

1. Labormanagement (Chr. Weisbrich)

Um die hohen Zahlen klinisch-chemischer Analysenergebnisse zuverlässig, richtig, schnell und wirtschaftlich erbringen zu können, hat in den letzten Jahren eine stürmische Entwicklung auf dem Gebiet der teil- und vollmechanisierten Analysensysteme eingesetzt. So hat nicht nur die Zahl der Analysen, sondern auch das angebotene Methodenspektrum sprunghaft zugenommen. Ursache dieser Mengenausweitung ist einerseits der rasante Fortschritt in der Auswertung neuer Erkenntnisse in Biochemie und Klinischer Chemie und andererseits die Mechanisierung der Analytik in Verbindung mit der elektronischen Datenverarbeitung.

Dabei ging die Entwicklung von den traditionellen Handmethoden über halb-automatische Meßprinzipien hin zu leistungsfähigen Random access-Analysatoren (Abb. 1/1). Die diskreten Automaten wurden zu den patientenselektiven Vollanalysatoren in Modulbauweise weiterentwickelt, die eine komplexe Abarbeitung einer Patientenprobe erlauben und sich durch hohe Analysenzahlen auszeichnen (work cells). Bezüglich der Meßprinzipien sind neben der Absorptionsspektrometrie (LAMBERT-BEERSches-Gesetz) auch die auf Antigen-Antikörper-Reaktionen beruhenden Methoden (Nephelometrie, Turbidimetrie, Immunoassays) sowie Techniken der Zellzählung (COULTER-Prinzip) und Zellsortierung (FACS-Geräte) bis hin zu molekularbiologischen Verfahren (z. B. PCR, Sequenzierung) einem hohen Automatisierungsgrad angepaßt.

Die wichtigsten Aufgaben der Laboratoriumsmedizin, wie Bearbeitung steigender Untersuchungszahlen, Erweiterung des Parameterspektrums und die Anforderungen an die Qualität und an zeitliche Vorgaben der Befunderstellung, sind jeweils den territorialen Bedingungen entsprechend durch Rationalisierung zu bewältigen (Tab. 1/1).

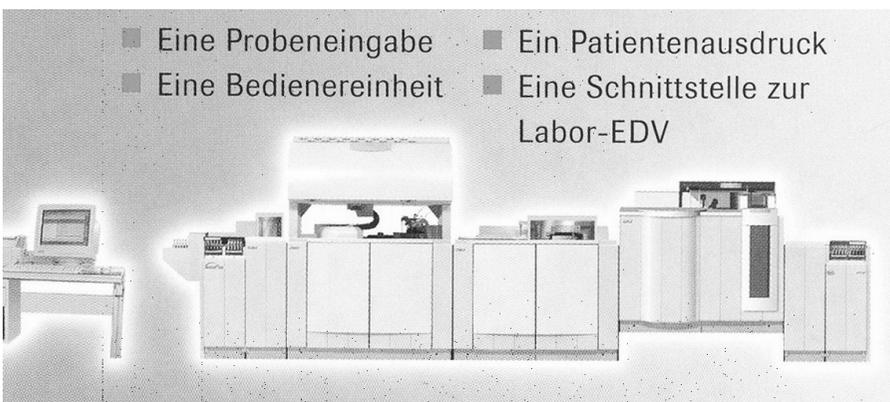


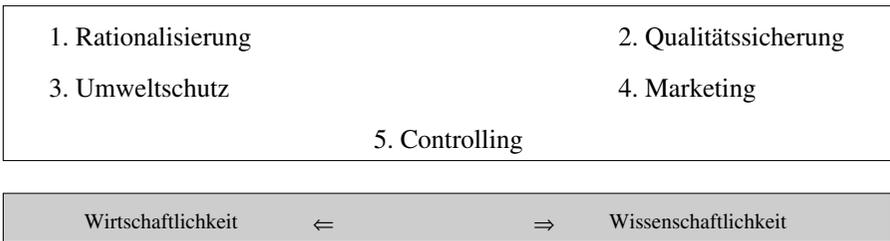
Abb. 1/1: Klinisch-chemisch-immunologisches System MODULAR

Tab. 1/1: Aktuelle Schwerpunkte in der Entwicklung der Laboratoriumsmedizin



Das Labormanagement bewegt sich im Spannungsfeld zwischen kommerziellen Zwängen und medizinisch-wissenschaftlichem Anspruch. Es müssen neben der Rationalisierung auch Qualitätssicherung, Umweltschutz, Marketing und Controlling als Gesamtheit betrachtet werden (Tab. 1/2).

Tab. 1/2: Bereiche des Labormanagements



Unter dem Gesichtspunkt der Rationalisierung ist das Labor verpflichtet, nach wirtschaftlichen Kriterien zu arbeiten. Die Wirtschaftlichkeit ist eine Erfolgsmeßzahl aus dem Verhältnis von Leistung und Kosten. Im Labor versteht man unter Wirtschaftlichkeit das optimale Verhältnis von Kosten (Personal- und Sachkosten) und Analysenmenge, also Preis pro Analyse. Durch Rationalisierung und Verbesserung der Logistik innerhalb und außerhalb des Labors wird eine Optimierung des Nutzen-Kosten-Verhältnisses angestrebt. Nur in hinreichend großen Strukturen (Analysengeräte, EDV) können die Kostenvorteile zum Tragen kommen. Dazu ist allerdings zu bedenken, daß nur etwa 2-7 % der Gesamtkosten eines Krankenhauses auf das Labor entfallen, welchen jedoch ein Anteil von ungefähr 66 % an der Diagnoseerstellung gegenüberstehen.

Man kann prinzipiell von 2 ökonomischen Überlegungen ausgehen:

- Minimalprinzip
Der Leistungsumfang des Laboratoriums wird festgelegt. Die notwendigen Kosten werden minimiert.

- Maximalprinzip
Die zur Verfügung stehenden Kosten werden festgelegt. Der damit erreichbare Leistungsumfang wird maximiert.

Durch den immer größeren Rationalisierungsgrad sinken die Kosten pro Analyse, sowie die Bearbeitungszeiten. Diese Entwicklung verleitet jedoch gleichzeitig zu einem unkritischen überzogenen Anforderungsverhalten durch den Kliniker, d. h. zur sogenannten „Schrotschußdiagnostik“. Die notwendige konsiliar-beratende Tätigkeit des Laborarztes wird mit steigender Probenzahl schwieriger und mit steigendem Parameterspektrum wichtiger. Ein analytisch richtiger und präziser Labortest garantiert keine ausreichend relevante ärztliche Information. Die Kenntnis über die Leistungsfähigkeit bzw. Validität ist die Voraussetzung für diese Einschätzung. Als Maß dafür gelten die diagnostische Sensitivität (Sicherheit, Kranke richtig zu erkennen)

$$\text{Diagnostische Sensitivität [\%]} = \frac{\text{Anzahl richtig - pos. Ergebnisse}}{\text{Anzahl richtig - positiver + falsch - negativer Ergebnisse}} \times 100$$

und die diagnostische Spezifität (Sicherheit, Nichtkranke richtig auszuschließen):

$$\text{Diagnostische Spezifität [\%]} = \frac{\text{Anzahl richtig - negativer Ergebnisse}}{\text{Anzahl richtig - negativer + falsch - positiver Ergebnisse}} \times 100$$

Der Arzt sollte die labordiagnostischen Möglichkeiten in Prophylaxe, Diagnostik und Therapieverlaufskontrolle sinnvoll einsetzen, verstehen und eine unkontrollierte Datenflut nicht unterstützen.

Ein besonders wichtiger Aspekt ist die Qualitätssicherung im medizinischen Labor in Form eines Qualitätsmanagementsystems. Ein solches System muß alle Teilschritte bis zur labormedizinischen Befunderhebung erfassen. Es bezieht sich nicht nur auf die eigentliche Analytik (gesetzlich vorgeschriebene Qualitätskontrolle nach den RiliBÄK, s. 2. Kapitel). Mindestanforderungen und Grundregeln von Qualitätsmanagementsystemen sind die Festlegungen von Verantwortlichkeiten und Tätigkeitsabläufen, sowie das Verhalten und die Reaktion bei Fehlern. Die gewählten Verfahren und Techniken müssen den Anforderungen entsprechen. Besondere Bedeutung kommt der Qualifikation und Weiterbildung der Mitarbeiter zu.

Eine besondere Rolle für die Bearbeitung und Lenkung der Informations- und Datenflüsse in das Labor, im Labor und aus dem Labor spielt die computer-gestützte Datenverarbeitung. Nur mit einer komplexen Vernetzung aller Laborbereiche (Erfassung, Probenverteilung, Arbeitsplätze, Befundzusammenstellung, Befunddruck bzw. -übermittlung und Archiv) ist eine effektive Logistik aufzubauen.

Durch die Labor-EDV wird erreicht:

- Entlastung von Schreivarbeiten, Fehlervermeidung gegenüber manueller Werteingabe,
- Erhöhung des Probendurchsatzes und Minimierung von Fehlmessungen (positive Probenidentifikation mittels Barcode),
- vollständige und schnell verfügbare Daten (Archiv, Forschung),
- schnelle Befundübermittlung, kumulative Befunddarstellung,
- systematische Plausibilitäts- und Qualitätskontrolle,
- Hilfe bei medizinischer Validation,
- vollständige Statistiken und Rechnungslegung,
- verbesserte Kommunikation zur Klinik.

2. Qualitätssicherung (M. Benedix)

Die Ergebnisse labormedizinischer Untersuchungen bilden die Grundlage vieler ärztlicher Entscheidungen bezüglich Diagnosefindung und Therapiekontrolle. Die Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit von Labordaten müssen daher für den Arzt gewährleistet sein. Jedes medizinische Labor, das Patientendaten erstellt, ist daher verpflichtet, bestimmte Grundsätze einzuhalten, die in einem Qualitätssicherungssystem (QSS) dokumentiert sind. Den gesetzlichen Rahmen dazu liefern in Deutschland die Richtlinien der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) zu Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien. Sie regeln auf der Basis des Eichgesetzes und der Eichordnung Mindestanforderungen an die Qualitätssicherung der Analytik medizinischer Laboratorien. Die Landeseichämter überwachen die Einhaltung dieser Bestimmungen.

Entsprechend neuesten Erfordernissen kann dieses Regelwerk geändert bzw. ergänzt werden (z. B. Einbeziehung quantitativer labormedizinischer Untersuchungen mit vorproportionierten Reagenzien - die sogenannten „trockenchemischen Analysen“ - in die Qualitätssicherung ab 1. Januar 1995)¹⁾.

Im Zuge der EU-Harmonisierung einerseits, als auch auf internationaler Ebene andererseits, steht der Sektor Labormedizin vor der Aufgabe, Normen zu erfüllen, die einen internationalen Datenaustausch zuverlässig und vergleichbar gewährleisten.

Mit der Erfüllung der Europäischen Normenreihe EN 45001 und der internationalen Richtlinien ISO 9001-9003 sind dafür die Voraussetzungen geschaffen. Ein QSS, nach diesen Normen erstellt, wird den Anforderungen internationaler Standards gerecht. Unabhängige Gutachterstellen bestätigen diesen Laboratorien durch Zertifizierung bzw. Akkreditierung ihre Kompetenz.

Das Basisprogramm für die Qualitätssicherung soll entsprechend den Rili-BÄK folgende Aufgaben erfüllen:

- Überwachung der zufälligen Meßabweichungen = Präzisionskontrolle
- Überwachung der systematischen Meßabweichungen = Richtigkeitskontrolle
- Kontrolle der Matrixeinflüsse auf Präzision, Richtigkeit und Spezifität
- Erkennung von Trends.

¹⁾ Seit dem 1. Januar 2002 ist eine neue "Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen" in Kraft getreten. Nach einer Übergangsperiode wird dieses Regelwerk ab dem 6. Dezember 2003 volle Verbindlichkeit für alle medizinischen Laboratorien besitzen.

Es muß dabei folgenden Anforderungen genügen:

- Kontrolle über den gesamten klinisch relevanten Meßbereich
- Kontinuierliche Anwendbarkeit
- Sofortige Erkennbarkeit von Meßabweichungen
- Anwendbarkeit auch für mechanisierte Analysensysteme
- Anwendbarkeit des Basisprogramms vom Praxislaboratorium bis zum Zentrallaboratorium.

Arbeitsaufwand und Kosten müssen sich in vertretbaren Grenzen halten.

Die Qualitätssicherung für ein medizinisches Laboratorium schließt somit die **labor-interne** Qualitätskontrolle (Präzisions- und Richtigkeitskontrolle) und die **labor-externe** Qualitätskontrolle in Form von Ringversuchen (Vergleichsuntersuchungen) ein. Tabelle 2/1 enthält die 47 Meßgrößen, für die obiges Kontrollsystem verbindlich gilt.

Statistische Parameter zur Berechnung von Qualitätskontrollgrößen

Mittelwert $\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$ Arithmetischer Mittelwert von n positiven Größen $x_1 \dots x_n$

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

Die Standardabweichung ist ein mathematisches Maß für die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert \bar{x} .

Variationskoeffizient $VK = s \cdot \frac{100}{\bar{x}}$

Der Variationskoeffizient ist die relative Standardabweichung in [%] des Mittelwertes \bar{x} .

Präzision:

Qualitative Bezeichnung für das Ausmaß der Übereinstimmung der Ergebnisse wiederholter Messungen. Die quantitative Angabe erfolgt als „Unpräzision“ (Rili-BÄK 1 (1) DIN 55350, Teil 13). Die **Präzisionskontrolle** besteht aus einer Vorperiode und einer Kontrollperiode. Sie ist ein Frühwarnsystem zur Erkennung zufälliger Fehler. Eine Präzisionskontrolle muß in jeder Analysenserie (Arbeitsschicht) durchgeführt werden.

Richtigkeit:

Qualitative Bezeichnung für das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem „wahren Wert“ einer Meßgröße und dem gemessenen Wert. Die quantitative Angabe erfolgt als „Unrichtigkeit“ (Rili-BÄK 1 (1) DIN 55350, Teil 13).

Die **Richtigkeitskontrolle** dient zur Erkennung systematischer Fehler. Sie muß in jeder 4. Analysenserie (Arbeitsschicht) durchgeführt werden.

Die Eichbehörden empfehlen den Einsatz eines Richtigkeitskontrollmaterials einmal pro Tag und von mindestens zwei unterschiedlichen Konzentrationen im Wechsel. **Richtigkeitskontrollproben** geben Zielwerte für Meßgrößen an, je nach Rili-BÄK-Vorgabe als methodenunabhängige Referenzmethodenwerte (RMW) oder methodenabhängige Sollwerte (SW).

Externe Richtigkeitskontrolle (Ringversuch)

Ringversuche dienen der objektiven Überwachung der Richtigkeit von Ergebnissen quantitativer Laboratoriumsuntersuchungen unter Vergleichsbedingungen. Von einer zentralen Ringversuchsleitung werden an die teilnehmenden Laboratorien mehrmals im Jahr Proben desselben Untersuchungsmaterials mit wenigstens zwei verschiedenen Konzentrationen des jeweiligen Analyten versandt, die von den Laboratorien in einem festgelegten Zeitraum untersucht werden. Die Meßergebnisse werden an die Ringversuchsleitung geschickt, die die statistische Auswertung und Beurteilung vornimmt. Dazu dienen die vorher durch unabhängige Referenzlaboratorien in diesen Proben ermittelten Soll- bzw. Referenzwerte. Ein Ringversuch gilt für den Teilnehmer als bestanden, wenn die Analysenergebnisse innerhalb der vorgegebenen Grenzen $\pm 3s$ vom Sollwert liegen. Die erfolgreiche Teilnahme wird durch ein Zertifikat mit einer Gültigkeitsdauer von einem Jahr bestätigt.

Alle Ergebnisse der Internen und Externen Qualitätskontrolle sind mindestens fünf Jahre aufzubewahren.

**2.1. Berechnung statistischer Parameter:
Richtigkeit und Präzision****2.1.1 Prinzip der Methode**

Die Qualitätskontrolle erfolgt anhand der Bestimmung des Mittelwertes und des vorgegebenen Variationskoeffizienten von Messungen einer Kontrollprobe.

2.1.2 Durchführung

In die vorliegenden Qualitätskontrollbögen (Tabelle 2/2) sind die Meßwerte von Kontrollmaterial, das nach verschiedenen Methoden analysiert wurde, einzutragen. Präzision und Richtigkeit sind zu berechnen und deren Qualität nach den verbindlichen Vorgaben der Rili-BÄK zu beurteilen.

2.1.3 Auswertung

Der errechnete Mittelwert und der Variationskoeffizient werden mit den vorgegebenen Werten aus Tab. 2/1 verglichen und es wird beurteilt, ob die ausgewählte Methode den Qualitätskriterien nach Rili-BÄK entspricht.

2.2. Erkennen von Trends

2.2.1 Prinzip der Methode

Durch die graphische Darstellung von Meßwerten wird ersichtlich, ob die Methode unter Kontrolle ist.

2.2.2 Durchführung

In vorgegebene Qualitätskontrollbögen (Abbildung 2/1) mit eingetragener Mittelwertslinie \bar{x} und den Warngrenzen ($\pm 2s$ - Bereich) bzw. $\pm 3s$ - Bereich (Alarmgrenzen) sind die ermittelten Meßwerte von Kontrollprobenmaterial graphisch darzustellen.

2.2.3 Auswertung

Beurteilen Sie den graphischen Verlauf der aufeinanderfolgenden Meßpunkte und entscheiden Sie, ob sich die ausgewählte Methode unter Kontrolle befindet. Welche Maßnahmen müssen ergriffen werden, wenn Trends zu erkennen sind?

Tab. 2/1: Meßgrößen, für welche die Verfahrenskontrolle nach Rili-BÄK vorgeschrieben ist

Nr	MESSGRÖSSEN		VORGABEN	
	System	Analyt	ZW	V _{Kmax}
1	L/S	Albumin	SW	6
2	P/S	Aldosteron	RMW	T
3	P/S	Alkalische Phosphatase	SW	7
4	P/S	Bilirubin-gesamt	SW	7
5	P/S/U	Calzium-gesamt	RMW	3,3
6	P/S	Carbamazepin	SW	8
7	P/S/U	Chlorid	RMW	2
8	P/S	Cholesterin-gesamt	RMW	6
9	P/S	Cholinesterase	SW	7
10	P/S	Cortisol	RMW	T
11	P/S	Creatinkinase	SW	8
12	P/S	Digoxin	SW	8
13	P/S/U	Eisen	SW	7
14	L/S/U	Elpho: Albumin γ - Globulin	SW	3,3 8
15	P/S	γ - Glutamyltransferase	SW	7
16	L/P/S/U	Gesamt-Eiweiß	RMW oder SW	5
17	B/L/P/S/U	Glucose	RMW	5
18	P/S	Glutamatdehydrogenase	SW	7
19	P/S	Aspartataminotransferase (ASAT, GOT)	SW	7
20	P/S	Alaninaminotransferase (ALAT, GPT)	SW	7
21	P/S/U	Harnsäure	RMW	6
22	P/S/U	Harnstoff	SW	8
23	P/S	α-Hydroxybutyratdehydrogenase	SW	7
24	L/S	IgA	SW	11
25	L/S	IgG	SW	6
26	L/S	IgM	SW	10
27	P/S/U	Kalium	RMW	2,7
28	P/S/U	Kreatinin	RMW	6

	MESSGRÖSSEN		VORGABEN	
29	P/S/U	Kupfer	SW	5
30	P/S	Lactatdehydrogenase	SW	7
31	P/S	Lithium	RMW	4
32	P/S/U	Magnesium	RMW	4
33	P/S/U	Natrium	SW	2
34	P/S	Östradiol-17-β	SW	T
35	P/S	Phenobarbital	SW	8
36	P/S	Phenytoin	SW	8
37	P/S/U	Phosphor-anorganisch	SW	5
38	P/S	Primidon	SW	8
39	P/S	Progesteron	RMW	T
40	P/S	Saure Phosphatase (SP)	SW	11
41	P	SP-tartrathembar	SW	11
42	P/S	Testosteron	RMW	T
43	P	Thyroxin (T4)	RMW	T
44	P/S	Theophyllin	RMW	8
45	P/S	Transferrin	SW	6
46	P/S	Triglyceride	RMW	7
47	P/S	Valproinsäure	SW	8

Untersuchungsmaterial: L = Liquor, S = Serum, P = Plasma, B = Vollblut, U = Urin, Zielwerte (ZW), SW = methodenabhängiger Sollwert, RMW = methodenunabhängiger Referenzmethodenwert, Trompetenmodell T: Festlegung des Variationskoeffizienten VK in Abhängigkeit des Konzentrationsbereiches bei Hormonen, z.B. Aldosteron: für Konzentration der Kontrollprobe < 0,2 nmol/l gilt $V_{Kmax} = 21$ [%], für > 1,2 nmol/l gilt $V_{Kmax} = 8$ [%].