Taschenlehrbuch

Klinische Chemie und Hämatologie

Online-Version in der eRef

Herausgegeben von
Klaus P. Kohse

9. Auflage

Thieme

Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie

Herausgegeben von
Klaus P. Kohse

Unter Mitarbeit von
Nicolas von Ahsen
Matthias Bauer
Angelika Carl
Uta Ceglarek
Thomas Deufel*
Klaus Dörner*
Renate Dörner*
Isabel Faust
Eberhard Gurr
Verena Haselmann
Doris Hendig
Hans J. Heppner*
Walter Hofmann
Wibke Johannis
Michael Kiehntopf
Dietrich Klingmüller
Cornelius Knabbe
Klaus P. Kohse
Doris Kraemer
Karl J. Lackner
Ralf Lichtinghagen
Dieter Lütjohann
Helmut Löffler*
Katharina Madlener
Markus R. Meyer
Dorit K. Nägler
Michael Neumaier
Bernd Pötzsch
Lennart Roggenbuck
Erwin Schleicher
Claudia Schnabel
Thomas Streichert

* Mitarbeiter früherer Auflagen, von deren ursprünglichen Beiträgen in der Neuauflage noch wesentliche Bestandteile enthalten sind

9., vollständig überarbeitete Auflage

187 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Bibliografische Information
der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Deine Meinung ist uns wichtig!
Bitte schreib uns unter:
www.thieme.de/service/feedback.html

© 2019 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstr. 14
70469 Stuttgart
Deutschland
www.thieme.de

Printed in Italy

1. Auflage 1989
2. Auflage 1992
3. Auflage 1998
4. Auflage 2001
5. Auflage 2003
6. Auflage 2006
7. Auflage 2009
8. Auflage 2013

Zeichnungen: Karin Baum, Paphos, Zypern; Alexander Dospil, Greifenberg; Helmut Holtermann, Dannenberg; Andrea Schnitzler, Innsbruck
Umschlaggestaltung: Thieme Gruppe
Umschlagfoto: ktsdesign/Adobe Stock
Satz: Ziegler und Müller, Kirchentellinsfurt
gesetzt auf 3B2/APP, V. 9 Unicode
Druck: LEGO S.p.A, Vicenza

DOI 10.1055/b-006-160376

ISBN 978-3-13-240280-5 1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-240281-2
eISBN (epub) 978-3-13-240282-9

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.
Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.
Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Die abgebildeten Personen haben in keiner Weise etwas mit der Krankheit zu tun.

Vorwort

Ergebnisse klinisch-chemischer und hämatologischer Laboratoriumsuntersuchungen stellen seit Jahrzehnten einen integralen Bestandteil der allermeisten Prozesse um Diagnose, Therapiesteuerung, Verlaufskontrolle und Prognose im Management unserer Patienten dar. Aus nicht zuletzt dieser Tatsache folgt als zwingende Konsequenz, dass vor allem Studierende der Humanmedizin sowie junge Ärztinnen und Ärzte in der Weiterbildung, aber auch erfahrenere klinisch tätige Kolleginnen und Kollegen sich mit dem Fach intensiv vertraut machen müssen. Das gleiche gilt für die Medizinisch-Technischen Laboratoriumsassistentinnen und –assistenten, in deren Ausbildung es ohnehin eine zentrale Position einnimmt.

Das hier vorliegende Taschenlehrbuch wurde zu diesem Zweck verfasst und erfüllt diese Aufgabe seit vielen Jahren. Über mehr als 25 Jahre hat Herr Professor Klaus Dörner diesem Werk einen heute selbstverständlichen Platz in unserem Fachgebiet erarbeitet, den es in acht Auflagen hervorragend behauptet hat.

Professor Dörner hat sich entschlossen, den weiteren Lebensweg dieses Taschenlehrbuchs in andere Hände zu legen, nachdem er ihn auch noch lange Zeit über das Ende seines aktiven Berufslebens hinaus begleitet hat. Mit großem Respekt, der geschuldeten Behutsamkeit und dem Bewusstsein für die Größe dieses „Schuhwerks“ bin ich seiner Bitte gefolgt, die Herausgeberfunktion zu übernehmen. Dabei hat er mir selbst und auch anderen Autoren bei der Vorbereitung der Neuauflage immer noch mit seinem wertvollen Rat zur Seite gestanden, den wir alle sehr dankbar angenommen haben.

Die Grundkonstruktion dieses Lehrbuches besitzt auch heute noch seine Gültigkeit, daher war es für die jetzt anstehende Neuauflage lediglich erforderlich, seine Inhalte an die Entwicklungen der letzten Jahre anzupassen. Die rapide Ausweitung der Möglichkeiten molekularbiologischer Verfahren, aber auch der massenspektrometrischen Analytik sind dafür bedeutende Beispiele. Um in der durch diese Ausweitung des Faches hervorgerufenen schier explosionsartigen Wissensvermehrung eine Orientierung zu erleichtern, habe ich versucht, die Struktur des Buches ein wenig klarer sichtbar werden zu lassen. Der Einführung in die Grundlagen der klinischen Chemie folgen die Besprechung der zu analysierenden Substanzklassen und der dazu verwendeten Methoden, die klinisch-chemische Diagnostik der Organ- und Systemerkrankungen, die klinisch-chemische Analytik von Arzneimitteln und Giftstoffen und sodann die Hilfe bei der alltäglichen Arbeit in Form diagnostischer Pfade und Referenzintervall-Tabellen.

Wir haben für die Neuauflage viele neue Autoren gewinnen können, die die ihnen zugewiesenen Kapitel teils überarbeitet und ergänzt, teils auch in größerem Umfang verändert haben. Ihnen bin ich zu großer Dankbarkeit verpflichtet, aber ebenfalls den Autoren, die bereits länger „an Bord“ sind und sich mit unverändert großem Engagement um „ihre“ Kapitel gekümmert und sie aktualisiert haben.

Ohne eine professionelle und allzeit geduldige Partnerschaft seitens des Verlags wäre diese Neuauflage nicht zustande gekommen – hierfür danke ich Herrn Dr. Neuberger und insbesondere Frau Dr. Ruppersberg sehr, die sich mancher nicht geringen Mühe aussetzen musste, wenn dem Herausgeber wieder etwas eingefallen war, was seiner Meinung nach doch noch „Optimierungspotenzial“ aufwies.

Frau Dr. Angelika Carl, Oberassistentin in dem von mir geleiteten Institut und in

studentischer wie MTLA-Lehre im Fach Klinische Chemie jahrzehntelang erfahren, hat mir in regelmäßigem Dialog zu Form und Inhalten des Buches immer wieder als wertvolle und kundige Diskussionspartnerin gedient, dafür danke ich auch ihr herzlich.

Allen Lesern wünsche ich, dass sie in diesem Buch die Antworten auf die meisten ihrer Fragen zur klinischen Chemie finden, bitte um Nachsicht für (und Mitteilung über!) vielleicht trotz aller Sorgfalt noch vorhandene Fehler und freue mich über Vorschläge zur Weiterentwicklung.

Oldenburg, im Herbst 2018
Klaus P. Kohse

Inhaltsverzeichnis

I. Grundlagen der Klinischen Chemie

1 Allgemeine Klinische Chemie 18
K. P. Kohse, V. Haselmann, I. Faust, D. Hendig, C. Knabbe, M. Kiehntopf, T. Deufel, R. Dörner* und K. Dörner**

1.1 Einführung 18
1.2 Die klinisch-chemische Kenngröße: Biomarker 20
1.3 Der Weg zum klinisch-chemischen Befund . . . 21
1.4 Klinisch-chemische Analytik 75

II. Substanzklassen in der klinisch-chemischen Analytik

2 Nukleinsäuren 136
V. Haselmann, K. P. Kohse, T. Deufel und K. Dörner**

2.1 Arten von Nukleinsäuren 136
2.2 Molekularbiologische Diagnostik 143
2.3 Harnsäure 154

3 Aminosäuren, Proteine und Enzyme 159
*U. Ceglarek, K. Dörner**

3.1 Aminosäuren 159
3.2 Proteine 160
3.3 Grundlagen der Enzymdiagnostik 173

4 Kohlenhydrate 186
*E. Schleicher, K. Dörner**

4.1 Einführung 186
4.2 Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus 188
4.3 Diagnostik des Diabetes mellitus 189
4.4 Glucose in Blut und Plasma 193
4.5 Autoantikörper 198
4.6 Entgleisung 198
4.7 Lactat 199

4.8 β-Hydroxybutyrat und Ketonkörper/ Ketonsäuren 200

4.9 Hypoglykämie-diagnostik bei Nicht-Diabetikern 201

4.10 Weitere stoff-wechselrelevante Laborparameter 202

4.11 Angeborene Kohlenhydratstoff-wechselstörungen. . . . 203

5 Lipide 208
*D. Lütjohann, K. Dörner**

5.1 Einführung 208

5.2 Grundlagen der Lipoproteine 211

5.3 Grundlagen der Lipoproteinanalytik. . . 218

5.4 Gesamtcholesterin . . . 221

5.5 HDL- und LDL-Cholesterin. 225

5.6 Triglyceride 229

5.7 Apolipoproteine 232

6 Elektrolyte, Säuren/Basen und Wasser 235
*R. Lichtinghagen, K. Dörner**

6.1 Einführung 235

6.2 Osmolalität 241

6.3 Natrium 243

6.4 Kalium 246

6.5 Magnesium 251

6.6 Chlorid 252

6.7 Blutgase 254

7 Hormone 268
D. Klingmüller

7.1 Physiologie und Pathophysiologie. 268

7.2 Analytik und Beurteilung der Analysenergebnisse . . 270

7.3 Hypothalamus-Hypophysen-System . . 275

7.4 Schilddrüse und Schilddrüsenhormone. 284

7.5 Nebenschilddrüse, Parathormon und Cholecalciferol 290

7.6 Nebennierenrinde und Nebennieren-rindenhormone 292

7.7 Sexualsteroidhormone 300

7.8 Biogene Amine und ihre Metabolite . . 301

III. Klinisch-chemische Diagnostik von System- und Organerkrankungen

8 Hämatologie 306
D. Kraemer, K. Dörner, H. Löffler**

8.1 Grundbegriffe der hämatologischen Labordiagnostik 306
8.2 Erythrozyten und Hämatokrit 308
8.3 Reticulozyten 319
8.4 Hämoglobin 320
8.5 Eisenstoffwechsel 328
8.6 Leukozyten und Differenzialblutbild . . . 333

9 Hämostaseologie 354
B. Pötzsch, K. Madlener

9.1 Das Hämostasesystem. 354
9.2 Hämostasediagnostik: Probenentnahme und Probenvorbereitung . . 354
9.3 Thrombozyten-diagnostik. 355
9.4 Plasmatische Gerinnungsdiagnostik . 364
9.5 Nachweis einer Antikoagulanzienwirkung – therapeutisches Drug Monitoring 372
9.6 Thrombophilie-diagnostik. 374
9.7 Fibrinolysediagnostik . 380

10 Immunhämatologie 385
*C. Knabbe, D. Hendig, I. Faust, R. Dörner**

10.1 Einführung 385
10.2 Die Blutgruppensysteme 385
10.3 Vorbereitung und Durchführung blutgruppenserologischer Untersuchungen 391
10.4 Vorbereitung und Durchführung einer Transfusion. 395
10.5 Transfusionsreaktionen (unerwünschte Wirkungen) 400

11 Entzündung 405
*M. Kiehntopf, C. Schnabel, L. Roggenbuck, K. Dörner**

11.1 Einführung 405
11.2 Klassische Entzündungsindikatoren 408
11.3 Spezielle Entzündungsindikatoren 412
11.4 Antikörper bei entzündlichen Erkrankungen 416
11.5 Allergie-Diagnostik 420
11.6 Autoantikörper 432

12 Maligne Erkrankungen 443
*M. Neumaier, K. P. Kohse und K. Dörner**

12.1 Molekulare Tumordiagnostik 443
12.2 Tumormarker 449

13 Gastrointestinaltrakt 458
*T. Streichert, K. Dörner**

13.1 Einführung 458
13.2 Magendiagnostik 458
13.3 Darmdiagnostik 460
13.4 Pankreasenzyme 467
13.5 Exokrine Pankreasfunktion 472
13.6 Diagnostik der zystischen Fibrose 475

14 Leber 477
*W. Johannis, K. Dörner**

14.1 Einführung 477
14.2 Enzymdiagnostik 477
14.3 Bilirubin und Urobilinogen 484
14.4 Ammoniak 489
14.5 Hepatitisserologie 490
14.6 Ausgewählte Krankheitsbilder 493

15 Herz 497
*K. J. Lackner, K. Dörner**

15.1 Einführung 497
15.2 Diagnostik des akuten Koronarsyndroms/ Herzinfarkts 497
15.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz 506

16 Niere 509
*W. Hofmann, K. Dörner**

16.1 Einführung 509
16.2 Urinstatus 510
16.3 Proteinuriediagnostik . 526
16.4 Filtrationsleistung der Niere 531
16.5 Sekretionsleistung der Niere 542
16.6 Konzentrierleistung der Niere: Urinkonzentration 542
16.7 Harnsteine 544

17 Bindegewebe und Knochen 547
*E. Gurr, K. Dörner**

17.1 Einführung 547
17.2 Hereditäre Bindegewebserkrankungen . 550
17.3 Endokrine Steuerung . . 551
17.4 Parakrine Steuerung . . 554
17.5 Erkrankungen in der Regulation des Knochenstoffwechsels . 555
17.6 Primäre Osteoporose . . 556
17.7 Gelenkerkrankungen . . 559
17.8 Kenngrößen 561

18 Skelettmuskel 572
*M. F. Bauer, D. K. Nägler, K. Dörner**

18.1 Einführung 572
18.2 Creatinkinase (CK) 574
18.3 Myoglobin 577
18.4 Autoantikörper gegen Muskelbestandteile . . . 578

19 Zentralnervensystem 579
*A. Carl, K. Dörner**

19.1 Einführung 579
19.2 Liquorzellen 580
19.3 Glucose und Lactat im Liquor 582
19.4 Liquorprotein 583

IV. Klinisch-chemische Analytik von Arznei- und Giftstoffen

20 Therapeutic drug monitoring (TDM) 592
N. von Ahsen

20.1 Einführung 592
20.2 Bestimmungsmethoden für das TDM 599
20.3 Präanalytik und Untersuchungsmaterial 600
20.4 Interpretation der Analysenergebnisse . . 601
20.5 Pharmakogenetik 606

21 Klinisch-toxikologische Analytik 609
*M. R. Meyer, H. J. Heppner**

21.1 Allgemeine klinische Toxikologie 609
21.2 Giftstoffe 614

V. Klinische Chemie in der Praxis der Krankenversorgung

22 Beispiele für diagnostische Pfade 654

23 Referenzintervall-Register 659

Sachverzeichnis 687

Anschriften

Herausgeber

Prof. Dr. Dr. med. Klaus P. **Kohse**
Universitätsmedizin Oldenburg
Klinikum Oldenburg AöR, Institut für
Laboratoriumsdiagostik und Mikrobiologie
Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg
klaus.peter.kohse@uol.de

Mitarbeiter

Prof. Dr. med. Nicolas **von Ahsen**
Gesundheit Nord | Klinikverbund
Bremen gGmbH
Klinikum Links der Weser
Senator-Weßling-Straße 1
28277 Bremen
nahsen@gwdg.de

Prof. Dr. med. Matthias F. **Bauer**
Klinikum der Stadt Ludwigshafen
Institut für Labordiagnostik, Hygiene
und Transfusionsmedizin
Bremserstr. 79
67063 Ludwigshafen
bauermat@klilu.de

Dr. Angelika **Carl**
Universitätsmedizin Oldenburg
Klinikum Oldenburg AöR, Institut für
Laboratoriumsdiagostik und Mikrobiologie
Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg

Prof. Dr. rer. nat. Uta **Ceglarek**
Universitätsklinikum Leipzig
Institut für Laboratoriumsmedizin
Liebigstr. 27
04103 Leipzig
uta.ceglarek@medizin.uni-leipzig.de

Dr. rer. nat. Isabel **Faust**
Herz- u. Diabeteszentrum NRW
Institut für Laboratoriums-
und Transfusionsmedizin
Georgstr. 11
32545 Bad Oeynhausen
ifaust@hdz-nrw.de

Prof. Dr. Eberhard **Gurr**
Espenstr. 17
28832 Achim

Dr. med. Verena **Haselmann**
Universitätsmedizin Mannheim
Institut für Klinische Chemie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
verena.haselmann@umm.de

Dr. rer. nat. Doris **Hendig**
Herz- u. Diabeteszentrum NRW
Institut für Laboratoriums- und
Transfusionsmedizin
Georgstr. 11
32545 Bad Oeynhausen
dhendig@hdz-nrw.de

Prof. Dr. med. Walter **Hofmann**
München Klinik
Abteilung Klinische Chemie
Kölner Platz 1
80804 München
walter.hofmann@klinikum-muenchen.de

Dr. Wibke **Johannis**
Universitätsklinikum Köln
Institut für Klinische Chemie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
wibke.johannis@uk-koeln.de

PD Dr. Dr. Michael **Kiehntopf**
Universitätsklinikum Jena
Institut für klinische Chemie
und Laboratoriumsdiagnostik
Am Klinikum 1
07747 Jena
michael.kiehntopf@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Dietrich **Klingmüller**
Universitätsklinikum Bonn
Medizinische Klinik I - Endokrinologie/
Diabetologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
dietrich.klingmueller@ukbonn.de

Prof. Dr. med. Cornelius **Knabbe**
Herz- u. Diabeteszentrum NRW
Institut für Laboratoriums- und
Transfusionsmedizin
Georgstr. 11
32545 Bad Oeynhausen
cknabbe@hdz-nrw.de

Prof. Dr. Dr. med. Klaus P. **Kohse**
Klinikum Oldenburg AöR
Institut für Laboratoriumsdiagostik
und Mikrobiologie
Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg
kohse.klaus@klinikum-oldenburg.de

Prof. Dr. med. Doris **Kraemer**
Ameos Klinikum Bremerhaven
Wiener Str. 1
27568 Bremerhaven
kraemer.doris@bhv.ameos.de

Prof. Dr. med. Karl J. **Lackner**
Universitätsmedizin Mainz
Institut für Klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
karl.lackner@unimedizin-mainz.de

Prof. Dr. rer. nat. Ralf **Lichtinghagen**
MHH - Zentrum Laboratoriumsmedizin
Institut für Klinische Chemie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
lichtinghagen.ralf@mh-hannover.de

Prof. Dr. Dr. rer. nat. Dieter **Lütjohann**
Universität Bonn
Institut für Klinische Chemie
und Klinische Pharmakologie
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
dieter.luetjohann@ukb.uni-bonn.de

Dr. med. Katharina **Madlener**
Kerckhoff-Klinik
Abteilung für Hämostaseologie
und Transfusionsmedizin
Benekestr. 2–8
61231 Bad Nauheim
k.madlener@kerckhoff-klinik.de

Prof. Dr. Markus R. **Meyer**
Universität des Saarlandes
Experimentelle Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Kirrberger Str. 100, Geb. 46
66421 Homburg
m.r.meyer@mx.uni-saarland.de

PD Dr. Dorit K. **Nägler**
Klinikum der Stadt Ludwigshafen
Institut für Labordiagnostik, Hygiene
und Transfusionsmedizin
Bremserstr. 79
67063 Ludwigshafen
naeglerd@klilu.de

Prof. Dr. med. Michael **Neumaier**
Universitätsmedizin Mannheim
Institut für Klinische Chemie
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
michael.neumaier@medma.uni-
heidelberg.de

Prof. Dr. med. Bernd **Pötzsch**
Universitätsklinikum Bonn
Institut für Experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
bernd.poetzsch@ukbonn.de

Dr. med. Lennart **Roggenbuck**
Städtisches Krankenhaus Kiel
Zentrallaboratorium
Chemnitzstr. 33
24116 Kiel
lennart.roggenbuck@krankenhaus-kiel.de

Prof. Dr. rer. nat. Erwin **Schleicher**
Universitätsklinikum Tübingen
Zentrallabor
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
erwin.schleicher@med.uni-tuebingen.de

Dr. Claudia **Schnabel**
Universitätsklinikum Jena
Institut für Klinische Chemie
und Laboratoriumsdiagnostik
Am Klinikum 1
07747 Jena
claudia.schnabel@med.uni-jena.de

PD Dr. med. Thomas **Streichert**
Universitätsklinikum Köln
Institut für Klinische Chemie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
thomas.streichert@uk-koeln.de

Teil I

Grundlagen der Klinischen Chemie

1 Allgemeine Klinische Chemie *18*

I

1

1 Allgemeine Klinische Chemie

K. P. Kohse, V. Haselmann, I. Faust, D. Hendig, C. Knabbe, M. Kiehntopf, T. Deufel, R. Dörner* und K. Dörner**

1.1 Einführung

Die **Klinische Chemie** ist eine wesentliche Säule im Gebäude der diagnostischen Fächer in der Medizin. Ihre Kernaufgabe wird am ehesten mit dem Begriff der Beschaffung, Verarbeitung und Weitergabe von Informationen (über die uns anvertrauten Patienten) charakterisiert. Dabei umfasst sie nach der Definition ihres internationalen Dachverbandes (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) die *„Anwendung chemischer, molekularer und zellulärer Strategien (engl. concepts) und Techniken für das Verständnis und die Prüfung von menschlicher **Gesundheit und Krankheit***". Sie schließt im weiteren Sinne auch die Hämatologie und Hämostaseologie ein und enthält weitere Elemente der fachübergreifenden „Klinischen Pathologie" (Clinical Pathology im angloamerikanischen Gesundheitssystem), in der sich die diagnostischen Aspekte der Mikrobiologie, Virologie, Transfusionsmedizin, Humangenetik, Pathologie und andere Fächer finden.

Die Übergänge zwischen den in der Definition genannten Zuständen von **Gesundheit und Krankheit** sind fließend (▶ Abb. 1.1). Sie lassen sich mit den exakten Methoden der Klinischen Chemie präzisieren, aber nicht immer festlegen, da somatisch Kranke ohne pathologische Laborbefunde (Teilmenge 5), aber auch Gesunde mit auffälligen Laborbefunden (Teilmenge 3) beobachtet werden. Grenzen auffälliger Laborbefunde können nur selten absolut festgelegt werden. Überschneidungen erfordern daher die besondere Aufmerksamkeit der Labormedizin.

Deshalb ist die Klinische Chemie ein **interdisziplinäres Fach**, das zwischen der patientenbezogenen, labordiagnostischen Fragestellung des Arztes und der Therapie tätig ist (▶ Abb. 1.2). Eine maximale Effektivität kann sich dabei nur ergeben, wenn klinisch und im Labor Tätige eng zusammenarbeiten. Der hierbei ablaufende Gesamtprozess lässt sich in einem sequenziellen Ablaufschema von Präanalytik, Analytik und Postanalytik darstellen (▶ Abb. 1.2).

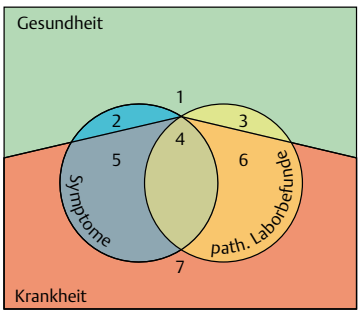

Abb. 1.1 Zustandsbilder der menschlichen Gesundheit (nach Morrow).
1 = Gesunde
2 = Gesunde mit klinischen Symptomen
3 = Gesunde mit pathologischen Laborbefunden
4 = Kranke mit klinischen Symptomen und pathologischen Laborbefunden
5 = Kranke ausschließlich mit klinischen Symptomen
6 = Kranke ausschließlich mit pathologischen Laborbefunden
7 = Kranke ohne klinische Symptome und Befunde

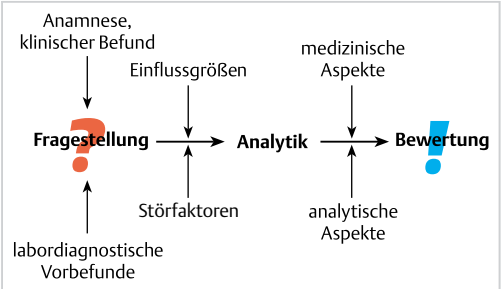

Abb. 1.2 Vereinfachtes Flussdiagramm für die Erstellung klinisch-chemischer Befunde. Alle zeitlich vor der Analytik liegende Prozesse werden als Präanalytik bezeichnet, die danach ablaufenden als Postanalytik.

Zusatzinformation

Nach dem Selbstverständnis der Klinischen Chemie beschränkt sich ihr **Tätigkeitsfeld** nicht auf die analytische Arbeit im Laboratorium. Eine zielgerichtete Indikationsstellung für Laboratoriumsuntersuchungen, eine qualifizierte **Probenentnahme** beim Patienten und die **Auswahl** der am besten geeigneten **Untersuchungsverfahren** sind für die jeweilige Fragestellung mindestens so wichtig wie eine nach dem Stand der Technik durchgeführte Analytik. Dies betrifft sowohl „Routine"-Parameter wie Enzyme, Elektrolyte und Proteine als auch spezielle Bereiche wie etwa die Therapiekontrolle anhand von Medikamentenspiegelbestimmungen, bei denen Zeitpunkt und Höhe der Dosierung, Comedikation, Leber- und Nierenfunktion, Alter u. a. die Gewinnung des Untersuchungsmaterials festlegen.

Von nicht unerheblicher Bedeutung ist der Beitrag der Laboratoriumsdiagnostik im Zusammenhang mit dem DRG-Abrechnungssystem (Diagnosis Related Groups), da eine schnelle und zielgerichtete Labordiagnostik einen erheblichen Beitrag zum **ökonomischen Erfolg** eines Krankenhauses leistet. Das schnelle Auffinden der Hauptdiagnose und behandlungsrelevanter Nebendiagnosen senkt die Liegezeit und sichert das für die Diagnosen relevante Entgelt. Ein leistungsfähiges Krankenhauslabor nützt somit allen Krankenhausabteilungen.

1.2 Die klinisch-chemische Kenngröße: Biomarker

M. Kiehntopf, K. P. Kohse

Der hier verwendete Begriff **„klinisch-chemische Kenngröße“** (engl. analyte oder measurand) bezeichnet keinen abstrakten Analysenwert, sondern einen **Biomarker**, der eine Beschreibung des Gesundheitszustandes eines Patienten erlaubt.

1.2.1 Definition von Biomarkern

Biomarker sind, nach einer gemeinsamen Arbeitsgruppe von FDA und NIH, als validierte, objektiv messbare Merkmale definiert, die (basierend auf einem bestimmten Untersuchungsmaterial, einer ebenso definierten Bestimmungsmethode und auf möglichst exakten Beurteilungskriterien) Indikatoren für normale oder aber pathologische biologische Prozesse oder für eine Exposition oder Intervention, inkl. therapeutischer Maßnahmen, darstellen. Je nach Anwendung können verschiedene Kategorien von Biomarkern unterschieden werden. **Diagnostische Biomarker** werden zum Nachweis und zur Bestätigung einer Erkrankung oder einer spezifischen Untergruppe einer Erkrankung eingesetzt. Biomarker, die eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des zukünftigen Auftretens einer Erkrankung in noch gesunden Individuen erlauben, werden als **Risikomarker** bezeichnet. **Prädiktive Biomarker** erlauben es, Individuen danach zu unterscheiden, ob sie z. B. von bestimmten therapeutischen Interventionen eher profitieren oder aber ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen haben. Hiervon abzugrenzen sind **prognostische Biomarker**, die eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines klinischen Ereignisses, wie z. B. die Progression oder das Wiederauftreten einer Erkrankung oder aber das zusätzliche Auftreten einer Zweiterkrankung, erlauben. Biomarker können auch zur Verlaufsbeurteilung von Erkrankungen, z. B. nach therapeutischen Interventionen oder generell zur Verlaufsbeobachtung eines Erkrankungszustandes, eingesetzt werden.

1.2.2 Identifizierung und Validation von Biomarkern

Die Identifizierung und Validierung neuer Biomarker wird nach Rifai in mehrere Phasen unterteilt. In der ersten der sog. **Discoveryphase** werden häufig mehrere tausend Moleküle, nicht zielgerichtet und nur semiquantitativ in wenigen Proben aus Zellkultur- bzw. Tiermodellen oder aber auch klinischen Proben vergleichend analysiert, um erste Biomarkerkandidaten zu identifizieren, die sich in ihrer Ausprägung, z. B. zwischen verschiedenen physiologischen/pathophysiologischen Zuständen, unterscheiden. An diese Untersuchungen schließt sich eine **Qualifizierungsphase** an, bei der mit einer quantitativen, häufig alternativen, Methode überprüft wird, ob sich die in der vorherigen Phase beobachteten Unterschiede in wenigen klinischen Proben bestätigen lassen. Die **Verifizierungsphase** schließt dann eine größere Zahl populationsbezogener Proben ein und erlaubt so erste Einblicke in biologisch, umwelt- oder auch genetisch bedingte Variationen. Soweit potenzielle Biomarker die vorgenannten Schritte erfolgreich durchlaufen haben, schließen sich die eigentliche diagnostische **Validierungsphase** und die Assayentwicklung an, gefolgt vom Nachweis der klinischen Leistungsfähigkeit, bei der überprüft wird, ob Einsatz und Performance des neuen Biomarkers für den Patienten einen klinischen Nutzen haben, der neue Biomarker also z. B. eine frühzei-

tigere oder spezifischere Therapie erlaubt und damit einen Beitrag zu weniger Komplikationen oder einem verbesserten Überleben leisten kann.

1.3 Der Weg zum klinisch-chemischen Befund

Zusatzinformation

In der breiten Öffentlichkeit und bei Funktionsträgern besteht häufig das Missverständnis, dass im medizinischen Labor Analysenautomaten alle Arbeit verrichten, was lediglich für einen Teil der reinen analytischen Tätigkeit zutrifft. Die hier erhaltenen Ergebnisse sind jedoch zunächst nur abstraktes Zahlenwerk, aus dem erst nach der medizinischen Bewertung ein patientenrelevanter klinisch-chemischer Befund wird.

Der Gesamtprozess einer Laboratoriumsuntersuchung lässt sich gedanklich in 3 Teile gliedern: Präanalytik, Analytik und Postanalytik. Die **Bewertung eines Laborergebnisses** erfolgt anhand von analytischen und medizinischen Kriterien (▶ Abb. 1.2). Der analytischen Seite sind Präzision und Richtigkeit zuzuordnen, in die medizinische Beurteilung gehen die diagnostische Sensitivität und Spezifität des eingesetzten Tests, die Referenzintervalle (**transversale Beurteilung**), Vorbefunde desselben Patienten (**longitudinale Beurteilung**) und vor allem die Synopsis der verschiedenen Laborergebnisse und des klinischen Bildes (einschließlich Plausibilitätskontrolle) ein.

1.3.1 Die Anforderung von Laboratoriumsuntersuchungen

Merke

Erfolgreiche Labordiagnostik setzt eine **präzise klinische Fragestellung** voraus, anhand derer die Indikation zur Laboratoriumsuntersuchung gestellt wird.

Laboranforderungen müssen auf einer begründeten **Verdachtsdiagnose** beruhen, sonst sind sie nicht effektiv und darüber hinaus auch nicht ökonomisch vertretbar.

Rationelle Labordiagnostik

Der anhaltende medizinische Fortschritt führt weltweit zu Kostensteigerungen im Gesundheitswesen, die gebremst werden müssen, da Ressourcen nicht unbegrenzt zur Verfügung stehen. Damit wurde das Primat der optimalen (nicht der maximalen!) Patientenversorgung in westlichen Industrieländern von der ökonomischen Realität gebrochen. Auf den Laboratorien lastet ein erheblicher Kostendruck, nicht zuletzt durch den Wettbewerb von Anbietern auf dem freien Markt. Die Leistungserbringung im eigenen (Krankenhaus-)Labor ist in der Regel schneller, aber kaum preiswerter. Optimale Diagnostik wird häufig einseitig als kostenoptimierte Diagnostik gesehen. Im medizinischen Laboratorium scheinen Einsparpotenziale vorhanden: Optimierung des Leistungsspektrums, Optimierung von Struktur und Arbeitsabläufen, Sachkosten-(Einkauf-)Optimierungen bei der Analytik und optimierter Personaleinsatz sind Stichwörter, die hier in der Debatte stehen.

Als organisatorische Optimierungsmaßnahme bietet sich eine Anforderungspraxis nach dem Muster **diagnostischer Pfade** (S. 654) an. Zwangsläufig ist in allen Bereichen der Medizin nicht nur hoch qualifiziertes Personal tätig, das die nachfolgend dargelegten Kriterien einer optimierten Anforderungspraxis kennt und auch beachtet. Hier helfen diagnostische Pfade, die in Abstimmung zwischen Labor und Klinik festgelegt wurden. Sie sind einerseits ein guter Einstieg für junge Ärzte, andererseits eine anregende Erinnerungshilfe für Erfahrene.

Diagnostische Pfade sind weder als Einengung der diagnostischen Freiheit des Arztes zu verstehen noch als Aufforderung, den diagnostischen Verstand abzuschalten. Der Anwender muss dabei vor allem die präanalytischen Besonderheiten kennen. So ist z. B. die beste Blutzuckerbestimmung wertlos, wenn die Blutprobe ohne Glykolysehemmer stundenlang auf Station herumsteht, oder eine teure Hormonbestimmung, bei der die Blutprobe zur falschen Tageszeit abgenommen wurde.

Das größte Einsparpotenzial liegt in einer **optimierten Anforderungspraxis** von Laboruntersuchungen durch gezielte Stufendiagnostik mit Parametern hoher diagnostischer Sensitivität und Spezifität (S. 64). Da die anfordernden Ärzte im Regelfall die **Kosten von Laboruntersuchungen** nicht kennen, sind in diesem Buch – als Anhaltspunkt – die relativen Kosten der Untersuchungen durch €-Zeichen gekennzeichnet. Dabei entsprechen

- € < 5 €,
- €€ < 15 € und
- €€€ > 15 € Gesamtkosten pro Untersuchung.

Folgende Punkte sollten **vor** der Anforderung einer Analyse bedacht werden:

- Laboraufnahmeprofile ohne Bezug zu Anamnese und Aufnahmebefund sind als „Schrotschussdiagnostik“ abzulehnen. Allerdings hat es sich, insbesondere für das Management von Patienten in der Notfallaufnahme, als hilfreich erwiesen, für häufig vorkommende diagnostische Fragenstellungen definierte Gruppen von Laboruntersuchungsanforderungen festzulegen (die im Einzelfall auch individuell modifiziert werden können).
- Die bei seltenen Stoffwechselkrankheiten selbstverständliche Stufendiagnostik muss bei allen labordiagnostischen Fragestellungen eingesetzt werden. Aufwendige Spezialdiagnostik gehört ans Ende der diagnostischen Kette, nicht an den Anfang.
- Weniger spezifische Parameter sind zugunsten spezifischerer aufzugeben, z. B. sollte bei den Analysenpaaren Harnstoff/Kreatinin bei Filtrationsstörungen der Niere dem Kreatinin der Vorzug gegeben werden, bei AP/GGT bei Cholestase der GGT.
- Aussagekräftige neue Parameter wie das Cystatin C sollten die herkömmlichen (hier: Kreatinin-Clearance) ersetzen und nicht zusätzlich angefordert werden.
- Wiederholungs- oder Kontrolluntersuchungen sollen nur in pathophysiologisch sinnvollen Zeitabständen erfolgen, so z. B. die HbA_{1c}-Bestimmung frühestens nach 2 Wochen und infektionsserologische Untersuchungen nach einer Woche.
- Bei Drogenscreening- und Medikamentenspiegeluntersuchungen muss die biologische Halbwertszeit beachtet werden.

1.3.2 Laborinformationssystem (LIS)

Ohne EDV-Unterstützung ist die Arbeit in einem modernen medizinischen Laboratorium nicht mehr denkbar. Sowohl im Bereich der Ärzte in niedergelassener Praxis als auch im Krankenhaus wird in den meisten Fällen der gesamte Prozess von der An-

forderung von Laboratoriumsuntersuchungen über die Bestimmung, Befundung und Übermittlung der Ergebnisse vom Laborinformationssystem gesteuert. Nur mithilfe eines effizienten LIS ist die Bewältigung der großen Zahl an Untersuchungsergebnissen unter Einhaltung der erforderlichen Qualität und Datensicherheit möglich, die heute in der Laboratoriumsmedizin anfällt.

Darüber hinaus hat die **Validität** klinisch-chemischer Laborergebnisse durch die Verwendung der datenanalytischen Werkzeuge des LIS sehr gewonnen, sodass **„falsche Laborergebnisse“** nur zu ca. 10–30 % im Labor entstehen, in der Mehrzahl jedoch im präanalytischen und postanalytischen Bereich.

Ein gut funktionierendes LIS ist die unabdingbare Voraussetzung für

- positive (eindeutige) Probenidentifikation im Analysenprozess,
- jederzeitige Kontrolle des Verbleibs und des Bearbeitungsstatus einer Probe,
- jederzeitigen Zugriff auf Vorbefunde (auch noch nach Jahren),
- korrekte Leistungsstatistik und Abrechnung.

Die Zielgebiete des LIS lassen sich in Auftrags- und Probenverwaltung, Qualitätskontrollüberwachung, Prozesssteuerung und Archivierung gliedern. Die leistungsstarken Computer, auf denen die modernen Laborinformationssysteme installiert sind, bieten darüber hinaus wertvolle Unterstützung bei der medizinischen Validation vor der Befunderstellung.

Auftrags- und Probenverwaltung

In Praxis und Klinik erfolgt die Anforderung von Laboruntersuchungen noch häufig mit elektronisch lesbaren eindeutig nummerierten **Strichmarkierungsbelegen**. Diese werden einem bestimmten Patienten durch Aufkleben eines Etiketts zugeordnet, das die Personalien („Stammdaten“) des Patienten enthält. Mit der Nummer des Auftragsbeleges („Auftragsnummer“) wird das zugehörige Probenröhrchen beklebt und kann daran identifiziert werden. Diese Klebeetiketten tragen die Nummer im Klartext und als Barcode (Strichcode). Sie sind integraler Teil des Auftragsbeleges. Eine Probenidentifikation mithilfe von Transpondern (RFID), die sowohl Patienten- als auch Auftragsinformation enthalten, ist noch wenig verbreitet.

Zusatzinformation

Zur **Auftragserteilung** wird zunächst der eindeutig nummerierte Auftragsbeleg mit einem (idealerweise maschinenlesbaren) Patientenetikett versehen (im ambulanten Bereich wird leider häufig darauf verzichtet und nur eine Patientennummer eingetragen!), die gewünschten Untersuchungen durch Anstreichen („stricheln“) markiert und die notwendigen Probeentnahmeröhrchen (auf Farbcodierung achten!) mit Barcodeklebeetiketten *dieses* Auftragsscheines beklebt.

Die Einführung von Probeentnahmeröhrchen, die sich zur Blutentnahme, zum Zentrifugieren und zur Lagerung im Kühlschrank gleichermaßen eignen, hat die Zahl der groben Laborfehler durch Probenverwechslung stark reduziert. Die Verantwortung für die Identität der zu untersuchenden Probe liegt ausschließlich bei der das **Blut entnehmenden** Person!

Anstelle eines Kartenbeleges kann der Laborauftrag „papierlos“ über das EDV-Netzwerk vom Computer der Station oder der Arztpraxis ans Labor geschickt werden („Order Entry“). Dieses Verfahren wird zunehmend eingesetzt. Voraussetzung ist, dass alle angebotenen Laboruntersuchungen auf der „Anforderungsmaske“ des Stationscomputers abgebildet sind. Dies gilt auch für die Möglichkeit der Eingabe von biometrischen Patientendaten, wie etwa Körperlänge und Gewicht, die zur Clearance-Berechnung nötig sind. Eine Alternative ist die Auftragserteilung mit 2-dimensionalem Barcode, der aufgrund seiner hohen Informationsdichte sämtliche angeforderten Untersuchungen und die Patientendaten enthält. Letzteres Verfahren ist ebenfalls papierlos und dennoch nicht abhängig von der ständigen Funktionsbereitschaft des EDV-Netzwerks.

Zusatzinformation

Nach dem Transport von Probe und Auftrag ins Labor wird am Belegleser der Auftrag eingelesen bzw. beim Order-Entry-Verfahren das Probenröhrchen mittels Laser-Scanner erfasst (**„Probeneingang“**). Der Auftrag wird damit „eröffnet“, die Proben werden gegebenenfalls zentrifugiert und auf die Arbeitsplätze verteilt. Beim Erfassen der Aufträge kann im LIS eine Reihe von vorprogrammierten Algorithmen ablaufen, etwa eine Blockade von Doppeluntersuchungen am selben Tag oder innerhalb eines zu kurzen Zeitfensters.

Am **Arbeitsplatz** liest der Barcodeleser des Analysengerätes die Barcodenummer des Probenröhrchens, der Computer des Analysengeräts „fragt“ beim Laborzentralrechner nach den jeweils vorliegenden Aufträgen und schickt – nach Erledigung und Freigabe durch die MTA – die Ergebnisse an den Rechner „online“ weiter (sog. *bidirektionale Kommunikation*). Sendet der Analysator an den Rechner Ergebnisse und Probennummern *ohne* vorherige Rückfrage, spricht man von *unidirektionaler Kommunikation.* Für manuelle Arbeitsplätze wird eine Liste der Proben mit den zugehörigen Anforderungen (Arbeitsliste) ausgedruckt, in die die Ergebnisse von Hand eingetragen und erst später in den Computer eingegeben werden. Eine derartige „Offline“-Arbeitsweise ist naturgemäß fehlerträchtig!

Vom **Analysenautomaten** vollmechanisiert erstellte Ergebnisse müssen unbedingt, bevor sie das Labor verlassen, auf Plausibilität geprüft werden. Dies geschieht in der Regel in 2 Stufen: zunächst bei der *technischen Validation* durch die MTA und anschließend bei der medizinischen Validation durch den Laborarzt (S. 63).

Verfügt das Krankenhaus über ein **Krankenhausinformationssystem (KIS)**, das mit dem LIS verbunden ist, so werden die Anforderungen von Laboruntersuchungen am Stationscomputer vorgenommen. Alle weiteren Arbeitsschritte wie die Eröffnung des Auftrags im Labor, die Analytik am Gerät, die Validation und die Befundübermittlung sind am Stationscomputer zeitnah zu verfolgen. Diese computergestützte Abarbeitung steigert die Datensicherheit und beschleunigt stark den diagnostischen Prozess.

In großen Laboratorien erfolgt auch die Asservierung bereits untersuchter Proben EDV-gestützt für einige Tage, damit sie für Kontrollbestimmungen oder Nachforderungen schneller aufgefunden werden können.

Für die **Befundausgabe** gibt es mehrere Möglichkeiten. Im Krankenhausbetrieb wird nur noch selten ein gedruckter Befund erstellt, meist erfolgt die Übermittlung auf elektronischem Weg direkt in das Dateisystem der elektronischen Patientenakte. Gedruckte Befunde werden als *Normalbefunde* (zum Teil zum Einkleben in die Krankenakte) mehrfach am Tag als *Teilbefund* oder nach Wunsch als kompletter *Endbefund* erstellt. Der Druck kann bei elektronischer Befundübermittlung auch direkt beim Einsender (Station oder Ambulanz) erfolgen. Ein Sonderfall des Normalbefundes ist der *Kumulativbericht*, auf dem die Ergebnisse der letzten 7–10 Aufträge eines Patienten in chronologischer Reihenfolge zusammengefasst sind. Er kann sowohl als gedruckter Befund erstellt als auch in Tabellenform am PC-Arbeitsplatz der Station oder der Praxis dargestellt werden. *Spezialbefunde* mit ausführlichen Texten und gegebenenfalls Grafiken (z. B. bei der Liquoreiweißdiagnostik) runden die Befundpalette ab.

Qualitätskontrollüberwachung

Die Durchführung der **Qualitätskontrolle** (S. 54) im medizinischen Laboratorium ist durch Verordnungen mit **Gesetzeskraft** geregelt, wie z. B. durch die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien („RiLi-BÄK Labor"). Im manuellen Betrieb wären Dokumentation und zeitnahe Überwachung sehr aufwendig. Das Laborinformationssystem unterstützt das Laborpersonal dabei wirksam durch direkte Übernahme der Ergebnisse der Untersuchung von Kontrollproben vom Analysator, ihre Bewertung (ob die Ergebnisse im zulässigen Bereich liegen, sodass die Freigabe der Patientendaten damit möglich ist) und die Dokumentation für die monatliche Supervision. Die zuständigen Überwachungsbehörden (Eichbehörden oder Gewerbeaufsichtsämter) legen großen Wert auf eine detaillierte Dokumentation aller „richtigen" und „falschen" Messergebnisse von Kontrollproben.

In jüngster Zeit ist mit der Überwachung der Qualitätskontrolluntersuchungen für die patientennahe Sofortdiagnostik („Point-Of-Care-Testing"; POCT, S. 27) eine neue Aufgabe für Kliniklaboratorien und das LIS hinzugekommen. Sie ist ohne Netzanbindung der POCT-Geräte an das LIS nicht rationell durchführbar. Zugleich können auch die Ergebnisse der POCT-Bestimmungen für die Patienten in das LIS und zurück in das Klinikinformationssystem übertragen werden. Dadurch werden Übertragungsfehler durch manuelle Eingaben vermieden und darüber hinaus kann auch eine Leistungserfassung erfolgen.

Prozesssteuerung

Im Rahmen des Labormanagements, zur Prozesssteuerung, aber auch zur Rechnungsstellung wird eine Reihe von Daten benötigt. Dazu gehören beispielsweise die Leistungsstatistik, die Inanspruchnahme des Labors im Bereitschaftsdienst und am Wochenende, die Bearbeitungsgeschwindigkeit von Laboraufträgen (Turn around Time, TAT), Arbeitsspitzen im Tagesverlauf und das Anforderungsverhalten einzelner Stationen bzw. Abteilungen. Ohne LIS sind diese Parameter nur unsicher und mit großem personellem Aufwand zu erhalten. Weitere wünschenswerte Eigenschaften eines LIS sind beispielsweise ein integriertes Kosten-Controlling und die Möglichkeit von Datenverknüpfungen bzw. Datenübertragungen (z. B. von meldepflichtigen Befunden an das Gesundheitsamt).

1

Datenverwaltung, Archivierung

Die von medizinischen Laboratorien generierten Datenmengen sind so groß, dass sie in Papierform nur mit unverhältnismäßigem Aufwand handhabbar wären. Auch tritt nicht selten der Fall ein, dass einzelne Befunde oder ganze Krankenakten nicht mehr auffindbar sind und daher nachgefordert werden. Im Allgemeinen sollen Labordaten 10 Jahre (Blutgruppenbefunde 30 Jahre) im Zugriff bleiben. Dann müssen sie aus Datenschutzgründen allerdings gelöscht oder anonymisiert werden. Solche Datenmengen können erst mit modernen Datenträgern gespeichert und genutzt werden.

Die Anforderungen an den **Datenschutz** sind regional unterschiedlich. Sie werden ständig verschärft, zuletzt mit der Datenschutz-Grundverordnung 2018. In jedem Fall ist sicherzustellen, dass Unbefugte (z. B. Patienten) keinen Zugang zu den Laborbefunden bekommen. Telefonische Auskünfte und Übermittlung von Daten auf elektronischem Weg sind ohne schriftliche Erlaubnis des betroffenen Patienten nicht statthaft, auch nicht an behandelnde Ärzte außerhalb des eigenen Hauses. Im stationären Bereich erteilen Patienten jedoch regelhaft schon bei der Aufnahme ihre Zustimmung zu einer solchen Datenübermittlung.

Datensicherheit

Sichere **Datenarchivierungen** über einen Zeitraum von 30 Jahren wie oben beschrieben sind technisch heute möglich. Ein befriedigender Schutz vor Datenverlust kann allerdings nur durch das Vorhalten von Back-up-Servern und Sicherungskopien der Daten sowie ein Konzept des kontinuierlichen und automatisch ablaufenden Anfertigens solcher Sicherheitskopien gewährleistet werden.

Unterstützung der medizinischen Validation

Mit der Einrichtung eines LIS werden den im medizinischen Labor Tätigen heute bereits viele EDV-gestützte logische Funktionen zur Verfügung gestellt, die auch eine medizinische Beurteilung der Analysenergebnisse erleichtern. Dies reicht von der einfachen **Transversalbeurteilung** (Vergleich eines Patientenergebnisses mit einem im Dateisystem hinterlegten alters- und geschlechtsangepassten Referenzintervall) über die **Longitudinalbeurteilung** (Vergleich mit zeitlich zurückliegenden Ergebnissen unter Berücksichtigung von hinterlegten dynamischen Eigenschaften der Analyte), bis zur Plausibilitäts- oder Konstellationsbeurteilung (Einbeziehung weiterer Untersuchungsergebnisse oder aus dem KIS stammender Informationen über den Patienten). Aus der jeweiligen Beurteilung resultieren gegebenenfalls dann geeignete Markierungen der Untersuchungsergebnisse („Flags“) bis hin zu **Warnhinweisen** oder informative Texte für den anfordernden Arzt. Auch aus analytischer Sicht nicht plausibel erscheinende Ergebnisse können so sichtbar gemacht und entsprechende Korrekturmaßnahmen ergriffen werden.

Ergebnisgesteuerte Aktionen

Programmieranweisungen im LIS ermöglichen es heute, unmittelbar Konsequenzen aus bestimmten Einzelergebnissen oder aber auch **auffälligen Ergebniskonstellationen** automatisch zu ziehen. Im Krankenhausbetrieb ist es aus zeitlichen und ökonomischen Gründen oft angezeigt, im Sinne einer Stufendiagnostik die Bestimmung weiterer Parameter an die erste Untersuchung anzuschließen (sog. „Nachforderungen“). Als Beispiel sei hier der Fall einer TSH-Konzentration außerhalb des patientenbezogenen Referenzintervalls ge-

nannt, an die sich die Bestimmung der Konzentration des freien Thyroxins (fT4) anschließen sollte. Mithilfe von entsprechenden Algorithmen kann diese Aufgabe automatisiert werden. Befindet sich die Probe noch auf dem Analysengerät, kann auch diese Anweisung direkt vom LIS übertragen und die Untersuchung ohne Verzögerung durchgeführt werden.

Eine weitere Anwendung solcher algorithmus-gesteuerter Aktionen ist die automatische Übermittlung meldepflichtiger infektionsserologischer Befunde per Telefax an das zuständige Gesundheitsamt.

1.3.3 Untersuchungsverfahren – Einteilung

Untersuchungsverfahren können nach ihrer Zielsetzung in

- **qualitative** Untersuchungen (einschließlich Screeningtests),
- **quantitative** Untersuchungen und
- **Funktionstests**

eingeteilt werden.

Qualitative Untersuchungen prüfen nur die Alternativen „positiv“ oder „negativ“. Aussagekräftige Ergebnisse werden dabei nur erzielt, wenn die Entscheidungsgrenze pathophysiologisch relevant ist. Solche Entscheidungsgrenzen sind naturgemäß bei individuellen Patienten unterschiedlich. Die qualitativen Tests sind deshalb weitgehend durch semiquantitative ersetzt worden, wenngleich das Resultat der Untersuchung immer noch als „positiv“ oder „negativ“ bezeichnet wird.

Auch **Screeningtests** (Suchtests, „Sieb“-Tests) werden meist als semiquantitative Tests durchgeführt. Die Entscheidungsgrenze wird so gewählt, dass möglichst alle Erkrankten erfasst werden (hohe diagnostische Sensitivität). Der Test soll dabei möglichst wenig Gesunde als „krank“ apostrophieren und damit eine hohe diagnostische Spezifität (S. 68) aufweisen. Falsch positive Resultate treten vereinzelt auf; sie werden durch nachfolgende quantitative Untersuchungen als solche erkannt und korrigiert.

Quantitative Untersuchungen ermitteln die Konzentration, die Aktivität oder auch die Zahl von Teilchen in einem bestimmten Volumen. Sie stellen den weitaus größten Teil der Untersuchungen in der Klinischen Chemie dar und werden im Folgenden ausführlich besprochen.

Eine Zwitterstellung in mehrfacher Hinsicht nimmt die **patientennahe Sofortdiagnostik**, mit dem Kürzel **POCT** (Point Of Care Testing) bezeichnet, ein. Damit sind Blutzuckermessgeräte im Taschenformat, die Blutgasbestimmungen auf Intensivstationen und im OP-Bereich, die Troponin- und NT-pro-BNP-Bestimmungen im Aufnahmebereich der Kliniken, Urinteststreifen und auch alle anderen Untersuchungen (z. B. Drogenscreening!) gemeint, die außerhalb des Labors stattfinden. Der technologische Fortschritt hat es ermöglicht, komplexe analytische Prozesse in eine für medizinisches Hilfspersonal handhabbare Arbeitsweise zu bringen. Der große Vorteil der POCT ist der Zeitgewinn in Notfällen und vor kritischen Entscheidungen, da die zu untersuchende Probe nicht ins Laboratorium transportiert werden muss. Nachteilig sind die generell höheren Kosten von POCT, eine fragliche und manchmal fragwürdige Qualitätskontrolle und eine prinzipiell weniger präzise Analytik als im Labor. Die POCT steht im Spannungsfeld zwischen Arzt, Labor und Diagnostika-Industrie.

Funktionstests wurden früher häufig in der Organdiagnostik (z. B. zur Untersuchung der Leberfunktion und in der Gastroenterologie) eingesetzt. Sie haben einerseits den Vorteil, komplizierte biologische Zusammenhänge auf einfache Weise zu prüfen, unterliegen andererseits aber einer breiten intra- und interindividuellen Streuung. Funktionstests haben deutlich

an Bedeutung verloren, sind aber heute noch für bestimmte Fragestellungen in der Endokrinologie wichtig, z. B. bei der Nebennieren- (S. 292) oder der Wachstumsdiagnostik.

1.3.4 Untersuchungsmaterialien und Probengewinnung

Für alle im medizinischen Laboratorium untersuchten Materialien gilt, dass die Probenahme beim falschen Patienten (Patientenverwechslung) eine gefährliche Fehlerquelle (S. 36) darstellt. Daher wird dringend empfohlen, im Rahmen der erläuternden Begrüßung des Patienten jeweils nach dem Namen, Vornamen und eventuell zusätzlich dem Geburtsdatum zu fragen oder eine andere sichere Form der Identifikation zu wählen. In vielen Krankenhäusern tragen Patienten bereits Armbänder mit Namen und Fallnummer, die zur Identifikation herangezogen werden sollten.

Merke

Die Probenröhrchen müssen **unbedingt** vor der Entnahme etikettiert und vollständig beschriftet sein. Eine Blutentnahme in ungekennzeichnete Probengefäße ist ein Kunstfehler!

Blut

Das **häufigste Untersuchungsmaterial** für das klinische Laboratorium ist Blut. Gewonnen wird es als arterialisiertes Kapillarblut (S. 29) oder durch Venenpunktion (S. 30). Blut wird durch die Pumpleistung des Herzens zu allen Organen des Organismus transportiert und kann dadurch mit nahezu allen Körperzellen Stoffe austauschen, sodass es als Träger für Informationen über eben diese Organe und Körperzellen nutzbar gemacht werden kann. Darüber hinaus hat Blut selbst eine Organfunktion, die mithilfe einer repräsentativen Probe untersucht werden kann.

Merke

2 wichtige Grundregeln zur Blutentnahme lauten:

- Vor der Blutentnahme sollte der Patient mindestens 15 Minuten lang seine Körperlage (liegend oder sitzend) beibehalten.
- Die Stauung vor der venösen Blutentnahme (S. 30) sollte 1 Minute nicht übersteigen.

Das Intravasalvolumen wird u. a. durch den onkotischen (kolloidosmotischen) Druck, d. h. die Konzentration der makromolekularen gelösten Substanzen und durch den hydrostatischen Druck (Blutdruck) beeinflusst. Steigt der hydrostatische Druck durch Aufnahme einer körperlichen Tätigkeit, durch Aufrichten aus dem Liegen (▶ Abb. 1.3) oder durch Anlegen einer Staubinde an, so diffundieren Wasser und kleine Moleküle aus dem Intravasalraum in den Interstitialraum, während die großen Partikel im Intravasalraum „eingesperrt“ bleiben.

Zum Einfluss der Körperlage und der Venenstauung bei der Blutentnahme siehe auch die näheren Erläuterungen und Abbildungen auf Seite (S. 30).

Arterialisiertes Kapillarblut und Arterienblut

Kapillarblut wird im Allgemeinen zur Blutzuckerbestimmung und zur Blutgasanalyse eingesetzt, weil die entsprechenden Befunde aus Venenblut, besonders bei Blutgasanalysen, schwer zu deuten sind. **Arterienpunktionen** (A. radialis, A. brachialis, A. femoralis) zu diagnostischen Zwecken werden nur selten mit einer Spritze oder mit einer Blutgaskapillare mit Adapter und Insulinkanüle durchgeführt, weil arterialisiertes Kapillarblut leichter zu gewinnen ist und die damit erhaltenen Ergebnisse mit Arterienblut gut vergleichbar sind. Bei stark zentralisiertem Kreislauf sind Kapillarblutentnahmen und Kapillarblutuntersuchungen allerdings abzulehnen, weil dann kaum arterialisiertes Blut zu gewinnen ist.

Merke

Methodik der Kapillarblutgewinnung

1. Bereitlegen aller Materialien (Handschuhe, Desinfektionsmittel, Einmallanzette, Tupfer, beschriftete Probengefäße, Pflaster, eventuell warmer Umschlag).
2. Bei kalten und schlecht durchbluteten Extremitäten Entnahmestelle mit feucht warmen Umschlägen hyperämisieren.
3. Entnahmestelle mit Hautdesinfektionsmittel abreiben.
4. Mit Einmallanzette oder besser mit Punktionshilfe (Autolet, Autolance oder Autoclick) punktieren (*Cave:* Verletzung des Calcaneus bei Neugeborenen).
5. Erste Bluttropfen mit Alkoholtupfer aufnehmen und verwerfen.
6. Blutprobe in entsprechende Spezialgefäße für Blutzuckerbestimmung, hämatologische Untersuchungen oder andere Sammelgefäße geben, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von Blutgaskapillaren; durch Umschwenken des Röhrchens Antikoagulans mit Blutprobe vermischen.
7. Punktionsstelle mit Pflaster versorgen.

Kapillarblutuntersuchungen haben in Pädiatrie und Geriatrie große Bedeutung, weil venöse Blutentnahmen, die bei diesen Patienten zum Teil recht mühsam sind, entbehrlich werden und der technologische Fortschritt klinisch-chemische und hämatologische Analysen aus wenigen Mikrolitern Plasma erlaubt. Kapillarblutwerte und Ergebnisse aus Venenblut sind für praktische Belange vergleichbar. Es bleibt jedoch zu beachten:

- Bei Kapillarblutentnahmen besteht eine erhöhte Hämolysegefahr (S. 51).
- Glucose weist im Kapillarblut höhere, Lactat jedoch tiefere Konzentrationen auf als im Venenblut; bezüglich Blutgase siehe S. 254.
- Gerinnungsanalysen einschließlich Thrombozytenzählung aus Kapillarblut sind unzuverlässig, da es durch den Kontakt des Blutes mit dem Subkutangewebe zu Aktivierungen der Blutstillung kommen kann.
- Bei zu starkem Pressen der Punktionsstelle während der Entnahmeprozedur tritt eine Hämodilution (Verdünnung des Blutes) durch Interstitialflüssigkeit auf.

1

Venenblut

Merke

Methodik der venösen Blutentnahme

1. Bereitlegen aller Materialien (Handschuhe, Stauschlauch, Kanülen [meist grüne G-21-Kanülen oder bei schwierigen Venenverhältnisssen gegebenenfalls Butterflykanülen], Tupfer und Hautdesinfektionsmittel, beschriftete (!) Blutentnahmeröhrchen, Entsorgungsbehälter für gebrauchte Kanülen, Pflaster); Kanülen und Butterflys müssen einen **Nadelschutz** haben.
2. Entnahmestelle inspizieren, Stauschlauch eine Handbreit über der Entnahmestelle anlegen und palpatorisch eine geeignete Vene ruhig aufsuchen.
3. Mit Desinfektionsspray die Entnahmestelle ansprühen, mit einem Tupfer abwischen und erneut die Entnahmestelle ansprühen; 30–60 Sekunden bis zum Abtrocknen warten (empfohlene Vorgehensweise nach den Richtlinien der BÄK zur Gewinnung von Blut und Blutprodukten).
4. Inzwischen Handschuhe anziehen, die Kanüle auf das Entnahmesystem (Kolben- oder Vakuumsystem) aufsetzen und den Nadelschutz entfernen.
5. Mit der Schliffseite der Kanüle nach oben und unter einem Winkel von < 30° schnell die Haut durchstechen und die Vene punktieren, gegebenenfalls dabei die Haut spannen und damit die Vene fixieren.
6. Wenn Blut aspiriert werden kann, die Stauung lösen und nacheinander die vorgesehenen Probenröhrchen füllen; Gerinnungsröhrchen idealerweise an zweiter oder dritter Stelle füllen!
7. Jedes Röhrchen unmittelbar nach dem Füllen 3-mal vorsichtig über Kopf kippen!
8. Am Ende die Nadel entfernen und unmittelbar in den Abfallbehälter geben bzw. den Nadelschutz aktivieren; Punktionsstelle mit Tupfer komprimieren (▶ Abb. 1.5).
9. Nach 2–3 Minuten Punktionsstelle mit Pflaster versorgen.

Zu beachten ist:

- Vor der Blutentnahme sollte der Patient mindestens 15 Minuten lang seine Körperlage (liegend oder sitzend) beibehalten.
- Die Venenstauung (S. 32) sollte 1 Minute nicht übersteigen.
- Probenröhrchen mit **flüssigen Antikoagulanzien** (Gerinnung und BSG) müssen **zwingend** bis zur Marke gefüllt werden.
- Gelegentlich müssen die Proben sofort nach der Abnahme **gekühlt** werden (oder im Wasserbad auf 37 °C gehalten werden), dann Eiswasser (nicht Eiswürfel, Hämolysegefahr!) bereitstellen.
- Das **Bekleben der Probenröhrchen** muss senkrecht erfolgen, Barcodes dürfen nicht mit Blut oder Desinfektionsmittel verschmiert oder beschädigt werden.
- Die Berufsgenossenschaft schreibt in einer technischen Regel (BGR/TRBA 250 Abschn. 4.2.4) vor, dass Venenpunktionen ausschließlich mit Kanülen mit Nadelschutz vorgenommen werden dürfen, um die **Nadelstichverletzungen** von Mitarbeitern nach der Punktion zu vermeiden.
- Kommt es zu einer Nadelstichverletzung des Mitarbeiters, so ist **umgehend** der Betriebsarzt zu verständigen, der alles Weitere veranlasst.

- Die Laborleitung hat im Sinne des „Patient Blood Management“ dafür Sorge zu tragen, dass vom Patienten nur **Mindestblutmengen** (im Regelfall maximal ca. 3 ml pro Probenart) abgenommen werden, damit der Patient im Extremfall nicht durch die Labordiagnostik transfusionsbedürftig wird.

Merke

Blut einer **Infusionskanüle** bzw. einem zentralen Venenkatheter (**ZVK**) zu entnehmen ist wegen der Gefahr einer Kontamination des Blutes durch Infusionslösungen sehr kritisch. Auf jeden Fall müssen vor der eigentlichen Probennahme 10 ml Blut abgenommen und verworfen werden.

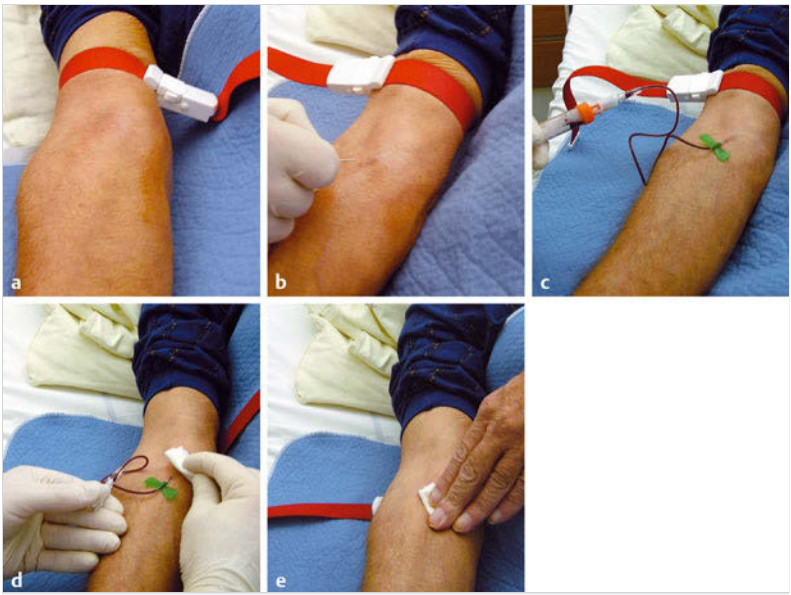

Abb. 1.3 Die 5 „S“ bei der Durchführung einer peripheren Venenpunktion. a Stauen, **b** Stechen, **c** Saugen, **d + e** Stillen der Blutung. (aus Neurath M, Lohse, A. CL Anamnese und klinische Untersuchung 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018)

Zusatzinformation

Tipps und Tricks zur venösen Blutentnahme:

- Insbesondere bei adipösen Patienten und bei Säuglingen findet man nicht leicht eine geeignete Vene. Manchmal hat man Erfolg durch Beklopfen der Vene oder wenn der Patient die Faust ballt, gegebenenfalls unterstützt durch mehrfaches „Pumpen". *Cave:* K-Erhöhung (S. 29)!
- Durch zu starkes Aspirieren bei der Blutentnahme kollabieren manchmal Venen und der Blutfluss stockt. U. a. wird deswegen in der Pädiatrie zum Teil mit offenen Systemen gearbeitet, d. h. mit einer in die Vene eingebrachten Kanüle, aus der das Blut frei in das Probengefäß tropft. Hierbei ist besonders auf die Gefahr der Kontamination bzw. des nicht korrekten Mischverhältnisses mit flüssigen Antikoagulanzien zu achten!
- Wird die Vene durchstochen oder stockt der Blutfluss beim Füllen der Entnahmegefäße, kann das vorsichtige Zurückziehen (und Nachschieben) der Kanüle weiterhelfen, notfalls muss am anderen Arm erneut punktiert werden.
- Schwillt die Punktionsstelle an (Bildung eines Extravasats), sofort die Stauung lösen, die Nadel entfernen und Kompressionsverband anlegen.
- Die optimale Entnahmestelle für Venenblut liegt üblicherweise in der Ellenbeuge (V. mediana cubiti oder V. cephalica). Die Blutentnahme am Handrücken ist schmerzhafter und bleibt Sonderfällen vorbehalten.

Antikoagulanzien

Für diagnostische Zwecke entnommenes Blut muss für manche Laboranwendungen ungerinnbar gemacht werden. Dazu stehen verschiedene **Antikoagulanzien** (▶ Tab. 1.1) mit unterschiedlicher Wirkungsweise zur Verfügung. Die Wahl richtet sich nach dem Anwendungsgebiet.

Tab. 1.1 Häufig verwendete Antikoagulanzien und ihre Einsatzgebiete.

Antikoagulans	Anwendungsgebiet	Farbcodierung*
ohne (mit Gerinnungsaktivator)	Klinische Chemie, Immunologie	rot oder weiß oder braun
K_2- oder K_3-EDTA	Hämatologie (auch endokrinologische Spezialanalytik), Immunhämatologie	lila oder rot
Na-Citrat 1 + 9 0,106 oder 0,125 mol/l	Gerinnung	hellblau oder grün
Na-Citrat 1 + 4 0,106 mol/l	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)	schwarz oder violett
Li-Heparinat	Klinische Chemie	grün oder orange
Na-Fluorid/Citrat	Glucose, Lactat	grau oder gelb

* Die an zweiter Stelle genannten Farbcodierungen sind lediglich in Deutschland anzutreffen. Die erstgenannten sind international üblich.

Für hämatologische Untersuchungen wird das kalziumbindende **EDTA** (Ethylendiamintetraacetat) bevorzugt, weil es die Blutzellmorphologie wenig verändert und die Thrombozytenzählung aus EDTA-Blut noch nach 12 Stunden möglich ist. In jedem Fall ungeeignet ist EDTA-Blut für Enzymbestimmungen und die photometrische Bestimmung von Kalzium, Magnesium und Spurenelementen.

Zusatzinformation

EDTA bildet mit zweiwertigen Metallionen sehr stabile Komplexe und entzieht sogar dem Metalloenzym alkalische Phosphatase das für die Enzymwirkung nötige Zink. Andererseits schützt EDTA ungesättigte Fettsäuren durch Metallkomplexierung vor Autoxidation. Daher wird in der speziellen Lipoproteinanalytik (S. 218) gerne EDTA-Plasma eingesetzt.

Für gerinnungsphysiologische Untersuchungen wird **Natriumcitrat** als Antikoagulans eingesetzt. Dabei werden 1 Teil Citratlösung (0,1 mol/l = 38 g/l) und 9 Teile Blut gemischt. Dieses Mischungsverhältnis ist zwingend einzuhalten, da sonst grobe Verfälschungen der hämostaseologischen Kenngrößen resultieren!

Zusatzinformation

Neben der 0,015-molaren Citratlösung wird in den USA generell und bei uns zur Verwendung für die Thrombozyten-Funktionsanalyse mit dem PFA (Platelet Function Analyzer) eine gepufferte 0,135-molare Citratlösung eingesetzt (hellblaue Farbcodierung).

Merke

Bei Patienten mit **hohem Hämatokrit** ist der Plasmaanteil am Blut entsprechend niedrig. Folglich darf für Gerinnungsuntersuchungen das Blut nicht im Verhältnis 1 + 9, sondern nur mit weniger Citrat (z. B. 0,6 + 9,4) antikoaguliert werden. Zur Ermittlung des passenden Mischungsverhältnisses sollte das Labor konsultiert werden.

Für die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) werden dagegen **Citrat** und Blut im Verhältnis 1 + 4 gemischt. Citrat hemmt die Blutgerinnung ebenso wie das selten eingesetzte **Oxalat** und das **Fluorid** über die Komplexierung von Kalziumionen. Fluorid hat als Glycolysehemmer Bedeutung bei der Probengewinnung für die Blutzucker- und die Lactatbestimmung (2 mg NaF/ml Blut). Für diese Anwendung wird darüber hinaus der Zusatz von Citrat empfohlen, da durch Letzteres die Glykolyse sofort gehemmt wird.

Das am häufigsten für klinisch-chemische Bestimmungen eingesetzte Antikoagulans ist **Heparin** in Form des Natrium-, Kalium-, Ammonium- oder Lithiumsalzes, da es universell einsetzbar ist. Sofern keine Lithiumbestimmungen angefordert werden, erscheint das Lithiumheparinat optimal, da keine Interferenzen mit weiteren Bestimmungen berücksichtigt werden müssen. Die Verwendung von Plasma anstelle von Serum bietet den Vorteil, dass vor der Zentrifugation keine vollständige Blutgerinnung abgewartet werden muss und bei gleichem Blutvolumen die Plasmaausbeute höher als die Serumausbeute ist (das Fibrinnetz schließt neben den Blutkörperchen noch etwas Serum ein).

Blutgas- und Hämatokritkapillaren sind innen mit Natrium- oder Lithiumheparinat überzogen. Zur Gerinnungshemmung reichen 75 Einheiten/ml Blut (= ca. 0,75 mg/ml).

Serumgewinnung

Merke

Die Konzentrationen der meisten klinisch-chemischen Parameter sind im Serum und im Plasma gleich. Lediglich die Kalium- und LDH-Konzentrationen sind im Plasma etwas niedriger, die des Gesamteiweißes ist im Plasma durch das hier noch vorhandene Fibrinogen etwas höher.

Zur **Gewinnung** von Serum setzt man dem Vollblut vorteilhaft gerinnungsfördernde Agenzien und Separationshilfen zu, weil Blut schlecht gerinnt, wenn es bei der Entnahme in die heute ausschließlich als Primärgefäße verwendeten Kunststoffröhrchen mit ihren inerten Oberflächen gegeben wird. 2 derartige Hilfsmittel sind bei uns verbreitet:

- kaolinbeschichtete Polystyrolkügelchen
- Polyester-Trenngel mit Gerinnungsaktivator

Beide haben eine Dichte, die zwischen der von Blutzellen (also des Blutkuchens) und Serum liegt. Sie wandern deshalb bei der Zentrifugation an diese Grenzschicht und bilden eine Diffusionsbarriere. Ein derartiges Trenngel (ohne Gerinnungsaktivator) wird sehr häufig auch bei Lithium-Heparin-Blutproben verwendet, da einerseits die Gefahr einer Kontamination des überstehenden Serums durch Hämolyseprodukte (S. 51) dadurch vermindert wird und andererseits die Serum- bzw. Plasmaausbeute beträchtlich steigt. Siehe dazu auch Kap. Probenvorbereitung (S. 76).

Zusatzinformation

Bei Plasmozytompatienten kann das Serum/Plasma durch den teils extrem hohen Eiweißgehalt eine abnorm hohe Dichte aufweisen. In solchen Fällen flotieren die Trennmittel und der Zugang zum Serum/Plasma ist schwierig (S. 165).

Urin

Bei Urinuntersuchungen unterscheidet man

- **Spontanurinproben**, in der Regel zur Untersuchung des **Urinstatus**, von
- **Sammelurinen**, die über einen vorher festgelegten Zeitraum zur Durchführung von **quantitativen** Bestimmungen gesammelt werden.

Als Material für den qualitativen bzw. semiquantitativen **Urinstatus** sollte möglichst Nacht- oder Morgenurin (d. h. die erste oder zweite Urinportion des Tages, gewonnen als Mittelstrahlurin) verwendet werden, weil diese Proben in der Regel nach Körperruhe gewonnen und vergleichsweise konzentriert sind. Wurde das Genitale vor der Uringewinnung desinfiziert, so ist zu beachten, dass manche Desinfektionsmittel wie kolloidales Jod (Betaisodona) und Wasserstoffperoxid Teststreifenergebnisse verfälschen können.

Als **Urinsammelgefäße** dienen Plastikbecher bzw. größere Sammelflaschen aus Plastik von 2–3 Liter Fassungsvolumen. Ins Labor wird davon nur ein Aliquot von ca. 10 ml in einem passenden Probenröhrchen geschickt (nicht vergessen, vor der Entnahme des Aliquots den gesamten Urin gründlich zu mischen sowie das Gesamtvolumen am Sammelgefäß abzulesen und zu notieren!). Das **Sammeln eines 24-Stunden-Urins** beginnt und endet mit leerer Blase.

Das bedeutet, dass die Sammelperiode zunächst mit einer Blasenentleerung beginnt. Diese Portion gehört *nicht* in das Sammelgefäß. Nach Ablauf der festgesetzten Sammelzeit wird die Blase wieder entleert; diese Portion gehört in das Sammelgefäß und schließt die Urinsammlung ab.

Als universelles, bakteriostatisches **Konservierungsmittel für Sammelurine** dient eine 10 %ige Lösung von Thymol in Isopropanol. Sie wird vor dem Sammeln in einer Menge in das Sammelgefäß gegeben, die 1 % des erwarteten Urinvolumens entspricht (also 10 ml pro l Urin). Als spezielle Konservierungsmittel werden Salzsäure (für die Bestimmung der Vanillinmandelsäure, der Katecholamine und der Kalziumausscheidung), Natriumcarbonat (für Porphyrinbestimmungen) oder EDTA (für Spurenelementuntersuchungen) eingesetzt.

Merke

Grundsätzlich sind Sammelurine kühl und lichtgeschützt aufzubewahren.

Niederschläge, die sich gelegentlich bei längerer Lagerung von Urinproben bei niedriger Temperatur bilden, werden im Labor in der Regel erfolgreich durch Erwärmen auf 50 °C wieder gelöst.

Da es sich in der Praxis als schwierig erweist, 24-Stunden-Urine vollständig zu sammeln (und dies nicht nur bei Kleinkindern), wird häufig als **Kontrollgröße** die Kreatinin-Konzentration, bzw. die Kreatinin-Ausscheidung, im (vorgeblichen) 24-Stunden-Urin bestimmt. Die renale Kreatinin-Ausscheidung ist in erster Linie von der Muskelmasse abhängig und wird nur wenig durch fleischreiche Kost und Muskelarbeit erhöht. Sie ist vor allem zeitlich (d. h. pro Stunde) annähernd konstant. Deshalb wird bei der quantitativen Bestimmung von Urinmetaboliten häufig **Kreatinin als Bezugsgröße** verwendet (z. B. von Katecholaminen in µmol pro mmol Kreatinin). Man bezeichnet dies auch als **Kreatininkoeffizienten**.

Liquor cerebrospinalis (engl. cerebrospinal fluid, CSF)

Da die chemische Zusammensetzung von Liquor von der Entnahmestelle abhängt, sollte auf dem Untersuchungsschein vermerkt werden, wenn es sich nicht um Lumballiquor handelt (in den weitaus meisten Fällen wird der Liquor aus diesem Bereich gewonnen).

Bei der Punktion der Liquorräume kommt es gelegentlich iatrogen zu frischen Blutungen. Es ist nicht möglich, im Labor zwischen frischen Blutungen in den Subarachnoidalraum (mit entsprechender klinischer Bedeutung) und solchen iatrogenen Blutungen (potenziell diagnostisch irreführend) zu unterscheiden.

Merke

Die klinisch-chemische Untersuchung von frischblutigem Liquor sollte kategorisch abgelehnt werden, da die Laboruntersuchung nur den makroskopischen Befund bestätigen kann.

Eine Rückrechnung von dem Erythrozyten/Leukozyten-Verhältnis aus dem Blutbild auf die Zellzahl im Liquor, die manchmal als Behelf bei blutiger Liquorgewinnung empfohlen wird, ist ein fragwürdiges Vorgehen.

Zusatzinformation

Nur in Ausnahmefällen ist die Untersuchung von blutigem Liquor sinnvoll: bei der Fragestellung einer Xanthochromie und bei der **bakteriologischen** Untersuchung.

Liquor muss nach der Punktion binnen 1 Stunde mikroskopisch untersucht werden, weil sonst die Leukozyten nicht mehr differenziert werden können.

Weitere Körperflüssigkeiten und Untersuchungsmaterialien

Pleuraergüsse, Ascitesflüssigkeit und Zystenpunktate werden durch ihr Aussehen, ihren Eiweiß- und Zellgehalt, ihre enzymatische Aktivität (LDH, Amylase [Pankreatitis]) und ihren Gehalt an Tumormarkern beschrieben. Hohe Lactatkonzentrationen weisen auf bakterielle Infektionen hin. In Pleuraergüssen dient die Cholesterin- und Triglyceridbestimmung zur Kennzeichnung eines Chylothorax.

Bei einer **Magensaft-**, **Duodenalsaft-** oder **Stuhlsammlung** ist auf eine Festlegung des Sammelzeitraums und die Vollständigkeit des Materials zu achten. Eine wichtige Zusatzinformation bei Stuhlproben ist die Art der Ernährung (z. B. ballaststoffreiche Kost, vegetarische Ernährung).

Speichel kommt gelegentlich als Untersuchungsmaterial infrage. Hier ist für die spätere Befundung die Gewinnungstechnik, insbesondere die Art der Sekretionsstimulation, wichtig.

Im Rahmen der Diagnostik einer zystischen Fibrose (S. 475) wird der Elektrolytgehalt des **Schweißes** bestimmt, der heute mit einem Kapillarkollektor (Macroduct) durch Iontophorese gewonnen wird. Die native Schweißmenge soll (für die Chloridbestimmung) mindestens 20 µl betragen.

1.3.5 Beeinflussung klinisch-chemischer Kenngrößen, Auswirkung auf Untersuchungsbefunde

Zahlreiche Faktoren üben zum Teil erhebliche Einflüsse auf die Ergebnisse von Laboratoriumsuntersuchungen aus. Diese müssen bedacht werden, wenn das Untersuchungsergebnis in Bezug auf eine Gesundheitsstörung bewertet werden soll. Dabei sind Einflüsse durch individuelle Gegebenheiten des Patienten oder seiner Umgebung von Fehlern im Gesamtprozess der Laboratoriumsuntersuchung zu unterscheiden. Dieser lässt sich prinzipiell in die 3 Teile differenzieren: Präanalytik, Analytik und Postanalytik.

Zur Präanalytik gehören alle administrativen und praktischen Vorgänge, die der Gewinnung der Proben, ihrem Transport und der Analysenvorbereitung dienen. Auch die Indikationsstellung zur Untersuchung gehört dazu. Der Prozess der Präanalytik beginnt im Kopf des anfordernden Arztes!

Biologische Variabilität – Einflussgrößen

Proben, die ins medizinische Laboratorium eingesandt werden, sind biologisches Material, dessen Beschaffenheit und stoffliche Zusammensetzung einer Reihe von Einflüssen unterliegt, denen der Patient bzw. Proband ausgesetzt ist, von dem es stammt oder die in dessen individuellen Eigenschaften begründet sind. Sie werden als präanalytische Einflussgrößen bezeichnet und sind abzugrenzen von Störfaktoren, die den analytischen Prozess in der Weise beeinflussen, dass die Untersuchungsergebnisse eben nicht dem Zustand des Patienten entsprechen. Einflussgrößen können in prinzipiell unveränderliche, wie z. B. das Geschlecht, und solche, die über kürzere oder längere Zeiträume veränderbar sind, wie z. B. der Ernährungszustand, unterteilt werden. Auch aus ärztlichen Maßnahmen können präanalytische Einflussgrößen resultieren. Erkrankungen werden im strengen Sinne nicht zu den präanalytischen Einflussgrößen gezählt, sollen doch die Laboruntersuchungsergebnisse deren Diagnose dienen.

Tab. 1.2 Individuelle Einflussgrößen in der Präanalytik.

Zeitdauer	Merkmal	Faktoren
permanent	Erbfaktoren Geschlecht	endogene Faktoren (unbeeinflussbare Faktoren)
langfristig veränderlich	Alter Gewicht Muskelmasse Lebensgewohnheiten, sozioökonomischer Status Klima, Höhe Schwangerschaft	exogene Faktoren (beeinflussbare Faktoren)
kurzfristig veränderlich	Ernährung, Nahrungskarenz körperliche Aktivität Immobilisierung Biorhythmen psychische Faktoren, Stress diagnostische Maßnahmen Medikamente	iatrogene Faktoren

► **Erbfaktoren. Erbfaktoren** können klinisch-chemische Kenngrößen auf vielfältige Weise beeinflussen. Eine genetische Veränderung kann monogen oder multifaktoriell bedingt sein. In manchen Fällen liegt eine chromosomale Aberration vor.

Zusatzinformation

- Häufigstes Beispiel einer **monogen** vererbten klinisch-chemisch relevanten Stoffwechselstörung ist die familiäre, bereits beim Heterozygoten labordiagnostisch nachweisbare Hypercholesterinämie (S. 221) (Häufigkeit ca. 1:500). Weitere für die klinisch-chemische Routinediagnostik wichtige Beispiele sind die Duchenne-Muskeldystrophie, der Pseudo-Cholinesterasemangel, medikamentensensible und andere hämolytische Anämien, wie Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, β-Thalassämie, Hämophilie A, intestinaler Lactasemangel und Zystinurie.
- Zu den **multifaktoriell** bedingten, häufig HLA-assoziierten Erkrankungen gehören Diabetes mellitus und Gicht. Ihre Diagnostik hat eine besondere Bedeutung für das klinische Laboratorium.
- **Chromosomale** Aberrationen zeigen in der Regel eher Fehlbildungen als labordiagnostische Auffälligkeiten. Wenn diese dennoch auftreten, so ist die Ätiologie meist unklar (z. B. Hypercholesterinämie bei Trisomie 21). Bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) ist das Philadelphia-Chromosom andererseits pathognomonisch: Translokation (9;22)(q34;q11). Durch die Translokation werden Gene aktiviert, die die Apoptose (den programmierten Zelltod) von Granulozyten verhindern.

Viele Erbfaktoren weisen in den verschiedenen Populationen eine unterschiedliche Häufigkeit auf, die körperliche Entwicklung und der Habitus variieren und im Zusammenhang mit Religionszugehörigkeit, sozioökonomischem Status und Ernährung können klinisch-chemische Kenngrößen beeinflusst werden. **Regions- bzw. kulturspezifische Referenzintervalle** müssen dieser Tatsache Rechnung tragen.

Zusatzinformation

Die β-Thalassämien sind in den Mittelmeerländern, die Sichelzellanämie in Malariagebieten und der Lactasemangel im ostasiatischen Raum häufig.

► **Geschlecht.** Das **Geschlecht der Probanden** spiegelt sich nicht nur in den Konzentrationen der Sexualhormone wider.

► **Alter.** Fast alle Kenngrößen werden vom **Alter** der Probanden beeinflusst. 4 Phasen sind dabei besonders hervorzuheben:

- die Umstellung vom fetalen auf das extrauterine Leben beim Neugeborenen,
- Wachstum, Entwicklung und Reifung, insbesondere die Pubertät,
- das Ende der reproduktiven Phase der Frau,
- die Involution, das Alter.

Die zum Teil erhebliche Altersabhängigkeit von Kenngrößen ist bei den Referenzintervallen dargestellt. Sie steht regelmäßig in einem direkten ätiologischen Zusammenhang mit der Entwicklung.

Zusatzinformation

- Physiologie bzw. Anatomie bewirken bei Mann und Frau eine unterschiedliche Erythrozytenzahl (auch von Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit) im Blut und auch eine bei der Frau im Vergleich zum Mann höhere Leukozytenzahl im Spontanurin.
- Einem indirekten hormonellen Einfluss unterliegt die Cholesterin-Konzentration: Frauen haben im reproduktiven Alter unter der Östrogenwirkung niedrigere Konzentrationen als Männer, während die Frauen nach der Menopause die Männer „übertreffen“. Auch die Konzentrationen von Transaminasen, GGT, Creatinkinase, Kreatinin und Harnsäure sind bei Frauen niedriger als bei Männern.

Zusatzinformation

- Auf die intrauterine relative Sauerstoffnot reagiert der Fetus durch vermehrte Hämoglobin- und Erythrozytenbildung. Unmittelbar nach der Geburt wird der Überschuss an nun nicht mehr benötigten Erythrozyten abgebaut. Durch die physiologische Leberunreife (Glucuronidierungsschwäche) steigt die Konzentration des nicht konjugierten, sogenannten **indirekten Bilirubins** im Blut des **Neugeborenen** an, normalisiert sich aber gegen Ende der 1. Lebenswoche.
- Eines der Isoenzyme der **alkalischen Phosphatase** stammt aus den Osteoblasten. Bei verstärkter Osteoblastentätigkeit, vor allem in den Phasen starken Längenwachstums (1. Lebensjahr und zu Beginn der Pubertät) ist die Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase im Serum ca. 5–10-mal höher als bei Erwachsenen. Die Serumkonzentrationen von Kalzium und Phosphat, anorganische Hauptbestandteile des Knochens, sinken im Laufe des Lebens ab.
- Die Kreatinin-Konzentration im Blut wird vor allem durch die Muskelmasse (und die Nierenfunktion) bestimmt. Im Laufe des Kindes- und Jugendalters steigt sie entwicklungsgerecht an. Die Kreatinin-Clearance, ein Maß für die glomeruläre Filtrationsleistung der Niere, sinkt ab dem 30. Lebensjahr stetig.

► **Gewicht und Muskelmasse.** Vor allem bei Männern zeigen diese eine positive Korrelation mit den Konzentrationen von Harnsäure, Cholesterin und Triglyceriden, Kreatinin, Gesamteiweiß, postprandialem Blutzucker, Insulin und LDH. Dies scheint auch für die renale Ausscheidung der Katecholaminmetabolite zu gelten.

► **Lebensgewohnheiten und sozioökonomischer Status.** Die Lebensgewohnheiten und sozioökonomischer Status beeinflussen über die Zusammensetzung der Nahrung und Art und Umfang der körperlichen Aktivität (S. 42) die Kenngrößen. Weitere sozioökonomisch beeinflusste Faktoren können die Häufigkeit von Infektionskrankheiten und Parasitenbefall sein.

Durch den Aufenthalt in **großer Höhe** und den damit verbundenen Sauerstoffmangel steigen Hämoglobinkonzentration und Erythrozytenzahl an. **Hitze**, **Kälte** und längere Aufenthalte in großer Höhe können zu einer Gerinnungsaktivierung und nachfolgend zur Thrombose führen.

► **Schwangerschaft.** Durch die **Schwangerschaft** ändern sich nicht nur Hormon-Konzentrationen (Progesteron, Östriol, Prolactin, Ocitocin). Durch die plazentare alkalische Phosphatase steigt die Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase im Blut an. Der Hämatokrit nimmt (durch Zunahme des Intravasalvolumens) ab, ebenso die Serumkonzentrationen von Kalzium, Gesamteiweiß, Magnesium und Eisen. Umgekehrt ist ein Anstieg der (peripheren) Leukozytenzahl sowie der Konzentrationen von Cholesterin und von Triglyceriden sowie von α_1-Fetoprotein festzustellen, das vom Fetus gebildet wird.

► **Ernährung.** Die **Ernährung** stellt eine der wichtigsten präanalytischen Einflussgrößen dar, sei es in Form langfristiger Gewohnheiten (z. B. Vegetarier), sei es kurzfristig durch eine einzelne Mahlzeit oder sei es durch den Gebrauch von Genussmitteln.

Zusatzinformation

- Harnstoff-, Harnsäure- und in untergeordnetem Maß auch die Kreatinin-Konzentration im Blut sind von der mittelfristigen Proteinzufuhr abhängig. Dies gilt auch besonders für die renale Ausscheidung dieser Substrate.
- Die Blutglucose-Konzentration steigt nach einer Mahlzeit stark an.
- Auch eine neutralfett- und cholesterinreiche Ernährung lässt sich an den Parametern des Fettstoffwechsels ablesen (▶ Abb. 1.4). Für die Praxis gilt zu beachten, dass durch eine einzelne fettreiche Mahlzeit zwar die Konzentration der Triglyceride im Blut ansteigt, nicht aber die des Cholesterins !
- Kalium- und Phosphatkonzentration im Blut sinken nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit. Die erhöhte Insulinsekretion wird dabei als Ursache angesehen.
- Zu den Veränderungen durch Fasten (s. ▶ Abb. 1.5).

Zu den Veränderungen durch **chronischen Alkoholabusus** siehe ▶ Tab. 1.3. Auch ein **einmaliger**, mäßig starker Alkoholkonsum lässt sich durch eine rasch einsetzende leichte Erhöhung der Aktivität der Alanin-Aminotransferase (ALT) erfassen, die allerdings keine diagnostische Bedeutung hat.

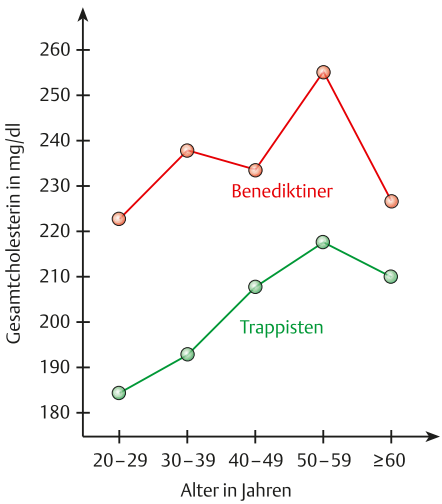

Abb. 1.4 Serum-Cholesterinkonzentrationenbei Trappisten (vegetarische – lacto-ovovegetabile – Ernährung) und Benediktinern (gemischte Kost).

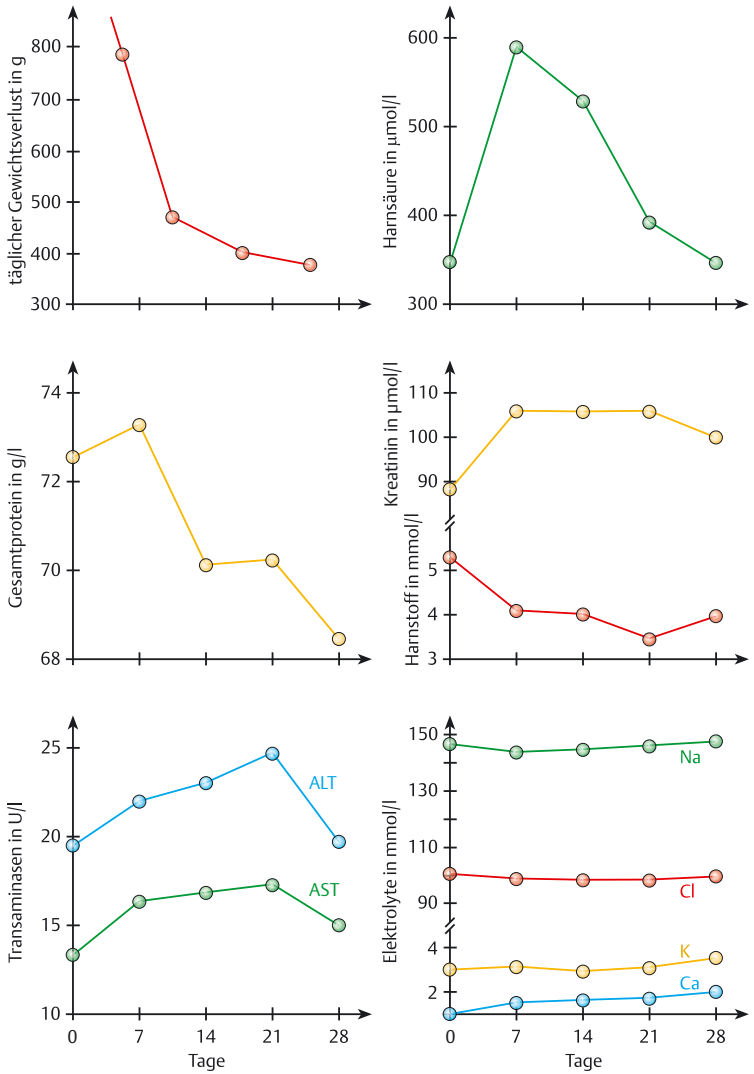

Abb. 1.5 Veränderung klinisch-chemischer Kenngrößen durch Nulldiät.

Tab. 1.3 Häufige Laborbefunde bei chronischem Alkoholabusus.

erhöhte Konzentrationen	erniedrigte Konzentrationen
• kohlenhydratdefizientes Transferrin (CDT) • Leberenzyme GGT und ALT • mittleres Zellvolumen (MCV) • Triglyceride und Gesamtcholesterin • Harnsäure	• Hämoglobin • Folsäure (teilweise) • Albumin und Immunglobuline • Magnesium

Raucher weisen eine deutlich erhöhte Konzentration des CEA (carcinoembryonales Antigen) und einen erhöhten CO-Hämoglobin-Gehalt (kann zu Polyzythämie führen) auf. Erhöht sein können auch Cholesterin und antinukleäre Antikörper.

► **Körperliche Aktivität**

- Körperliche Aktivität von Untrainierten führt zu einem starken Anstieg der Konzentrationen der Muskelenzyme Creatinkinase (Isoenzym CK-MM), AST und LDH (vor allem der Isoenzyme 3, 4, 5); auch die Serumkreatinin- und die Lactatkonzentration steigen an. Bei Hochleistungssportlern sind diese Veränderungen gering oder gar nicht nachweisbar.
- Regelmäßige sportliche Betätigung führt zur Veränderung der Zusammensetzung der Lipoproteine im Plasma: Die Konzentrationen des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterin nehmen ab, die des HDL-Cholesterins nimmt etwas zu.
- Im Laufe jeder körperlichen Arbeit kommt es (aus orthostatischen Gründen) zu einer Abnahme des Intravasalvolumens. Die Konzentration nicht diffusibler Blutbestandteile, der Blutzellen und Proteine, steigt dabei an.
- Länger dauernde Immobilisierung bewirkt eine massive Abnahme des Blutvolumens und eine Erhöhung der renalen Kalzium-, Ammonium-, Phosphat-, Natrium- und Chloridausscheidung. Die Katecholaminausscheidung sinkt bei längerer Bettruhe deutlich ab.

► **Körperlage, Venenstauung.** Die Änderungen der Körperlage und die Venenstauung führen zu einem **Konzentrationsanstieg** von Blutzellen, Lipoproteinpartikeln und hochmolekularen Eiweißmolekülen um 10 % und mehr, vor allem bei Ödemneigung (► Abb. 1.6). Zusätzlich sind alle kleinen Moleküle betroffen, die ganz oder teilweise proteingebunden vorliegen (z. B. Kalzium, Spurenelemente, Cortisol, viele Medikamente). Die Höhe des Effektes hängt von der Zeit ab, die seit der Positionsänderung bzw. dem Anlegen der Staubinde vergangen ist. Nach 30 Minuten ist keine Änderung mehr zu erwarten, ebenso wie nach einer mehr als 10 Minuten dauernden Venenstauung unterhalb des systolischen Blutdrucks kein Anstieg mehr zu erwarten ist. Stauzeiten um 1 Minute hingegen führen kaum zu Konzentrationsänderungen.

Auch die Konzentrationen mancher Hormone ändern sich physiologischerweise, so steigen Renin, Angiotensin und Noradrenalin beim Hinstellen stark an (► Abb. 1.7).

Zusatzinformation

Im Krankenhaus wird die Blutentnahme n der Regel bei liegenden Patienten vorgenommen. Beim Übergang vom Liegen zum Sitzen sind ca. ⅔ der Differenz zu erwarten, die beim Übergang vom Liegen zum Stehen auftritt.

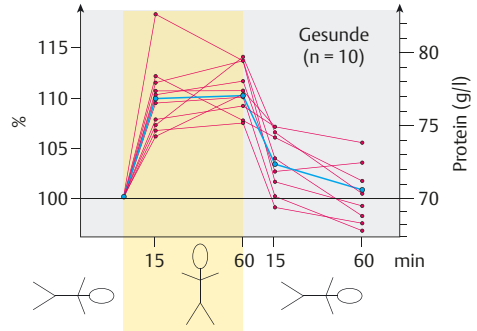

Abb. 1.6 Konzentrationsänderung der Gesamteiweißmesswerte beim Übergang von stehenden zu liegenden Körperpositionen. Die Messwerte der einzelnen Probanden sind jeweils auf den ersten Wert bezogen (= 100 %) (nach Fawcett und Wynn 1960).

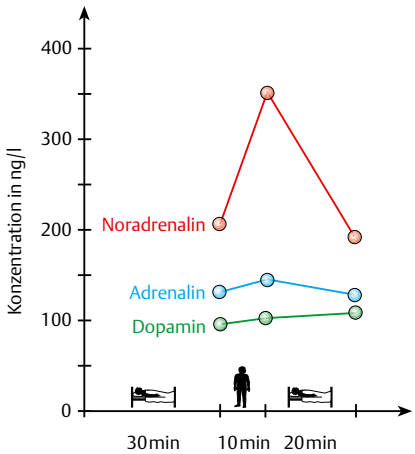

Abb. 1.7 Katecholaminkonzentration. Unterschiede der Katecholaminkonzentration dreier Probanden im Liegen und Stehen (Ratge et al. 1983).

Die **Kaliumkonzentration** ist beim stehenden Patienten höher als beim liegenden und sie steigt beim „Pumpen" (anhaltendes Öffnen und Schließen der Faust) um bis 1,6 mmol/l an. Die Ursache ist ein Kaliumaustritt aus den Muskelzellen.

► **Psychische Belastung.** Bei **psychischer Belastung** (Stress) kommt es über eine Adrenalinausschüttung zur vermehrten Glykogenolyse und zur Cortisolfreisetzung. Auch durch Hyperventilation verursachte Veränderungen im Säuren-Basen-Haushalt (gegebenenfalls mit Hyperventilationstetanie) müssen hier erwähnt werden.

► **Biorhythmen.** Bei den **Biorhythmen** unterscheiden wir saisonale, über Wochen und Tage (z. B. weiblicher Zyklus) wirksame und zirkadiane (tageszeitabhängige oder diurnale) Rhythmen. Diese Unterschiede werden bei der longitudinalen Be-

wertung der Labordaten eines individuellen Patienten relevant: Hat sich der Laborstatus im Vergleich zum Vorbefund verändert? In der Regel werden Werte verglichen, deren Proben an verschiedenen Tagen gewonnen wurden.

▶ **Intraindividuelle physiologische Variationen.** Die **intraindividuellen physiologischen Variationen** klinisch-chemischer Kenngrößen von Tag zu Tag sind sehr unterschiedlich (Tab. 1.4). Bei Osmolalität und Elektrolyten beträgt der Variationskoeffizient nur wenige Prozent (beim Natrium sogar nur 0,7 %), bei Enzymen jedoch bis zu 25 %. Solche Unterschiede müssen zwangsläufig in die medizinische Bewertung von Verlaufsbeobachtungen einfließen. 2 an aufeinanderfolgenden Tagen erhaltene Ergebnisse der Bestimmung einer klinisch-chemischen Kenngröße unterscheiden sich nur dann voneinander (sodass dies eine diagnostische Bedeutung hat), wenn der Unterschied über die biologische Variation hinausgeht!

Tab. 1.4 Beispiele für die intraindividuelle Variation klinisch-chemischer Kenngrößen (nach Ricos 2004).

Kenngröße	Vk* (%)	Kenngröße	Vk (%)
Albumin	3,1	Hämoglobin	2,8
alkalische Phosphatase	6,4	Harnsäure	8,6
Bilirubin (gesamt)	25,6	Harnstoff	12,3
Kalzium	1,9	Kalium	4,8
Cholesterin	6,0	Natrium	0,7
Kreatinin	4,3	Osmolalität	1,3
fT_3	7,9	AST	11,9
Gesamteiweiß	2,7	ALT	24,3
Glucose	4,9	TSH	19,7

* Vk = Variationskoeffizient

Die Kenntnis zirkadianer Schwankungen ist wichtig, wenn Blutproben zu verschiedenen Tageszeiten gewonnen wurden. ▶ Tab. 1.5 nennt Beispiele zirkadianer Rhythmik; eine solche wird vorwiegend bei Hormonen beobachtet.

Tab. 1.5 Zirkadiane Rhythmik klinisch-chemischer Kenngrößen (Wisser und Knoll 1980).

Messgröße	Maximum (Uhrzeit)	Minimum (Uhrzeit)	Amplitude (% des Gleichwertes)	Messgröße	Maximum (Uhrzeit)	Minimum (Uhrzeit)	Amplitude (% des Gleichwertes)
ACTH	6–10	0–4	150–200	S-Noradrenalin	9–12	2–5	50–120
S-Cortisol	5–8	21–3	180–200	U-Adrenalin	9–12	2–5	80–160
U-Cortisol	5–8	21–3	180–200	U-Noradrenalin	9–12	2–5	50–100
FSH	–	–	bei Erw. n. n.	U-Vanillinmandelsäure	14–16	2–5	30–40
LH	–	–	bei Erw. n. n.	U-Homovanillinsäure	14–16	2–5	30–40
Testosteron	2–4	20–24	30–50	Hämoglobin (Hämatokrit)	6–18	22–24	8–15
TSH	20–2	7–13	5–15	Eosinophile	4–6	18–20	30–40
T_3	8–12	23–8	< 10	S-Eisen	14–18	2–4	50–70
T_4	8–12	23–3	10–20	S-Kalium	14–16	23–1	5–10
STH	21–23*	1–21	300–400	S-Phosphor	2–4**	8–12	30–40
Prolactin	5–7	10–12	80–100	U-Natrium	4–6	12–16	60–80
Melatonin	0–6	7–22	600–700	U-Kalium	4–6	12–16	60–80
β-Endorphin	5–8	0–3	70–80	U-Kalzium	4–6	12–16	60–80
Aldosteron	2–4	12–14	60–80	U-Phosphor	18–24	4–8	60–80
Renin	0–6	10–12	120–140	U-Volumen	2–6	12–16	60–80
S-Adrenalin	9–12	2–5	30–50	Körpertemperatur	18–20	5–7	0,8–1,0 °C

S = Serum, U = Urin, n. n. = nicht nachweisbar, * Beginn der Schlafphase, ** sinkt nach Nahrungsaufnahme.

Zusatzinformation

- Bei biologischen Rhythmen sind erhebliche **interindividuelle** Unterschiede möglich: So finden sich beispielsweise Probanden, die morgens höhere Serumeisen-Konzentrationen aufweisen als abends, aber auch solche mit den umgekehrten Verhältnissen.
- Saisonale Rhythmen werden vereinzelt beschrieben. Sie können durch die in den Jahreszeiten unterschiedliche Ernährung bedingt sein.
- Ein Rhythmus besonderer Art ist der Menstruationszyklus, in dessen Verlauf nicht nur die Konzentrationen der an seiner Regulation beteiligten Hormone erheblich schwanken, sondern auch als Folge der Östrogenwirkung um den Zeitpunkt der Ovulation ein Abfall des Cholesterins um mehr als 1 mmol/l beobachtet werden kann.
- In den Themenkomplex der diurnalen Schwankung gehören **Funktionstests** wie das Cortisol-Tagesprofil oder das Blutzuckertagesprofil, bei denen das physiologische Verhalten der betreffenden Kenngröße untersucht wird. Erfahrungsgemäß ist es nicht leicht, zu den vorgesehenen Tageszeiten das Untersuchungsmaterial vom Patienten zu gewinnen. Fehlende oder zeitlich grob falsch abgenommene Untersuchungsproben erschweren zwangsläufig die Bewertung dieser Funktionstests.
- In anderem Zusammenhang mit der diurnalen Schwankung stehen die Untersuchungen des **TDM**, dem sog. Therapeutischen Drugmonitoring (S. 592). Regelhaft sollen die Blutproben dafür im Fließgleichgewicht (engl. steady state) des Medikamentenstoffwechsels und unmittelbar vor erneuter Medikamentengabe (Tal oder Trog, engl. through) abgenommen werden. Für die therapeutische Bewertung der Medikamenten-Konzentrationen ist es wichtig, die jeweils vorgeschriebenen Entnahmezeiten einzuhalten.

Medikamente und andere iatrogene Einflüsse

Medikamente, diagnostische und therapeutische Maßnahmen stellen iatrogene Faktoren dar und gehören ebenfalls zu den Einflussgrößen. Medikamente treten aber nicht nur in vivo als Einflussgröße auf, sondern wirken in verwirrender Vielzahl auch als *In-vitro*-Störfaktoren auf eine Reihe von analytischen Verfahren. Die Zahl der applizierten Pharmaka ist so groß und die Medikation der meisten Patienten so vielschichtig und umfangreich, dass bei allen unklaren Laborbefunden auch an solche Medikamenteneffekte gedacht werden muss.

Zusatzinformation

- Ein Medikament wirkt als Einflussgröße, wenn es bei dem betreffenden Patienten in die Regulation der gemessenen Kenngröße direkt oder indirekt eingreift (Guder), d. h., wenn sich pharmakodynamische Effekte auswirken.
- Weit verbreitet ist die Erhöhung der **GGT-Serumaktivität** nach einer Einnahme vieler Medikamente, z. B. von Antiepileptika oder Narkotika. Hier liegt eine Enzyminduktion und keine Leberzellschädigung vor.
- Medikamenteninduzierte Granulozyto- oder Thrombozytopenien in verschiedensten Schweregraden sind häufige Arzneimittel**nebenwirkungen**.
- Medikamente beeinflussen in breitem Umfang das **Eiweißbindungsvermögen** und sie verändern den **Ionisationsgrad** von Spurenelementen.
- Viele diagnostische und therapeutische Eingriffe verändern klinisch-chemische Kenngrößen: Intramuskuläre Injektionen und Muskelbiopsien, Laparoskopie und Reanimation führen u. a. zu CK-Erhöhungen. Prostatapalpationen erhöhen die PSA-Konzentrationen (PSA = prostataspezifisches Antigen), zytostatische Therapie (mit ionisierender Strahlung oder medikamentös) bewirkt einen starken Anstieg der Serumharnsäure und der renalen Harnsäureausscheidung, operative Eingriffe führen zu vielfältigen Veränderungen, u. a. zu einer Hyperbilirubinämie und zur CRP-Erhöhung.
- Medikamente können **oxidativ** oder **reduzierend** in Reaktionsabläufe eingreifen und zu intraanalytischen Fehlern (S. 54) führen: Sie können photometrische Messungen durch **Trübungen** (z. B. Dextran) oder durch Bildung **gefärbter Reaktionsprodukte** bei verwandten chemischen Strukturen stören. Auch seltener eingesetzte nichtphotometrische Messverfahren wie Coulometrie, Polarimetrie, potenziostatische Coulometrie und Refraktometrie werden durch Medikamente gestört.

1.3.6 Fehler, Fehler- und Qualitätsmanagement

Durch die fortschreitende Mechanisierung der Analytik und die Einführung der Laborinformationssysteme hat sich die analytische Qualität der Laboranalytik in den letzten Jahrzehnten stark verbessert, sodass nach einer Untersuchung aus dem Jahr 2007 heute nur noch in weniger als 3 % mit Fehlern gerechnet werden muss. Dabei werden im Bereich der Präanalytik viel mehr Fehler gemacht als bei den im Labor ablaufenden Prozessen. Die häufigsten Fehler und ihr Anteil an der Gesamtfehlerrate sind (modifiziert nach Carraro 2007):

- **präanalytische Fehler (62 %):**
  - falsches Testanforderungsprofil, auch Kommunikationsfehler
  - falsche Patientenidentität
  - falsche Probengefäße
  - Proben am Infusionsarm abgenommen
  - ungenügend gefüllte oder sogar leere Probengefäße
  - Proben ungekühlt bzw. nicht lichtgeschützt transportiert
  - Probentransport ins Labor stark verzögert
  - Datenübertragungsfehler
- **intraanalytische Fehler (15 %):**
  - Pipettierfehler (Gerinnsel oder zu wenig Probe)
  - Kalibrationsfehler, Linearitätsbereich überschritten

- Verdünnungsfehler
- hämolytische, ikterische oder trübe Proben

- **postanalytische Fehler (23 %):**
  - verspätet oder gar nicht übermittelte Befunde
  - falsche Referenzintervalle und falsche Befundinterpretation
  - Zuordnung von Befunden zum falschen Patienten

Präanalytische Fehler

Es ist die Pflicht aller Beteiligten, die möglichen Quellen präanalytischer Fehler zu kennen und an deren Minimierung mitzuwirken.

Indikationsstellung und Laboranforderung

Beispiele für häufige, einfach zu vermeidende Fehler bei der **Indikationsstellung** sind:

- Die Anforderung von Laboruntersuchungen ist nicht diagnoseorientiert, wie z. B. der als „Schrotschussdiagnostik" abzulehnende allgemeine „Aufnahmecheck". Allerdings kann für einzelne standardisierte Fragestellungen eine angepasste Auswahl von Untersuchungen („Profil") durchaus sinnvoll sein. Diagnoseorientiert bedeutet, dass das Resultat eine Verdachtsdiagnose erhärtet oder sie unwahrscheinlich macht.
- Tumormarker werden zur Initialdiagnostik eingesetzt. Sie sind aber in der Regel nur zur Verlaufsbeobachtung geeignet.
- Verlaufsuntersuchungen werden in zu kurzen Zeitabständen angefordert. Sie sollen aber nur in pathophysiologisch sinnvollem Zeitraster erfolgen.
- Bei Medikamentenspiegel- und Drogenscreening-Untersuchungen werden die biologischen Halbwertszeiten nicht berücksichtigt.

Zahlreiche Kommunikationsprobleme treten bei der Vorbereitung von Laboranforderungen auf. So werden etwa Anordnungen des Arztes nur unvollständig auf dem Anforderungsbeleg oder in der elektronischen Anforderungsmaske markiert oder das Assistenzpersonal fügt eigenmächtig vermeintlich vergessene oder überflüssige Anforderungen aus Gewohnheit hinzu. Derartige Kommunikationsfehler werden noch ergänzt durch unleserlich ausgefüllte Namensfelder, fehlerhafte Strichmarkierungen oder fehlende zusätzliche Angaben zum Patientenstatus (z. B. zur Antikoagulanzientherapie, zu laborrelevanten Diagnosen wie Plasmozytom, zu bereits bekannten Antikörperbefunden in der Transfusionsserologie). Im Labor werden die genannten Informationen zur korrekten Bearbeitung und technischen wie medizinischen Validation der Ergebnisse jedoch benötigt. Mangelnde oder nicht dokumentierte Kommunikation gewinnt immer größere Bedeutung, zumal ein persönlicher Kontakt zwischen Labormitarbeitern und Patient, bzw. leistungsanfordernder Stelle, heute nur noch selten gegeben ist.

Information des Patienten

Die Patienten müssen zwangsläufig in die Probengewinnung einbezogen, über die Abläufe informiert und zur Mitarbeit bewogen werden. Beispielhaft seien das Nüchterngebot und die Prozeduren zur Urinproben- und Stuhlgewinnung (Wann? Wo? Wie? Womit?) genannt. Es kommt vor, dass die Probenentnahme oder wichtige Schritte vergessen werden. Auch durch mangelndes Verständnis können wichtige Informationen verloren gehen, wenn etwa Patienten transfusionsrelevante Fragen nach früheren Bluttransfusionen oder Antikörperbefunden nur unzureichend beantworten können.

Endogene Störfaktoren

Schließlich muss auf eine Reihe präanalytischer, den Proben selbst anhaftender (endogener) Störfaktoren hingewiesen werden, die zu Fehlern bei den analytischen Prozessen führen können, sodass die Ergebnisse nicht den Eigenschaften des Patienten entsprechen. ▸ Tab. 1.6 führt diese dem Laborpersonal nicht immer offenliegenden Fehlerquellen auf. Hinweise seitens des behandelnden Arztes an das Labor sind im Einzelfall wünschenswert.

Tab. 1.6 Wichtige endogene Störfaktoren mit ihren Auswirkungen.*

Substanz	Auswirkungen
Leukozytose > 50 000/ µl	Hämoglobinbestimmung f↑
Hämatokrit > 55 %	Gerinnungstests f↓, weil Citratkonzentration im Plasma zu hoch
Kälteagglutinine	MCV f↑, MCHC f↑, Erythrozytenzahl f↓
Kryoglobuline	Leukozyten f↑
Paraproteinämien	falsche Pipettierungen, Störungen immunologischer Tests, Agglutinationsphänomene
Bilirubin > 15 mg/dl	viele photometrische Untersuchungen f↑ oder f↓
Triglyceride > 1 g/dl	Trübung, insbesondere keine UV-Messungen möglich
Kreatinin	reduktive Wirkungen (?)
Anti-Maus-Antikörper (HAMA = human anti mouse antibodies)	immunologische Tests f↑ oder f↓

* f↑ = falsch hoch; f↓ = falsch niedrig.

Blut-/Probenentnahme

Die **schwerwiegendsten präanalytischen Fehler** ereignen sich durch falsche Patientenidentifikationen bei der Probenahme. Maßnahmen zur Vermeidung sind im Kapitel Untersuchungsmaterialien und Probengewinnung (S. 28) aufgeführt. Patientenverwechselungen kommen zumindest in der Klinik nicht selten vor, selbst im besonders sensiblen Bereich transfusionsserologischer Untersuchungen. Hierdurch können lebensbedrohende Fehltransfusionen entstehen!

Körperlage und Dauer der Stauung (S. 32) können die Analysenwerte durch Veränderungen des Plasmawassergehaltes des Blutes um 10–20 % verändern, was bei der Routineblutentnahme häufig nicht oder nur unzureichend berücksichtigt wird. Die genannte Fehlerquote ist sehr viel höher als jede analytische Unpräzision im Labor!

Weitere präanalytische Fehler bei der Blutentnahme sind eine Venenpunktion am **Infusionsarm** bzw. Blutentnahme aus einer **Infusionskanüle**, das sogenannte Pumpen vor der Entnahme (S. 29) und schlechte Punktionstechnik mit **starkem Sog** am Spritzenkolben.

Schließlich kann nicht häufig genug bei allen **antikoagulierten** Proben auf die ausreichende Mischung des Probenröhrchens und die korrekte Füllung mit Blut hingewiesen werden.

1

Fallbeispiel

Im Labor kommen 2 halb gefüllte Mikroprobengefäße für hämatologische und klinisch-chemische Bestimmungen an; der Patient ist 8 Monate alt, die auf der Laboranforderung genannte Indikation lautet „Kontrolle". Bestimmt werden sollen Blutbild, Elektrolyte und Blutglucose:

Das Blutbild ist altersentsprechend; die klinisch-chemischen Untersuchungsergebnisse:

Substanz	Konzentration
Natrium	140 mmol/l
Kalium	7,1 mmol/l
Chlorid	99 mmol/l
Kalzium	0,9 mmol/l
Glucose	80 mg/dl
CRP	10 mg/l

Die Mitarbeiterin des Labors ruft sofort auf der einsendenden Station an und teilt mit, dass vor allem die Kalziumkonzentration, aber auch die des Kaliums, weit außerhalb der Referenzintervalle liegen; bei einer derart ausgeprägten Hypokalziämie seien Muskelkrämpfe zu erwarten. Sie weist darauf hin, dass die pathologischen Ergebnisse auch durch Fehler bei der Probenentnahme verursacht sein könnten. Da es dem Säugling sehr gut geht, wird zunächst eine erneute Blutabnahme vereinbart; alle Ergebnisse für diese Probe liegen im Referenzintervall.

Die Ursache für dieses Ereignis: Es kommt immer wieder vor, gerade bei Patienten, bei denen die Probenentnahme schwierig ist, dass Material von einem Probengefäß in ein anderes umgefüllt wird. Im vorliegenden Falle wurde das Röhrchen für die klinisch-chemischen Bestimmungen aus dem K-EDTA enthaltenden Röhrchen für die hämatologischen Bestimmungen befüllt. Dies führte zur Kontamination des Li-Heparinatröhrchens mit dem Kalium-EDTA, mit den Folgen einerseits der Erhöhung der Kaliumkonzentration und andererseits der Erniedrigung der Kalziumkonzentration durch Komplexierung des Kalziums mit EDTA.

Bevor mit der Sammlung von **Sammelurinen** begonnen wird, muss dem Sammelgefäß gegebenenfalls das Konservierungsmittel (S. 35) zugegeben werden.

Probentransport und Probenlagerung

Alle Untersuchungsproben für das medizinische Labor sind mehr oder weniger anfällig gegen Abbau ihrer Bestandteile, sodass Vorsichtsmaßnahmen bei Transport und Lagerung zu treffen sind. Dabei kann es sich um die rasche Abtrennung der Blutzellen vom Plasma handeln, um Kühlung (in Einzelfällen um Warmhalten) der Proben, um Zusatz von Stabilisatoren oder um das rasche Einfrieren empfindlicher Plasmaproben (z. B. bei Proteohormonen).

Merke

Die in den folgenden Kapiteln unter „Untersuchungsmaterial und Präanalytik" genannten **Haltbarkeitszeiten** beziehen sich bei der Angabe „Raumtemperatur" auf die unzentrifugierte Blutprobe, bei der Angabe „Kühlschrank" auf das abgetrennte Serum oder Plasma, nicht auf die Primärprobe.

Die häufigste Zersetzungserscheinung ist **Hämolyse**, durch die Laboruntersuchungsergebnisse auf 2-fache Weise verfälscht werden: einerseits durch *Erhöhung der Plasmakonzentrationen* einiger Substrate (vor allem durch aus den Erythrozyten freigesetztes Kalium, LDH oder AST) und andererseits durch analytische Interferenzen über das freigesetzte *Hämoglobin*.

Ursachen sind intravasale Hämolyse, schwierige Blutentnahme (speziell bei Kapillarblutentnahme), Probentransport mit zu schnell beschleunigender Rohrpostanlage, Postversand von unzentrifugierten Blutproben (in aller Regel obsolet) – womöglich mit Tiefkühlelementen, die die Vollblutprobe einfrieren lassen, verzögerte Abtrennung der Erythrozyten durch Zentrifugation (> 2 Stunden), zu lange und zu starke Zentrifugation (länger als 5 Minuten bei 10 000 g in der Mikrozentrifuge bzw. länger als 15 Minuten bei 3000 g in der üblichen Laborzentrifuge).

Zusatzinformation

Bereits eine leichte **Hämolyse** ergibt bei Parametern mit einem hohen Konzentrationsgefälle zwischen Erythrozyten und Plasma (▶ Abb. 1.8) **falsch hohe Serum- bzw. Plasmakonzentrationen**. Die umgekehrte Verfälschung von Serumbefunden, z. B. falsch niedrige Natriumwerte durch massive Hämolyse, dürfte zwar theoretisch möglich, aber praktisch bedeutungslos sein. **Hämoglobin** stört viele analytische Methoden, indem es mit seiner breiten bis ins UV reichenden Absorption falsch hohe Probenmesswerte vortäuscht. Diese Störung der photometrischen Messung lässt sich jedoch durch geeignete Probenleerwerte beseitigen. In modernen Analysenautomaten wird anstelle eines Probenleerwertes mit bi- oder oligochromatischen Messverfahren (S. 81) zur Kompensation der durch Hämoglobin verursachten Absorption gearbeitet – keinesfalls immer mit Erfolg. Daneben kann Hämoglobin den **chemischen Ablauf** einer Bestimmung beeinflussen; z. B. wird die Farbreaktion mancher Bilirubin- und Cholesterinbestimmungen durch Hämoglobin gestört.

Beim Probeneingang im Labor müssen Blutproben zwingend auf Hämolyse geprüft werden. Dies kann auch in photometrisch arbeitenden Analysengeräten durch die Ermittlung des sogenannten HIL-Indexes (S. 81) erfolgen, wobei die bei bestimmten Wellenlängen beobachteten Extinktionen den Qualitäten „hämolytisch“, „ikterisch“ und „lipämisch“ zugeordnet und auf einer relativen Skala angegeben werden.

Die **Lagerzeiten** sind vor allem für Blutzuckerbestimmungen, Blutgasuntersuchungen, hämostaseologische Bestimmungen, Urinsedimente (S. 520), Liquoruntersuchungen (S. 579) und viele Hormonbestimmungen (S. 270) relevant.

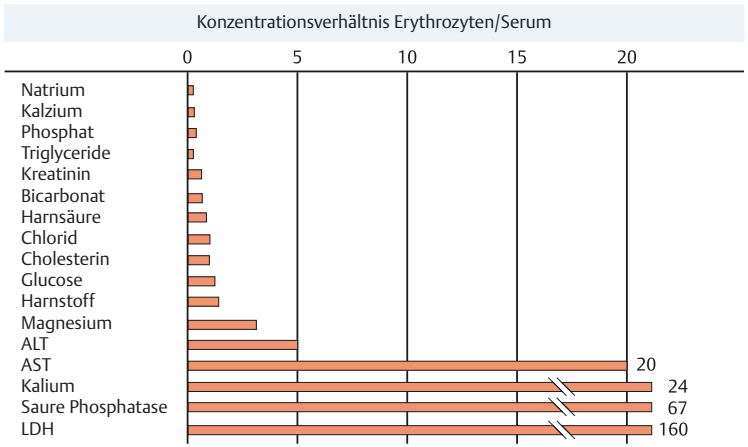

Abb. 1.8 Konzentrationsquotienten verschiedener Messgrößen in Erythrozyten und Serum.

Zusatzinformation

Die weltweit häufigste Laboruntersuchung, die Blutglucosebestimmung, führt wahrscheinlich auch weltweit am häufigsten zu fehlerhaften Ergebnissen. Durch den Stoffwechsel der Erythrozyten wird im Vollblut so lange **Glucose** verbraucht, bis die zunehmende Azidose den Glucoseabbau bremst. Stündlich nimmt die Glucosekonzentration bei Raumtemperatur um ca. 8–10 % ab, was nur durch Abtrennung der Blutzellen binnen 30 Minuten nach Entnahme eingeschränkt werden kann. Deshalb werden Untersuchungsproben zur Blutzuckerbestimmung Glycolysehemmer wie Fluorid, Maleinimid, Monojodacetat oder Mannose zugesetzt. Das am häufigsten verwendete Natriumfluorid benötigt aber bis zum Wirkungseintritt 1–1,5 Stunden, sodass auch hier mit einem anfänglichen Blutzuckerabfall von ca. 10 % gerechnet werden muss. Der weitere Zusatz von Citrat sorgt hier für Abhilfe, da es die Glykolyse sofort hemmt.

Merke

Blutzuckerbestimmungen aus Vollblut sind obsolet (ausgenommen im Rahmen der patientennahen Sofortdiagnostik).

Blutproben für die Bestimmung von **Blutgasen** und **empfindlichen Proteohormonen** müssen nach der Entnahme sofort mit Eiswasser (nicht mit Kühlbeuteln aus dem Gefrierfach!) **gekühlt** und **schnell** ins Labor transportiert werden, so lassen sich Glucoseabbau, Proteolyse (enzymatische Spaltung von Proteinen) und Desamidierung (Abspaltung von Ammoniak aus Asparagin und Glutamin) am einfachsten vermeiden. Im Labor müssen solche Proben in einer Kühlzentrifuge (< 10 °C) zentrifugiert und durch möglichst **kurze Lagerung** im Kühlschrank zur Analyse vorbereitet werden. Alternativ wird zur Vermeidung einer Proteolyse der Zusatz von Protease-Inhibitoren vorgeschlagen.

Merke

Bei längere Zeit gekühlten Blutproben werden erhöhte Konzentrationen von Kalium im Plasma beobachtet (**Pseudohyperkaliämie** durch Hemmung der Na-K-Membranpumpe), während durch erhöhte Raumtemperaturen eine **Pseudohypokaliämie** verursacht wird.

Eine **lichtgeschützte** Lagerung ist vor der Bilirubinbestimmung und für Sammelurine wichtig.

Zusatzinformation

Bilirubin unterliegt einer raschen **photolytischen Oxidation**, vor allem wenn die Blutzellen abzentrifugiert sind. Ähnliches gilt auch für die **Porphyrine** im Urin.

Im letzten Schritt vor der Analyse werden in der **Zentrifuge** die Blutzellen vom Überstand (Serum bzw. Plasma) separiert und mithilfe von Trennmitteln (S. 34) dauerhaft abgetrennt. Dabei sind 2 Punkte zu beachten:

- **Blutproben zur Serumgewinnung** müssen vor der Zentrifugation ausreichend lange stehen (mindestens 30 Minuten), damit die Gerinnung vollständig abläuft. Andernfalls kann es nach dem Abgießen des Serums zu einer Nachgerinnung des Überstandes kommen, die Probe geliert und muss erneut zentrifugiert werden.
- Die Zentrifugation von **Blutproben zur Gewinnung von Plasma** muss bei ≥ 3 000 g über 10 Minuten erfolgen. Bei geringeren g-Zahlen besteht die Gefahr, dass die Blutzellen mit der geringsten Dichte, die Thrombozyten (Dichte 1,040 g/ml; Leukozyten 1,050–1,090 g/ml; Erythrozyten 1,090–1,110 g/ml), nicht vollständig abgetrennt werden und durch ihren LDH-Gehalt die Messwerte verfälschen.

Bei der **Probenverteilung** im Labor und bei sehr langen Standzeiten in den Probennehmern der Analysensysteme ist die **Verdunstungsgefahr**, vor allem bei Proben mit sehr kleinen Volumina, zu beachten.

Zusatzinformation

Bei einem großen Oberfläche-Volumen-Verhältnis, wie es bei den sogenannten Halbmikroprobengefäßen mit einem Maximalvolumen von 0,7 ml vorliegt, findet sich pro Stunde bei Raumtemperatur ein Verdunstungsverlust von 1,4 %. Um diesen bereits gut messbaren Anteil steigen die Konzentrationen der gelösten Bestandteile in der Serumprobe an. Geeignete Gegenmaßnahmen sind: Probengefäße verschließen, Probengefäße im Kühltablett aufbewahren, Proben mit Paraffinöl oder Silikonöl (Dichte < 1,00) überschichten. Eine weitere große Verdunstungsgefahr besteht bei Mikroprobengefäßen, die bei der Zentrifugation in den Mikrozentrifugen nicht verschlossen sind. Innerhalb von 1 Minute treten je nach Füllvolumen bereits Verdunstungsverluste von 2–6 % auf.

Intraanalytische Fehler, Fehlerkontrolle und Qualitätssicherung

Intraanalytische Fehler lassen sich beim heutigen Stand der Technik durch konsequentes Befolgen der Regeln der internen und externen Qualitätssicherung minimieren.

Interne Qualitätssicherung

Die **interne Qualitätskontrolle** beruht ausschließlich auf routinemäßig durchgeführten Untersuchungen sogenannter **Richtigkeitskontrollproben**, deren Ergebnisse mit Zielwerten verglichen werden und nur um einen maximalen Betrag davon abweichen dürfen. Nach den gesetzlichen Vorgaben (Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien, kurz „RiLiBÄK“) müssen an jedem Arbeitstag innerhalb von 24 Stunden 2 Kontrollprobenmessungen durchgeführt werden (die zweite Bestimmung muss dabei spätestens 16 Stunden nach der ersten erfolgen). Weitere Vorschriften zur Durchführung von Kontrollprobenmessungen gelten für besondere Situationen wie Geräteneustart, Neu-Kalibration, Gerätewartung oder Wechsel einer Reagenziencharge.

Liegen die Ergebnisse der Kontrollproben-Untersuchungen im zulässigen Konzentrationsintervall, so ist die Methode „unter Kontrolle“ und die Patientenergebnisse können freigegeben werden. Bewertungskriterium für das zulässige Konzentrationsintervall ist dabei die in der RiLiBÄK vorgegebene maximale relative Messabweichung vom Zielwert (dessen absolute Konzentration ist dabei in der Regel vom Hersteller der Kontrollprobe angegeben), die auch dem maximal zulässigen relativen quadratischen Mittelwert der Messabweichung entspricht. Dieser wird aus den fortlaufend registrierten Abweichungen vom Zielwert nach einer festgesetzten Zeit, der gewöhnlich 1 Monat umfassenden Kontrollperiode, ermittelt und stellt ein Maß für die statistischen Schwankungen dieser Messabweichungen dar.

Merke

Mittlere quadratische Messabweichung vom Zielwert.

$$\Delta = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(x_i - x_0)^2}$$

wobei
Δ quadratischer Mittelwert der Messabweichung
x_0 wahrer Wert der Messgröße, hier: Zielwert der betreffenden Konzentration in der Kontrollprobe
x_i Wert der Einzelmessung
n Anzahl der zur Berechnung herangezogenen Einzelergebnisse.

Der relative quadratische Mittelwert der Messabweichung ergibt sich durch Division von Δ durch den Zielwert x_0.

Die **Kontrollproben** müssen den zu untersuchenden Patientenproben so ähnlich wie möglich sein. Kontrollmaterialien sind streng von Standards (Kalibratoren) zu unterscheiden und dürfen nicht als solche eingesetzt werden! Sie müssen in mindestens 2 unterschiedlichen Konzentrationsbereichen verfügbar sein und im Wechsel eingesetzt werden.

Während früher eher technische Fehler die Ursache falscher Laborergebnisse waren, beruhen intraanalytische Fehler heute eher auf **menschlichen Schwächen**, wie Eingabefehlern bei nicht online angeschlossenen Analysengeräten oder der Nichtbeachtung laborintern festgelegter Qualitätsregeln.

Zusatzinformation

Die Anlage 1 a–c des Teils B der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien (**RiliBÄK**) legt in ihrer Spalte 3 die maximal zulässige Abweichung einer Einzelbestimmung vom Zielwert sowie die maximale Höhe des relativen quadratischen Mittelwerts der Messabweichung fest, der für jede Kenngröße nach einer im Regelfall einmonatigen „Kontrollperiode“ ermittelt wird. Ein mehrfaches Überschreiten der angegebenen maximalen Abweichung muss an die Bundesoberbehörde (!) gemeldet werden.

Auch die patientennahe Diagnostik (POCT, S. 27) unterliegt den Regeln der Überwachung durch die RiliBÄK, wenn auch in gelockerter Form. So müssen, sofern in die Geräte elektronische Kontrollen eingebaut sind, diese benutzungstäglich durchgeführt werden und zusätzlich mindestens einmal wöchentlich „echte“ Kontrollprobeneinzelmessungen wie oben beschrieben erfolgen. Auch die Teilnahme an externen Qualitätskontrollen (Ringversuchen) ist geregelt.

Externe Qualitätssicherung

Zusätzlich zur Durchführung der Maßnahmen der internen Qualitätssicherung ist die regelmäßige Teilnahme an der externen Qualitätssicherung, den sogenannten Ringversuchen, verpflichtend. Hierbei werden von den autorisierten Ringversuchsorganisationen (in Deutschland das Referenzinstitut für Bioanalytik und INSTAND e. V.) Kontrollproben an die teilnehmenden Laboratorien zur Bestimmung der klinisch-chemischen Analyte versendet, wobei in der Regel jeweils 2 Proben mit unterschiedlichen Konzentrationen zum Einsatz kommen. Die erhaltenen Ergebnisse der Teilnehmer werden der Ringversuchsorganisation mitgeteilt und dort mit dem jeweiligen Zielwert verglichen, der zuvor in speziell dazu befähigten Laboratorien ermittelt worden war. Für die dabei zwangsläufig auftretenden Abweichungen der vom Teilnehmer mitgeteilten Ergebnisse vom jeweiligen Zielwert gelten relative (prozentuale) Maximalgrenzen, die in den Tabellen der RiLiBÄK aufgeführt sind. Diese Abweichungsmaxima sind dabei höher als die maximal zulässigen Abweichungen von den Zielwerten bei der internen Qualitätssicherung. Bei Erfüllung der Anforderungen wird von der Ringversuchsorganisation ein entsprechendes Zertifikat erteilt.

Postanalytische Fehler

Die ärgerlichsten Fehler im postanalytischen Bereich sind verspätet eingegangene, verspätet wahrgenommene oder womöglich dem falschen Patienten zugeordnete Befunde. Durch die EDV-Verknüpfung von anfordernden Stationen oder Praxen (KIS) und Labor (LIS) kommen die Laborergebnisse heute schon viel eher zur Kenntnis des behandelnden Arztes als früher. Organisatorisch-strukturelle Veränderungen können darüber hinaus weitere Verbesserungen bringen.

Keine strukturelle Maßnahme kann die **Fehlbewertung von Laborbefunden**, sei es durch schlichte Nichtbeachtung der Befunde, falschen Referenzwertbezug oder Unkenntnis der biologischen und analytischen Varianz (Fachbegriff Messunsicherheit, engl. uncertainty) vermeiden. Zum Gesamtbild „falscher" Laborbefunde leistet die Fehlbewertung einen beträchtlichen Beitrag. Dazu siehe auch die Kapitel Befunderstellung aus Analysenergebnissen (S. 63) und Medizinische Beurteilung (S. 68).

Fehlermanagement

Hauptaufgabe eines erfolgreichen Fehlermanagement ist naturgemäß die Vermeidung von Fehlern und nicht deren Beseitigung. Dies schlägt sich zunehmend in Gesetzen und Verordnungen nieder, so auch in den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen und zur Durchführung des Transfusionsgesetzes. Im gesamten Gesundheitswesen wird ein Qualitätsmanagementsystem angestrebt, das systematisch den abstrakten Qualitätsbegriff mit konkreten Inhalten füllt.

Ein **Labor-Qualitätsmanagementsystem** besteht aus 3 Teilen:

1. Qualitätsmanagementhandbuch (**QMH**)
2. Verfahrensanweisungen (**VA**)
3. Standardarbeitsanweisungen (**SAA**)

Im **QMH** sind grundlegende Organisationsstrukturen, Ziele und Strategien, das Personal und seine Qualifikation, Räume und Ausrüstung, das Bestellwesen, die Dokumentenlenkung, das Beschwerdewesen, die Fort- und Weiterbildung beschrieben.

In den **VAs** werden die für alle Teilbereiche eines Labors gültigen Vorschriften niedergelegt (also horizontal gültige Vorschriften). Beispielhaft seien genannt die Einarbeitung neuer Mitarbeiter, das Verhalten bei vital bedrohlichen Notfällen, die

Behandlung von Beschwerden, das Verhalten bei Stromausfall, das Befundwesen, die Lieferantenbewertung oder das Vorgehen bei Transfusionszwischenfällen.

Umfänglich am bedeutendsten sind die **SAAs** (engl. standard operating procedure, SOP). Sie beschreiben detailliert

- Sinn und Zweck einer Laboruntersuchung,
- die benötigten Probenmaterialien, Reagenzien und Geräte,
- ausführlich die Einflussgrößen und Störfaktoren,
- die Methodik und
- die medizinische Bewertung, einschließlich Referenzintervallen und Literaturhinweisen.

Jede einzelne Methode bekommt ihre eigene SAA, wobei allerdings die verschiedenen Methoden zusammengefasst werden können, die auf einem Analysensystem angewendet werden. Auch rein messtechnische Methoden, wie die regelmäßige Überprüfung der Volumina von Mikroliterpipetten, müssen in einer SAA niedergelegt werden.

Jedes QM-System muss sich ständig „regenerieren", d. h., die Aktualität der VAs und SAAs muss regelmäßig mit **internen Audits** überprüft werden. Die Mitarbeiter sind zu kritischer Mitarbeit aufgefordert und neue Versionen der Unterlagen müssen regelmäßig im Sinne eines **kontinuierlichen Verbesserungsprozesses** angefertigt werden. Der damit verbundene nicht unerhebliche Zeitaufwand wirkt sich mittelfristig positiv durch eine Fehlerreduktion, damit eine steigende „Kunden"-Zufriedenheit und nicht zuletzt auch eine Kostenreduktion aus.

Sind die genannten Strukturen, Dokumente und Verfahrensweisen vollständig vorhanden bzw. geregelt, so kann sich das Labor von externer Stelle bescheinigen lassen, dass es die Kompetenz zur hochwertigen Durchführung medizinisch-diagnostischer Untersuchungen hat. Diesen Vorgang bezeichnet man als **Akkreditierung**. Sie richtet sich nach internationalen Normen, für medizinische Laboratorien gilt die DIN EN ISO 15 189. Die Akkreditierung erfolgt in Deutschland durch staatliche Organisationen unter Hinzuziehung von Fachgutachtern und Checklisten, deren positive Abarbeitung Kernbestandteil sowohl deutscher wie auch US-amerikanischer Akkreditierungsverfahren ist. Hierin liegt der Unterschied zur Zertifizierung, bei der zwar die Vollständigkeit und Sinnhaftigkeit aller Dokumente geprüft werden, aber kein Qualitätsurteil über die geleistete Arbeit gefällt wird.

Systematische Fehlersuche

Die Ursachen intraanalytischer Fehler (S. 54) sind vielfältig und oft erfordert es Spürsinn und Akribie, um einen derartigen Fehler zu lokalisieren. Als Einstieg zur Lokalisation von Fehlern, die sich etwa in einer Überschreitung der maximal zulässigen Messabweichung bei Kontrollprobenbestimmungen zeigen, können folgende Fragen dienen:

- **Ist der Fehler ein Verfahrensfehler, wurde genau nach Vorschrift gearbeitet?**
  → Erfahrene Mitarbeiter hinzuziehen.
- **Ist der Fehler reproduzierbar?**
  → Wiederholungsuntersuchungen mit identischem Material durchführen.
- **Ist der Fehler zufällig?**
  → Analoge Serienmehrfachbestimmung mit ähnlichen Probenmaterialien vornehmen.
- **Ist der Fehler systematisch (Kalibrationsfehler)?**
  → Messung mit verschiedenartigen (!) Richtigkeitskontrollen wiederholen.
- **Beruht der Fehler nur auf Instabilität der Kontrollseren?**
  → Mit neuer Kontrollproben-Charge prüfen.

- **Ist der Fehler gerätetechnisch bedingt?**
  → Messungen mit bekannt niedriger Unpräzision (z. B. Albumin) und mit bekannt stabilem Reagenz (z. B. Albumin) wiederholen.
- **Ist der Fehler reagenzientechnisch bedingt?**
  → Neue Reagenzienpackung anbrechen und systematisch im Zeitraster (2, 4, 6 ... h) die Untersuchung wiederholen; dabei die Lagertemperatur beachten.
- **Ist der Fehler durch eine einzelne Patientenprobe bedingt?**
  → Neue Patientenprobe anfordern.
- **Liegt dem Fehler ein Datenübertragungsfehler zugrunde (extrem selten!)?**

  → Daten in den Gerätespeichern bzw. auf den Arbeitsplatzlisten zum Vergleich heranziehen.

1.3.7 Referenzintervalle

Anstelle des korrekten international empfohlenen Begriffes **„Referenzintervalle“** ist der Begriff „Normalwerte“ leider noch weit verbreitet. Er sollte jedoch verlassen werden.

Merke

Referenzintervalle dienen dem Vergleich eines einzelnen klinisch-chemischen Messwertes eines individuellen Patienten mit Werten einer „gesunden“ Referenzgruppe, somit der Transversalbeurteilung. Sie tragen damit zur Erstellung eines klinisch-chemischen Befundes bei.

Die von Gräsbeck und Dybkaer begründete Referenzwerttheorie greift auf Kollektive von **Referenzindividuen** zurück. Als Referenzindividuen bezeichnet man eine Gruppe klinisch gesunder Probanden mit klar beschriebenen Merkmalen (z. B. Herkunft, Geschlecht).

Zur Bestimmung der Konzentration klinisch-chemischer Kenngrößen sollten nur detailliert beschriebene Messmethoden (S. 63) mit guter Präzision und Richtigkeit eingesetzt werden. Die **statistische Auswertung** der Messergebnisse muss mit Methoden erfolgen, die für Umfang und Verteilung der Werte angemessen ist. Sie muss genau dokumentiert werden.

Zusatzinformation

Die Klassifizierung „normal“ wird im täglichen Sprachgebrauch in ganz unterschiedlichen Zusammenhängen gebraucht. Normal meint in der Klinik meist „körperlich gesund, unauffällig, ohne pathologischen Befund“, umgangssprachlich aber auch „geistig normal“ im Gegensatz zu „geistesgestört“. Der Statistiker dagegen versteht unter dem Begriff „Normalverteilung“ eine symmetrische Gauß-Verteilung. „Normal“ kann aber auch „häufig“ oder „durchschnittlich“ bedeuten (2 durchaus verschiedene Begriffe) oder auch „üblich“, „gewöhnlich“, „konventionell“ oder „ideal“. Es lässt sich unschwer folgern, dass es „normale“ Menschen nicht gibt und mithin auch keine „Normalwerte“!

Merke

Der Begriff **„Referenzintervall"** bezieht sich also auf Untersuchungsergebnisse („Referenzwerte"), die bei einem hinsichtlich der Ein- oder Ausschlusskriterien genau beschriebenen Probandenkollektiv („Referenzstichprobe") unter Anwendung detailliert festgelegter analytischer und statistischer Methoden erhalten wurden.

Zur **Auswahl der Referenzstichprobe** werden grundsätzlich 2 Wege beschritten:

- Bei der **induktiven Methode** beschränkt man sich auf eine ausgewählte Population, z. B. Blutspender, Krankenhauspersonal oder Rekruten. Dabei werden durch zusätzliche Kriterien, die den Gesundheitszustand beschreiben, „Kranke" ausgeschieden.
- Bei der **deduktiven Methode** dienen zunächst Ergebnisse unselektierter Patienten mit deren personenbezogenen Daten und Befunden als Basismaterial. Durch einen detaillierten Katalog von Ausschlussdiagnosen (und -krankheiten) und von Medikamenten, die zu sekundären Veränderungen der infrage stehenden Referenzwerte führen können, wird das Kollektiv der „Nichtkranken" ermittelt, das hier die Referenzstichprobe darstellt. Dies ist bei **Neugeborenen** besonders wichtig, da aus ethischen Gründen keine gesunden Kinder untersucht werden können.

Zusatzinformation

Die Ergebnisse bei Referenzintervallen, die mit der induktiven bzw. der deduktiven Methode gewonnen wurden, können durchaus voneinander verschieden sein. **Beispiel:** Die Konzentrationen des Gesamt-Cholesterins von gesunden Schülern liegen um ca. 0,3 mmol/l niedriger als die von gleichaltrigen Klinikpatienten ohne primäre oder sekundäre Hyperlipoproteinämie. Als Ursache der Differenz ist die unterschiedliche körperliche Aktivität bei beiden Gruppen anzusehen.

Für die Güte der konventionell gewonnenen Referenzwerte ist es unerheblich, wie das Kollektiv zustande kam, entscheidend sind nur die Validität der Auswahlkriterien und ihre exakte Beschreibung.

Weil es keine speziell anhand eines „passenden Kollektivs" erstellten Referenzintervalle für alle Patienten(gruppen) gibt – z. B. existieren kaum Referenzintervalle für bettlägerige Patienten oder Greise –, sind **Analogievergleiche** für klinische Belange oft nötig. Diese sind aber prinzipiell unsicher! Das theoretische Ideal eines Referenzkollektivs wäre eine Gruppe von Probanden, die alle individuellen Eigenschaften des betreffenden Patienten aufweisen außer der infrage kommenden Erkrankung und die darüber hinaus noch möglichst Patienten mit anderen Erkrankungen umfasst. Es liegt auf der Hand, dass dies in der Praxis nicht realisierbar ist.

Zusatzinformation

Aus der Gesamtzahl der im Routinebetrieb erhaltenen Analysenergebnisse eines Laboratoriums lassen sich auf mathematischem Weg Referenzintervalle errechnen, ohne dass Gesundheitskriterien für die Referenzstichprobe festgelegt werden. Diese Verfahren gewinnen angesichts der heutigen EDV-Speicherung großer Mengen von Labordaten einerseits und des großen logistischen Aufwands für konventionelle Referenzwertstudien andererseits an Bedeutung. Eines dieser Verfahren ist der **Bhattacharya-Plot**, bei dem vorausgesetzt wird, dass die Einzelwerte einer Normalverteilung genügen (bzw. in eine Normalverteilung transformiert werden können) und dass der Anteil der pathologischen Proben nicht zu hoch ist, um die Verteilung signifikant zu beeinflussen, bzw. dass deren Ergebnisse vor der Berechnung weitgehend aussortiert werden können. Insbesondere zur Ermittlung von Referenzintervallen für klinisch-chemische Kenngrößen bei Kindern kommen derartige Verfahren zur Anwendung. Es gilt jedoch dabei zu beachten, dass hier, speziell bei sehr jungen Kindern, die Verteilung der Ergebnisse problematisch ist, da Blutentnahmen bei diesen Probanden im Regelfall nur beim Vorliegen von Gesundheitsstörungen angeordnet werden und die Stichprobe folglich eine sehr hohe Anzahl von Kindern mit eben solchen Störungen aufweist.

Referenzintervalle gelten nur für eine **genau beschriebene analytische Methode**. Präzision, analytische Richtigkeit und Spezifität (S. 63) sind dabei besonders wichtige Kriterien, da sie die Referenzintervalle unmittelbar beeinflussen. Es gibt viele nationale und internationale Bemühungen zur Optimierung und Standardisierung der Methodenvielfalt. Dabei spielt die IFCC, der internationale Dachverband der klinisch-chemischen Fachgesellschaften, eine große Rolle durch die Entwicklung und Verbreitung von „IFCC-Referenzmethoden“.

Statistische Bearbeitung der Referenzwerte

Von entscheidender Bedeutung für die nachfolgend zu besprechende medizinische Beurteilung (S. 68) klinisch-chemischer Analysenwerte ist die statistische Bearbeitung der Referenzwerte, die zu den **Referenzintervallen** führt.

Zusatzinformation

Biologische Eigenschaften wie klinisch-chemische Kenngrößen verschiedener Individuen zeigen in der Regel keine **Normalverteilung** (▶ Abb. 1.9), die bei wiederholten Bestimmungen von Substanzkonzentrationen identischer Proben im Labor zu erwarten ist, wo häufigster Wert und arithmetischer Mittelwert gleich sind, die Verteilung symmetrisch ist und wo die Standardabweichung s ein geeignetes Streuungsmaß darstellt.

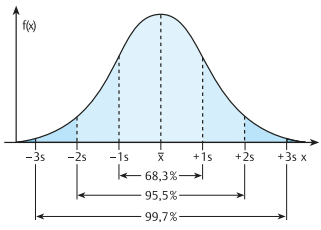

Abb. 1.9 Normalverteilung.
$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert, s = Standardabweichung

Klinisch-chemische Kenngrößen weisen eher **kompliziertere Verteilungen** auf, z. B. eine annähernd log-normale Verteilung (Enzymkonzentrationen und manche Spurenelementkonzentrationen im Blut) oder bimodale oder komplexe Verteilungen, so etwa bei Inhomogenität der untersuchten Stichprobe (▶ Abb. 1.10). Bei nicht normaler Verteilung ist als Streuungsmaß die Angabe von **Perzentilen** als Referenzintervallgrenzen üblich.

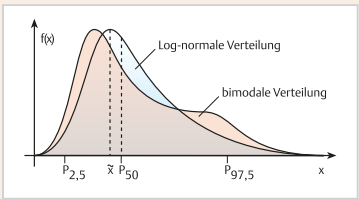

Abb. 1.10 Log-normale Verteilung und bimodale Verteilung.
$\bar{x}$ = geometrisches Mittel, P = Perzentile.

In den leider noch häufig in der Literatur zu findenden **„Normalwertetabellen"** werden Konzentrationsintervalle angegeben, ohne dass ersichtlich ist, ob die Werte der Referenzstichprobe überhaupt normal verteilt waren (und demnach eine Bereichsangabe mit Standardabweichung gemacht werden kann), und ohne dass klar ist, ob es sich um den ± 2s- oder den ± 3s-Bereich handelt. Darüber hinaus ist fast nie die analytische Methode angegeben, mit der die Werte bestimmt wurden. Solche Tabellen können daher nur eine sehr grobe Richtschnur für den interindividuellen Vergleich von Analysenergebnissen sein.

Es ist heute üblich, für **Referenzintervalle** das zentrale 90. oder 95. Perzentil der Referenzwert-Verteilung einzusetzen:

- Bei Vorliegen einer Normalverteilung entspricht das 95. Perzentil dem $\bar{x} \pm 2s$-Bereich (genauer: 95,5 %).
- Bei komplexer Verteilung gibt man den Bereich vom 2,5. Perzentil bis zum 97,5. Perzentil an und anstelle des Mittelwertes das 50. Perzentil, das dem Median entspricht: P_{50} ($P_{2,5}$–$P_{97,5}$).

Zusatzinformation

Gelegentlich wird die Lage eines Messwertes auf den Mittelwert des Referenzintervalls bezogen und seine Differenz davon als Vielfaches der Standardabweichung des Mittelwerts ausgedrückt, um die Beurteilung zu erleichtern. Voraussetzung ist dabei natürlich eine Normalverteilung der Referenzwerte. **Beispiel:** Die α_1-Fetoprotein-Konzentration einer Amnionflüssigkeit sei 47 mg/l; gestationsgerechter Mittelwert des Referenzkollektivs sei 24 mg/l und dessen Standardabweichung betrage 6 mg/l; die Abweichung vom Mittelwert als Vielfaches der Standardabweichung errechnet sich nach:

$$\frac{47 - 24}{6} = 3,8 \text{ s über dem Mittelwert}$$

Als „physiologisch“ wäre definitionsgemäß maximal eine Abweichung vom Mittelwert um das Zweifache der Standardabweichung zu erwarten.

Die **intraindividuelle Variabilität** drückt die Schwankung einer Messgröße beim selben Probanden unter nahezu identischen Abnahme- und Messbedingungen aus. Ihre Streuung kann wie die interindividuelle Variabilität durch Standardabweichung bzw. 95 %-Bereich beschrieben werden. Sie beträgt im Allgemeinen ¼ – ⅔ der interindividuellen Variabilität (s. ▶ Tab. 1.4, ▶ Tab. 1.5 und ▶ Tab. 1.7). Aus den Werten für die inter- und intraindividuelle Variabilität können „Alarmgrenzen“ zur Beurteilung individueller Ergebnisse abgeleitet werden.

Tab. 1.7 Untere und obere Alarmgrenzen bei häufig bestimmten Elektrolyten und Substraten. Abgeleitet vom 99 %-Referenzintervall (nach Keller) einschließlich der maximalen intraindividuellen prozentualen Schwankungen von Tag zu Tag (nach Porth).

Kenngröße (Einheit)	Untere/obere Alarmgrenze	%-Schwankung von Tag zu Tag
Natrium (mmol/l)	125/155	–6/ + 6
Kalium (mmol/l)	2,5/6,5	–25/ + 30
Kalzium (mmol/l)	1,70/3,4	–14/ + 14
Magnesium (mmol/l)	0,55/2,0	–10/ + 10
Eisen (µmol/l)	3/54	–65/ + 150
Chlorid (mmol/l)	80/118	–8/ + 8
Phosphat (mmol/l)	0,4/2,5	–50/ + 100
pH	7,25/7,55	?
pCO_2 (mmHg)	20/60	?
Osmolalität (mosmol/kg)	265/320	?
Gesamteiweiß (g/l)	45/90	–15/ + 16
Harnstoff (mmol/l)	2/50	–45/ + 100
Kreatinin (µmol/l)	30/1000	–35/ + 60
Harnsäure (µmol/l)	120/800	–60/ + 50
Glucose (mmol/l)	2,5/30	–56/ + 110
Cholesterin (mmol/l)	2,5/13	–34/ + 34
Triglyceride (mmol/l)	0,35/6	–45/ + 80
Bilirubin (µmol/l)	5/200	–70/ + 160

1.3.8 Erstellung des klinisch-chemischen Befunds

Analytische Beurteilung

Beurteilung von Analysenmethoden

Die Beurteilungskriterien für Analysenmethoden richten sich naturgemäß nach der **medizinischen Anforderung** an die jeweiligen Untersuchungen. Die häusliche Selbstkontrolle der Blutglucose-Konzentration eines Diabetikers muss einfach und billig sein, während für die Blutzuckerbestimmung im klinischen Labor eine Reihe anderer Kriterien wichtig ist. Kriterien zur Beurteilung einer Analysenmethode und des **Methodenvergleichs** bei der Entwicklung und vor Einführung einer neuen Analysenmethode sind:

- Präzision,
- Richtigkeit und Vergleichbarkeit,
- analytische Spezifität,
- analytische Sensitivität (Nachweisgrenze),
- Praktikabilität und Kosten.

Alle oben genannten Punkte sollten in **Methodenbeschreibungen** enthalten sein, um dem klinischen Labor die Beurteilung einer Methode zu erleichtern.

Wichtige **Kenngrößen** einer Methode sind dabei Richtigkeit und **Präzision**

- **in der Serie**, z. B. einer 10-fach-Bestimmung („Repetierbarkeit"),
- **von Tag zu Tag** (z. B. an 30 Arbeitstagen; „Reproduzierbarkeit").

Die **Richtigkeit** einer Methode zu prüfen und zu beschreiben erfordert Referenzmaterialien und/oder Referenzmethoden (S. 58). Wenn solche nicht vorhanden sind, können über Additionsversuche (Zufügen der reinen Substanzen zur Probe in verschiedenen Endkonzentrationen) der Linearitätsbereich der Messung und die Wiederfindungsrate geprüft werden. Additionsversuche sind nur „Näherungs"-Versuche, um den „wahren" Wert zu finden.

Zusatzinformation

Die Beantwortung der Frage, ob eine Methode „richtig" ist, endet in philosophischen Begriffen. In der Analytik, also auch in der Klinischen Chemie, ist immer nur eine enge Annäherung an den mutmaßlich „wahren" (theoretisch unmöglich zu bestimmenden) Wert zu erreichen.

Im Zusammenhang mit der Richtigkeit steht die **Vergleichbarkeit** zweier verschiedener analytischer Methoden, die praktische Bedeutung hat und gegeben sein muss, wenn etwa in einem Laboratorium an 2 verschiedenen Messgeräten oder von Tag- und Nachtdienst mit 2 verschiedenen Methoden gearbeitet wird.

Merke

Die analytische **Spezifität** der meisten Routinemethoden des klinischen Labors steht seit der Einführung enzymatischer Methoden scheinbar außer Frage. Zu oft werden dabei aber auch hier gelegentlich der Störeinfluss von Medikamenten (S. 46) oder die Kreuzreaktion von Substanzen ähnlicher chemischer Struktur (gerade bei Immunoassays) übersehen.

Die analytische **Sensitivität** ist ein Maß für das Nachweisvermögen einer Methode. Sie wird als das 2- oder 3-Fache der unvermeidbaren Streuung (Standardabweichung) der Messanzeige („Geräterauschen") des Leerwertes einer Bestimmung angegeben. Sie gibt die Konzentration an, die mit (bei Anwendung der dreifachen Standardabweichung) einer 99 %-igen Sicherheit vom Leerwert unterschieden werden kann. Eine hohe analytische Sensitivität der Methoden ist wichtig bei der Bestimmung von Substanzen mit extrem niedrigen Konzentrationen wie Spurenelementen, Hormonen oder Medikamenten, aber auch bei Troponinen und CRP.

Die **Praktikabilität** beschreibt den Zeitaufwand, den apparativen und personellen Einsatz, die Mechanisierbarkeit, Sicherheitsrisiken durch radioaktives oder infektiöses Material und nicht zuletzt auch den medizinisch-diagnostischen Nutzen, der aus dem Verfahren zu ziehen ist. Die Kostenbeurteilung ist getrennt nach Fixkosten (Investitionen, Instandhaltung [Wartungsverträge!] und Personalkosten) und analysenzahlabhängigen Sachkosten (= Grenzkosten: Reagenzien, Einmalmaterialien, Kontrollmaterialien und Reparaturen) vorzunehmen.

Beurteilung von Analysenergebnissen

Art und Umfang der Beurteilung von Analysenergebnissen im Labor hängen von den Ergebnissen der internen Qualitätskontrolle und auch davon ab, welche Patientendaten (Diagnose, Vorbefunde, Therapie) im Labor zur Verfügung stehen. In großen Laboratorien werden diese durch die elektronische Datenverarbeitung (LIS, KIS), in kleinen durch das Wissen des Laborpersonals um Vorbefunde und Krankheitsverlauf bei einzelnen Patienten, der sogenannten Longitudinalbeurteilung (S. 68), erhalten.

Zusatzinformation

Die interne Qualitätskontrolle (gesetzlich festgelegt durch die RiLiBÄK) sichert die Ergebnisse der jeweiligen **Analysenserie**: Präzision und Richtigkeit der Methode (S. 63) prüft man anhand der Untersuchung von Richtigkeitskontrollseren (S. 54). Die Anforderungen an die **Präzision** einer Methode müssen dabei im Zusammenhang mit der **biologischen Variabilität** des jeweiligen Parameters gesehen werden. Es wird gefordert, dass die **Unpräzision von Tag zu Tag** höchstens ⅛ des Referenzintervalls (S. 62), besser jedoch nur $^1/_{12}$ beträgt. Bei Parametern mit sehr engen Referenzintervallen, z. B. der Osmolalität im Serum, ist diese Forderung anspruchsvoll (Referenzintervall 270–290 mosmol/kg, erlaubte Unpräzision 0,9 bzw. 0,6 %). Ein weiter gefasster, zulässiger analytischer Fehler der Reproduzierbarkeit ergibt sich aus der Gleichung von Tonks:

$$\text{erlaubte Fehlergrenze (\%)} = \frac{\pm\frac{1}{4}\ \text{Referenzintervall} \times 100}{\bar{x}\ \text{des Referenzintervalls}}$$

Legt man eine Normalverteilung der Referenzwerte und ein 95 %-Referenzintervall zugrunde, so darf nach Tonks die Standardabweichung der Messmethode nicht größer sein als die der Referenzwerte.

Merke

Die **Präzision** einer Analysenmethode muss gleich oder besser sein als die biologische Streuung der Referenzwerte.

Zusatzinformation

In neuerer Zeit wird die Anforderung an die **Präzision** einer Analysenmethode von der **intraindividuellen Variabilität** der Messgrößen abgeleitet. Als optimal wird angesehen, wenn die methodische Schwankung nur ¼ der intraindividuellen (▶ Tab. 1.4) beträgt.

Sehr häufig werden Veränderungen im klinischen Bild eines Patienten in *scheinbaren* Zusammenhang mit dem zeitlichen Verlauf der Ergebnisse von Laboruntersuchungen gebracht: „Das Bilirubin ist seit gestern von 16,1 auf 14,9 mg/dl gefallen“, oder: „Die Transaminasen AST sind weiter angestiegen, die AST von 370 auf 420 U/l“. Solche Aussagen können inhaltlich richtig sein, sie zeugen aber nicht selten von mangelhaftem Verständnis vom Leistungsvermögen von Labormethoden.

Merke

Als Faustregel gilt, dass klinisch-chemische Laborwerte eine erlaubte Schwankungsbreite von Tag zu Tag von ± 10 % haben dürfen, ausgehend von einer Präzision von Tag zu Tag von 3,3 % und einem erlaubten Streubereich von ± 3 s. Dies schließt eine geringe biologische Variation ein.

Dies wiederum würde bedeuten, dass im Extremfall ein Untersuchungsergebnis 20 % höher als am Vortag sein kann, wenn beide aufeinanderfolgenden Werte an den äußersten methodisch erlaubten Grenzen liegen. Am Beispiel der Natriumkonzentrationen, die bei dieser Anwendung an 2 aufeinanderfolgenden Tagen 128 mmol/L bzw. 152 mmol/L betragen könnte, wird die Unzulänglichkeit einer solchen Faustregel deutlich. Solche großen, allein methodisch bedingten Schwankungen treten glücklicherweise selten auf. Die präanalytischen Fehlermöglichkeiten, die im Einzelfall sehr groß sein können, sind allerdings in der 10 %-Faustregel nur unzureichend abgebildet.

Als Entscheidungshilfe zur Zuordnung eines Unterschieds zwischen 2 aufeinanderfolgenden Laborwerte zu einer lediglich methodischen, also durch die analytische Varianz bedingten Ursache oder aber zu einer Ursache, die auf einer physiologischen/pathophysiologischen Veränderung beruht, kann die Berechnung der **kritischen Differenz** liefern. Diese allein durch die analytische Variation erklärbare Differenz wird unter Einbeziehung des Variationskoeffizienten (CV_a) berechnet:

$$D_{crit} = 2,8 \times CV_a[\%] \times \frac{x_{max}}{100}$$

Ist der Unterschied zwischen den beiden Messwerten kleiner als die kritische Differenz, ist die Abnahme oder Zunahme der Resultate wahrscheinlich allein durch die analytische Streuung zu erklären. Soll über die analytische Varianz hinaus auch noch die intraindividuelle, biologische Variation einer Messgröße (CV_i) berücksichtigt werden, kann anstelle der kritischen Differenz der sogenannte **Reference-Change-Value** (**RCV**) ermittelt werden:

$$RCV = 2,8 \times \sqrt{CV_a^2 + CV_i^2} \times \frac{x_{max}}{100}$$

Zusatzinformation

Bei einer angenommenen Analytkonzentration von 5 mmol/l und einer Impräzision der betreffenden Bestimmungsmethode (CV_a) von 5 % müssen sich 2 aufeinanderfolgende Werte um mehr als 0,7 mmol/l (D_{crit}), bei zusätzlicher Berücksichtigung einer angenommen intraindividuellen, biologischen Variation von 10 % (CV_i), um mehr als 1,56 mmol/l (RCV), voneinander unterscheiden, um den Anstieg der Veränderung des Parameters nicht allein den CV_a und CV_i sondern z. B. dem Fortschreiten der Erkrankung zuzuschreiben.

Das Labor sollte in der Lage sein, die **Messunsicherheit** eines Verfahrens, die sich aus Impräzision, Kalibrationsfehler und biologischer Variation zusammensetzt, auf Nachfrage zu benennen.

Bei der **Qualitätssicherung bzw. der Beurteilung der Einzelergebnisses einer Patientenprobe** müssen folgende Fragen beantwortet werden:

- Liegt das Ergebnis im Linearitätsbereich der Methode?
- War die Ursache eines unerwartet niedrigen Ergebnisses eventuell eine zu geringe Probenmenge im Probengefäß oder eine durch ein Fibringerinnsel verstopfte Probennehmernadel oder lag bei einer Enzymbestimmung Substraterschöpfung vor?
- War die Spezifität der Messung durch hohe Bilirubin- oder Hämoglobinkonzentration, durch Medikamente oder durch instrumentell-analytische Fehler gestört?
- Ist das Ergebnis überhaupt mit dem Leben vereinbar?

Zusatzinformation

Die letzte Frage stellt sich z. B. bei Kaliumkonzentrationen über 8 mmol/l. Solche Werte findet man u. a., wenn Blut aus einem Infusionsweg nicht lege artis abgenommen wurde.

Die oben genannten Fragen werden bei der **Plausibilitätskontrolle** gestellt, die sich ähnlich wie bei der medizinischen Beurteilung (S. 68) in **Extremwertkontrolle**, **Trendkontrolle** und **Konstellationskontrolle** gliedern lässt, jeweils im Zusammenhang mit geeigneten Referenzintervallen als sogenannte Transversal- oder Longitudinalbeurteilung. Die Plausibilitätskontrolle erfolgt durch das ärztlich-akademische Laborpersonal, liegt jedoch in großem Ausmaß in der Verantwortung des behandelnden klinisch tätigen Arztes, da bei diesem noch eine Vielzahl von Informationen über den Patienten verfügbar ist, die den Mitarbeitern des Laboratoriums meist nicht zugänglich sind. Extremwert-, Trend- und Konstellationskontrolle werden im Laboratorium durch das LIS unterstützt, indem entsprechend auffällige Ergebnisse markiert werden. Es liegt im pflichtgemäßen Ermessen des Laborpersonals, vor Freigabe der Messwerte die Analyse aus noch vorhandenem Restmaterial zu wiederholen oder eine neue Probe für Kontrollmessungen anzufordern, wenn die Plausibilitätskontrolle dies ratsam erscheinen lässt.

Eine weitere Kontrollmöglichkeit in mit LIS ausgerüsteten Laboratorien besteht in der **Moving-Average-Kontrolle** (Kontrolle des gleitenden Mittelwertes). Dabei wird kontinuierlich der Durchschnitt der jeweils letzten 30 gemessenen Patientenwerte verfolgt. Ein starker Anstieg oder Abfall dieses Mittelwertes (die Tendenz) weist

das Laborpersonal auf mögliche systematische Analysenfehler, z. B. durch Dekalibration, hin. Dieses Kontrollverfahren ist kostengünstig und zeitnah, da es ausschließlich auf Routineproben von Patienten beruht.

Medizinische Beurteilung

Die medizinische Beurteilung der Ergebnisse von Biomarker-Bestimmungen erfolgt unter Anwendung verschiedener Kriterien, die während der Entwicklung eines Verfahrens vor dessen Einsatz in der Routine-Patientenversorgung über mehrere Validierungsstufen charakterisiert werden müssen. Sie umfasst 4 Teilschritte, die nicht nur im analytisch-technischen und laborärztlichen, sondern auch im klinischen Verantwortungsbereich liegen:

Merke

1. Transversalbeurteilung mithilfe von Referenzintervallen.
2. Longitudinalbeurteilung anhand der zu einem früheren Zeitpunkt erhaltenen Untersuchungsergebnisse desselben Patienten (Trendkontrolle).
3. Plausibilitätskontrolle, hier besonders als Extremwert- und Konstellationskontrolle.
4. Interpretation aller Befunde im Zusammenhang mit der Erkrankung, der Medikation und dem klinischen Zustand des Patienten.

Hilfreich für die Interpretation (die diagnostische Bewertung) ist es, die diagnostische Spezifität (S. 70) und die diagnostische Sensitivität (S. 70) der eingesetzten Tests bei bestimmten Grenz-(Diskriminations-)Werten zu kennen. Sie sind zu unterscheiden von der analytischen Sensitivität und Spezifität (S. 63).

Als **Transversalbeurteilung** wird der Vergleich eines beim Patienten beobachteten Wertes mit geeigneten Referenzwerten bzw. Referenzintervallen (S. 62) bezeichnet. Dabei ist zu beachten, dass sich Referenzwerte/-intervalle auf das Referenzkollektiv, d. h. fast ausschließlich auf gesunde Probanden, beziehen.

Merke

Man hüte sich davor, einem isoliert auftretenden Laborwert außerhalb des Referenzintervalls sofort eine pathognomonische Bedeutung beizumessen und den Patienten zum „Laborkranken“ zu machen. Andererseits wäre es aber auch unverantwortlich, vermeintliche „Ausreißer“ ohne Plausibilitätskontrolle zu ignorieren.

Zur transversalen Beurteilung können anstelle von Referenzintervallen auch individuell definierte Grenzwerte dienen, so bei Medikamentenspiegelbestimmungen oder bei Funktionsstests (z. B. orale Glucosebelastung) oder auch als Konsensus-Zielwerte festgesetzte Therapiegrenzen. Nachteil von scharfen Grenzwerten ist, dass die Messunsicherheit der verwendeten Methode und die biologische Variation des Patienten dabei nicht berücksichtigt werden. Wird etwa als Entscheidungsgrenze für die Diagnose eines Diabetes mellitus eine Plasma-Glucosekonzentration von 127 mg/dl festgelegt, müsste theoretisch gewährleistet sein, dass Konzentrationen von 126 mg/dl („kein Diabetes“) und 128 mg/dl („Diabetes“) durch das Analysenverfahren mit hoher Sicherheit voneinander zu unterscheiden sind. In der Praxis ist dies nicht zu erreichen.

Die **Longitudinalbeurteilung** von Laborwerten bei einem bestimmten Individuum ergibt, sofern keine Krankheitsdyna-

mik vorliegt, eine geringere Varianz als die Transversalbeurteilung. Krankheitsverlauf und Therapieresultate werden bekanntlich ausschließlich longitudinal beurteilt. Die Präzision der Analysenmethode von Tag zu Tag limitiert die Aussagekraft von Longitudinal- und Transversalbeurteilung (S. 65).

Die **Plausibilitätskontrolle** prüft die Glaubwürdigkeit eines Analysenergebnisses. Sie soll vor allem grobe Fehler aufdecken, wie sie durch Probenverwechslung, instrumentell-analytisch bedingte Ausreißer und Schreib- und Übertragungsfehler vorkommen. Die Plausibilitätsprüfung ist eine Einzelwertprüfung. Sie hinterfragt u. a., ob ein Wert biologisch möglich ist (▶ Tab. 1.8).

Tab. 1.8 Plausibilitätsprüfung bei klinisch-chemischen Bestimmungen (Keller).

implausibler klinisch-chemischer Befund	
häufig: **falsch** im Sinne der Fragestellung	selten: **richtig**, wenn auch selten und/oder unerwartet
Klärung durch entsprechende Kontrollen versuchen	Klärung durch • zusätzliche klinische Information • Literaturrecherche • Konsultationen

Die **Extremwertkontrolle** orientiert sich einerseits an den Referenzintervallen und andererseits an den mit dem Leben zu vereinbarenden Extremwertgrenzen. Extremwerte können als ± 3s-Grenzen (99,7 %-Intervall) der Referenzverteilung definiert werden. Treten solche Werte auf (**Alarmgrenzen**, ▶ Tab. 1.7), so muss eine sofortige telefonische Rücksprache zwischen Labor und behandelndem Arzt erfolgen. Insofern ist die Extremwertkontrolle bereits ein Teil der analytischen Beurteilung (S. 63).

Zusatzinformation

Das Laboratorium ist juristisch bei Fehlbestimmung schwierig zu belangen, weil letztlich die Verantwortung für die Umsetzung pathologischer Laborbefunde beim behandelnden Arzt liegt. Allerdings liegt etwa die Verantwortung für die unverzügliche Weiterleitung von Ergebnissen an den behandelnden Arzt, die potenziell lebensbedrohliche Zustände eines Patienten widerspiegeln, **ausschließlich bei der Laborleitung**.

Die **Trendkontrolle** ist identisch mit der Longitudinalkontrolle, wobei gezielt auf die prozentuale Veränderung der Werte pro Tag geachtet wird. Therapeutische Maßnahmen relativieren den Nutzen einer Trendkontrolle, sofern die Therapie stark in Stoffwechselvorgänge eingreift (Insulingabe, Dialyse, Infusionen); andererseits ermöglicht sie manchmal erst die Trendkontrolle (Medikamentenspiegel vs. forcierte Diurese).

Die **Konstellationskontrolle** prüft, ob verschiedene organ- oder krankheitsbezogene Laborergebnisse „zusammenpassen", sei es, dass für sie eine gemeinsame mathematische Grundlage existiert (z. B. die Henderson-Hasselbalch-Gleichung) oder dass biologische Gesetzmäßigkeiten ein gleichsinniges Verhalten erwarten lassen.

Zusatzinformation

- Ein niedriger pH-Wert bei der Blutgasanalyse rührt von einer respiratorischen und/oder metabolischen Azidose her. Er kann nicht mit niedrigem pCO_2 und zugleich mit einem positiven Basenüberschuss einhergehen (Bestimmungsfehler!).
- Bei einer Niereninsuffizienz mit deutlich erhöhten Serumkreatininwerten muss auch die Serumharnstoffkonzentration erhöht sein.
- Leberzellschädigungen, gleichgültig welcher Genese, können nicht nur zur Erhöhung der Aktivität **eines** Leberzellenzyms, z. B. der ALT führen. Auch AST, LDH und andere müssen mehr oder weniger betroffen sein.

Konstellationskontrollen sind bei der individuellen diagnostischen Bewertung von Laborbefunden sehr wichtig, insbesondere wenn Laborbefunde im Grenzbereich der Referenzintervalle liegen.

Die Interpretation der klinisch-chemischen Befunde durch den behandelnden Arzt ist nur in **Synopse** von allen patientenbezogenen Daten (Anamnese, Laborbefunde, Diagnose, Krankheitsverlauf und Therapie) möglich. Sie stellt den letzten Schritt vor weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dar. Wenn die Fragestellung, die zur Laboranforderung geführt hat, unklar war und dadurch der eingesetzte Test eine ungenügende diagnostische Aussagekraft („Effizienz") hat, so wird spätestens beim Interpretationsversuch der Misserfolg deutlich.

Die Validität eines Tests ist optimal, wenn alle „Kranken" als krank erkannt werden (**hohe diagnostische Sensitivität**), zugleich aber alle „Gesunden" beim Test negativ, d. h. unauffällig bleiben (**hohe diagnostische Spezifität**). In der Realität wird es aber immer Kranke geben, die nicht als solche erkannt werden, und Gesunde, die als krank apostrophiert werden.

Die Zusammenhänge zwischen Spezifität und Sensitivität eines diagnostischen Verfahrens lassen sich auf einfache Weise in einer 4-Felder-Matrix darstellen (▶ Abb. 1.11). Die 4-Felder-Tafel wird gebildet durch negative (links) und positive (rechts) Testergebnisse sowie durch Kranke (oben) und Gesunde bzw. das Referenzkollektiv (unten).

Zusatzinformation

Für unsere Betrachtung ist es hier unerheblich, ob der Test nur die Alternativantwort „positiv" oder „negativ" erlaubt oder ob diese Alternativantwort das Resultat eines Tests mit kontinuierlichen Variablen und einem vorher festgesetzten Diskriminationswert (in der ▶ Abb. 1.11 als D symbolisiert) ist.

Merke

Diese strikte Anschauung muss bei Tests, die zur Risikostratifizierung eingesetzt werden (D-Dimere bei Verdacht auf thromboembolische Ereignisse und Troponin bei Verdacht auf minimalen Myokardschaden) modifiziert werden, weil hier weniger Ja/Nein-Entscheidungen als vielmehr Entscheidungshilfen für ergebnisabhängige Strategien für das weitere klinische Vorgehen gefragt sind.

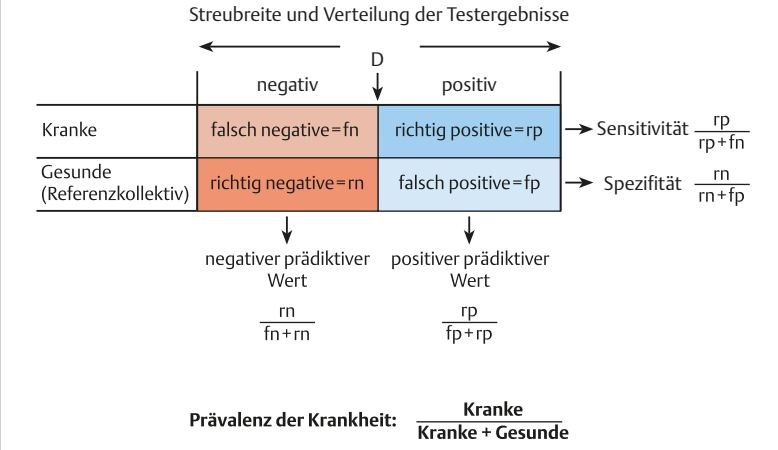

Abb. 1.11 Auswertung eines binären Tests als 4-Felder-Matrix. D symbolisiert den Diskriminationswert (Grenzwert zwischen mutmaßlich gesund und mutmaßlich krank).

Aus der ▸ Abb. 1.11 lassen sich die diagnostische **Sensitivität** und die diagnostische **Spezifität** des Tests errechnen. Der sogenannte positive prädiktive Wert, für dessen Ermittlung die Prävalenz der betreffenden Erkrankung bekannt sein muss, beantwortet die praktisch wichtige Frage, welcher Anteil der bei dem Test erhaltenen positiven Testergebnisse tatsächlich mit der gesuchten Krankheit einhergeht; der negative prädiktive Wert sagt dementsprechend aus, wie sicher ein negatives Ergebnis einen tatsächlich Gesunden identifiziert.

Die Sensitivität und die Spezifität können als Prozentzahlen angegeben werden (erhältlich durch Multiplikation der Quotienten in ▸ Abb. 1.11 mit 100). Als **Unsensitivität** bezeichnet man den Ausdruck (1– Sensitivität), als **Unspezifität** demgemäß (1 – Spezifität).

Aus der 4-Felder-Matrix ergibt sich ohne Weiteres, dass Sensitivität und Spezifität unter festgelegten Testbedingungen von der Zahl der Kranken bzw. der Prävalenz der Krankheit unabhängig sind (Prävalenz = Anzahl der Personen in einer Bevölkerung, die zu einem gegebenen Zeitpunkt an einer bestimmten Krankheit erkrankt sind; Formel siehe ▸ Abb. 1.11). Wie weiter unten dargestellt, haben die Auswahlkriterien für die beiden Kollektive „Kranke“ und „Referenzpopulation“ bei klinischen Fragestellungen eine entscheidende Bedeutung für die prädiktiven Werte bei verschiedenen Diskriminationswerten.

1

Zusatzinformation

Will man den prädiktiven Wert eines diagnostischen Verfahrens bei einer unselektierten Population bestimmen, muss die Prävalenz der Erkrankung berücksichtigt werden:

$$\text{pos. prädikt. Wert } PW_{pos} = \frac{\text{Prävalenz} \times \text{Sensitivität}}{\text{Prävalenz} \times \text{Sensitivität} + \text{Unspezifität} \times (1 - \text{Prävalenz})}$$

$$\text{neg. prädikt. Wert } PW_{neg} = \frac{\text{Spezifität} \times (1 - \text{Prävalenz})}{\text{Spezifität} \times 1 - \text{Prävalenz}) + \text{Prävalenz} \times \text{Unsensitivität}}$$

Multiplikation der Brüche mit 100 ergibt jeweils den prädiktiven Wert in %.

Sehr häufig fragt sich der Arzt am Krankenbett, ob ein bestimmtes Laborergebnis schon für oder noch gegen das Vorliegen einer Erkrankung spricht, ob also das Ergebnis noch „physiologisch“ oder schon „pathologisch“ ist. In den hier behandelten Zusammenhang gestellt, heißt das für den **Diskriminationswert** (also den Grenzwert zwischen „mutmaßlich gesund“ und „mutmaßlich krank“, s. ▶ Abb. 1.11):

- Setzt man ihn höher, so steigt die Spezifität und die Sensitivität nimmt ab.
- Beim Herabsetzen findet sich die gegenläufige Entwicklung.

Bei jedem Test muss ein praktikabler Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität gefunden werden. Es ist einleuchtend, dass als **Referenzkollektiv** für Patienten mit Infarkt nicht gesunde Probanden herangezogen werden können, sondern nur Patienten mit Infarktverdacht, bei denen sich dieser Verdacht nicht bestätigt hat. Andernfalls würden sich völlig falsche Diskriminationswerte und demzufolge hier viel zu günstige Zahlen für Spezifität, Sensitivität und prädiktive Werte ergeben. Es ist deshalb wichtig, dass

- der Krankheitsgrad der klinischen Situation entspricht, bei der das Testverfahren eingesetzt werden soll,
- das Referenzkollektiv für die betreffende klinische Situation differenzialdiagnostisch relevant ist.

Erst dann lässt sich die **Effizienz** eines Testverfahrens wirklichkeitsnah beurteilen. Die Effizienz ist definiert als der Anteil der **richtig klassifizierten** an der Gesamtzahl der Untersuchten:

$$\frac{rp + rn}{rp + fp + rn + fn}$$