Evaluation des Glucose-Analysators ESAT 6660

Neue Aspekte zum Methodenvergleich und zur Methodenevaluation

Evaluation of the Glucose-Analyzer ESAT 6660

New aspects for comparison and evaluation of laboratory methods

H. Keller

Institut für Klinische Chemie und Hämatologie des Kantons St. Gallen

Zusammenfassung:

Die analytischen Leistungs-Charakteristika des Glucose-Analysators ESAT 6660 wurden ermittelt und mit den Resultaten eines konventionellen GOD/POD-Verfahrens verglichen, das an den Hitachi 717-Analysator adaptiert war. Dazu wurden die Standarddeviationen in Abhängigkeit von der Analytkonzentration in Specimen mit bekannter (eingewogener) Glucose-Konzentrationen festgelegt. Erwartungsgemäß stiegen die Varianzen mit zunehmenden Analytkonzentrationen. Aus den Wertpaaren kann eine Kurve konstruiert werden, die einem Polynom dritten Grades entspricht, d. h. einem Modell, das unlängst von Sadler et al. (Clin. Chem. 34, 1058, 1988) beschrieben worden ist. Die Kurve der ESAT-Resultate verlief etwas niedriger als die der konventionellen Methode. Transformation dieser Kurven in die relativen Abweichungen (Variationskoeffizienten) führt zu den entsprechenden Präzisions-Profilen nach Ekins.

Die Differenzen zwischen Mittelwerten und Zielwerten, d. h. der Bias, wurden in Abhängigkeit von der Konzentration in einem Koordinatenkreuz dargestellt und die zugehörigen Ausgleichsgeraden konstruiert. Sie repräsentieren die systematischen Abweichungen der beiden Verfahren von den Zielwerten. Diese Geraden können mit Konfidenzintervallen – konstruiert nach dem Sadlerschen Polynom – umgeben werden. Transformation in die relativen Abweichungen ergibt Bias-Profil oder Deviations-Profil.

Diese Profile stellen die Leistungsfähigkeit analytischer Verfahren weit besser dar als die heute üblichen Techniken zur Methoden-Evaluation. Sie erlauben auch, entsprechend vorgegebenen Toleranzgrenzen, die unteren (oder oberen) Meßgrenzen eines Verfahrens exakt zu definieren. Unter der Voraussetzung einer Toleranzgrenze von 10 %, wurde beim ESAT-System die untere Meßgrenze mit 0,8 mmol/l Glucose, beim GOD-Verfahren unter den gewählten Bedingungen bei 3,3 mmol/l Glucose ermittelt.

Schlüsselwörter:

ESAT 6660 – Präzisionsprofil – Biasprofil – Deriationsprofil – analytische Leistungsfähigkeit – Meßgrenzen – Methodenevaluation – Methodenvergleich

Summary:

The performance characteristics of the glucose-analyzer ESAT 6660 were established and compared with results of a conventional GOD/POD method, adapted on a Hitachi 717 system. For the purpose the standarddeviations were determined in dependence of the concentrations of specimens with known, „true“ (weighed) glucose contents. As expected the variances increased with increasing concentrations. In accordance with a model recently described by Sadler et al. (Clin. Chem. 34, 1058, 1988) a cubic polynomial is then fitted to the values. The resulting curve for the ESAT was a little lower than that of the conventional method. Transformation into relative deviations (coefficients of variation) yields the corresponding precision profiles according to Ekins.

The differences between the means and the true values, i. e. the biases were also presented in dependence of the concentration in a x/y diagram and a linear regression was performed. The resulting straight lines represent the systematic deviations of both methods from the true values. It is possible to cover these straight lines with confidence intervals constructed with the help of the Sadler polynomial. Transformation to the relative deviations leads to bias- or deviation-profiles respectively.

These profiles represent the performance of analytical methods far better than the conventional techniques for method evaluation. They make it possible to specify the lower (and the upper) limits of a measuring interval according to given limits of tolerance. In the case of ESAT the lower measuring limit was determined to be 0.8 mmol/l, whereas the GOD/POD method have had a limit of 3.3 mmol/l glucose.

Keywords:

ESAT 6660 – precision profile – bias profile – deviation profile – analytical performance – measuring limits – method evaluation – method comparison

Einleitung

Zur Bestimmung der Glucose-Konzentration in Körperflüssigkeiten werden in den europäischen Laboratorien weit überwiegend enzymatische Verfahren benutzt, wobei Hexokinase (EC 2.7.1.1) kombiniert mit Glucose-6-phosphatdehydrogenase (EC 1.1.1.49), oder Glucose-oxydase (EC 1.1.3.4) kombiniert mit Peroxydase (EC 1.11.1.7) oder Glucose-dehydrogenase (EC 1.1.1.47) häufig eingesetzte Enzyme sind (1 - 3). In Mitteleuropa wird von vielen Laboratorien die GOD/POD-Kombination bevorzugt.

Glucoseoxidase (GOD) ist hochspezifisch für β D-Glucose. Andere Zucker, die von ihr mit nennenswerter Geschwindigkeit oxidiert werden, sind 2-Desoxy-D-glucose und 3:6-Methyl-D-glucose, nicht aber Kohlenhydrate, die physiologisch im Serum vorkommen.

Die Reaktion der GOD kann durch direkte elektrochemische Messung des Verbrauches von Sauerstoff oder der Bildung von Wasserstoffperoxyd verfolgt werden. Weit häufiger aber wird in einer Indikatorreaktion das gebildete Wasserstoffperoxyd zur POD-katalysierten Oxidation eines Chromogens benutzt. Unspezifität und/oder Interferenzanfälligkeit dieser Indikatorreaktion schränken die Zuverlässigkeit des Gesamtverfahrens ein.

Die erste Enzymelektrode zur Bestimmung von Glucose wurde schon 1967 beschrieben (4). Dabei war der Meßkopf einer Sauerstoffelektrode mit einer GOD-Paste imprägniert und von einer Dialysemembran abgedeckt. Bei neueren Elektrodentypen ist GOD meist in Polyacrylamid immobilisiert. Zahlreiche Varianten von GOD-Enzymelektroden sind beschrieben (5-8), sie werden neuerdings auch in Analysatoren eingesetzt, die als „dedicated systems“ speziell zur Bestimmung von Glucose-Konzentrationen in Körperflüssigkeiten dienen.

Eine derartige Neukonstruktion ist der Glucose-Analysator ESAT 6660 (Eppendorf, Hamburg). Der Hersteller hatte uns ein System zur Evaluation und zum Methodenvergleich zur Verfügung gestellt.*) Als Bezugsmethode wählten wir ein konventionelles GOD/POD-Verfahren, das an ein modernes Analysator-System, den Hitachi 717 (Boehringer Mannheim), adaptiert war.

Bei der Evaluation und beim Methodenvergleich wurden auch neuere, kürzlich publizierte Gesichtspunkte berücksichtigt (9).

Um die analytische Leistungsfähigkeit neuer Methoden und Instrumente zu beschreiben und/oder sie mit anderen Verfahren zu vergleichen, werden heute drei Charakteristika überprüft:

- Festlegung der Impräzision anhand von Messungen an einigen meist kommerziellen Kontrollmaterialien;
- Überprüfung der Richtigkeit, wobei in der Regel die gleichen kommerziellen Kontrollmaterialien untersucht und die gefundenen Ergebnisse mit den Herstellerdeklarationen verglichen werden;
- Prüfung der Übereinstimmung durch Methodenvergleich an Patientenmaterial, wobei die Ergebnisse der Prüf- und der Bezugsmethode in einem xy-Diagramm dargestellt werden, eine Regressionsgerade konstruiert und der Korrelationskoeffizient berechnet wird.

Folgen die Wertepaare in erster Näherung der Regressionsgeraden, ist der Korrelationskoeffizient hoch, die ge-

fundenen Impräzisionsdaten niedrig und können die Herstellerdeklarationen einigermaßen reproduziert werden, so gilt das geprüfte Verfahren als zuverlässig und mit dem Bezugsverfahren gut vergleichbar.

In der Praxis zeigt aber die mangelhafte Übereinstimmung der Resultate verschiedener Laboratorien bei gleichem Untersuchungsmaterial, daß die bisher praktizierten Verfahren einschließlich der statistischen Grundlagen den klinischen Bedürfnissen nicht genügen (10).

Ein grundsätzlicher Mangel besteht schon darin, daß die Konzentration der Kontrollmaterialien in der Regel nicht an den oberen und unteren Meßgrenzen des geprüften Verfahrens liegen. Fast immer bleibt unberücksichtigt, daß die analytische Präzision von der Konzentration abhängig ist, obwohl schon 1963 Wilson (11) unter Hinweis auf eine 1963 erschienene Monographie von Nalimov (12) in einer Studie über Zuverlässigkeitscharakteristika chemisch-analytischer Methoden festgestellt hat: „... a further point of importance is a possible dependence of s on the concentration of the determinand ...“. Im Bereich der klinischen Chemie scheint die Abhängigkeit der analytischen Präzision und Richtigkeit von der Konzentration des Analyts in der Matrix erstmals 1967 beschrieben und mit graphischen Darstellungen belegt zu sein (13). Broughton et al. (14) haben 1971 eine Anzahl von Autoanalyzermethoden evaluiert und festgestellt, daß mit zunehmender Konzentration bei fast allen geprüften Verfahren die Standarddeviationen steigen, während die zugehörigen Variationskoeffizienten sinken. Ähnliche Untersuchungen (15) an verschiedenen automatisierten analytischen Systemen ergab, daß bei allen geprüften Verfahren mit der Konzentration des Analyts die Standarddeviationen stiegen, während die Variationskoeffizienten zunächst sanken und erst bei sehr hohen Konzentrationen wieder zunahmen.

Rodbard hat bei Untersuchungen von dose response-Kurven verschiedener Radioimmunoassays die Abhängigkeit der relativen Standardfehler von der Konzentration beschrieben (16). Werden in einem xy-Diagramm die Variationskoeffizienten gegen die Analytkonzentration aufgetragen und die Wertpaare durch einen geglätteten Kurvenzug verbunden, so resultiert das Präzisions-Profil, das Ekins 1976 beschrieben hat (17). Später empfahl er diese Kurvencharakteristik zu benutzen, um Reagenzien experimenteller Prozeduren und instrumentelle Bedingungen zu optimieren (18). Zahlreiche Autoren haben in den letzten Jahren Präzisions-Profile zur Beschreibung der Leistungsfähigkeit von Immunoassays eingesetzt (19-22). In jüngster Zeit wurden auch Präzisions-Profile für konventionelle klinisch/chemische Methoden beschrieben (z. B. 23).

Der Kurvenzug, der die Wertpaare $\bar{x}_i$ gegen s_i (oder $\bar{x}_i$ gegen CV_i) verbindet, wurde bisher intuitiv (manuell) konstruiert. Unvermeidlich resultieren von Mal zu Mal oder von Untersucher zu Untersucher sehr unterschiedliche Kurven. Die mathematische Analyse von nichtlinearen Beziehungen ist jedoch schwierig, weshalb es sich lohnt, Resultate durch geeignete Transformationen so zu ändern, daß geradlinige Modelle entstehen. Damit werden statistische und mathematische Probleme der nichtlinearen Analyse umgangen. Deshalb war es ein großer Fortschritt, als kürzlich Sadler et al. (24) ein Modell formuliert haben, das es erlaubt, die Varianz approximativ zu schätzen resp. graphisch darzustellen:

$$\sigma^2(H) = (\beta_1 + \beta_2 H)^I \quad (Gl. 1)$$

wobei $\sigma^2(H)$ = die Varianz, H = die Konzentration, β_1 , β_2 und I Parameter bedeuten.

*) Der Fa. Eppendorf Schweiz, Interlaken, sei für die freundliche Überlassung des Systems auch an dieser Stelle gedankt.

Es hat sich gezeigt, daß eine gute Approximation erfolgt, wenn 1 mit 3 geschätzt wird. Generell ist folgendes festzuhalten: wird $H = 0$ gesetzt, so entspricht die Varianz dem „Rauschen“ des analytischen Systems, d. h. der Impräzision des Leerwerts. Bei meßbaren Analytkonzentrationen sind die unvermeidlichen, zufälligen Fehler (Impräzisionen) demnach stets gleich oder größer als die Schwankungen um den Leerwert.

Analytische Resultate werden aber nicht nur durch die unvermeidlichen, zufälligen Unschärfen beeinflusst, sondern auch durch systematische Abweichungen von der Kalibrationsfunktion:

$$y = Ax + B \quad (\text{Gl. 2})$$

wobei y = instrumentelles Signal, μ^* = Konzentration, A = Kalibrationsfaktor, B = Leerwert.

Die Analysenfunktion kann, ausgehend von einem Ein-komponenten-Modell, definiert werden als (25):

$$\hat{x} = (y-B)/A \quad (\text{Gl. 3})$$

Die geschätzte Konzentration ($\hat{x}$), wird mit der wahren Konzentration (μ) nicht mehr identisch sein, wenn sich die Parameter durch den Einfluß der Analytkonzentration oder von Matrix-Komponenten geändert haben. (Durch die permanente interne Qualitätskontrolle sollen diese Einflüsse überprüft und gegebenenfalls kompensiert werden.) Eine proportionale Abweichung von der Kalibrationsfunktion bewirkt eine Änderung von A , eine konstante Abweichung eine Änderung von B . Generell gilt folgendes: alle Abweichungen vom wahren Wert (der in der Regel nicht bekannt ist), setzen sich aus zwei Komponenten zusammen, dem Bias und der Impräzision. Beide müssen unabhängig voneinander bestimmt und definiert werden. Versuche, Bias und Impräzision in einem gemeinsamen Index als „total error“ zu vereinigen, sind abzulehnen, gültig allein ist eine Fehlerbetrachtung als zwei Komponenten-Vektor.

Zur Bestimmung des Bias muß die wahre Konzentration (μ_i) des Specimen bekannt sein. Wird in diesem Specimen die Analyt-Konzentration N mal bestimmt, so repräsentiert die Differenz zwischen dem Mittelwert und dem wahren Wert ($\bar{x}_i - \mu_i$) den Bias. Da aber der Mittelwert $\bar{x}_i$ der analytischen Impräzision unterliegt, ist der Bias durch ein Konfidenzintervall zu ergänzen. Es kann abgeschätzt werden zu (26):

$$(\bar{x} - \mu) - t_{\alpha} s / \sqrt{n} < \text{bias} < (\bar{x} - \mu) + t_{\alpha} s / \sqrt{n} \quad (\text{Gl. 4})$$

wobei t_{α} = der kritische Wert der t-Verteilung (Student) zu

Wahrscheinlichkeit $1 - \alpha$ und $N - 1$ Freiheitsgraden ist. $\bar{x}_i$ stellt den Schätzer des Erwartungswertes (der Methode, die untersucht wird) dar, während μ_i dem unterstellten wahren Wert (assigned value, Referenzmethodenwert etc.) entspricht. Wird der Bias bei mehreren Analytkonzentrationen über dem gesamten interessierenden Bereich ermittelt, so kann ein Bias-Profil analog dem Impräzisions-Profil konstruiert werden. Das Konfidenzintervall, von dem die Bias-Gerade eingehüllt wird, markiert die Vertrauensgrenzen der Bias-Geraden an sich.

Um aber auch die Zuverlässigkeit von Einzelbestimmungen zu charakterisieren, müssen diese Vertrauensgrenzen zu Toleranzgrenzen erweitert werden, es resultiert ein anderes Profil, das als „Deviations-Profil“ bezeichnet werden soll:

$$(\bar{x} - \mu) - t_{\alpha} s \sqrt{1+1/n} < \text{bias} < (\bar{x} - \mu) + t_{\alpha} s \sqrt{1+1/n} \quad (\text{Gl. 5})$$

Die Grenzen des Deviations-Profiles verlaufen parallel zu denen des Biasprofils sind aber weiter, weil das Bias-Profil nur die systematischen Abweichungen der Methode berücksichtigt, während das Deviations-Profil zusätzlich noch zufällige Meßabweichungen in Rechnung stellt (10).

Bias-Profil und Deviations-Profil sind für unterschiedliche Fragestellungen geeignet. Bias-Profile können z. B. benutzt werden, um den Bias von zwei Methoden zu vergleichen. Ein Deviations-Profil kann dagegen benutzt werden, um den Meßbereich einer Methode zu definieren. Dazu werden in das Deviations-Profil vorgegebene Grenzabweichungen eingezeichnet, die noch als akzeptabel angesehen werden. Es ergibt sich dann mit einem Blick, in welchem Bereich die Methode innerhalb dieser Grenzabweichungen bleibt resp. wo die Grenzabweichungen geschnitten werden. Dies sind die Grenzen des Meßbereichs der Methode.

Für die Umsetzung in die Praxis ergibt sich daraus folgendes Vorgehen: Es müssen mindestens drei Specimen zur Verfügung stehen, deren Analytkonzentration (μ) als bekannt gelten kann, z. B. weil der Analyt eingewogen oder mit einer definitiven oder einer Referenzmethode ermittelt wurde. Ein praktikables Vorgehen besteht darin, die Analytkonzentration in einem Pool auf diesem Wege festzulegen und den Pool mit einem analytischen, sonst aber identischen Material zu verdünnen. Auf diese Weise können Specimen hergestellt werden, die das analytisch in-

Abb. 1: Auf der Abszisse ist die Konzentration von 0–10 skaliert; auf der Ordinate gilt σ^2 für die oberste Kurve, σ für die mittlere Kurve, $\sigma^{0.66}$ für die unterste Gerade. Das Modell dient zur Erläuterung des Vorgehens, um für jede beliebige Konzentration (kontinuierlich) die Varianz resp. die Standarddeviation zu berechnen.

teressierende biologische Intervall (oder einen Teil davon) überdecken. Mit der/den zu prüfenden Methoden wird der Analyt in jedem Specimen mehrfach, z. B. 10fach, bestimmt. Aus den erhaltenen Resultaten werden die Mittelwerte und Standarddeviationen errechnet und mit geeigneten Verfahren (z. B. Kolmogorov-Smirnov-Test) wird überprüft, ob diese Daten tatsächlich einer Normalverteilung folgen.

Aus den Mittelwerten und den zugehörigen Varianzen werden die Parameter β_1 und β_2 entsprechend (Gl. 1) geschätzt und ein Präzisions-Profil konstruiert. Das Vorgehen ist in Abb. 1 beispielhaft an einem Modell dargestellt, wobei die folgenden Zahlen in (Gl. 1) eingesetzt sind:

$$\sigma^2 = (1 + 0.1H)^3$$

In Abb. 1 ist zunächst auf der Ordinate σ^2 skaliert und die Varianzen gegen die Konzentrationen aufgetragen, es resultiert die oberste, stark konvexe Kurve.

Wird die Quadrat-Wurzel von (Gl. 1) gebildet, so resultieren anstelle von Varianzen die entsprechenden Standarddeviationen. Auf der Ordinate ist nun σ skaliert und man erhält die schwach konvexe, mittlere Kurve.

Wenn beidseitig die 3. Wurzel gezogen wird, so muß die Ordinate mit $\sigma^{2/3}$ skaliert werden. Nun resultiert die untere Gerade, deren Interzept (Ordinatenabschnitt) 1.0, und deren Neigung 0.1 beträgt. (Deshalb ist bei der Konzentration 10 der Ordinatenwert $1.0 + 10 \times 0.1 = 2.0$).

In der Praxis bedeutet dies, daß die experimentell ermittelten Standarddeviationen zur 0.666ten Potenz erhoben und in ein xy-Diagramm eingetragen werden. Für diese Wertpaare wird eine Ausgleichsgerade gesucht, z. B. nach dem Vorgehen von Passing/Bablok, im einfachsten Fall durch visuelle Schätzung. Aus der so erhaltenen Geraden ergeben sich die numerischen Werte von β_1 und β_2 der (Gl. 1) und es können nun die Standarddeviationen für alle beliebigen Konzentrationen (innerhalb des geprüften Intervalls) einfach berechnet werden. Umrechnung in die zugehörigen Variationskoeffizienten und Auftragung gegen die Mittelwerte ergibt ein „standardisiertes“ Präzisions-Profil.

Die herkömmliche Art, den kurvenförmigen Verlauf des Präzisions-Profils visuell zu konstruieren, führt zu erheblichen willkürlichen Unterschieden, d. h., erst durch Einsatz des Sadlerschen-Modells ist die Konstruktion von Präzisions-Profilen möglich geworden, die jeden Einzelfall in gleicher Weise abschätzen.

Hinsichtlich der Richtigkeit wird entsprechend (Gl. 2) und (Gl. 3) davon ausgegangen, daß Abweichungen von der Richtigkeit nur linear zur Konzentration erfolgen. Die Differenzen zwischen Mittelwerten und zugehörigen wahren Werten ergeben in Abhängigkeit von der Konzentration den Bias. Diese Wertpaare werden ebenfalls in ein Koordinatenkreuz eingetragen und wieder eine Ausgleichsgerade konstruiert. Die Kurven der Standarddeviationen werden nun auf die Bias-Gerade bezogen und Konfidenzintervalle (Gl. 4) oder Deviationsintervalle (Gl. 5) konstruiert. Transformation in die relativen Abweichungen ist anschließend leicht möglich.

Material und Methoden

Bei den eingesetzten instrumentellen Analysensystemen und kommerziellen Reagenzkombinationen wurden die entsprechenden Herstellervorschriften streng eingehalten und für alle Volumen-Quantifizierungen geeignete Dosierungsgeräte eingesetzt.

Glucose-Bestimmung mit dem Analysator ESAT 6660 (Eppendorf)

Bei diesem Gerät erfolgen Glucose-Bestimmungen mit einer Enzym-Elektrode nach dem enzymatisch amperometrischen Prinzip. In einer Durchflußmeßzelle befindet sich die Meßkammer, die auf einer Seite von einer Enzymmembran mit immobilisierter Glucoseoxydase begrenzt ist. Das Untersuchungsmaterial wird in die Meßzelle eingesaugt und gelangt in die Meßkammer. Dort trifft die Glucose im Meßgut nach Durchtritt durch eine erste Membran-Grenzschicht auf immobilisierte GOD und wird zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxyd umgesetzt. Dieser diffundiert durch eine zweite Grenzschicht und wird an einer Platinelektrode amperometrisch bei + 600 mV oxidiert. Das resultierende Meßsignal wird in einen Spannungswert transformiert, der proportional zur Glucose-Konzentration der Probe ist. Mit diesem enzymatischen Analysator kann Glucose in Vollblut, Haemolysat, Serum oder Plasma quantifiziert werden. Kapillarblutproben werden hämolysiert, Serum und Plasmaproben vor der Analyse mit „Systemlösung“ verdünnt. Der 40 Proben fassende Probenteller wird mit Standards und Proben beschickt, anschließend erfolgt selbsttätig die Messung der Serie. Die Analysenergebnisse werden im Display angezeigt und auf dem Thermodrucker protokolliert. Die Kalibration des Systems erfolgte mit der Glucose-Standardlösung des Herstellers (0030 324.005); die Verdünnungen mit Systemlösung (0030 322.002); die GOD-Enzymmembranen lieferte ebenfalls der Hersteller (6600 035.000).

Bestimmung der Glucose mit dem Analysator Hitachi 717

Das eingesetzte analytische Verfahren beruht auf der GOD/POD-Reaktion (3), wobei als Indikatorreaktion das von Trinder (27) beschriebene Verfahren eingesetzt wurde. Die Reagenzien stammten aus dem Testpack Peridochrom-Glucose (Boehringer Mannheim, Bestellnummer 608 459).

Herstellung des Untersuchungsmaterials

Blutproben, die mit Heparin-haltigen Vakutainern, 10 ml, (Becton-Dickinson) entnommen worden waren, wurden für 8 Stunden unter gelegentlichem Umschütteln bei 37 °C aufbewahrt. Am Ende dieser Inkubationsperiode war in den Proben keine Glucose mehr nachweisbar. Nach schonendem Abzentrifugieren wurden etwa 100 ml eines Glucose-freien Plasmapools gewonnen. Zu 50 ml davon wurden 225.2 mg D-Glucose zugefügt, so daß eine Endkonzentration von 25 mmol/l D-Glucose resultierte. Der Leerpool und der Vollpool wurden nun in folgender Weise gemischt:

Nr.	Leer-Pool Teile	Voll-Pool Teile	Konz. mmol/l
1	9	1	2.5
2	8	2	5.0
3	7	3	7.5
4	6	4	10.0
5	5	5	12.5
6	4	6	15.0
7	2	8	20.0
8	0	10	25.0

Kommerzielles Qualitätskontrollmaterial:

Es wurde Prezinorm®, und Prezipath® (Boehringer Mannheim) eingesetzt. Für die Bestimmung der Präzision in der

Präthrombotische Zustände erkennen – Thrombosen vermeiden!

Etwa die Hälfte aller Bundesbürger stirbt an Krankheiten des Kreislaufsystems, der größte Teil davon an den Folgen thromboembolischer Prozesse, wie Myokardinfarkt, Apoplexie, Lungenembolie, disseminierte intravasale Gerinnung und Multiorganversagen.

Die Erkennung der Thrombophilie und die Diagnostik präthrombotischer Zustände ermöglicht ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen und hilft, thrombo-

embolische Komplikationen zu vermeiden.

Die Behringwerke haben schon frühzeitig an der Bereitstellung wichtiger Thrombophilie-Marker mit Bestimmungen wie

Berichrom® AT III,
Berichrom® Protein C,
Berichrom® Plasminogen,
CTS-Fibrinogen und
Enzygnost® TAT

mitgewirkt. Weitere Bestimmungen sind in Vorbereitung.

Moderne Analysensysteme wie das ChromoTimeSystem ermöglichen eine praxisnahe Analytik der Thrombophilie-Marker.

Nähere Informationen über Durchführung und diagnostische Bedeutung stellen Ihnen gerne die Behringwerke zur Verfügung.

Behring Diagnostika

Behringwerke AG
Postfach 11 40, 3550 Marburg/Lahn

Behringwerke AG
Med. Information und Verkauf
Postfach 80 02 80
6230 Frankfurt/M. 80

-Meßplatz-Kombinationen für Nuklearmedizin und Strahlenschutz

Messung von Serumproben bis zu 3 ml im Bohrloch-Detektor
(Nieren-Funktionstest; Nieren-Clearance usw.)

Messung von Sammel-Urin in der 0,5 l Ringschale (In-vivo-Schilling-Test)

Messung der Abwasser-Aktivität in der 0,5 l Ringschale

Aufnahme von γ -Spektren

Die neukonzipierte Mikroprozessor-Elektronik LB 5310 ist über Benutzer-Files für die einzelnen Anwendungen vorprogrammierbar. Energie- und Aktivitätskalibrierung sind voll automatisiert. Benutzer-Führung über Softkeys schließt Bedienungsfehler weitgehend aus.

Wir führen Ihnen das Gerät gerne vor.

berthold

Strahlungs-Meßgeräte für Industrie,
Wissenschaft und Medizin

Laboratorium Prof. Dr. Berthold
D-7547 Wildbad 1
Postfach 160

Tel. (070 81) 177-0
Tx. 7 24 019
Fax (070 81) 177-100

Serie wurde die Glucose-Konzentration in beiden Materialien auf beiden Systemen 10mal hintereinander bestimmt und $\bar{x}$, s und VK % ermittelt. Für Bestimmung der Präzision von Tag zu Tag wurden Einzelbestimmungen mit beiden Kontrollmaterialien an 20 aufeinander folgenden Tagen durchgeführt und ebenfalls $\bar{x}$, s und VK % errechnet. Die Mittelwerte wurden jeweils mit den Herstellerangaben verglichen.

Als Kalibratoren dienten beim ESAT 6660 Glucose-Standardlösung die Kalibration wurde streng nach den Herstellervorschriften durchgeführt.

Die Kalibrierung des GOD/POD-Verfahrens auf dem Hitachi 717 erfolgte mit Preciset-Glucose® (Boehringer Mannheim). Auch hier wurden die Herstellervorschriften streng beachtet.

Verfahren zur Beurteilung der analytischen Präzision und Richtigkeit

Bei allen geprüften Verfahren wurden die vom Hersteller empfohlenen resp. mitgeführten Kalibratoren eingesetzt. Diese sind von den untersuchten Prüfmaterialeinheiten unabhängig und entsprechen damit den Forderungen der Qualitätssicherung (28).

Jedes Testspecimen wurde in einer Serie 10mal bestimmt und aus den Ergebnissen Mittelwerte und Standarddeviationen errechnet.

Mittelwert ($\bar{x}$) und Standarddeviation (s) wurden in konventioneller Weise berechnet:

$$\bar{x} = (1/n) \sum x_i; s = [\sum (x_i - \bar{x})^2 / (n - 1)]^{0.5}$$

Die relative Standardabweichung, der sogenannte Variationskoeffizient, wurde generell als prozentualer CV berechnet:

$$CV \% = 100 (s/\bar{x})$$

Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten wurden mittels der Hauptkomponentenanalyse nach Feldman et al. (29) oder mit dem Parameter-freien Verfahren nach Passing und Bablok geschätzt (30).

Der Bias wurde wie folgt ermittelt:

$$\text{Bias} = \bar{x} - \mu$$

Der relative Bias CB % analog dem CV % jedoch unter Beachtung des Vorzeichens:

$$CB \% = 100 * (\bar{x} - \mu) / \mu$$

Graphische Darstellung von Präzision und Richtigkeit in Abhängigkeit von der Konzentration des Analyts

Für einen PC (Hewlett Packard 87XM) war ein Programm geschrieben, das nach Eingabe von μ , $\bar{x}$ und s die folgenden Relationen graphisch abbildet:

- Mittelwerte ($\bar{x}$) versus Standarddeviation (s)
- Konstruktion der zugehörigen Sadler-Kurven entsprechend Gl. 1
- Transformation in Mittelwerte versus Variationskoeffizienten (Präzisions-Profil)
- Zielwerte (μ) versus Bias ($\bar{x} - \mu$)
- Konstruktion der entsprechenden Regressionsgeraden nach (16)
- Konstruktion von Konfidenz- und/oder Deviations-Intervallen;

*) t_{α} kann aus statistischen Tabellen-Werten entnommen werden, z. B. aus Scientific Tables Geigy, 8th edition, Vol. 3. Significance limits of Student's distribution; t_{α} zweiseitig für $n-1 = 9$ beträgt 2.2622; demnach wäre der Intervall-Faktor für $t_{\alpha} / \sqrt{n} = 0.715$, für $t_{\alpha} / \sqrt{1 + 1/n} = 2.373$

dabei fragt der Rechner nach dem „Intervallfaktor“, bei z. B. $(t_{\alpha} / \sqrt{n})$ der jeweils extern berechnet und eingegeben wird.*)

– Transformation in das relative Bias-Profil resp. relatives Deviations-Profil mit entsprechend transformierten Intervallen

– jedesmal, wenn Vertrauensintervalle eingetragen werden, fragt der Rechner, ob bestimmte Toleranzlimiten errechnet werden sollen. Es kann z. B. ein Grenz-CV von + 10% (oder – 10% oder jede andere beliebige Zahl) eingegeben werden, worauf der PC die zugehörigen Grenzen nach unten und nach oben berechnet und graphisch darstellt.

Diese vier Graphiken werden im Dialog mit dem Rechner ausgewählt. Dabei kann die Abszisse linear oder logarithmisch skaliert sein; das Konzentrationsintervall und die Skalierung resp. Skalierungsintervalle der Ordinate sind frei wählbar. Die Darstellungen können wahlweise mit oder ohne Gitter (Grid) erfolgen, und vielfältige Symbole für die Wertpaare stehen zur Auswahl. Für die Verbindungslinien können verschiedene Linientypen (durchgezogen, punktiert etc.) gewählt und die erhaltenen Intervalle können schraffiert werden. Die Präsentation erfolgt auf Bildschirm oder Plotter, wobei auch mehrfarbige Graphiken möglich sind.

Ergebnisse

1. Bestimmung von Präzision und Richtigkeit mit kommerziellen Kontrollmaterialien

Tab. 1 zeigt die ermittelten Impräzisionen beider Verfahren, sowohl in der Serie wie von Tag zu Tag, die mit kommerziellen Kontrollmaterialien ermittelt wurden. Als Zielwerte gelten die Herstellerdeklarationen. Die mit beiden Systemen ermittelten Werte liegen stets innerhalb der (relativ breiten) Intervalle, die der Hersteller angibt.

2. Prüfung der Übereinstimmung beider Analysensysteme mittels Regressionsanalyse

Abb. 2a zeigt, wie sich die mit dem Hitachi-System erhaltenen Mittelwerte zu den Zielwerten verhalten. Die Neigung der Ausgleichsgeraden beträgt fast 1.0, und es be-

Tab. 1: Darstellung der analytischen Präzisionen in der Serie und von Tag zu Tag, die mit den beiden Systemen gewonnen wurden. Alle erhaltenen Mittelwerte liegen innerhalb der Herstellerdeklaration.

	Hitachi 717			ESAT 6660		
	$\bar{x}$	s	VK %	$\bar{x}$	s	VK %
PRECINORM	mmol/l			mmol/l		
in der Serie	6.90	0.100	1.45	6.30	0.06	0.95
v. T. z. T.	6.44	0.299	4.64	6.25	0.128	2.05
Herst. Dekl.	5.8 – 6.5 – 7.1			5.8 – 6.5 – 7.1		
PRECIPATH	mmol/l			mmol/l		
in der Serie	13.15	0.124	0.94	12.90	0.116	0.90
v. T. z. T.	13.15	0.434	3.27	12.83	0.250	1.95
Herst. Dekl.	12.2 – 13.5 – 14.8			12.2 – 13.5 – 14.8		

steht nur ein sehr kleines Interzept, der Korrelationskoeffizient $r \geq 0.999$. Das gleiche gilt auch für die Regressionsanalyse der ESAT-Resultate (Abb. 1b). Werden die Resultate des Hitachi gegen die des ESAT aufgetragen (Abb. 1c), so resultiert erwartungsgemäß ebenfalls eine Gerade mit einer Neigung von fast 1.0 und einem minimalen negativen Interzept.

3. Abschätzung von Präzision und Richtigkeit abhängig von der Konzentration

Tab. 2 zeigt die Zielwerte (μ) und die mit beiden Verfahren erhaltenen Mittelwerte und Standarddeviationen. Die Mittelwerte sind den Zielwerten relativ ähnlich, die Standarddeviationen liegen bei beiden Verfahren etwa in der gleichen Größenordnung.

3.1 Graphische Darstellung der Impräzision gegen die Konzentration.

Abb. 3a zeigt die nach Sadler berechneten Kurven der Standarddeviationen in Abhängigkeit von der Konzentration. Beide Kurven steigen mit zunehmender Konzentration, die des Hitachi 717 etwas stärker als die des ESAT.

Werden die Standarddeviationen transformiert zu den relativen Standardabweichungen, so resultieren die Präzisionsprofile im engeren Sinne, entsprechend Abb. 3b. Oberhalb von 5 mmol/l verläuft das Präzisionsprofil des ESAT unter 1%, das des Hitachi 717 unter 2%. Bei niedrigeren Konzentrationen steigen beide Kurven exponentiell an.

3.2 Vergleichende Prüfung des Bias der beiden Systeme.

Abb. 3c zeigt den absoluten Bias in Abhängigkeit von der Konzentration. Beide Bias-Geraden sind von ihren Konfidenzintervallen (0.715 s) eingehüllt. Das Hitachi-System liefert einen Bias, der etwas oberhalb der Zielwerte beginnt und sich mit steigender Konzentration den Zielwerten nähert. Die Biasgerade des ESAT beginnt zwar beim Bias 0, sinkt aber mit steigender Konzentration deutlich. Das Konfidenzintervall des ESAT ist etwas schmäler als das des Hitachi 717 entsprechend Abb. 3b.

Werden die absoluten Bias-Resultate in relative Abweichungen transformiert, so resultiert Abb. 3d. Wieder sind die Bias-Kurven von ihren zugehörigen Konfidenzintervallen eingehüllt, zusätzlich sind aber auch noch die De-

Tab. 2: Mittelwerte und Standarddeviationen, die mit den beiden Systemen bei Untersuchung von Specimen bekannter Konzentrationen (μ) gewonnen wurden.

ESAT		μ	Hi 717	
$\bar{x}$	s		$\bar{x}$	s
2.5	0.032	2.5	2.57	0.048
4.97	0.01	5	5.16	0.084
7.41	0.032	7.5	7.68	0.123
9.97	0.042	10	10.1	0.141
12.31	0.092	12.5	12.23	0.105
14.75	0.021	15	15.13	0.141
19.80	0.088	20	20.1	0.133
24.61	0.069	25	24.74	0.241

viations-Intervalle (2.37s) mit gestrichelten resp. punktierten Linien eingezeichnet. Oberhalb einer Konzentration von 5 mmol/l nähern sich beide Biasprofile den Zielwerten, repräsentiert durch die 0-Gerade. Unterhalb von 5 mmol/l weichen beide Systeme nach oben ab.

Wird eine Deviation von 10% akzeptiert, so liegt die Meßgrenze des ESAT bei 0.8 mmol/l, die des Hitachi 717 bei 3.26 mmol/l, werden die Qualitätsanforderungen erhöht und nur eine Deviation von 5% akzeptiert, so liegt die untere Meßgrenze des ESAT bei 1.44 mmol/l, die des Hitachi aber bei 7.0 mmol/l, noch größere Unterschiede ergeben sich bei noch niedrigeren Toleranz-Limiten.

Diskussion

Über die Bewertung analytischer Methoden, die Evaluation von Analysatorsystemen und den Methodenvergleich im Bereich der klinischen Chemie liegt eine reiche Literatur vor (Übersicht bei 31–37). Auch die IFCC hat Empfehlungen zur Ermittlung der analytischen Präzision und Richtigkeit formuliert. Ausdrücklich wird darauf hingewiesen, daß zwischen der Impräzision im unteren, mittleren und oberen Bereich des Meßintervalls unter-

Abb. 2: Regressionsfunktionen und Korrelationskoeffizienten

a) auf der Abszisse sind die Zielwerte und auf der Ordinate die Resultate des ESAT-Systems skaliert.

b) wie a) jedoch sind auf der Ordinate die Hitachi 717-Resultate skaliert.

c) auf der Ordinate sind die Hitachi 717-Resultate, auf der Abszisse die ESAT-Resultate skaliert.

schieden werden sollte und daß zum Methodenvergleich Korrelationskoeffizienten und Regressionsgleichungen von sehr geringem Wert sind. Statt dessen wird empfohlen, zum Methodenvergleich die Differenzen zwischen Prüf- und Vergleichsmethode gegen die Mittelwerte aufzutragen und so die Beziehungen beider Methoden zu überprüfen.

Mit einem Methodenvergleich soll in der Regel geprüft werden, ob ein neues Verfahren gegenüber einer etablierten Methode bestimmte Vorteile bietet. Vorteile können die analytischen Charakteristika betreffen (analytische Präzision und Richtigkeit, untere und obere Grenzen des Meßintervalls, analytische Spezifität und Interferenzanfälligkeit und anderes); oder technische Charakteristika (Durchsatzgeschwindigkeit, Probenvolumen, Reagenzvolumen, Umfang der Probenverschleppung und anderes); oder ökonomische Aspekte (erforderliche Arbeitszeit, Qualifikation des Personals, Investitionskosten, Folgekosten für Verbrauchsmaterial und Service, Lebensdauer des Gerätes und anderes).

Diese Studie galt ausschließlich der analytischen Präzision und Richtigkeit von zwei Verfahren zur Glucose-Bestimmung, wobei die Abhängigkeit dieser beiden Größen

von der Konzentration besonders untersucht wurde. Mit den konventionellen Verfahren, d. h. Festlegung der Imprecision mit zwei kommerziellen Kontrollmaterialien und Prüfung, inwieweit die gefundenen Mittelwerte mit den Herstellerdeklarationen übereinstimmen, ergab keine nennenswerten Unterschiede zwischen beiden Systemen. Die Regressionsanalyse und Berechnung des Korrelationskoeffizienten erbrachte eine scheinbar vollständige Übereinstimmung, d. h., im geprüften Bereich zwischen 0–25 mmol/l Glucose schien bei beiden Systemen eine identische, streng lineare Beziehung zu bestehen.

Die Konstruktion von standardisierten Präzisions-Profilen ergab jedoch deutliche Divergenzen, die noch größer wurden, wenn zusätzlich die Bias-Profile ermittelt wurden. Wurden die unteren Meßgrenzen aufgrund der relativen Deviations-Profile festgelegt, so ergaben sich zwischen den beiden Methoden gravierende Unterschiede. Tatsächlich liefert die Bezugsmethode im Bereich unterhalb von 3 mmol/l Glucose inakzeptable Werte (durch entsprechende Modifikation der Prozeßparameter – Verhältnis Probenvolumen zu Reagenzvolumen – könnte dies rel. leicht geändert werden). Dies war bis dahin nicht bekannt und wird mit den konventionellen Evaluationsverfahren auch nicht aufgedeckt.

Abb. 3: Graphische Darstellung der Resultate der Glucose-Bestimmungen mittels ESAT *—* und des Hitachi 717 0—0

a) Mittelwerte gegen Standarddeviationen

b) Mittelwerte gegen Variationskoeffizienten

c) Zielwerte gegen Biaswerte mit eingezeichneten Intervallen entsprechen Gleichung 4

d) Zielwerte gegen relative Biaswerte mit Intervallen entsprechend Gleichung 4 (schraffierte Flächen) und zusätzlich den Intervallen entsprechend Gleichung 5 (punktuelle Linien). Wurden diese Deviationsprofile zugrunde gelegt und Toleranzgrenzen bei 10, 5 und 2,5 % festgelegt, so resultierten die in der Abbildung wiedergegebenen Grenzkonzentrationen.

Eine einfache Überlegung erklärt dies: eine neue Methode zur Bestimmung der Glucose dürfte Werte liefern, die a priori in engem Zusammenhang mit den Resultaten einer etablierten Methode zur Glucose-Bestimmung stehen. Eine Regressionsanalyse wird dies immer nur bestätigen können, gleichgültig mit welchem statistischen Verfahren die Regressionsfunktion ermittelt wird. Die Regressionsanalyse liefert in jedem Fall nur eine Information über das Übereinstimmen oder Nichtübereinstimmen der beiden zugrundeliegenden Kalibratorfunktionen oder ihrer Abweichungen davon. Gefragt ist aber nicht nach der Vergleichbarkeit der Resultate (beide Systeme liefern bei hohen „wahren“ Glucose-Konzentrationen hohe Resultate, bei niedrigen „wahren“ Konzentrationen liefern sie niedrige Resultate), sondern gefragt ist nach der Übereinstimmung der Resultate beider Systeme. Sie sollten innerhalb definierter Toleranzgrenzen deckungsgleich sein.

Die Berechnung von Korrelationskoeffizienten ist schon theoretisch ungerechtfertigt, da sie ein Maß für einen Zusammenhang (Assoziation), nicht aber ein Maß für Übereinstimmung (Agreement) darstellen.

Für viele klinisch-chemische Parameter sind Referenzmethoden, für einige sogar definitive Methoden beschrieben. Ebenso existieren für viele Kenngrößen international akzeptierte Standard-Materialien. Deshalb können sogenannte „wahre“ Werte im Sinne von Referenzmethodenwerte oder auf Standards bezogene Werte in vielen Fällen gewonnen werden. Dann ist es möglich, über systematische Abweichungen weit präzisere Aussagen zu machen, als es bisher mit konventionellen Methoden der Fall ist.

Um Präzisions-Profile nach den Empfehlungen von Ekins aufzustellen, ist die Kenntnis der wahren Werte nicht notwendige Voraussetzung. Wenn aber die systematischen Abweichungen mit den zugehörigen zufälligen Abweichungen gemeinsam (graphisch) dargestellt werden sollen, so kann auf Specimen mit bekannter „wahrer“ Konzentration nicht verzichtet werden, auch dann nicht, wenn das experimentelle Vorgehen im Einzelfall aufwendiger oder gelegentlich schwieriger realisierbar ist.

Klinisch-chemische Laboratorien arbeiten nicht unabhängig voneinander, und die sogenannten „in house-values“ sind ein schlechter Kompromiß, der überwunden werden sollte. Da sich bei der Vielfalt des Angebots eine strenge Normierung der Labormethoden nicht durchführen läßt – was ohnehin nur unter Verzicht auf methodischen Fortschritt erzwingbar wäre –, muß in Zukunft beim Methodenvergleich in erster Linie die Übereinstimmung der Resultate – nicht ihre Vergleichbarkeit! – im Vordergrund des Interesses stehen.

Schrifttum:

1. KUNST, A., DRÄGER, B., ZIEGENHORN, J.: D-Glucose, UV-methods with hexokinase and Glucose-6-phosphat-dehydrogenase. In: BERGMAYER, H. U. (Ed.): *Methods of enzymatic analysis*. Third Edition, Vol. VI, Metabolites 1: Carbohydrates. Verlag Chemie, Weinheim 1984.
2. VORMBROCK, R.: UV-method with glucose dehydrogenase. In: 1.
3. KUNST, A., DRÄGER, B., ZIEGENHORN, J.: Colorimetric methods with glucose oxidase and peroxidase. In: 1.
4. SCHULER, P., Bergmeyer, H. U.: *Measurement techniques using immobilized enzymes*. In: BERGMAYER, H. U.: *Methods of enzymatic analysis*. Third Edition, Vol. I, Fundamentals. Verlag Chemie, Weinheim 1983.
5. SCHELLER, F., PFEIFFER, D., KÜHN, M., et al.: Enzymelektroden für die klinische Laboratoriumsdiagnostik und Patientenüberwachung. *Z. für Klin. Medizin* 41, 565–567 (1986).

6. HANKE, G., SCHELLER, F.: Eine Methode zur enzymatisch-amperometrischen Glucosebestimmung im Urin. *Z. med. Lab. diagn.* 28, 255–260 (1987).
7. SCHELLER, F., KIRSTEIN, D., KIRSTEIN, L., et al.: Enzyme electrodes and their application. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 316, 85–94 (1987).
8. SCHELLER, F. W., SCHUBERT, F.: Intelligente Biosensoren. *BioEngineering* 1, 30–39 (1987).
9. KELLER, H., PASSING, H.: Performance profiles: new tools for characterization and comparison of clinical chemical methods. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 27, 613–629 (1989).
10. ALTMAN, D. G., BLAND, J. M.: Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician* 32, 307–317 (1983).
11. WILSON, L. A.: The performance-characteristics of analytical methods II. *Talanta* 17, 31–44 (1970).
12. NALIMOV, V. V.: *The application of mathematical statistics to chemical analysis*. Pergamon Press, London (1963).
13. KELLER, H.: Über die konzentrationsbedingte Abhängigkeit von Streuung und Richtigkeit bei klinisch-chemischen Bestimmungen. In: GRIESER, G. und WAGNER, G., Herausgeber: *Automatisierung des klinischen Laboratoriums*. Schattauer-Verlag Stuttgart (1989).
14. BROUGHTON, P. M. G., ANNAN, W.: Measurement of analytical precision in clinical chemistry. *Clin. Chim. Acta* 32, 433–441 (1971).
15. ARONSSON, T., DE VERDIER, C. H., GROTH, T.: Factors influencing the quality of analytical methods – a system analysis, with use of computer simulation. *Clin. Chem.* 20, 738–748 (1974).
16. RODBARD, D.: Statistical quality control and routine data processing for radioimmunoassays and immunoradiometric assays. *Clin. Chem.* 20, 1255–1270 (1974).
17. EKINS, R. P.: General principles of hormone assay. In: LORAIN, J. A. und BELL, T. T., Eds.: *Hormone assays and their clinical application*. Churchill Livingstone, Edinburgh (1976).
18. EKINS, R. P.: The precision profile: its use in assay design, assessment and quality control. In: HUNTER, W. M., und CORRIE, J. E. T., Eds.: *Immunoassays for clinical chemistry*, 2nd Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh (1983).
19. WOOD, W. G., WALLER, D., HANTKE, U.: An Evaluation of six solid-phase Thyrotropin (TSH) kits. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 23, 461–471 (1985).
20. EVANS, M. C.: Ten commercial kits compared for assay of thyrotropin in the normal and thyrotoxic range. *Clin. Chem.* 34, 123–127 (1988).
21. WOOD, W. G.: Sensitive immunoassays for the determination of thyrotropin levels in serum. In: LEB, G., PASSATH, A., EBER, D., HÖFLER, H., Ed.: *Thyrotropin*. W. de Gruyter Verlag Berlin (1987).
22. CLARK, P. M. S., PRICE, P. C.: Enzyme amplified immunoassay: A new ultrasensitive assay of thyrotropin evaluated. *Clin. Chem.* 32, 88–92 (1986).
23. GUDER, W. G., HOFFMANN, G. E., HUBBUCH, A., et al.: Multicentre evaluation of an enzymatic method for creatinine determination using a sensitive colour reagent. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 24, 889–902 (1986).
24. SADLER, W. A., SMITH, M. H., LEGGE, H. M.: A method of direct estimation of imprecision profiles, with reference to immunoassay data. *Clin. Chem.* 34, 1058–1061 (1988).
25. CURRIE, L. A.: Sources of error and the approach to accuracy in analytical chemistry. In: KOLTHOFF, J. M. und ELRING, P. J., Eds.: *Treatise on Analytical chemistry*, Part I, Vol. 1, 2nd Ed. John Wiley Sons, New York (1978).
26. MANDEL, J.: Accuracy and precision: Evaluation and interpretation of analytical results. In: KOLTHOFF, J. M. und ELRING, P. J., Eds.: *Treatise on Analytical Chemistry*, Part I, Vol. 1, 2nd Ed. John Wiley Sons, New York (1978).
27. TRINDER, P.: Determination of glucose in blood using glucoseoxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann. Clin. Biochem.* 6, 24–27 (1969).
28. BÜTTNER, J., BORTH, R., BOUTWELL, H. J., et al.: Assessment of analytical methods for routine use. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 18, 78–88 (1980).
29. FELDMMANN, U., SCHNEIDER, B., KLINKERS, H., et al.: A multivariate approach for the biometric comparison of analytical methods in clinical chemistry. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 19, 121–137 (1981).
30. PASSING, H., BABLOK, W.: A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J. Clin. Chem. Biochem.* 21, 709–720 (1983).
31. HAECKEL, R., BUSCH, E. W., JENNINGS, R. D., et al.: Guidelines for the evaluation of analysers in clinical chemistry. ECCLS Document Vol. 3, No. 2, June 1986.
32. KENNEDY, J. W. (Chairholder): User comparison of quantitative clinical laboratory methods using patient samples. NCCLS publication EP9P, Villanova, Pa, 1986.
33. KENNEDY, Y. W. (Chairholder): User evaluation of precision performance of clinical chemistry devices NCCLS publication EP5-T, Villanova, Pa, 1984.
34. HAECKEL, R.: Statistische Verfahren beim Methodenvergleich. *Med. Lab.* 34, 8–14 (1981).
35. HAECKEL, R., SCHNEIDER, B.: Statistische Modelle und Verfahren beim Vergleich von Analysenmethoden. *GIT Lab. Med.* 3, 99–104 (1980).
36. EISENWIENER, H. G., BABLOK, W., BARDORFF, W., et al.: Präzisionsangaben beim Methodenvergleich. *Lab.Med.* 7, 273–281 (1983).
37. EISENWIENER, H. G., BABLOK, W., BARDORFF, W., et al.: Statistische Auswertung beim Methodenvergleich. *Lab.Med.* 8, 232–244 (1984).

Danksagung

Ganz besonders ist der Autor Frau Silvia Bossart für hervorragende technische Assistenz zu Dank verpflichtet.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. H. Keller
Institut für Klinische Chemie und Hämatologie
Frohbergstraße 3
CH-9000 St. Gallen/Schweiz

Die Funktion verändert die Form

Neu!

Zeiss Mikroskop Standard 20

kompakt, ergonomisch. Sogar der Preis verblüfft.

Für Labor und Praxis.
Die neue Geometrie für Mikroskope.
Optische Leistung in Zeiss Qualität.
Ein neues Mikroskop, das Sie kennenlernen müssen.
Möglichst schnell.

Die kleine Pyramide
mit der großen Leistung.

Carl Zeiss
Geschäftsbereich Mikroskopie
D-7082 Oberkochen

Praxishilfen

Wissen, Tips und Service für den Arzt

Herausgegeben von Frank H. Mader

Indikation, Anwendung und Abrechnung, 15 Tabellen und 37 Abbildungen, 80 Seiten, 3. Auflage, 24,80 DM.

Katalog + Kommentar für die Allgemeinpraxis, gültig für BMA '87 und E-GO, 4. Auflage, 43,80 DM.

Katalog + Kommentar für die Allgemeinpraxis, GOÄ '88, Stand 1. 10. 88, 6. Auflage, 158 Seiten, 43,80 DM.

Leitfaden für Ärzte im Umgang mit Versicherern und Versicherungen, 24 Tabellen mit 12 ausklappbaren Seiten, 4 Abb., 52 Seiten, 3. Auflage, 22,80 DM.

Indikationen, Kontraindikationen, Kosten und Richtlinien für Kassenärzte, 64 Seiten, 2. Auflage, 22,80 DM.

Durchführungen - Auswertung - Abrechnung, 17 Abbildungen, 56 Seiten, 3. Auflage, 24,80 DM.

Ein Leitfaden für Verordnung, Materialien und Kosten, 44 Seiten, 2. Auflage, 24,80 DM.

Wertermittlung und Steuerrecht bei Kauf und Verkauf von Arztpraxen, 50 Seiten, 25,80 DM.

Bitte senden Sie mir die angekreuzten Praxishilfen

- ① 100137 Henke, 24,80 DM
- ② 100153 Weber, 43,80 DM
- ② 100158 Weber GOÄ, 43,80 DM
- ③ 100149 Grief, 22,80 DM
- ④ 100143 Schmid, 22,80 DM
- ⑤ 100156 Schmidt-Voigt, 24,80 DM
- ⑥ 100147 Schilling, 24,80 DM
- ⑦ 100144 Lang/Bauer, 25,80 DM
- ⑧ 100145 Rengel, 49,80 DM
- ⑨ 100148 Müller, 25,80 DM

Name: _____

Straße: _____

PLZ/Ort: _____

Datum: _____ Unterschrift: _____

Vordruckmuster, Richtlinien und Hilfen, 102 Seiten, 49,80 DM.

Gesetze, Todeszeit, Attest und Abrechnung, Gewebeproben und Abstriche, Entnahme und Versand, 52 Seiten, 25,80 DM.

VERLAG
KIRCHHEIM
MAINZ

Kaiserstraße 41
6500 Mainz