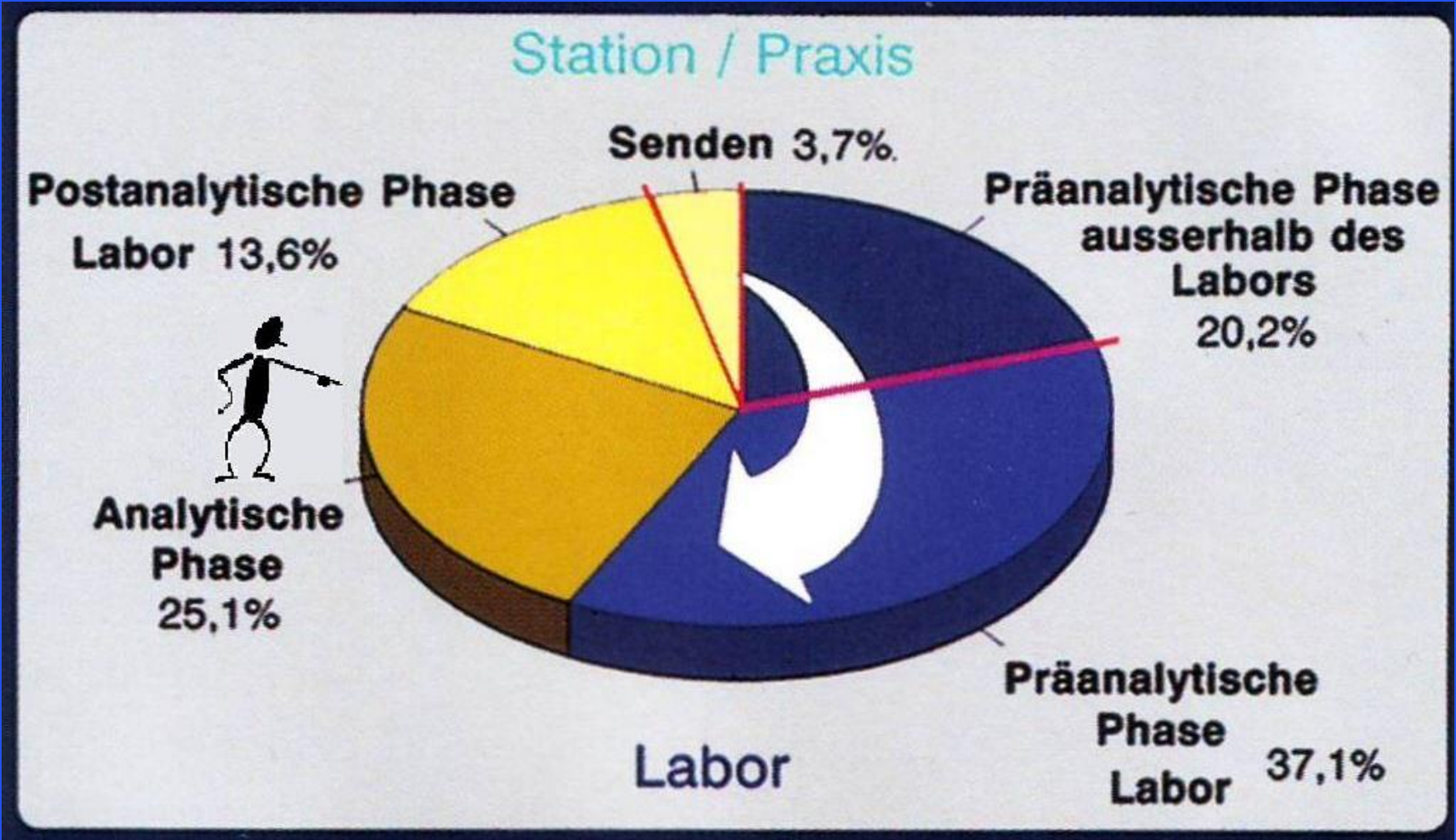


Grundlagen der Labormedizin

Die analytische Phase

Die analytische Phase im diagnostischen Prozess



Begriffe analytischer Qualität 1

- Richtigkeit
- Präzision
- Genauigkeit

Begriffe analytischer Qualität 2

- Wiederfindung
- Messbereich
- Interferenzen
- Verschleppung
- Technisch-wirtschaftliche Faktoren

Definition der „Richtigkeit“

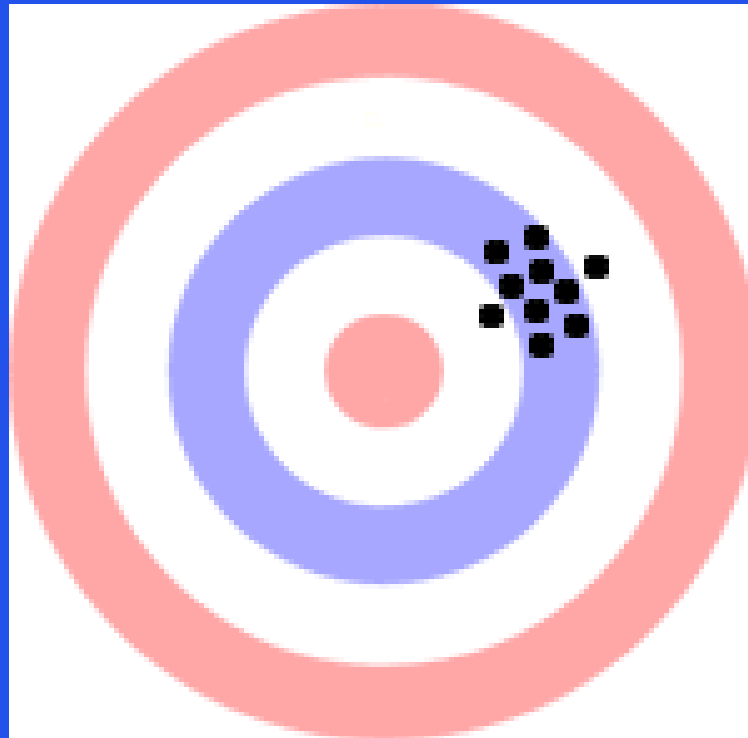


Die *Richtigkeit* einer Messung oder eines Analysenwertes wird definiert als die Differenz zwischen dem gefundenen Wert und dem Sollwert bzw. dem wahren Wert.

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



Definition der Präzision



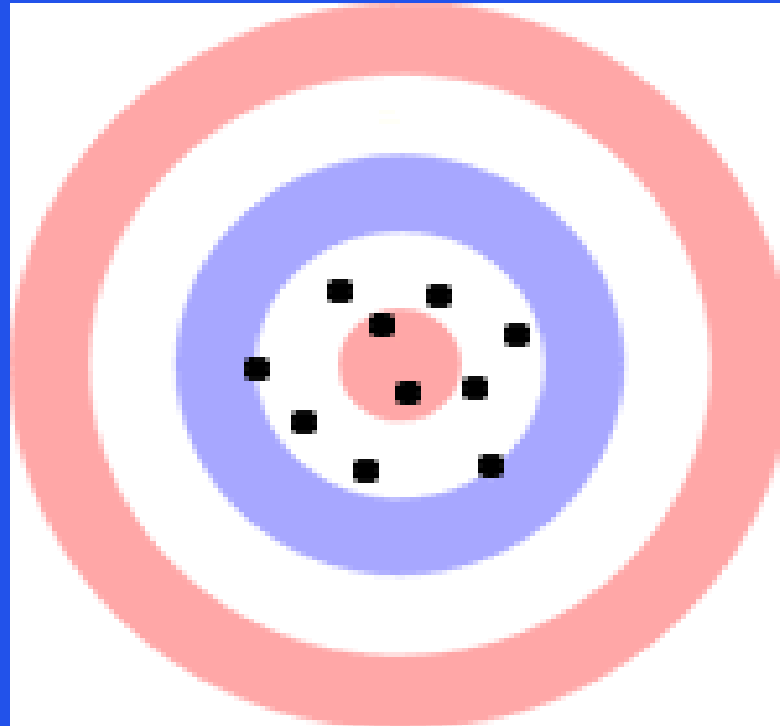
Unter *Präzision* einer Messung versteht man die Streuung der Einzelwerte der gleichen Probe um den Mittelwert.

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

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

- Sach-bezogene Fehler
- Personen-bedingte Fehler

Zufälliger Fehler



Verschiedene Arten der Fehler



Präzis und richtig
(1 Ausreißer)



Präzis aber unrichtig



Richtig aber unpräzis



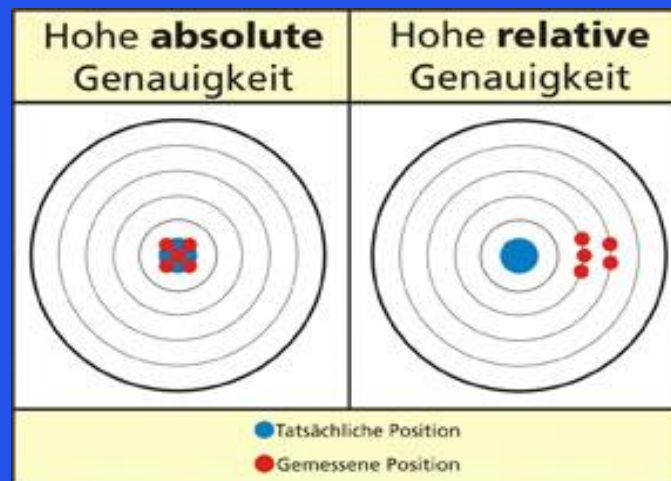
Unrichtig und unpräzis

Definition der 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.



Qualitätskontrolle im Laboratorium

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

Vorbereitung der Präzisionskontrolle 1.

Vorperiode:

An mindestens 20 Arbeitstagen wird das Kontrollserum unter Routinebedingungen analysiert :

- Bestimmt werden der Mittelwert und*
- Differenz jedes Einzellwertes vom Mittelwert.*

Vorbereitung der Präzisionskontrolle 2.

- Aus der Summe der Differenzen (ins Quadrat erhoben) wird die Standardabweichung berechnet

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

- *Warngrenzen* :
Obere = $\underline{x} + 2s$
Untere = $\underline{x} - 2s$
- *und Kontrollgrenzen werden festgelegt* :
Obere = $\underline{x} + 3s$
Untere = $\underline{x} - 3s$

Beispiel für eine Präzisionskontrolle

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:

$$\text{obere} = \bar{x} + 2s = 107,62$$

$$\text{untere} = \bar{x} - 2s = 96,38$$

Kontrollgrenze:

$$\text{obere} = \bar{x} + 3s = 110,43$$

$$\text{untere} = \bar{x} - 3s = 93,57$$

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

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

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

$$\begin{array}{l} \downarrow \\ \textcircled{1} \sum x_i = 2040 \\ \downarrow \\ \textcircled{2} n = 20 \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \downarrow \\ \textcircled{6} \sum (x_i - \bar{x})^2 = 150 \end{array}$$

Darstellung der Grenzwerte anhand einer Normalverteilungskurve

1. Verteilung der Werte (zufällige Messabweichungen):
Normalverteilung (Gauss)

2. Mittelwert (arithmetisches Mittel): $\bar{x} = \sum(X_i) / N$

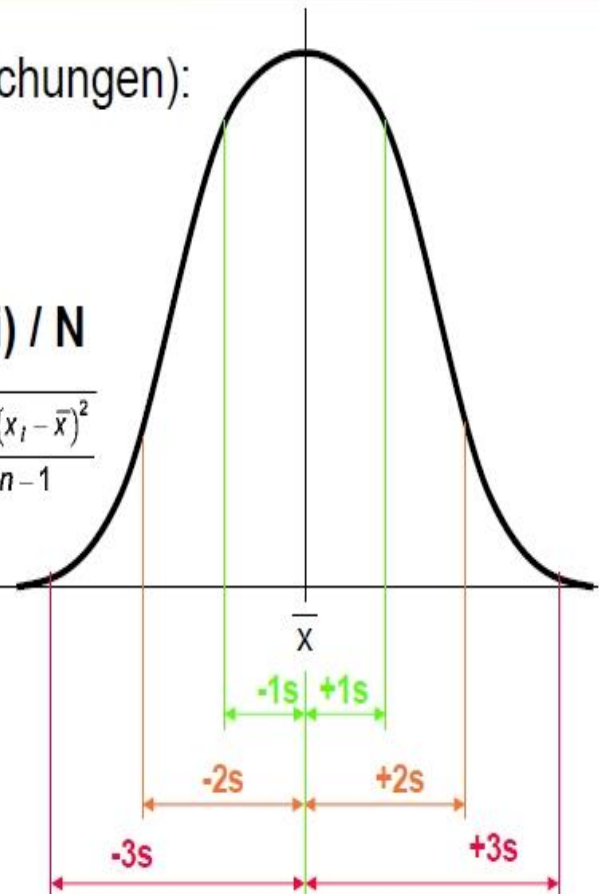
3. Streuung: Standardabweichung $s = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$

$\bar{x} \pm s = 68.3\%$

$\bar{x} \pm 2s = 95.5\%$

$\bar{x} \pm 3s = 99.7\%$

4. Variationskoeffizient: $VK = s / \bar{x}$

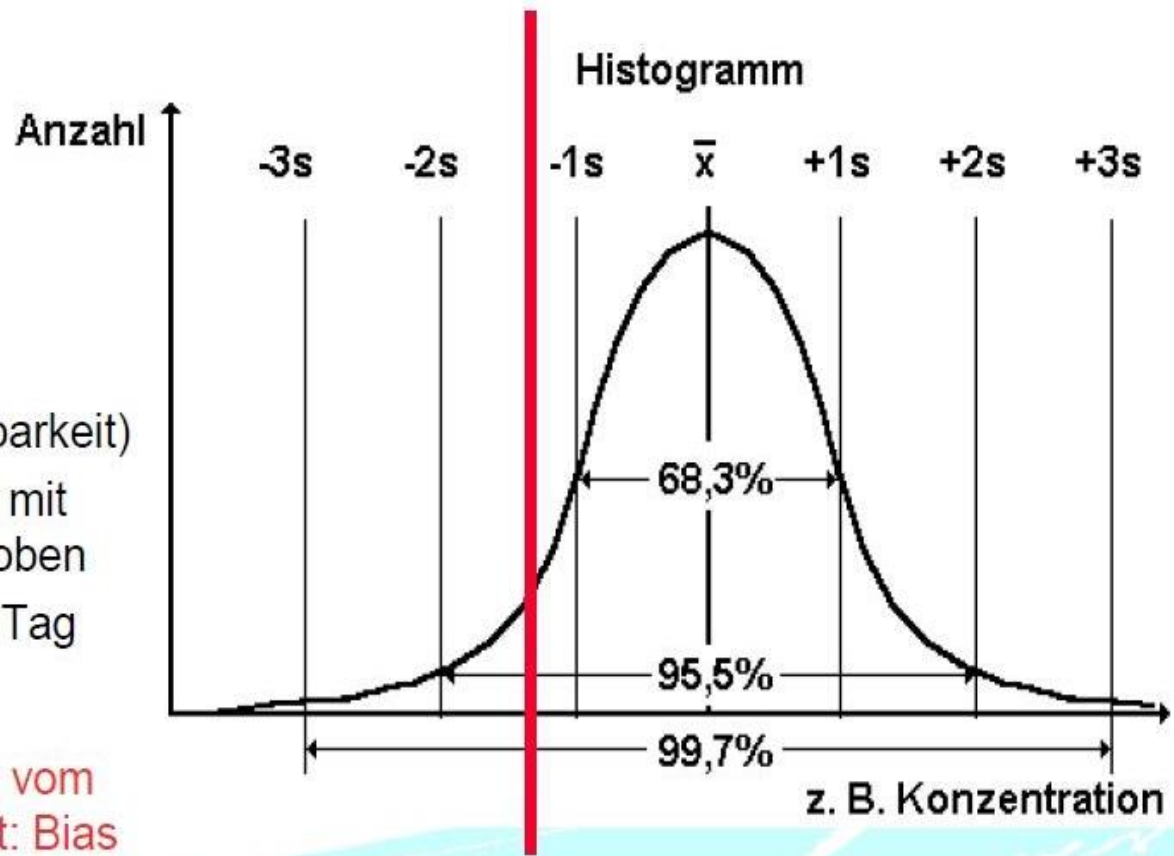


Richtigkeitskontrolle

1. Kontrolle der verwendeten Bezugs-seren und Testreagenzien ,oftmals durch den Analyser automatisch:Neueichung (Kalibration)u.s.w.
2. Vergleich mit Referenzmethoden sogenannter „Goldstandart“,die durch internationale Gremien (z.B.: IFCC) empfohlen werden, oder die direkte Anwendung dieser Methoden.

Analytische Unsicherheit

- **Unpräzision**,
gemessen
 - in der Serie
(Wiederholbarkeit)
 - in der Serie mit
anderen Proben
 - von Tag zu Tag
- **Unrichtigkeit**
 - Abweichung vom
wahren Wert: Bias
Eichung



Interne Qualitätskontrolle

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

Eine Methode ist "*unter Kontrolle*" wenn die erhaltenen Messwerte symmetrisch um den Mittelwert und innerhalb des Kontrollbereiches ($\pm 3s$) liegen.

Ringversuche

Verfahren: In Ringversuchen erhalten die Laboratorien von zentralen Organisationen (Instand ,Öquasta ,Qualicont) dieselben *Blindseren*, in zwei Konzentrationen.

Ziel: Überprüfung der generellen Messgenauigkeit, Überprüfung der Messgenauigkeit des beteiligten Institutes

Harmonisierung von Messverfahren

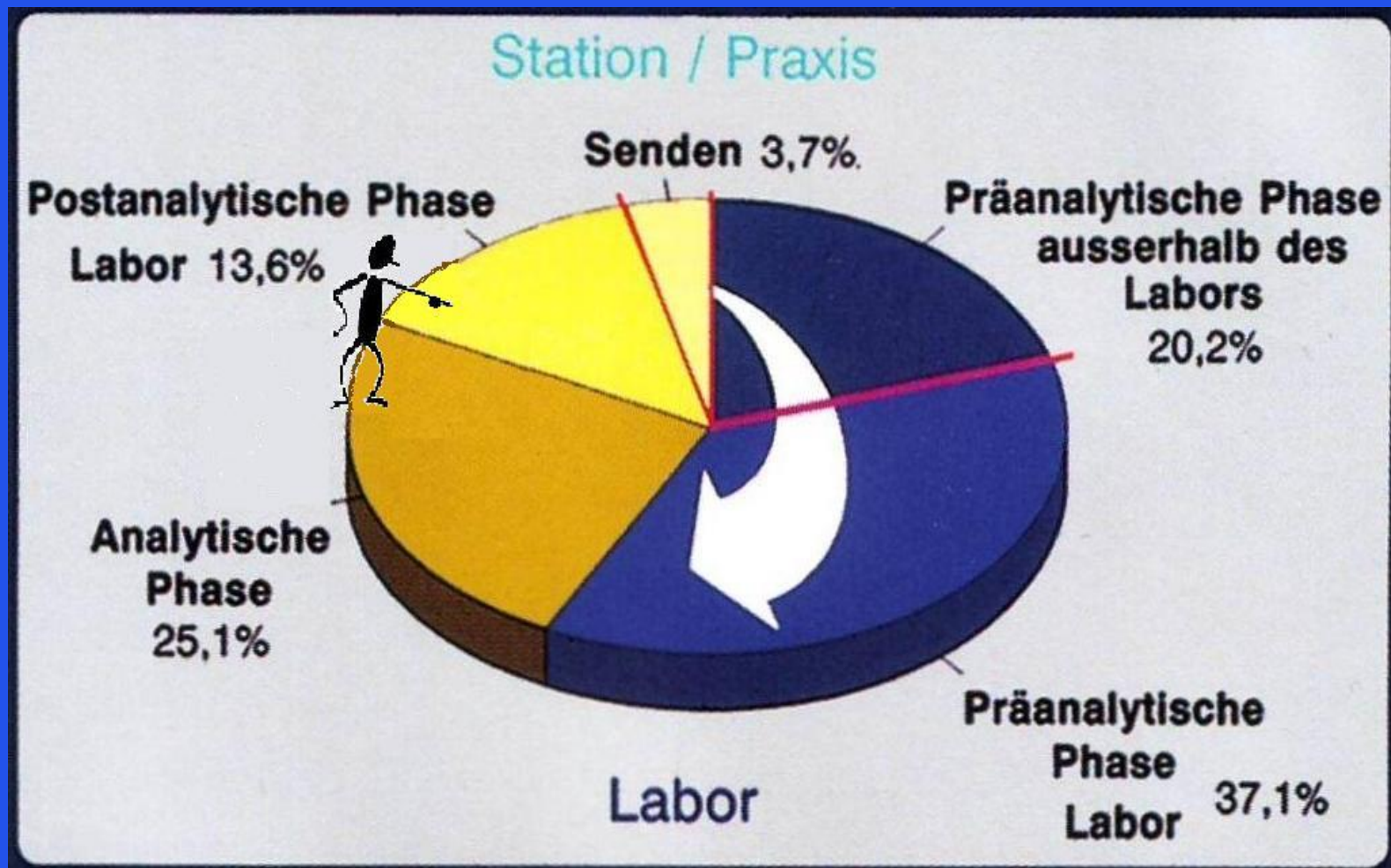
Methodenvergleiche, Methodenvorschläge

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

Ringversuche oder äussere Qualitätskontrolle



Die postanalytische Phase im diagnostischen Prozess



Postanalytische Phase

Befundinterpretation

- Referenzbereiche, Referenzgrenzen
 - Referenzwert
 - Referenzindividuen
 - Referenzmethode
- Klinischer Wert von Labortesten:
- Sensitivität (Empfindlichkeit)
 - Spezifität
 - Prädiktiver Wert
 - Plausibilität, Longitudinal- und Transversalbeurteilung

Referenzbereiche, Referenzgrenzen

Referenzbereich ist jener Bereich einer bestimmten Messgrösse, in dem 95% der *meisten* gesunden Menschen mit ihren Messgrössen liegen. 5% der Werte Gesunder liegen *ausserhalb* des Referenzbereiches.

Referenzgrenzen werden aus der Verteilung der Referenzwerte gewonnen.

Bei einer Normalverteilung entspricht dies dem $\pm 2s$ Bereich der Gauß-Kurve, in dem 95,5 % aller Werte liegen.

Resultate innerhalb der- $\pm 2s$ und $\pm 3s$ Grenzen gehören zum Grenzbereich.

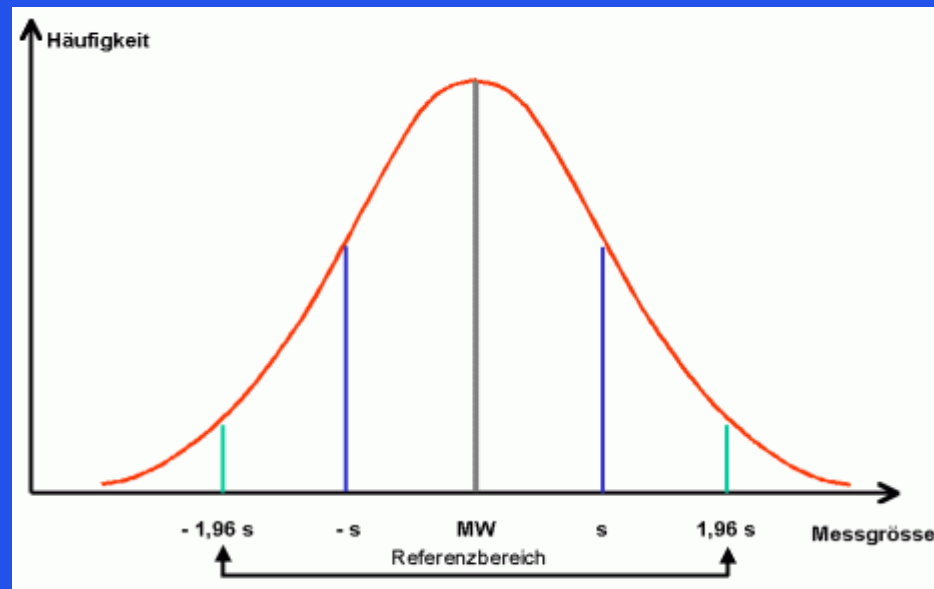
Werte ausserhalb der $\pm 3s$ Grenze gelten als pathologisch

Festlegung der Referenzbereiche 1

Normalverteilung nach Gauß

obere Grenze = arithmetische Mitte + 2s

untere Grenze = arithmetische Mitte - 2s



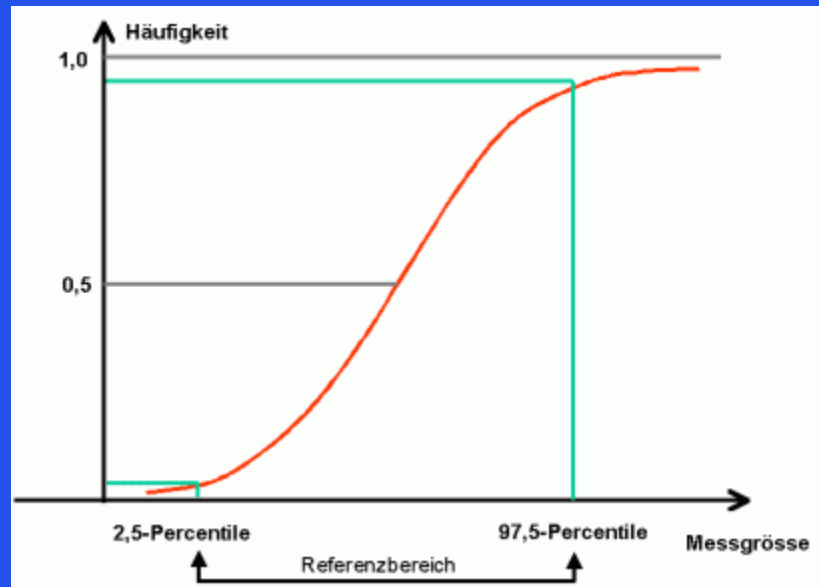
Festlegung der Referenzbereiche 2

Keine Normalverteilung (unbekannte Verteilung)

Festlegung des 95% Konfidenzintervalles

obere Grenze = 97,5 Perzentile

untere Grenze = 2,5 Perzentile



Referenzindividuen, Referenzwert

Referenzindividuen: Personen einer bestimmten Referenzpopulation, die nach genau definierten Kriterien ausgewählt werden (induktive oder deduktive) Methode. Sie dienen der Ermittlung von Referenzwerten für den Vergleich mit Personen, die eine spezielle Krankheit haben.

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

Der Referenzwert: Wert der Messgrösse einer Person, die zu einer definierten Referenzpopulation gehört, Grundlage für die Definition von Referenzgrenzen

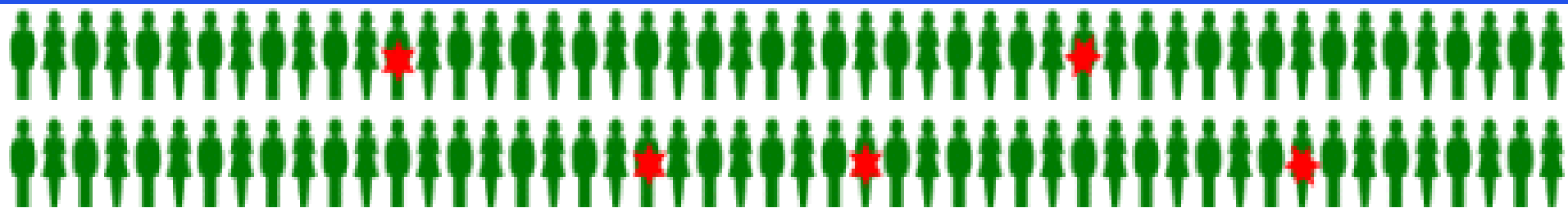
Referenzmethode: Vollständig erforschte und beschriebene Methode mit analytischen Eigenschaften, welche möglichst nah die Messung des *wahren* Wertes des Analyten erlauben, und damit die Richtigskeitskontrolle anderer Messverfahren ermöglicht.

Spezifität

Aussage : Wieviel Prozent der Nicht-Kranken eine Referenzpopulation wurden mit dem Test richtigerweis als *nicht krank* eingestuft.

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

Falsch positive Rate: Anteil der Gesunden, die vom Test fälschlicherweise als krank eingestuft wurden.

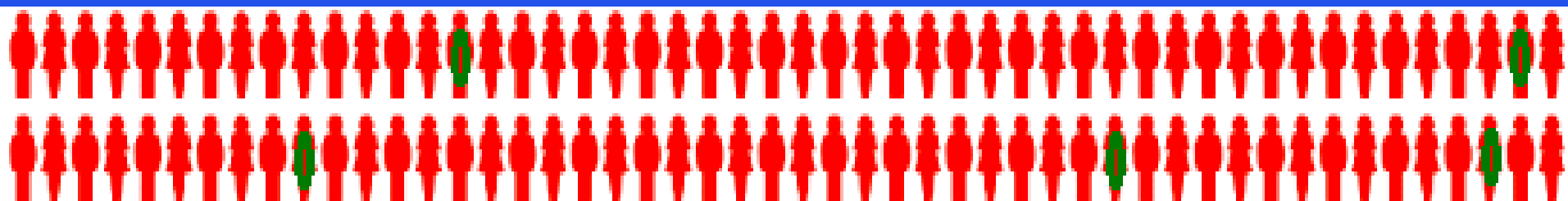


Sensitivität

Aussage: Wieviel Prozent der Kranken werden mit dem Test richtigerweise als *krank* eingestuft

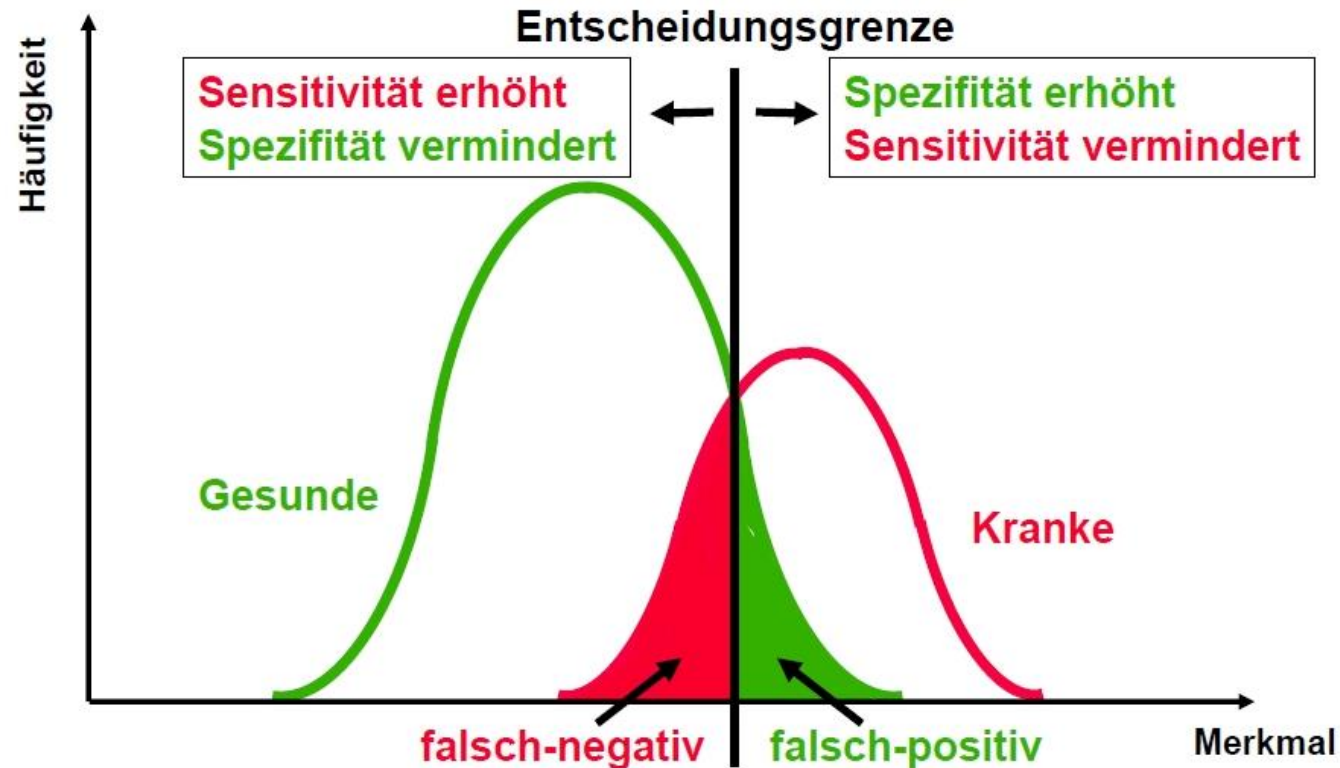
$$\text{Sensitivität (\%)} = \frac{100 \times \text{Anzahl richtig positiver Ergebnisse}}{\text{Anzahl der Kranken}}$$

Falsch negative Rate: Anteil der Kranken, die vom Test fälschlicherweise als nicht krank eingestuft wurden



Falsch positive und falsch negative Befunde in Abhängigkeit vom Entscheidungskriterium

Sensitivität und Spezifität



Definition der "Cut-Off-Werte"



Schwellenwerte - "Cut-Off-Werte"

- Wert in einem quantitativen diagnostischen Test, der zwischen zwei Testergebnissen unterscheidet und damit einem Patienten einem der zwei untersuchten Krankheitszustände zuordnet, (z.B: krank - nicht krank)
- Testspezifisch vom Hersteller deklariert
- Man untersucht Testgruppen und legt Spezifität und Sensitivität fest so fest, dass man möglichst wenig falsch negativ Ergebnisse erhält.

Prädiktiver Wert eines Labortestes (Voraussage Wert)

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

Positiver prädiktiver Wert

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

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

Negativer prädiktiver Wert (PWneg)

Aussage: mit welcher Wahrscheinlichkeit ist jemand *nicht krank*, der mit dem Test als *nicht krank* eingestuft wurde, bzw. mit welcher Wahrscheinlichkeit ein *negatives* Ergebnis des Tests die Aussage „*nicht krank*“ voraussagt

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

Roc-Kurven und was man darüber wissen sollte

Roc-Kurven (Receiver-Operating-Characteristics) geben einen Überblick über die diagnostische Güte eines diagnostischen Testes. In ihnen werden *Sensitivität* und die *Falsch-Positive Rate (=1-Spezifität)* gegeneinander aufgetragen.

Der diagnostische Test weist Trennschärfe auf, wenn sich die Kurve von der Diagonalen unterscheidet. Im Idealfall (100%ige Trennschärfe) liegt die Kurve auf der linken oberen Begrenzung-Seiten des Quadrates.

Ein Mass für die Güte des Testes ist die Fläche unter der Roc-Kurve (AUC:Area Under Curve). Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt.

Beispiel für eine ROC-Kurve



Plausibilitätsprüfung (Validität)

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

- Extremwertkontrolle
- Befundkonstellation

Die analytische Richtigkeit unplausibel erscheinender Messungen wird durch Kontrollmessungen überprüft.

Longitudinalbeurteilung:

Vergleich von Analyseergebnissen mit früher gewonnenen Daten derselben Person; wichtig zur Beurteilung von Krankheitsverläufen und zur Therapiekontrolle.

Transversalbeurteilung :

Vergleich von Analyseergebnissen mit Proben aus geeigneten Referenzintervallen einer gesunden Referenzpopulation.

Grau ist alle Theorie

