wenn ein großer Teil der Messwerte an der unteren Bestimmungsgrenze des Assays liegt, wurde das Referenzintervall für das Sysmex XN-V Analysegerät mithilfe eines parametrischen Verfahrens geschätzt,[15,16] wobei die Obergrenze auf das 97,5 %-Perzentil und die Untergrenze auf 0 festgelegt wurde.

Vergleich der NRBC-Werte des IDEXX inVue Dx Zellanalysegeräts mit denen des automatisierten Sysmex XN-V Hämatologie-Analysegeräts

Der Nachweis von NRBC mit dem IDEXX inVue Dx Analysegerät wurde mit dem automatisierten Sysmex XN-V Hämatologie-Analysegerät verglichen, das zuvor für diesen Verwendungszweck validiert worden war.[11] Eine separate klinische Kohorte von 192 Hunden mit einem breiten Spektrum an NRBC-Konzentrationen lieferte gepaarte Ergebnisse der Analysegeräte Sysmex XN-V und IDEXX inVue Dx für den Vergleich zwischen den Plattformen. Die systematische Abweichung (Bias) zwischen den Methoden wurde anhand dieser Daten mittels Passing-Bablok-Regression geschätzt.[17] Zudem wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Anschließend wurden die Referenzintervalle des Sysmex XN-V Analysegeräts mithilfe der geschätzten Regressionskoeffizienten auf das IDEXX inVue Dx Analysegerät übertragen. Die Konfidenzintervalle wurden nichtparametrisch durch Bootstrap-Resampling der Daten geschätzt.

Ergebnisse[18]

Referenzintervall

Das obere Referenzintervall des Sysmex XN-V Analysegeräts lag bei 0,12 K/µl (0,09–0,16) (Abbildung 1); daraus ergibt sich ein geschätztes oberes Referenzintervall für das IDEXX inVue Dx Analysegerät von 0,10 K/µl (0,05–0,14). Der Berichtsschwellenwert des IDEXX inVue Dx Analysegeräts für NRBC wurde auf 0,3 K/µl festgelegt; dies entspricht dem 99,9 %-Perzentil der angepassten Referenzverteilung. Dieser Schwellenwert entspricht zudem näherungsweise dem häufig zitierten Wert von 3 NRBC pro 100 Leukozyten bei manueller Beurteilung eines Blutausstrichs, wenn die Gesamtleukozytenzahl 10 K/µl beträgt.

Vergleich der NRBC-Werte des IDEXX inVue Dx Zellanalysegeräts mit denen des automatisierten Sysmex XN-V Hämatologie-Analysegeräts

In der Kohorte von 192 Hunden lagen die NRBC-Konzentrationen des Sysmex XN-V Analysegeräts zwischen 0 und 26,76 K/µl und korrelierten über diesen gesamten Bereich stark mit den Ergebnissen des IDEXX inVue Dx Analysegeräts (Spearman-ρ = 0,878; 95 %-KI 0,825–0,919) (Abbildung 2a). Die Passing-Bablok-Regression ergab eine Steigung von 0,884 (0,791–0,93) und eine Regressionskonstante von -0,018 (-0,047 bis 0), wobei die Ergebnisse des IDEXX inVue Dx Analysegeräts tendenziell etwas niedriger lagen als die NRBC-Werte des Sysmex XN-V Analysegeräts. Da die meisten Proben im Bereich von 0–1 K/µl lagen, wird zusätzlich eine vergrößerte Ansicht dieses Bereichs gezeigt, in der derselbe Übereinstimmungstrend erkennbar ist (Abbildung 2b).

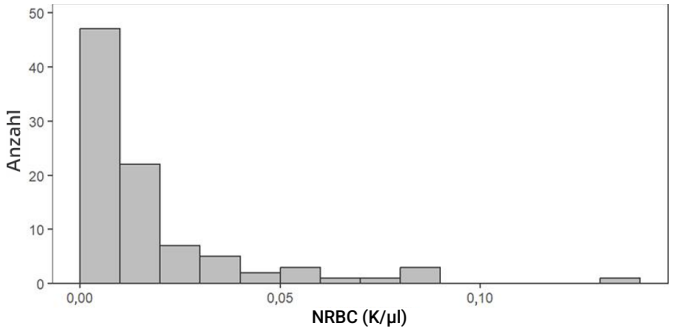

Abbildung 1. Verteilung der NRBC-Konzentrationen des Sysmex XN-V Analysegeräts in der Referenzkohorte von 93 Hunden.

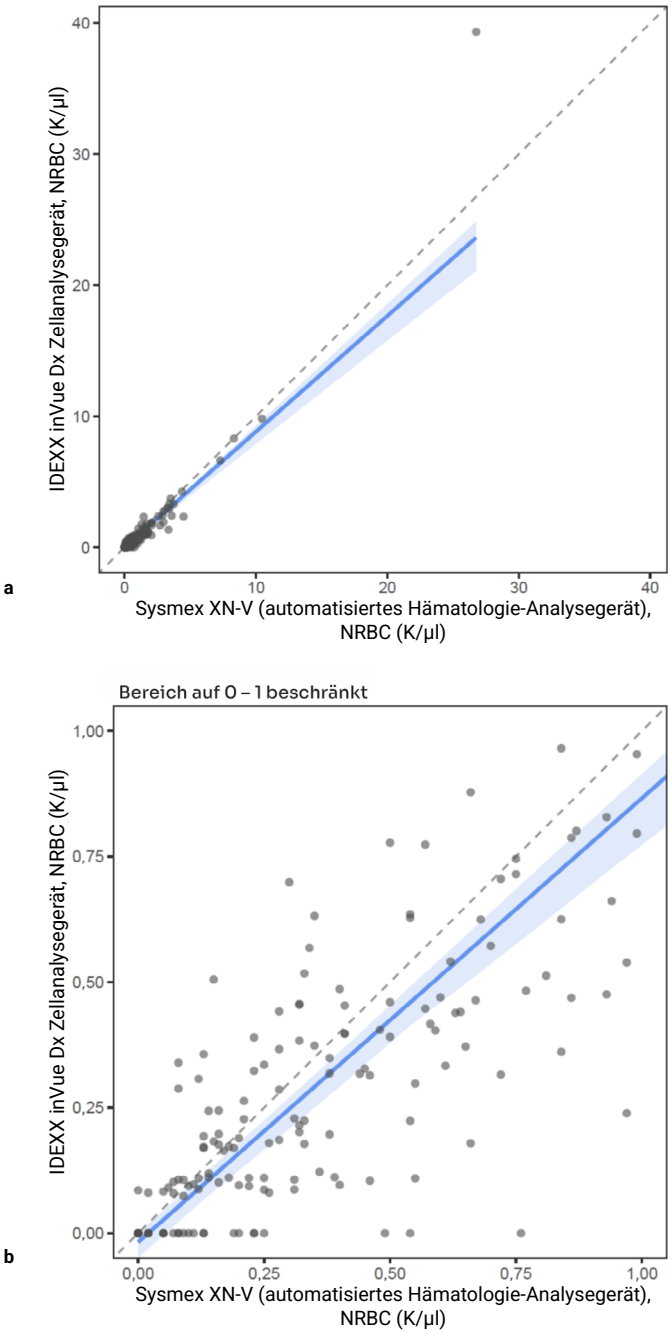

Abbildung 2. Sysmex™ XN-V Analysegerät vs. IDEXX inVue Dx™ Analysegerät: NRBC-Konzentration (n = 192), Gesamtbereich (a) und Ausschnitt 0–1 K/µl (b).

Kennwert	Schätzwert	95 %-KI
Regressionskonstante	-0,018	(-0,047; 0)
Steigung	0,884	(0,791; 0,93)
Spearman-ρ	0,878	(0,825; 0,919)

Tabelle 2. Passing-Bablok-Regression und Spearman-Korrelation für den Vergleich der NRBC-Konzentrationen zwischen Sysmex XN-V Analysegerät und IDEXX inVue Dx Analysegerät. KI: Konfidenzintervall; n = 192.

Diskussion

In dieser Studie werden ein Referenzintervall und ein Berichtsschwellenwert für die mit dem IDEXX inVue Dx™ Zellanalysegerät bestimmte absolute NRBC-Konzentration ermittelt. Auch wenn klinische Entscheidungsgrenzen für absolute NRBC-Zahlen noch weiter untersucht werden müssen, ermöglichen die absoluten NRBC-Zahlen des IDEXX inVue Dx Analysegeräts eine genaue Methode der Quantifizierung zirkulierender NRBC über verschiedene Krankheitsbilder hinweg und im Kontext der Retikulozytenzahl. Das hier vorgestellte Referenzintervall zeigt, dass bei gesunden adulten Hunden kaum oder gar keine zirkulierenden NRBC zu erwarten sind, sodass bereits ein geringer Anstieg außerhalb des physiologischen Bereichs liegt. Der konservativere Berichtsschwellenwert von 0,3 K/µl beruht auf drei Überlegungen: Erstens wurde das Referenzintervall indirekt an nicht anämischen Hunden ohne Retikulozytose ermittelt und bildet möglicherweise nicht die volle biologische Variabilität klinisch gesunder Patienten ab. Zweitens wird die Konzentration bei sehr niedrigen NRBC-Werten aus einer begrenzten Anzahl gezählter Elemente berechnet und unterliegt daher im niedrigen Bereich einer Zählungenauigkeit. Drittens ist das IDEXX inVue Dx Analysegerät darauf ausgelegt, klinisch relevante Ergebnisse und diagnostische Hinweise zu liefern, die eine Abklärung möglicher Grunderkrankungen anstoßen; deshalb ist der Schwellenwert auf Spezifität ausgerichtet, sodass die ausgegebene NRBC-Konzentration einen potenziell bedeutsamen Befund darstellt.

Da es für absolute NRBC-Zahlen noch keine etablierten klinischen Entscheidungsgrenzen gibt, sollten sie stets zusammen mit den Retikulozyten und dem klinischen Gesamtbild des Patienten beurteilt werden. Ob eine Anämie regenerativ ist, sollte zwar ausschließlich anhand der Retikulozytenzahl beurteilt werden, doch ein zur Retikulozytose proportionaler Anstieg der NRBC (Metarubrizytose) kann eine adäquate regenerative Reaktion auf Hypoxie oder Erythropoetin-Stimulation widerspiegeln, während unverhältnismäßig hohe Werte auf andere pathologische Prozesse hindeuten.

Bei nicht regenerativen Anämien können NRBC beispielweise auf Knochenmarks- oder Milzerkrankungen, eine gegen Vorläuferzellen gerichtete immunvermittelte Anämie, chronisch-entzündliche Erkrankungen (insbesondere Nierenerkrankungen), Sepsis, Neoplasien oder Bleivergiftung hinweisen.

Bei nicht anämischen Hunden sind NRBC in der Regel nicht vorhanden. Ihr Vorhandensein kann auf eine Knochenmarksschädigung oder eine Erkrankung des Knochenmarks oder der Milz hinweisen, beispielsweise im Zusammenhang mit einem Hitzschlag, Neoplasien der Milz, SIRS, einer Bleivergiftung, Dyserythropoese oder bestimmten Chemotherapeutika. Erfahrungsberichten zufolge können niedrige NRBC-Werte bei manchen Rassen (Zwergschnauzer, Dackel) jedoch physiologisch sein. Zumindest lässt sich durch Verlaufskontrollen feststellen, ob das Problem fortbesteht und eine weiterführende Diagnostik rechtfertigt.

Schlussfolgerungen

NRBC geben beim Hund wertvolle Hinweise auf den Schweregrad einer Erkrankung sowie auf zugrunde liegende pathologische Prozesse in Knochenmark oder Milz. Im Gegensatz zu relativen Werten pro 100 Leukozyten wird die Angabe als absolute Zahl nicht von Veränderungen der Leukozytenzahl beeinflusst. Das IDEXX inVue Dx™ Zellanalysegerät zeigt eine starke Korrelation mit dem zuvor validierten automatisierten Sysmex™ XN-V Hämatologie-Analysegerät. Es liefert automatisierte absolute NRBC-Zahlen, die nicht von der Leukozytenzahl beeinflusst werden, ermöglicht die direkte Verlaufsbeobachtung der NRBC-Werte von Patienten und kann künftige Untersuchungen zum Vorkommen und zur klinischen Bedeutung von NRBC unterstützen.

Literatur

1. Weiss DJ, Wardrop KJ, Hrsg. *Schalm's Veterinary Hematology*. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2010.
2. Aroch I, Segev G, Loeb E, Bruchim Y. Peripheral nucleated red blood cells as a prognostic indicator in heatstroke in dogs. *J Vet Intern Med*. 2009;23(3):544–551. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0305.x
3. Cho A, Bae H, Kim Y, et al. Nucleated red blood cells for characterization of systemic inflammatory response syndrome in dogs. *J Vet Intern Med*. 2025;39(1):e17246. doi:10.1111/jvim.17246
4. Dank G, Segev K, Elazari M, Tovi-Mazaki M, Aroch I. Diagnostic and prognostic significance of rubricytosis in dogs: a retrospective case-control study of 380 cases. *Isr J Vet Med*. 2020;75(4):193–203.
5. Moretti P, Giordano A, Stefanello D, Ferrari R, Castellano S, Paltrinieri S. Nucleated erythrocytes in blood smears of dogs undergoing chemotherapy. *Vet Comp Oncol*. 2017;15(1):215–225. doi:10.1111/vco.12156
6. Müller M, Dörfelt R, Hamacher L, Wess G. Association of nucleated red blood cells with mortality in critically ill dogs. *Vet Rec*. 2014;175(20):508. doi:10.1136/vr.102398
7. Ben-Oz J, Segev G, Bilu G, Mazaki-Tovi M, Aroch I. Peripheral nucleated red blood cells in cats and their association with age, laboratory findings, diseases, morbidity and mortality—a retrospective case-control study. *Isr J Vet Med*. 2014;69(4):182–191.
8. Dörfelt R, Pabst K, Hartmann K. Nucleated red blood cells in critically ill cats. *J Feline Med Surg*. 2025;27(11):1098612X251387446. doi:10.1177/1098612X251387446
9. Shelton GH, Linenberger ML. Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. *Semin Vet Med Surg Small Anim*. 1995;10(4):220–233.
10. Hollmann F, Geisen V, Hartmann K, Doerfelt R. Nucleated red blood cells as a prognostic indicator in dogs with anemia. *Front Vet Sci*. 2025;12:1585168. doi:10.3389/fvets.2025.1585168
11. Ginders J, Stirn M, Novacco M, Hofmann-Lehmann R, Riond B. Validation of the Sysmex XN-V automated nucleated red blood cell enumeration for canine and feline EDTA-anticoagulated blood. *Animals (Basel)*. 2024;14(3):455. doi:10.3390/ani14030455
12. Brereton M, McCafferty R, Marsden K, et al. Recommendation for standardization of haematology reporting units used in the extended blood count. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(5):472–482. doi:10.1111/ijlh.12563
13. Mandell CP, Jain NC, Farver TB. The significance of normoblastemia and leukoerythroblastic reaction in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1989;25(6):665–672.
14. Daten hinterlegt bei IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine, USA: *Updated Reference Intervals for IDEXX Reference Laboratories Hematology Results* [Diagnostic Update]; 2025.
15. Jackson CH. flexsurv: a platform for parametric survival modeling in R. *J Stat Softw.* 2016;70:i08. doi:10.18637/jss.v070.i08
16. CLSI. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition* [CLSI document EP28-A3c]. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
17. Potapov S, Model F, Schuetzenmeister A, et al. *mcr: Method Comparison Regression.* R-Paket Version 1.3.3.1. CRAN; 2024. www.CRAN.R-project.org/package=mcr
18. Daten hinterlegt bei IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine, USA: Hegarty E. *nRBC Reference Intervals: Sysmex Estimation and IDEXX InVue Dx Translation, 100344* (IDEXX Global Medical Organization—Medical Data Insights; 2. September 2026) [003_nRBC-RIs.Rmd].

Veröffentlicht im Oktober 2026.

© 2026 IDEXX Laboratories, Inc. Alle Rechte vorbehalten. •09-2693248-00
Sysmex ist eine Marke oder eingetragene Marke der Sysmex Corporation. Alle anderen Marken sind Eigentum von IDEXX Laboratories, Inc. oder ihren Tochterunternehmen in den Vereinigten Staaten und/oder in anderen Ländern.
Die IDEXX-Datenschutzrichtlinie ist unter idexx.com verfügbar.

IDEXX GmbH
Humboldtstr. 2
70806 Kornwestheim
idexx.de/snap

IDEXX Vet Med Labor GmbH
Börsegasse 12/1
1010 Wien
idexx.at/snap

IDEXX Diavet AG
Schlyffistr. 10
8806 Bäch
idexx.ch/snap-de