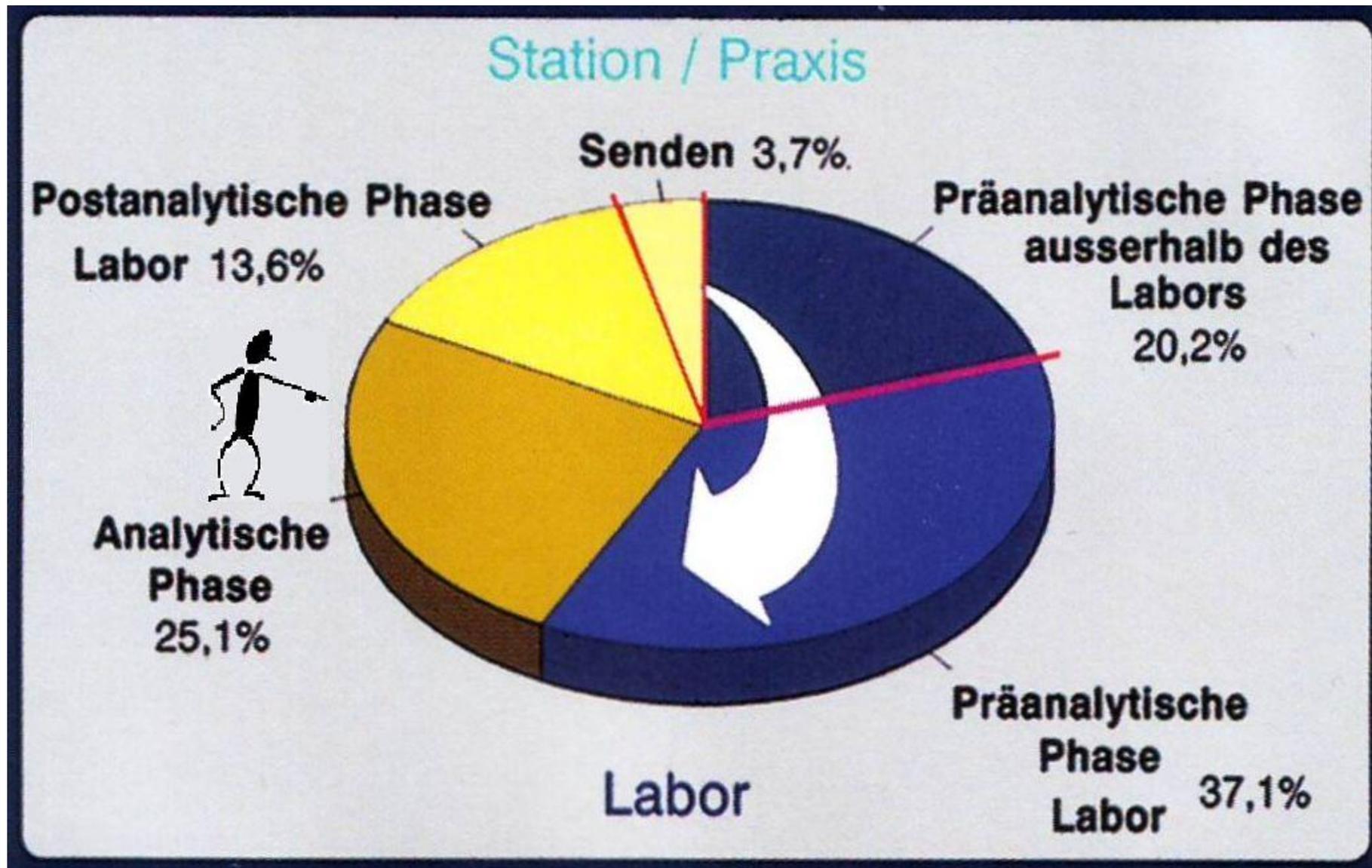


Grundlagen der Labormedizin II.

**Die analytische und
postanalytische Phase**

Die analytische Phase im diagnostischen Prozess



Gütekriterien für Laborteste

Begriffe analytischer Qualität 1

- Richtigkeit
- Präzision
- Genauigkeit

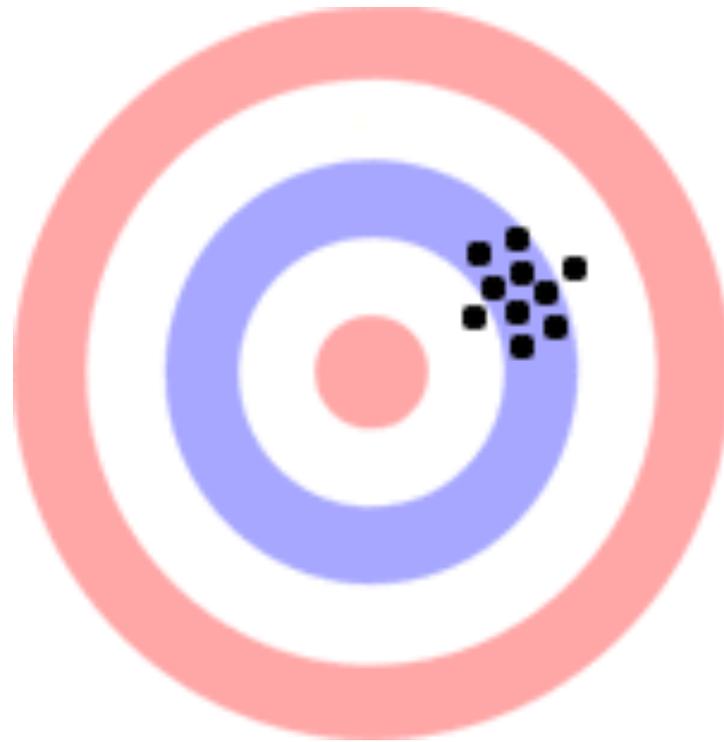
Die ***Richtigkeit*** einer Messung oder eines Analysenwertes wird definiert als die Übereinstimmung des gefundenen Wertes und des erwarteten Wertes.

Ursache für eine mangelhafte Richtigkeit sind „*systematische*“ Fehler, wobei es sich in der Regel um einen einzelnen, dominierenden Fehler handelt.

Solche systematischen Fehler bewirken immer einseitig verfälschte Ergebnisse.



Systematischer Fehler



Gütekriterien für Laborteste

Begriffe analytischer Qualität 1

- Richtigkeit
- Präzision
- Genauigkeit

Unter ***Präzision*** einer Messung versteht man die Streuung der Einzelwerte der gleichen Probe um den Mittelwert.

Sie beschreibt die *Wiederholungsgenauigkeit* oder *Reproduzierbarkeit* eines Labortestes.

Diese Streuung der Analysenwerte ergibt sich aus der Summe kleiner „zufälliger“ Fehler.

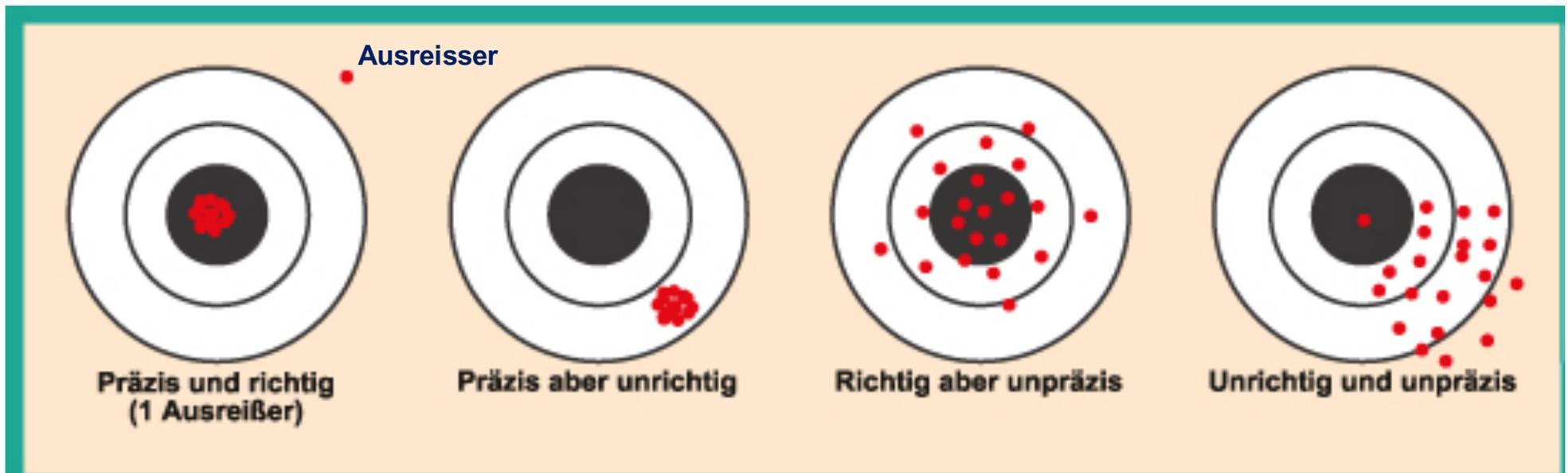
- Sachbezogene Fehler
- Personen-bedingte Fehler



Zufälliger Fehler



Auswertung von Messwerten



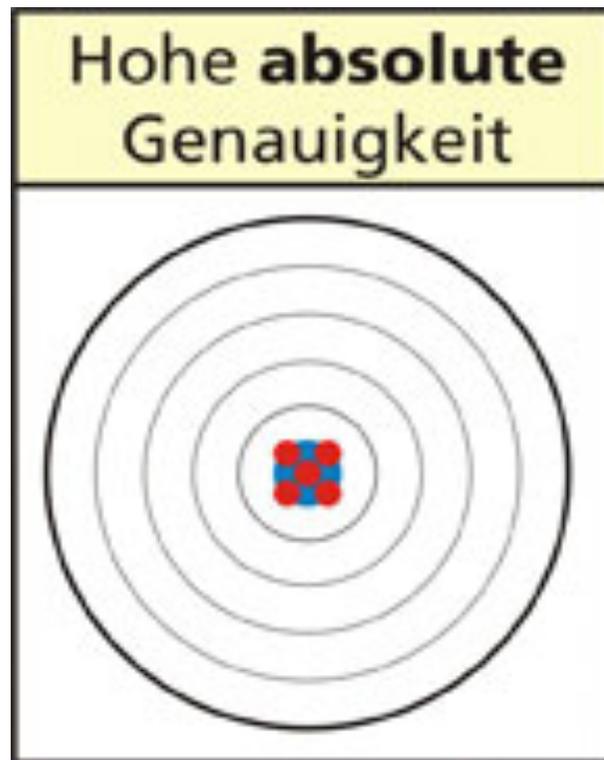
Gütekriterien für Laborteste

Begriffe analytischer Qualität 1

- Richtigkeit
- Präzision
- Genauigkeit

Die **Genauigkeit** ist ein Mass für die Übereinstimmung zwischen dem *wahren Wert* und der *Messgröße*.

Eine hohe Genauigkeit kann man also nur erreichen, wenn sowohl die Präzision, als auch die Richtigkeit gut sind.



Begriffe analytischer Qualität 2

- Wiederfindung
- Messbereich (Verdünnung)
- Interferenzen
- Verschleppung
- Technisch-wirtschaftliche Faktoren

Qualitäts*kontrolle* im Laboratorium

- Präzisionskontrolle
- Richtigkeitskontrolle
- Interne Qualitätskontrolle
- Externe Qualitätskontrolle, Ringversuche

Beispiel für eine Präzisionskontrolle

Kontrollserum SRR KON:22	Substanz Glukose	Methode Hexokinase	Jahr 2009
-----------------------------	---------------------	-----------------------	--------------

Ifd. Nr.	Analysenwert x_i mg/dl	Differenz	
		④ $x_i - \bar{x}$ *	⑤ im Quadrat
1	101	1	1
2	102	—	—
3	100	2	4
4	98	4	16
5	104	2	4
6	98	4	16
7	102	—	—
8	104	2	4
9	103	1	1
10	100	2	4
11	110	8	64
12	98	4	16
13	103	1	1
14	103	1	1
15	104	2	4
16	99	3	9
17	102	—	—
18	104	2	4
19	103	1	1
20	102	—	—

③ Mittelwert (\bar{x}):

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} = \frac{\textcircled{1}}{\textcircled{2}} = \frac{2040}{20} = 102 \text{ mg/dl}$$

⑦ Standardabweichung (s) von Tag zu Tag:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\textcircled{6}}{\textcircled{2} - 1}}$$

$$s = \sqrt{\frac{150}{19}} = \sqrt{7,9} = 2,81$$

⑧ Warngrenze:

obere = $\bar{x} + 2s = 107,62$
 untere = $\bar{x} - 2s = 96,38$

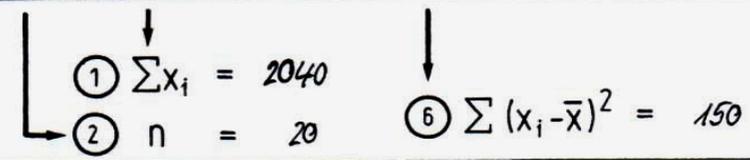
Kontrollgrenze:

obere = $\bar{x} + 3s = 110,43$
 untere = $\bar{x} - 3s = 93,57$

⑨ Relative Standardabweichung (s%) = Variationskoeffizient (VK):

$$s \% (VK) = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}} = \frac{\textcircled{7} \cdot 100}{\textcircled{3}}$$

$$s \% (VK) = \frac{2,81 \cdot 100}{102} = 2,75 \%$$



Präzisionskontrolle

- Standardabweichung wird berechnet : $s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$

$$(S) = \pm \sqrt{\frac{\text{Summe der quadratischen Abweichungen vom Mittelwert}}{\text{Anzahl der Analysen abzüglich 1}}}$$

- Die Warngrenzen :

Obere = Mittelwert+2s

Untere = Mittelwert -2s

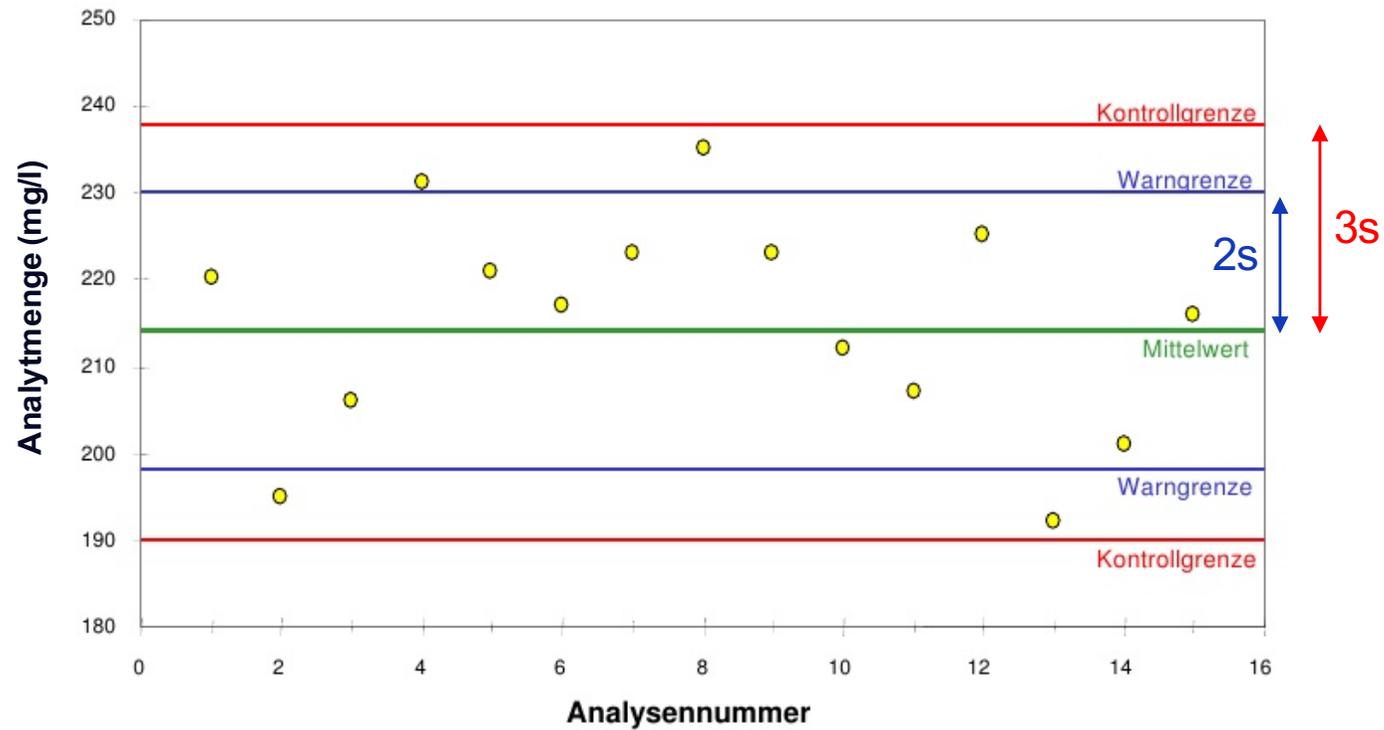
- und Kontrollgrenzen werden festgelegt:

Obere = Mittelwert+3s

Untere = Mittelwert-3s

Präzisionskontrolle

Kontrollkarten: Beispiel



Richtigkeitskontrolle

1. Kontrolle während der Routine-Messungen mit Bezugsseren und Testreagenzien
2. Neueichung (Kalibration)

Grade der Richtigkeit

1. "Absolute Richtigkeit":

Möglichste Näherung an den wahren Wert der gemessenen Grösse: „Gold Standard Methode“

2. Die vergleichbare Richtigkeit:

Durch Standardisierung der Testbedingungen kommt es zu einer Konvention (INR) – Vergleichsfaktor wird bestimmt

3. Methodenbedingte Richtigkeit:

Das Messergebnis ist von verwendetem Messsystem abhängig (Immunoassay)

Interne Qualitätskontrolle

Interne Qualitätskontrollen basieren auf der ständigen Überprüfung von *Richtigkeit* und *Präzision* der Analyseverfahren anhand von **Kontrollproben** mit *bekanntem Analytengehalt*, die zusammen mit den Patientenproben gemessen werden.

Ringversuche oder äussere Qualitätskontrolle



Ringversuche

Verfahren: In Ringversuchen erhalten die Laboratorien von zentralen Organisationen identische *Blindseren* in zwei Konzentrationen.

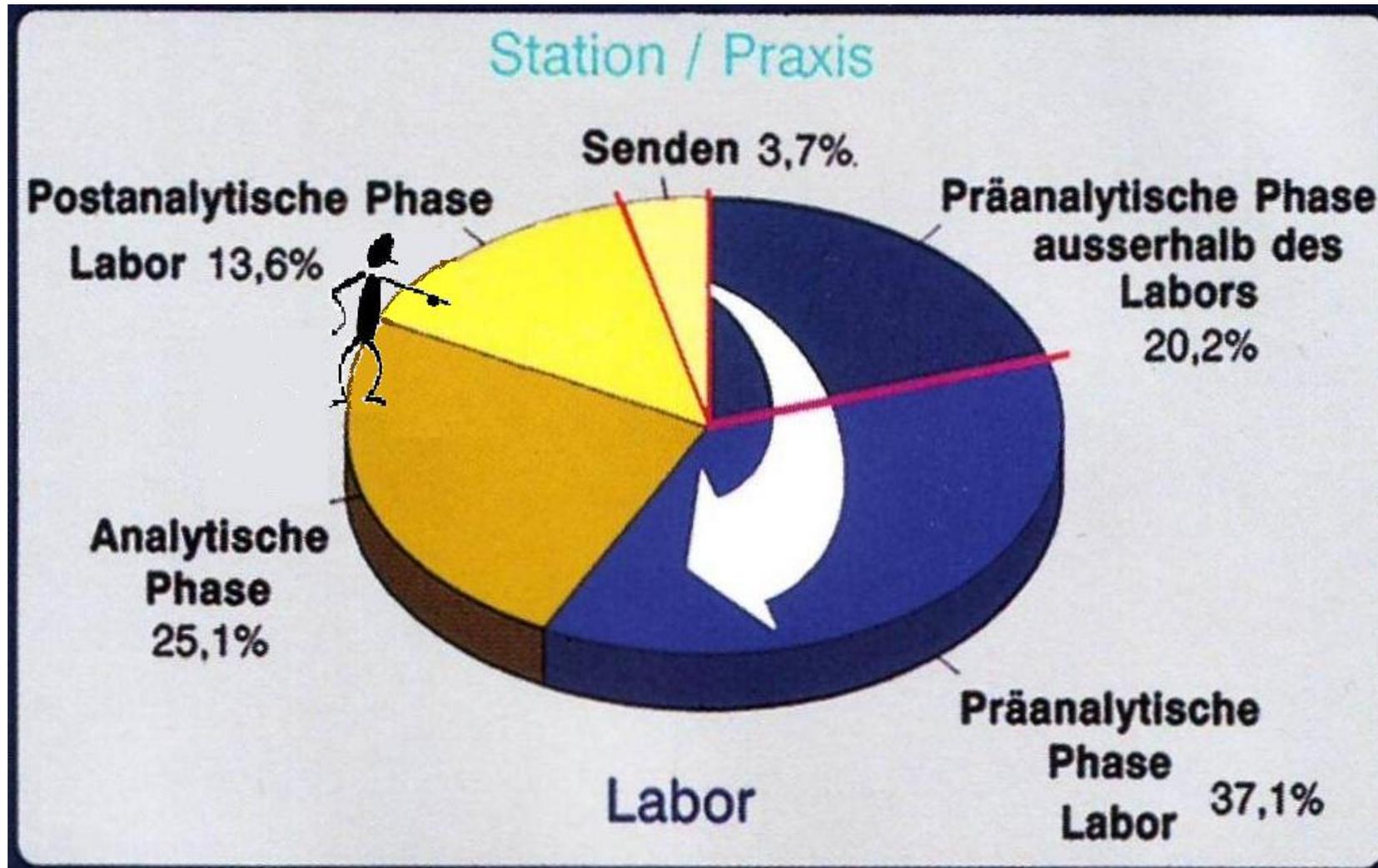
Ziel: Überprüfung der Messgenauigkeit der beteiligten Institute
Harmonisierung von Messverfahren
Methodenvergleiche

Die Teilnahme an den Ringversuchen ist gesetzliche Pflicht, sie dient zur *Qualitätskontrolle* und *Kompetenzsicherung*.

Grundlagen der Labormedizin II.

Die postanalytische Phase

Die postanalytische Phase im diagnostischen Prozess



Postanalytische Phase

Befundinterpretation

Erster Schritt:

- Messergebnisse angeben
- und als Vergleich dazu: Referenzbereiche

Referenzbereiche, Referenzindividuen

Referenzpopulation

Referenzbereich ist jener Bereich einer Messgröße, in dem 95% der *meisten* (!) gesunden Menschen mit ihren Messergebnissen liegen.

Referenzpopulation: sollte dem untersuchten Individuum so ähnlich wie möglich sein (Alter, Geschlecht, u.s.w.), besteht aus gesunden Referenzindividuen.

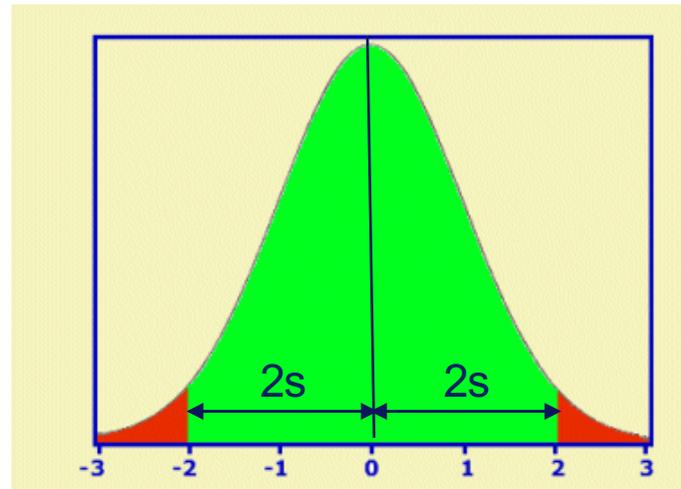
Referenzindividuen: Personen einer bestimmten Referenzpopulation, die nach genau definierten Kriterien ausgewählt werden.

Referenzbereich, Referenzwerte, Referenzgrenzen

Referenzwert: Wert der Messgrösse einer Person, die zu einer definierten Referenzpopulation gehört.

Referenzgrenzen werden aus der Referenzwertverteilung gewonnen.

Bei Normalverteilung:

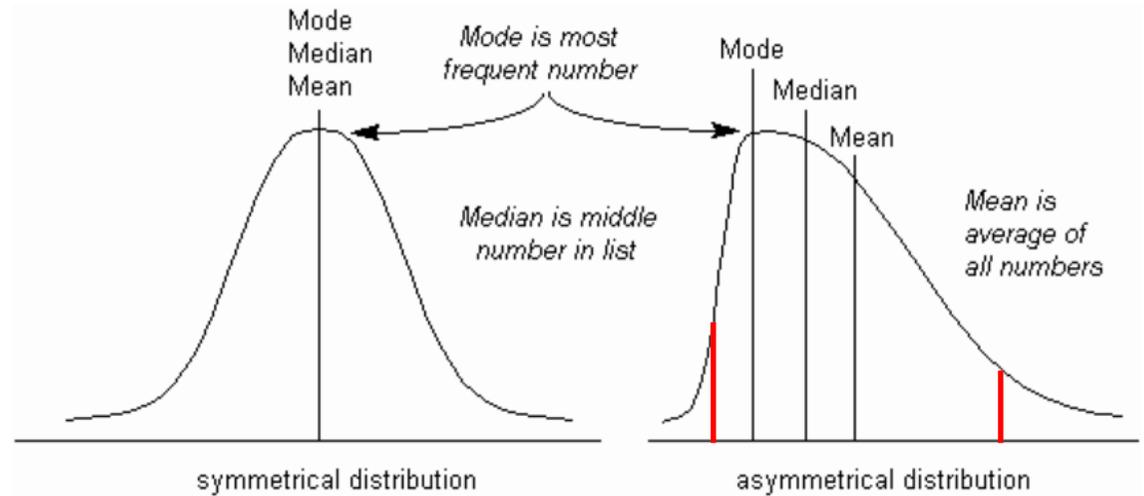


95 % aller Referenzwerte (**grüne Fläche**) liegen um den Mittelwert innerhalb der doppelten Standardabweichungen.

5% der Werte der Gesunden liegen über oder unter den 2s-Grenzen (**rote Fläche**).

Festlegung der Referenzbereiche

Keine Normalverteilung



- Keine Normalverteilung
(oder Verteilung unbekannt)

- Festlegung des 95% Konfidenzintervalls
 - » untere Grenze = 2.5er Perzentile
 - » obere Grenze = 97.5er Perzentile

**5% der Werte Gesunder
ausserhalb des Referenzbereiches**

Plausibilitätsprüfung (Validität)

Die Plausibilitätsprüfung betrifft die Kontrolle der Analysenwerte eines Patienten bevor der Befund das Labor verlässt.

- Extremwertkontrolle: Ausreisser (Zufallsfehler) oder Alarmwert(lebensbedrohlicher Zustand)?
- Befundkonstellation: Gleichsinniges Verhalten biologischer Gesetzmässigkeiten

Transversalbeurteilung :

Vergleich der Analyseergebnisse mit den entsprechenden Referenzintervallen .

Longitudinalbeurteilung:

Vergleich von Analyseergebnissen desselben Patienten in zeitlicher Folge; wichtig zur Beurteilung von Krankheitsverläufen und zur Therapiekontrolle.

Postanalytische Phase

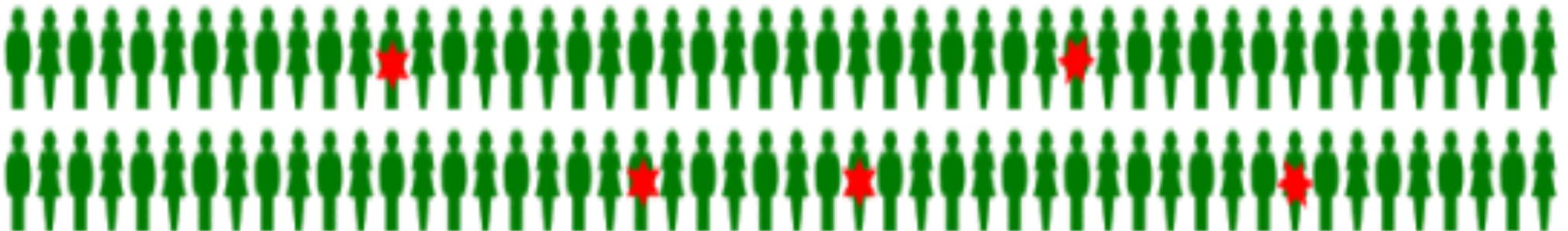
Klinische Qualität von Labortesten

- *Spezifität*
- *Sensitivität*
- *Prädiktive Werte*
- *Schwellenwerte*

Spezifität

Aussage: Wieviel Prozent der *Nicht-Kranken* einer Population mit dem Test als *nicht krank* eingestuft wurden.

$$\text{Spezifität (\%)} = \frac{100 \times \text{Anzahl richtiger negativer Ergebnisse}}{\text{Anzahl der Nicht-Kranken}}$$



Sensitivität

Aussage: Wieviel Prozent der *Kranken* einer Population mit dem Test als *krank* richtigerweise eingestuft wurden.

$$\text{Sensitivität (\%)} = \frac{100 \times \text{Anzahl richtig positiver Ergebnisse}}{\text{Anzahl der Kranken}}$$



Negativer prädiktiver Wert (PWneg)

Aussage: mit welcher Wahrscheinlichkeit ist jemand *nicht krank*, der mit dem Test als *nicht krank* eingestuft wurde.

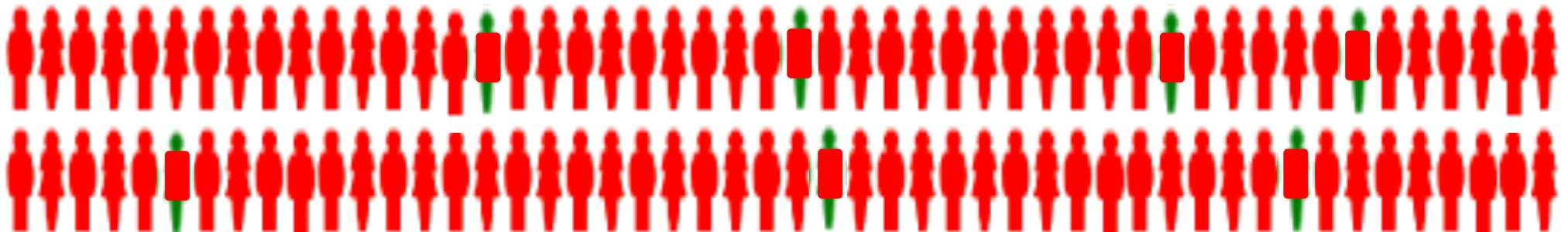
$$\text{PWneg}(\%) = \frac{100 \times \text{Anzahl richtig negativer Ergebnisse}}{\text{Anzahl aller negativen Ergebnisse}}$$



Positiver prädiktiver Wert (Pwpos)

Aussage : mit welcher Wahrscheinlichkeit jemand *krank* ist, der mit dem Test als *krank* eingestuft wurde.

$$\text{PWpos(\%)} = \frac{100 \times \text{Anzahl richtig positiver Ergebnisse}}{\text{Anzahl aller positiven Ergebnisse}}$$



Prädiktiver Wert eines Labortestes oder Voraussagewerte

- Während Sensitivität und Spezifität auf alle Kranken bzw. alle Gesunden bezogen sind, bezieht sich der prädiktive Wert auf die *gesamten Testergebnisse*.
- Der prädiktive Wert ist keine Eigenschaft des Analyten, sondern der Art des *Testsystems*.
- Er kann für den gleichen Analyten in Abhängigkeit vom Testsystem und Hersteller variieren.

Sicherheit der diagnostischen Aussage von Testen

- Selten haben Teste einen 100%-igen Voraussagewert.
- In der Praxis wird ein Testergebnis als „diagnostisch“ bewertet, wenn der positive Voraussagewert $>90\%$ liegt.
- Der Grad der erforderlichen Sicherheit ist von Krankheit zu Krankheit verschieden und wird wesentlich durch die therapeutischen Konsequenzen bestimmt.
(bei Tumor 100% Sicherheit)

Anwendungsprinzipien diagnostischer Teste „Stufendiagnostik“

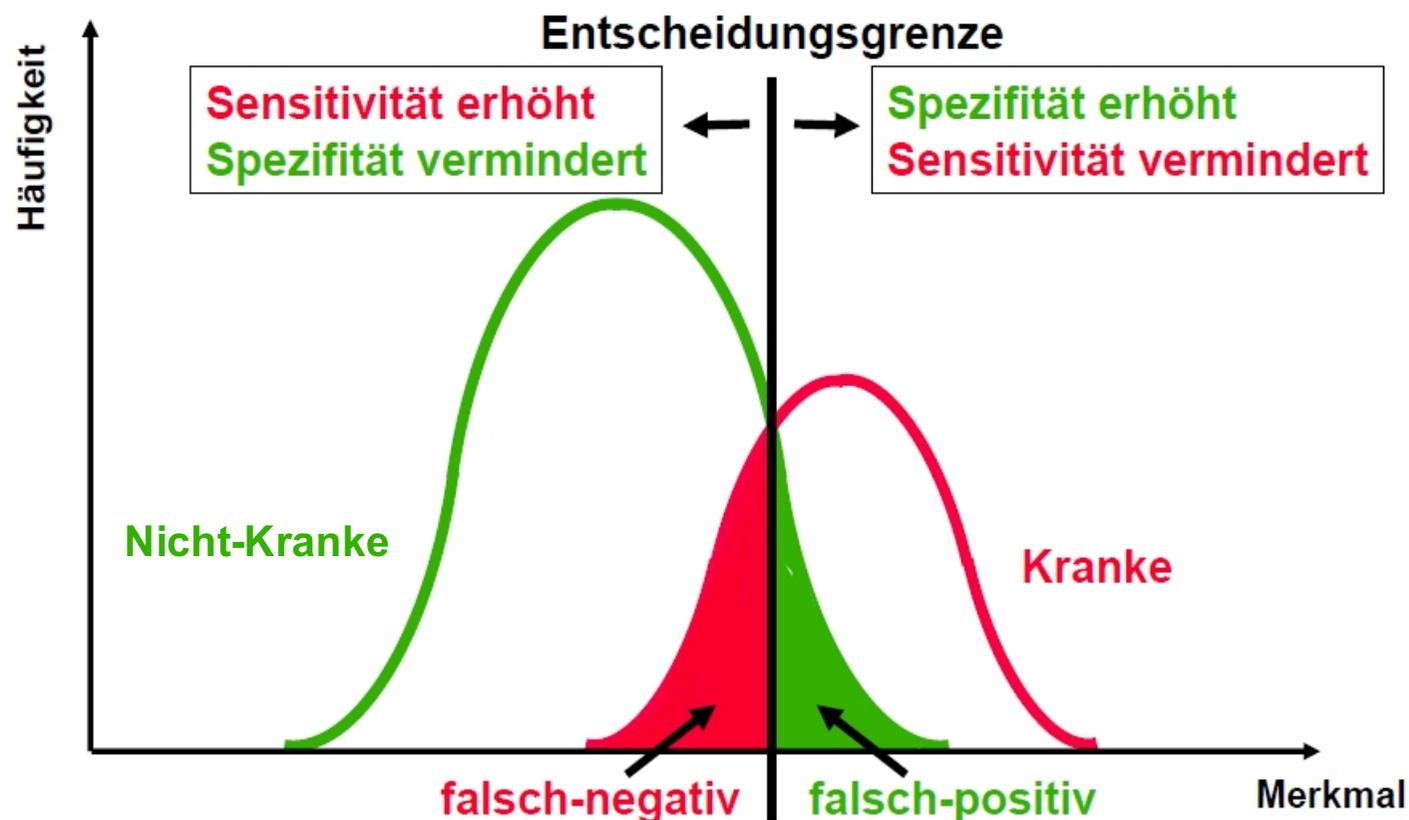
-Teste mit **hoher Sensitivität** sind gut geeignet, um eine Krankheit auszuschließen.

Sie sind daher gute *Screeningteste (Vorsorgeuntersuchung)*.

-Teste mit **hoher Spezifität**: Sind gut geeignet, um das Vorliegen einer Krankheit zu beweisen, den Verlauf zu kontrollieren.

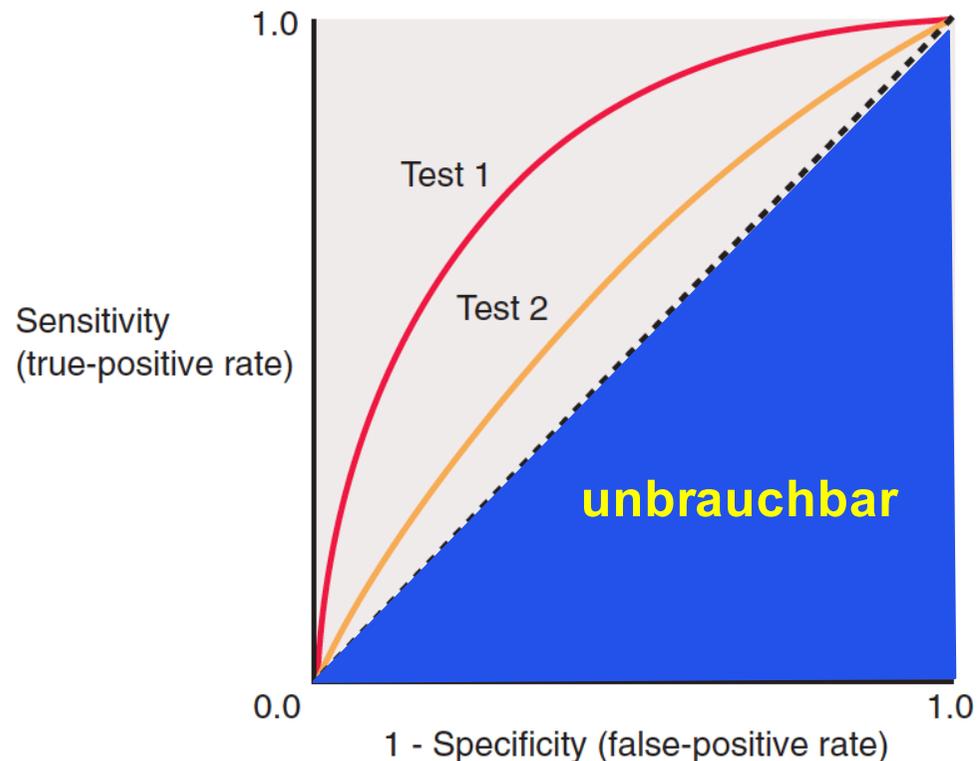
Schwellenwerte - "Cut-Off-Werte"

Wert in einem quantitativen diagnostischen Test, der zwischen zwei Testergebnissen unterscheidet und damit einem Patienten einen der zwei untersuchten Krankheitszustände zuordnet (z.B: krank - nicht krank).



ROC-Kurven und was man darüber wissen sollte

Roc-Kurven (**R**eceiver-**O**perating-**C**haracteristics) geben einen Überblick über die diagnostische Güte eines Testes. In ihnen werden *Sensitivität* und die Falsch-Positive Rate (=100 - *Spezifität*) einander gegenübergestellt.



Beispiel

Perniciöse Anämie (PA)

- Der Nachweis eines *Parietalzellantikörpers* hat eine hohe Sensitivität (95%), aber geringe Spezifität. Da der Test auch bei anderen Krankheiten positiv ist, beweist ein positives Ergebnis nicht das Vorliegen einer PA, ein negativer Test schließt praktisch PA aus.
- Der Nachweis eines *Intrinsic-Factor-Antikörpers* ist sehr spezifisch, aber nicht sensitiv (60%). Ein positiver Test beweist die Diagnose PA, ein negativer schließt sie aber nicht aus.

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!