

HÄMATOLOGIE | 2019

# White Paper



## XN-20 Leukozyten-Funktionalität

## Sensitive Auswertung der Leukozyten-Funktionalität und effizienterer Analysen-Workflow

### Unterscheidung zwischen neoplastischen und reaktiven Zuständen

Maligne Erkrankungen nicht zu erkennen, gehört zu den größten Bedenken im klinischen Labor, da dies ernsthafte Auswirkungen auf die Gesundheit des Patienten haben kann. Falsch-negative Resultate zu vermeiden und alle neoplastischen Proben zu identifizieren – mit der größtmöglichen Sensitivität – ist daher essentiell. Die Bewertung der Lymphozyten-Morphologie ist anspruchsvoll und erfordert ein hohes Maß an Wissen und Erfahrung. Bei niedrigen Zellzahlen besteht zudem eine hohe statistische Varianz. Automatisierte Hämatologie-Analysesysteme können hier unterstützen.

Aber eine hohe Sensitivität ist nicht der einzig wichtige Aspekt. Steht der Verdacht einer neoplastischen Erkrankung einmal im Raum, müssen Labore meist zeit- und kostenintensive Folgeuntersuchungen durchführen. Daher müssen Analysensysteme falsch-positive Verdachtshinweise möglichst ausschließen, auch um die Diagnostik schneller abzuschließen und unnötige Kosten zu vermeiden.

Durch die Kombination der Informationen aus der XN-DIFF-Analyse (WDF) und dem Kanal für weiße Vorläuferzellen und pathologische Zellen (WPC) stellt das XN-20 Analysesystem sowohl hohe

Sensitivität als auch Spezifität bei der Erkennung von reaktiven und neoplastischen Proben zur Verfügung.

*Durch die Kombination zweier fluoreszenz-durchflusszytometrischer Messkanäle in einem Analysesystem können maligne Erkrankungen sensitiver und spezifischer erkannt werden. Möglich ist dies durch die Erkennung von Unterschieden in der Funktionsfähigkeit der Leukozyten.*

### XN-DIFF-Messung (WDF-Kanal)

Im Kanal für das Leukozyten-Differentialblutbild (WDF) hängt die Markierung durch Fluoreszenzfarbstoffe von der Zusammensetzung der Zellmembran und des Zytoplasmas ab. Die Lipidmembran aktivierter oder unreifer Zellen unterscheidet sich hierbei von der nicht-reaktiver oder reifer Zellen.

Eine spezielle Kombination von Reagenzien (Lyse und Markierung) und Inkubationszeit ermöglicht die Trennung der unterschiedlichen Zellpopulationen. Zunächst perforiert das Lyse-Reagenz die Zellmembran. Maßgeblich für das Ausmaß der erzeugten Durchlässigkeit ist dabei die Lipid-Zusammensetzung der Membran, und diese wiederum hängt vom Zelltyp, dem Reifegrad und dem Aktivierungsstatus der Zelle ab.

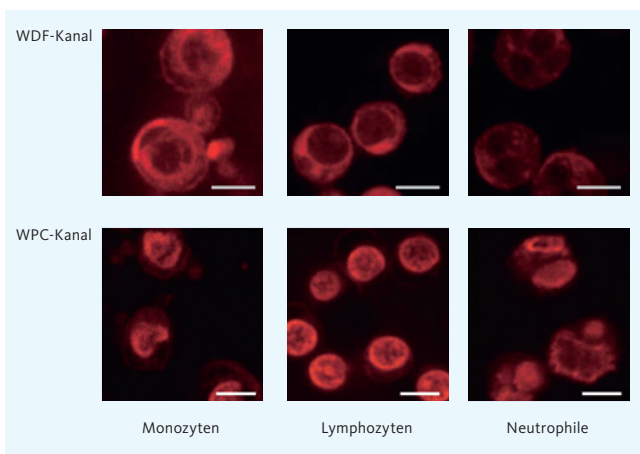
Danach markiert der Fluoreszenzfarbstoff zunächst RNA im Zytoplasma (Abb. 1). Die Intensität des resultierenden Fluoreszenzsignals hängt zum einen vom Ausmaß der Perforation der Membran und damit von der Lipidzusammensetzung ab, zum anderen von der Menge an RNA im Zytoplasma. Die Information über Membranzusammensetzung und zytoplasmatische RNA (via Fluoreszenz), Zellvolumen (Vorwärtsstreulichtintensität) und intrazelluläre Struktur (Seitwärtsstreulichtintensität) wird durch einen speziellen Algorithmus analysiert. Reaktive, unreife und pathologische Zellen in der Blutprobe können so mit hoher Empfindlichkeit detektiert werden.

**Kanal für weiße Vorläuferzellen und pathologische Zellen (WPC-Kanal)**

Aufgrund eines anderen Tensids und einer längeren Inkubationszeit hat das Lysereagens des WPC-Kanals einen noch stärkeren Effekt auf die Membranlipide als das des WDF-Kanals. Zudem hat der Fluoreszenzfarbstoff eine höhere Polymethin-Konzentration, sodass auch die DNA im Zellkern angefärbt wird.

Ein Beispiel für die unterschiedliche Zusammensetzung der Zellmembran je nach Aktivierungszustand oder Zellfunktion ist das Vorkommen von sogenannten „Lipid rafts“ („Lipidflöße“). Lipid rafts sind cholesterin- und glycosphingolipidreiche Microdomänen in der Zellmembran, die eine wichtige Rolle beim Membrantransport und den zellulären Signalprozessen spielen. Lipid rafts sind strukturierter und dichter als die sie umgebende Lipidmembran, aber schwimmen frei in ihr.

Ein erhöhtes Vorkommen von Lipid rafts in der Zellmembran wurde in Zellen beobachtet, die eine stärkere extrazelluläre Kommunikation aufweisen (z. B. neoplastische oder aktivierte reife Zellen), im Gegensatz dazu weisen unreife und ruhende reife Zellen eine niedrigere Konzentration von Lipid rafts in der Membran

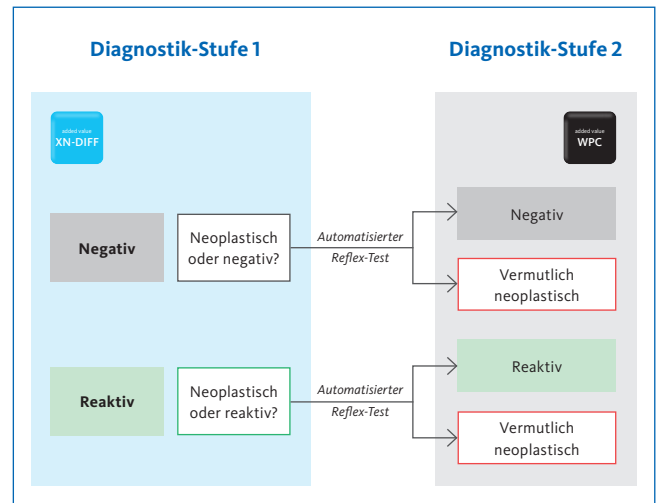


**Abb. 1** Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von drei Zellpopulationen nach Markierung mit WDF- und WPC-Reagenz. Der WDF-Fluoreszenzfarbstoff markiert hauptsächlich RNA im Zytoplasma, während der WPC-Farbstoff schwerpunktmäßig DNA im Zellkern anfärbt. Balkenlänge = 5 µm. Bearbeitet aus Kawauchi et al. [1].

auf [2-3]. Die verstärkte Permeabilisierung einiger Zelltypen, wie von abnormalen Lymphozyten, führt zu einem Verlust von Zytoplasma und damit zu niedrigerer Zellgröße (Vorwärtsstreulicht). Während der WDF-Kanal im wesentlichen Informationen zur Aktivität im Zytoplasma liefert, erkennt der WPC-Kanal abnormale Zellen anhand ihrer Membranzusammensetzung, die zu Unterschieden in der Zellgröße führen (Schrumpfung einiger Zelltypen), aber auch anhand einer intensiveren Markierung, durch den höheren Zugang zur enthaltenen DNA des Fluoreszenzmarkers (Abb. 1).

Durch die Kombination der Informationen aus beiden Kanälen – und ihren spezifischen Reagenzien und Reaktionsbedingungen – werden Sensitivität und Spezifität der Erkennung neoplastischer und aktivierter Zellen optimiert. Wie in Abb. 2 dargestellt, kann der WDF-Kanal die meisten negativen und einige reaktive Proben abschließend identifizieren. Bei einigen Proben verbleibt jedoch ein Verdacht, sie könnten entweder neoplastische oder normale Zellen enthalten (Abb. 2 ‚Neoplastisch oder negativ?‘), während bei anderen der Verdacht auf neoplastische oder reaktive Zellen nicht ausgeräumt werden kann (Abb. 2 ‚Neoplastisch oder reaktiv?‘). Bei Proben, die in eine dieser Kategorien fallen, wird automatisch eine Reflex-Messung im WPC-Kanal veranlasst.

Der WPC-Kanal kann dann die Proben in drei klar definierte Kategorien einteilen (reaktiv, vermutlich neoplastisch oder negativ). Dies erlaubt dem Labor, die Proben anhand dieser Kategorien aufzuteilen und reaktive Zustände weiter zu charakterisieren, wenn neoplastische Erkrankungen ausgeschlossen werden konnten.



**Abb. 2** Der zweistufige Ansatz von XN-20 zur Klassifizierung von Proben in drei unterschiedliche Gruppen: negativ, reaktiv (Verdachtshinweis ‚Atypical Lympho?‘) und vermutlich neoplastisch (entweder Verdachtshinweis ‚Blasts?‘ oder ‚Abn Lympho?‘).

Diese Kategorien werden im Analysesystem als Verdachtshinweise (‚Flags‘) abgebildet, sie entsprechen folgenden Bedeutungen: ‚Blasts?‘ oder ‚Abn Lympho?‘ weisen auf einen ‚vermutlich neoplastischen‘ Hintergrund, während ‚Atypical Lympho?‘ auf ein ‚reaktives‘ Geschehen hinweist.

Auf diese Weise unterstützen XN-20 Analysensysteme die Klassifizierung von Lymphozyten gemäß des Europäischen Konsensberichtes zur Identifikation von Blutzellen, der für atypische Lymphozyten aller Art die Gruppierung in ‚atypische Lymphozyten, vermutlich reaktiv‘ und ‚atypische Lymphozyten, vermutlich neoplastisch‘ empfiehlt [4].

Eine vor kurzem veröffentlichte Studie [5] verglich verschiedene Analysensysteme zu pathologischen Verdachtshinweisen in 349

zufällig aus der Routineanalytik herangezogenen Proben. Die XN-Serie konnte sich hier durch eine überlegene Sensitivität für Blasten und abnormale Lymphozyten auszeichnen (Tabelle 1). Eine weitere aktuelle Studie [6] demonstrierte eine sehr gute Leistung der XN-Serie bei der Detektion von neoplastischen und reaktiven Leukozyten (Tabelle 2). Die Autoren attestierten XN-Systemen eine Sensitivität und Spezifität, die mit der morphologischen Bewertung von Ausstrichen vergleichbar ist.

**Tabelle 1** Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für die Meldung pathologischer Proben auf fünf verschiedenen Analysensystemen über 349 zufällig ausgewählte Proben aus der Routineanalytik. Bearbeitet aus Bruegel et al. [5].

Referenzbezug auf Mikroskopie	N	Analysesystem	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiv-prädiktiver Wert (%)	Negativ-prädiktiver Wert (%)
Blasten („Blasts?“)	34	Sapphire	76	93	55	97
		DxH 800	74	95	63	97
		Advia 2120i	65	97	65	97
		XE-5000	65	98	79	96
		<b>XN-20</b>	<b>97</b>	<b>96</b>	<b>70</b>	<b>100</b>
Lymphom-Zellen („Abn Lympho?“)	25	Sapphire	56	94	44	96
		DxH 800	64	94	47	97
		Advia 2120i	72	88	31	98
		XE-5000	80	95	54	99
		<b>XN-20</b>	<b>80</b>	<b>95</b>	<b>59</b>	<b>98</b>
Neoplastische Zellen („Blasts?“ und/oder „Abn Lympho?“)	57	Sapphire	74	95	72	95
		DxH 800	81	95	75	96
		Advia 2120i	77	94	71	96
		XE-5000	75	96	80	95
		<b>XN-20</b>	<b>96</b>	<b>94</b>	<b>75</b>	<b>99</b>

**Tabelle 2** Leistungsbewertung des XN-20 für die Detektion von reaktiven und neoplastischen Leukozyten. Bearbeitet aus Schuff-Werner et al. [6].

Referenzbezug auf Mikroskopie, Immunphänotypisierung und klinische Diagnose	N	Analysesystem	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiv-prädiktiver Wert (%)	Negativ-prädiktiver Wert (%)
Blasten („Blasts?“)	30	Morphologie	93	99	90	99
		XE-2100	90	39	17	97
		<b>XN-20</b>	<b>93</b>	<b>96</b>	<b>74</b>	<b>99</b>
Lymphom-Zellen („Abn Lympho?“)	18	Morphologie	89	99	89	99
		XE-2100	78	62	14	97
		<b>XN-20</b>	<b>89</b>	<b>97</b>	<b>70</b>	<b>99</b>
Neoplastische Zellen („Blasts?“ und/oder „Abn Lympho?“)	48	Morphologie	92	98	92	98
		XE-2100	85	41	25	92
		<b>XN-20</b>	<b>94</b>	<b>93</b>	<b>75</b>	<b>99</b>
Reaktive Lymphozyten („Atypical Lympho?“)	35	Morphologie	91	100	97	100
		XE-2100	63	77	31	98
		<b>XN-20</b>	<b>86</b>	<b>98</b>	<b>86</b>	<b>99</b>

## Charakterisierung reaktiver Geschehen mittels quantitativer Parameter

Wenn Reizformen vorliegen, kann angenommen werden, dass der Patient unter einer Entzündung leidet – mit oder ohne Infektion. Daher ist es wichtig, schnell zwischen den unterschiedlichen Reizzuständen unterscheiden zu können. Kliniker müssen beispielsweise schnell die bestmögliche Therapie für ihren Patienten ableiten können und die Gabe von Antibiotika vermeiden, wo diese unangebracht ist (z. B. bei viralen Infektionen).

Die korrekte Diagnose vermuteter Infektionen auf der Basis von klinischer Befundung, biochemischer Marker und mikrobiologischer Blutkulturen ist sowohl zeit- als auch kostenintensiv. Hat das Labor allerdings die Möglichkeit, gleich zu Beginn schnell Hinweise in die richtige Richtung zu bekommen, kann die entsprechend zielführende Stufendiagnostik schneller eingeleitet werden und die Klinik schneller die Therapie beginnen, ändern oder anpassen.

Die neuen „Extended Inflammation Parameter“ (EIP, erweiterte Entzündungsparameter) erlauben die Quantifizierung aktivierter Lymphozyten und Neutrophile und die Resultate können nach Ausschluss einer neoplastischen Erkrankung in die Stufendiagnostik einbezogen werden. Die Kombination der RE-LYMP und AS-LYMP-Werte, die die Konzentration aller reaktiven Lymphozyten bzw. aller antikörper-bildenden Lymphozyten quantifizieren, erlaubt weitergehende Einblicke in die Aktivierung des angeborenen und des adaptiven Immunsystems. Darüber hinaus unterstützt die Messung der Granularität (NEUT-GI) und der Reaktivität (NEUT-RI) der Neutrophilen die Differenzierung zwischen frühen und fortgeschrittenen bakteriellen Infektionen.

Ogleich RE-LYMP und AS-LYMP im WDF-Kanal gemessen werden, sind sie ohne die Informationen aus dem WPC-Kanal nur von begrenztem Nutzen, da neoplastische Krankheiten im WDF-Kanal allein in ca. 60 % der Fälle mit Reizformen nicht ausgeschlossen werden können. Beispielsweise wurde in einer Studie mit 7.782 CBC+DIFF-Proben aus einem Kreiskrankenhaus bei 255 Proben mit Reizformen (Meldung ‚Atypical Lympho?‘ im WPC-Kanal bestätigt) bei 148 die Meldungskombination ‚Atypical Lympho?‘ und ‚Blasts/Abn Lympho?‘ in der zunächst durchgeführten XN-DIFF-Analyse ausgegeben. Für diese 148 Proben konnten die Werte für RE-LYMP und AS-LYMP nicht unbeschadet verwendet werden, da zunächst neoplastische Veränderungen vermutet werden mussten. Nur für 107 der 255 Proben wurde ausschließlich eine ‚Atypical Lympho?‘-Meldung ausgegeben, was die direkte Verwendung dieser Messwerte ohne weitere Tests erlaubt. Extended Inflammation Parameter und ihre klinische Anwendung werden in unserem White Paper ‚Neue hämatologische Parameter zur schnellen Überwachung der Immunantwort‘ weitergehend erklärt.

## Implikationen für den Workflow

### Verbesserter Workflow durch weniger falsch-positive neoplastische Proben

Um die Anzahl falsch-positiver neoplastischer Proben zu reduzieren, ist eine hohe Spezifität notwendig. Die Anzahl der Ausstriche zur Bestätigung des Verdachts auf Neoplasien kann wesentlich reduziert werden, wenn die Analyse die Ergebnisse von WDF- und WPC-Kanal kombiniert (nur in Kombination mit XN-20 Systemen möglich). In dem oben erwähnten Datensatz (7782 CBC+DIFF-Proben eines Kreiskrankenhauses), konnten von den 665 Proben mit der Meldung ‚Blasts/Abn Lympho?‘ aus der XN-DIFF-Messung und nachfolgender Analyse im WPC-Kanal 51 Proben (8 %) als ‚negativ‘ neu bewertet werden, 60 Proben (9 %) konnten als ‚reaktiv‘ neu bewertet werden<sup>1</sup>.

Insgesamt konnten somit 111 Proben (17 %) mit der Meldung ‚Blasts/Abn Lympho?‘ in der Bewertung mit der WPC-Kanal-Messung als nicht-neoplastisch eingestuft werden. Tabelle 3 fasst die Reduzierung der Zahl der als neoplastisch vermuteten Proben aus mehreren Studien mit unterschiedlichem Patientengut zusammen.

**Tabelle 3** Zusammenfassung publizierter Ergebnisse zur Reduzierung der Anzahl an Proben mit Verdacht auf Neoplasien durch die kombinierte Analyse von WDF und WPC-Kanal auf der XN-Serie.

Veröffentlichung	Anzahl der Patienten	Patientengut	Reduktion der als neoplastisch vermuteten Proben mit WDF- und WPC-Kanal auf der XN-Serie
Seo et al. [7]	1005	Erwachsene – Neoplasien	63 % verglichen mit XE-2100 <sup>2</sup>
Jones et al. [8]	150	Kinder – Neoplasien	46 % verglichen mit XN-DIFF alleine
Schuff-Werner et al. [6]	253	Erwachsene – Neoplasien und Reizzustände	41 % verglichen mit XE-2100
Briggs et al. [9]	1000	Routineproben, Universitätskrankenhaus	49 % verglichen mit XE-2100 <sup>2</sup>

Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass die Anzahl der notwendigen Ausstriche um das Vorliegen neoplastischer Erkrankungen zu bestätigen typischerweise um 20 % (Routine-Hämatologielabor) und über 40 % (Speziallabor mit hohem Aufkommen an positiven Proben) reduziert werden kann, wenn die WDF- und WPC-Kanäle in Kombination analysiert werden [6-9].

<sup>1</sup> Unveröffentlicht: Proben wurden auf XN-Analysensystemen mit Software-Version 16 gemessen, Ergebnisse wurden auf Software-Version 21.11. neu analysiert.

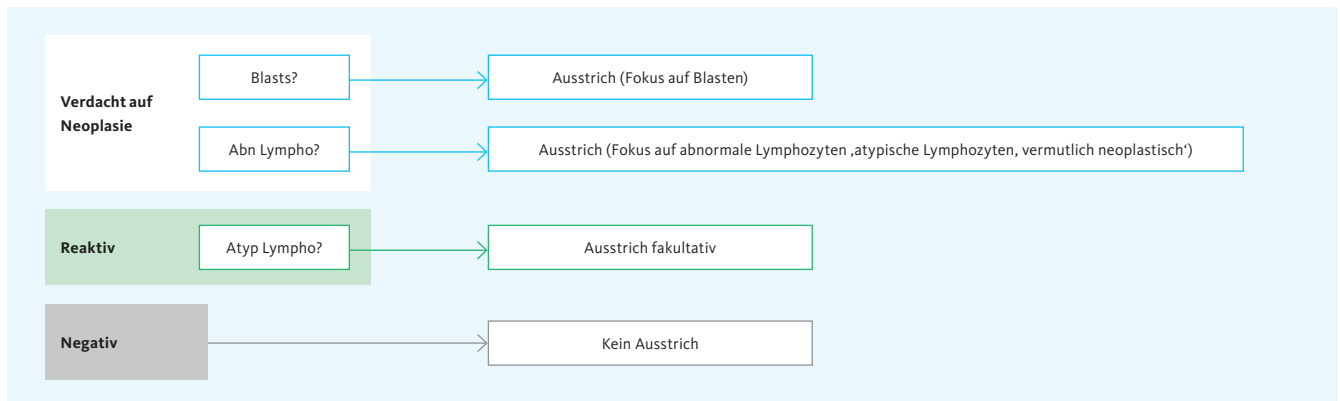
<sup>2</sup> Angegebene Reduzierung der Ausstriche basieren auf Proben mit neoplastischen und reaktiven Meldungen (‚Blasts?‘, ‚Abn Lympho?‘, ‚Atypical Lympho?‘)

### Zielgerichteterer Ausstrich-Bewertung

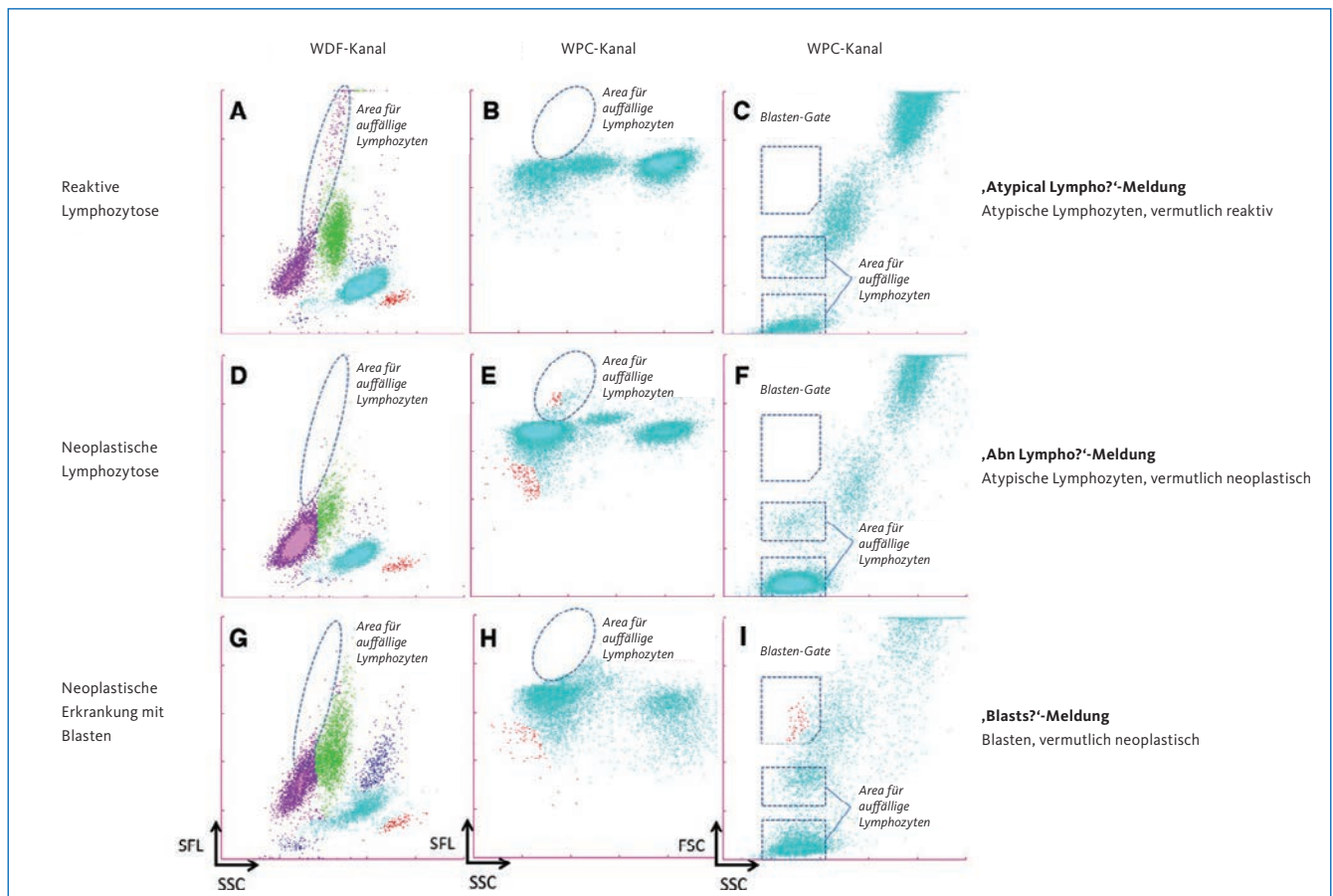
Die Information aus dem WPC-Kanal kann Morphologen helfen, da die als neoplastisch bestätigten Proben weiter unterteilt werden in solche, die Blasten enthalten („Blasts“-Meldung) und solche, die abnormale, neoplastische Lymphozyten („Abn Lympho“-Meldung) enthalten. Dies erlaubt den Morphologen, sich auf spezifische Zelllinien und Pathologien in der Bewertung von

Ausstrichen zu konzentrieren. Abb. 3 fasst die Möglichkeiten, den Workflow mittels des WPC-Kanals zu optimieren, zusammen.

Abb. 4 zeigt drei klinische Fallbeispiele, die sich im Ergebnis des WPC-Kanals unterscheiden (reaktive Probe, neoplastische Lymphozytose und neoplastische Erkrankung mit Blasten).



**Abb. 3** Vorgeschlagener Workflow im Hinblick auf Ausstriche basierend auf der Analyse des WPC-Kanals. Vermutlich neoplastische Proben werden kategorisiert, was das Fokussieren auf bestimmte Zelltypen in einer anschließenden morphologischen Bewertung erlaubt. Bei Proben, die als ‚negativ‘ oder ‚reaktiv‘ beurteilt werden, können unnötige Ausstriche vermieden werden.



**Abb. 4** Vorgeschlagener Workflow im Hinblick auf Ausstriche basierend auf der Analyse des WPC-Kanals. Vermutlich neoplastische Proben werden kategorisiert, was das Fokussieren auf bestimmte Zelltypen in einer anschließenden morphologischen Bewertung erlaubt. Bei Proben, die als ‚negativ‘ oder ‚reaktiv‘ beurteilt werden, können unnötige Ausstriche vermieden werden.

## Die Verwendung quantitativer Informationen über Reizzustände, um den Workflow zu verbessern

Wie oben beschrieben können die Extended Inflammation Parameter (EIP) quantitative Informationen über den Aktivierungsstatus des Immunsystems liefern, die es den Laboren erlauben, neue Auslösekriterien zur Veranlassung von Ausstrichen zu definieren und dadurch den Workflow optimieren, indem man klinisch unnötige Ausstriche vermeidet.

Typischerweise werden Labore mit einer großen Anzahl reaktiver und negativer Proben konfrontiert und nur ein kleiner Teil der Proben kommt von Patienten mit tatsächlich bisher nicht diagnostizierten neoplastischen Erkrankungen. Daraus folgt, dass die morphologische Begutachtung im Ausstrich zum Abklären verdächtiger Analyseergebnisse, z. B. in Fällen von Monozytose, Lymphozytose oder der Anwesenheit unreifer Granulozyten (IG) prinzipiell signifikant reduziert werden kann, denn derartige Ergebnisse werden meist von Reizzuständen verursacht. Das Blutbild aus Proben mit reaktivem Hintergrund kann aber direkt an die Klinik weitergeleitet werden.

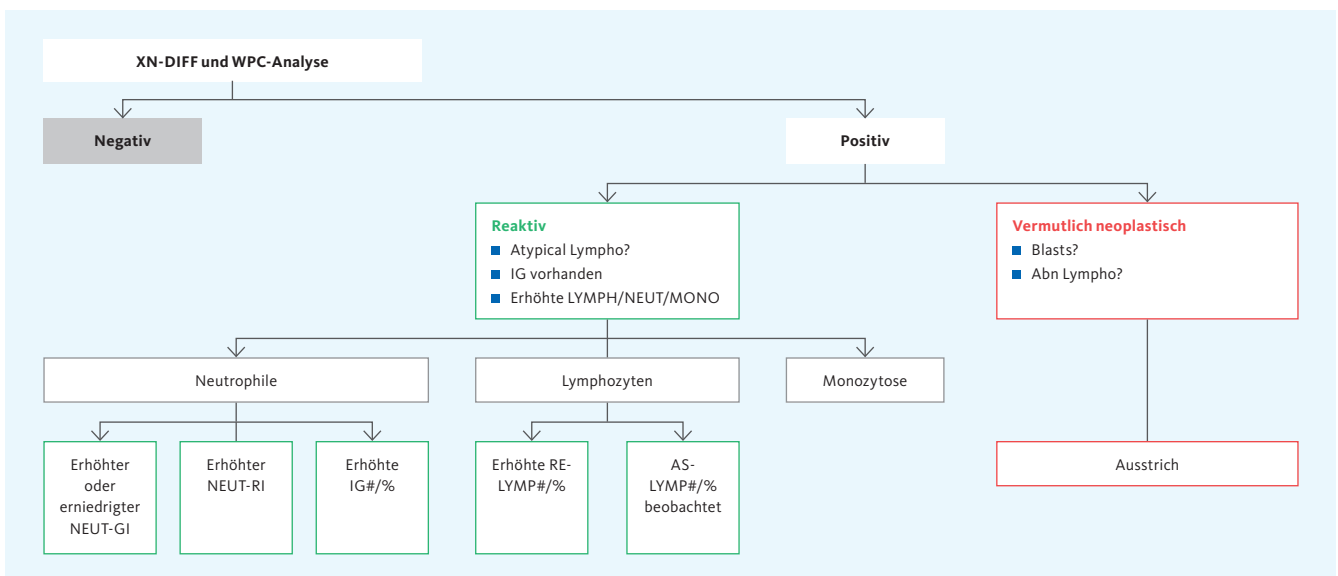
IG zum Beispiel werden typischerweise in reaktiven Proben im peripheren Blut beobachtet und eine morphologische Bewertung oder Zählung im Ausstrich liefert – insbesondere bei bekannten Patienten – keinen weiteren klinischen Nutzen. Allerdings kann auch ein Patient mit chronisch myeloischer Leukämie unreife Granulozyten (IG) im Blut aufweisen. In diesem Fall aber haben die Folgeuntersuchungen nichts mit der IG-Konzentration zu tun, sondern zielen vielmehr darauf ab, die Morphologie anderer Zellen zu bewerten und so zu einer Diagnose zu gelangen.

## Schlussfolgerung

Neoplastische Proben zu übersehen ist eine der Hauptsorgen eines modernen hämatologischen Labors. Die Fähigkeit, neoplastische Zellen mit hoher Sensitivität zu detektieren, ist daher unverzichtbar. Im Hinblick auf Kosten und Arbeitsaufwand ist es aber auch sehr wichtig, die Zahl unnötig veranlasster Folgeuntersuchungen möglichst klein zu halten.

Der duale Ansatz des XN-20, unter Verwendung von Ergebnissen sowohl des WDF- als auch des WPC-Kanals, schließt Neoplasien mit hoher Sensitivität und Spezifität aus. Er erschließt zudem neue Möglichkeiten für eine noch bessere Diagnose und Überwachung von reaktiven Erkrankungen, ohne das weitere klinisch eigentlich nicht relevante Folgeuntersuchungen veranlasst werden müssten. Der WPC-Kanal kann einen signifikanten Anteil der von der XN-DIFF-Analyse ursprünglich als potentiell neoplastisch eingeschätzten Problem als tatsächlich „reaktiv“ oder „negativ“ erkennen.

Die Kombination beider Kanäle kann auch eine nützliche Hilfe bei der morphologischen Bewertung sein, besonders wenn die Probe auffällige Lymphozyten aufweist, die schwierig zu erkennen sind. Das Zusammenspiel von WDF- und WPC-Kanal kann so die Anzahl der erforderlichen Ausstriche verringern und einen klinischen Mehrwert durch die neuen, berichtbaren Extended Inflammation Parameter bieten.



**Abb. 5** Mögliche (benutzerdefinierte) Prozesse, um die Anzahl der Ausstriche bei der Beobachtung von Erkrankungen zu reduzieren, unter Verwendung der Parameter zur Zählung reaktiver Zellen – IG, RE-LYMP und AS-LYMP – sowie den Parametern NEUT-GI und NEUT-RI. Rot: Ausstrich notwendig; Grün: Ausstrich fakultativ.

## Literatur

- [1] Kawauchi S et al. (2014): Comparison of the Leukocyte differentiation Scattergrams Between the XN-Series and the XE-Series of Hematology Analyzers. *Sysmex Journal International* Vol.24 No.1.
- [2] Tuosto L et al. (2001): Organization of plasma membrane functional rafts upon T cell activation. *Eur J Immunol.* 31(2): 345 – 9.
- [3] Li YC et al. (2006): Elevated Levels of Cholesterol-Rich Lipid Rafts in Cancer Cells Are Correlated with Apoptosis Sensitivity Induced by Cholesterol-Depleting Agents. *Am J Pathol.* 168(4) : 1107 – 18.
- [4] Zini G et al. (2010): A European consensus report on blood cell identification: terminology utilized and morphological diagnosis concordance among 28 experts from 17 countries within the European LeukemiaNet network WP10, on behalf of the ELN Morphology Faculty. *Br J Haematol.* 151(4): 359 – 64.
- [5] Bruegel M et al. (2015): Comparison of five automated hematology analyzers in a university hospital setting: Abbott Cell-Dyn Sapphire, Beckman Coulter DxH 800, Siemens Advia 2120i, Sysmex XE-5000, and Sysmex XN-2000. *Clin Chem Lab Med.* 53(7) : 1057 – 71.
- [6] Schuff-Werner P et al. (2016): Performance of the XN-2000 WPC channel-flagging to differentiate reactive and neoplastic leukocytosis. *Clin Chem Lab Med.* 54(9) : 1503 – 10.
- [7] Seo JY et al. (2015): Performance evaluation of the new hematology analyzer Sysmex XN-series. *Int J Lab Hematol.* 37:155 – 64.
- [8] Jones AS et al. (2015): The value of the white precursor cell channel (WPC) on the Sysmex XN-1000 analyser in a specialist paediatric hospital. *J Clin Pathol.* 68(2) : 161 – 5.
- [9] Briggs C et al. (2012): Performance evaluation of the Sysmex haematology XN modular system. *J Clin Pathol.* 65 : 1024 – 30.

Profitieren Sie von weiteren Hintergrundinformationen in unseren frei zugänglichen White Papers:

[www.sysmex.de/whitepaper](http://www.sysmex.de/whitepaper)

[www.sysmex.ch/whitepaper](http://www.sysmex.ch/whitepaper)

[www.sysmex.at/whitepaper](http://www.sysmex.at/whitepaper)

### Sysmex Deutschland GmbH

Bornbarch 1, 22848 Norderstedt, Deutschland · Telefon +49 40 534102-0 · Fax +49 40 5232302 · info@sysmex.de · [www.sysmex.de](http://www.sysmex.de)

### Sysmex Suisse AG

Tödistrasse 50, 8810 Horgen, Schweiz · Telefon +41 44 718 38 38 · Fax +41 44 718 38 39 · info@sysmex.ch · [www.sysmex.ch](http://www.sysmex.ch)

### Sysmex Austria GmbH

Lienfeldergasse 31-33, 1160 Wien, Österreich · Telefon +43 1 4861631 · Fax +43 1 486163125 · office@sysmex.at · [www.sysmex.at](http://www.sysmex.at)

Die für Ihre Region zuständige Sysmex Niederlassung finden Sie unter [www.sysmex-europe.com/contacts](http://www.sysmex-europe.com/contacts)