

Bewertung labormedizinischer Untersuchungsergebnisse

Prof. Dr. Karl Heinz Koch, Dortmund

Die qualitätsgesicherte Anwendung von Analyseverfahren, die statistisch begründete Bewertung der Messergebnisse und die damit angestrebte Sicherstellung der Richtigkeit der Analysenwerte sind Fragestellungen, die inzwischen für alle analytischen Fachgebiete, so auch für die Laboratoriumsmedizin (Klinische Chemie) von weitreichender Bedeutung geworden sind [1]. Aber im Vergleich zu allen anderen analytischen Fachbereichen finden sich in der chemisch-analytischen Literatur recht selten Beiträge zu den analytischen Aspekten der Laboratoriumsmedizin. Diese Beobachtung legt daher nahe, dieses Teilgebiet der Analytik einer neueren Betrachtung zu unterziehen und Vergleiche mit anderen Fachgebieten, beispielsweise mit der industriellen Analytik, anzustellen.

Bereits vor 30 Jahren ist in dieser Fachzeitschrift, damals noch „Chemie für Labor und Betrieb“, ein Beitrag zu dem genannten Problemkreis erschienen [2], in dem Wege zur statistischen Qualitätskontrolle mit dem Ziel, diagnostische Fehlschlüsse zu vermeiden, beschrieben wurden. Ferner waren im Deutschen Ärzteblatt zu jener Zeit und in weiteren Jahren Richtlinien und Ausführungsbestimmungen der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien veröffentlicht worden [3], die die Grundlage für eine systematische Überwachung und einheitliche Auswertung der Laboratoriumsuntersuchungen bilden. Außerdem sind danach eine Reihe von Normen und Richtlinien für den Bereich der (analytischen) Klinischen Chemie erschienen, die als allgemein anerkannte Regelwerke zu einer Objektivierung der Untersuchungsergebnisse beitragen.

Die Veränderung im Rechtsempfinden und die damit verknüpften Änderungen der Rechtslage im Gesundheitswesen (wie bei den komplexen Fragen der Produzentenhaftung) haben zu diesen vielfältig zu beobachtenden Aktivitäten geführt und zeigen, dass hier ein für die verschiedensten Lebensbereiche bedeutsamer Problemkreis von bleibender Aktualität vorliegt.

Der Autor:

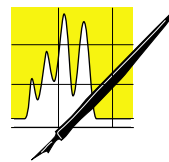
Prof. Dr. Karl Heinz Koch ist nach langjähriger leitender Tätigkeit in der Stahlindustrie und der Mitarbeit in zahlreichen Fachgremien derzeit Vorstandsmitglied der Gesellschaft zur Förderung der Spektrochemie und angewandten Spektroskopie e.V. in Dortmund, Honorarprofessor an der Technischen Universität Wien und seit 20 Jahren Mitherausgeber der CLB.



Die Klinische Chemie hat vor allem durch die Einführung zahlreicher apparativer Methoden eine ständige Erweiterung ihrer diagnostischen Möglichkeiten erfahren. Dadurch sind die rund 500 routinemäßig eingesetzten quantitativen Bestimmungsverfahren aber nicht überflüssig geworden: Für den diagnostizierenden Arzt sind sie weiterhin unverzichtbar. Denn neben seinen anamnestischen Bemühungen ist er auf die Ergebnisse der labormedizinischen Untersuchungen, von denen sein ärztliches Handeln schließlich mit abhängt, angewiesen. Bereits in mittleren Klinischen Laboratorien werden in der täglichen oder wöchentlichen Routine etwa 100 bis 200 verschiedene Bestimmungsverfahren angewendet, wobei sich die Zahl der täglich erstellten Untersuchungsergebnisse zwischen 500 und 3000 bewegen kann. Dieser Probendurchsatz lässt sich also durchaus mit dem Untersuchungsumfang analytischer Laboratorien in mittleren Industriebetrieben und von öffentlichen Einrichtungen vergleichen. Es wird vorhergesagt, dass in den nächsten Jahren die Laboratorien im Zusammenhang mit der Kostenreduktion und der Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen einen erheblichen Zuwachs an Laborleistungen vor allem in den Bereichen verzeichnen werden, die zur Beschleunigung von Diagnostik und Therapie beitragen [4]. Die Rolle, die die mathematische Statistik hinsichtlich der Aussagefähigkeit von Analyseergebnissen als Grundlage für einen medizinischen Befund spielt, soll am Schluss an einigen Beispielen gezeigt werden.

Normen und Richtlinien

In der Klinischen Chemie gehört die Untersuchung komplexen biologischen Materials unterschiedlichster Herkunft zur täglichen Arbeit. Zur Sicherstellung der zum Wohle der Menschen (Patienten) notwendigen Zuverlässigkeit der Untersuchungsergebnisse hat sich schon frühzeitig der Wunsch und die Notwendigkeit nach einer die allgemeinen Normen der Statistik und Qualitätssicherung (siehe DIN 55350) ergänzenden speziellen Standardisierung der in der Routine eingesetzten Analyseverfahren sowie der Verfahren zur Kontrolle der damit erzielten Untersuchungsergebnisse herausgestellt. So werden in der Norm DIN 58 936: „Qualitätssicherung in der Laboratoriumsmedizin“ [5] die Begriffe der Eigenschaften von Laboratoriumsbefunden (Teil 1) und der Maßnahmen zur Sicherung der Zuverlässigkeit von Laboratoriumsbefunden (Teil 2) sowie Begriffe der Statistik (Teil 3) beschrieben. Ferner wird darin die



Protokollierung von Ergebnissen geregelt (Teil 4). An dieser Stelle sollte darauf hingewiesen werden, dass weder im deutschen Sprachraum noch international Einheitlichkeit in der Frage der Definition von „Genauigkeitsbegriffen“ besteht. Trotz der großen Zahl an Normen (Standards) und Veröffentlichungen sowie der Bemühungen mehrerer Fachgremien in Deutschland konnte dadurch keine allgemein anerkannte Sprachregelung bewirkt werden.

Die Besonderheit des hier betrachteten Fachgebietes macht es erforderlich, dass außer den üblichen statistischen Begriffen (siehe zum Beispiel DIN 55 350, Tl. 13/14: „Begriffe der Qualitätssicherung und Statistik“) eine Reihe weiterer Begriffe, die sich auf die „Befundqualität“ beziehen, geregelt werden. So ist beispielsweise die „Normalität“ das „Maß der Annäherung des an der Probe gewonnenen Messwertes an den häufigsten Messwert, der an Probanden einer Grundgesamtheit sich gesund und physisch einsatzfähig fühlender Menschen gefunden wird“. Zur Beurteilung der Normalität ist es unter anderem üblich, den Ideal-, Grund-, Norm- und Lebendbereich zu unterscheiden, wobei beispielsweise unter letzterem „die Gesamtheit aller Werte, die unter üblichen wie unter extremen physiologischen oder pathologischen Bedingungen bei Menschen vorkommen und mit dem Leben vereinbar sind“, verstanden wird. Dieser Bereich kann nur annähernd erfasst werden und die Grenze des mit dem Leben noch zu Vereinbarenden wird erst durch sorgsame qualitätsgesicherte Beobachtungen beantwortbar. Somit ist die Aussage „gesund“ ein relativer Begriff. Die Norm DIN 58 937: „Allgemeine Laboratoriumsmedizin“ [6] dient dem Zweck, eine einheitliche Anwendung von Begriffen und Benennungen zu erreichen. So wird in Teil 1 eine Einteilung medizinischer Laboratorien festgelegt, während Teil 2 die Gebiete der klinischen Laboratoriumsmedizin beschreibt; die Einteilung der Methoden bildet Teil 3 und Teil 4 enthält die Anforderung an die Beschreibung von Methoden. Schließlich betrifft Teil 5 die Regeln für die Ergebnismitteilung und Teil 6 die Mitteilung von Befunden. Diese Normen werden durch die bereits zitierten Richtlinien und Ausführungsbestimmungen der Bundesärztekammer ergänzt [3].

Qualitätssicherung in der Laboratoriumsmedizin

Die ersten weitergehenden Ansätze zur systematischen Qualitätssicherung von Prozessen und Produkten gemäss nationaler Normen und internationaler Richtlinien sind in der Industrie in den 50er Jahren des 20. Jahrh. verbreitet erkennbar und wurden seit den 80er Jahren zu einem wichtigen Faktor in Industrie und Wirtschaft. In der Klinischen Chemie begannen diese Bemühungen verstärkt in den 60er Jahren und fanden in den Folgejahren – nicht zuletzt durch den Erlass des „Eichgesetzes“ (Gesetz über das Meß-

und Eichwesen, Juli 1969) beeinflusst – allgemeine Zustimmung in der Erkenntnis, dass die Einführung anerkannter Qualitätssicherungsmaßnahmen zu einer Verbesserung der Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse führt. Die Qualitätssicherung (QS) umfasst dabei alle Tätigkeiten, die zur Erzielung der geforderten „Qualität“ (= Erfüllung festgelegter oder vorausgesetzter Erfordernisse) innerhalb eines Qualitätsmanagementsystems notwendig und verwirklicht sind. Alle Elemente dieses Systems müssen in einem Qualitätsmanagement-Handbuch dokumentiert werden, das den Mitarbeitern des Laboratoriums ständig zur Verfügung steht und ein wirksames Mittel zur Erzeugung einer breiten Akzeptanz und zur verlässlichen Umsetzung in den Laboralltag darstellt.

Zu den QS-Elementen gehören insbesondere alle Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit von Untersuchungsergebnissen. Die erste Voraussetzung, die erfüllt sein muss, um zu „richtigen“ Analyseergebnissen zu gelangen, ist die Einhaltung von Richtlinien (siehe oben!), die summarisch als „Gute Analytische Praxis“ (GAP) bezeichnet werden. Sie umfasst die Voraussetzungen und Maßnahmen, die die Qualität und Zuverlässigkeit der Arbeitsergebnisse gewährleisten. Zu den Grundvoraussetzungen gehört, dass die Laboratoriumsausrüstung dem Stand der Technik und den gestellten Aufgaben entspricht und aufgabenorientiertes qualifiziertes Fachpersonal zur Verfügung steht. Die zu ergreifenden Maßnahmen betreffen die Erstellung von detaillierten Arbeitsanweisungen, die Überwachung ihrer Einhaltung sowie die Kontrolle der Verfahren und Untersuchungsergebnisse. Ein wesentlicher Inhalt dieser Arbeitsanweisungen betrifft die Beschreibung der Probenentnahme und Probenvorbereitung sowie die der Validierung der Analysenverfahren u.a. mit exakten Angaben zur Kalibrierung und zur Verwendung von Referenzmaterialien [7]. Die Qualitätssicherung erleichtert somit den Nachweis, wie ein Analyseergebnis ermittelt und abgesichert wurde und welche Zuverlässigkeit es besitzt.

Besondere Bedeutung bei der Sicherstellung von Analyseergebnissen kommt den Referenzmaterialien zu, die der Kalibrierung und der Kontrolle der Untersuchungsverfahren dienen [1] [7]. Zertifizierte Referenzmaterialien, das heißt solche mit Masseanteilen oder Eigenschaften, die durch einen anerkannten „Zertifizierungsvorgang“ festgelegt worden sind, werden von nationalen oder internationalen Verbänden und Institutionen erstellt und herausgegeben. Die Kriterien für die allgemeine Anerkennung werden aus „Ringuntersuchungen“, an denen besonders ausgewiesene Laboratorien beteiligt sind, abgeleitet [1, 3, 7]. Für die Europäische Kommission produziert, zertifiziert und vertreibt zum Beispiel das Institut für Referenzmaterialien und -messungen (IRMM) in Geel/Belgien inzwischen über 500 reale Referenzmaterialien aus unterschiedlichsten Stoffbereichen. Außerdem befasst sich das IRMM unter anderem mit der

Begriff	Definition nach DIN 55350	Definition nach DIN 58936	Beispiele (1) aus der Laboratoriumsmedizin	Beispiele (2) aus der industriellen Analytik	Merkmale (Einfluss auf Bewertung)
Grundgesamtheit	Gesamtheit der in Betracht gezogenen Einheiten	G. ist die Menge aller Merkmalsträger, über deren Merkmale eine Aussage gemacht werden kann	Gesamtblut eines Menschen; Leber als Gesamtorgan; 24 h-Harn	Massengüter (Schiffs-, Waggonladungen); Inhalt eines chem. Reaktors; Schmelzen	(1) Alter, Geschlecht u. Tagesrhythmus der Probanden, sowie örtliche u. klimatische Gegebenheiten führen zu Unterschieden in den „Normalwerten“. (2) Industrielle Güter i.allg. objektiv feststellbare Eigenschaften; bei Prozessabläufen: variable Stoffzusammensetzungen
Stichprobe, Probe	Eine oder mehrere Einheiten, die aus der Grundgesamtheit oder aus Teilgesamtheiten entnommen werden. (= Eine für das Los repräsentative Materialmenge.)	St. ist ein begrenzter Teil einer Grundgesamtheit. St.St. werden aus der Grundgesamtheit meistens mit geplanter Zufälligkeit gezogen.	Blutentnahme: 10 ml Vollblut	Nach Entnahme durch Verjüngung und evtl. Zerkleinerung erhaltenes Probegut, z.B. 50 g einer Erzprobe; Probe aus einer Schmelze: Probekörper 50 g	
Analyseprobe	Probe, die zur Durchführung einer Einzeluntersuchung vorbereitet ist.	„Stichprobe einer Stichprobe“	0,01 ml Plasma oder Serum	Einwaage von = oder < 0,5 g; < 1 mg bei spektroskopischen Untersuchungen	
Referenzmaterial	Nach VDEh: Substanz, von der eine oder mehrere Eigenschaften so genau festgelegt sind, dass sie zum Kalibrieren und zur Kontrolle von Mess-, Prüf- und Analysenverfahren verwendet werden kann.	Nach DIN 1319: Material oder Substanz mit Merkmalen, deren Werte für den Zweck der Kalibrierung, der Beurteilung eines Messverfahrens oder der quantitativen Ermittlung von Materialeigenschaften ausreichend festliegen.	i.allg. begrenzte Haltbarkeit; Stabilisierung notwendig, die u.U. zu Diskrepanzen mit Patientenproben führen kann.	Bei anorg. Materialien meist nahezu unbegrenzte Haltbarkeit; bei org. Stoffen teils begrenzte Haltbarkeit (Stabilisierung)	
Plausibilität		P. ist das Maß der Annäherung des an einer Probe gewonnenen Messwertes an den Erwartungswert.	Kenntnisse über die den Zustand „gesund“ charakterisierenden Erwartungswerte sind noch lückenhaft. Umfangreiche globale Beobachtungen notwendig.	Erwartungswerte sind bei Kenntnis eines bestimmten Prozesses, der Zusammensetzung der betreffenden Stoffe und der Kenndaten des Analysenverfahrens bekannt.	
Ringversuche		R. dienen der objektiven Überwachung der Richtigkeit von Ergebnissen quantitativer Laboruntersuchungen unter Vergleichsbedingungen.	Verpflichtung zur Teilnahme gemäss der Richtlinien der Bundesärztekammer	Teilnahme als Voraussetzung der Akkreditierung; sonst freiwillig	

Tabelle 1: Vergleich einiger ausgewählter Begriffsinhalte zwischen Laboratoriumsmedizin und industrieller Analytik.

Harmonisierung klinischer Analysen. Ein Abkommen zwischen IRMM und der International Federation of Clinical Chemistry regelt die Zertifizierung von klinischen Referenzmaterialien, wie sie zum Beispiel die europäische In-vitro-Diagnostika-Richtlinie (98/79/EG) fordert.

Die bisher skizzierten QS-Elemente und -Maßnahmen einschließlich der Erarbeitung und Einführung eines Qualitätsmanagementsystems zeigen in keinem Punkt grundsätzliche Unterschiede zwischen der Laboratoriumsmedizin und beispielsweise der industriellen Analytik. Das gleiche gilt auch für die Abfassung eines Qualitätsmanagement-Handbuches, das die Beschreibung aller QS-Maßnahmen und der QS-Elemente des gewählten Qualitätsmanagementsystems enthalten muss und eine wesentliche Grundlage für die Akkreditierung eines Laboratoriums bildet [7] (siehe unten). Die Unterschiede zwischen diesen analytischen Teilgebieten liegen vielmehr in der Art der Probenahme sowie in den Eigenschaften vieler der zu untersuchenden Proben, den zur Kalibrierung und Kontrolle der Analysenverfahren benötigten Referenzmaterialien und zum Teil in der Bewertung der Messergebnisse (Tabelle 1). Während in der industriellen Analytik die „Grundgesamtheit“ zum Beispiel eine in ihren Eigenschaften (praktisch) *unveränderliche* Schiffs- oder Waggonladung eines Massengutes sein kann, stellt in der Klinischen Chemie beispielsweise das gesamte in einem Menschen zirkulierende Blut eine Grundgesamtheit dar, die im Gegensatz zu den gerade genannten Fällen in Abhängigkeit von der Zeit bestimmten Eigenschaftsänderungen unterliegen kann und daher zum Zeitpunkt der Probenentnahme einen „Momentwert“ der Zusammensetzung, in diesem Fall des Blutes, liefert. Bei der medizinischen Beurteilung der so gewonnenen Analyseergebnisse ist unter anderem zu bedenken, dass ein völlig natürlicher Tagesrhythmus der Probanden zwangsläufig periodische Schwankungen von Merkmalswerten verursachen kann. Ferner gilt es, systematische Unterschiede bedingt durch Alter und Geschlecht der Patienten bei der Beurteilung der als „normal“ anzusehenden Werte zu berücksichtigen. Auch kann die Verabreichung diagnostischer und/oder therapeutischer Mittel die Analyseergebnisse beeinflussen.

Die Probenahme in der Klinischen Chemie ist also zwangsläufig stofflich aber auch ethisch anders gelagert als in den anderen Bereichen der Analytik. Hier handelt es sich nicht wie in der industriellen Analytik um eine dem Zufall unterworfenen Probenahme zum Beispiel aus einem Strom eines möglicherweise recht wertvollen Wirtschaftsgutes, sondern um eine Untersuchung, die das Leben oder die Gesundheit eines Menschen (Patienten) bestimmen kann. Dass die Masse einer Stichprobe (Analyseprobe) im letzteren Falle äußerst gering sein oder nicht beliebig oft gewonnen werden kann, ist allerdings nicht spezifisch für die Laboratoriumsmedizin, sondern kann auch in anderen analytischen Teilgebieten, wie zum Beispiel

in der Bioanalytik oder bei werkstoffkundlichen Untersuchungen vorkommen. Das gleiche gilt auch für die Beständigkeit mancher Proben, die instabile Komponenten enthalten und demzufolge eine Stabilisierung erfordern und/oder unter Umständen eine besondere Probenvorbereitung beziehungsweise -lagerung notwendig machen. Ferner besteht auf allen analytischen Gebieten die Forderung, dass Proben, die zur Kontrolle oder Bewertung eines Analysenverfahrens dienen (Referenzmaterialien), dem zu analysierenden Gut so ähnlich wie irgend möglich sein sollen. Dieser Ähnlichkeit sind bei biologischem Material natürlich Grenzen gesetzt und stellen damit ein besonderes Problem der Laboratoriumsmedizin dar. Während sich natives biologisches Material meist schnell verändert, ist bei den entsprechenden Kontrollproben (Referenzmaterialien) eine Stabilität über einen längeren Zeitraum nahezu unabdingbar. Die dazu erforderliche Konservierung kann unter Umständen die geforderte „Ähnlichkeit“ beeinträchtigen und zu Diskrepanzen mit Patientenproben führen. Dieser mögliche Einfluss auf das Untersuchungsverfahren muss demzufolge bekannt sein und bei der Durchführung des Verfahrens und der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Akkreditierung medizinischer Laboratorien

Akkreditierung bedeutet zunächst die formelle Anerkennung durch eine autorisierte Organisation, dass eine Körperschaft (zum Beispiel ein industrielles oder klinisches Laboratorium) oder eine einzelne Person die Kompetenz besitzt, bestimmte Aufgaben (zum Beispiel analytische Untersuchungen) auszuführen. Die Akkreditierung von Prüf- und Kalibrierlaboratorien wird in der Norm DIN EN ISO/IEC 17025 [8], die inzwischen die Norm DIN EN 45001 abgelöst hat, geregelt. Die in dieser Norm festgelegten Anforderungen müssen bis Ende 2002 von akkreditierten Laboratorien erfüllt und die Einhaltung muss von Akkreditierungsstellen überprüft werden. Voraussetzung für die Akkreditierung ist die Einrichtung eines Qualitätsmanagementsystems (siehe oben) [7]. Seit etwa zehn Jahren ist die Akkreditierung im gesetzlich nicht geregelten Bereich durch deutsche Akkreditierstellen, die in der Trägergemeinschaft für Akkreditierung GmbH (TGA) zusammengeschlossen sind und einen Teil des Deutschen Akkreditierungsrates (DAR) bilden, möglich. Ergänzend zu der zitierten Norm hat das Sektorkomitee „Medizinische Laboratorien“ der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Medizinprodukten (ZLG) gemeinsam mit EURACHEM/D einen Leitfaden formuliert, der grundsätzliche Anforderungen an medizinische Laboratorien enthält und fachspezifische Gegebenheiten berücksichtigt. Ein zu installierendes Qualitätsmanagementsystem muss danach alle labormedizinischen Teilschritte einer Untersuchung, unterteilt in präanalytische, analytische und postanalytische Phasen, umfassen. Teilschritte der prä- und der post-



Tabelle 2:
Gesamt-
Cholesterin-
Bestimmung
im Serum nach
Liebermann-
Burchard.
Umrechnung:
0,02586 mg/dl =
mmol/l

Probe Nr.	Einzelwert x_i [mg/dl]	Einzelwert x_i [mmol/l]	Differenz vom Mittelwert (1) $x_i - \bar{x} = \delta$ [mg/dl]	Differenz vom Mittelwert (2) $x_i - \bar{x} = \delta$ [mmol/l]	Quadrat-zahlen (1) δ^2	Quadrat-zahlen (2) δ^2
1	282	7,3	1	± 0	1	0
2	270	7,0	13	0,3	169	0,06
3	295	7,6	12	0,3	144	0,06
4	284	7,3	1	± 0	1	0
5	243	6,3	40	1,0	1600	1,0
6	248	6,4	35	0,9	1225	0,81
7	318	8,2	35	0,9	1225	0,81
8	314	8,1	31	0,8	961	0,64
9	285	7,4	2	0,1	4	0,01
10	302	7,8	19	0,5	361	0,25
11	271	7,0	12	0,3	144	0,09
Summe	3112	80,4			5835	3,73
Mittelwert \bar{x}	283	7,3				
Standardabweichung s	24	0,6				
Rel. Standardabweichung $s_{rel.}$	$\pm 8,5 \%$		Berechnung nach DIN 1319 (3)			

nalytischen Phase, insbesondere die medizinische Bewertung der Untersuchungsergebnisse („Befundung“) stellen ärztliche Tätigkeiten dar (s. weiter unten). Die Bedeutung, die dieser Standardisierungsarbeit in der Laboratoriumsmedizin auch international beigemessen wird, ist nicht zuletzt dadurch belegt, dass sich eine eigene europäische Tagungsreihe („Conference on Quality Management in Clinical Laboratories“) mit dieser Problematik befasst.

Ein Akkreditierungsverfahren beginnt mit einem Antrag an eine Akkreditierungsgesellschaft, in dem festgelegt wird, in welchem Umfang sich das Laboratorium akkreditieren lassen will. In diesem ersten Verfahrensstadium, zu dem bereits ein Qualitätsmanagement-Handbuch (siehe oben) vorgelegt werden sollte, werden auch allgemeine Informationen über das Laboratorium (zum Beispiel über Personal und Geräte) eingeholt. Ein Akkreditierer, unterstützt durch Fachgutachter, prüft im weiteren Verlauf die Qualifikation des Personals, die apparative Ausstattung des Laboratoriums für die Durchführung der beantragten Verfahren, die Qualität der Prüfräume und vor allem die kompetente Durchführung der analytischen Untersuchungen. Werden die Voraussetzungen für die Akkreditierung erfüllt, wird eine zeitlich befristete Akkreditierungsurkunde ausgefertigt.

Ob sich ein Laboratorium gleich welcher Fachrichtung durch eine unabhängige Organisation akkreditieren lässt, hängt nicht zuletzt von den Forderungen der Auftraggeber oder von Standesorganisationen nach einem objektiven Nachweis der Kompetenz des Laboratoriums und der Zuverlässigkeit der Untersuchungser-

gebnisse ab, aber auch von dem eigenen Wunsch nach einer unparteiischen Bestätigung der eigenen Leistungsfähigkeit oder einem Nachweis der Qualifizierung zum Beispiel für die Teilnahme an Ringuntersuchungen oder für eine Tätigkeit als „Referenzlaboratorium“ [3]. In diesem Punkt unterscheiden sich medizinische nicht von industriellen Laboratorien. Auch sind der Umfang eines Qualitätsmanagementsystems beziehungsweise der Inhalt eines Qualitätsmanagement-Handbuches für ein medizinisches und ein industrielles Laboratorium zum weitaus überwiegenden Teil die gleichen. Es gibt – wie bereits kurz erwähnt – nur äußerst geringe Unterschiede, meist in Form von speziellen Ergänzungen. So gibt es in der Laboratoriumsmedizin zum Beispiel den Begriff der „präanalytischen Phase“, zu der unter anderem die Patientenvorbereitung zählt, während die übrigen hierzu gerechneten Parameter, wie Probenahmebedingungen, Probenidentifikation oder Probentransport auch für andere Fachbereiche zutreffen und auch dort zu dokumentieren sind. Besonderheiten bei der Probenkennzeichnung sind natürlich die Patientenkenndaten sowie klinische Angaben und therapeutische Maßnahmen. Zum Bereich der „postanalytischen Phase“ gehört neben der analytischen die medizinische Beurteilung, die die Plausibilitätsprüfung des Analysenwertes durch Extremwert-, Konstellations- und Vorwertvergleichskontrolle wie auch einen Vergleich des Analyseergebnisses mit dem Wertebereich eines definierten Vergleichskollektivs umfasst und so zum „Befund“ führt. Letzterer ist schließlich das Ziel der labormedizinischen Untersuchung, der nicht nur die einzelnen Teilschritte des Untersuchungsganges

sondern auch die Anamnese des Patienten zu berücksichtigen hat.

Abschließend kann festgestellt werden, dass die Einführung von Qualitätsmanagementsystemen und die Möglichkeiten der Akkreditierung von Laboratorien letztlich zu einer Verbesserung der Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse geführt und damit eine wesentliche Voraussetzung für eine aussagekräftige labormedizinische Diagnostik geschaffen hat.

Über die mathematisch-statistische Auswertung von Messergebnissen liegt eine äußerst umfangreiche Literatur vor, auf die an dieser Stelle, ohne sie im einzelnen zitieren zu können, verwiesen werden muss. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang nur die Veröffentlichungsreihe „Statistik in der Analytischen Qualitätssicherung“, die in dieser Zeitschrift 1998/1999 erschienen ist [9]. Der medizinischen Beurteilung (Befund) geht stets die analytische, insbesondere die statistische Bewertung der Messergebnisse voraus. Aus der Vielfalt der analytischen Fragestellungen wurden zwei Beispiele ausgewählt: Die Gesamt-Cholesterin-Bestimmung im Serum und die Harnstoff-Bestimmung im Blut. Dabei soll hier auf die medizinischen Aspekte dieser Aufgaben nicht näher eingegangen werden.

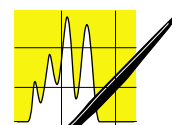
Gesamt-Cholesterin-Bestimmung im Serum

An diesem Beispiel soll gezeigt werden, dass sich bereits aus der Ermittlung einfacher statistischer

Kenndaten Aussagen und Folgerungen für die medizinische Bewertung (Befund) ableiten lassen. In einer Untersuchungsreihe wurde 11 mal im Serum eines Probanden der Gesamt-Cholesterin-Anteil nach Liebermann-Burchard bestimmt (Tabelle 2). Aus den analytischen Ergebnissen (in mg/dl), die vor der Mittelung nicht gerundet wurden, wurde der Mittelwert, die Standardabweichung des Mittelwertes und die relative Standardabweichung (Variationskoeffizient) berechnet. Ergebnis: Alle Werte liegen über der als Schwellenwert betrachteten Konzentration von 200 mg/dl (5,2 mmol/l) und in den meisten Fällen über 250 mg/dl (6,5 mmol/l), bei der nach allgemeiner Auffassung eventuell ein erhöhtes Krankheitsrisiko besteht [10]. Die relative Standardabweichung des Mittelwertes („intra-individueller Variationskoeffizient“) liegt mit 8,5 % in einer üblichen Größenordnung, wie sie aus verschiedenen Studien bekannt ist [10].

Zur internen Qualitätskontrolle wurde im Rahmen dieser Untersuchung routinemäßig ein Kontrollserum mehrfach analysiert. Tabelle 3 enthält die Einzelergebnisse und die daraus errechneten Kenndaten, die für das analytische Verfahren eine hinreichende Präzision ausweisen und die Zulässigkeit der oben getroffenen Aussage belegen. (Bei der Umrechnung von mg/dl in mmol/l wurden in Tabelle 2 die resultierenden Daten auf eine Dezimalstelle gerundet.)

Analysenergebnisse sind stets so anzugeben, wie es den statistischen Kriterien des Verfahrens entspricht, um keinen falschen Eindruck von der Präzision des Ergebnisses zu vermitteln. Als Rundungsintervall wird



AUFSÄTZE

Bestimmung Nr.	Einzelwert x_i [mg/dl]	Einzelwert x_i [mmol/l]	Differenz vom Mittelwert (1) $x_i - \bar{x} = \delta$ [mg/dl]	Differenz vom Mittelwert (2) $x_i - \bar{x} = \delta$ [mmol/l]	Quadrat-zahlen (1) δ^2	Quadrat-zahlen (2) δ^2
1	238	6,15	4	0,09	16	0,0081
2	232	6,00	2	0,06	4	0,0036
3	239	6,18	5	0,12	25	0,0144
4	232	6,00	2	0,06	4	0,0036
5	239	6,18	5	0,12	25	0,0144
6	231	5,97	3	0,09	9	0,0081
7	232	6,00	2	0,06	4	0,0036
8	231	5,97	3	0,09	9	0,0081
9	232	6,00	2	0,06	4	0,0036
10	238	6,15	4	0,09	16	0,0081
Summe	2344	60,6			116	0,0756
Mittelwert \bar{x}	234	6,06 $\approx 6,1$				
Sollwert	230					
Standardabweichung s	3,6	0,1				
Rel. Standardabweichung s_{rel}	$\pm 1,5 \%$		Berechnung nach DIN 1319 (3)			

Tabelle 3: Untersuchung eines Kontrollserums (Gesamt-Cholesterin-Bestimmung nach Liebermann-Burchard).

der kleinste noch mögliche, von Null verschiedene positive Unterschied zwischen zwei gerundeten Ergebnissen angesehen (siehe DIN 1333). Als Regel gilt, dass mit der oberen Grenze des Rundungsintervalls $a_{\max} = 0,6 \cdot s$ der Forderung entsprochen wird, dass die Präzision des Ergebnisses durch das Runden nicht leidet. Im vorliegenden Fall der Gesamt-Cholesterin-Bestimmung nach Liebermann-Burchard ist die Präzision durch eine relative Standardabweichung von $\pm 5\%$ charakterisiert, das heißt wird zum Beispiel der Cholesterinanteil in einer Serumprobe mit 286 mg/dl bestimmt, so ergibt sich s_{rel} zu rund 29 mg/dl. Das Rundungsintervall beträgt also $a_{\max} = 0,6 \cdot 29 = 17$ mg/dl, das heißt das Ergebnis ist in mg/dl-Zehnerschritten, hier mit 290 mg/dl, anzugeben.

Derartige Betrachtungen können vor allem dann besondere Bedeutung erlangen, wenn sich die zu bewertenden Analyseergebnisse im Bereich der pathologischen Grenzwerte bewegen.

Harnstoff-Bestimmung im Blut

In Normalfällen schwankt der Harnstoffanteil im Blut in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter zwischen etwa 15 und 45 mg/dl ($= 2,5$ bis $7,5$ mmol/l) [11]. Höhere Werte deuten auf eine Störung der Nierenfunktion hin. Der Bereich > 45 mg/dl kann also als „kritischer Bereich“ gelten. Im Folgenden soll an drei Beispielen die Bedeutung der statistischen Bewertung von Analyseergebnissen erläutert und die daraus zu ziehenden Folgerungen betrachtet werden: Es wird in diesen Fällen angenommen, dass Harnstoffanteile von 30, 45 und 55 mg/dl ($5,0$, $7,5$ und $9,2$ mmol/l) bestimmt wurden (Einzelergebnisse). Diese Ergebnisse besitzen die in Tabelle 4 angegebenen Vertrauensbereiche für den zu bewertenden Harnstoffanteil μ , wobei die Messunsicherheit fünf Prozent und die relative Standardabweichung des Analysenverfahrens vier Prozent beträgt.

Fazit

Aus der vorstehenden Betrachtung folgt, dass zwischen den im Rahmen der analytischen Qualitätssicherung an medizinische Laboratorien und den

Laboratorien aller anderen analytischen Fachbereiche gestellten Anforderungen kein grundsätzlicher Unterschied besteht. Ferner hat sich gezeigt, dass in der Laboratoriumsmedizin Einigkeit über die Notwendigkeit zur Einführung von Qualitätsmanagementsystemen herrscht. Nur so kann nach national wie international geltender Meinung eine Verbesserung der Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse erreicht und damit eine wesentliche Voraussetzung für eine aussagekräftige labormedizinische Diagnostik zum Wohle der Patienten geschaffen werden. Für den Patienten sollte somit weitestgehend sichergestellt werden können, dass die für ihn notwendigen Untersuchungen mit höchst möglicher Sorgfalt und Genauigkeit durchgeführt werden. Das gleiche dürfte dann auch für die aus den Untersuchungsergebnissen abgeleiteten Befunde gelten.

Für seine Unterstützung bei der Literaturrecherche dankt der Autor Herrn Dr. Martin Sager, Universität Düsseldorf.

Literatur

- [1] L. Thomas (Hrsg.): „Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik“, 5. Aufl., TH-Books Verlagsges., Frankfurt/M., 1998.
- [2] J. Hilgenfeldt: Chem. Lab. Betr. 23 (1972), Nr. 4, 145.
- [3] Dtsch. Ärztebl. 68 (1971), 2228; *ibid.* 71 (1974), 961; *ibid.* 85 (1988), 699; *ibid.* 91 (1994), 211.
- [4] G. Neubauer: Clin. Lab. 47 (2001), 545.
- [5] DIN 58 936 (1989): „Qualitätssicherung in der Laboratoriumsmedizin“, Teil 1 bis 4.; Beuth Verlag GmbH, Berlin
- [6] DIN 58 937 (1994): „Allgemeine Laboratoriumsmedizin“, Teil 1 bis 6.; Beuth Verlag GmbH, Berlin
- [7] H. Günzler (Ed.): „Accreditation and Quality Assurance in Analytical Chemistry“, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1996.
- [8] DIN EN ISO/IEC 17025 (2000): „Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien“; Beuth Verlag GmbH, Berlin
- [9] G. Wachter, J. Kleiner, U. Lehnhardt: CLB Chem. Lab. Biotechn. 49 (1998), 84, 128, 180, 217, 258, 297, 336, 380, 421; *ibid.* 50 (1999), 133.
- [10] *loc. cit.* [1], S. 172.
- [11] *loc. cit.* [1], S. 385.

Tabelle 4:
Harnstoff-
Bestimmung
im Blut.
Umrechnung:
0,1665 mg/dl =
mmol/l

Analyseergebnis [mg/dl (mmol/l)]	Vertrauensbereich [mg/dl (mmol/l)]	Medizinische Bewertung
30 (5,0)	$27,6 \leq \mu \leq 32,4$ *) ($4,6 \leq \mu \leq 5,4$)	Obere Grenze deutlich < 45 mg/dl ($= < 7,5$ mmol/l), d.h. eine Nierenfunktionsstörung ist auszuschließen.
45 (7,5)	$41,4 \leq \mu \leq 48,6$ ($6,9 \leq \mu \leq 8,1$)	Wenn keine andere Entscheidungshilfe gegeben ist, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer falschen Entscheidung 50 %.
55 (9,2)	$50,6 \leq \mu \leq 59,4$ ($8,4 \leq \mu \leq 9,9$)	Die untere Grenze des Vertrauensbereiches liegt deutlich in dem kritischen Bereich > 45 mg/dl ($= 7,5$ mmol/l), so dass dieser Befund zu Recht als pathologischer Wert betrachtet werden kann.
*) Berechnungsbeispiel: Standardabweichung $s = 0,04 \cdot 30 = 1,2$ mg/dl, bei einer Messunsicherheit von 5 % ($= 2 \cdot s$) folgt: $(30 - 2,4) \leq \mu \leq (30 + 2,4)$ oder $27,6 \leq \mu \leq 32,4$		