

Klinische Relevanz neuer, erweiterter Parameter: Der XE-5000 Case Manager mit neuen Beispielfällen



Abb. 1 Der SYSMEX XE-5000 Case Manager

SYSMEX' neues Top-Analysengerät für die Hämatologie, der XE-5000 Case Manager, verkörpert ein neues Konzept in der Diagnostik, indem es eine herausragende, analytische Messtechnologie (Fluoreszenz-Durchflusszytometrie) mit fallbezogenen, klinischen Informationen verknüpft.

Die Vielzahl an neuen Analysenparametern des XE-5000, deren klinischer Nutzen in den letzten

Jahren durch diverse Publikationen überzeugend dargestellt worden ist, erfordert ein hohes Maß an klinischem und labor-hämatologischem Hintergrundwissen, um diese Parameter entsprechend interpretieren und somit für die Diagnostik und Therapieüberwachung tatsächlich nutzen zu können. Dies gilt nicht nur für neue Parameter in der Hämatologie, sondern ebenso für nahezu alle anderen Bereiche im klinischen Labor. Im klinischen Alltag wird der behandelnde Arzt daher durch die große Anzahl der verfügbaren Laborparameter mit Unmengen an Labordaten überflutet, aus denen er die für den jeweiligen Patientenfall relevanten Ergebnisse auswählen muss. Ein generelles Problem besteht darin, dass dabei die Bedeutung gerade neuer analytischer Parameter für die Diagnose und ggf. auch die Therapieüberwachung nicht hinreichend bekannt sind.

Das Neue am Konzept des XE-5000 Case Managers ist, die Brücke zu schlagen zwischen der hohen Komplexität bei der Diagnostik, die sich aus der Vielzahl der Informationen ergibt, und der gleichzeitigen Reduktion dieser Informationen auf die für den jeweiligen Patientenfall relevanten Parameter. Zusätzlich werden dabei nicht nur einzelne Ergebnisse isoliert betrachtet, sondern im Zusammenhang mit anderen Hämatologieparametern sowie vorhandenen Vorwerten mit Hilfe eines ausgeklügelten Regelwerkes ausgewertet.

Als Ergebnis erhalten das Labor sowie auch der Kliniker eine Darstellung der wichtigen und fallbezogenen Parameter, sowie weitergehende Erklärungen zu den hämatologischen Krankheitsbildern, die anhand von ausgewählten Fallbeispielen dargestellt werden. Dadurch werden die zahlreichen neuen Parameter des xE-5000 unmittelbar in einen klinischen Kontext gestellt und gleichzeitig auf die fallbezogene, relevante Information reduziert.

Eine kurze Übersicht der neuen Parameter

Insgesamt bietet der xE-5000 Case Manager 79 Parameter, die mittels verschiedener Technologien parallel in verschiedenen Kanälen aus dem Vollblut bzw. in verschiedenen Körperflüssigkeiten (Liquor, Synovialflüssigkeit, Aszites, Pleuraflüssigkeit, etc.) gemessen werden. Dabei erreicht das Gerät je nach ausgewähltem Profil einen Probendurchsatz von bis zu 150 Proben/Std. Neben den bekannten Parametern des großen und kleinen Blutbildes sind es vor allem die erweiterten und z. T. nur am xE-5000 vorhandenen Parameter, die die Grundlage für den Case Manager und die eingesetzten Regelwerke darstellen:

IG (immature granulocytes, unreife Granulozyten)

Das ist die Absolut- und Relativzählung der unreifen Granulozyten. Dieser Parameter hat klinische Bedeutung bei der Erkennung und Therapieüberwachung von leukämischen Erkrankungen, aber auch bei der Erkennung und Differenzierung von Infektionen, Sepsis oder anderen inflammatorischen (reaktiven) Veränderungen des weißen Blutbildes.

NRBC (nucleated red blood cells, Erythroblasten)

Die korrekte Erkennung und Zählung der kernhaltigen Erythrozyten hat eine wichtige Bedeutung in der Pädiatrie und Neonatologie, wo sie vor allem wichtig ist, um die genaue Anzahl der Leukozyten bestimmen zu können. In den letzten Jahren ist darüber hinaus aber mehr und mehr die Bedeutung der NRBC bei der Risikostratifizierung von Intensivpatienten (z. B. postoperativ) erkannt worden, so dass dieser Parameter in neue Risiko-Scores mit hoher klinischer Effizienz Einzug gefunden hat.

HFLC (high-fluorescent lymphocytes, hochfluoreszierende Lymphozyten)

Dies ist der neueste Parameter am xE-5000 Case Manager und ist in seiner klinischen Bedeutung erst in den letzten zwei Jahren eingehender untersucht worden. Diese Zellen, die Antikörper produzierende B-Lymphozyten darstellen, können sowohl bei infektiösen als auch bei malignen lymphoproliferativen Erkrankungen erhöht sein.

RET-H_e (reticulocyte haemoglobin equivalent, Hämoglobin-Equivalent der Retikulozyten)

Der Parameter RET-H_e kann Aussagen über den Grad der Hämoglobinversorgung (Eisenverfügbarkeit) bei der Erythropoese geben. Dieser Parameter ist von entscheidender Bedeutung bei der Festlegung und Überwachung von Eisen- und EPO-Therapien bei Patienten mit funktionalem oder klassischem Eisenmangel.

IPF (immature platelet fraction, Anteil der unreifen Thrombozyten)

Die klinische Bedeutung des Anteils der unreifen Thrombozyten (in Prozent oder absolut) ist in Publikationen ausführlich dargestellt worden. Mit seiner Hilfe kann bei vorliegender Thrombozytopenie zwischen einem erhöhten Thrombozytenverbrauch mit kompensatorisch erhöhtem Anteil unreifer Thrombozyten und einer verminderten Bildung der Thrombozyten aufgrund einer Störung bei der Blutbildung, z. B. bei Knochenmarksaplasie oder leukämischen Erkrankungen, unterschieden werden.

FRC (fragmented red blood cells, Fragmentozyten)

Fragmentierte Erythrozyten treten bei verschiedenen Erkrankungen oder Störungen auf, die zu vermehrtem mechanischen Stress führen. So kann z. B. das Vorhandensein von FRC neben einem hohen IPF-Wert auf eine MAHA (mikroangiopathische hämolytische Anämie) hinweisen. Bei den im Case-Manager-Regelwerk verwendeten Algorithmen werden genau diese Verknüpfungen der verschiedenen Parameter überprüft.

HPC (haemopoietic progenitor cells, hämopoetische Vorläuferzellen)

Die klinische Bedeutung der Messung von Vorläuferzellen oder pluripotenten Stammzellen ist schon seit Jahren bekannt und wird von SYSMEX bereits seit der Verwendung des speziellen IMI-Kanals der SE- und XE-Serie angeboten.

Weitere Zusatz-Parameter (NEUT-X, NEUT-Y, Micro-R, Macro-R, u. a.)

Für einige der neuen Parameter gibt es erste Ergebnisse aus z. T. noch laufenden oder eingereichten Studien, die in Kürze publiziert werden und z. B. zeigen, dass der Parameter NEUT-X bei der Erkennung von myelodysplastischen Syndromen eine wichtige Rolle spielen könnte. Für andere Parameter laufen derzeit klinische Evaluierungen, so dass diese ggf. dann in neue Regelalgorithmen Einzug finden können und sich dadurch das Spektrum der verfügbaren Fallstudien erweitern lässt.

Neue Fallstudien für den Case Manager

Mit der weiteren Entwicklung neuer Anwendungsbereiche und der Erforschung des klinischen Nutzens der neuen Parameter erweitert sich der Einsatzbereich des Case Managers zur Unterstützung bei der Diagnose und Therapie verschiedener hämatologischer Erkrankungen. Dies bedeutet, dass die Zahl der entsprechenden Fallstudien, die der Case Manager dem Anwender und schließlich auch dem Kliniker bietet, weiter zunehmen wird.

In der erweiterten zweiten Version bietet der Case Manager jetzt 15 gut dokumentierte Fallbeschreibungen, die – basierend auf neuen Regelalgorithmen – helfen können, die Bedeutung einzelner Parameter und deren Kombination am konkreten Fall zu erkennen und zu interpretieren. Damit wird auch die Inzidenz von Fallbeispielen, die durch den im Hintergrund stets aktiven Case Manager getriggert werden, im Routinebetrieb des xE-5000 Case Managers zunehmen, und das Spektrum der abgedeckten Krankheitsbilder wird deutlich erweitert. Die neuen Fallbeschreibungen stammen aus den Bereichen Polycythaemia vera und reaktive Polyglobulie, Thalassämie, Eisenmangelanämie sowie Thrombozytosen und Thrombozytopenien unterschiedlicher Ursache. Es soll hier exemplarisch an einem dieser neuen Fallbeispiele noch einmal das Prinzip des Case Managers und seine Bedeutung für das Labor sowie ggf. für den Kliniker dargestellt werden.

Die konkrete Fragestellung

Wann muss einem Patienten unter Chemotherapie mit sehr niedriger Thrombozytenkonzentration eine Transfusion gegeben werden, um einer akuten Blutung vorzubeugen? Die Gefahr der Blutung steht hier einmal dem negativen Effekt gegenüber, den Thrombozytenkonzentratgaben eventuell auf die eigene Thrombopoese haben können. Außerdem besteht bei Transfusionen immer das Risiko der Bildung von Autoantikörpern oder einer Infektion. Daher sollte eine Transfusion in der Regel nur dann durchgeführt werden, wenn das eigene Knochenmark nachweislich nicht genügend Thrombozyten produziert.

Hier kann der neue Parameter IPF sehr präzise und frühzeitig eine Regeneration der Thrombopoese anzeigen, da er oft bereits ein bis zwei Tage vor einer messbaren Zunahme der absoluten PLT-Konzentration ansteigt. Gleichzeitig wird die Reaktivierung der Knochenmarksaktivität auch durch einen Anstieg der IRF (Immature Reticulocyte Fraction), also dem Anteil der unreifen roten Vorstufen, angezeigt, was den IPF-Befund daher bestätigt und unterstützt.

Das Fallbeispiel: Thrombozytopenie nach Chemotherapie

Im vorliegenden Beispielfall geht es um einen 44-jährigen Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom nach einer Chemotherapie. Am 7. Tag nach der Chemotherapie sank die PLT-Konzentration unter $12.000/\mu\text{L}$. Es gab bis dahin keine Anzeichen einer Blutung oder einer Infektion.

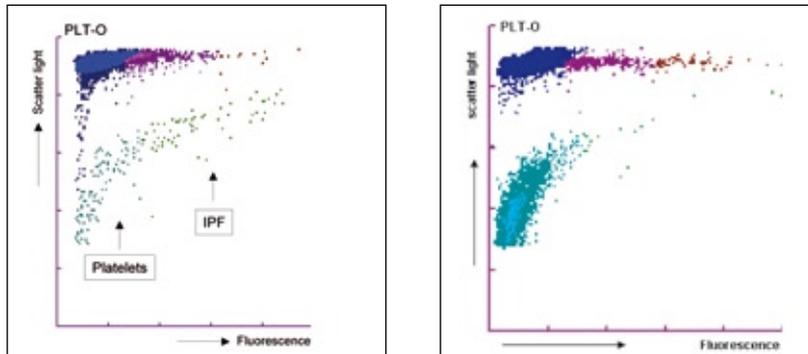


Abb. 2a und 2b Thrombozyten-Scattergramm des Patienten und – rechts im Vergleich – ein normales Scattergramm eines Gesunden

Die Frage nach der unmittelbaren Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion, die der behandelnde Arzt beantworten muss, ist hierbei von entscheidender Bedeutung für den Patienten. Nach der Chemotherapie ist die Produktion der Thrombozyten, wie auch aller anderen Blutzellen, massiv

gesenkt, was ursächlich zu der niedrigen Anzahl der Thrombozyten führt. Bei einer Konzentration von nur noch $12.000/\mu\text{L}$ kann eine weitere Abnahme zu einer lebensbedrohlichen, inneren Blutung führen. Eine Thrombozytentransfusion kann dieses Risiko unmittelbar senken, beinhaltet aber andere Risiken für den Patienten (siehe oben), so dass dies nur die letzte Methode der Wahl sein sollte.

In solch einem Fall kann die Bestimmung der unreifen Thrombozyten (IPF) in Kombination mit anderen Parametern möglicherweise den entscheidenden zeitlichen Vorteil bringen, da diese Zahl bzw. der relative Anteil der IPF signifikant und deutlich ca. 1 bis 2 Tage vor einem messbaren Anstieg der Thrombozyten zunimmt. Durch eine kontinuierliche Überwachung der IPF kann so früher und mit erhöhter Sicherheit eine Rekonstituierung der Thrombozytenproduktion festgestellt werden. Im Falle eines weiterhin niedrigen IPF-Anteils sollte hingegen eine Transfusion nicht weiter hinausgeschoben werden.

In dem beschriebenen Fall wies der Patient eine deutlich erhöhte IPF-Messung von 12,2% (Normalwert: 1 – 6%) auf. Zusätzlich war auch der Anteil an unreifen Retikulozyten (IRF) deutlich erhöht, was ebenfalls auf eine wiedereinsetzende Erythropoese hinwies und somit den Befund der Regeneration des Knochenmarks nach der Chemotherapie untermauerte. Im Falle einer Knochenmarkstimulation durch eine Akut-Phase-Reaktion und damit verbundener, möglicher Zunahme von unreifen Vorstufen im peripheren Blut, die nicht durch eine tatsächliche Neuproduktion bedingt wäre, würde allerdings bei den unreifen Erythrozytenvorstufen durch mangelnde Hämoglobinisierung ein niedriger Hämoglobingehalt zu erwarten sein. Daher wird bei den Prüfalgorithmen im Case Manager ebenfalls der RET-H_e (Hämoglobinequivalent der Retikulozyten) und die Differenz zur Hämoglobinisierung der reifen Erythrozyten (Delta-H_e) überwacht.

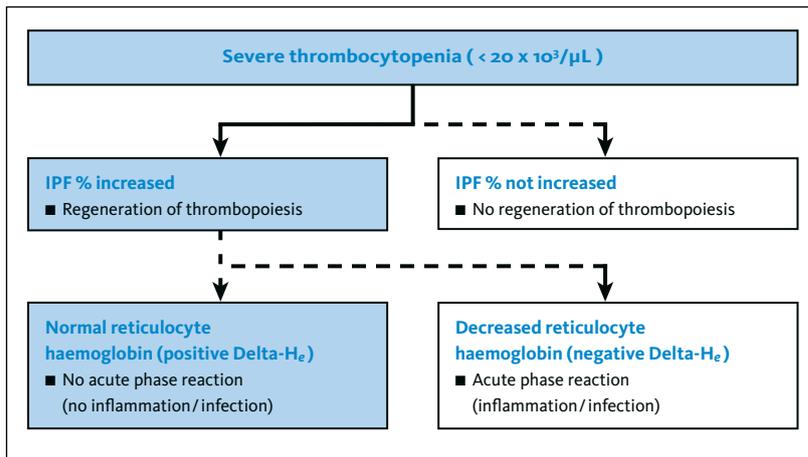


Abb. 3 Fallspezifischer Entscheidungsbaum für die Differenzialdiagnose

Da der Delta-H_e ebenfalls normale Werte zeigte, bei Akut-Phase-Reaktionen jedoch deutlich erniedrigt wäre, konnte diese ausgeschlossen werden. Somit konnte hier auf eine unnötige Transfusion von Thrombozyten verzichtet werden. In der Abbildung ist der klinische Entscheidungsbaum für die Stufendiagnostik dargestellt.

Wie kann der Case Manager im Routinelabor eingesetzt werden?

Die Auswertung und Berücksichtigung komplexer Verknüpfungen der verschiedenen Parameter – insbesondere der neuen Parameter – am XE-5000 Case Manager zur korrekten Diagnose ist im modernen Laborbetrieb heute nur sehr schwer durchzuführen. Ein hohes Maß an Arbeitsbelastung, Einsparungen bei Personalbeständen und die oben angesprochene, ständige Zunahme an neuen Parametern lassen es häufig nicht zu, dass für eine eingehende Überprüfung und Bewertung aller Patientenergebnisse (häufig sogar auch der positiven Proben) ausreichend Zeit bleibt. Aus diesem Grund sind schon vor Jahren moderne und intelligente Validierungstools eingeführt worden, die zumindest die Plausibilität und technische Validität der Ergebnisse nach ausgeklügelten und bewährten Algorithmen überprüfen. Das Sysmex Information System (sis) ist solch ein Validierungstool, das unter Berücksichtigung verfügbarer Vorwerte und anderer Patienten-relevanten Informationen eine automatisierte Überprüfung der Ergebnisse durchführt und bewertet und ggf. wichtige Hinweise für den Anwender ausgibt, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse valide und korrekt sind.

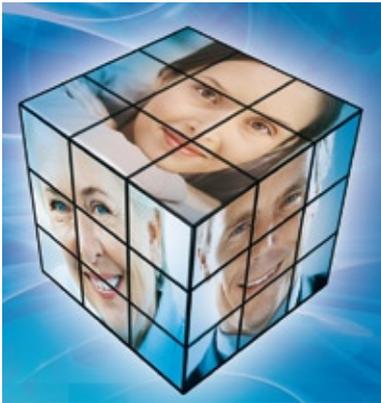
Der Case Manager verfolgt einen ganz anderen Ansatz. Nachdem das Ergebnis validiert worden ist (auch durch automatisierte, technische Validierung), wird es durch die internen Algorithmen auf diagnostisch relevante Auffälligkeiten bezüglich der unterschiedlichen Parameter und bestimmter Kombinationen dieser Parameter untersucht, um für den konkreten Patientenfall basierend auf diesen Daten eine Interpretationsunterstützung zu bieten. Dabei finden in den Algorithmen ausschließlich die am xE-5000 gemessenen Parameter Verwendung. Dies hat den entscheidenden Vorteil, dass die Prüfalgorithmen unabhängig von unterschiedlichen Technologien und Referenzbereichen verschiedener Hersteller sind, gleichzeitig schränkt es aber natürlich die Anzahl der im Case Manager verfügbaren Fallbeschreibungen auf solche ein, die mit Hilfe der hämatologischen Parameter erkannt werden können. Aufgrund der guten Sensitivität und hohen Spezifität insbesondere der erweiterten Parameter lassen sich aber auf diese Weise eine ganze Reihe von klinisch relevanten Erkrankungen und therapeutisch wichtigen Ergebnissen erkennen und im Case Manager darstellen.

Der große Nutzen für das Labor liegt hierbei in der automatisierten Überprüfung auch komplexer Verknüpfungen der gemessenen Parameter. Dadurch wird sichergestellt, dass selbst noch weitgehend unbekannte Messgrößen schon frühzeitig für die Diagnostik verwendet und Auffälligkeiten systematisch und sicherer erkannt werden. Auf diese Weise können mögliche Folgetests gezielt und effizient nachgeschaltet werden, um den ersten Verdacht unverzüglich zu klären.

Am oben genannten Fallbeispiel wird deutlich, dass bei isolierter Betrachtung nur eines Parameters die Stufen- oder auch Ausschlussdiagnostik nur unzureichend durchgeführt werden könnte und womöglich zu falschen Folgerungen und Zeitverzögerungen in der Erkennung des jeweiligen Krankheitsbildes führen würde. Dies könnte direkte oder indirekte negative Auswirkungen auf die Behandlung und Therapie des Patienten haben.

In diesem Zusammenhang ist es aber wichtig darzustellen, dass der Case Manager kein Tool zur automatisierten Diagnose darstellt, sondern anhand der automatisch getriggerten und nach Auswertung der vorgegebenen Algorithmen ausgewählten Fallbeispiele die Bedeutung und den Nutzen der entsprechenden Parameter im Zusammenhang darstellt. Daraus ergibt sich auch der zweite große Nutzen für das Labor: Der Case Manager bietet eine hervorragende Möglichkeit, gerade neue Parameter und ihre diagnostische Bedeutung am Beispiel zu lernen und dann am konkreten Patientenfall anzuwenden. Damit kann das Labor seine Expertise als Kompetenzzentrum für die komplexe Labordiagnostik immer weiter ausbauen und das Wissen der Mitarbeiter in Bezug auf die Interpretation und Zuordnung der Befunde in der Hämatologie auf dem neuesten Stand halten.

Welchen Vorteil bringt der Case Manager dem Kliniker?



Wie weiter oben schon ausgeführt, liegt eines der größten Probleme für die Anwendung neuer Parameter im klinischen Alltag darin, dass es inzwischen eine nahezu unüberschaubare Anzahl an neuen Labor-Parametern gibt, deren klinischer Nutzen für Diagnose und Therapie dem behandelnden Mediziner nicht oder nur unzureichend bekannt sind. Selbst nach Publikationen über den klinischen Einsatz und Nutzen dauert es in der Regel Jahre, bis sich diese neuen Erkenntnisse in der Tagesroutine manifestiert haben und vom Kliniker auch genutzt werden.

Hinzu kommt weiterhin, dass, wie im Beispielfall gezeigt, häufig erst die Kombination verschiedener Parameter sinnvolle und sichere Aussagen zu einem bestimmten Krankheitsstatus zulassen, der dann als Basis für wichtige Entscheidungen herangezogen werden kann. Diese Komplexität wird durch das Konzept des Case Managers für den Kliniker transparent und anhand von Beispielen nachvollziehbar gemacht. Damit wird aus dem rein analytischen Parameter eine Art diagnostisches Hilfswerkzeug, das den Kliniker bei der Beurteilung der Laborergebnisse und der Diagnose aktiv unterstützen kann. Durch die Auswahl und selektive Darstellung der fallrelevanten Parameter und der gleichzeitigen Darstellung und Erläuterung eines Fallbeispiels werden mögliche Interpretationsansätze auch für weniger erfahrenes Krankenhauspersonal anschaulich gemacht und im Detail erläutert.

Dies führt in der Folge in Richtung einer Standardisierung der Basis medizinischer Entscheidungen, da die Beurteilung unabhängiger von individuellen Spezialkenntnissen erfolgen kann. Auf diese Weise kann insbesondere in Notfallsituationen außerhalb der regulären Schichtzeiten (Nacht- und Wochenenddienste) durch die Fokussierung auf fallrelevante Parameter die korrekte Diagnose für die vorhandenen Fallbeispiele wirksam unterstützt werden. Je nach Bedarf kann der Case Manager auch als Schulungsmaßnahme für das Verständnis neuer, innovativer Laborparameter dienen.

Natürlich wird aber in keinem Fall die endgültige Diagnose vom Case Manager kommen und sollte nicht ungeprüft von den dargestellten Fallbeispielen übernommen werden. Umgekehrt bedeutet ein nicht angezeigter Fall nicht zwangsläufig die Ausschlussdiagnose für diese Erkrankung. Der Case Manager ist kein Expertensystem zur Diagnose hämatologischer Erkrankungen! Diagnose, Therapie-maßnahmen und andere klinische Entscheidungen müssen durch den behandelnden Arzt getroffen und überprüft werden, der allein die medizinische Kompetenz hat und somit die letztendliche Verantwortung für den Patienten trägt.

Ausblick

Alle Fallstudien im Case Manager basieren z.Z. ausschließlich auf Parametern, die mit dem xE-5000 gemessen werden können. Somit gibt es natürlich Krankheitsbilder, die aufgrund der notwendigen Analytik (Klinische Chemie, Immunologie, etc.) über Algorithmen des Case Managers nicht eindeutig erfasst und dargestellt werden können. Für die vorhandenen Fälle sind in Studien jedoch sehr gute Spezifitäten mit Werten zwischen 95% und 100% evaluiert worden.

In der ersten Version des Case Managers waren 8 Fallbeispiele mit den dazu gehörenden Algorithmen enthalten:

1. Mikroangiopathische, hämolytische Anämie (MAHA / TTP)
2. HELLP-Syndrom
3. Akute Autoimmunthrombozytopenie (ITP)
4. Schwere Thrombozytopenie
5. Disseminierte, intravaskuläre Gerinnung bei Malaria
6. Thrombozytose bei essentieller Thrombozythämie
7. β -Thalassämie minor (Differenzialdiagnose zur Eisenmangelanämie)
8. Megaloblastäre Anämie / Vitamin B₁₂-Mangel

In der erweiterten, zweiten Version werden jetzt 7 neue Fälle enthalten sein:

1. Erythrozytose bei Polycythaemia vera (PV)
2. Erythrozytose bei sekundärer PV (reaktiver Polyglobulie)
3. Extreme Thrombozytose bei PV
4. Thrombozytose bei PV mit Eisenmangel
5. Schwere Thrombozytopenie nach Chemotherapie
6. Hypochrome, mikrozytäre Anämie bei β -Thalassämie intermedia
7. Hypochrome, mikrozytäre Anämie bei Eisenmangel

Weitere Fälle sind bereits in Bearbeitung und werden im Laufe dieses Jahres ihren Eingang in die nächste Version des Case Managers finden.

Literatureempfehlungen

- [1] Cymbalista F, Letestu R: Haemopoietic progenitor cell (HPC) counts on the SYSMEX XE-2100: a new tool for peripheral blood stem cell (PBSC) harvest monitoring. *SYSMEX J Int* 15, 21-26 (reprint from »Proceedings of the SYSMEX European Symposium 2003«, 131-139), 2005
- [2] Steiner M, Kohlschein P, Kleine HD, Leithäuser M, Freund M, Schuff-Werner P: Stammzellanalyse in peripheren Blutproben mit dem hämatologischen Analysensystem SYSMEX SE-9000 - Analytische Evaluierung und erste klinische Erfahrungen - Stem cell analysis in peripheral blood samples with the SE-9000 - Evaluation and first clinical experiences. *SYSMEX XTRA Vol.3 Nr.2*, Poster presentation DGHO, 1999
- [3] Creer MH: Potential clinical application for hematopoietic progenitor cell (HPC) quantitation on the SYSMEX XE-2100 Automated Hematology analyzer. Abstract for SYSMEX Symposium, 2003
- [4] Iddles C, Taylor J, Cole R, Hill FGH: Evaluation of the immature granulocyte count in the diagnosis of sepsis using SYSMEX XE-2100 analyzer. *SYSMEX J Int* 17, 20-29, 2007
- [5] Nierhaus A, Montag B, Frings D, Heydorn A, Schulte am Esch J: Immature granulocytes, immature myeloid cells and erythroblasts predict outcome in sepsis and septic shock. *Shock* 21, Suppl 1, 100 (poster abstract), 2004
- [6] Linssen J, Jennissen V, Hildmann J, Nierhaus A, Wielckens K: Identification and quantification of high fluorescence-stained lymphocytes as antibody synthesizing/secreting cells using the automated routine hematology analyzer XE-2100. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 72B, 157-166, 2007
- [7] Nierhaus A: Immature myeloid cell detection (IMI, IG) as a predictive marker in adult human sepsis. Abstract of a presentation/publication on a SYSMEX symposium, 2003
- [8] Stachon A, Becker A, Holland-Letz T, Friese J, Kempf R, Krieg M: Estimation of the mortality risk of surgical intensive care patients based on routine laboratory parameters. *Eur Surg Res* 40, 263-272, 2008
- [9] Stachon A, Segbers E, Hering S, Kempf R, Holland-Letz T, Krieg M: A laboratory-based risk score for medical intensive care patients. *Clin Chem Lab Med* 46, 855 – 862, 2008
- [10] Imoto S, Murayama T, Nagai K, Hirabayashi N, Tanaka C, Misawa M, et al.: Usefulness of sequential automated analysis of fragmented red blood cells for the differential diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura - hemolytic uremic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Lab Hematol* 11, 131-136, 2005
- [11] Thomas L, Thomas C, Heimpel H: Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen - New parameters for the diagnosis of iron-deficient states - reticulocyte hemoglobin content and the soluble transferrin receptor. *Dt Arztebl* 102, A580-A586 (B488-B..., C455-C...), 2005
- [12] Thomas L, Franck S, Messinger M, Linssen J, Thome M, Thomas C: Reticulocyte hemoglobin measurement comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 43, 1193-202, 2005
- [13] Saigo K, Sakota Y, et al.: Clinical utility of new parameters provided by XE-2100 RET channel. *SYSMEX J Int* 17, 81-94, 2007
- [14] Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ: Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Brit J Haem* 126, 93-99, 2004
- [15] Kickler TS, Oguni S, Borowitz MJ: A clinical evaluation of high fluorescent platelet fraction percentage in thrombocytopenia. *A.J.C.P.* 125, 282-287 (DOI: 10.1309/50H8JYHN9JWCKAM7), 2006