

Aus dem Institut für Klinische Chemie  
(Direktor: Prof. Dr. med. Ralf Junker)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Validierung einer indirekten Methode zur Bestimmung von  
populationsspezifischen Referenzwerten und die Anwendbarkeit im  
klinischen Alltag am Beispiel ausgewählter Laborparameter**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Julius Oehme  
aus Kiel

Kiel 2022

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Ralf Junker, Institut für Klinische Chemie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Lieb, Institut für Epidemiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2022

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 18.02.2022

gez.: PD Dr. med. Frank Leypoldt

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

I.	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	III
II.	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	V
III.	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	VI
1	<b>Einleitung.....</b>	1
2	<b>Methoden .....</b>	8
2.1	<i>Material.....</i>	8
2.1.1	Laborparameter .....	9
2.1.2	Datensätze .....	14
2.2	<i>Methoden .....</i>	17
2.2.1	Grundlage.....	17
2.2.2	Statistik .....	18
2.2.3	RLE – Reference Limit Estimator .....	21
2.2.4	Präselektion .....	23
2.2.5	R Studio + R .....	24
3	<b>Ergebnisse.....</b>	27
3.1	<i>Präselektion.....</i>	27
3.2	<i>Referenzwerte.....</i>	29
3.2.1	Elektrolyte .....	31
3.2.2	Leberparameter .....	43
3.2.3	Nierenparameter .....	54
3.2.4	Herzinfarktdiagnostik.....	62
3.2.5	Fettstoffwechsel .....	69
3.2.6	Pankreasenzym .....	81
3.3	<i>Drifteffekt .....</i>	83
3.4	<i>Äquivalenztest .....</i>	84
4	<b>Diskussion .....</b>	89
4.1	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse .....</i>	89
4.2	<i>Diskussion der Methode .....</i>	90

<b>4.3 Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>94</b>
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>99</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>101</b>
<b>7 Anhang.....</b>	<b>105</b>
<b>7.1 Elektrolyte.....</b>	<b>105</b>
7.1.1 Kalium .....	105
7.1.2 Natrium.....	108
7.1.3 Magnesium .....	111
7.1.4 Chlorid.....	114
7.1.5 Calcium.....	117
<b>7.2 Leberwerte.....</b>	<b>120</b>
7.2.1 GOT .....	120
7.2.2 GPT.....	123
7.2.3 GGT .....	126
7.2.4 ChE .....	129
<b>7.3 Nierenparameter .....</b>	<b>132</b>
7.3.1 Kreatinin.....	132
7.3.2 eGFR.....	135
7.3.3 Cystatin C .....	138
7.3.4 Harnstoff .....	140
<b>7.4 Herzinfarktdiagnostik .....</b>	<b>143</b>
7.4.1 Creatin-Kinase (CK) .....	143
7.4.2 Creatin-Kinase vom Myokardtyp (CK-MB) .....	146
7.4.3 Laktatdehydrogenase (LDH).....	148
<b>7.5 Fettstoffwechsel .....</b>	<b>151</b>
7.5.1 Cholesterin.....	151
7.5.2 LDL.....	154
7.5.3 HDL.....	157
7.5.4 Triglyceride.....	160
7.5.5 Lipoprotein (a).....	163
<b>7.6 Pankreasenzym.....</b>	<b>164</b>
7.6.1 Lipase .....	164
<b>8 Danksagung .....</b>	<b>167</b>

## I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildung einer Referenzgruppe .....	1
Abbildung 2: Begriffe des Referenzwertkonzepts .....	2
Abbildung 3: Bildung eines Referenzintervalls aus einer Referenzgruppe .....	4
Abbildung 4: Retrospektive indirekte Methode .....	18
Abbildung 5: Schiefe und Wölbung (schematische Darstellung) .....	20
Abbildung 6: Benutzeroberfläche RLE .....	22
Abbildung 7: Beispiel der Excelmappe .....	23
Abbildung 8: Verteilung der Messwerte der Cholinesterase (ChE) ohne Präselektion .....	28
Abbildung 9: Verteilung der Messwerte der Cholinesterase (ChE) nach Präselektion .....	28
Abbildung 10: Verteilung der Messwerte von Kalium .....	31
Abbildung 11: Verteilung der Messwerte von Natrium .....	33
Abbildung 12: Verteilung der Messwerte von Magnesium .....	35
Abbildung 13: Verteilung der Messwerte von Chlorid .....	37
Abbildung 14: Verteilung der Messwerte von Calcium für männliche Patienten im Alter von 18 – 40 Jahren .....	39
Abbildung 15: Verteilung der Messwerte von Calcium für weibliche Patientinnen im Alter von 18 – 40 Jahren .....	40
Abbildung 16: Verteilung der Messwerte von Calcium für weibliche Patientinnen im Alter von 61 – 90 Jahren .....	41
Abbildung 17: Verteilung der Messwerte von GOT (AST) .....	43
Abbildung 18: Verteilung der Messwerte von GPT (ALT) – männliches Patientenkollektiv .....	45
Abbildung 19: Verteilung der Messwerte von GPT (ALT) – weibliches Patientenkollektiv .....	46
Abbildung 20: Verteilung der Messwerte von $\gamma$ -GT für männliche Patienten im Alter von 18 – 40 Jahren .....	49
Abbildung 21: Verteilung der Messwerte von $\gamma$ -GT für männliche Patienten im Alter von 41 – 60 Jahren .....	50
Abbildung 22: Verteilung der Messwerte de Cholinesterase (ChE) .....	52
Abbildung 23: Verteilung der Messwerte von Kreatinin .....	54

Abbildung 24: Verteilung der Messwerte der eGFR .....	56
Abbildung 25: Verteilung der Messwerte von Cystatin C.....	58
Abbildung 26: Verteilung der Messwerte von Harnstoff (Urea).....	60
Abbildung 27: Verteilung der Messwerte der Creatin-Kinase (CK) – männliches Patientenkollektiv .....	62
Abbildung 28: Verteilung der Messwerte der Creatin-Kinase (CK) – weibliches Patientenkollektiv .....	63
Abbildung 29: Verteilung der Messwerte der CK-MB .....	65
Abbildung 30: Verteilung der Messwerte der Laktatdehydrogenase (LDH).....	67
Abbildung 31: Verteilung der Messwerte von Cholesterin – männliches Patientenkollektiv .....	69
Abbildung 32: Verteilung der Messwerte von Cholesterin – weibliches Patientenkollektiv .....	70
Abbildung 33: Verteilung der Messwerte von Cholesterin .....	70
Abbildung 34: Verteilung der Messwerte von LDL.....	72
Abbildung 35: Verteilung der Messwerte von HDL – männliches Patientenkollektiv: .....	74
Abbildung 36: Verteilung der Messwerte von HDL – weibliches Patientenkollektiv... .....	75
Abbildung 37: Verteilung der Messwerte für Triglycerid .....	77
Abbildung 38: Häufigkeit der Nachkommastellen für den Datensatz für Triglyceride .....	78
Abbildung 39: Histogramm der verwendeten Messgeräte für Triglyceride .....	78
Abbildung 40: Histogramm von Lipoprotein(a).....	80
Abbildung 41: Verteilung der Messwerte der Lipase .....	81
Abbildung 42: Datendrift von Natrium .....	83
Abbildung 43: Dichteverteilung der durch Cobas 8000 gemessenen Werte für den Parameter Harnstoff und die berechneten Referenzwerte. ....	86
Abbildung 44: Dichteverteilung der durch Dimension 2 gemessenen Werte für den Parameter Harnstoff und die berechneten Referenzwerte. ....	86
Abbildung 45: Verteilung der Messwerte in Abhängigkeit vom Patientenalter (Cobas 8000).....	87
Abbildung 46: Verteilung der Messwerte in Abhängigkeit vom Patientenalter (Dimension 2).....	88

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Probleme beim Transfer von externen Richtgrenzen.....	5
Tabelle 2: Retrospektive Modelle.....	6
Tabelle 3: Datensatzgröße.....	14
Tabelle 4: Beispiel eines Datensatzes .....	16
Tabelle 5: Berechnete Referenzwerte von Kalium in mmol/l .....	32
Tabelle 6: Berechnete Referenzwerte von Natrium in mmol/l.....	34
Tabelle 7: Berechnete Referenzwerte von Magnesium in mmol/l.....	36
Tabelle 8: Berechnete Referenzwerte von Chlorid in mmol/l.....	38
Tabelle 9: Berechnete Referenzwerte von Calcium in mmol/l .....	42
Tabelle 10: Berechnete Referenzwerte von GOT (AST) in U/l .....	44
Tabelle 11: Berechnete Referenzwerte von GPT (ALT) in U/l.....	47
Tabelle 12: Berechnete Referenzwerte von $\gamma$ -GT in U/l .....	51
Tabelle 13: Berechnete Referenzwerte der ChE in kU/l .....	53
Tabelle 14: Berechnete Referenzwerte von Kreatinin in $\mu$ mol/l.....	55
Tabelle 15: Berechnete Referenzwerte der eGFR in ml/min .....	57
Tabelle 16: Berechnete Referenzwerte von Cystatin C in mg/l .....	59
Tabelle 17: Berechnete Referenzwerte von Harnstoff in mmol/l.....	61
Tabelle 18: Berechnete Referenzwerte der CK in U/l .....	64
Tabelle 19: Berechnete Referenzwerte der CK-MB in U/l .....	66
Tabelle 20: Berechnete Referenzwerte der LDH in U/l.....	68
Tabelle 21: Berechnete Referenzwerte von Cholesterin in mmol/l .....	71
Tabelle 22: Berechnete Referenzwerte von LDL in mmol/l.....	73
Tabelle 23: Berechnete Referenzwerte von HDL in mmol/l .....	76
Tabelle 24: Berechnete Referenzwerte für Triglycerid in mmol/l .....	79
Tabelle 25: Berechnete Referenzwerte der Lipase in U/l .....	82
Tabelle 26: Harnstoff Äquivalenztestung .....	84

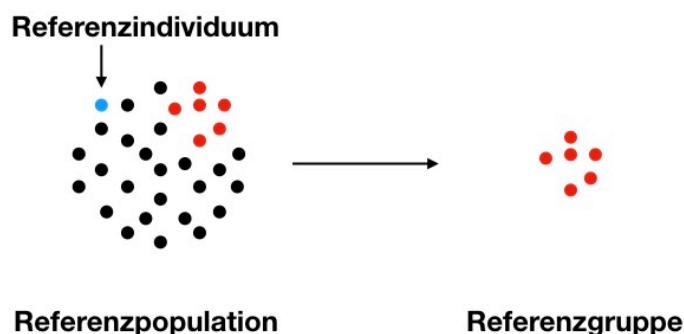
### III. Abkürzungsverzeichnis

y-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
ALT	Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)
AST	Aspartat-Aminotransferase (entspricht GOT)
ChE	Cholinesterase
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase des Myokardtyps
CLSI	The Clinical & Laboratory Standards Institute
DGKL	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (entspricht AST)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (entspricht ALT)
HDL	High-Density Lipoprotein
IFCC	The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low-Density Lipoprotein
LIS	Laborinformationssystem
RLE	Reference Limit Estimator
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

# 1 Einleitung

Jeden Tag werden in Deutschland unzählige Proben in die vielen Labore des Landes geschickt. Die Proben entstammen u.a. aus dem Blut, Urin oder auch Liquor von Patienten. Diese Proben werden geprüft und sollen am Ende Auskunft über den Gesundheitszustand eines einzelnen Patienten geben. Eine ungesunde Ernährung kann sich in erhöhten Blutfettwerten widerspiegeln. Leistet die Niere nicht mehr wie gewohnt ihren Dienst, dann können erhöhte Kreatininwerte einen Hinweis geben. Erniedrigte Cholinesterasewerte (*ChE*) sprechen wiederum für eine verringerte Leistung der Leber.

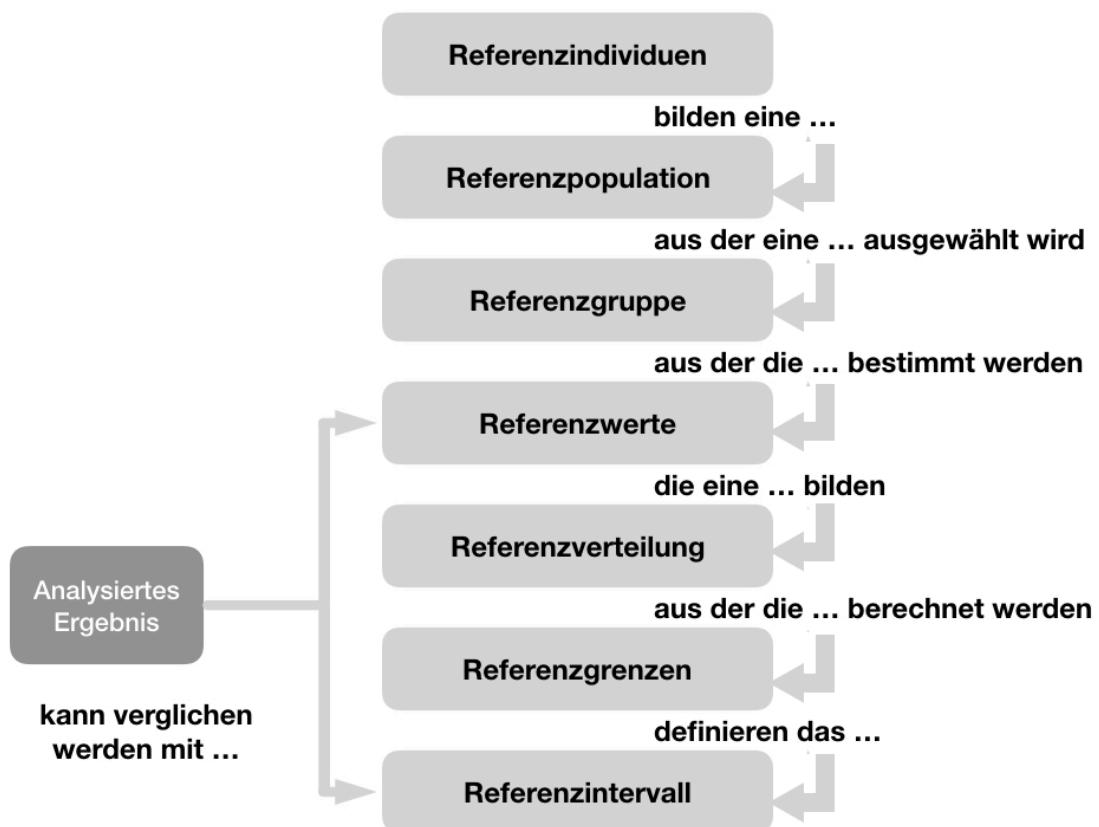
Doch was bedeutet zu hoch und zu niedrig für einen Laborparameter und hat dieser dann einen Krankheitswert. Eine Einordnung der Werte ermöglichen sogenannte Richtwerte, die den Kliniken und Ärzten helfen, Therapieentscheidungen zu treffen. Im Labor gemessene Werte werden mit Richtwerten verglichen und können für Einteilungen in verschiedene Subpopulationen genutzt werden, wie z.B. die Untergruppen „krank“ und „nicht krank“. Richtwerte orientieren sich an „gesunden“ Individuen (Referenzindividuen). Die Gesamtheit dieser Referenzindividuen ergibt eine Referenzpopulation (Abbildung 1). Damit Richtwerte ermittelt werden können, wird aus einer Referenzpopulation anhand von Selektionskriterien eine Referenzgruppe ausgewählt und exemplarisch untersucht.



**Abbildung 1: Bildung einer Referenzgruppe**

Die Referenzgruppe spiegelt die Referenzpopulation wider. Die Referenzgruppe wurde „a priori“ also vor Bildung von Referenzwerten anhand von Selektionskriterien ausgewählt.

Der zentrale Teil der Verteilung der Messergebnisse dieser Referenzgruppe ergibt ein Referenzintervall, welches durch einen oberen und unteren Referenzwert (Referenzgrenze) begrenzt wird (Abbildung 2). Je nach Laborparameter kommt es durch die unterschiedliche klinische Bedeutung zur Anwendung von einseitigen oder zweiseitigen Referenzgrenzen. Entweder wird ein Bereich, in diesem Fall ein Referenzintervall, aus einem oberen und unteren Referenzwert bestimmt oder nur eine Referenzgrenze angegeben, die den gesamten Bereich darüber oder darunter einschließt (1).



**Abbildung 2: Begriffe des Referenzwertkonzepts**

Wichtige Begriffe des Referenzwertkonzepts und wie sie sich gegenseitig bedingen (1).

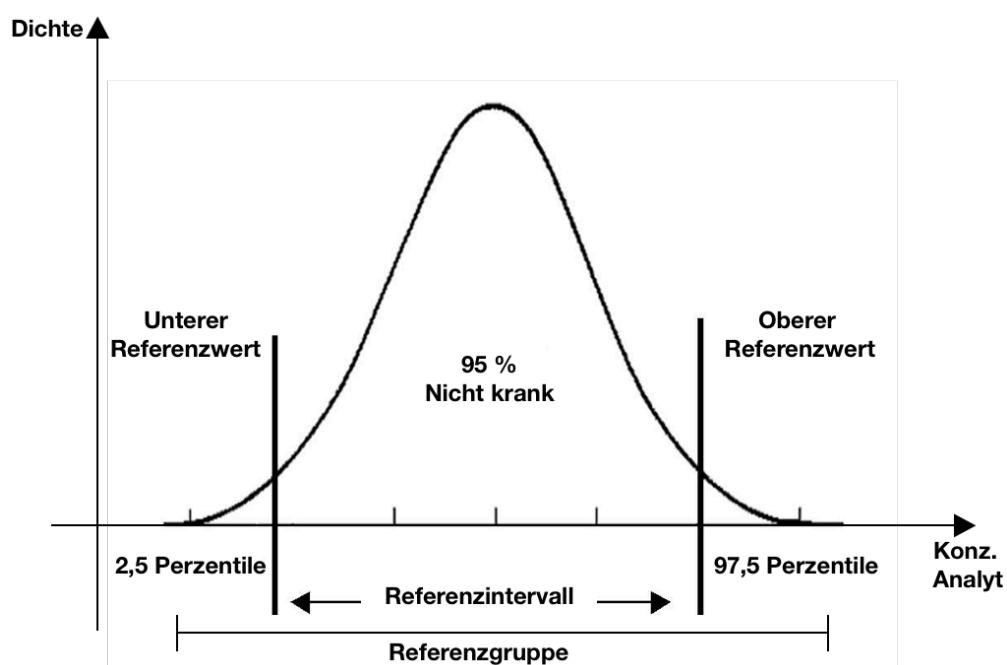
Referenzwerte werden nicht ausschließlich zur Unterteilung in „krank“ und „nicht krank“ genutzt, sondern können auch als Aktionsgrenzen funktionieren. Die Festlegung dieser Grenzen findet auf Basis klinischer Erfahrungen und Interventionsmöglichkeiten statt. Denn aus diesen Grenzen ergeben sich weitere diagnostische oder therapeutische Schritte. Darüber hinaus gibt es therapeutische Grenzen, welche bei Kontrolle der Wirkstoffspiegel von Medikamenten anzuwenden sind.

In dieser Arbeit werden hauptsächlich die Begriffe Referenzintervall und oberer und unterer Referenzwert verwendet, welche den Referenzgrenzen entsprechen. Der Fokus liegt auf den Referenzgrenzen, denn es wurden die im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) verwendeten Referenzgrenzen mit neu berechneten Referenzgrenzen verglichen. Dennoch ist die gesamte Terminologie notwendig, die eine wichtige Rolle in der Entstehung des nachfolgenden Konzepts und dessen Standards einnimmt (2).

Das ursprüngliche in der Labormedizin verwendete Normalwertekonzept arbeitete mit der Annahme, dass der zentrale Teil einer Verteilung von Messwerten, die mit „normalen“ Menschen erhobenen worden ist, nicht krank ist. Das Problem ist, dass die Ermittlung dieser Werte wenig standardisiert war und die Terminologie nicht klar definiert wurde (3). Zu diesem Konzept kommentierte Gräsbeck, dass Normalwerte durch junge, meist, weibliche Laborantinnen, einigen wenigen Medizinstudenten und einen alten Professor entstehen, die alle gut zu Fuß sind. Diese Werte werden dann zur Beurteilung von alten bettlägerigen Patienten, die zu untypischen Uhrzeiten untersucht werden, herangezogen (2). Der Beginn eines standardisierten Verfahrens erfolgte durch das Referenzwertekonzept, welches von Gräsbeck und Saris im Jahr 1969 der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) vorgestellt wurde und von da an stetig weiterentwickelt wurde (4). In einer Reihe von Veröffentlichungen durch die IFCC wurden die empfohlenen Standards festgehalten (1,5–8). Das Normalwertekonzept wurde im Zuge dieser Entwicklung nach engagierter und langjähriger Arbeit der IFCC durch ein standardisierten Referenzwertekonzept abgelöst. Zu Beginn der Etablierung von einem standardisierten Referenzwertekonzept war die Entwicklung der Laboranalytik noch nicht so weit fortgeschritten wie heute. Messergebnisse waren meist ungenauer und daher wurden nur deutliche Abweichungen als relevant erachtet. Deshalb wurde die Bedeutung von hochwertigen Referenzwerten zu dieser Zeit noch nicht in ganzem Maße erkannt (4).

Als Gold-Standard für die Ermittlung von Referenzgrenzen gilt das „reference value concept“ der IFCC (1). Dieses „IFCC Konzept“ ist ein direktes prospektive Verfahren zur Ermittlung von Referenzwerten anhand einer gesunden Referenzgruppe. Die empfohlene Größe einer Referenzgruppe sollte 120 Probanden einschließen (9). Diese Größe wird als statistisch aussagekräftig angesehen. Es ist nach der Arbeit von Reed

et al. die kleinste Anzahl von Werten, die eine Bildung einer Normalverteilung mit einem Konfidenzintervall von 90 % ermöglicht (10). Wird nun eine Referenzgruppe zusammengestellt, besteht diese aus jungen gesunden Menschen. Bei speziellen Fragestellungen kommen auch spezifische Referenzgruppen in Frage. Diese werden a priori durch verschiedene Selektionskriterien ausgewählt. Für die Bildung eines Referenzintervalls werden die zentralen 95 % der Verteilung der Messergebnisse gewählt (Abbildung 3). Die untere Grenze, also der untere Referenzwert, liegt bei der 2,5 % Perzentile und die obere Grenze, also der obere Referenzwert, bei der 97,5 % Perzentile. Von 100 % klinisch gesunden Probanden bilden nur die zentralen 95 % der Messergebnisse das Referenzintervall. 5 % der Referenzpopulation fallen aus dem Referenzintervall heraus und werden als pathologisch erachtet. Analyseergebnisse in diesen 5 % werden zu den Befundkranken gezählt.



**Abbildung 3: Bildung eines Referenzintervalls aus einer Referenzgruppe**

Nach dem Konzept der IFCC zeigt diese Abbildung eine theoretische normalverteilte Dichtefunktion. Oberer und unterer Referenzwert entsprechen den Referenzgrenzen (2,5 % und 97,5 % Perzentile) und begrenzen das Referenzintervall (95 %).

Eine Umsetzung des IFCC-Konzepts kann sehr kostspielig und zeitaufwendig sein und kann nicht durch alle Laboratorien umgesetzt werden (11). Hinzu kommt, dass für viele Laborparameter eine Stratifizierung nach Alter und Geschlecht notwendig ist und mehr

Werte nötig sind, da in jeder Referenzgruppe 120 Probanden benötigt werden (12). Die Folge ist, dass viele Labore ihre Richtwerte aus externen Quellen übernehmen.

Während sich die Standards der Probeentnahme und der Analyse weiterentwickelt haben und regelmäßigen Qualitätstests unterzogen werden, bestehen Referenzwerte teilweise schon seit Jahrzehnten. Entweder wurden diese durch das Labor nach dem „IFCC-Konzept“ vor einiger Zeit selbst ermittelt oder aus externen Quellen übernommen. Dabei empfehlen und fordern die Richtlinien des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) die Validierung von Referenzwerten (9). Diese Kontrolle sollte auch nach Absatz 5.5 der ISO 15189 Norm periodisch erfolgen. Der Transfer von externen Werten ist zu hinterfragen und geht mit Problemen einher. Einige dieser Probleme wurden durch Arzideh et al. zusammengefasst und werden in Tabelle 1 dargestellt (13).

**Tabelle 1: Probleme beim Transfer von externen Richtgrenzen**

Probleme bei der Verwendung von externen Richtgrenzen aus Arzideh et al.: Richtwerte bei quantitativen Untersuchungen im medizinischen Laboratorium: Definitionen, Klassifikation und Grenzen der Anwendung. Empfehlungen zur Klassifizierung und Definitionen von Richtwerten quantitativer Messgrößen (13).

- 
- 1. Unsicherheit der adäquaten Referenzpopulation in Hinsicht auf: Alter, Geschlecht, Ernährungsstatus, Drogenabusus, ethnische Homogenität, ambulanter oder stationärer Bereich etc.
  - 2. Unsicherheit identischer analytischer Verfahren
    - 2.1 Unterschiedliche präanalytische Verfahren
    - 2.2 Unterschiedliche oder modifizierte Methoden
    - 2.3 Unbekannte Bias- und Unpräzisionskriterien
- 

Durch die mangelnde Umsetzung der Empfehlungen durch die IFCC und die CLSI kommt es zu ähnlichen Problemen die Gräsbeck (2) mit dem oben genannten Zitat (Seite 3) schon 1969 für das Normalwertkonzept geäußert hatte. Der externe oder veraltete Referenzwert passt teilweise nicht zu dem Patienten und zur weiterentwickelten Laboranalyse. Somit kann auch keine sichere Aussage zu dem ermittelten Laborergebnis getroffen werden.

Eine Aussage zu einem Ergebnis ist nur möglich, wenn sowohl die Qualität der Analyse, als auch der Referenzwerte regelmäßig überprüft wird. Wird ein nach hohen Standards analysierter Wert mit einem ggf. veralteten Referenzwert aus der Literatur verglichen, kann es diesen als diagnostisches Entscheidungskriterium unbrauchbar machen (11).

Als Alternative zur direkten prospektiven Methode wurden indirekte retrospektive Ansätze entwickelt. Hier werden Referenzwerte aus bereits bestehenden Datensätzen der Laboratorien ermittelt. Der Vorteil der retrospektiven Herangehensweise ist die Umsetzbarkeit durch die einzelnen Labore bei geringem Kosten- und Zeitaufwand. In der Vergangenheit gab es bereits viele Ansätze und statistische Modelle zur Ermittlung von retrospektiven indirekten Referenzwerten. Gemeinsame Voraussetzung dieser Ansätze war, dass der zentrale Teil der Verteilung der Messwerte der nicht kranken Subpopulation entspricht (13). Teilweise konnten bereits gute Ergebnisse erreicht werden, doch eine sichere Anwendbarkeit im klinischen Alltag war nicht gegeben. Einerseits war die Validierung der Methoden für einzelne Laborparameter bei nicht zufriedenstellenden Ergebnissen nicht möglich (14), andererseits benötigte die Anwendung der statistischen Modelle Expertise auf eben diesem Gebiet, die nicht überall vorhanden ist. In einem ersten retrospektiven Modell zeigte Bhattacharya 1967 eine Methode, in der die Zerlegung in normalverteilte Untergruppen erfolgte. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die bisherigen Modelle.

**Tabelle 2: Retrospektive Modelle**

Retrospektive Modelle zur Isolierung der nicht kranken Subpopulation mittels Verteilungszerlegung aus Arzideh et al.: Klassifizierung und Definitionen von Richtwerten quantitativer Messgrößen (13)

1. 1967 Bhattacharya (15)	Zerlegung in normalverteilte Untergruppen
2. 1980 Naus et al. (16)	Zerlegung nach gamma-Transformation
3. 1985 Baadenhuijsen et al. (17)	Zerlegung nach Box-Cox Transformation
4. 1995 Karisto und Poola (18)	Zerlegung in zwei unterschiedliche Normalverteilungen und einem gemeinsamen Modalwert
5. 1981 Martin et al. (19)	Gram-Charlier Serie (Mean, SD, Schiefe-Parameter)
6. 2007 Arzideh et al. (20,21)	Kombinationsmodell

Diese Arbeit setzt sich mit der indirekten Methode von Arzideh et al. (21) auseinander, welche sich an den bisherigen indirekten Methoden zur Ermittlung von Referenzwerten orientiert. Der Berechnung von Referenzwerte geht in dieser Methode eine Vorselektion voraus, die den Anteil der kranken Subpopulation verringern soll. Diese Vorselektion wurde im Rahmen dieser Arbeit um weitere Ausschlusskriterien erweitert. Erst dann folgt eine Zerlegung der Mischpopulation durch vorausgewählte Verteilungsmodelle (13). Die „AG Richtwerte“ der DGKL (Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.) entwickelte auf Basis dieses Kombinationsmodell von Arzideh et al. den Reference Limit Estimator (RLE). Dabei handelt es sich um ein in Excel eingebettetes Programm. Durch eine benutzerfreundliche Oberfläche soll das Einlesen von Datensätzen und die Bedienung des RLE vereinfacht werden. Die Berechnung der Referenzwerte aus diesen Datensätzen erfolgt mit der Statistiksoftware *R*, die durch das in Excel eingebettete Programm automatisch angesteuert wird. Eine Anwendung ohne genauere Kenntnisse der Software oder des durch Arzideh et al. entwickelten Algorithmus soll möglich sein, damit der RLE in verschiedenen Laboren zur Ermittlung von eigenen Referenzwerten genutzt werden kann. Der RLE soll in dieser Arbeit bezüglich der Praktikabilität, aber auch im Hinblick auf die zugrundeliegende Methode validiert werden.

Die Etablierung von indirekten Methoden zur Ermittlung oder Validierung von laboreigenen Referenzwerten kann ein wichtiger Schritt für die Qualitätssicherung in der Laboranalytik sein. Außerdem ermöglicht der RLE eine vereinfachte Stratifizierung nach Geschlecht und Alter, was individuelle Therapieentscheidungen ermöglicht.

## 2 Methoden

Der Weg zu einem retrospektiven indirekt berechneten Referenzwert beginnt mit der Blutabnahme bei einem Patienten. Diese führt über die Analyse im Labor zu Ergebnissen, die entweder als Routineuntersuchung, als Verlaufskontrolle, als Notfalluntersuchung oder im Rahmen einer speziellen Fragestellung erhoben worden sind. Oft werden viele Parameter in einer Laboruntersuchung eines Patienten kontrolliert und nur wenige werden als auffällig oder pathologisch gewertet. Die meisten Ergebnisse sind also nicht-pathologisch und können einer gesunden Population zugerechnet werden, auch wenn der einzelne Patient krank ist. Die Ergebnisse aller Patienten werden über Jahre gesammelt und als Datensatz für die einzelnen Laborparameter gespeichert. Am Ende sollen die später berechneten Referenzwerte eine gesunde Population widerspiegeln. Die Datensätze werden analysiert und gefiltert, damit der Anteil der pathologischen Werte möglichst gering ist. Durch Anwendung statistischer Methoden werden dann die nicht-pathologischen Werte genutzt, um durch Bestimmung der 2,5 % und 97,5 % Perzentile das Referenzintervall zu berechnen. Die einzelnen Schritte werden in diesem Kapitel beschrieben.

### 2.1 Material

Als Grundlage für die Berechnung retrospektiver Referenzwerte wurden laboreigene Daten zwischen 2015 und 2017 aus den Datenbanken des UKSH und seiner Anschlusskliniken herangezogen. Es wurden aus den Daten von zweiundzwanzig ausgewählte Laborparameter die Datensätze für die spätere Berechnung gebildet. In dieser Arbeit wurden hauptsächlich die Daten des Zentrallabors des UKSH der Standorte Kiel und Lübeck genutzt. Die Datensätze der Anschlusskliniken wurden zum Vergleich herangezogen. Die Blutproben für die Laborparameter wurden in allen Kliniken mittels Lithium-Heparin-Monovetten bzw. Mikrovetten von Sarstedt gewonnen. Die Analysen wurden durch Geräte des Typ Roche Cobas 8000 und Siemens Dimension EXL nach den jeweiligen Angaben des Geräteherstellers durchgeführt.

Zum Vergleich der verwendeten Analysegeräte wurden Äquivalenztests durchgeführt. Für jeden Laborparameter hat das UKSH Standardarbeitsanweisungen entwickelt, in denen wichtige Informationen für die Analytik und den Laborparameter enthalten sind. An diesen Anweisungen, die z.B. Angaben zum Material, Probenvorbereitung oder zur Lagerung machen, orientiert sich die Arbeit im Labor. Hohe Qualitätsstandards sind

auch für externe Kliniken durch gemeinsam entwickelte Standardarbeitsanweisungen sichergestellt. Die Präanalytik und die Durchführung der Analysen fanden nach UKSH-internen Qualitätsrichtlinien statt, welche sich nach nationalen Vorgaben richten.

### 2.1.1 Laborparameter

Es wurden hauptsächlich Datensätze zu verschiedenen Laborparametern herangezogen, die im klinischen Alltag zum Routine-labor gehören, wie z.B. Elektrolyte oder Transaminasen. Einige in dieser Arbeit untersuchten Laborwerte, werden hingegen nur bei spezieller Fragestellung erhoben und sind kostspieliger. Dementsprechend fallen die Datenmengen für diese Parameter geringer aus. Die verschiedenen Laborparameter wurden für eine bessere Übersicht nach den einzelnen Organsystemen in Gruppen unterteilt.

#### Elektrolyte

Die Gruppe der Elektrolyte hat einen hohen Stellenwert in der Routine-labordiagnostik, da sie Indikatoren für viele Krankheiten sind. Das empfindliche Zusammenspiel der Elektrolyte im intrazellulären und im extrazellulären Raum hat großen Einfluss auf die Wasserverteilung und Erregbarkeit der Zellen. Elektrolytstörungen können durch viele Prozesse ausgelöst werden und vielfältige Effekte auf den Patienten haben. Abweichungen der Elektrolyte können u.a. als Folge einer Fehlfunktion der Niere oder durch iatrogenen Einfluss zu Herzrhythmusstörungen, Organversagen und zum Tod führen. Eine Hypokaliämie beispielsweise, bedingt durch die Gabe von Diuretika, die die Kaliumwiederaufnahme in der Niere hemmen, kann durch Heraufsetzen des Ruhemembranpotenzials die Erregbarkeit der Zellen im Herzen senken. Als Folge kann es neben Extrasystolen zu einer Rhythmusinstabilität führen, die in ein Kammerflimmern münden kann. Eine Hyperkaliämie kann zum Beispiel im Rahmen einer Nierenrindeninsuffizienz auftreten. Es kommt dabei zu einem Hypocortisolismus. Die Rückresorption von Wasser mit Natrium im Austausch für Kalium ist gestört. Es wird zu wenig Kalium ausgeschieden und in der Folge wird das Ruhemembranpotenzial heruntergesetzt und die Erregbarkeit des Herzens gesteigert, was ebenfalls zu Rhythmusstörungen führen kann. Datensätze der Elektrolyte *Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium* und *Chlorid* wurden in dieser Arbeit verwendet (22).

### Leberparameter

Die Transaminasen *GOT* oder auch *AST* (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase oder Aspartat-Aminotransferase – beschreibt dasselbe Enzym) und *GPT* oder auch *ALT* (Glutamat-Pyruvat-Transaminase oder Alanin-Aminotransferase – beschreiben das-selbe Enzym) sind leberspezifische Enzyme und können Hinweise auf Entzündungen und Schädigungen der Leber geben. Weiterhin dienen sie als Verlaufs- und Therapie-parameter. Insbesondere durch Betrachtung beider Werte ist eine Beurteilung der Schwere und Art der Schädigung der Leberzellen möglich, denn erst bei Untergang der Zellen kommt es zur vermehrten Freisetzung von *GOT (AST)* in die Blutbahn. *GPT (ALT)* ist hauptsächlich im Zytosol der Leberzellen vorzufinden und *GOT (AST)* ist zu-sätzlich auch in den Mitochondrien der Zellen vertreten. Der sogenannte De-Ritis-Quo-tient ist der Quotient dieser Transaminasen und gibt Aufschluss darüber, ob es sich um eine Entzündung der Leber oder eine Schädigung mit Zelluntergang und somit vermehrter Freisetzung von *GOT (AST)* handelt (22).

*y-GT* (Gamma-Glutamyl-Transferase) ist ein membrangebundener Parameter, der der empfindlichste Indikator bei Störungen des Gallengangsystems und der Leber ist. Stark erhöhte Werte sind bei der Cholestase, einem Aufstau von Galle unterschiedli-cher Pathogenese, sowie bei der Ethyltoxischen Hepatitis vorzufinden (22).

Die *Cholinesterase (ChE)* gehört nicht zu den routinemäßig bestimmten Leberpara-metern. Dieses Enzym wird durch die Leber gebildet und kann daher als Parameter für die Syntheseleistung der Leber verwendet werden. Bei Schädigung der Leber sind erniedrigte Werte festzustellen. Erhöhte Werte sind hingegen z.B. beim Diabetes Mel-litus festzustellen (22).

### Nierenparameter

Die Nierenfunktion spiegelt sich u.a. in ihrer glomerulären Filtrationsleistung (GFR) wi-der. Diese Filtrationsleistung wird durch die Clearance bestimmt. Unter Clearance ver-steht man die Menge einer Substanz, die pro Minute aus dem Plasma gefiltert werden kann. Kreatinin ist ein konstant anfallendes Abbauprodukt der Muskelzellen. Anhand dieser Substanz kann die Filtrationsleistung der Niere gemessen werden, da es tubulär in der Niere kaum rückresorbiert wird. Durch Vergleich der Konzentrationen in Plasma und Urin lässt sich die GFR bestimmen.

*Kreatinin* ist ein wichtiger Wert zur Beurteilung der glomerulären Filtrationsleistung der Niere. Es handelt sich um ein konstant anfallendes Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels. Ein Anstieg ist aber erst ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 50 % zu erwarten (22).

*eGFR (estimatedGFR)* ist ein errechneter Näherungswert der GFR und spiegelt die Kreatinin Clearance wider. Errechnet wird dieser Wert durch die Cockcroft-Gault-Formel aus Kreatininkonzentration im Blut, Alter, Körpergewicht und Geschlecht (22).

*Cystatin C* kommt in allen kernhaltigen Zellen vor und wird relativ konstant produziert. Daher ist die Konzentration von *Cystatin C* im Blut abhängig von der glomerulären Filtrationsleistung der Niere. *Cystatin C* ist deutlich sensitiver und spezifischer für moderate Einschränkungen der GFR zwischen 80 und 40 ml/min und ist unabhängig von Alter, Geschlecht und Muskelmasse. Beginnende Nierenschädigungen können früher erkannt werden. *Cystatin C* ist daher bei Kindern und Patienten nach Nierentransplantation ein nützlicher Parameter (22).

*Harnstoff* ist das Hauptabbauprodukt des Proteinstoffwechsels und wird in der Leber aus Ammoniak und CO<sub>2</sub> gebildet. Es ist essenziell für die Entgiftung von Ammoniak. Es handelt sich um einen harnpflichtigen Stoff, der über die Niere ausgeschieden wird. Bei Störungen der Nierenfunktion und katabolen Stoffwechsellagen kommt es zu einem Anstieg (22).

### Herzinfarktdiagnostik

Folgende Enzyme werden in der Herzinfarktdiagnostik genutzt. Sie erlauben eine Aussage über das Ausmaß der Myokardschädigung. Auch ihre charakteristische zeitliche Dynamik ist in der Diagnostik hilfreich (22).

*Creatin-Kinase-Gesamt (CK-Gesamt)* ist ein unspezifisches Leitenzym für Schäden am Herz- oder Skelettmuskel. Eine weitere Differenzierung ist durch die vier Isoenzyme möglich (22).

Bei der *CK-MB* handelt es sich um das Isoenzym der Creatin-Kinase vom Myokardtyp. Sollte das Isoenzym *CK-MB* von der CK-Gesamt 6 – 20 % ausmachen, spricht es für eine Schädigung der Herzmuskulatur. Außerdem korreliert dieser Marker mit der Infarktgröße (22).

*Laktatdehydrogenase (LDH)* kommt in jeder Zelle vor und ist ein nicht organspezifischer Parameter für Zellmembranschädigung und Zelluntergang. Eine quantitative Bestimmung der fünf Isoenzyme erlaubt eine bessere Organzuordnung (22).

### Fettstoffwechsel

Die Labordiagnostik des Fettstoffwechsels spielt eine wichtige Rolle in der Abschätzung des Atherosklerose-Risikos und gibt Auskunft über den Erfolg der lipidsenkenden Therapie. Zur Diagnostik des Fettstoffwechsels sollte der Patient möglichst 12 – 16 Stunden vorher nüchtern sein. Daher sind diese Parameter stark von der Compliance der Patienten und den Bedingungen der Probeentnahme abhängig (22).

Das Isoprenlipid *Cholesterin* ist ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen und essenziell für die Bildung von Steroidhormonen und Gallensäure. *Cholesterin* kann über die Nahrung aufgenommen und vom Körper synthetisiert werden. Der Laborparameter *Cholesterin* ist von Alter, Geschlecht und Größe des Patienten abhängig (22).

*LDL* (Low-density Lipoprotein) ist das cholesterinreichste Lipoprotein. Es ist zuständig für den Transport von Cholesterin und Cholesterinestern von der Leber ins extrahepatische Gewebe. Ein hohe *LDL*-Konzentration korreliert mit erhöhtem Risiko der Atherosklerose (22).

*HDL* (High-density Lipoprotein) ist für den Transport von Cholesterin und Cholesterinestern aus dem extrahepatischen Gewebe zur Leber, wo diese ausgeschieden werden, zuständig. Anders als das *LDL* gilt das *HDL* als protektiver Faktor der Atherosklerose (22).

*Triglyceride* oder auch Triacylglycerince sind die Speicherform von Fettsäuren und somit eine wichtige Energiereserve. Diese werden im Fettgewebe gespeichert und bei Energiebedarf entsprechend abgebaut (22).

*Lipoprotein A* ist ein unabhängiger Risikofaktor der Atherosklerose, der genetisch determiniert ist. Ein erhöhter Wert geht mit einem vielfach erhöhten Risiko einher, verglichen mit dem Risiko bei erhöhtem *LDL*-Wert (22).

#### *Pankreasenzym*

*Lipase* ist ein pankreasspezifisches Enzym, welches ein wichtiger Bestandteil der Verdauung ist. Stark erhöhte Werte sind bei der akuten Pankreatitis vorzufinden, welche aber keine Aussage über die Schwere des Verlaufs ermöglichen (22).

## 2.1.2 Datensätze

Die Datensätze, bestehend aus den Laborwerten, Messerergebnissen und zusätzlichen Informationen der Patienten, wurden aus dem Laborinformationssystem (LIS) des UKSH extrahiert. Für die einzelnen Laborparameter konnten Datensätze sehr unterschiedlicher Größe gebildet werden. Der größte Datensatz für das Elektrolyt Kalium umfasst 1.571.994 Messwerte (Tabelle 3). Datensätze dieser Größe lassen sich nicht in Excel darstellen. Als Alternative wurden diese Datensätze mit dem Statistikprogramm *R 3.4.0. patched* und *CSVed 2.5.2a*, einem Lese- und Bearbeitungsprogramm für Dateien vom csv-Typ, eingelesen und bearbeitet. Die Datensätze der Anschlusskrankenhäuser fielen deutlich kleiner aus als die des UKSH, und reichten teilweise nicht zur Berechnung von Referenzwerten aus.

**Tabelle 3: Datensatzgröße**

Größe der Datensätze, die aus dem LIS des UKSH verwendet worden sind.

Laborparameter	Anzahl der Messwerte
Kalium	1.571.994
Natrium	1.532.799
Chlorid	502.680
Calcium	745.771
Magnesium	269.827
GOT (AST)	682.807
GPT (ALT)	779.556
y-GT	784.790
ChE	92.286
Kreatinin	1.309.581
eGFR	1.102.753
Cystatin C	2.065
Cystatin C ext.	18.277
Harnstoff	788.873
CK Gesamt	520.837
CK-MB	77.460
LDH	442.952
Cholesterin	115.179
LDL	99.353
HDL	83.766
Triglyceride	164.771
Lipoprotein (a)	12.774
Lipase	226.916

Ein Datensatz besteht aus zwanzig Spalten. Für eine bessere Übersicht werden die einzelnen Spalten in der folgenden Tabelle erläutert. Es werden die Bezeichnungen

und Abkürzungen der verwendeten Datensätze übernommen. Die für die Berechnung der Referenzwerte notwendigen Spalten sind Ergebnis, Alter und Geschlecht. Sollten diese fehlen, wird die Probe ausgeschlossen. Das Geschlecht kann fehlen, wenn keine geschlechtsspezifischen Referenzwerte errechnet werden sollen. In der Spalte Analysedatum sind Daten notwendig, wenn Drifteffekte beobachtet werden sollen. Die weiteren Spalten werden in Tabelle 4 benannt. Die einzelnen Spalten erlauben eine weitere Differenzierung des Messwertes und ermöglichen somit eine gezielte Präselektion.

#### **Tabelle 4: Beispiel eines Datensatzes**

Teil 1: Informationen zu Alter und Geschlecht der Patienten erlauben es, spezifische Referenzwerte der einzelnen Altersgruppen je nach Geschlecht zu errechnen: n= jeweiliges Ergebnis und Alter; m= male für männlich und f= female für weiblich. Unter Behandlung wird angegeben in welchem Rahmen die Proben entnommen worden sind: a= ambulant, s= stationär, v= vorstationär, n= nachstationär.

Teil 2: Anhand von Datum und Uhrzeit der Einschleusung der Messwerte können Driftaspekte über die Jahre, Monate oder innerhalb eines Tages ermittelt werden. AnalysenNr: Jeder Parameter hat eine eigene Analysennummer: n=jeweilige Analysennummer. Einheit: Die Einheit, in der das Ergebnis angegeben wird. RefBereich: Referenzbereich, der von dem Labor verwendet wird: uRef= unterer Referenzwert, oRef= oberer Referenzwert.

Teil 3: Probenart: In diesem Fall wurden alle Proben in Heparinplasma entnommen. Gerät: Analysegeräte, die zur Messung des Parameters genutzt wurden. Jede Nummer kann einem Gerät zugewiesen werden und ermöglicht einen Vergleich zwischen den Geräten. Einsender: Jeder, der an das Labor Proben schickt, hat eine Einsendenummer. Dies ermöglicht den Ausschluss einzelner Einsender oder ganzer Gruppen. Auftrag: Jede Anfrage an das Labor erhält eine Auftragsnummer. PNR: Jedem Patienten kann eine Fallnummer zugeschrieben werden. Patientennamen werden nicht angegeben und bleiben anonym. Durch die PNR können gezielt einzelne Patienten ausgeschlossen werden. Der Eintrag n steht hier für die jeweilige Gerät-, Einsender-, Auftrags- oder Fallnummer.

Teil 4: AnzahlMess: Gibt die gesamte Anzahl der durchgeführten Messungen bezüglich eines Parameters bei einem Patienten an: Mindestens eine Messung bis x= Anzahl der Messungen. CountMess: Gibt bei Mehrfachmessung bei einem Patienten die Reihenfolge an: 1. Messung oder x.= wievielte Messung. Das ermöglicht es, nur die erste Messung in die Berechnung einfließen zu lassen.

Die Angaben 0 oder 1 geben an, ob jeweiliges zutrifft: 0= nein und 1= ja. Bei 1 gilt also für Gyn: Die Probe wurde im gynäkologischen Fachbereich entnommen. Intensiv: Die Probe wurde auf Intensivstation entnommen. Studie: Die Probe wurde im Rahmen einer Studie entnommen. Steht in der Spalte von Gyn, Intensiv oder Studie eine 1, dann können diese Patienten ausgeschlossen werden.

Teil 1	Ergebnis	Behandlung	Geburtsdatum	Alter	Geschlecht
	n	a/s/n/v	dd.mm.yyyy	n	m/f
Teil 2	EinschleusDatum	EinschleusZeit	AnalysenNr	Einheit	RefBereich
	dd.mm.yyyy	hh:mm:ss	n	z.B. mg/dl; U/l	uRef-oRef
Teil 3	Probefahrt	Gerät	Einsender	Auftrag	PNR
	Heparinplasma	n	n	n	n
Teil 4	AnzahlMess	CountMess	Gyn	Intensiv	Studie
	1: x	1: x.Messung	0/1	0/1	0/1

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Grundlage

Die Laboruntersuchung eines Patienten wird meist zum Ausschluss von pathologischen Werten oder auf der Suche nach pathologischen Werten veranlasst. Ein Laborbefund zeigt viele Parameter, die routinemäßig erhoben werden, wobei die meisten erhobenen Parameter nicht-pathologisch ausfallen. Die großen Datensätze eines Laborparameters, extrahiert aus dem LIS des Labors, bestehen aus deutlich mehr nicht-pathologischen als pathologischen Werten. Anschließend können, durch statistische Verfahren, die nicht-pathologischen und pathologischen Werte getrennt werden. Durch Bestimmung der 2,5 % und 97,5 % Perzentile können am Ende aus der Verteilung der nicht-pathologischen Werte Referenzintervalle gebildet werden. Zusätzlich können durch eine Präselektion der Werte, viele pathologische Werte im Vorfeld eliminiert werden (Abbildung 4).

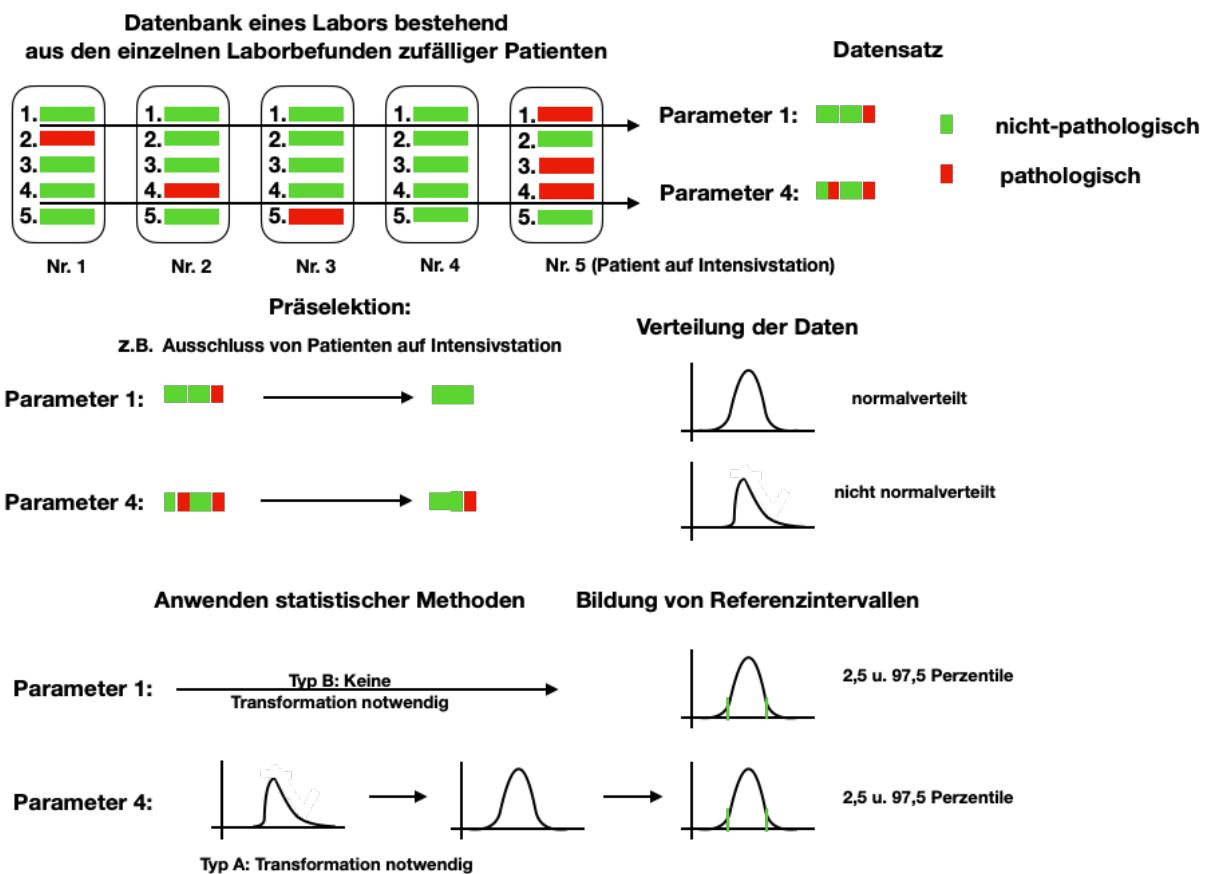


Abbildung 4: Retrospektive indirekte Methode

Schematische Darstellung der retrospektiven indirekten Methode. Hier können bei fünf Patienten für jeden Parameter (1 – 5) gesammelte Datensätze gebildet werden. Die Parameter 1 und 4 zeigen, dass der Anteil pathologischer Werte unterschiedlich sein kann. In der Präselektion kann dieser Anteil minimiert werden, was hier durch den Ausschluss von Intensivpatienten (Patient Nr. 5) erfolgt. Auch nach Präselektion stellen sich einige Verteilungen als nicht-normalverteilt dar (Typ A). Durch Anwenden von statistischen Modellen bzw. Methoden, wie z.B. die Box-Cox-Transformation, können Normalverteilungen entstehen. Nach Festlegen der Referenzgrenzen durch die 2,5 % und 97,5 % Perzentile kann das Referenzintervall gebildet werden.

## 2.2.2 Statistik

In der Vergangenheit wurde schon vielfach versucht, retrospektiv aus bestehenden Datensätzen Referenzwerte zu ermitteln. Alle Ansätze gehen davon aus, dass in einer Gesamtverteilung z.B. aller gemessenen Ergebnisse eines Laborparameters, der zentrale Teil um den Modalwert einer nicht kranken Subpopulation entspricht (11). Die Werte der kranken Population, sollen dabei möglichst herausgefiltert werden. Den Anfang machte Bhattacharya 1967, der die Verteilung der Daten in normalverteilte

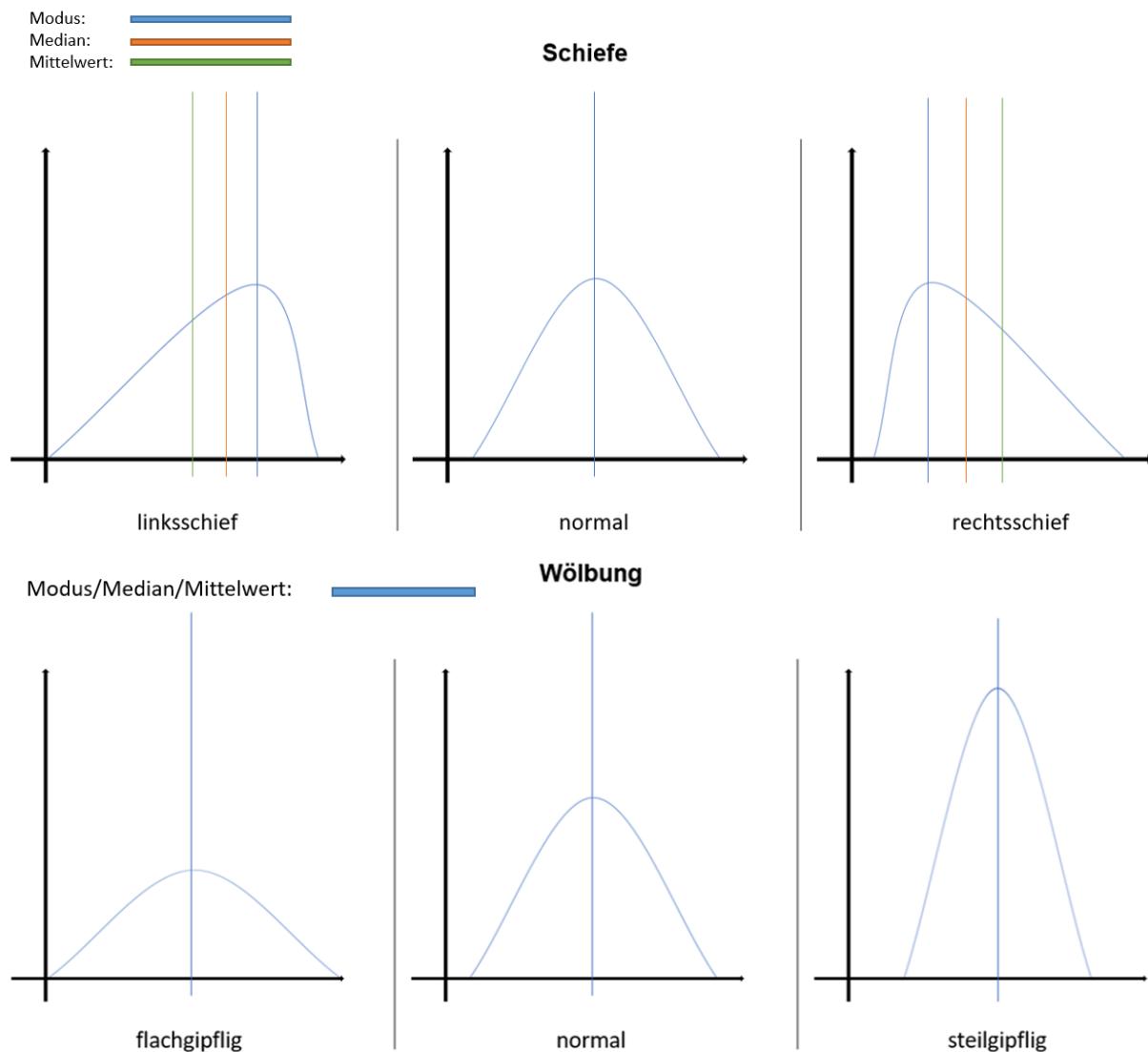
Untergruppen zerlegte. Auf dieser Arbeit basierend folgten weitere Ansätze, welche in der Tabelle 2 aufgelistet werden (13).

Diese Ansätze zeigten schon vielversprechende Ergebnisse, wie es durch Ferré-Masferrer et al. (14) durch den Vergleich der indirekten Methoden von Bhattacharya, Karisto et al. und Martin et al. mit der direkten Methode des IFCC Konzepts gezeigt wurde.

An diesen Ansätzen orientiert, entwickelten Arzideh et al. ein sogenanntes Kombinationsmodell (20). Die statistischen Modelle wurden überarbeitet und verbessert, damit die Berechnung der Referenzwerte aus nicht-parametrischen Datensätzen möglich ist. Dieser von Arzideh et al. entwickelte Algorithmus wurde in *R* implementiert und wird durch den Reference Limit Estimator genutzt. Die AG Richtwerte der DGKL e.V. erklärte das detaillierte statistische Vorgehen in der Vergangenheit (20,21,23). Zusätzlich wurde ein Schritt vor der Berechnung hinzugefügt, die Präselektion, welche auf Seite 23 beschrieben wird. In dieser Arbeit wird ein verständlicher Überblick der Einzelschritte vermittelt.

Ein Datensatz besteht aus nicht-pathologischen und pathologischen Werten. Das Ziel ist es, diese voneinander zu trennen, damit aus der Verteilung der nicht-pathologischen Werte Referenzwerte festgelegt werden können. In retrospektiven Ansätzen wird angenommen, dass der zentrale Teil der nicht kranken Subpopulation zugeschrieben wird und der Bereich der Überlappung nur gering ist (11,21). Um sich einen Überblick über den Datensatz zu verschaffen, muss ein Histogramm vorbereitet werden. Auf den gesamten Datensatz aus Nicht-Erkrankten und Erkrankten wird durch eine nicht parametrischen Dichtefunktion die Kerndichte geschätzt (21). Die Kerndichteschätzung ist ein Verfahren zur Abschätzung von Wahrscheinlichkeitsverteilungen einer Zufallsvariablen. Die Gauß-Verteilung oder Normalverteilung wären z.B. eine solche Wahrscheinlichkeitsverteilung. Median, Modus und Datensatzgröße werden ermittelt und in einer Tabelle dargestellt, damit der richtige Ansatz für die Berechnung gewählt wird. Es gibt zwei Ansätze zur Berechnung von Referenzlimits. Der Ansatz Typ A wurde für Datensätze entwickelt, deren nicht-pathologischen Werte nicht normalverteilt sind und teilweise Skewness (Schiefe) und Kurtosis (Wölbung) in der Verteilung der Daten aufwiesen und daher einer Box-Cox-Transformation unterzogen werden müssen (Abbildung 4). Die Schiefe beschreibt eine Asymmetrie in der Werteverteilung

im Vergleich zur Normalverteilung (Blaue Kurve in der Mitte der Abbildung 5). Das kann sowohl auf die Verteilung aller Daten des Datensatzes als auch auf die geschätzte Verteilung der nicht-pathologischen Werte zutreffen. Bei der Wölbung kann zwischen steilgipflig und flachgipflig in Abhängigkeit zur Dichteverteilung der Messwerte unterschieden werden.



**Abbildung 5: Schiefe und Wölbung (schematische Darstellung)**

**Schiefe:** Bei der Rechtsschiefe ist die Dichte der niedrigeren Werte höher, während es auf eine Normalverteilung (Mitte) bezogen, vereinzelt höhere Werte gibt. Eine Linksschiefe beschreibt demnach eine höhere Dichte der Werte im hohen Wertebereich, mit vereinzelt niedrigeren Werten als in der Normalverteilung (Mitte). Modalwert: Blau; Median: Rot; Mittelwert Grün

**Wölbung:** Eine steilgipflige Verteilung bedeutet, dass sich die meisten Ergebnisse auf einen kleinen Wertebereich konzentrieren. Spricht man von einer flachgipfligen Verteilung dann verteilen sich die meisten Werte auf einen breiten Wertebereich. Verteilung gezeigt um den Modalwert.

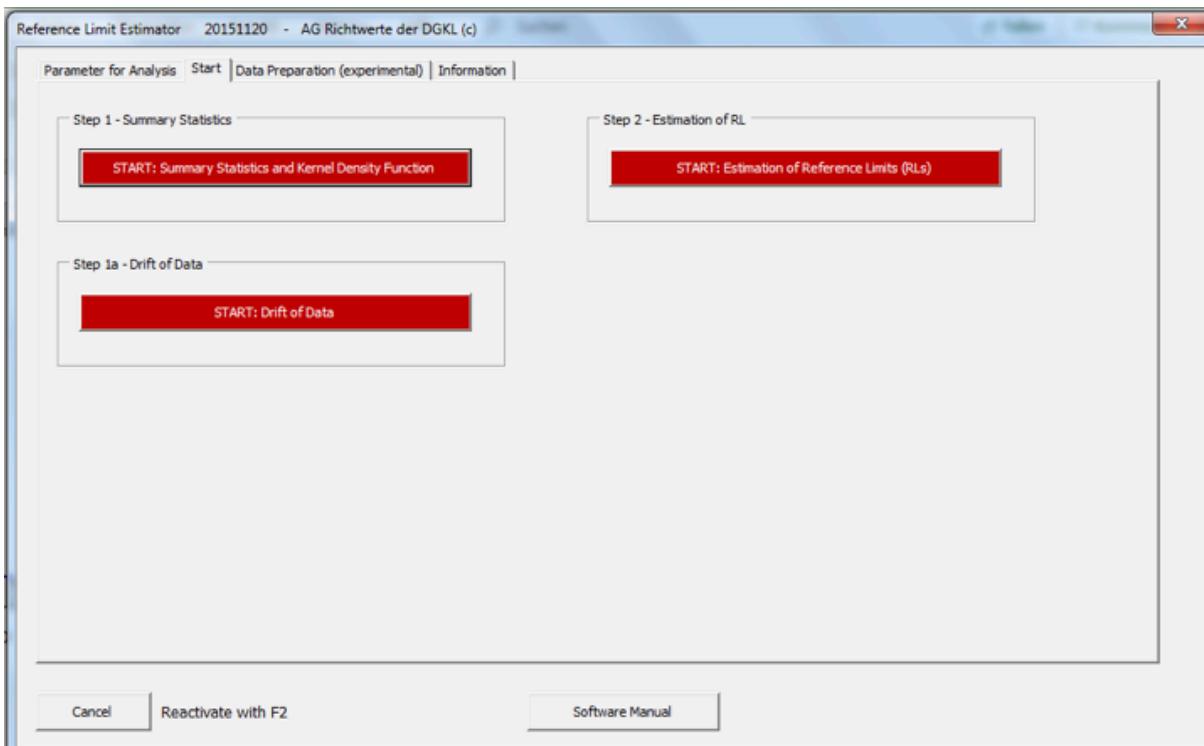
Die Box-Cox-Transformation ist eine Technik der Datentransformation, bei der eine Stabilisierung der Varianz erreicht werden soll, damit sich die Werteverteilung einer Normalverteilung annähert. Der zentrale Teil der Verteilung der Messwerte wird durch Trunkierungspunkte mit Hilfe einer Optimisierungsmethode festgelegt. Durch die logarithmische Transformation durch Box-Cox lässt sich eine Gauß-Normalverteilung schätzen, welche letztendlich als die Verteilung der Messwerte der Nicht-Erkrankten angenommen wird. Mit Berechnung der 2,5 % und 97,5 % Perzentile können an dieser parametrischen Verteilung die Referenzwerte ermittelt werden. Bei der Errechnung von Referenzwerten mit dem Ansatz Typ B wird angenommen, dass die nicht-pathologischen Werte normalverteilt sind und somit eine Transformation nicht notwendig ist (Abbildung 4).

### 2.2.3 RLE – Reference Limit Estimator

Der Reference Limit Estimator (RLE) ist ein Programm zur Berechnung von Referenzwerten aus den Analysedaten klinisch-chemischer Laboratorien, das auf dem Algorithmus von Arzideh et al. basiert. Der Algorithmus beruht auf den Anwendungen der genannten statistischen Methoden. Genaue Einblicke in die einzelnen Schritte und Modelle, die Arzideh et al. entwickelt hat, werden in detaillierten Appendizes in den Veröffentlichungen Arzidehs et al. gezeigt (11,20,21). Das Programm wurde durch die AG Richtwerte der DGKL entwickelt.

Der RLE hat eine in Excel eingebettete Benutzeroberfläche, über die die Berechnung durch das zugrundeliegende Statistik Programm *R* (In dieser Arbeit wurde *R 3.4.0. patched* verwendet) gesteuert wird. Die zu analysierenden Datensätze werden durch den RLE eingelesen. Zu erwähnen ist, dass für diese Arbeit die Version *RL36* getestet wurde, während sich das Programm unter ständiger Weiterentwicklung befindet und bereits neuere Versionen zur Verfügung stehen. Für die abschließende Berechnung der Referenzwerte hingegen wurde der R Code des *RL42* in R Studio verwendet. Die neueste Version des RLE kann auf der Seite der DGKL unter AG Richtwerte heruntergeladen werden, wo auch ein Handbuch zur Nutzung und Installation vorzufinden ist. In der Benutzeroberfläche des RLE auf dem Reiter Start sind 3 Schritte auswählbar (Abbildung 6). Schritt 1: Statistik und Kerndichtefunktion. Schritt 1a: Analyse Drifteffekt. Schritt 2: Schätzung der Referenzgrenzen. Zuerst sollte unter dem Reiter *Parameter for Analysis* die Spaltenbezeichnung von Ergebnis, Alter, Geschlecht und Analysedatum dem Datensatz entsprechend angepasst werden. Spaltentrennung und

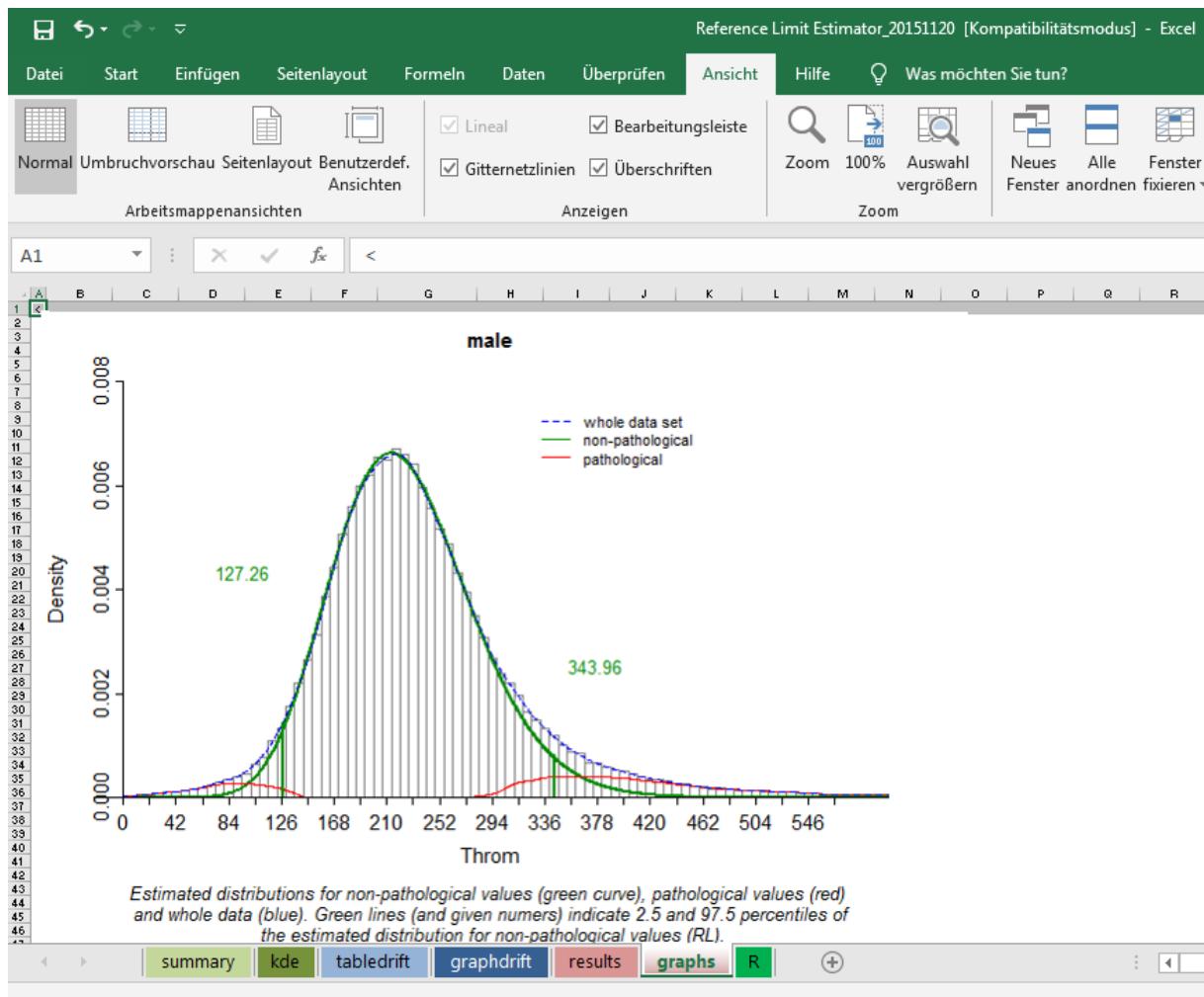
Datumsformat müssen auch mit dem Datensatz abgeglichen werden. Der Altersbereich kann hier ebenfalls festgelegt werden. Der Reiter *Data Preparation* ist in der Version des RL 36 noch experimentell und wurde nicht weiter untersucht. Ein weiterer Reiter bietet allgemeine Informationen zum RLE. Zum Start der einzelnen Schritte muss in dem entsprechenden Reiter der jeweilige Button angeklickt werden.



**Abbildung 6: Benutzeroberfläche RLE**

Benutzeroberfläche des RLE in der Version 36.

Nach Durchführung der genannten Schritte werden die Ergebnisse in einer Excel-Mappe ausgegeben und zusätzlich in einem Ergebnisordner gespeichert. In der Mappe wird als erste Seite eine statistische Zusammenfassung des Datensatzes angegeben. Auf der zweiten Seite wird die Kerndichteschätzung in Diagrammen gezeigt. Zusätzlich wird die Datenverteilung der ausgewählten Perzentile nach Ergebnis und Alter dargestellt. Auf Seite 3 und 4 stehen in Tabellen und Diagrammen die Ergebnisse der Datendrift Untersuchung, die auf relevante Drifteffekte optisch geprüft worden sind. Die Ergebnisse der errechneten Referenzwerte werden tabellarisch und grafisch auf Seite 5 und 6 dargestellt. Auf Seite 7 können die Dateipfade des Statistikprogramms *R* überprüft werden (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Beispiel der Excelmappe**

Beispiel einer Excelmappe nach Berechnung von Referenzwerten für Thrombozyten durch den RLE 36.

Am unteren Rand des Bildes sind die verschiedenen Seiten der Excelmappe zu sehen.

Summary = statistische Zusammenfassung der Ergebnisse, kde = Kerndichteschätzung in Diagrammen, tabledrift/graphdrift = tabellarische und grafische Darstellung der Drifteffekte, results = Ergebnisse der Referenzwertberechnung, graphs = grafische Darstellung der Ergebnisse (aktuell ausgewählt bei diesem Beispiel der Excelmappe, R = Seite für die verwendeten Dateipfade

## 2.2.4 Präselektion

Datensätze mit wenigen pathologischen Werten ließen sich einfacher in eine Normalverteilung transformieren. Daher wurden die Datensätze zusätzlich vor der Berechnung von möglichen Fehlerquellen bereinigt. Durch das Institut für Klinische Chemie des UKSH Kiel wurden einige Ausschlusskriterien für Messergebnisse festgelegt. Für die Berechnung sind die Spalten Ergebnis, Alter und Geschlecht wichtig. Für die Beurteilung von Drifteffekten ist auch die Spalte für das Einschleusedatum (Tabelle 4) notwendig. Proben, die in diesen Spalten ungültige Werte enthalten, wurden entfernt.

Als ungültige Werte sind fehlende Werte oder nicht numerische Werte zu verstehen, mit der Ausnahme der Spalte für das Geschlecht. Die Nachkommastellen der Ergebnisse mussten angepasst werden, denn die Analysegeräte gaben bei einzelnen Laborparametern die Ergebnisse mit unterschiedlich vielen Nachkommastellen an. Mit unterschiedlichen Nachkommastellen ist die Bildung einer Normalverteilung nicht möglich. Ergebnisse mit mehr Dezimalstellen wurden auf die nächste Nachkommastelle gerundet und die Verteilung der Daten somit geglättet.

Die Anzahl pathologischer Werte in den Datensätzen wurde vor der Berechnung minimiert, denn ein zu hoher Anteil würde zunächst bedeuten, dass keine Normalverteilung gebildet werden kann und auch durch Anwendung der statistischen Methoden die Trennung von pathologischen und nicht-pathologischen Werten nicht möglich ist. Es wurden gynäkologische und intensivmedizinpflichtige Patienten ausgeschlossen. Durch schwere Erkrankung sind bei Patienten auf der Intensivstation mehrere Laborparameter pathologisch verändert. Schwangere, die zu der Gruppe der gynäkologischen Patienten gehören, zeigen vermehrt abweichende Laborparameter im Vergleich zu einer durchschnittlichen jungen Population. Hier sollten eigene Referenzwerte gebildet werden, mit zeitlicher Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche. Zusätzlich wurden Laborwerte, die im Rahmen einer Studie erhoben worden sind, ausgeschlossen. Außerdem wurden Mehrfachmessungen einzelner Patienten nicht berücksichtigt und lediglich die erste Untersuchung eines Patienten wurde in die Berechnung aufgenommen. Mehrfachmessungen, die im Sinne einer Kontrolle eines initial pathologischen Wertes erfolgt sind, zeigten meist auch im Verlauf gehäuft pathologische Werte.

## 2.2.5 R Studio + R

Mit *R* und dem Benutzer Interface *R Studio* unter Benutzung des R Code des RLE (Code von der aktuelleren Version *RL42*) war eine schnellere Bearbeitung vieler großer Datensätze möglich. Der R Code wurde erweitert und es konnten einzelne Arbeitsschritte zusammengezogen werden und neue hinzugefügt werden. Zuvor war mit der Excel Oberfläche des RLE die Bearbeitung eines Datensatzes vor jeder Berechnung notwendig und jeder Datensatz musste zur Berechnung einzeln eingelesen werden. Die Präselektion und die Berechnung der Referenzwerte konnten nun automatisiert werden und für alle Laborparameter und Altersgruppen ablaufen. Zudem wurden weitere statistische Auswertungen der Datensätze erstellt. Referenzwerte wurden für alle

Patienten und getrennt nach Geschlecht berechnet. Die Patienten wurden in die Altersgruppen in Jahren 18 – 90, 18 – 40, 41 – 60 und 61 – 90 unterteilt. Eine solche Unterteilung erfolgte nur bei großen Datensätzen, da für die einzelnen Altersgruppen ebenfalls viele Messergebnisse notwendig waren. Bei kleineren Datensätzen wurden daher größere Altersspannen gewählt. Das bedeutet zum Beispiel, dass für einen kleinen Datensatz nur ein Referenzwert für alle Patienten in der Altersgruppe 18 – 90 Jahre errechnet werden konnte.

Zusätzlich wurden die verwendeten Analysegeräte an den verschiedenen Standorten miteinander verglichen. Zum Vergleich der Ergebnisse der Geräte wurde eine Äquivalenztest durchgeführt. In diesem Fall wurde ein Two one-sided Test (TOST) als Äquivalenztest angewendet, bei dem es sich letztendlich um zwei einseitige t-Tests handelt. Hiermit sollen nicht wie bei anderen Hypothesentest signifikante Unterschiede festgestellt werden, sondern die Gleichheit zweier Stichproben. In diesem Fall wird dies durch die Gleichheit der Mittelwerte zweier Messungen der verschiedenen Analysegeräte gezeigt. Dafür wird die Differenz zwischen diesen Mittelwerten betrachtet und geprüft, ob sie innerhalb einer festgelegten Spannweite liegt. Diese wird als Äquivalenzintervall bezeichnet. Nun wird das Konfidenzintervall für die Abweichung der Mittelwerte berechnet. Es werden zwei Hypothesentests für die obere und untere Äquivalenzgrenze durchgeführt. Das Konfidenzintervall von 95 % für die Differenz zwischen Testmittelwert und Referenzmittelwert liegt bei äquivalenten Messwerten in den festgelegten oberen und unteren akzeptierten Äquivalenzgrenzen. Wenn beide p-Werte kleiner als das akzeptierte  $\alpha$ -Risiko von 5 % sind, können die Mittelwerte der beiden Messergebnisse zweier Analysegeräte als äquivalent angesehen werden. So mit können die Mittelwerte bzw. die Analysegeräte als äquivalent bzw. gleichwertig bezeichnet werden. Dieser Test kann auch für nicht normalverteilte Datensätze bei ausreichender Stichprobengröße angewendet werden.

Zur Darstellung von Driftaspekten der Analyten wurde der Median der Messwerte über die Monate hinweg aufgetragen und konnte optisch beurteilt werden.

*R Studio* war bei der Anzahl der zu berechnenden Laborparameter und bei der Größe der Datensätze eine gute Ergänzung zu dem Reference Limit Estimator. Der RLE befindet sich unter stetiger Weiterentwicklung. In Zusammenarbeit u.a. mit dem Institut

für Klinische Chemie des UKSH Kiel konnten viele Ansätze in neueren Versionen schon umgesetzt werden. Insgesamt zeichnet sich der RLE durch eine benutzerfreundliche Oberfläche aus. Es sind keine Programmiererfahrungen notwendig, wie bei der Nutzung von *R* bzw. *R Studio*. Die Anwendung ohne großen Aufwand auch in kleinen Laboren hat eine hohe Priorität.

Für die retrospektive Variante, die hier verwendet wird, wurde die benötigte Menge an Daten aus der Beziehung von Konfidenzintervallen zu der Datenmenge geschätzt. Die verwendeten Daten, die in die Berechnung einfließen, sollen mindestens 2000 Messergebnisse umfassen, empfohlen werden 4000 Messergebnisse. Arzideh et. al zeigten dies bereits am Beispiel von Natrium (20). Bei der Berechnung in dieser Arbeit wurden alle Parameter mit weniger als 2000 Messergebnissen ignoriert.

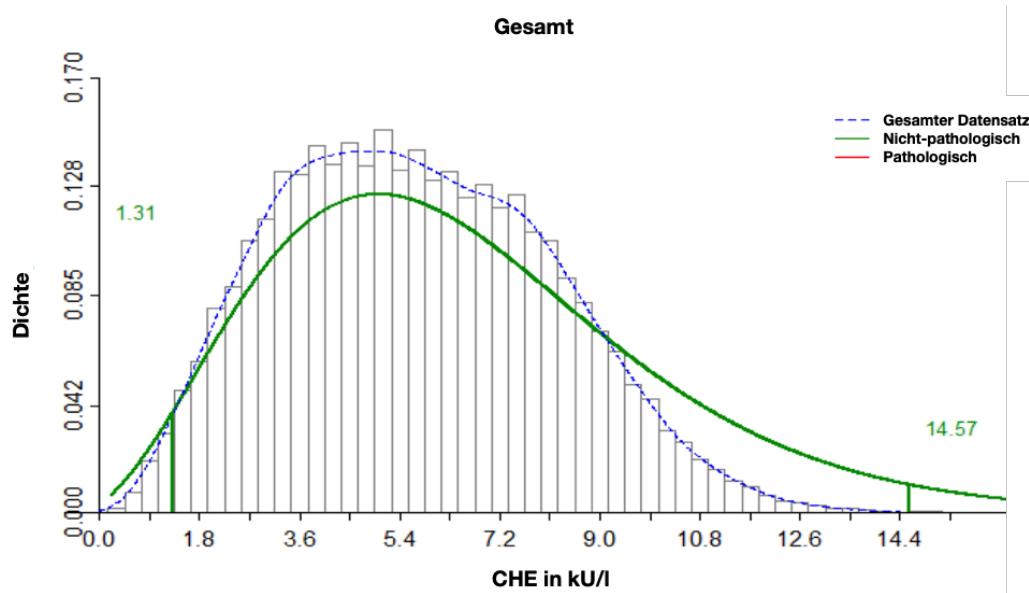
### 3 Ergebnisse

Abhängig von der Datensatzgröße konnten Referenzwerte für einzelne Altersgruppen und geschlechtsspezifisch ermittelt werden. Einige Datensätze sind zu klein für eine solche Differenzierung. Die retrospektiven Referenzwerte, berechnet durch die indirekte Methode, wurden mit den vom UKSH verwendeten Referenzwerten verglichen, die aus unterschiedlichen Quellen generiert worden sind. Zu diesen Quellen gehören die Herstellerangaben der Analysegeräte, die Referenzwerte aus „Labor und Diagnostik“ von Lothar Thomas (22) und der „Clinical Guide To Laboratory Tests“ von N. Tietz (24). Diese Referenzwerte wurden größtenteils durch Probanden einer jungen gesunden Population ermittelt. Für den Vergleich wurden daher die berechneten Referenzwerte der indirekten Methode der Altersgruppe 18 – 40 Jahre herangezogen. Für eine ältere Population zeigten die Messergebnisse, dass die Referenzwerte deutlicher von den Vergleichswerten abwichen.

Des Weiteren wurden die Daten optisch auf Drifteffekte geprüft. Außerdem wurde mit Hilfe von Äquivalenztests geprüft, ob für die einzelnen Analysegeräte der Laboratorien eigene Referenzwerte gebildet werden sollten.

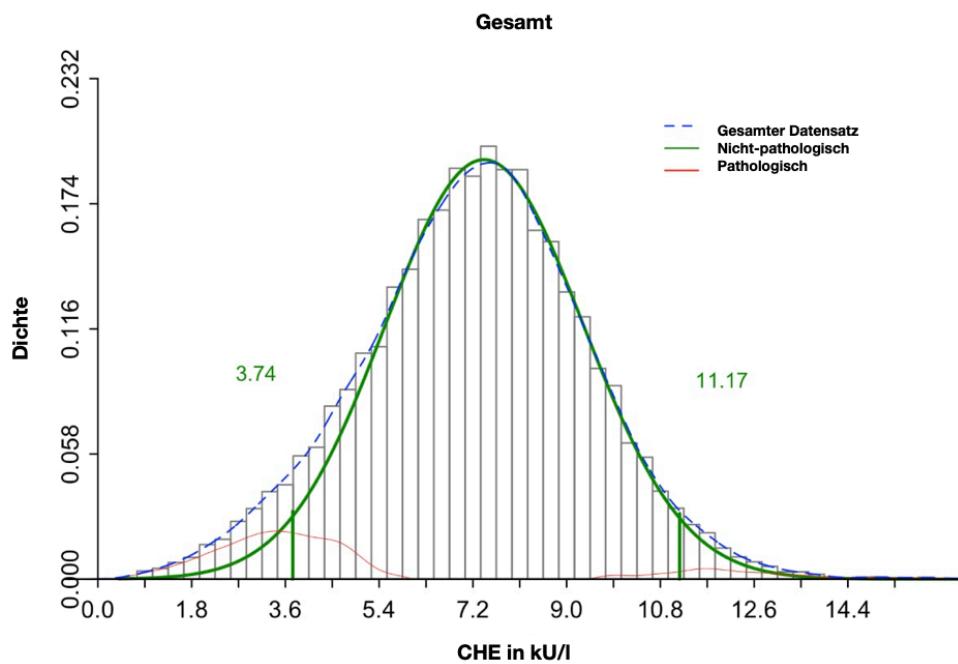
#### 3.1 Präselektion

Wie bereits im Methodenteil (2.2.4 – Präselektion) erwähnt, ist die Präselektion ein wichtiger Bestandteil zur retrospektiven indirekten Berechnung von Referenzwerten. Die Auswirkungen der Präselektion konnte besonders deutlich an dem Laborparameter Cholinesterase gezeigt werden. Es handelt sich hierbei um keinen Routineparameter. ChE wird erhoben, wenn es klinisch oder laborchemisch einen Anhalt für eine eingeschränkte Leberfunktion gibt. Ohne vorherige Präselektion zeigt die Verteilung einen deutlich erhöhten Anteil pathologischer Werte. Es kann keine annähernde Normalverteilung der nicht pathologischen Werte erreicht werden, sodass eine Berechnung der Referenzwerte nicht sinnvoll ist (Abbildung 8). Nach Präselektion zeigt sich hingegen eine annähernde Normalverteilung, sodass eine Berechnung der Referenzwerte durch den RLE möglich ist (Abbildung 9). Die Ergebnisse werden in Tabelle 13 gezeigt. Vor Präselektion sind 79.956 Werte in die Berechnung eingeflossen. Nach erfolgter Präselektion lediglich 31.626 Werte.



**Abbildung 8: Verteilung der Messwerte der Cholinesterase (ChE) ohne Präselektion**

Verteilung des gesamten Datensatzes von 79.956 Patienten (18 – 90 Jahren) wird mit der gestrichelten blauen Linie dargestellt. Die grüne Linie stellt den nicht-pathologischen Teil dar. Es zeigt sich weder in der Dichteverteilung des gesamten Datensatzes noch in der geschätzten Verteilung der nicht-pathologischen Werte eine Normalverteilung. Eine Berechnung der Referenzwerte ist nicht sinnvoll.



**Abbildung 9: Verteilung der Messwerte der Cholinesterase (ChE) nach Präselektion**

Verteilung des gesamten Datensatzes von 31.626 Patienten (18 – 90 Jahren) wird mit der gestrichelten blauen Linie dargestellt. Die grüne Linie stellt den nicht-pathologischen Teil dar. Es zeigt sich in der geschätzten Verteilung der nicht-pathologischen Werte eine Normalverteilung. Eine Berechnung der Referenzwerte ist sinnvoll und die Ergebnisse werden im Kapitel 3.2.2 genauer besprochen.

### 3.2 Referenzwerte

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der retrospektiv berechneten Referenzwerte besprochen. Es werden die Laborparameter im Einzelnen vorgestellt, jedoch werden nicht alle nach Altersgruppe und Geschlecht unterteilt. Alle berechneten Referenzwerte, auch aller Altersgruppen, werden am Ende des jeweiligen Laborparameters tabellarisch zusammengefasst. Die folgenden Abbildungen (u.a. Abbildung 10: Verteilung der Messwerte von Kalium) zeigen die Verteilung aller Messwerte in einer Dichtefunktion (gestrichelte Linie in u.a. Abbildung 10). Die grüne Kurve stellt die durch den Algorithmus des RLE geschätzten nicht-pathologischen Werte dar und markiert die berechneten Referenzwerte. Die rote Linie entspricht den geschätzten pathologischen Werten.

Die gesamte Dichtevertteilung aller Daten eines Datensatzes kann bei einem geringen Anteil pathologischer Werte bereits annähernd normalverteilt sein. Zur Berechnung der Referenzwerte wird annähernd von einer Normalverteilung ausgegangen der nicht-pathologischen Werte. Diese können sich mit pathologischen Werten teilweise überlagern. Bei zu großem Anteil pathologischer Werte kann durch die Überlagerung teilweise keine annähernde Normalverteilung erreicht werden, welche eine Berechnung durch den RLE verhindert. Die Kurven wurden visuell auf Normalverteilung geprüft. Zur genaueren Beurteilung der Kurven resultierend aus der Datenverteilung sind die Begriffe Schiefe und Wölbung wichtig, die im Methodenteil bereits erklärt worden sind.

Die gesamten Ergebnisse der Laborparameter sind am Ende des jeweiligen Unterkapitels tabellarisch zusammengefasst. Es wurden Referenzwerte abhängig und unabhängig von Geschlecht und für verschiedene Altersgruppen berechnet. Zum Vergleich werden über jeder Tabelle die vom Zentrallabor des UKSH verwendeten Referenzwerte angegeben. Diese sind je nach Laborparameter alters- und geschlechtsabhängig. Es wurden exemplarisch im Ergebnisteil einzelne Dichtefunktionen dargestellt. Die alters- und geschlechtsspezifischen Dichtefunktionen aller Laborwerte können im Anhang gefunden werden. Darüber hinaus können im Anhang Histogramme eingesehen werden, die eine weitere Beurteilung der eingeflossenen Messwerte in Bezug auf Alter und Geschlecht ermöglichen. Des Weiteren werden grafisch in Form eines Box-Whisker-Plots die Ergebnisse der Äquivalenztestung dargestellt. Eine detaillierte Einbindung aller Grafiken in die Arbeit war aus Kapazitätsgründen nicht möglich. Weitere Messergebnisse und Grafiken können bei Bedarf und je nach

Fragestellung automatisiert für Labordatensätze mit Hilfe von *R Studio* generiert werden. So ist es auch in dieser Arbeit geschehen und es wurden beispielhaft und problemorientiert Grafiken generiert und verwendet.

### 3.2.1 Elektrolyte

Die Verteilung der Elektrolyte wird an Kalium, Natrium, Magnesium, Chlorid und Calcium (Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 16) gezeigt. Die Messwerte für die Elektrolyte zeigten sich nahezu normalverteilt.

#### Referenzwerte für Kalium

Die Daten sind annähernd normalverteilt (Abbildung 10). Für die Altersgruppe 18 – 40 konnten die Referenzintervalle für Männer von 3,3 – 4,6 mmol/l und für Frauen von 3,25 – 4,79 mmol/l berechnet werden. Das UKSH verwendet als Referenzintervall von 3,5 – 4,5 mmol/l für Männer und 3,4 – 4,4 mmol/l für Frauen. Bei der indirekten Methode hingegen zeigen sich breitere Referenzintervalle.

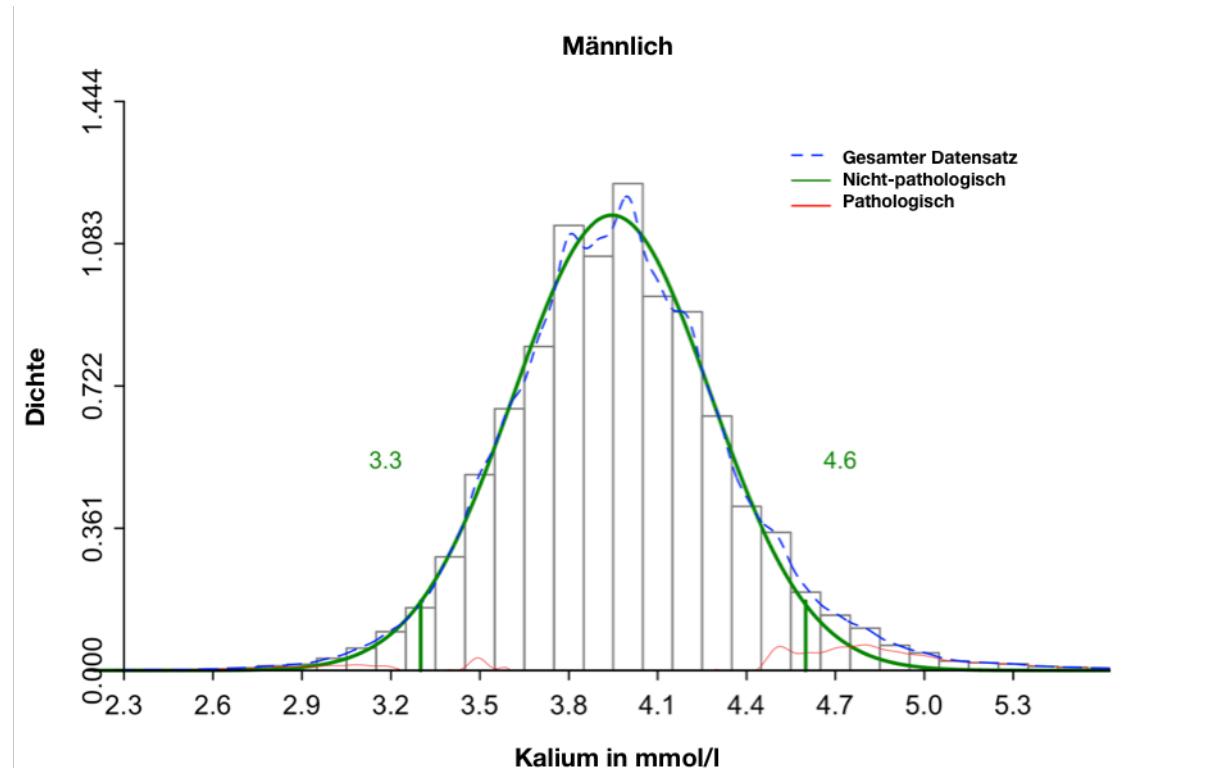


Abbildung 10: Verteilung der Messwerte von Kalium

Verteilung der Kaliumkonzentration in mmol/l von 48.342 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz, die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 3,3 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 4,6 mmol/l.

**Tabelle 5: Berechnete Referenzwerte von Kalium in mmol/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Kalium in mmol/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M= Männlich, W= Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

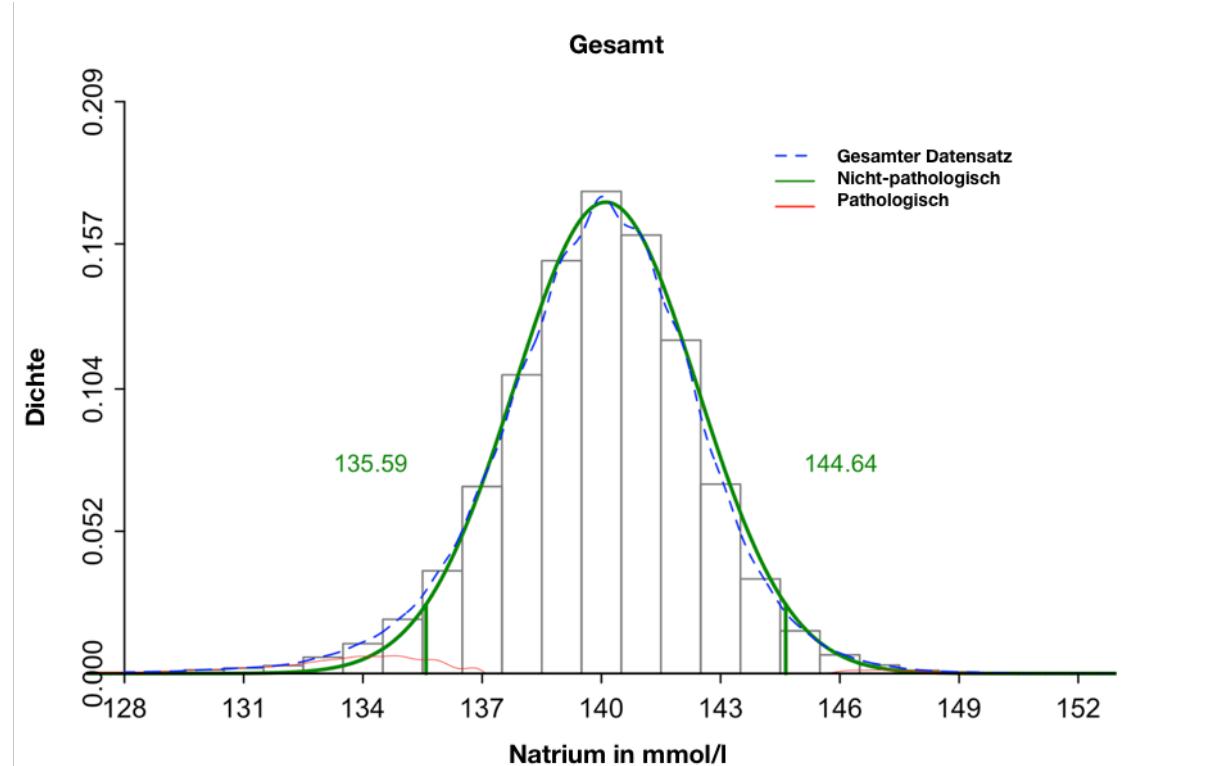
RW UKSH: M: 3,5 – 4,5 mmol/l

W: 3,4 – 4,4 mmol/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	48.342	3,3	4,6
W	18 - 40	58.210	3,26	4,53
M+W	18 - 40	106.552	3,27	4,56
M	41 - 60	87.042	3,33	4,75
W	41 - 60	78.442	3,27	4,67
M+W	41 - 60	165.484	3,3	4,73
M	61 - 90	153.196	3,31	4,9
W	61 - 90	142.542	3,15	4,86
M+W	61 - 90	295.738	3,23	4,88
M	18 - 90	288.580	3,3	4,8
W	18 - 90	279.194	3,25	4,79
M+W	18 - 90	567.774	3,27	4,8

### *Referenzwert für Natrium*

Für Natrium zeigte sich annähernd eine Normalverteilung der Daten (Abbildung 11). Für Natrium konnte geschlechtsunspezifisch für die Altersgruppe 18 – 40 Jahre ein Referenzwert von 135,59 – 144,64 mmol/l errechnet werden. Der vom UKSH verwendete Referenzwert beträgt 136 – 145 mmol/l. Die Werte weichen nur minimal voneinander ab.



**Abbildung 11: Verteilung der Messwerte von Natrium**

Verteilung der Natriumkonzentration in mmol/l von 106.084 Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz, die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün, und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 135,59 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 144,64 mmol/l.

**Tabelle 6: Berechnete Referenzwerte von Natrium in mmol/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Natrium in mmol/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M= Männlich, W= Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH: M+W: 136 – 145 mmol/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	48.246	136,16	144,96
	18 - 40	57.838	135,2	144,15
M+W	18 - 40	106.084	135,59	144,64
	41 - 60	86.230	135,56	144,89
W	41 - 60	77.115	136,07	144,93
	41 - 60	163.345	135,67	144,92
M	61 - 90	151.255	134,66	145,45
	61 - 90	139.753	134,74	145,77
M+W	61 - 90	291.008	134,71	145,56
	18 - 90	285.731	135,44	145,06
W	18 - 90	274.706	135,33	145,05
	18 - 90	560.437	135,38	145,06

### Referenzwerte für Magnesium

Die Verteilung der Messwerte des Datensatzes ist annähernd normalverteilt, wobei man eine weitere Verteilung der niedrigen pathologischen Werte erkennen kann, die sich mit den nicht pathologischen Werten überlagert. Außerdem zeigt sich eine Linksschiefe (Abbildung 12). Für die Altersgruppe 18 – 40 konnte für Männer das Referenzintervall von 0,7 – 0,97 mmol/l und für Frauen von 0,66 – 0,96 mmol/l berechnet werden. Das UKSH verwendet als Referenzintervall 0,66 – 1,07 mmol/l für Männer und 0,66 – 0,99 mmol/l für Frauen. Außerdem ist zu erwähnen, dass die Datensätze für Männer und Frauen in der Altersgruppe 18 – 40 Jahre zwar die Mindestgröße von 2000 Patienten erfüllen, aber unter der empfohlenen Größe von 4000 bleiben.

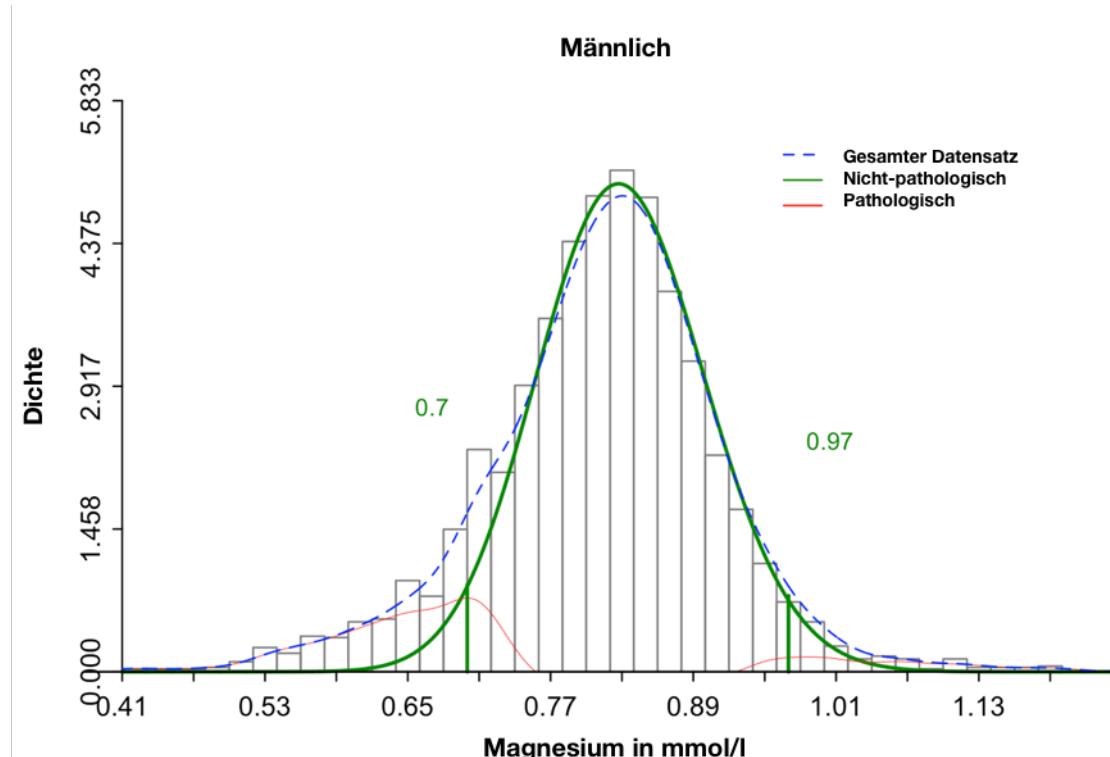


Abbildung 12: Verteilung der Messwerte von Magnesium

Verteilung der Magnesiumkonzentration in mmol/l von 3.436 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 0,7 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 0,97 mmol/l.

**Tabelle 7: Berechnete Referenzwerte von Magnesium in mmol/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Magnesium in mmol/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH: M+W:

12 – 20 Jahre: 0,7 – 0,91 mmol/l

20 – 59 Jahre: 0,66 – 1,07 mmol/l

59 – 90 Jahre: 0,66 – 0,99 mmol/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	3.436	0,7	0,97
W	18 - 40	3.772	0,66	0,96
M+W	18 - 40	7.208	0,68	0,96
M	41 - 60	9.889	0,67	0,96
W	41 - 60	7.614	0,66	0,97
M+W	41 - 60	17.503	0,67	0,97
M	61 - 90	19.555	0,67	0,98
W	61 - 90	13.932	0,64	0,98
M+W	61 - 90	33.487	0,66	0,97
M	18 - 90	32.880	0,66	0,97
W	18 - 90	25.318	0,65	0,97
M+W	18 - 90	58.198	0,66	0,97

### Referenzwert für Chlorid

Für Chlorid zeigte sich annähernd eine Normalverteilung (Abbildung 13). Das UKSH gibt als geschlechtsunabhängiges Referenzintervall 98 – 108 mmol/l an. In der Altersgruppe 18 – 40 Jahre konnte ein Referenzintervall von 96,19 – 107,2 mmol/l berechnet werden.

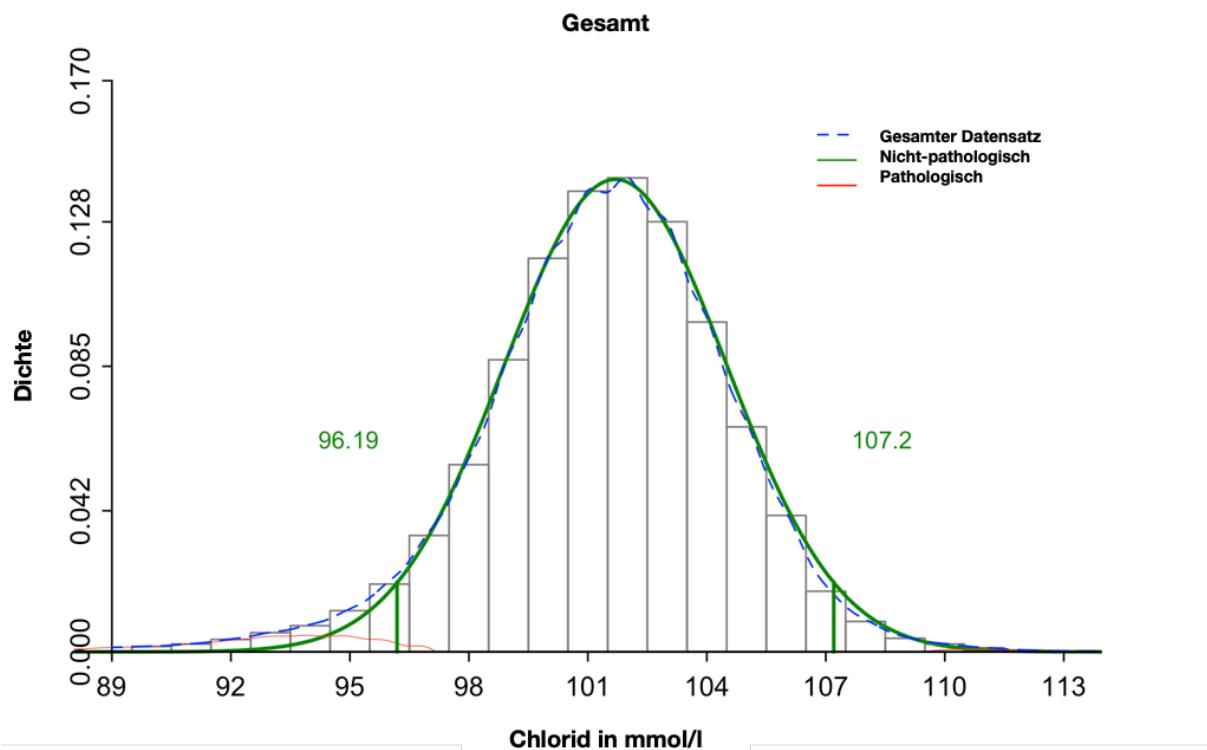


Abbildung 13: Verteilung der Messwerte von Chlorid

Verteilung der Chloridkonzentration in mmol/l von 34.644 Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 96,19 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 107,2 mmol/l.

**Tabelle 8: Berechnete Referenzwerte von Chlorid in mmol/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Chlorid in mmol/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

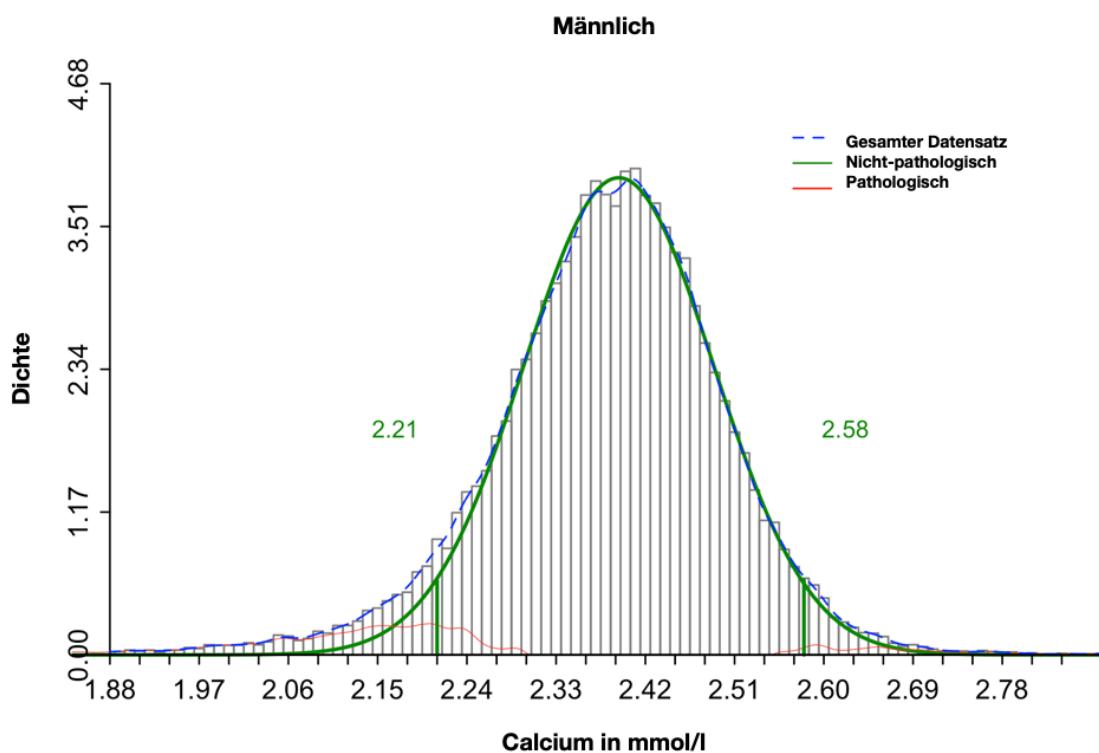
RW UKSH: M+W: 98 – 108 mmol/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	16.199	95,81	106,44
W	18 - 40	18.445	96,81	107,44
M+W	18 - 40	34.644	96,19	107,2
M	41 - 60	28.922	95,33	107,59
W	41 - 60	22.946	96,13	107,91
M+W	41 - 60	51.868	95,58	107,8
M	61 - 90	59.466	94,89	108,51
W	61 - 90	50.433	94,08	109
M+W	61 - 90	109.899	94,73	108,62
M	18 - 90	104.587	95,19	107,86
W	18 - 90	91.824	95,54	108,17
M+W	18 - 90	196.411	95,34	108,01

### *Referenzwert für Calcium*

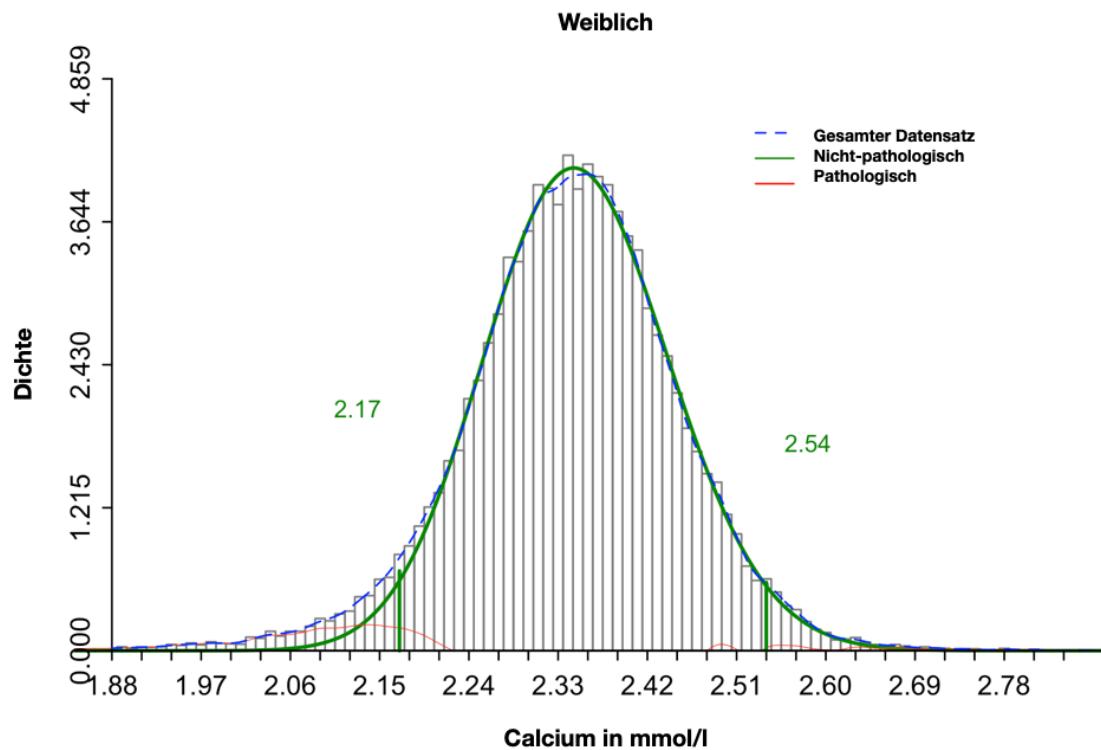
Als Referenzintervall für Männer gibt das UKSH 2,20 – 2,50 mmol/l an. Für Frauen werden altersabhängige Referenzintervalle verwendet. Für Frauen unter 60 Jahre wird 2,15 – 2,50 mmol/l als Referenzintervall angegeben. Ab 60 Jahren wird das Referenzintervall 2,20 – 2,55 mmol/l verwendet.

Die Verteilung der Daten für die Altersgruppe 18 – 40 Jahre stellte sich bei Männern und Frauen annähernd normalverteilt dar. Mit dem RLE wurde für Männer zwischen 18 – 40 Jahren das Referenzintervall von 2,21 – 2,58 mmol/l errechnet (Abbildung 14). Für Frauen in dieser Altersgruppe ergab sich das Referenzintervall 2,17 – 2,54 mmol/l (Abbildung 15). Somit sind höhere Referenzwerte für beide Geschlechter festzustellen als die Vergleichswerte des UKSH (aus der Literatur).



**Abbildung 14: Verteilung der Messwerte von Calcium für männliche Patienten im Alter von 18 – 40 Jahren**

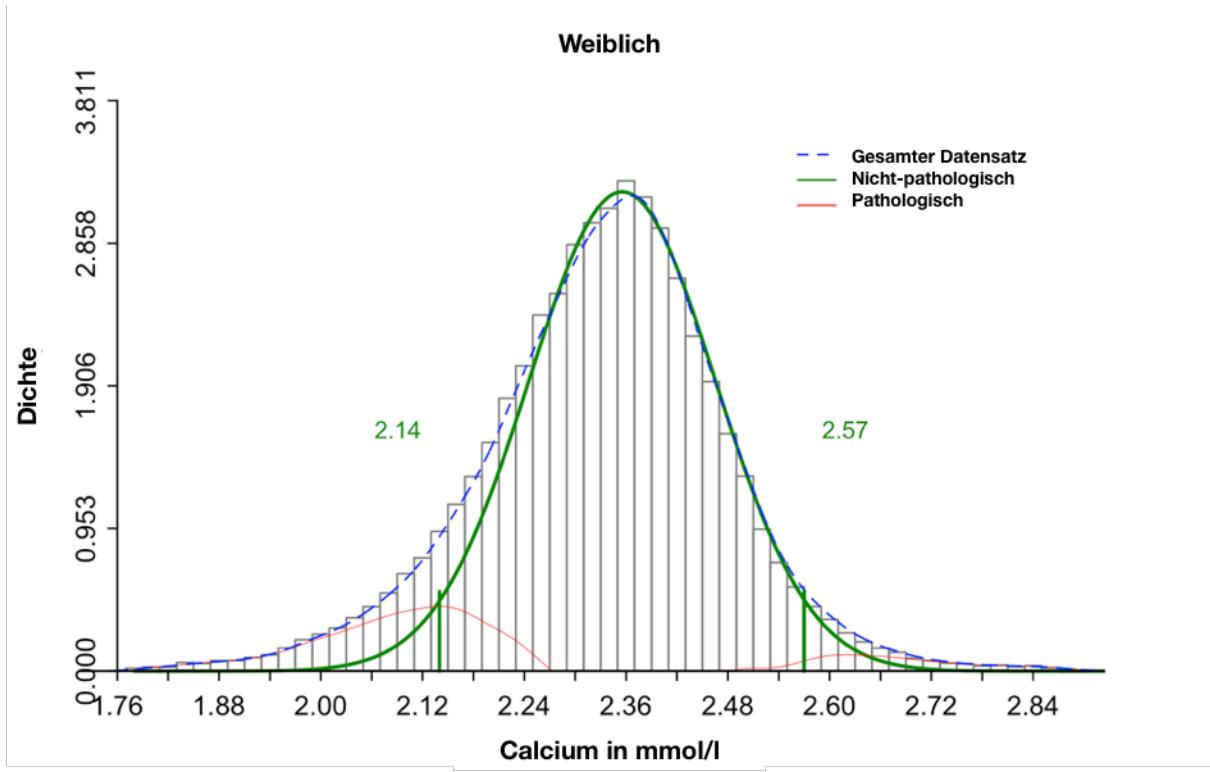
Verteilung der Calciumkonzentration in mmol/l von 25.319 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 2,21 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 2,58 mmol/l.



**Abbildung 15: Verteilung der Messwerte von Calcium für weibliche Patientinnen im Alter von 18 – 40 Jahren**

Verteilung der Calciumkonzentration in mmol/l von 30.312 weiblichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 2,17 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 2,54 mmol/l.

In der Altersgruppe 61 – 90 Jahren der Frauen zeigte sich annähernd eine Normalverteilung (Abbildung 16) mit einer Asymmetrie in der Werteverteilung. Diese Schiefe kann in diesem Fall als Linksschiefe bezeichnet werden, die eine vermehrte Dichte der höheren Werte bedeutet. Für diese Population konnte ein Referenzintervall von 2,14 – 2,57 mmol/l errechnet werden.



**Abbildung 16: Verteilung der Messwerte von Calcium für weibliche Patientinnen im Alter von 61 – 90 Jahren**

Verteilung der Calciumkonzentration in mmol/l von 68.257 weiblichen Patienten zwischen 61 und 90 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werte in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 2,14 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 2,57 mmol/l.

**Tabelle 9: Berechnete Referenzwerte von Calcium in mmol/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Calcium in mmol/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH:    M: 2,20 – 2,55mmol/l  
                  W < 60 Jahre: 2,15 – 2,50 mmol/l  
                  W > 60 Jahre: 2,20 – 2,55 mmol/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	25.319	2,21	2,58
W	18 - 40	30.312	2,17	2,54
M+W	18 - 40	55.631	2,18	2,56
M	41 - 60	46.976	2,14	2,58
W	41 - 60	43.374	2,15	2,57
M+W	41 - 60	90.350	2,15	2,58
M	61 - 90	80.136	2,11	2,54
W	61 - 90	68.257	2,14	2,57
M+W	61 - 90	148.393	2,12	2,56
M	18 - 90	152.431	2,15	2,56
W	18 - 90	141.943	2,15	2,56
M+W	18 - 90	294.374	2,15	2,56

### 3.2.2 Leberparameter

#### Referenzwert für GOT (AST)

Die Werte für den Laborparameter GOT (AST) sind annähernd normalverteilt (Abbildung 17). Es zeigt sich eine Asymmetrie in der Dichteverteilung. Diese Schiefe kann in diesem Fall als eine Rechtsschiefe bezeichnet werden. Die Dichte der niedrigeren Werte ist höher, während es auf eine Normalverteilung bezogen, vereinzelt höhere Werte gibt. Für Männer der Altersgruppe 18 – 40 Jahre konnte ein Referenzintervall von 14,52 – 42,52 U/l und für Frauen 12,73 – 31,93 U/l errechnet werden. Das UKSH gibt lediglich einen oberen Referenzwert an. Für Männer sollte die GOT (AST) Konzentration unter 50 U/l und für Frauen unter 35 U/l liegen. Die berechneten Werte liegen für Frauen und Männer in den jeweiligen durch das UKSH verwendeten Referenzintervallen.

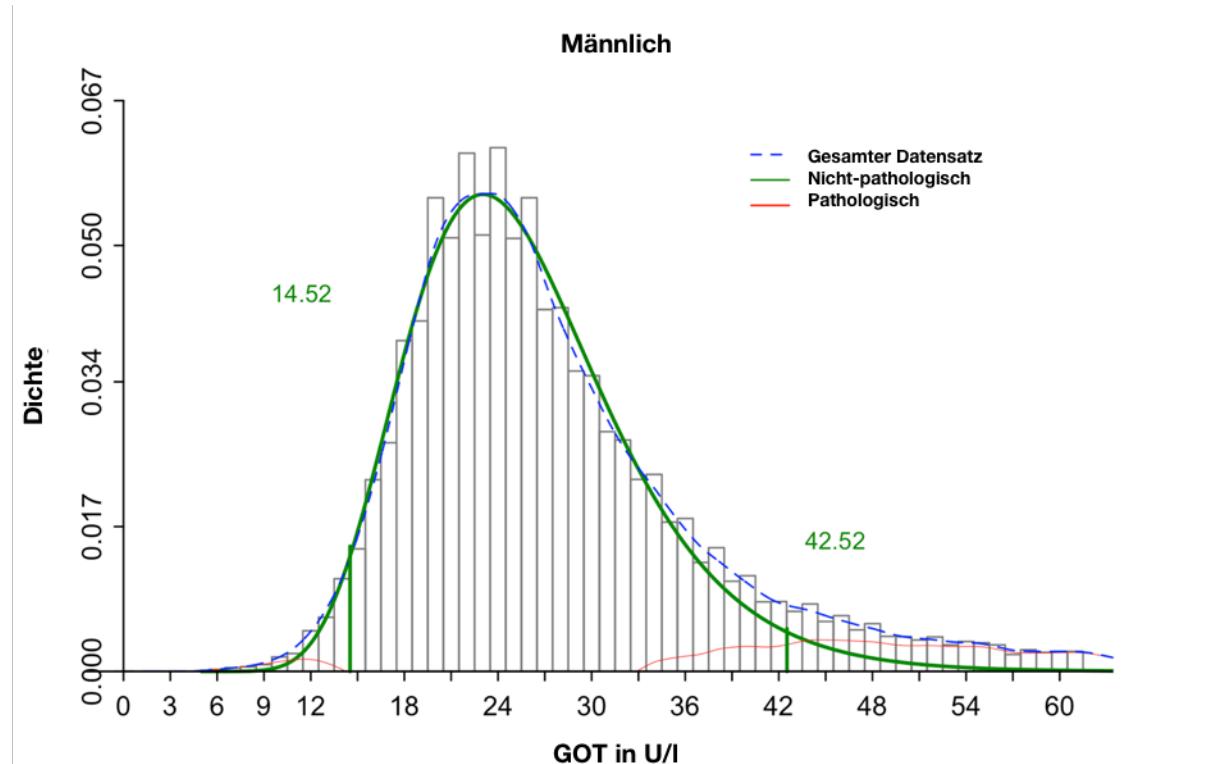


Abbildung 17: Verteilung der Messwerte von GOT (AST)

Verteilung der GOT (AST) Konzentration in U/l von 27.681 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 14,52 U/l, der obere Referenzwert beträgt 42,52 U/l.

**Tabelle 10: Berechnete Referenzwerte von GOT (AST) in U/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von GOT in U/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH: M: < 50 U/l

W: < 35 U/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	27.681	14,52	42,52
W	18 - 40	36.839	12,73	31,93
M+W	18 - 40	64.520	12,97	36,45
M	41 - 60	44.991	14,22	43,91
W	41 - 60	44.836	13,2	35,8
M+W	41 - 60	89.827	13,52	39,59
M	61 - 90	70.105	13,48	41,72
W	61 - 90	63.115	13,57	39,08
M+W	61 - 90	133.220	13,54	40,29
M	18 - 90	142.777	13,97	42,08
W	18 - 90	144.790	13,09	36,12
M+W	18 - 90	287.567	13,46	38,55

### Referenzwerte für GPT (ALT)

Auf Grund der klinischen Relevanz wird durch das UKSH nur der obere Referenzwert angegeben. Für Männer wird daher der Bereich unter 50 U/l und für Frauen unter 35 U/l angegeben. Für die männlichen Patienten zeigten die Messwerte annähernd eine Normalverteilung (Abbildung 18). Hier zeigt sich jedoch eine rechtschiefe Asymmetrie in der Werteverteilung und in der geschätzten Verteilung der nicht-pathologischen Werte. Bei den Frauen zeigt sich hingegen eine deutlich geringere Rechtschiefe, sowie eine steilgipflige Verteilung der Daten (Abbildung 19). Für die Altersgruppe 18 – 40 Jahre konnte für Männer ein Referenzintervall von 10,12 – 64,63 mmol/l und für Frauen von 8,14 – 34,3 U/l errechnet werden. Der obere berechnete Referenzwert für Männer ist deutlich höher als der des UKSH. Bei den Frauen unterscheidet sich der obere Referenzwert nur wenig. Deutlich höhere berechnete obere Referenzwerte sind für Männer aller Altersgruppen festzustellen.

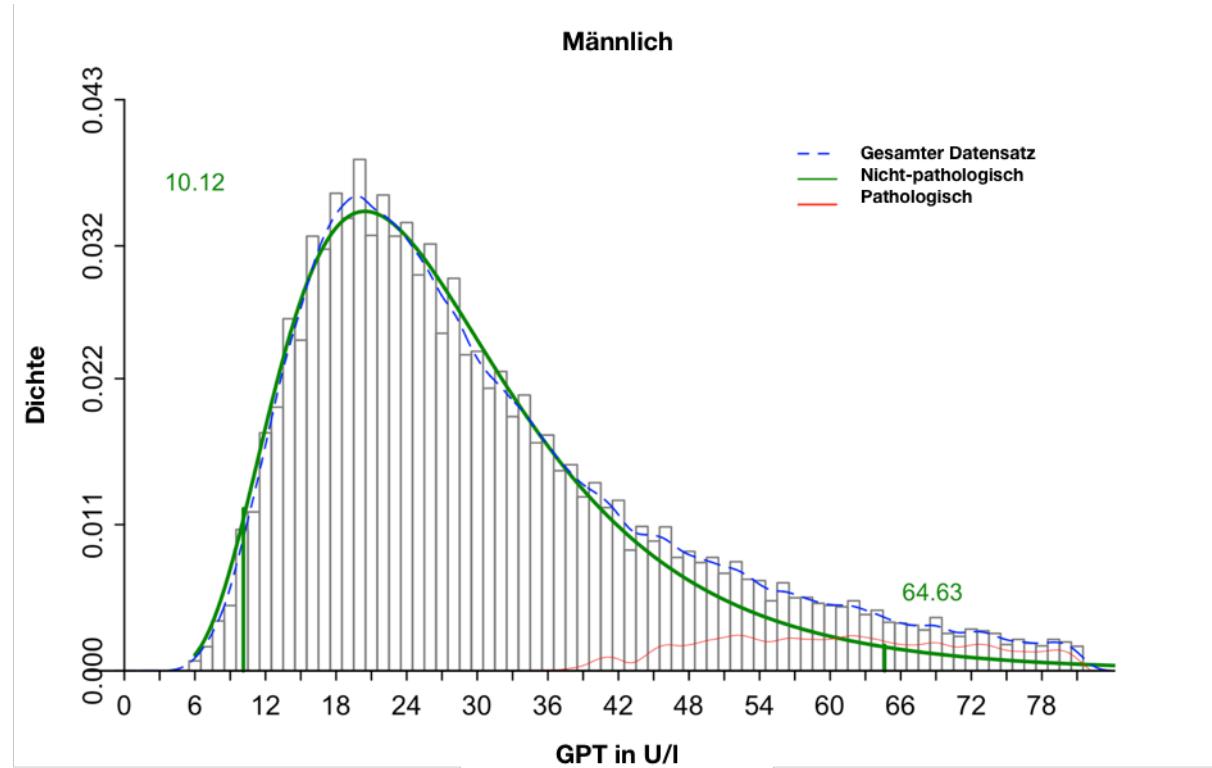
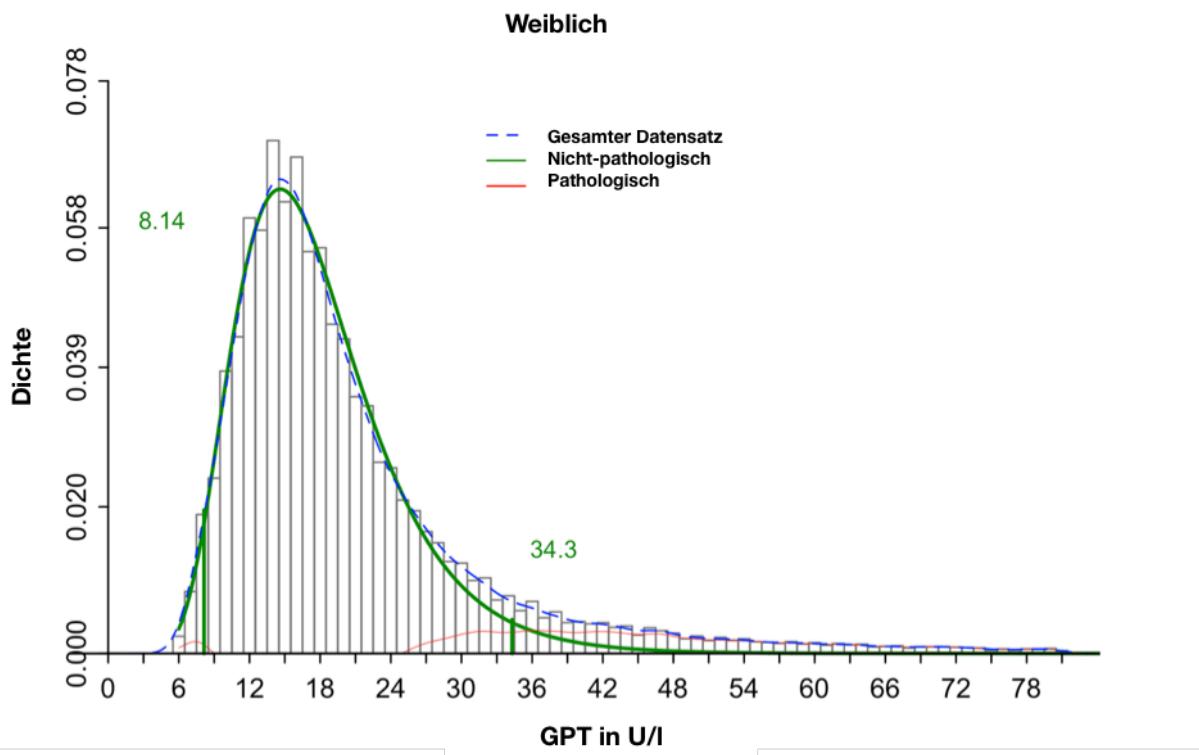


Abbildung 18: Verteilung der Messwerte von GPT (ALT) – männliches Patientenkollektiv

Verteilung der GPT (ALT) Konzentration in U/l von 30.930 männlichen und 42.167 weiblichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Für die männliche Referenzgruppe ergab der untere Referenzwert 10,12 U/l, der obere Referenzwert beträgt 64,63 U/l.



**Abbildung 19: Verteilung der Messwerte von GPT (ALT) – weibliches Patientenkollektiv**

Verteilung der GPT (ALT) Konzentration in U/l von 30.930 männlichen und 42.167 weiblichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz, die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Für die weibliche Referenzgruppe ergab der untere Referenzwert 8,14U/l, der obere Referenzwert beträgt 34,3 U/l.

**Tabelle 11: Berechnete Referenzwerte von GPT (ALT) in U/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von GPT in U/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

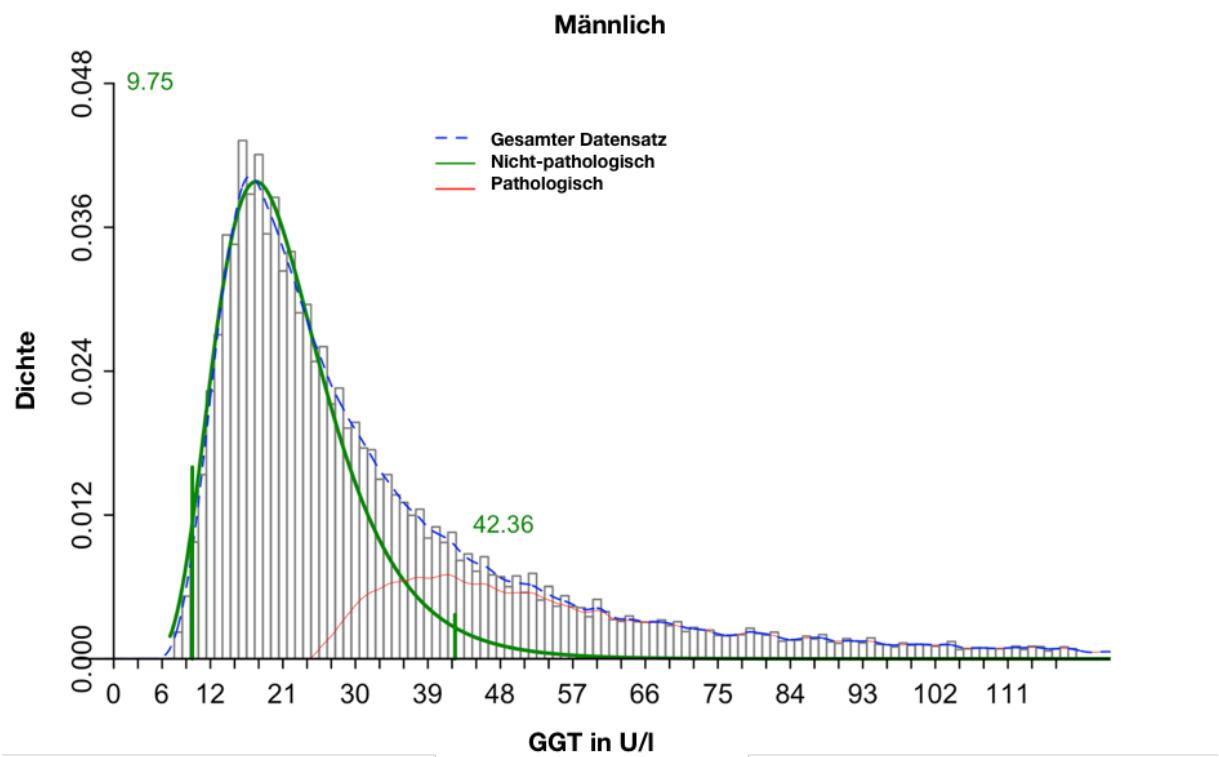
RW UKSH: M: < 50 U/l

W: < 35 U/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	30.930	10,12	64,63
W	18 - 40	42.167	8,14	34,3
M+W	18 - 40	73.097	8	45,52
M	41 - 60	54.065	11,17	67,29
W	41 - 60	56.585	8,9	42,77
M+W	41 - 60	110.650	9,16	57,69
M	61 - 90	82.525	8,76	51,42
W	61 - 90	78.466	8,57	39,54
M+W	61 - 90	160.991	8,63	44,36
M	18 - 90	167.520	9,51	60,04
W	18 - 90	177.218	8,45	39,46
M+W	18 - 90	344.738	8,67	46,85

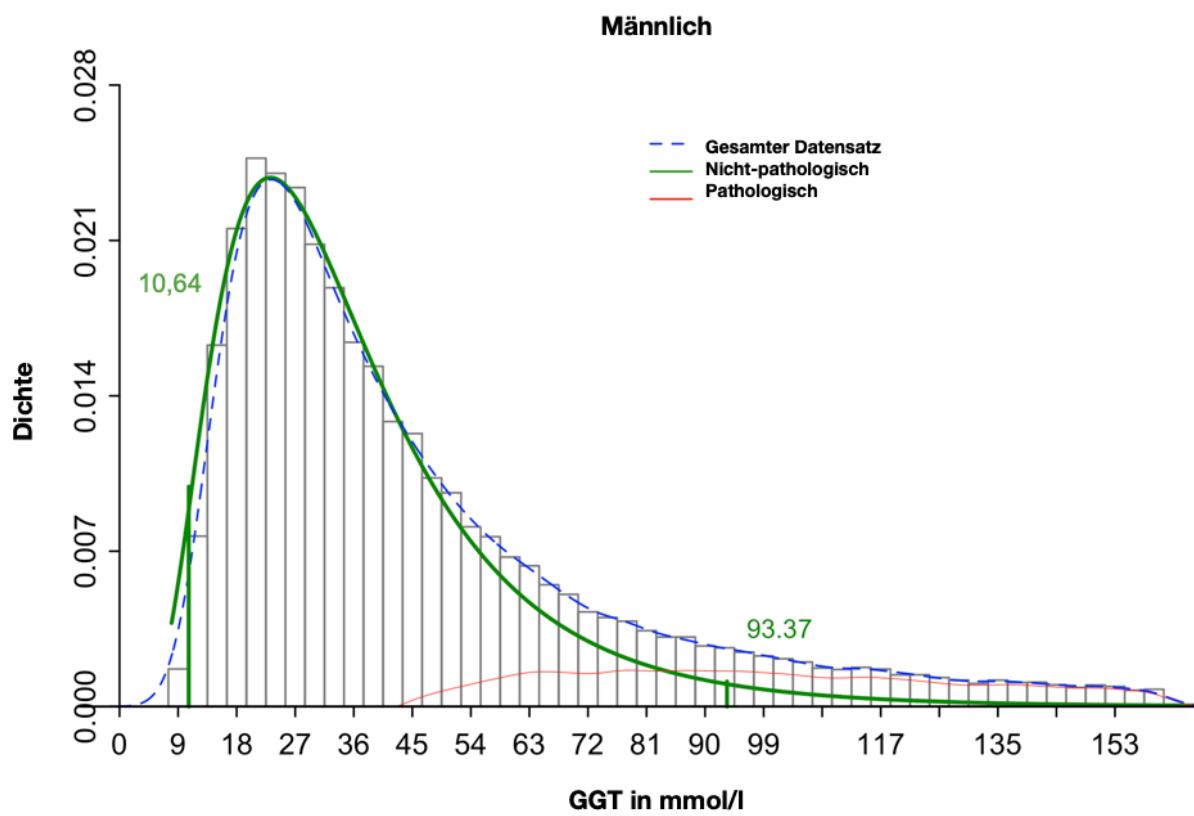
### *Referenzwert für γ-GT*

Die Daten für den Laborparameter  $\gamma$ -GT für 18 – 40 Jahre zeigen annähernd eine Normalverteilung (Abbildung 20). Die Verteilung kann, bezogen auf die Wölbung, als steilgipflig bezeichnet werden. Wie bei den Transaminasen, offenbart sich hier die Asymmetrie in Form einer Rechtsschiefe. Auch nach Anpassung präsentiert sich bei der Verteilung der geschätzten nicht-pathologischen Werten eine leichte Rechtsschiefe. Das bedeutet, es ist eine hohe Dichte von niedrigeren Werten vorzufinden, während in der Datenverteilung mit geringer Dichte teilweise extreme Werte auftreten. Das UKSH verwendet für Männer den Referenzwert mit < 60 U/l und für Frauen < 40 U/l an. Die errechneten Werte ergaben in der Altersgruppe 18 – 40 Jahre für Männer 9,75 – 42,36 U/l und für Frauen 6,71 – 29,17 U/l. In den Altersgruppen 41 – 60 und 61 – 90 Jahren wurden für den oberen Referenzwert deutlich erhöhte Werte im Vergleich zu den Referenzwert des UKSH errechnet (Altersgruppe 41 – 60 errechneter oberer Referenzwert: 93,37 U/l; Altersgruppe 61 – 90 errechneter oberer Referenzwert: 75,21 U/l). Bei den Frauen konnte dies in der Altersgruppe 61 – 90 ebenfalls festgestellt werden (oberer Referenzwert: 61,14 U/l). In den höheren Altersgruppen zeigte die Dichteverteilung höhere Anteil von pathologischen Werten und somit sich weiter entfernt von einer Normalverteilung (Abbildung 21).



**Abbildung 20: Verteilung der Messwerte von y-GT für männliche Patienten im Alter von 18 – 40 Jahren**

Verteilung der y-GT Konzentration in U/l von 33.252 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 9,75 U/l, der obere Referenzwert beträgt 42,36 U/l.



**Abbildung 21: Verteilung der Messwerte von y-GT für männliche Patienten im Alter von 41 – 60 Jahren**

Verteilung der y-GT Konzentration in U/l von 52.359 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der errechnete untere Referenzwert beträgt 10,64 U/l, der obere Referenzwert beträgt 93,37 U/l.

**Tabelle 12: Berechnete Referenzwerte von  $\gamma$ -GT in U/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von  $\gamma$ -GT in U/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

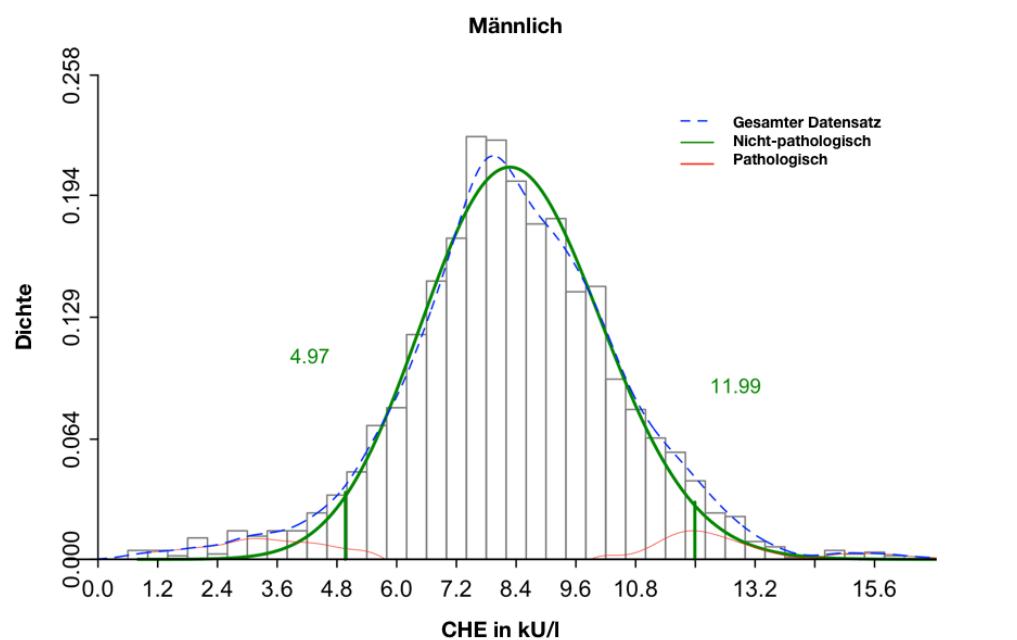
RW UKSH: M: < 60 U/L

W: < 40 U/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	33.252	9,75	42,36
W	18 - 40	42.501	6,71	29,17
M+W	18 - 40	75.753	6,95	39,88
M	41 - 60	52.359	10,64	93,37
W	41 - 60	55.047	7,67	39,67
M+W	41 - 60	107.406	7,09	85,49
M	61 - 90	76.436	10,46	75,21
W	61 - 90	74.886	7,76	61,14
M+W	61 - 90	151.322	9,02	68,4
M	18 - 90	162.047	8,98	90,14
W	18 - 90	172.434	6,92	46,35
M+W	18 - 90	334.481	7,24	71,43

### Cholinesterase (ChE)

Die Verteilung der Daten zeigt eine geringe Asymmetrie bzw. Rechtsschiefe (Abbildung 22). Für die geschätzte Verteilung der nicht-pathologischen Werte zeigt sich annähernd eine Normalverteilung. Der Datensatz für Männer und Frauen im Alter von 18 – 40 Jahren umfasst nur die Mindestmenge an Daten (über 2000 Messwerte), aber nicht die empfohlene Größe von 4000 Messwerten. Die geringe Datensatzgröße zeigt sich auch in den Dichteschwankungen der Verteilung des Datensatzes. Am UKSH wird für Männer ein Referenzintervall von 5,3 – 12,9 kU/l angegeben. Für Frauen wird hingegen eine weitere Unterteilung in die Altersgruppe < 40 Jahre mit dem Intervall 4,3 – 11,3 kU/l Jahre angewandt. Für die Altersgruppe > 40 Jahre wird der gleiche Referenzwert wie für Männer verwendet. Durch die retrospektive indirekte Methode wurde in der Altersgruppe 18 – 40 Jahre das Referenzintervall von 4,97 – 11,99 kU/l für Männer und 3,98 – 10,27 kU/l für Frauen berechnet. Für Frauen in der Altersgruppe 41 – 60 Jahre ergab die Berechnung das Referenzintervall von 4,38 – 11,58 kU/l. Die unteren berechneten Referenzwerte, welche entscheidend für die Beurteilung der Syntheseleistung der Leber sind, liegen leicht unterhalb des Vergleichswertes, die durch das UKSH verwendet werden.



**Abbildung 22: Verteilung der Messwerte de Cholinesterase (ChE)**

Dichte der ChE Konzentration in kU/l von 2.630 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 4,97 kU/l, der obere Referenzwert beträgt 11,99 kU/l.

**Tabelle 13: Berechnete Referenzwerte der ChE in kU/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von ChE in kU/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH: M: 5,3 – 12,9 kU/l

W< 40 Jahre: 4,3 – 11,3 kU/l

W> 40 Jahre: 5,3 – 12,9 kU/l

Population	Altersgruppe	N	untere RW	obere RW
M	18 - 40	2.630	4,97	11,99
W	18 - 40	2.397	3,98	10,27
M+W	18 - 40	5.027	4,24	11,05
M	41 - 60	5.667	4,46	11,87
W	41 - 60	3.958	4,38	11,58
M+W	41 - 60	9.625	4,05	11,73
M	61 - 90	9.673	3,9	10,82
W	61 - 90	7.301	3,71	10,76
M+W	61 - 90	16.974	3,54	10,67
M	18 - 90	17.970	3,66	11,4
W	18 - 90	13.656	4,13	11,14
M+W	18 - 90	31.626	3,74	11,17

### 3.2.3 Nierenparameter

#### Kreatinin

Für Kreatinin zeigt sich sowohl in der DichteVerteilung der Daten, als auch in der Verteilung der geschätzten nicht-pathologischen Werte annähernd eine Normalverteilung (Abbildung 23). Als Referenzintervall verwendet das UKSH für Männer 59 – 104 µmol/l und für Frauen 45 — 84 µmol/l. In der Altersgruppe 18 – 40 konnten mit der retrospektiven indirekten Methode ähnliche Referenzwerte ermittelt werden. Für Männer ergab sich ein Referenzintervall von 59,47 – 106,33 µmol/l und für Frauen von 45,88 – 85,55 µmol/l. Es konnte eine starke altersabhängige Zunahme der Messwerte beobachtet werden.

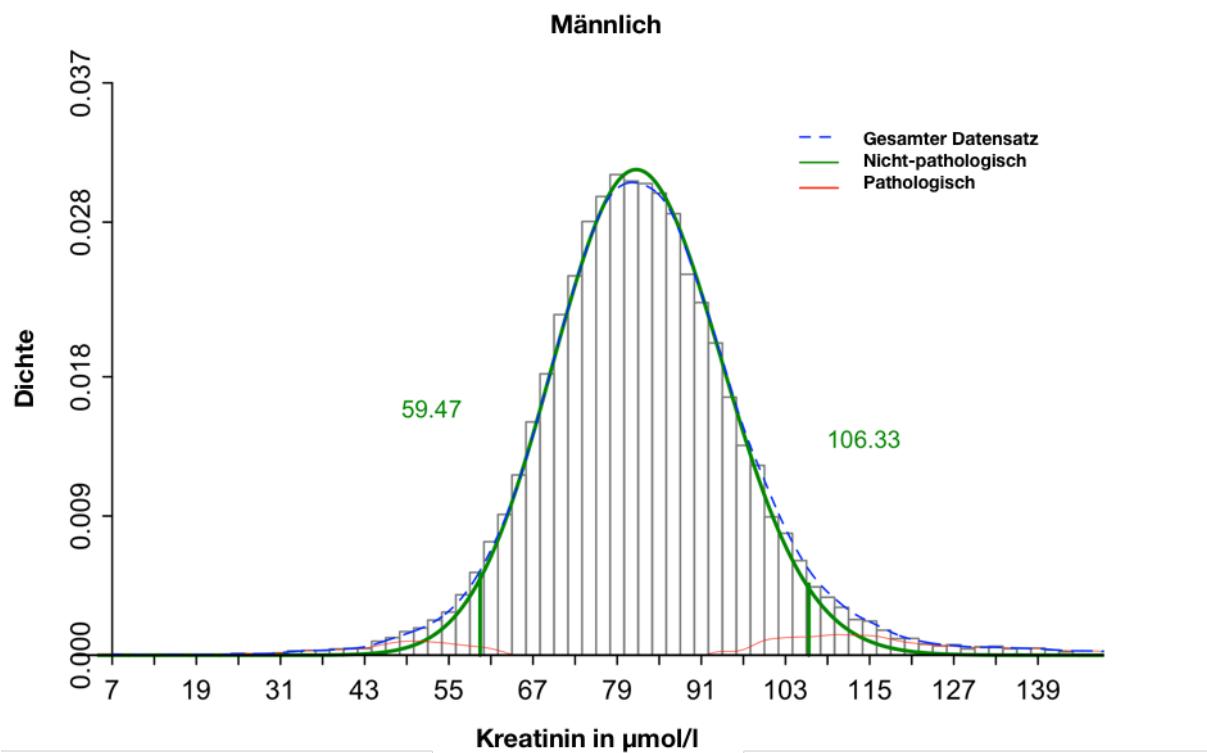


Abbildung 23: Verteilung der Messwerte von Kreatinin

Verteilung der Kreatinin Konzentration in µmol/l von 40.547 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der errechnete untere Referenzwert beträgt 59,47 µmol/l, der obere Referenzwert beträgt 106,33 µmol/l.

**Tabelle 14: Berechnete Referenzwerte von Kreatinin in µmol/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Kreatinin in µmol/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH: M: 59 – 104 µmol/l

W: 45 – 84 µmol/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	40.547	59,47	106,33
W	18 - 40	46.021	45,88	85,55
M+W	18 - 40	86.568	46,27	97,41
M	41 - 60	71.466	56,5	111,04
W	41 - 60	68.019	47,42	91,51
M+W	41 - 60	139.485	47,7	109,76
M	61 - 90	108.893	59,69	131,15
W	61 - 90	102.754	47,81	106,4
M+W	61 - 90	211.647	49,69	131,14
M	18 - 90	220.906	59,67	121,22
W	18 - 90	216.794	47,9	97,05
M+W	18 - 90	437.700	49,06	119,92

## eGFR

Es zeigt sich keine Normalverteilung der Dichte der Messwerte (Abbildung 24). Eine Berechnung der Werte durch den RLE ist daher nicht sinnvoll. Für das geschlechtsun-spezifische Referenzintervall für die Altersgruppe von 61 – 90 Jahren konnte zum Bei-spiel kein Referenzwert berechnet werden (Tabelle 15). Bei der eGFR (estimated GFR) handelt es sich um einen geschätzten Wert für die Filtrationsleistung der Niere, der sich mit der Cockcroft-Gault-Formel errechnen lässt. Sie beinhaltet das Alter, das Geschlecht, den Kreatinin Wert und gelegentlich auch die Ethnie. Kreatinin allein zeigte sich hingegen annähernd normalverteilt (Abbildung 23). Das UKSH verwendet als Referenzgrenze für Männer eine eGFR von 90 ml/min und für Frauen von 85 ml/min. In Abhängigkeit der Altersgruppen zeigt sich eine Abnahme der Filtrationsleis-tung im Alter (Tabelle 15). Der berechnete Referenzwertbereich von 94,35 – 137,3 ml/min für Männer im Alter von 18 – 40 Jahren befindet sich oberhalb des vom UKSH verwendeten Referenzwertgrenze von 90 ml/min.

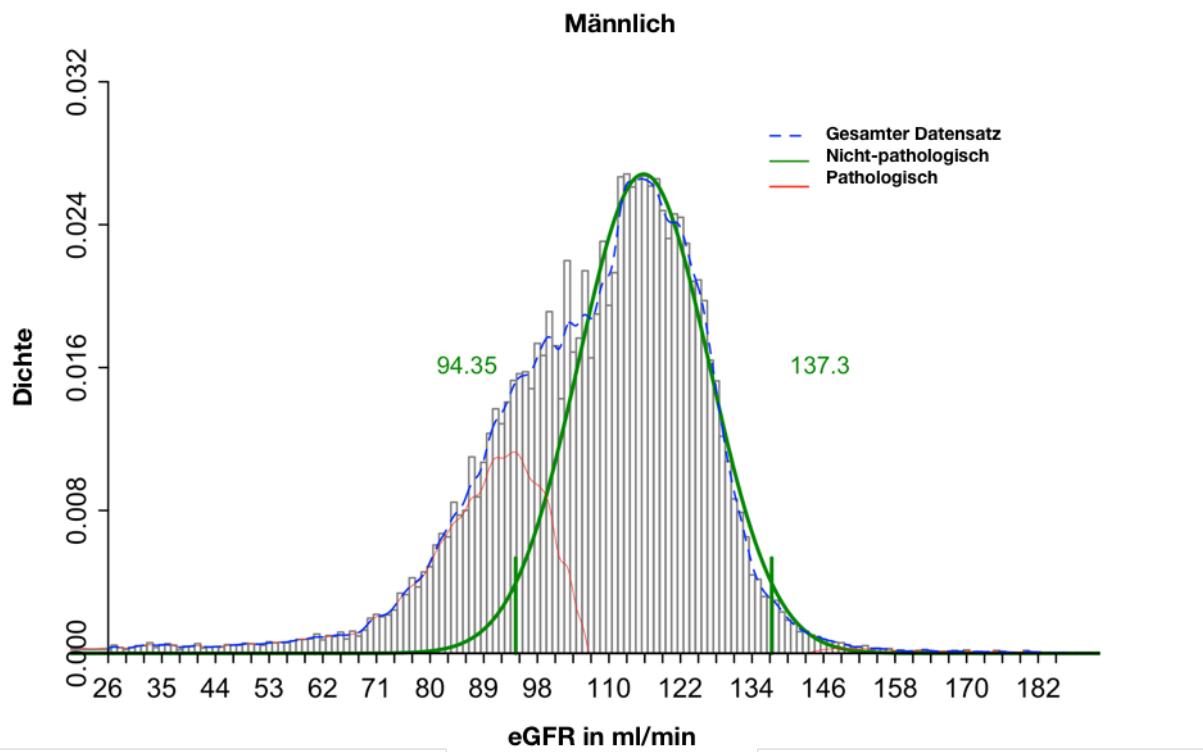


Abbildung 24: Verteilung der Messwerte der eGFR

Verteilung der eGFR Konzentration in ml/lmin von 37.111 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pa-thologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dar-gestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 94,35 ml/min, der obere Referenzwert beträgt 137,3 ml/min.

**Tabelle 15: Berechnete Referenzwerte der eGFR in ml/min**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von eGFR in ml/min nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. RF: Rechenfehler – hier konnte kein RW durch den RLE errechnet werden. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH: M: > 90 ml/min

W: > 85 ml/min

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	37.111	94,35	137,3
W	18 - 40	41.610	94,87	137,43
M+W	18 - 40	78.721	94,12	137,7
M	41 - 60	73.547	85,82	117,81
W	41 - 60	69.011	83,79	116,83
M+W	41 - 60	142.558	85,68	116,74
M	61 - 90	95.983	28,71	154,92
W	61 - 90	85.920	25,92	138,89
M+W	61 - 90	181.903	RF	RF
M	18 - 90	206.641	61,18	128,46
W	18 - 90	196.541	50,48	127,06
M+W	18 - 90	403.182	55,76	127,4

## Cystatin C

Für Cystatin C zeigt sich annähernd eine Normalverteilung der nicht pathologischen Werte, bei einer rechtsschiefen Asymmetrie in der Dichteverteilung des gesamten Datensatzes (Abbildung 25). In die Berechnung konnten lediglich 5.651 Patientendaten einfließen, daher war eine Stratifizierung nach Alter nicht möglich. Die für die Altersgruppe 18 – 90 berechneten Referenzwerte ergaben einen unteren Referenzwert von 0,7 mg/l und einen oberen Referenzwert von 1,36 mg/l. Das UKSH verwendet niedrigere obere und untere Referenzwerte von 0,61 – 0,96 mg/l.

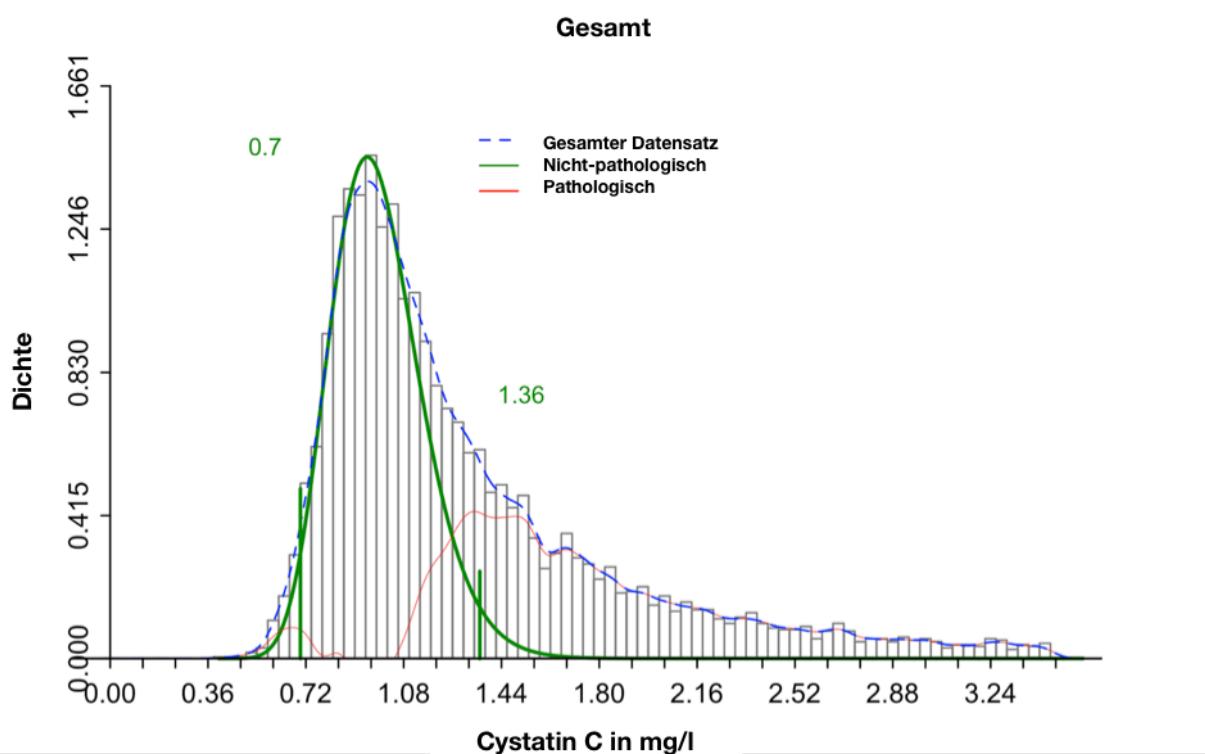


Abbildung 25: Verteilung der Messwerte von Cystatin C

Verteilung der Cystatin C Konzentration in mg/l von 5.651 männlichen Patienten zwischen 18 und 90 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der errechnete untere Referenzwert beträgt 0,7 mg/l, der obere Referenzwert beträgt 1,36 mg/ml.

**Tabelle 16: Berechnete Referenzwerte von Cystatin C in mg/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Cystatin C in mg/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH: M+W: 0,61 – 0,96 mg/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 90	2.988	0,72	1,31
W	18 - 90	2.663	0,67	1,42
M+W	18 - 90	5.651	0,7	1,36

## Harnstoff

Für den Parameter Harnstoff zeigt sich eine flachgipflige Verteilung der Werte (Abbildung 26). Es zeigt sich eine Rechtsschiefe, sowohl in der Verteilung des gesamten Datensatzes, als auch in der Verteilung der geschätzten nicht-pathologischen Werte. Das UKSH gibt für Harnstoff einen geschlechtsunspezifischen Referenzintervall von 2,76 – 8,07 mmol/l an. Durch Berechnung mit Hilfe der indirekten Methode ergab sich einen Referenzintervall von 1,98 – 6,9 mmol/l für die Altersgruppe 18 – 40 Jahre. Die berechneten Referenzwerte sind niedriger als die vom UKSH verwendeten Referenzwerte.

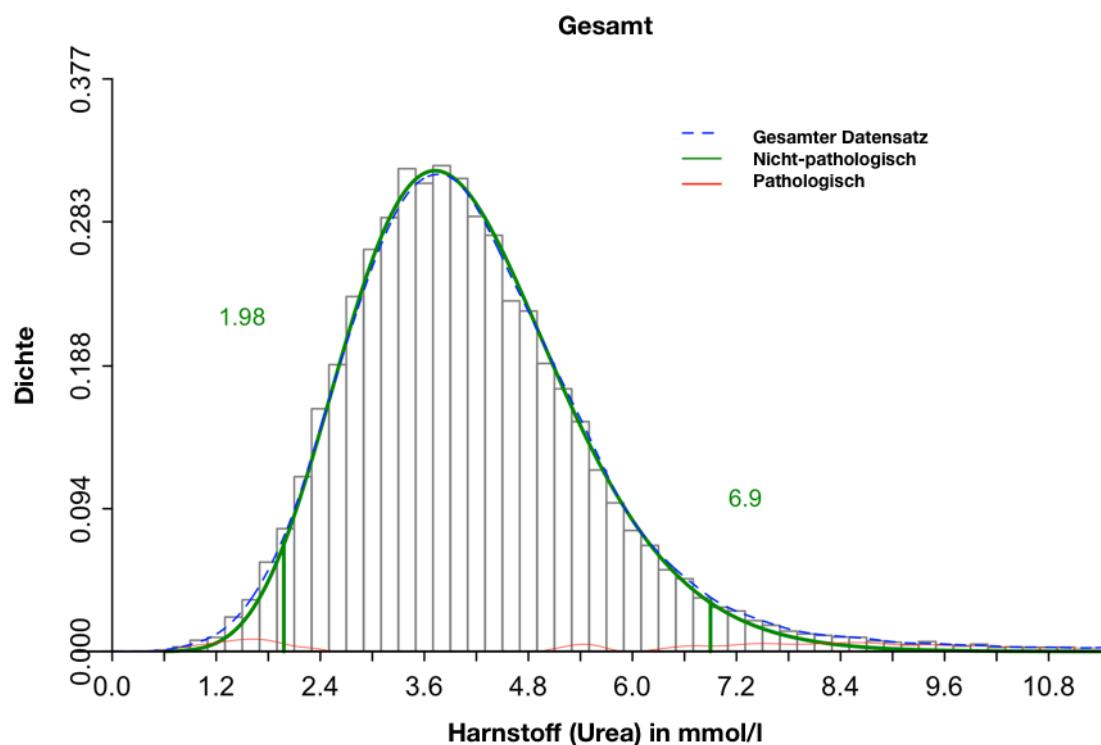


Abbildung 26: Verteilung der Messwerte von Harnstoff (Urea)

Verteilung der Harnstoff Konzentration in mmol/l von 46.744 Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der errechnete untere Referenzwert beträgt 1,98 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 6,9 mmol/l.

**Tabelle 17: Berechnete Referenzwerte von Harnstoff in mmol/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Harnstoff in mmol/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

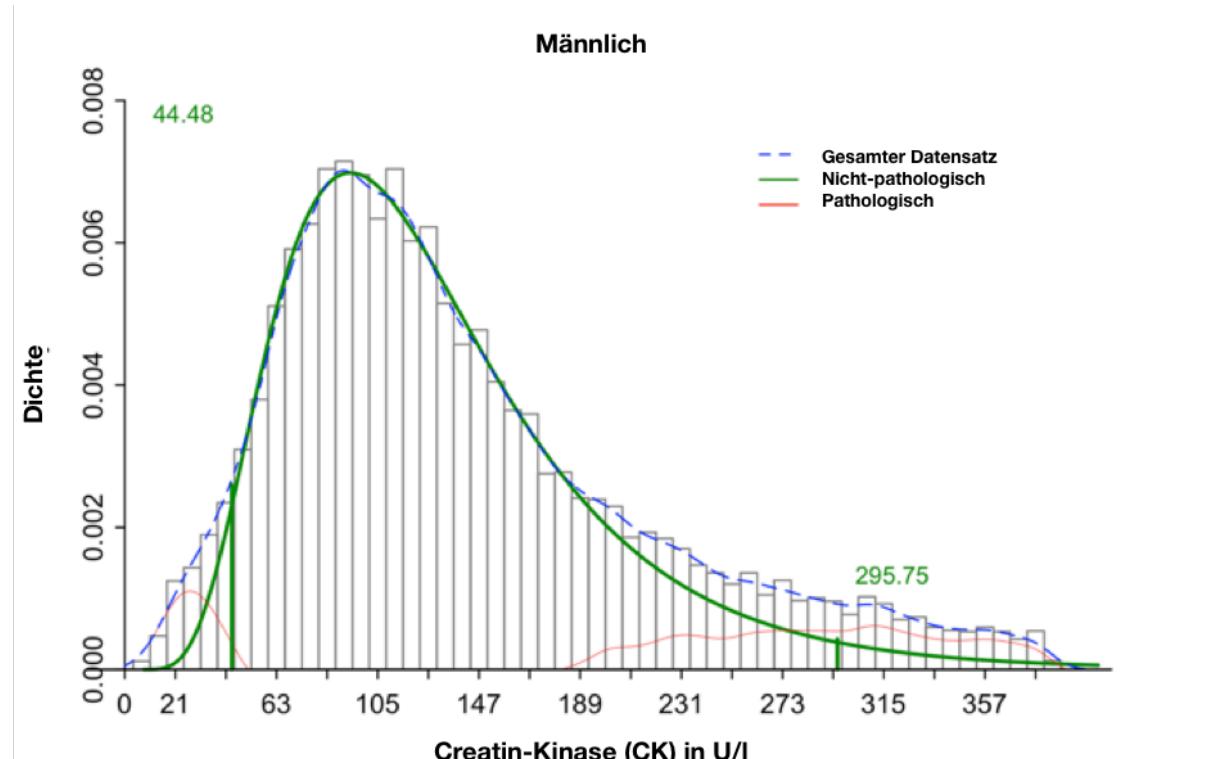
RW UKSH: M+W: 2,76 – 8,07 mmol/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	22.451	2,33	7,2
W	18 - 40	24.293	1,86	6,12
M+W	18 - 40	46.744	1,98	6,9
M	41 - 60	42.494	2,42	7,94
W	41 - 60	36.763	2,16	7,32
M+W	41 - 60	79.257	2,22	7,64
M	61 - 90	77.051	3,17	11,34
W	61 - 90	68.646	2,75	10,91
M+W	61 - 90	145.697	2,95	11,24
M	18 - 90	141.996	2,75	9,89
W	18 - 90	129.702	2,26	9,35
M+W	18 - 90	271.698	2,46	9,85

### 3.2.4 Herzinfarktdiagnostik

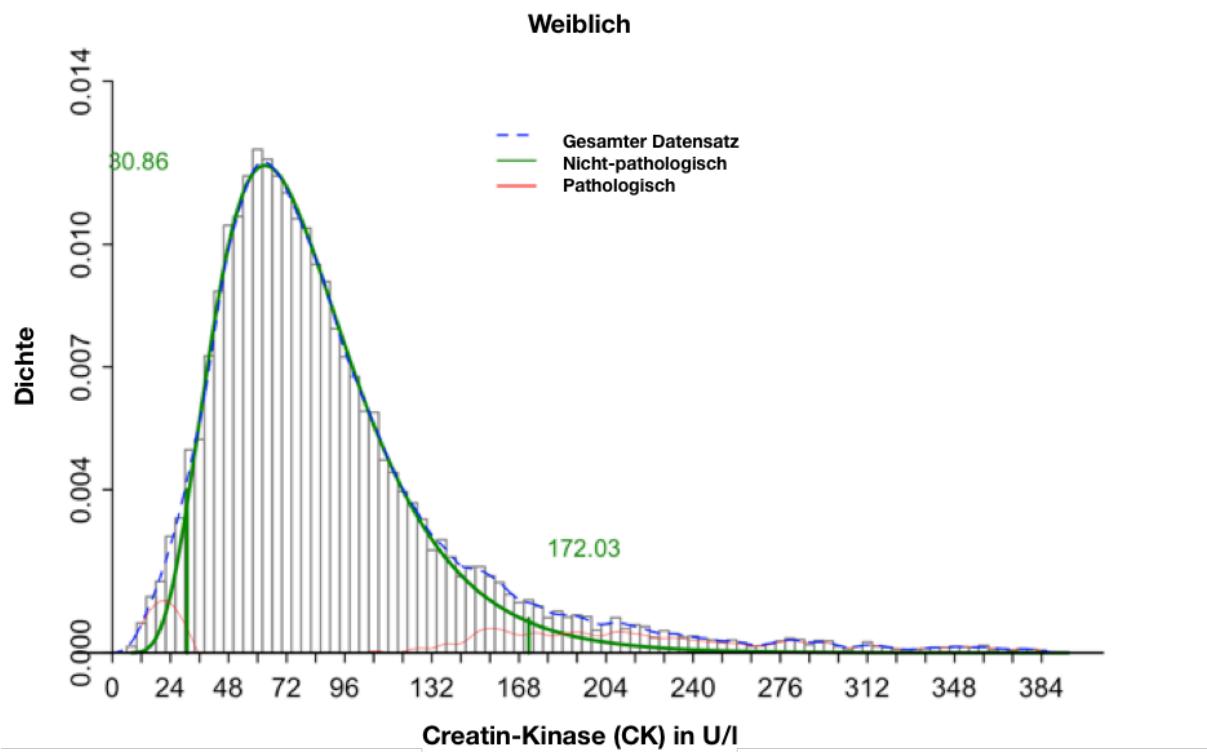
#### Creatin-Kinase (CK)

Für die Creatin-Kinase zeigt sich für die Männer eine nicht parametrische rechtsschiefe Verteilung der Daten (Abbildung 27). Für die nicht-pathologischen Werte kann eine annähernde Normalverteilung festgestellt werden. Das UKSH setzt als Referenzwerte für Männer < 190 U/l und für Frauen < 170 U/l. Der obere berechnete Referenzwert für Männer, liegt mit 295,75 U/l deutlich über diesem Vergleichswert. Der berechnete obere Referenzwert für Frauen liegt bei 172,03 U/l und stimmt mit dem Vergleichswert fast überein. Bei den Frauen zeigt sich eine geringere Rechtsschiefe der Verteilung, welche auch steilgipfliger ist (Abbildung 28).



**Abbildung 27: Verteilung der Messwerte der Creatin-Kinase (CK) – männliches Patientenkollektiv**

Verteilung der CK Konzentration in U/l von 16.070 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Für Männer beträgt der errechnete untere Referenzwert bei 44,48 U/l, der obere Referenzwert beträgt 295,75 U/l.



**Abbildung 28: Verteilung der Messwerte der Creatin-Kinase (CK) – weibliches Patientenkollektiv**

Verteilung der CK Konzentration in U/l von 18.840 weiblichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werte in Rot dargestellt. Für Frauen beträgt der errechnete untere Referenzwert bei 30,86 U/l, der obere Referenzwert beträgt 172,03 U/l.

**Tabelle 18: Berechnete Referenzwerte der CK in U/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Creatin-Kinase in U/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH: M: < 190 U/l

W: < 170 U/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	16.070	44,48	295,75
W	18 - 40	18.840	30,86	172,03
M+W	18 - 40	34.910	33,09	229,06
M	41 - 60	28.700	28,88	324,52
W	41 - 60	24.751	25,24	183,81
M+W	41 - 60	53.451	25,68	225,46
M	61 - 90	51.677	22,22	276,9
W	61 - 90	45.069	18,08	193,5
M+W	61 - 90	96.746	19,68	226,12
M	18 - 90	96.447	22,62	278,69
W	18 - 90	88.660	21,23	177,83
M+W	18 - 90	185.107	22,27	226,21

### Creatin-Kinase vom Myokardtyp (CK-MB)

In die Berechnung von Referenzwerten für CK-MB konnten für die Altersgruppe 18 – 90 Jahre lediglich 6.534 Patientendaten einfließen. Daher war eine weitere Unterteilung in spezifischere Altersgruppen nicht möglich. Die Verteilung der Daten weist eine Asymmetrie der Daten auf und stellt sich als eine Rechtsschiefe dar (Abbildung 29). Für die nicht-pathologischen Werte ergibt sich eine annähernde Normalverteilung. Hier sieht man den Einfluss geringer Datenmengen an der Dichteverteilung der einzelnen Messwerte. Das UKSH gibt einen geschlechtsunabhängigen Vergleichswert von < 25 U/l an. Dieser Wert wird durch den berechneten Wert der retrospektiven indirekten Methode mit 34,94 U/l deutlich übertroffen.

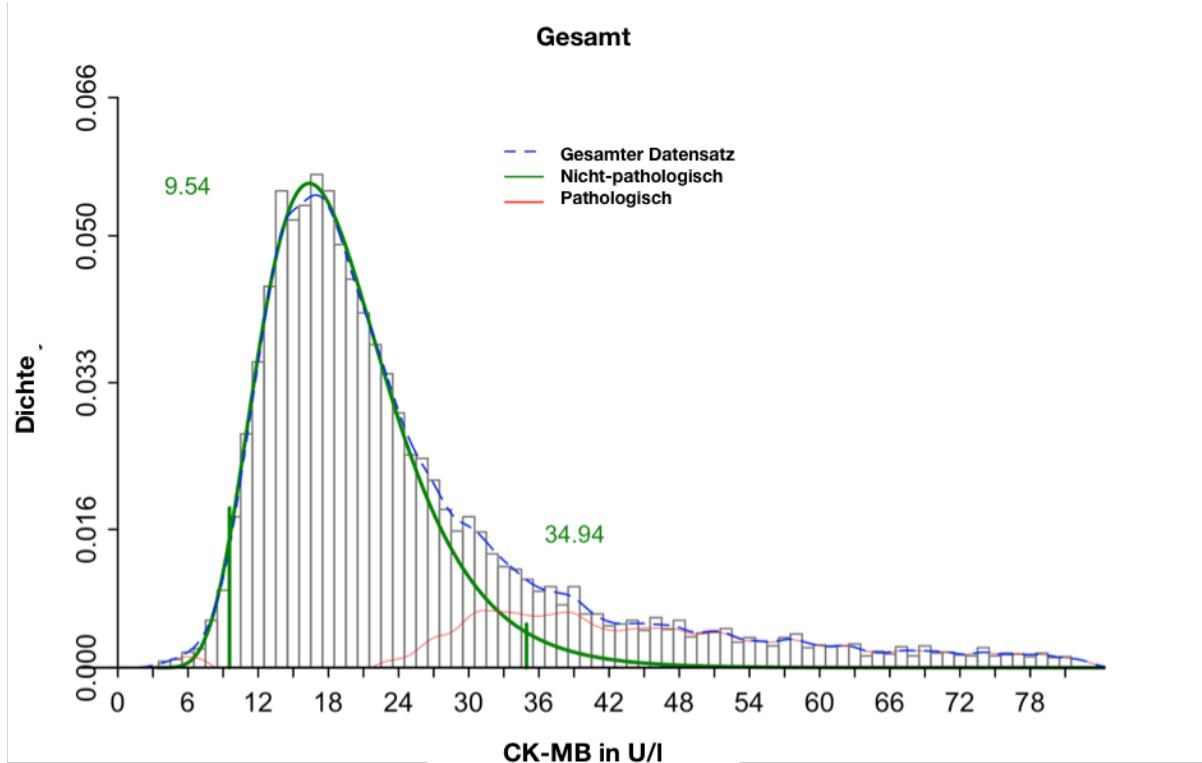


Abbildung 29: Verteilung der Messwerte der CK-MB

Verteilung der CK-MB Konzentration in U/l von 6.534 Patienten zwischen 18 und 90 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz, die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 9,54 U/l, der obere Referenzwert beträgt 34,94 U/l.

**Tabelle 19: Berechnete Referenzwerte der CK-MB in U/l**

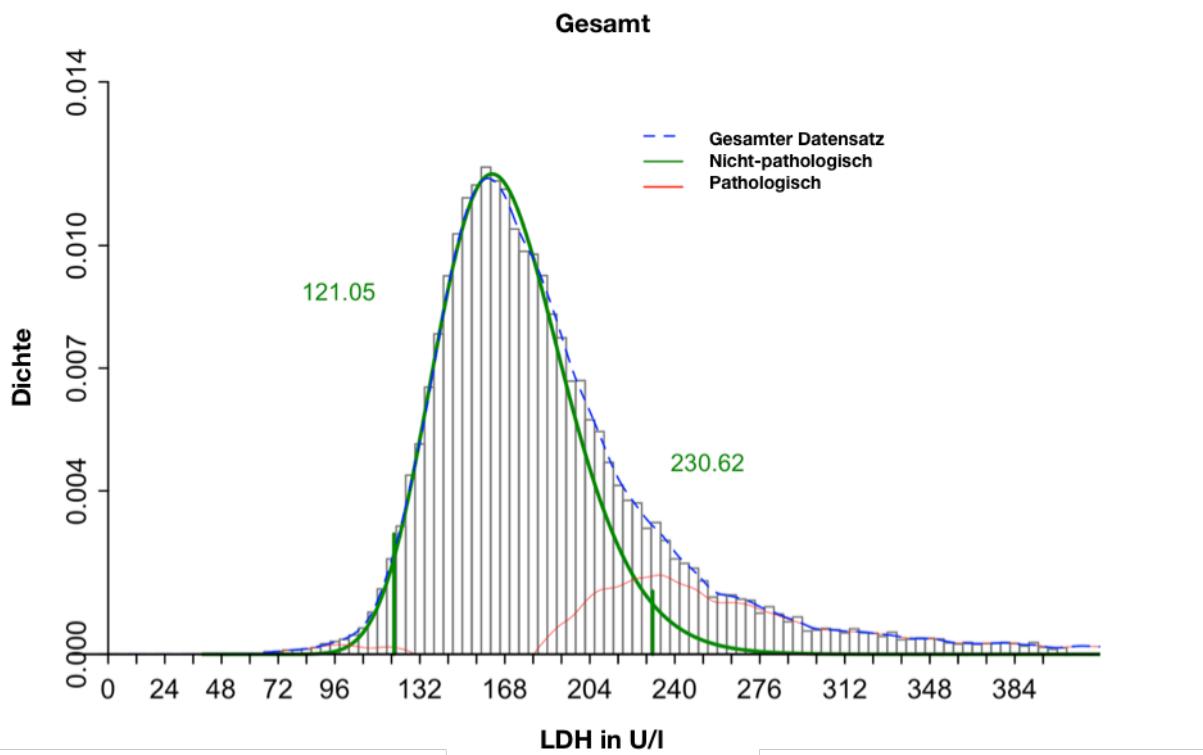
Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von CK-MB in U/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH: M+W: < 25 U/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 90	6.534	9,53	35,04
W	18 - 90	2.958	9,34	36,09
M+W	18 - 90	9.492	9,54	34,94

### Laktatdehydrogenase (LDH)

In der Verteilung der Daten zeigt sich für LDH eine Rechtsschiefe (Abbildung 30). Diese Asymmetrie konnte in der geschätzten Verteilung der nicht-pathologischen Werte bereinigt werden. Das UKSH legt als geschlechtsunabhängigen Referenzwert < 250 U/l fest. Der errechnete Wert für die Altersgruppe 18 – 40 liegt mit 230,62 U/l deutlich darunter.



**Abbildung 30: Verteilung der Messwerte der Laktatdehydrogenase (LDH)**

Verteilung der LDH Konzentration in U/l von 32.059 Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 121,05 U/l, der obere Referenzwert beträgt 230,62 U/l.

**Tabelle 20: Berechnete Referenzwerte der LDH in U/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von LDH in U/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

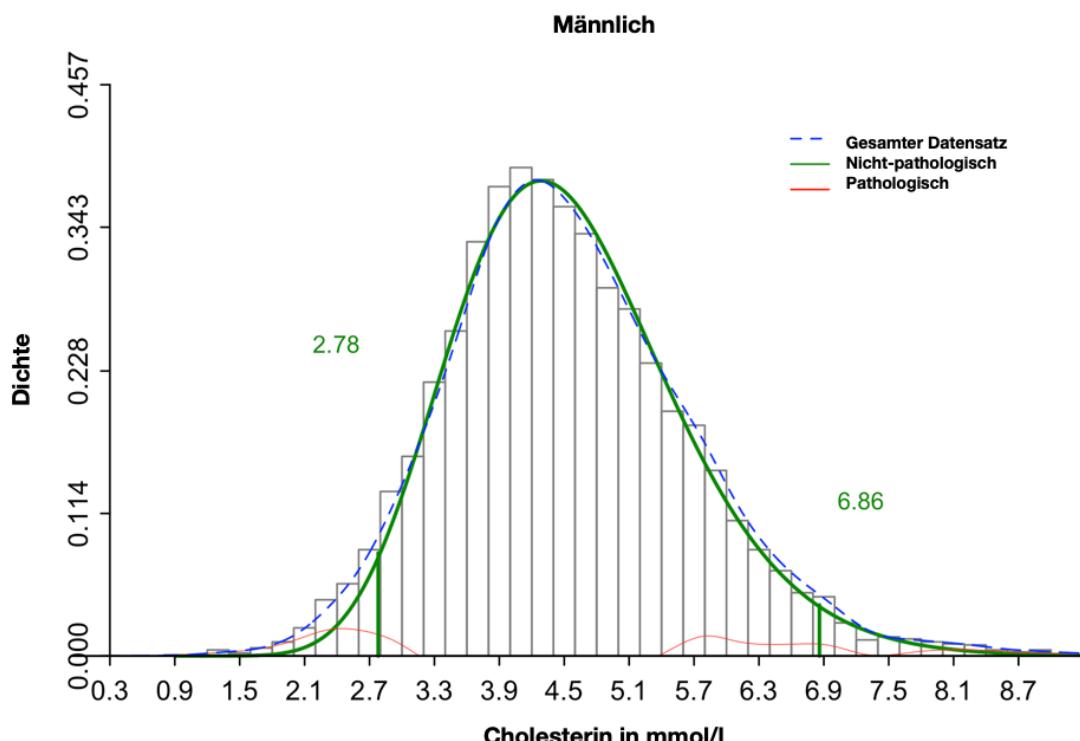
RW UKSH: M+W: < 250 U/l

<b>Population</b>	<b>Altersgruppe</b>	<b>N</b>	<b>unterer RW</b>	<b>oberer RW</b>
M	18 - 40	15.646	123,83	238,99
W	18 - 40	16.413	119,99	219,55
<b>M+W</b>	18 - 40	32.059	121,05	230,62
M	41 - 60	31.263	127,29	262,44
W	41 - 60	26.301	129,19	268,1
<b>M+W</b>	41 - 60	57.564	128,15	265
M	61 - 90	55.011	131,59	278,82
W	61 - 90	45.278	140,45	286,19
<b>M+W</b>	61 - 90	100.289	134,91	285,38
M	18 - 90	101.920	127,71	268,86
W	18 - 90	87.992	127,13	286,46
<b>M+W</b>	18 - 90	189.912	127,33	277,34

### 3.2.5 Fettstoffwechsel

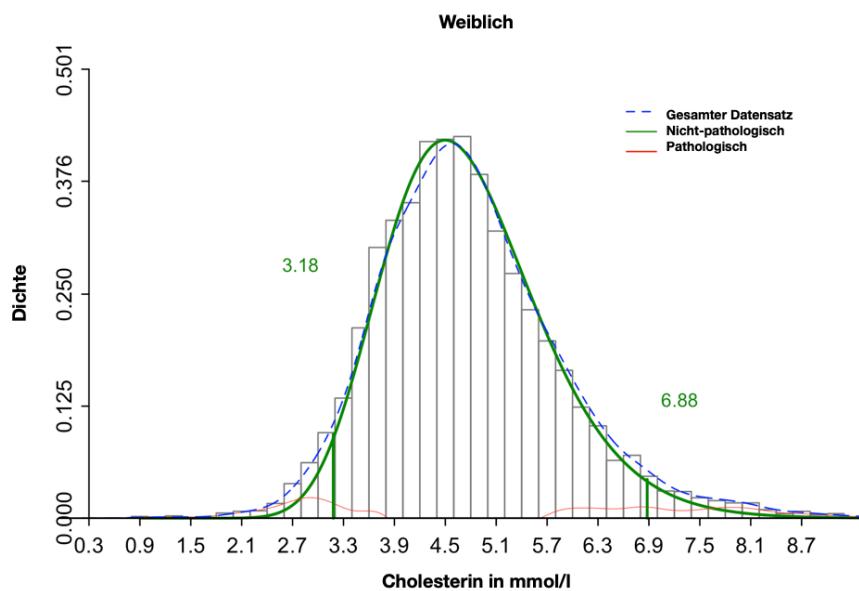
#### *Cholesterin*

Die Verteilung der Daten von Cholesterin ist nahezu normalverteilt (leichtgradige Rechtsschiefe). Das UKSH gibt einen geschlechtsunabhängigen Referenzbereich von kleiner als 5,0 mmol/l an. In der Altersgruppe 18 – 40 Jahre wurde hingegen durch die retrospektive indirekte Methode ein oberer Referenzwert von 6,86 mmol/l für Männer (Abbildung 31) und 6,88 mmol/l für Frauen (Abbildung 32) berechnet. In der geschlechtsunabhängigen Berechnung kam es zu einer Überlagerung von zwei Verteilungen durch Rundungsfehler, sodass keine Normalverteilung gebildet werden konnte (Abbildung 33).



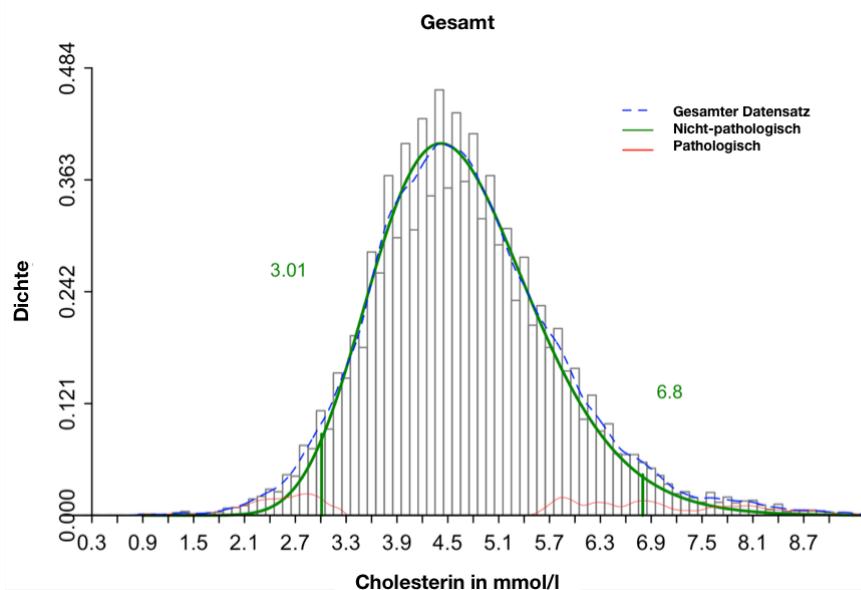
**Abbildung 31: Verteilung der Messwerte von Cholesterin – männliches Patientenkollektiv**

Verteilung der Cholesterin Konzentration in mmol/l von 6.232 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der errechnete untere Referenzwert beträgt 2,78 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 6,8 mmol/l.



**Abbildung 32: Verteilung der Messwerte von Cholesterin – weibliches Patientenkollektiv**

Verteilung der Cholesterin Konzentration in mmol/l von 7.912 weiblichen Patientinnen zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der errechnete untere Referenzwert beträgt 3,18 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 6,88 mmol/l.



**Abbildung 33: Verteilung der Messwerte von Cholesterin**

Verteilung der Cholesterin Konzentration in mmol/l von 14.144 Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 3,01 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 6,8 mmol/l.

**Tabelle 21: Berechnete Referenzwerte von Cholesterin in mmol/l**

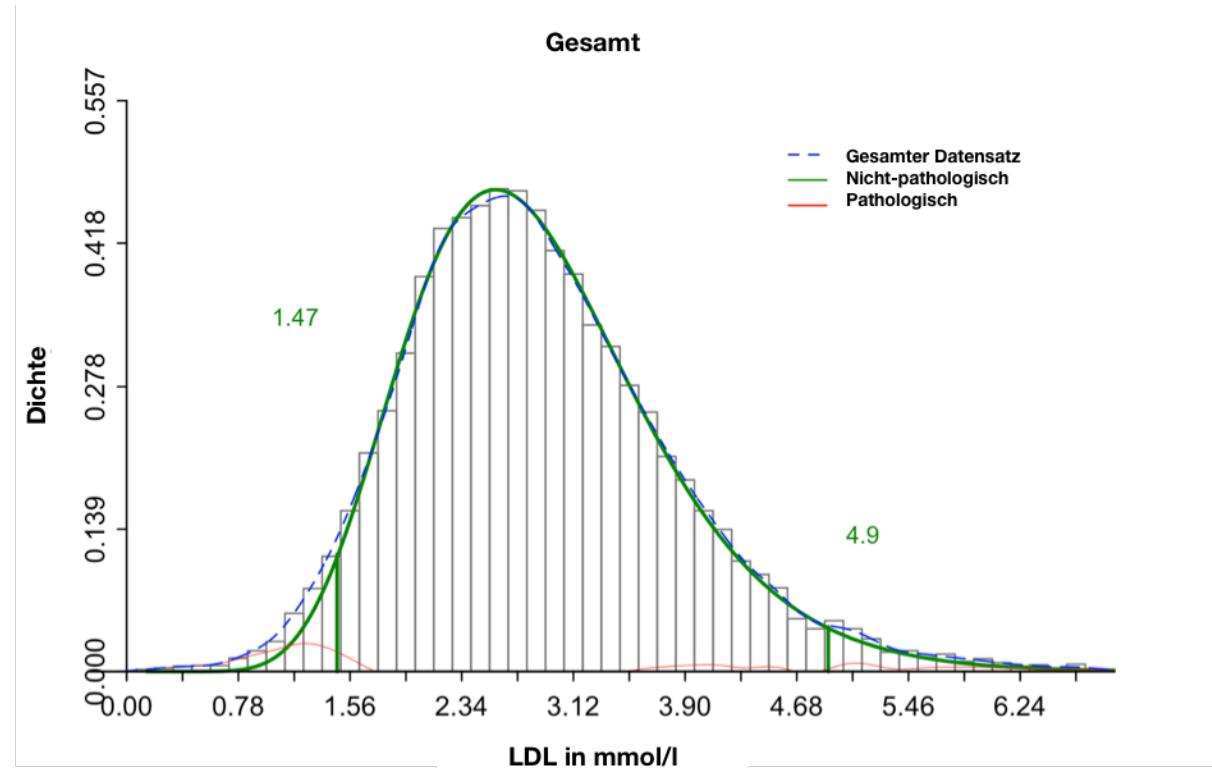
Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Cholesterin in mmol/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH: M+W: < 5,0 mmol/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	6.232	2,78	6,86
	18 - 40	7.912	3,18	6,88
M+W	18 - 40	14.144	3,01	6,8
	41 - 60	14.752	2,71	7,19
W	41 - 60	12.227	3,26	7,56
	41 - 60	26.979	2,92	7,35
M	61 - 90	23.121	2,44	7,05
	61 - 90	17.079	2,88	7,84
M+W	61 - 90	40.200	2,58	7,73
	18 - 90	44.105	2,56	7,24
W	18 - 90	37.218	3,15	7,99
	18 - 90	81.323	2,76	7,5

## *LDL*

Auch hier zeigt sich eine geringe Rechtsschiefe, sowohl in der Verteilung der Daten, als auch in der geschätzten Verteilung der nicht-pathologischen Daten (Abbildung 34). Die Verteilung stellt sich hier aber breitgipfliger dar. Das UKSH gibt als geschlechtsunabhängigen Referenzwert  $< 3,01 \text{ mmol/l}$  an. Dieser Wert wird in der Berechnung durch die retrospektive indirekte Methode mit dem oberen Referenzwert von  $4,9 \text{ mmol/l}$  deutlich übertrffen.



**Abbildung 34: Verteilung der Messwerte von LDL**

Verteilung der LDL Konzentration in mmol/l von 11.758 Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 1,47 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 4,9 mmol/l.

**Tabelle 22: Berechnete Referenzwerte von LDL in mmol/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von LDL in mmol/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

RW UKSH: M+W: < 3,01 mmol/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	4.743	1,37	5,03
W	18 - 40	7.015	1,52	4,85
<b>M+W</b>	18 - 40	11.758	1,47	4,9
M	41 - 60	12.586	1,24	5,05
W	41 - 60	11.055	1,52	5,27
<b>M+W</b>	41 - 60	23.641	1,36	5,13
M	61 - 90	21.796	1,19	5,08
W	61 - 90	16.180	1,24	5,53
<b>M+W</b>	61 - 90	37.976	1,18	5,33
M	18 - 90	39.125	1,18	5,12
W	18 - 90	34.250	1,46	5,54
<b>M+W</b>	18 - 90	73.375	1,3	5,39

## HDL

Das vasoprotektive Lipoprotein HDL zeigte sich bei den männlichen Patienten nahezu normalverteilt (Abbildung 35). Im Vergleich zu dem vom UKSH verwendeten Referenzbereich von  $> 0,99 \text{ mmol/l}$  ist der berechnete untere Referenzwert mit  $0,65 \text{ mmol/l}$  niedriger. Bei den Frauen zeigte sich eine breitgipflige Verteilung mit geringer Rechtschiefe (Abbildung 36). Das UKSH gibt hier einen Bereich von  $> 1,29 \text{ mmol/l}$  an und ist damit höher angesetzt, als der berechnete untere Referenzwert von  $0,74 \text{ mmol/l}$ .

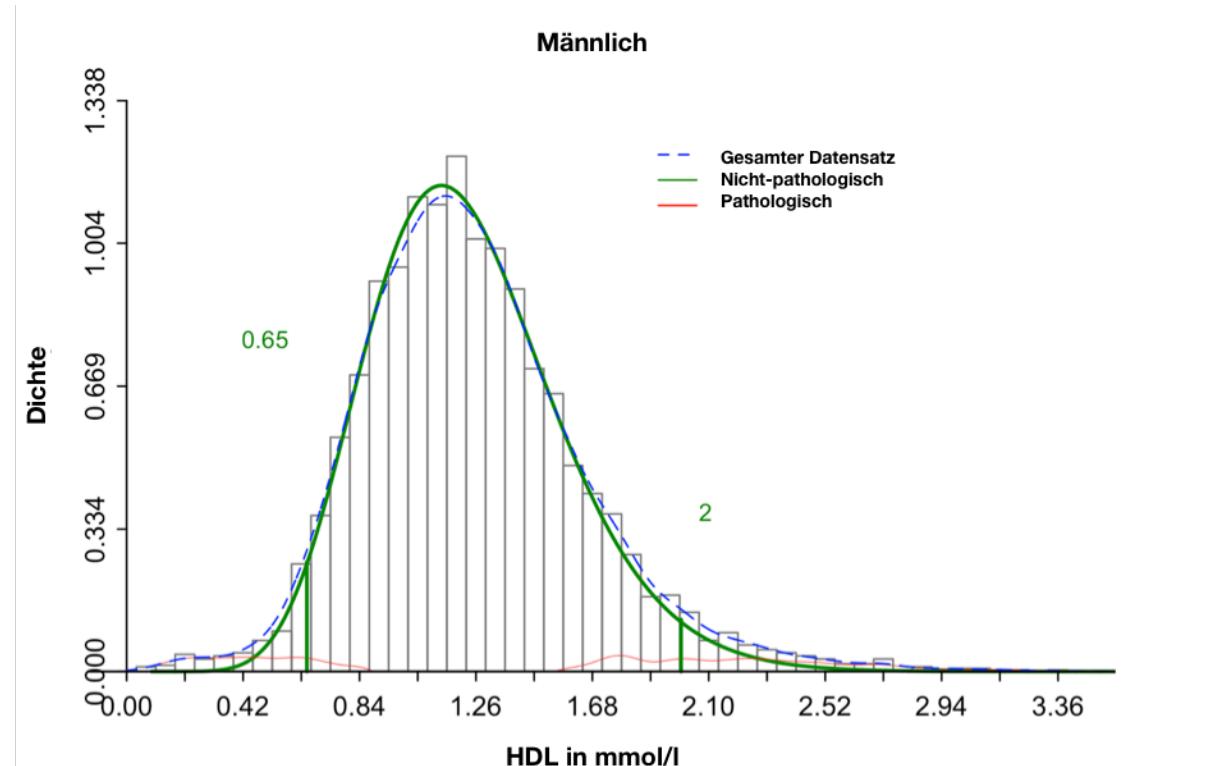
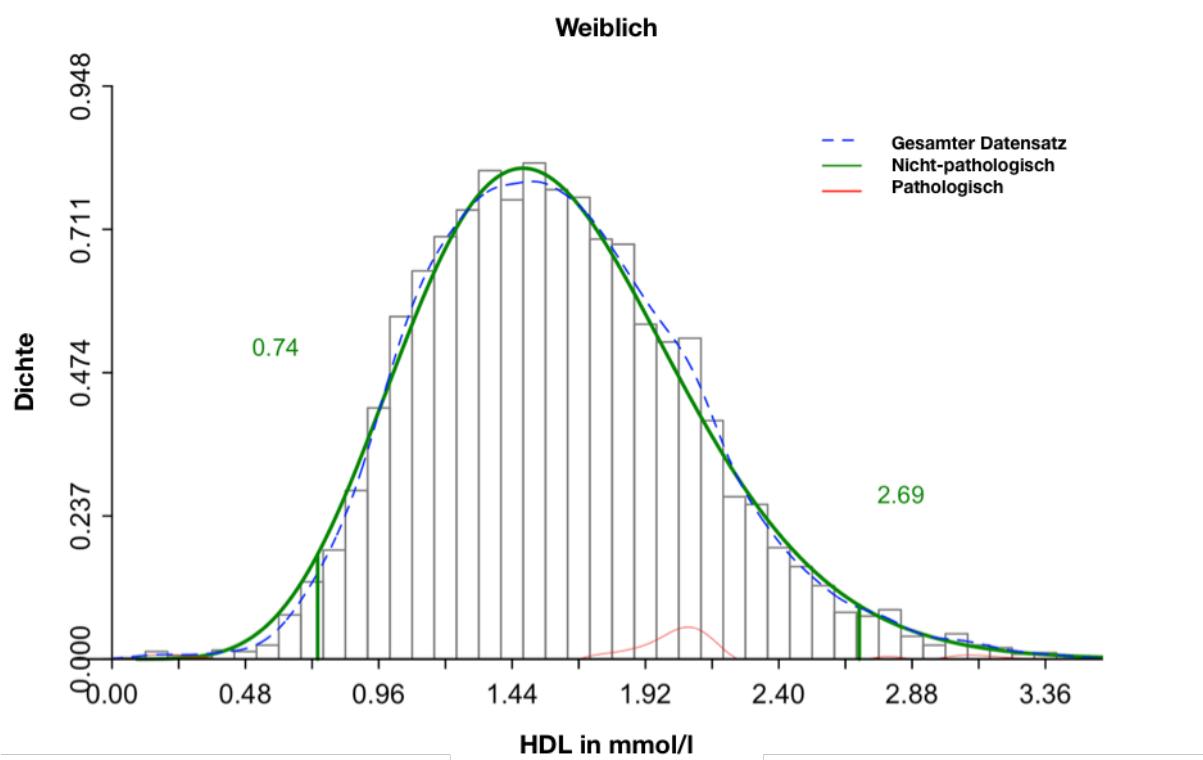


Abbildung 35: Verteilung der Messwerte von HDL – männliches Patientenkollektiv:

Verteilung der HDL Konzentration in mmol/l von 3.903 männlichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt  $0,65 \text{ mmol/l}$ , der obere Referenzwert beträgt  $2 \text{ mmol/l}$ .



**Abbildung 36: Verteilung der Messwerte von HDL – weibliches Patientenkollektiv**

Verteilung der HDL Konzentration in mmol/l von 5.955 weiblichen Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werte in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 0,74 mmol/l, der obere Referenzwert beträgt 2,69 mmol/l.

**Tabelle 23: Berechnete Referenzwerte von HDL in mmol/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von HDL in mmol/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

UKSH: M: > 0,99 mmol/l

W: > 1,29 mmol/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	3.903	0,65	2
W	18 - 40	5.955	0,74	2,69
M+W	18 - 40	9.858	0,73	2,66
M	41 - 60	10.558	0,65	2,01
W	41 - 60	9.408	0,82	2,77
M+W	41 - 60	19.966	0,68	2,47
M	61 - 90	17.911	0,64	2,09
W	61 - 90	12.812	0,73	2,6
M+W	61 - 90	30.723	0,66	2,44
M	18 - 90	32.372	0,65	2,09
W	18 - 90	28.175	0,78	2,77
M+W	18 - 90	60.547	0,67	2,57

## Triglyceride

In der Verteilung der Daten (Abbildung 37), und auch in der geschätzten Verteilung der nicht-pathologischen Werte, zeigte sich eine deutliche Rechtsschiefe. Das UKSH verwendet einen nicht geschlechtsabhängigen Referenzbereich  $< 2,31 \text{ mmol/l}$ . Der berechnete obere Referenzwert liegt mit  $2,99 \text{ mmol/l}$  oberhalb dieses Wertes. In der DichteVerteilung ist einer Überlagerung von zwei Verteilungen zu sehen. Bei Betrachtung der Nachkommastellen (Abbildung 38) und des Histogramms (Abbildung 39) der verschiedenen Geräte, zeigen sich jeweils eine Häufung von Werten bei den jeweiligen 0,2 Messschritten, die unabhängig von den Geräten auftritt. Die berechneten Ergebnisse müssen bei Überlagerung zweier Verteilungen in Frage gestellt werden.

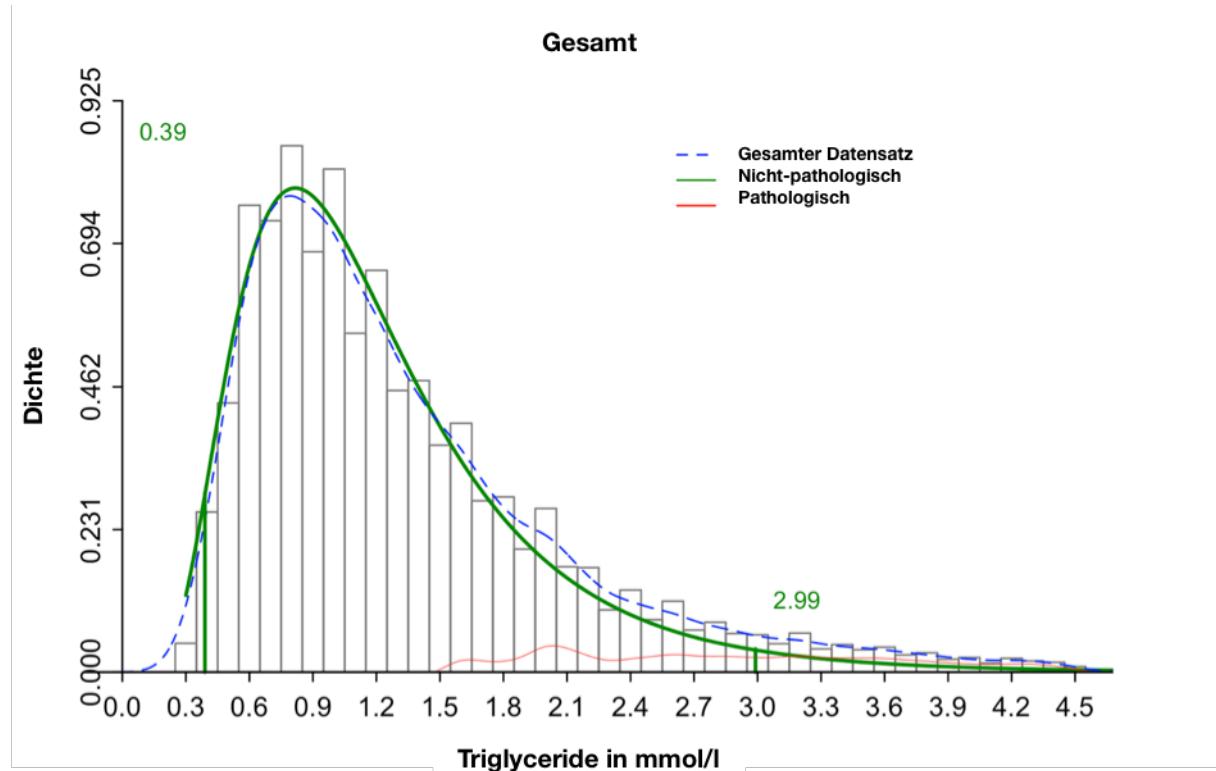


Abbildung 37: Verteilung der Messwerte für Triglycerid

Verteilung der Triglycerid Konzentration in mmol/l von 14.340 Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der errechnete untere Referenzwert beträgt  $0,74 \text{ mmol/l}$ , der obere Referenzwert beträgt  $2,69 \text{ mmol/l}$ .

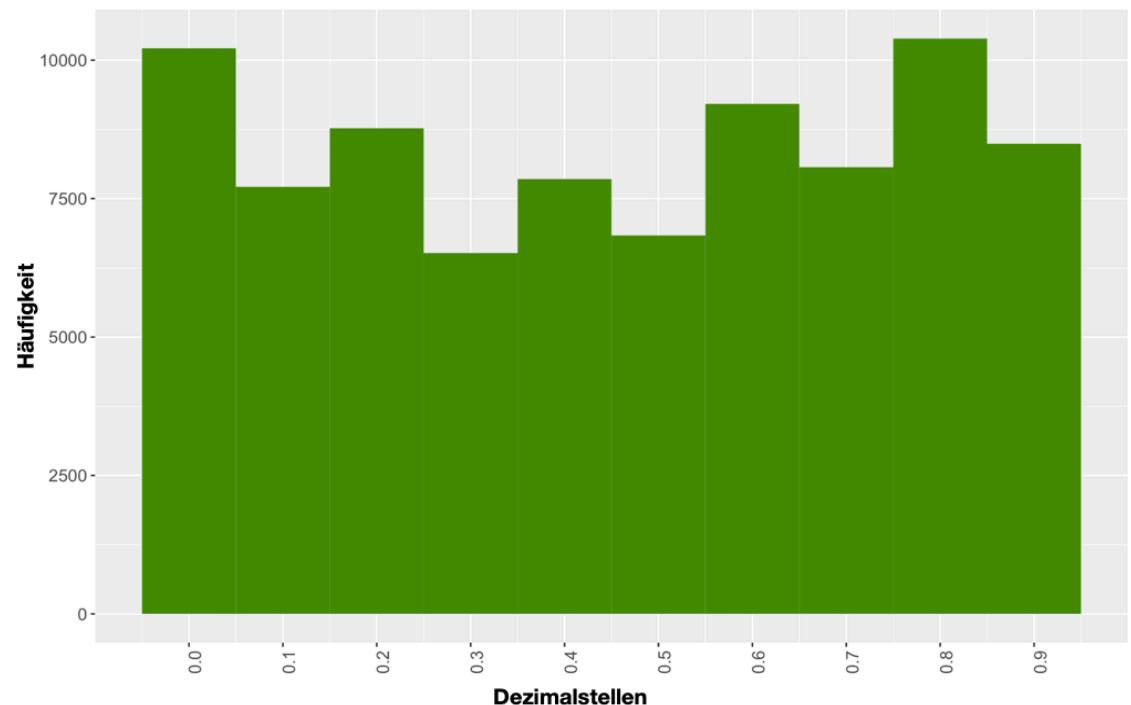


Abbildung 38: Häufigkeit der Nachkommastellen für den Datensatz für Triglyceride

In der Darstellung zeigt sich die Verwendung einer Nachkommastelle. Es tritt eine Häufung für gerade Zahlen an der ersten Dezimalstelle auf.

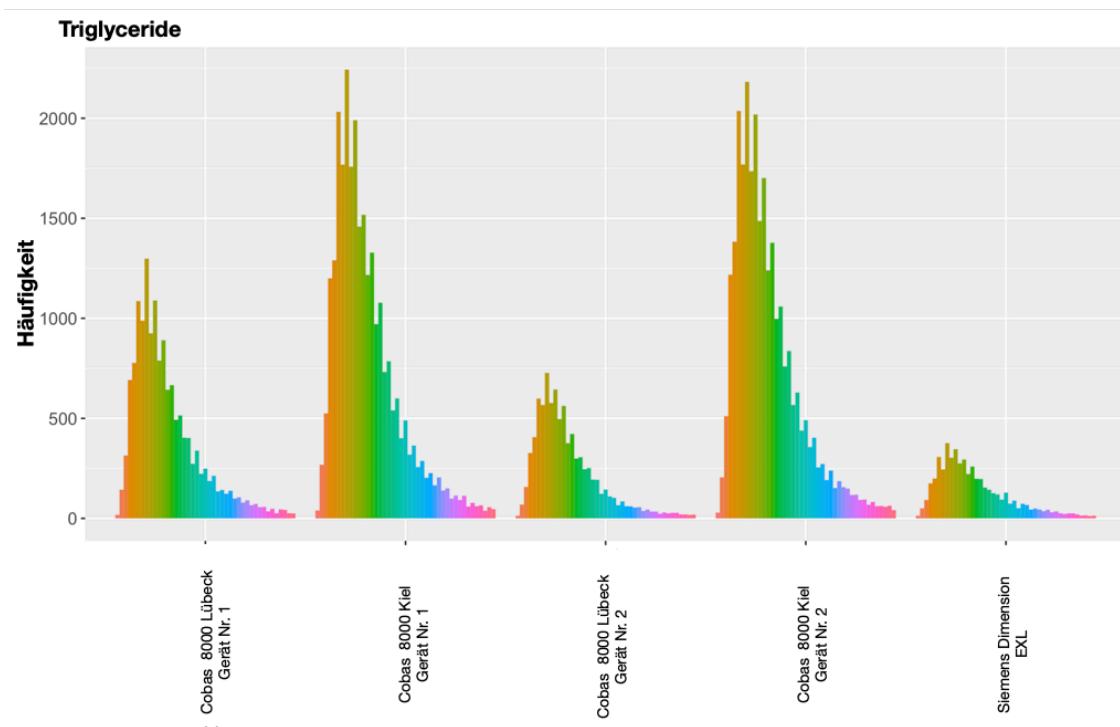


Abbildung 39: Histogramm der verwendeten Messgeräte für Triglyceride

Häufigkeitsverteilung der einzelnen Messgeräte, die zur Messung des Laborparameter Triglyceride verwendet worden sind.

**Tabelle 24: Berechnete Referenzwerte für Triglycerid in mmol/l**

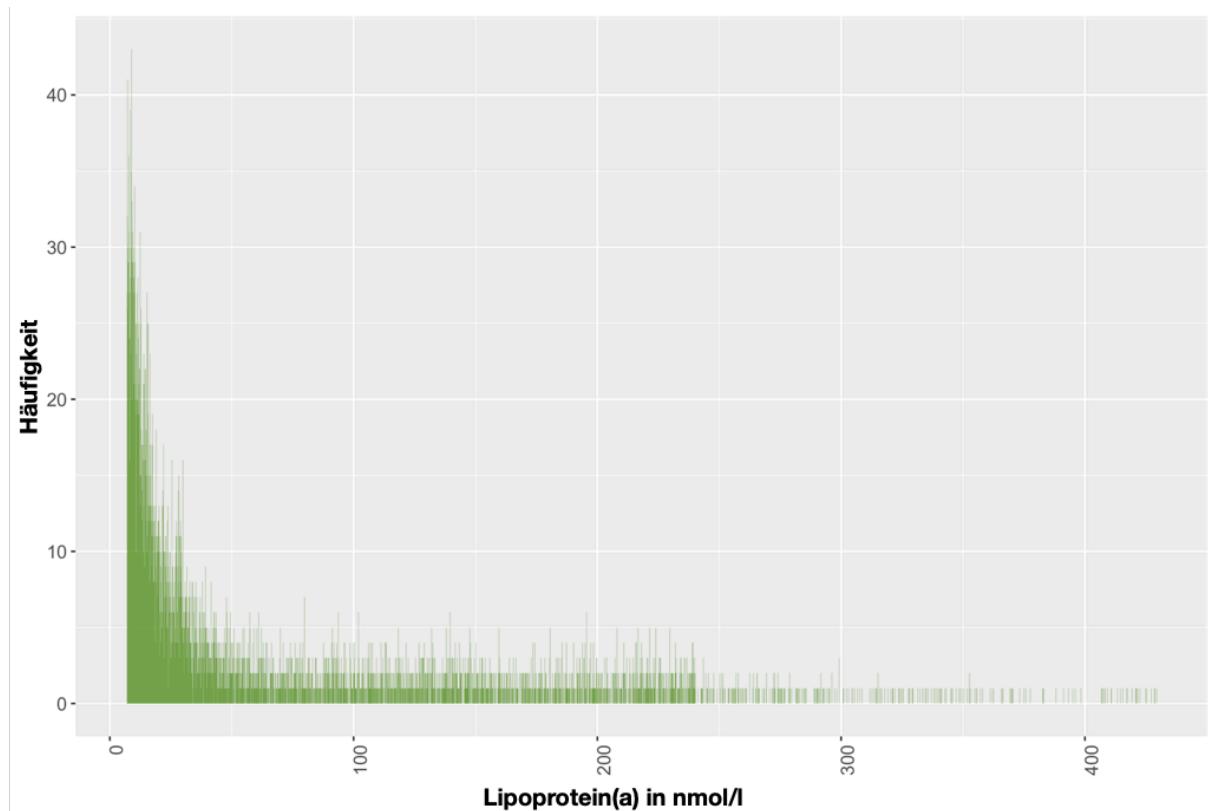
Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Triglyceriden in mmol/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden.

UKSH: M+W: < 2,31 mmol/l

Population	Altersgruppe	N	unterer RW	oberer RW
M	18 - 40	6.091	0,4	3,53
W	18 - 40	8.249	0,37	2,79
M+W	18 - 40	14.340	0,39	2,99
M	41 - 60	14.351	0,51	4,17
W	41 - 60	12.053	0,43	3,29
M+W	41 - 60	26.404	0,47	3,63
M	61 - 90	24.430	0,53	3,17
W	61 - 90	18.884	0,54	3,03
M+W	61 - 90	43.314	0,53	3,11
M	18 - 90	44.872	0,5	3,54
W	18 - 90	39.186	0,46	3,12
M+W	18 - 90	84.058	0,48	3,31

### *Lipoprotein (a)*

Keine Referenzwerte konnten für den Parameter Lipoprotein (a) ermittelt werden, denn nach Präselektion der Daten des größten verfügbaren Datensatzes mit 12.774 Ergebnisse konnten nicht mehr genügend Daten in die Berechnung einfließen. In der Altersgruppe 18 – 90 Jahre standen für die Berechnung der geschlechtsunabhängige Referenzwerte zwar 6.796 Werte zur Verfügung, jedoch zeigte sich bereits in der Häufigkeitsverteilung der gesamten Daten (Abbildung 40), dass der Anteil der pathologischen Werte sehr hoch war. Es konnte daher keine Normalverteilung gebildet werden und somit keine Referenzwerte berechnet werden. Der vom UKSH verwendete Referenzbereich wird mit <75 nmol/l angegeben.



**Abbildung 40: Histogramm von Lipoprotein(a)**

Häufigkeitsverteilung der Messwerte der verwendeten Daten für Lipoprotein(a) in nmol/l.

### 3.2.6 Pankreasenzym

#### Lipase

Das Pankreasenzym Lipase zeigt insgesamt eine geringe Rechtsschiefe (Abbildung 41). Auffällig in der Verteilung der Daten ist eine erhöhte Dichte im Wertebereich von 3 – 9 U/l. Das UKSH verwendet einen geschlechtsunspezifischen Referenzwert von 13 – 60 U/l. Für die Altersgruppe 18 – 40 Jahre stimmt das vom RLE errechnete Referenzintervall von 12,71 – 60,05 U/l mit dem des UKSH sehr gut überein.

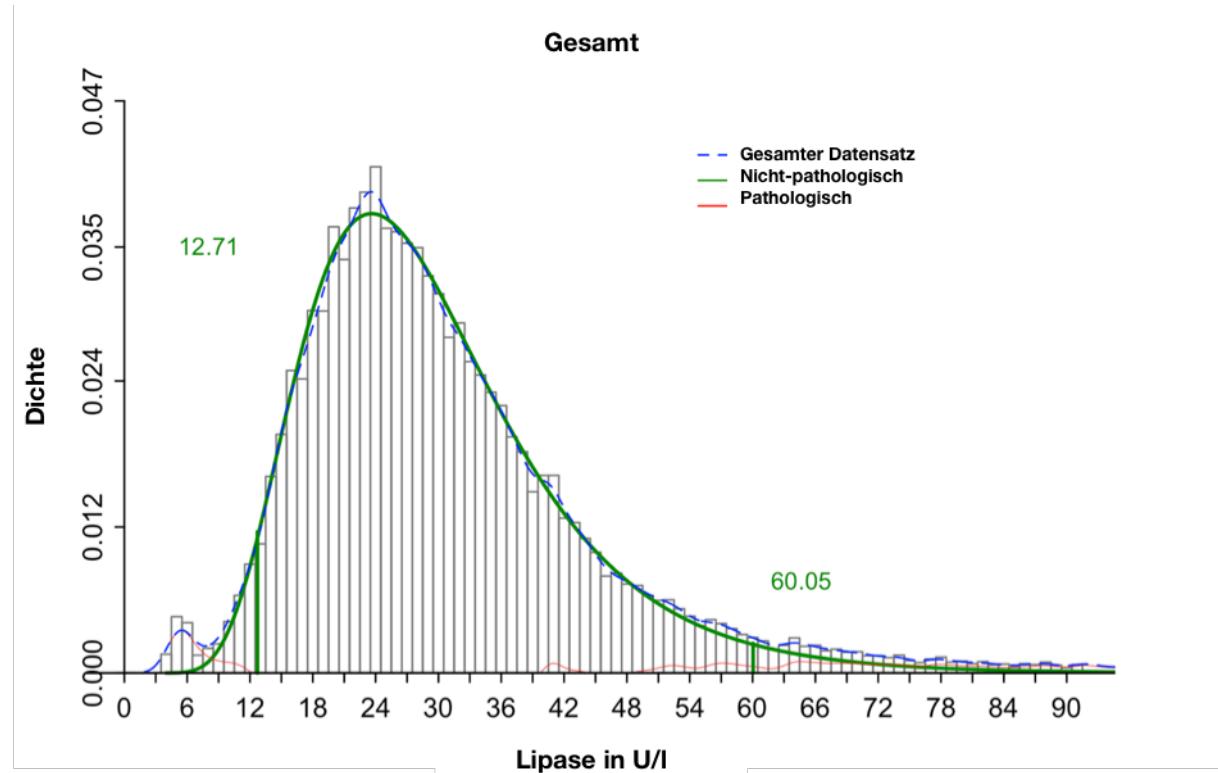


Abbildung 41: Verteilung der Messwerte der Lipase

Verteilung der Lipase Konzentration in U/l von 24.577 Patienten zwischen 18 und 40 Jahren. Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz. Die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt. Der berechnete untere Referenzwert beträgt 12,71 U/l, der obere Referenzwert beträgt 60,05 U/l.

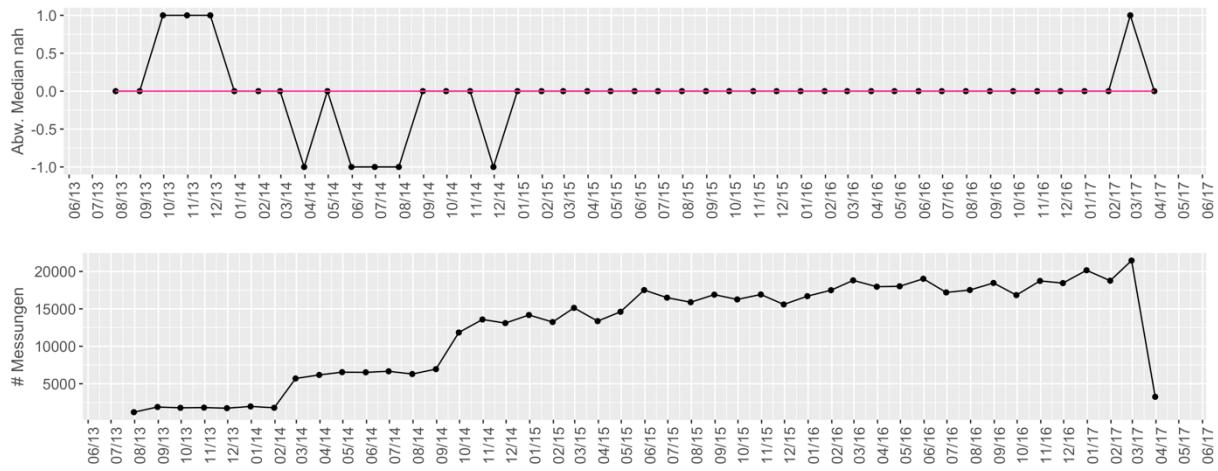
**Tabelle 25: Berechnete Referenzwerte der Lipase in U/l**

Die Tabelle zeigt alle berechneten Referenzwerte von Lipase in U/l nach Altersgruppen und Geschlecht aufgeteilt. M=Männlich, W=Weiblich. N= Anzahl der Patienten, die in die Berechnung eingeflossen sind. RW= Referenzwert. Die grafische Darstellung der einzelnen Dichteverteilungen ist im Anhang zu finden. RW UKSH: M+W: 13 – 60 U/l

<b>Population</b>	<b>Altersgruppe</b>	<b>N</b>	<b>unterer RW</b>	<b>oberer RW</b>
M	18 - 40	11.875	12,08	56,69
W	18 - 40	12.702	13,76	59,78
<b>M+W</b>	18 - 40	24.577	12,71	60,05
M	41 - 60	16.831	13,75	76,19
W	41 - 60	14.263	14,34	72,11
<b>M+W</b>	41 - 60	31.094	13,98	73,61
M	61 - 90	28.179	10,05	74,97
W	61 - 90	26.108	9,98	74,69
<b>M+W</b>	61 - 90	54.287	10,01	74,82
M	18 - 90	56.885	11,93	73,06
W	18 - 90	53.073	12,45	70,67
<b>M+W</b>	18 - 90	109.958	12,14	71,33

### 3.3 Drifteffekt

Vor der Erstellung von Referenzwerten ist zu prüfen, ob die verwendeten Daten einem Drifteffekt unterliegen. Dieses beschreibt eine evtl. Abweichung der Daten bedingt durch verschiedene Einflussfaktoren. Daten können z.B. in Abhängigkeit von Temperatur saisonale Schwankungen aufweisen. Sollten diese sehr ausgeprägt sein, entweder über einzelne Perioden oder über die gesamte Zeit der Datenerhebung, ist eine Berechnung der Referenzwerte für den gesamten Zeitraum nicht zulässig. In dieser Arbeit wurde die Relevanz des Drifteffekts optisch geprüft. Insgesamt wird die Abweichung vom Median und die Tendenz über die Monate beurteilt. Starke Abweichungen der Daten konnte lediglich bei Laborparametern Anfang 2014 beobachtet werden, da zu diesem Zeitpunkt die Datenmenge noch deutlich geringer war, als in den Folgemonaten. Daher ist in diesem Fall von keinem Drifteffekt zu sprechen. Diese Abweichungen fielen meist sehr gering aus und glichen sich über die Zeit aus. Daher wurden sie nicht als Ausschlusskriterium gesehen. Für die Berechnungen wurden dennoch erst die Daten ab 2015 berücksichtigt, die eine ausreichende Datenmenge vorweisen konnten (Abbildung 42). Es wurde bei den analysierten Laborparametern kein relevanter Drifteffekt festgestellt.



**Abbildung 42: Datendrift von Natrium**

In dieser Abbildung wird die Abweichung vom Median aller Messwerte und die Anzahl der Messungen von August 2013 bis April 2017 dargestellt. Es ist eine deutliche Zunahme der Messungen über die Zeit zu erkennen. Ein konstant hohes Level an Messungen wird im Oktober 2014 erreicht. Im April 2017 gab es einen abrupten Abfall der Messungen, da hier die Messperiode für die verwendeten Datensätze endete. Es wurden in den Berechnungen nur Messwerte ab 2015 berücksichtigt. In dieser Zeit zeigt sich der Median konstant. Es ist hier von keinem Drifteffekt zu sprechen.

### 3.4 Äquivalenztest

Alle verwendeten Analysegeräte der UKSH Standorte Kiel und Lübeck wurden miteinander verglichen. Für die Messung der Elektrolyte, welche die größten Datensätze in dieser Arbeit darstellten, wurden die meisten Analysegeräte genutzt. Die Analyse von Elektrolyten ist mittlerweile sehr hoch standardisiert und alle Messgeräte waren äquivalent in der Testung. Für den Laborparameter Harnstoff zeigte sich, dass die verwendeten Analysegeräte nicht alle äquivalent sind.

Wichtig ist aber, dass sich nicht unbedingt eine klinische Relevanz ergibt, sollten zwei Geräte nicht-äquivalent sein. Das Konfidenzintervall ist frei gewählt und daher müssen nicht äquivalente Geräte keine Bedeutung für den klinischen Alltag haben. Außerdem ist ein solcher Äquivalenztest nicht für kleine Datensätze ohne Zweifel anzuwenden. Als Beispiel für die Äquivalenztestung wird der Laborparameter Harnstoff verwendet. Hierbei handelt es sich mit 271.698 verwendeten Daten um einen großen Datensatz, der in der Referenzwertberechnung bereits gute Ergebnisse zeigte.

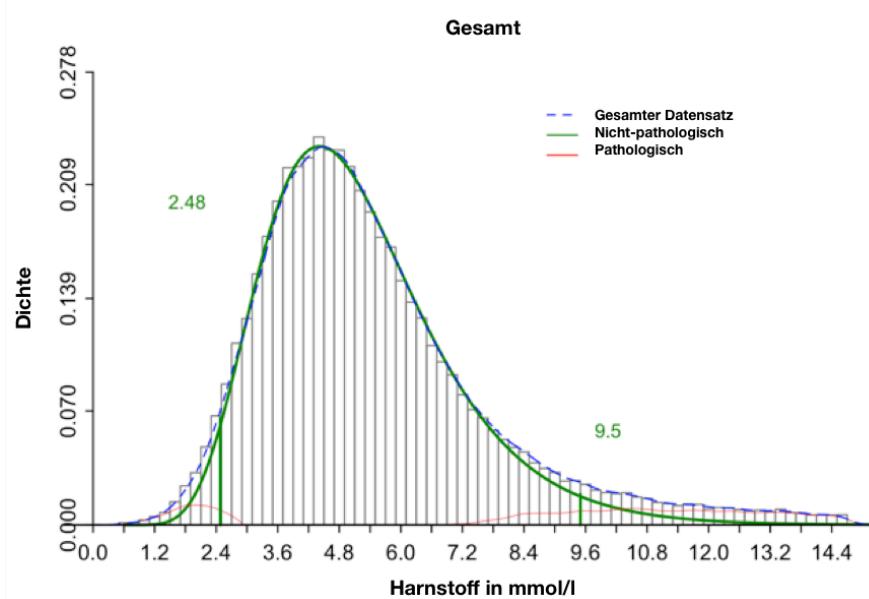
In Tabelle 26 werden exemplarisch ein Gerät des Typs Cobas 8000 mit einem Gerät des Typs Dimension 2 verglichen. Die gebildeten Konfidenzintervalle (-1,18, -1,06) zeigen, dass Gerät 1 im Mittel 1,12 weniger als Gerät 2 misst. Es liegt nicht im Bereich der akzeptierten 5 %. Die beiden Geräte können in diesem Beispiel nicht als gleichwertig bzw. äquivalent gesehen werden.

**Tabelle 26: Harnstoff Äquivalenztestung**

Diese Tabelle zeigt zwei verwendete Geräte (Cobas 8000\_2\_C-B\_KI und Dimension 2 Messliste) für die Bestimmung von Harnstoff. Diese werden hier untereinander verglichen. Die beiden um den jeweiligen Mittelwert gebildeten Konfidenzintervalle werden anhand des Äquivalenzintervalls miteinander verglichen und beurteilt, ob die Geräte als äquivalent erachtet werden können. Konfin 1 = Konfidenzintervall für Gerät 1, Konfin 2 = Konfidenzintervallgerät 2, Mittelwert 1 = Mittelwert der mit Gerät 1 gemessenen Messwerte, Mittel 2= Mittelwert der mit Gerät 2 gemessenen Messwerte.  $\varepsilon$ = Epsilon entspricht 5 % und beschreibt die Abweichung zum Mittelwert.

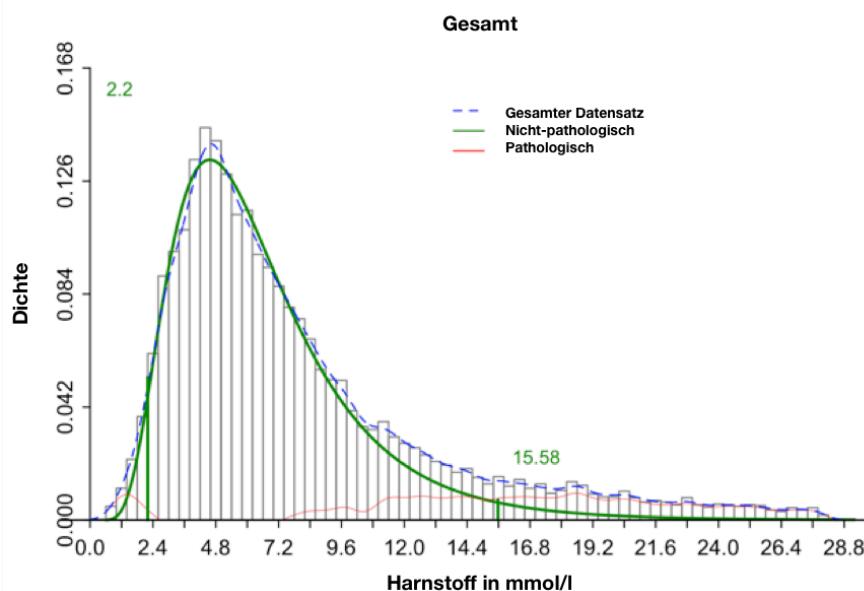
Gerät 1	Gerät 2	Mittelwert 1	Mittelwert 2	Konfin 1	Konfin 2	$\varepsilon$	p-Wert	Ergebnis
Cobas 8000_2_C-B_KI	Dimension 2 Messliste	5.552	6.672	-1.18	-1.06	255	1	nicht äquivalent

Aus den Daten von 94.996 Patienten, die mit dem Gerät Cobas 8000 mit dem Standort Kiel analysiert worden sind, wurde der Referenzwertbereich von 2,48 – 9,5 mmol/l durch den Algorithmus des RLE errechnet. Für 9.292 Patienten, analysiert durch Dimension 2, wurde hingegen das Referenzintervall mit 2,2 – 15,58 mmol/l errechnet. Diese Referenzwerte wurden für die Altersgruppe von 18 – 90 Jahre ermittelt, da die Datenmenge für weitere Differenzierung für den Dimension 2 nicht ausreichte. Das UKSH verwendet einen Referenzwertbereich von 2,76 – 8,07 mmol/l. Ein optischer Vergleich der beiden Dichteverteilungen (Abbildung 43 und Abbildung 44) ist bei unterschiedlicher Achseneneinteilung nicht möglich.



**Abbildung 43: DichteVerteilung der durch Cobas 8000 gemessenen Werte für den Parameter Harnstoff und die berechneten Referenzwerte.**

Verteilung Harnstoff Konzentration in mmol/l von 94.996 Patienten zwischen 18 und 90 Jahren gemessen durch Cobas 8000 (Gerätenr.: 10124). Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz, die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt.



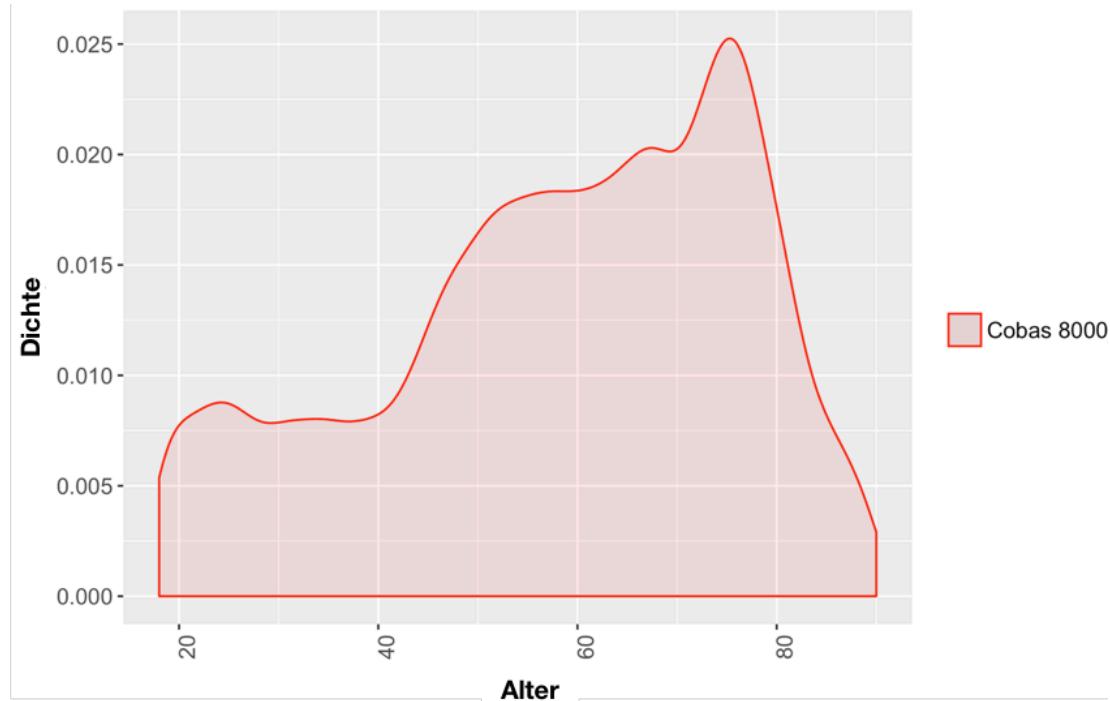
**Abbildung 44: DichteVerteilung der durch Dimension 2 gemessenen Werte für den Parameter Harnstoff und die berechneten Referenzwerte.**

Verteilung der Harnstoffkonzentration in mmol/l von 9.292 Patienten zwischen 18 und 90 Jahren gemessen durch Dimension 2 (Gerätenr.:72113). Die blaue Kurve entspricht dem gesamten Datensatz, die geschätzte Verteilung von nicht-pathologischen Werten wird in Grün und die geschätzte Verteilung der pathologischen Werten in Rot dargestellt.

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 45 und Abbildung 46) zeigen die Dichte der Messwerte in Abhängigkeit vom Alter, die durch das jeweilige Analysegerät bestimmt worden sind. Folgende Gründe sind zu nennen, warum die Messwerte der beiden Geräte nicht äquivalent sind: Die Anzahl der Ergebnisse, die mit dem Dimension 2 ermittelt wurden, sind deutlich geringer, als die durch den Cobas 8000 ermittelten. Im Vergleich der beiden Geräte zeigen sich bei dem Gerät Dimension eine höhere Dichte an Messungen ab dem 70. Lebensjahr. Eine kleine Population, die ein höheren Anteil älterer Menschen hat, kann die höheren errechneten Referenzwerte erklären. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese kleine Population vermehrt Patienten mit pathologisch erhöhten Harnstoffwerten umfasst. Bei einer kleinen Population würden z.B. Spezialambulanzen stärker ins Gewicht fallen.

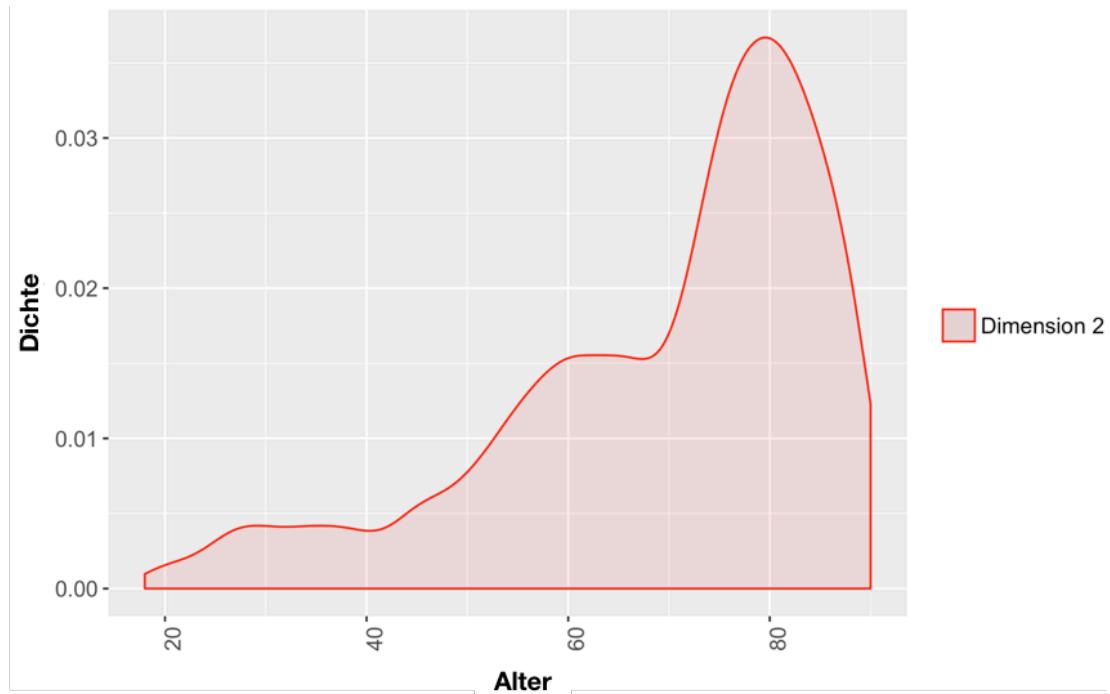
Durch Verwendung größerer Datenmengen als nur die eines Gerätes, wird der Einfluss der pathologischen Werte reduziert. Dennoch ist zu diskutieren, ob Messgeräte für die Berechnung von Referenzwerten ausgeschlossen werden müssen, wenn diese in großen Datenmengen vermehrt pathologische Werte einfließen lassen. Hier kann durch Auswahl der Altersgruppe 18 – 40 Jahren bereits der Einfluss reduziert werden.

Im Anhang finden sich für die weiteren Laborparameter jeweils grafische Vergleiche der verwendeten Messgeräte.



**Abbildung 45: Verteilung der Messwerte in Abhängigkeit vom Patientenalter (Cobas 8000)**

In dieser Abbildung wird die Dichteverteilung der Daten, die mit dem Cobas 8000 analysiert worden sind, entsprechend dem Alter der Patienten dargestellt.



**Abbildung 46: Verteilung der Messwerte in Abhängigkeit vom Patientenalter (Dimension 2)**

In dieser Abbildung wird die Dichteverteilung der Daten, die mit dem Dimension 2 analysiert worden sind, entsprechend dem Alter der Patienten dargestellt.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die retrospektive indirekte Methode des Reference Limit Estimators, entwickelt durch Arzideh et. al., zu validieren und auf ihre Anwendbarkeit im klinischen Alltag zu testen. Es konnten für die meisten untersuchten Laborparameter unter Verwendung der retrospektiven indirekten Methode gute Ergebnisse erzielt werden. Die meisten ermittelten Referenzwerte stimmten mit verwendeten Referenzwerten des UKSH gut überein und ermöglichen eine Validierung dieser. Die Stratifizierung nach Alter und Geschlecht zeigten ebenfalls vielversprechende Ergebnisse und können ein Ausblick sein auf die regelhafte Umsetzung von populationsspezifischen Referenzwerten. Die Datensatzgrößen und die zugrunde liegende Dichteverteilung der Messwerte hatten großen Einfluss auf die berechneten Referenzwerte und machten die Bedeutung der Präselektion der Datensätze deutlich. Die großen Datensätze des UKSH waren die Grundlage für die Qualität der Ergebnisse (Tabelle 3: Datensatzgröße). Für die Elektrolyte konnten mit Hilfe des Algorithmus des RLEs mit dem UKSH übereinstimmende Referenzwerte ermitteln werden. Diese großen Datensätze zeigten auch ohne Präselektion annähernd parametrische Verteilungen der Messwerte. Durch weitere Präselektion konnte der Anteil der pathologischen Werte weiter reduziert und unter Anwendung der statistischen Methoden eine Normalverteilung generiert werden, die die Ermittlung des Referenzintervalls zulässt. Für kleinere Datensätze von Laborparametern, die nicht zur Routineabordiagnostik gehören (z.B. *ChE*), zeigte sich in der Dichteverteilung ein deutlich höherer Anteil pathologischer Werte. Die Verteilung folgte keiner Normalverteilung und das Berechnen von Referenzwerten war somit nicht möglich. Durch Präselektion ergab sich eine zunehmend parametrische Verteilung (Präselektion am Beispiel *ChE* auf S. 27). Dieser gefilterte Datensatz ermöglichte unter Anwendung des Algorithmus des RLE die Berechnung sinnvoller Referenzwerte. Der Einfluss von pathologischen Werten kann bei größeren Datensätzen besser kompensiert werden.

Die Ergebnisse des RLE lassen eine Validierung der bestehenden Referenzwerte zu. Die Etablierung neuer Referenzwerte ist denkbar, hängt jedoch von der Größe und Qualität des zugrundeliegenden Datensatzes ab. Interessant sind die Ergebnisse bei der Stratifizierung nach Alter und Geschlecht, welche nur teilweise bei bestehenden Referenzwerten Berücksichtigung findet. Ein wichtiges Anwendungsgebiet für eine

solche Stratifizierung sind Populationen bei denen die Ermittlung von Referenzwerten sehr aufwendig, finanziell nicht tragbar oder gar nicht möglich ist, wie z.B. für Neugeborene.

Eines der Ziele der retrospektiven indirekten Methode ist die Ermittlung von laboreigenen Referenzwerten und deren periodische Kontrolle. Dieser Anspruch gilt ebenfalls für die direkte prospektive Methode nach den Empfehlungen der IFCC, wird aber durch viele Labore nicht umgesetzt. Als Gründe hierfür sind der große Aufwand und hohe finanzielle Kosten zu nennen, die mit der Bildung von Referenzgruppen zusammenhängen. Die Umsetzung der Anforderungen der IFCC an Referenzwerte wird für viele Labore durch die retrospektiv indirekte Methode ermöglicht, auch wenn deutlich größere Datensätze notwendig sind.

## 4.2 Diskussion der Methode

Zuerst ist zu erwähnen, dass in dieser Arbeit der RLE der Version *RL36* verwendet wurde und bereits viele Verbesserungen in neueren Versionen umgesetzt worden sind. Der RLE präsentiert sich mit einer gut verständlichen Benutzeroberfläche, die in Excel eingebettet worden ist, während die Statistik durch *R 3.4.3 patched* berechnet wurde. Auch ohne Einarbeitung gestaltet sich die Eingabe der relevanten Informationen in der Benutzeroberfläche als leicht und ermöglicht somit eine intuitive Nutzung der Statistiksoftware *R*. Der RLE benötigt zur Berechnung von Referenzwerten und des Drifteffekts das Ergebnis, Alter, Geschlecht und das Datum der Einschleusung der Probe. Diese Spalten mussten in dem zu analysierenden Datensatz enthalten sein und in der Benutzeroberfläche richtig zugeordnet werden. Ein weitere Spaltenauswahl bot der RLE für Informationen, ob die Probenentnahme ambulant oder stationär stattfand. Doch diese Funktion war zu dem Zeitpunkt der Arbeit noch nicht ausgereift.

Problematisch gestaltete sich trotz Zuweisung der Spalten die Nutzung von Datensätzen, die sich nicht nur auf die oben genannten Informationen beschränkten. Daher mussten die in dieser Arbeit verwendeten Datensätze auf die genannten Spalten minimiert werden. Außerdem mussten die Daten in den einzelnen Spalten fehlerfrei sein, ansonsten war eine Berechnung nicht möglich. Fehlerhafte oder fehlende Werte mussten aus den Datensätzen herausgefiltert werden und entfernt werden. Dies brachte einen hohen Aufwand mit sich, besonders bei großen Datensätzen, die teilweise über eine Million Patientendaten enthielten. Eine hilfreiche Ergänzung war hier das .csv

Programm CSVed, welches eine schnelle gute Bearbeitung und das einfache Filtern von großen Datensätzen erlaubte. Excel eignete sich nicht, da die Datensätze zu umfangreich waren und es häufiger zu Formatierungsproblemen kam.

Nach der Präselektion und Vorbereitung der Daten wurden die Ergebnisse, nach Berechnung der einzelnen Laborparameter, übersichtlich in der Excelmappe dargestellt und gleichzeitig in einem Ergebnisordner samt den Grafiken gespeichert. In der Version RLE mussten die Datensätze der Laborparameter einzeln eingelesen und die Teilschritte der Rechnungen separat gestartet werden. Vor jeder Berechnung musste außerdem eine Altersgruppe festgelegt werden. Somit wurde der Rechenvorgang für jeden Parameter für die jeweils einzelnen Altersgruppen mehrfach wiederholt, was ebenfalls mit einem großen zeitlichen Aufwand verbunden war. Weitere Fragestellungen, die mit Hilfe der Informationen der Datensätze möglich waren, mussten ebenfalls durch Präselektion und Filtern der Daten separat gelöst werden.

Diese Probleme, die es mit der verwendeten Version des RLE gab, verzögerten die Berechnung für die vielen Laborparameter bezüglich der unterschiedlichen Fragestellungen. Daher wurden die R-Skripte des RLE übernommen und mit Hilfe von *R Studio* erweitert, damit eine automatische Berechnung und flexible Anpassung der Fragestellungen schnell möglich waren, ohne dass eine vorherige Präselektion des Datensatzes stattgefunden haben muss. Diese Bearbeitung war so unabhängig von Excel möglich und die Ergebnisse wurden in einen vorher festgelegten Zielordner exportiert. Für *R* und *R Studio* sind keine Lizenzen notwendig und die Programme sind kostenlos für alle Betriebssysteme verfügbar. Es fehlt jedoch eine leicht verständliche Benutzeroberfläche, die eine unkomplizierte Anwendung, z.B. in den verschiedenen Laboren, ermöglicht. Ohne Vorkenntnisse oder eine zeitlich aufwendige Einarbeitung in *R* und *R Studio* ist eine Umsetzung zum Zeitpunkt dieser Arbeit nicht möglich. Eine Erweiterung des RLE durch die angesprochenen Vorteile des angepassten Skriptes in *R Studio* würde dem Potenzial des Algorithmus gerecht werden. Der zukünftige Nutzer könnte dann eine einfach zu bedienende und an viele Fragestellungen angepasste Methode zur Berechnung von laboreigenen Referenzwerten verwenden.

Es gab bereits einige Modelle zur Bestimmung von Referenzintervallen aus bestehenden Datensätzen. Alle Modelle beruhen auf der Annahme, dass die Mehrheit eines Datensatzes nicht-pathologische Werte enthält. Hoffman et. al (25,26) etablierte bereits 1965 auf Basis dieser Annahme eine Methode zur Qualitätssicherung von Laboren. Er ging davon aus, dass 50 – 90% aller Patientenergebnisse innerhalb des

„normalen“ Intervalls liegen. Seither basierten die Versuche vieler Autoren darauf, die Verteilungsmuster zu nutzen und zur Ermittlung von Referenzwerten zu zerlegen. Die meisten Versuche vieler Autoren basierten auf der grafischen Methode von Bhattacharya (15).

Ein wichtiger Schritt zur Verbesserung der retrospektiven indirekten Methode war es, diese mit einer Präselektion zu kombinieren. Durch vorausgehendes Filtern der Daten, und somit eine deutliche Minimierung der pathologischen Werte, konnten die Ergebnisse der nachfolgenden statistischen Rechnungen verbessert werden. In dieser Arbeit wurden z.B. Patientenkollektive von der Intensivstation und Gynäkologie ausgeschlossen, da diese einen höheren Anteil pathologischer Werte präsentierten (Präselektion auf Seite 23). Die Präselektion könnte noch erweitert werden. Durch Filterung der Abnahmezeiten der Blutproben könnten Laboruntersuchungen, die im Rahmen eines akuten Abklärungsbedarfs erfolgt sind, vermehrt ausgeschlossen werden. Reguläre Laboruntersuchungen finden in der Regel unter der Woche tagsüber statt. Nachts oder am Wochenende erfolgen Blutentnahmen entweder im Rahmen einer Notfalldiagnostik oder als Verlaufskontrolle von zuvor erhobenen pathologischen Werten. Diese Kontrolluntersuchungen haben wir bereits in dieser Arbeit ausgeschlossen, da Mehrfachmessungen eines Patienten nicht zulässig sind. Eine weitere Reduktion der pathologischen Werte wäre durch Ausschluss von stationären Patienten möglich, insofern ausreichend Ergebnisse ambulant erhoben werden.

Durch Reduktion der pathologischen Werte ergibt sich im besten Fall eine Normalverteilung, aus der ein Referenzintervall durch Festlegung der 2,5 % und 97,5 % Perzentile berechnet werden kann. Präsentiert sich die Verteilung nicht-parametrisch kann durch eine logarithmische Box-Cox-Transformation eine Gauß-Normalverteilung geschätzt werden, aus der ein Referenzintervall berechnet werden kann. Hierfür wird zuerst ein zentraler Teil der Verteilung der Messwerte durch Trunkierungspunkte mit Hilfe einer Optimisierungsmethode festgelegt. Sollte der Anteil pathologischer Werte zu hoch sein, kann entweder keine Normalverteilung gebildet werden oder der zentrale Teil entspricht keiner nicht-pathologischen Verteilung der Messwerte (Statistik: Seite 18). Arzideh et al stellten in der Vergangenheit das statistische Vorgehen in mehreren Veröffentlichungen mit detaillierten Appendizes dar (20,21,23).

Zur Umsetzung des kombinierten Ansatzes aus Präselektion und anschließender Transformation zur Ermittlung einer parametrischen Verteilung ist ein ausreichend großer Datensatz notwendig. Für die retrospektive, indirekte Methode werden 4000 Daten

zur Berechnung eines Referenzintervalls empfohlen. Im Vergleich wird nach dem IFCC Konzept im Rahmen des prospektiven Verfahrens lediglich eine Gruppe von 120 Probanden vorausgesetzt. Dieser deutliche Unterschied lässt sich durch die Art der Verfahren erklären und bedeutet keineswegs einen Nachteil der retrospektiven Methode. Im Rahmen des IFCC Konzeptes wurde eine notwendige Anzahl von 120 Probanden zur Bildung einer Referenzgruppe festgelegt. Reed et al. zeigte, dass es die kleinste Anzahl von Werten ist, die eine Bildung einer Normalverteilung mit einem Konfidenzintervall von 90 % ermöglicht (10). Für die Stratifizierung nach Alter und Geschlecht müssen für jede gewünschte Referenzgruppe jeweils 120 Probanden akquiriert werden. Für die einzelnen Referenzindividuen wird angenommen, dass sie einer gesunden Subpopulation angehören. Das bedeutet für die prospektive Methode nach dem IFCC Konzept, dass für jedes Referenzintervall, welches für verschiedene Altersgruppen und abhängig oder unabhängig von Geschlecht gebildet werden soll, 120 gesunde Probanden gefunden werden müssen. Problematisch ist es, wenn bei der Subpopulation unverhältnismäßig viele pathologische Werte einfließen, denn dann kann keine Normalverteilung gebildet werden. Dieser Effekt kann durch größere Referenzgruppen ausgeglichen werden. Die Umsetzung bedeutet einen hohen zeitlichen und finanziellen Aufwand für die einzelnen Labore. Das hat in der Vergangenheit dazu geführt, dass vermehrt Referenzwerte aus der Literatur übernommen werden, anstatt laboreigene Referenzwerte zu bilden.

Die Notwendigkeit von 4000 Messdaten zur Bildung eines Referenzintervalls durch die retrospektive, indirekte Methode ist dadurch zu erklären, dass nicht von einer gesunden Population ausgegangen wird. Es handelt sich um eine Mischpopulation, bei der es gilt, durch Präselektion und Anwendung der erwähnten statistischen Methoden, eine Normalverteilung zu generieren, die die Bildung eines Referenzintervalls ermöglicht. Arzideh et al. zeigten für verschiedene Laborparameter unter Bildung von Konfidenzintervallen, dass 4000 Probanden zu empfehlen sind (20,21). Der Anteil pathologischer Messwerte, die in die Berechnung einfließen, ist entscheidend für die notwendige Mindestgröße des Datensatzes. Für den Laborparameter *GPT (ALT)* waren mindestens 2000 Probanden notwendig. Für Natrium waren jedoch nur 1000 Probanden notwendig (20,21). Durch mehr Daten kann der Einfluss der pathologischen Werte reduziert werden. Das wird besonders deutlich, wenn es sich nicht um Routinelaborparameter handelt. Die Laborparameter *ChE* und *Lipoprotein (a)* werden bei speziellen Fragestellungen erhoben und haben einen höheren Anteil pathologischer Werte. Für

*ChE* konnten nach Präselektion und Anwendung der statistischen Methode sinnvolle Referenzintervalle gebildet werden. Für den Laborparameter *Lipoprotein (a)* hingegen konnte kein Referenzintervall gebildet werden, obwohl die empfohlene Datensatzgröße von 4000 erreicht worden ist. Hier war der Anteil der pathologischen Werte zu hoch (Abbildung 40: *Histogramm* von *Lipoprotein(a)*). Für *Lipoprotein (a)* ist anzunehmen, dass auch bei deutlich größeren Datensätzen, keine Referenzwertebildung durch die retrospektive, indirekte Methode sinnvoll ist. Ein Hinweis dafür ergibt sich bereits bei Betrachtung des Histogramms der Messwerte von *Lipoprotein (a)*.

Für die meisten Laborparameter kann der Anteil der pathologischen Werte gut durch die Datensatzgröße ausgeglichen werden. Jedes Labor sammelt im Rahmen der täglichen Aufgaben für verschiedene Laborwerte Messwerte. 4000 Messwerte insbesondere für Routinelaborparameter stellen auch für kleinere Labore kein Problem dar. Diese können im Verlauf extrahiert und für die Bestimmung von laboreigenen Referenzwerten genutzt werden. Es muss insbesondere in kleineren Laboren auf Drifteffekte geachtet werden, sollten die Daten über einen längeren Zeitraum erhoben worden sein. Es entstehen im Vergleich zur direkten, prospektiven Methode geringe Kosten durch die retrospektive, indirekte Methode. Die Prozesse können automatisiert ablaufen und somit kann eine periodische Kontrolle der Referenzwerte auch durch kleine Labore erfolgen.

#### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

Der kombinierte Ansatz aus Präselektion der Datensätze und der indirekten Methode, umgesetzt durch den RLE nach Arzideh et al., zeigt für viele Laborparameter vielversprechende Ergebnisse. Für die großen Datensätze von Routinelaborparametern konnten sinnvolle, mit den Vergleichswerten übereinstimmende Referenzwerte ermittelt werden und die weitere Stratifizierung nach Alter und Geschlecht umgesetzt werden. Es wurden die Referenzwerte, die das UKSH verwendet, als Vergleichswerte herangezogen und es wurde auf weitere Referenzwerte aus der Literatur verzichtet. Denn die errechneten Werte sind aus den Datensätzen des UKSH entstanden und wurden demnach nach den Qualitätsstandards und durch die Analysegeräte des UKSH ermittelt. Dadurch ist eine Validierung der errechneten Werte und somit der Methode des RLE durch den Vergleich mit den Referenzwerten des UKSH möglich. Bei den vielversprechenden Ergebnissen einzelner Laborparameter durch die retrospektive indirekte

Methode ist an eine Verwendung zur Qualitätssicherung in Laboratorien zu denken. Die Validierung der Referenzwerte des UKSH, durch die berechneten Werte der indirekten Methode, könnte eine Möglichkeit der periodischen Kontrolle nach Empfehlungen der CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) nach ISO 15189 (27) sein. Überzeugende Ergebnisse konnten insbesondere für große Datensätze von Routinelaborparametern erzielt werden, wie zum Beispiel für Elektrolyte. Außerdem ist eine sehr hohe Standardisierung im Prozess der Analyse von Elektrolyten etabliert. Bei solchen Parametern sind gemeinsame laborübergreifende Referenzwerte eher denkbar als bei weniger standardisierten Analyten. Routinelaborparameter werden nicht nur erhoben, wenn der Verdacht auf pathologische Veränderungen für diesen Parameter bestehen, sondern häufig im Rahmen von Aufnahmelaboren oder Routinekontrollen, da diese einen guten Überblick über den Gesundheitszustand des Patienten vermitteln können. Der Anteil der pathologischen Werte fällt daher geringer aus.

Abweichende oder in Bezug auf die Referenzwerte des UKSH als pathologisch zu bewertende Ergebnisse waren besonders bei kleineren Datensätzen vorzufinden. Kleine Datensätze sind meist ein Resultat von Laborparametern, die nicht routinemäßig oder nur bei speziellen Fragestellungen erhoben werden, wenn klinisch oder laborchemisch bereits der Verdacht auf pathologische Veränderungen besteht.

Die Cholinesterase (*ChE*) wird bestimmt, wenn bereits klinisch oder laborchemisch der Verdacht besteht, dass eine reduzierte Lebersyntheseleistung vorliegt. Mit 85.606 Patientendaten, die in die Berechnung einfließen konnten, liefert dieser Datensatz eigentlich weit mehr Daten als die notwendige Anzahl für eine Berechnung mit dem RLE. Jedoch ist der Anteil pathologischer Werte sehr hoch in diesem Datensatz (Abbildung 8). Wie gezeigt werden konnte, umfasste der Datensatz nach Präselektion nach den oben genannten Ausschlusskriterien (Präselektion, S. 23), sowie nach Auswahl einer jüngeren männlichen Population (18 – 40 Jahre) nur noch 2.630 Datensätze. Die empfohlene Datensatzgröße zur indirekten Berechnung von Referenzwerten durch den RLE liegt bei 4.000 Patienten (20). Es sind also nicht nur die ursprünglich kleinen Datensätze problematisch, sondern auch diese, die einen großen Anteil pathologischer Werte vorweisen. Nach Präselektion zeigen sich diese Datensätze deutlich verkleinert, bei ggf. weiterhin höherem Anteil pathologischer Werte.

Durch die Präselektion konnten viele pathologische Werte vor der Berechnung entfernt werden, was sich auch auf die berechneten Referenzwerte auswirkt. Für die Altersgruppe 18 – 40 Jahre konnten sinnvolle Werte ermittelt werden, die nur minimal zu

den vom UKSH verwendeten Referenzwerten abwichen (Tabelle 13). Dennoch ist bei solchen Laborparametern, die meist bei der Erwartung von pathologischen Werten ermittelt werden, zu hinterfragen, ob eine Bereinigung der pathologischen Werte durch Präselektion und durch Anwenden des Algorithmus nach Arzideh et. al. überhaupt möglich ist. Denn besteht ein Datensatz aus zu vielen pathologischen Werten ist die zur Berechnung grundlegende Annahme, dass die Messwerte annähernd normalverteilt sind, nicht gegeben. Es können dann keine guten Ergebnisse durch die indirekte Methode erzielt werden (z.B. *Lipoprotein(a)* Abbildung 40). Weitere Laborparameter mit der oben genannten Problematik sind *Cystatin C*, *CK-MB*, *Cholesterin*, *HDL*, *LDL* und die *Triglyceride*.

Bei dem Leberparameter *GPT (ALT)* überstiegen die durch die indirekte Methode errechneten Werte für männliche Patienten der verschiedenen Altersgruppen deutlich den Vergleichswert. Der Datensatz zeigte nach Präselektion eine nicht-parametrische flachgipflige rechtsschiefe Verteilung, welche nach Transformation und Schätzung der nicht-pathologischen Werte sich annähernd normalverteilt präsentierte. Es bestand jedoch weiterhin eine Überlagerung durch pathologische Werte. Das spricht für einen hohen Anteil an pathologischen Werten bei den männlichen Patienten (Abbildung 18: Verteilung der Messwerte von *GPT (ALT)* – männliches Patientenkollektiv). Es kann diskutiert werden, ob ein lebertoxischer Lebensstil auf eine Mehrheit der Patienten zutrifft oder durch die Patientenauswahl zufällig eine Population mit erhöhten *GPT*-Werten in die Datensätze eingeflossen sind. Diese Tendenz war ebenfalls bei  $y - GT$  in der Verteilung des Datensatzes zu beobachten. Hier stellte sich die Verteilung jedoch als steilgipfliger dar und nach Schätzung der nicht-pathologischen Werte wurde eine fast parametrische Verteilung erreicht, die eine Ermittlung von sinnvollen Referenzwerten ermöglichte (Abbildung 20).

Für die *Creatin-Kinase (CK)* ergaben sich nach Berechnung durch die indirekte Methode ebenfalls deutlich erhöhte Werte in der männlichen Population, ähnlich wie bei dem Laborparameter *GPT (ALT)*. Die flachgipflige, rechtsschiefe Verteilung des Datensatzes ist auch hier ein Zeichen für einen hohen Anteil pathologischer Werte. Auch hier ist die Frage zu stellen, ob ein ungesunder Lebensstil überproportional in der männlichen Population vertreten ist oder das Patientenkollektiv eine Subpopulation mit erhöhten CK-Werten widerspiegelt. Die CK korreliert mit der Muskelmasse, welche beim Mann durchschnittlich größer ist als bei der Frau. Das könnte in diesem Fall zumindest anteilig die höheren CK-Werte in der männlichen Population erklären. Die vom

UKSH verwendeten Referenzwerte sind für die männliche Population bereits höher angesetzt. In der klinischen Beurteilung, ob eine CK-Erhöhung als pathologisch zu werten ist, muss immer die Muskelmasse berücksichtigt werden.

Eine weitere Möglichkeit für abweichende berechnete Ergebnisse ist, dass etablierte Referenzwerte in solchen Fällen gegebenenfalls angepasst werden müssen. Dies ist bei kleinen Datensätzen oder Datensätzen mit großem Anteil pathologischer Werte aktuell für unwahrscheinlicher zu erachten. Einige Datensätze mit geringem Anteil pathologischer Werte könnten sich bereits heute für die Etablierung neuer Referenzwerte eignen. Für eine weitere Evaluation sind größere Datensätze und der Vergleich mit verschiedenen Laboratorien in Betracht zu ziehen. Das Abweichen der berechneten und durch das Labor verwendeten Referenzwerte voneinander bei sinnvoller Verteilung der Daten, könnte auch ein Anhaltspunkt dafür sein, dass die verwendeten Referenzwerte angepasst werden müssen.

#### *Stratifizierung nach Geschlecht und Alter*

Eine große Bedeutung kommt der retrospektiven indirekten Methode zur Berechnung von Referenzwerten zu, wenn es darum geht, geschlechtsabhängige oder geschlechtsunabhängige Referenzwerte zu einzelnen Altersgruppen zu berechnen. Bis-her ist die Ermittlung von Referenzwerten für Kinder und ältere Menschen mit großem Aufwand und Kosten verbunden oder teilweise gar nicht möglich. Der menschliche Körper verändert sich ein Leben lang. Es verändert sich die Stoffwechselleage, der Hormonhaushalt und zum Beispiel die Organfunktion. Das alles spiegelt sich auch in Laborparametern wider und bedeutet sich immer wieder verändernde Ergebnisbereiche, die wir als nicht-pathologisch erachten sollten. Daher benötigen Kinder bei ihrer, im Vergleich zu späteren Lebensjahren, raschen Entwicklung in sehr viel kleineren Abschnitten neue angepasste Referenzwerte. Bei Neugeborenen z.B. verändern sich die nicht-pathologischen Laborparameter anfangs beinahe täglich. Die Bildung einer gesunden Referenzgruppe aus Neugeborenen zur Ermittlung von laboreigenen Referenzwerten, die nach den Gold Standards der IFCC aus 120 Probanden bestehen sollte, ist ethisch und praktisch nicht umzusetzen (9). Die retrospektive indirekte Methode bietet hierfür die Möglichkeit aus bereits erhobenen Laborparametern der Laboratorien an das Lebensalter angepasste Referenzwerte zu ermitteln. Zu beachten sind hier ebenfalls, wie bereits oben beschrieben, die Größe der Datensätze und der Anteil pathologischer Werte. Zierk et. al. zeigte die Möglichkeit für altersangepasste

Referenzwerte in der Pädiatrie, durch Errechnung von kontinuierlichen Referenzwerten (28–30).

Auch für ältere Patienten ist es wichtig altersadaptierte Referenzwerte zu ermitteln, daher stellt die retrospektive indirekte Methode in dieser Arbeit ein sehr nützliches Mittel dar (31). Doch auch hier ist besonders auf die Qualität der Datensätze zu achten. Bei einer älteren Population ist es wahrscheinlich, einen höheren Anteil pathologischer Werte zu ermitteln, bei einem höheren Anteil kranker Menschen. Im Vergleich zu den Referenzwerten aus der Literatur, die durch junge gesunde Referenzgruppen ermittelt worden sind, sind in einer älteren Referenzgruppe abweichende Werte zu erwarten. Hier gilt es aber zu differenzieren, ob es sich um pathologische Veränderungen handelt oder um altersentsprechende. Diese Differenzierung ist für die Entscheidung einer therapeutischen Konsequenz wichtig.

## 5 Zusammenfassung

Um Labormessungen beurteilen und richtig einordnen zu können, wird für jeden Analyten ein Referenzbereich benötigt. Indirekte Methoden sind ein neuer Ansatz, um retrospektiv spezifische Referenzwerte zu bestimmen, insbesondere, wenn eine direkte Bestimmung aus gesunden Referenzkollektiven nicht möglich ist. Diesen Ansatz verfolgt die AG Richtwerte der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) und hat mit dem Reference Limit Estimator (RLE) ein Programm entwickelt, das aus großen, laboreigenen Datensätzen populationsspezifische Referenzwerte ermittelt. Für eine Auswahl von 22 Laborparametern des Zentrallabors des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), bestehend aus Datensätzen aus Elektrolyt-, Leber-, Pankreas- und Nierenparametern, konnte mit Millionen von Messwerten, die zwischen 2015 und 2017 erhoben worden sind, geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte berechnet und mit bestehenden Werten verglichen werden.

Grundlage der Funktion des RLE sind die Annahmen, dass die Messwerte annähernd normalverteilt und aus weitaus mehr nicht-pathologischen als pathologischen Werten bestehen. Dies ist bei vielen Routineparametern (z.B. Natrium) gegeben. Bei anderen Analyten, insbesondere bei solchen, die selten oder nur für spezifische Fragestellungen angefordert werden, kann das bei einem hohen Anteil pathologischer Werte problematisch sein. Hier kann der Anteil der pathologischen Werte mit Präselektion, durch Ausschluss von z.B. Patientengruppen (z.B. Gynäkologie und Intensivstation), sowie der Verwendung von nur einem Messwert eines jeden Falls minimiert werden.

Für viele der ausgewählten Laborparameter, konnten mit dem RLE überzeugende Referenzwerte berechnet werden. Hier zeigten sich insbesondere für Elektrolyte sehr gute Übereinstimmungen mit den im UKSH etablierten Werten. Durch den RLE konnte für Natrium für die geschlechtsunspezifische Altersgruppe 18 – 40 Jahre das Referenzintervall mit 135,59 – 144,64 mmol/l berechnet werden und somit eine hohe Übereinstimmung mit dem durch das UKSH verwendete Referenzintervall von 136 – 145 mmol/l erreicht werden.

Am Beispiel der Cholinesterase wird die Relevanz der Datensatzgröße und der Auswahl des Patientenkollektivs besonders hervorgehoben. Die aus allen Daten ermittelten Referenzwerte wichen deutlich von den Werten des Zentrallabors des UKSH ab (Referenzintervall errechnet mit dem RLE, geschlechtsunspezifisch für die

Altersgruppe 18 – 90 Jahre: 1,31 – 14,57 kU/l; Referenzintervall verwendet durch das UKSH für männliche Patienten: 5,3 – 12,9 kU/l). Nach gezielter Selektion der Daten, um den Anteil pathologischer Werte gering zu halten, liegt der berechnete Referenzwert deutlich näher am Vergleichswert (RLE für männliche Patienten im Alter zwischen 18 – 40 Jahren: 4,97 – 11,99 kU/l).

Die mit dem RLE berechneten Referenzintervalle von Routineparametern (z.B. Elektrolyte) sind mit den in der Literatur veröffentlichten Werten vergleichbar. Allerdings weichen Analyten, deren Werte nicht normalverteilt sind (z.B. Cholinesterase), stark von den bekannten Referenzintervallen ab. Hier müssen die Daten stärker vorselektiert oder eine Alternative zum RLE gefunden werden. Bei ausreichend großen Datensätzen kann bereits die Anwendung des RLE zur Validierung von bestehenden Referenzwerten, insbesondere der Routinelaborparameter, in den einzelnen Laboratorien erfolgen. Die Etablierung neuer laboreigener Referenzwerte sollte durch größere Datensätze und im Vergleich mit anderen Laboratorien weiter evaluiert werden. Vielversprechend für die Zukunft ist die Möglichkeit der Ermittlung von populationsspezifischen Referenzintervallen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Solberg HE. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *Clin Chim Acta.* 1987;165(1):111–8.
2. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(7):692–7.
3. Gräsbeck R, Fellman J. Normal Values and Statistics. *Scand J Clin Lab Invest.* 1968 Jan;21(3):193–5.
4. Gräsbeck R. Reference values, why and how. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1990;201:45–53.
5. Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *Clin Chim Acta.* 1987 Dec;170(2–3):S13–32.
6. PetitClerc C, Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *Clin Chim Acta.* 1987;170(2–3):S1–11.
7. Solberg HE, PetitClerc C. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. *Clin Chim Acta.* 1988;177(3): S3–11.
8. Solberg HE, Stamm D. IFCC recommendation: The theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *J Autom Chem.* 1991;13(5):231–4.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. 2. Wayne, PA, USA: CLSI; 2000. CLSI document C28-A2.
10. Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem.* 1971;17(4):275–84.
11. Haeckel R, Wosniok W, Arzideh F. A plea for intra-laboratory reference limits. Part 1. General considerations and concepts for determination. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(8):1033–42.

12. Henny J, Petitclerc C, Fuentes-Arderiu X, Petersen PH, Queraltó JM, Schiele F, et al. Need for revisiting the concept of reference values. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38(7):589–95.
13. Task Force Members: Farhad Arzideh, Gurr E, Haeckel R, Hinsch W, Schumann G, Wosniok W. Guide values for quantitative examinations in medical laboratories: definitions, classification and limits of application. Recommendations for classifying and defining guide values of quantitative measurements 1 / Classification and Definition of Guide Values for Quantitative Measurements. *LaboratoriumsMedizin.* 2009;33(4).
14. Ferré-Masferrer M, Fuentes-Arderiu X, Puchal-Añé R. Indirect reference limits estimated from patients' results by three mathematical procedures. *Clin Chim Acta.* 1999 Jan 1;279(1):97–105.
15. Bhattacharya CG. A Simple Method of Resolution of a Distribution into Gaussian Components. *Biometrics.* 1967;23(1):115–35.
16. Naus AJ, Borst A, Kuppens PS. The use of patient data for the calculation of reference values for some haematological parameters. *Clin Chem Lab Med [Internet].* 1980;18(10).  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm.1980.18.10.621>
17. Baadenhuijsen H, Smit. Indirect estimation of clinical chemical reference intervals from total hospital patient data: Application of a modified Bhattacharya procedure. *Clin Chem Lab Med [Internet].* 1985;23(12).  
Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm.1985.23.12.829>
18. Kairisto V, Poola A. Software for illustrative presentation of basic clinical characteristics of laboratory tests - GraphROC for Windows. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995 Jan;55(sup222):43–60.
19. Martin HF, Hologitas JV, Driscoll J, Fanger H, Gudzinowicz BJ, Reference values based on populations accessible to hospitals. In: Gräsbeck R, Alström T, editors. *Reference Values in Laboratory Medicine.* Chischester: Wiley, 1981:233–262.

20. Arzideh F, Brandhorst G, Gurr E, Hinsch W, Hoff T, Roggenbuck L, et al. An improved indirect approach for determining reference limits from intra-laboratory data bases exemplified by concentrations of electrolytes / Ein verbesserter indirekter Ansatz zur Bestimmung von Referenzgrenzen mittels intra-laboratorieller Datensätze am Beispiel von Elektrolyt-Konzentrationen. *LaboratoriumsMedizin*. 2009;33(2):52–66.
21. Arzideh F, Wosniok W, Gurr E, Hinsch W, Schumann G, Weinstock N, et al. A plea for intra-laboratory reference limits. Part 2. A bimodal retrospective concept for determining reference limits from intra-laboratory databases demonstrated by catalytic activity concentrations of enzymes. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(8):1043–57.
22. Thomas L. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. elek. Aufl. Frankfurt am Main: TH-Books Verl.-Ges; 2016
23. Arzideh F, Wosniok W, Haeckel R. Reference limits of plasma and serum creatinine concentrations from intra-laboratory data bases of several German and Italian medical centres: Comparison between direct and indirect procedures. *Clin Chim Acta*. 2010;411(3–4):215–21.
24. Wu AHB, Tietz NW. Tietz clinical guide to laboratory tests. 4th ed. Tietz NW, editor. Saunders; 2013. 1857 p.
25. Hoffman RG. Patients' Tests for Quality Control. *Clin Chem*. 1969;15(6):533–6.
26. Hoffmann RG, Waid ME. The "Average of Normals" Method of Quality Control. *Am J Clin Pathol*. 1965 Feb 1;43(2):134–41.
27. Horowitz GL, Altaie S, Boyd JC. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline - third edition. Wayne, Pa. U.S.A.: CLSI; 2010.
28. Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, Rascher W, Rauh M, Metzler M. Indirect determination of pediatric blood count reference intervals. *Clin Chem Lab Med [Internet]*. 2013;51(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2012-0684>
29. Zierk J, Arzideh F, Rechenauer T, Haeckel R, Rascher W, Metzler M, et al. Age- and sex-specific dynamics in 22 hematologic and biochemical analytes from birth to adolescence. *Clin Chem*. 2015;61(7):964–73.

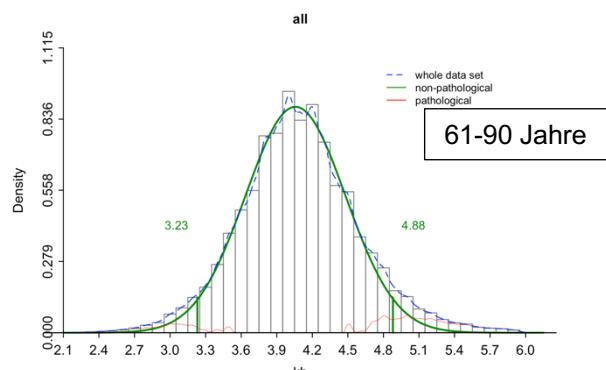
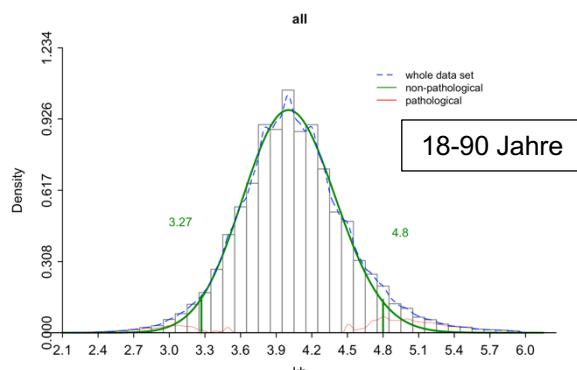
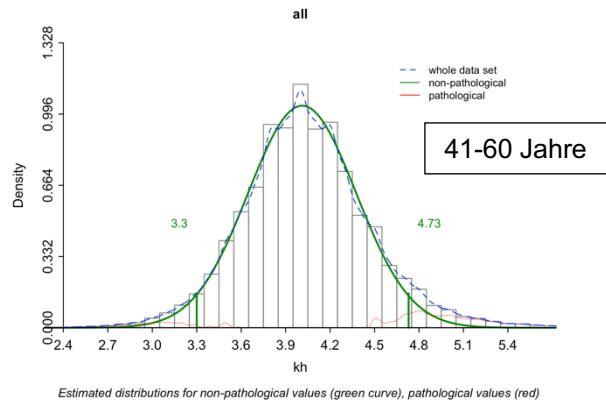
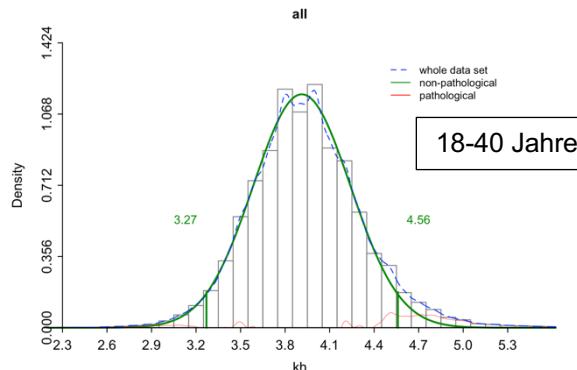
30. Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, Cario H, Fröhwald MC, Groß H-J, et al. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(1):102–10.
31. Dybkær R, Lauritzen M, Krakauer R. Relative Reference Values for Clinical Chemical and Haematological Quantities in ‘Healthy’ Elderly People. *Acta Med Scand*. 1981 Jan 12;209(1–6):1–9.

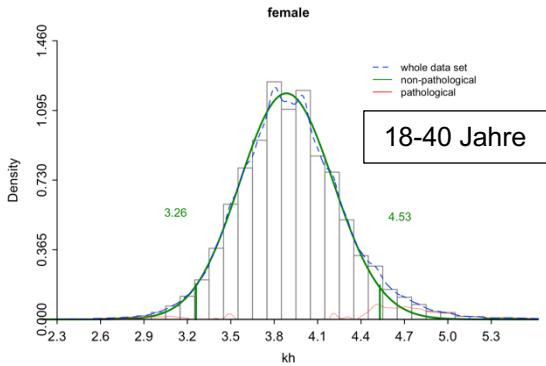
## 7 Anhang

### 7.1 Elektrolyte

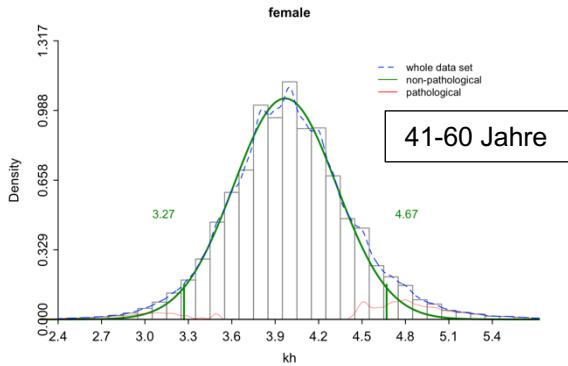
#### 7.1.1 Kalium

##### Referenzwerte

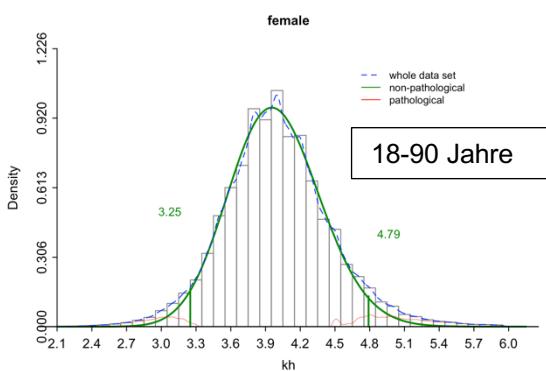




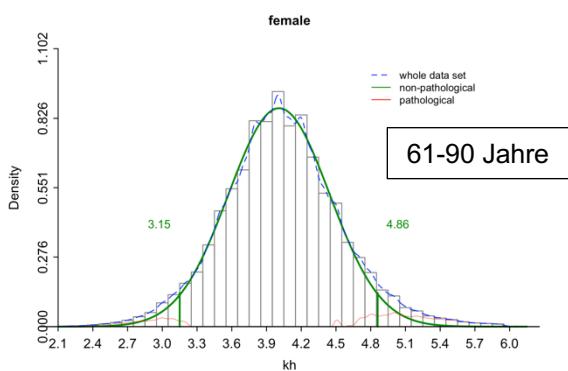
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



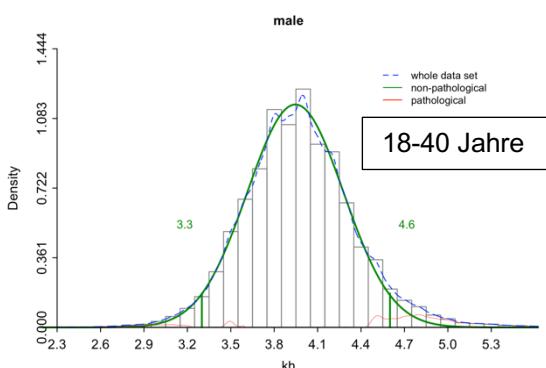
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



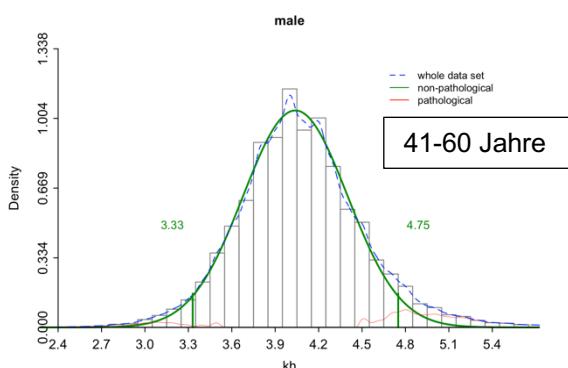
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



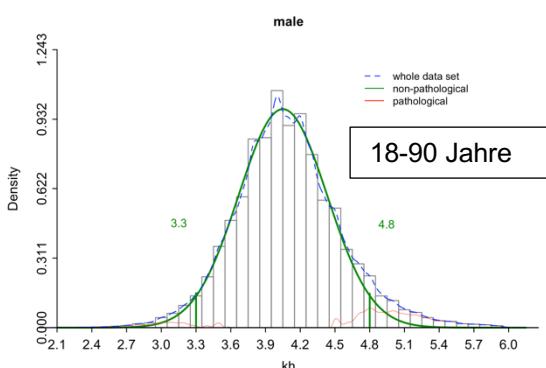
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



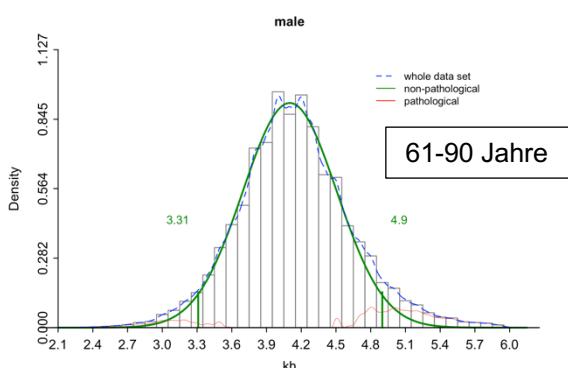
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).

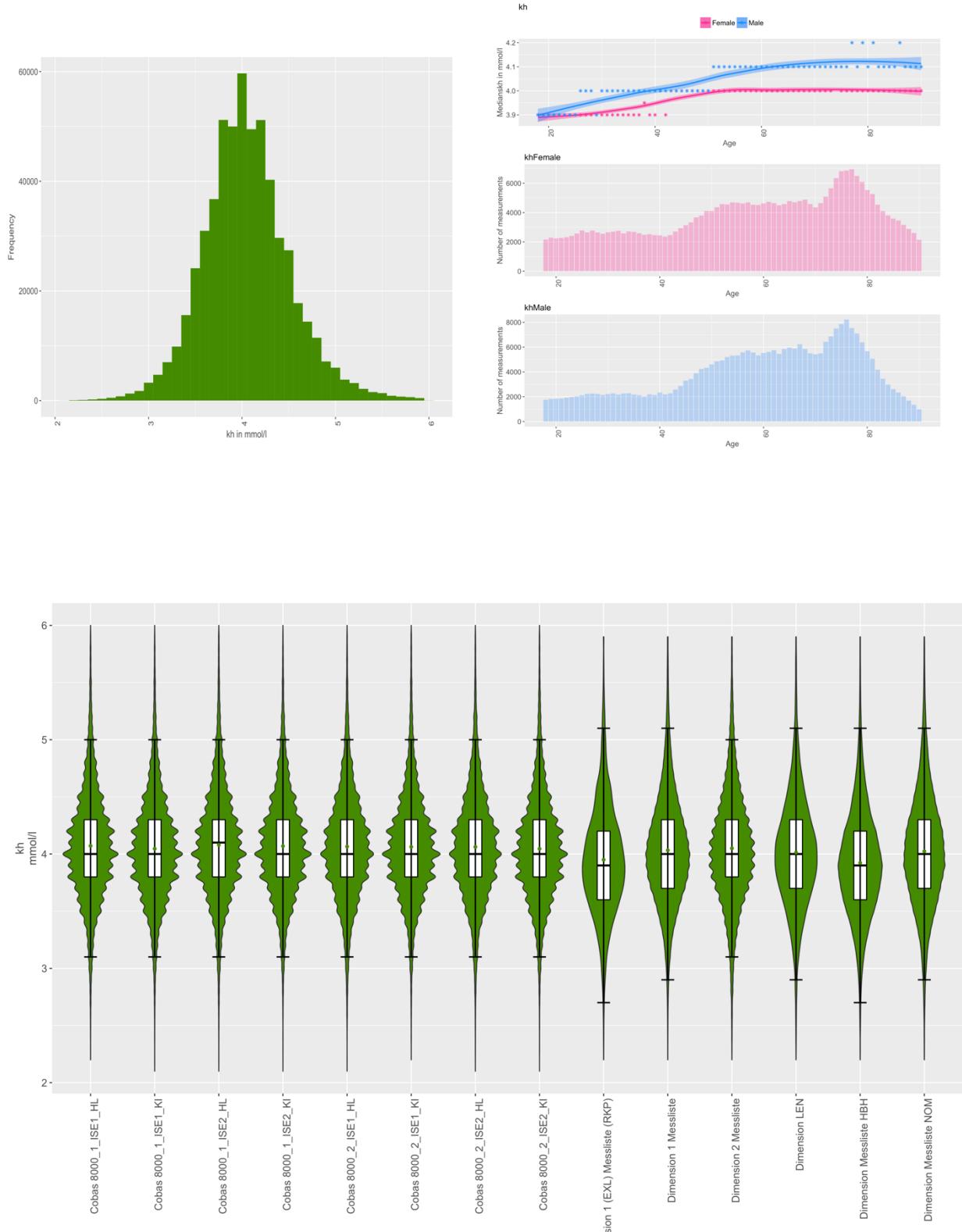


Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



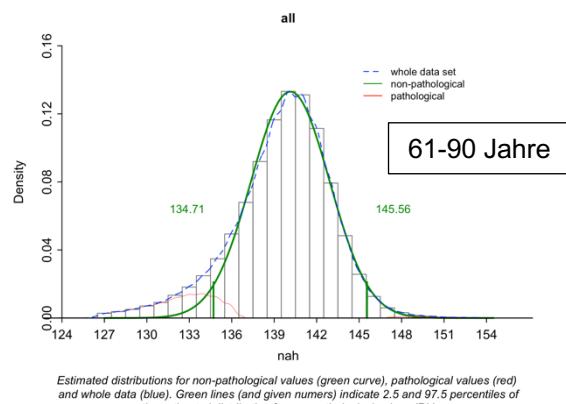
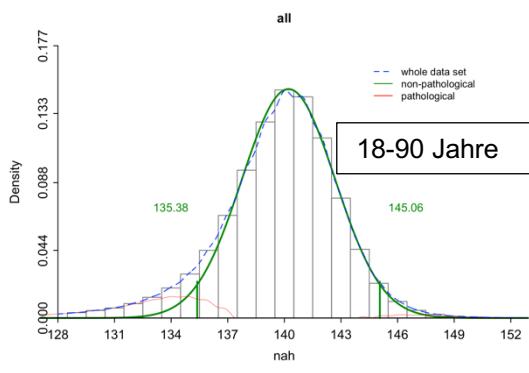
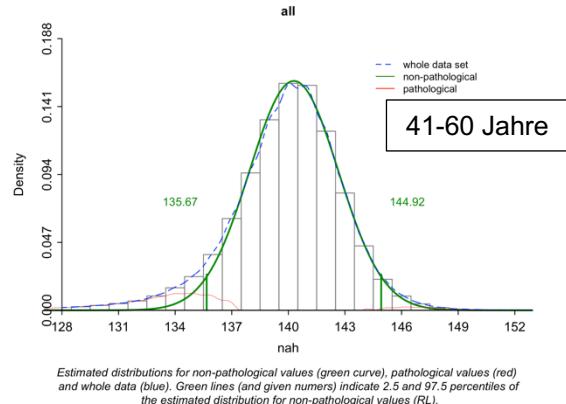
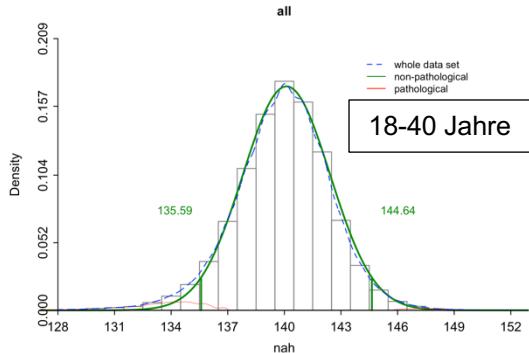
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).

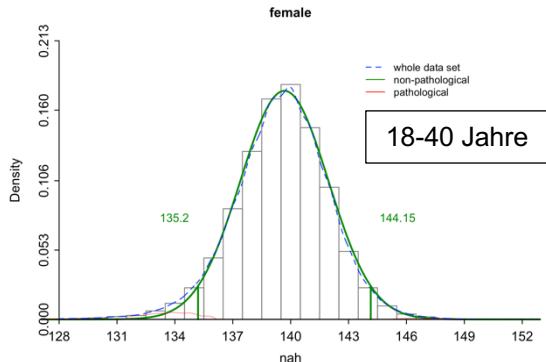
## Histogramme und Gerätevergleich



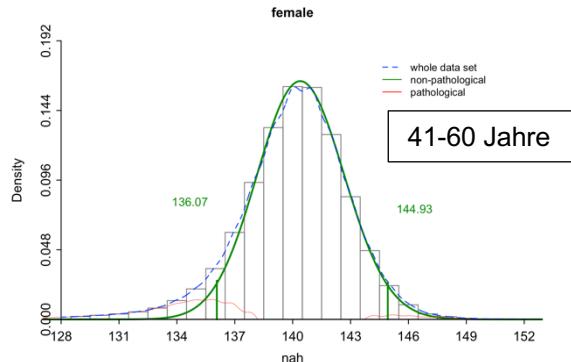
## 7.1.2 Natrium

### Referenzwerte

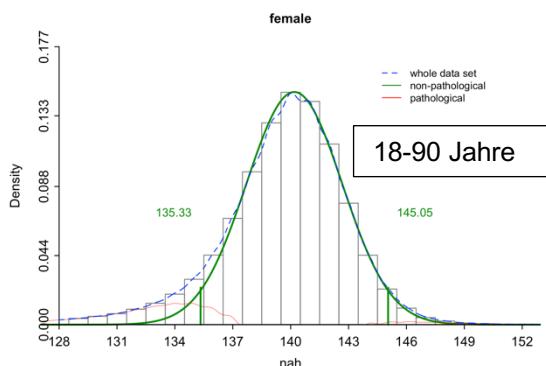




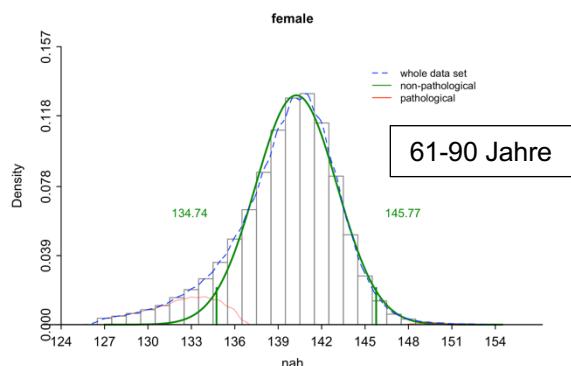
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



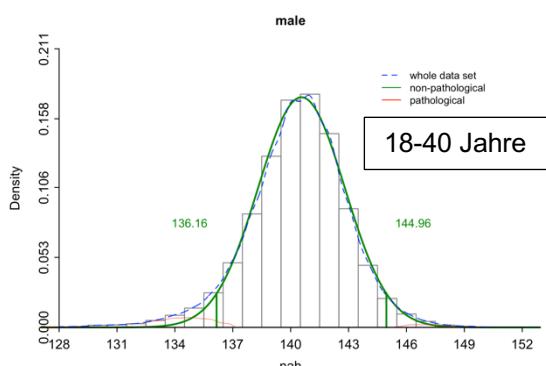
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



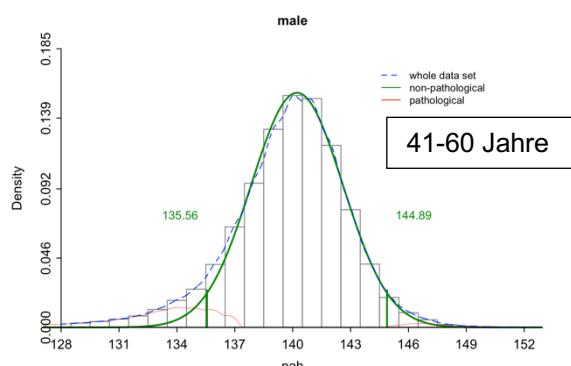
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



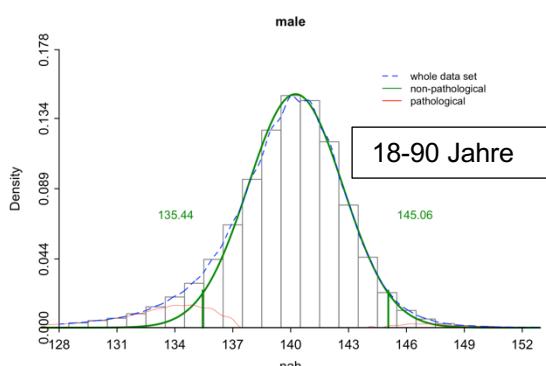
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



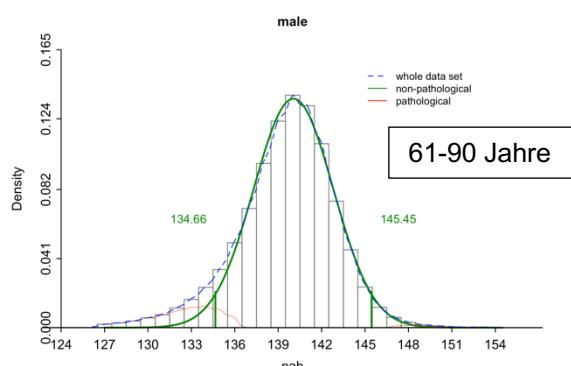
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).

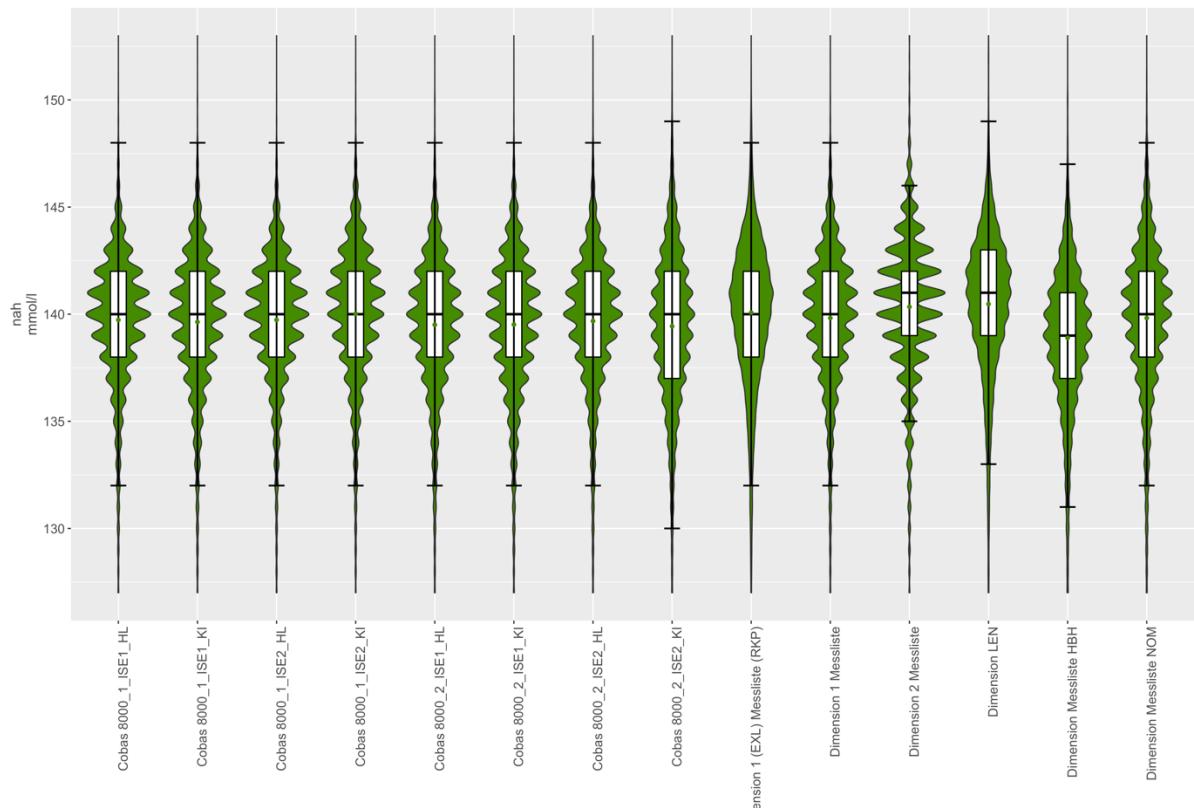
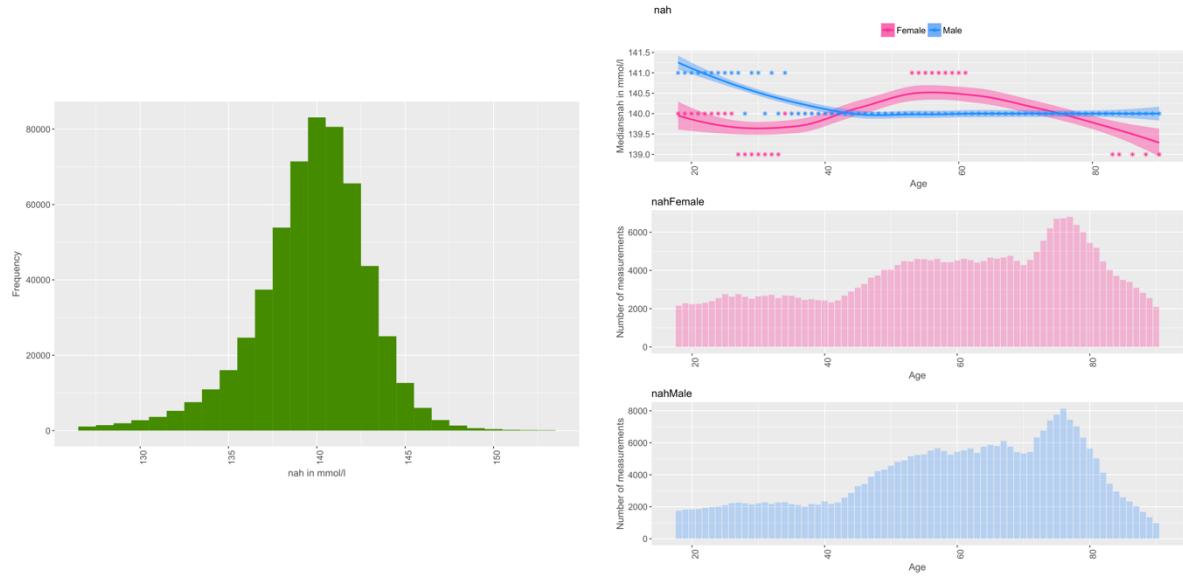


Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).

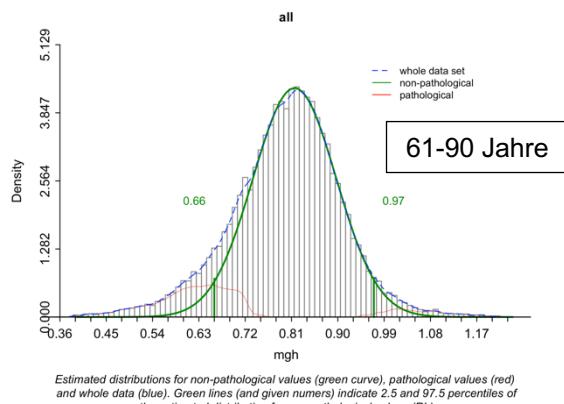
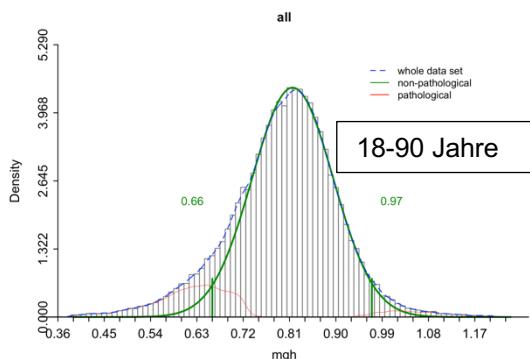
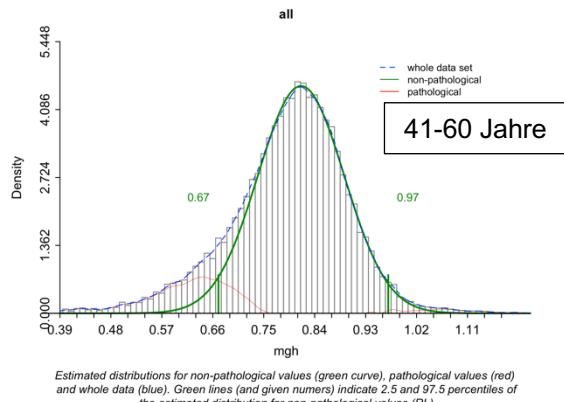
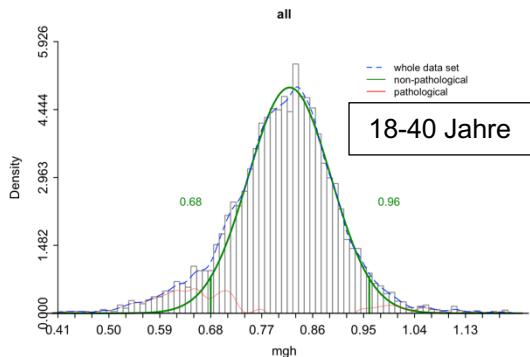


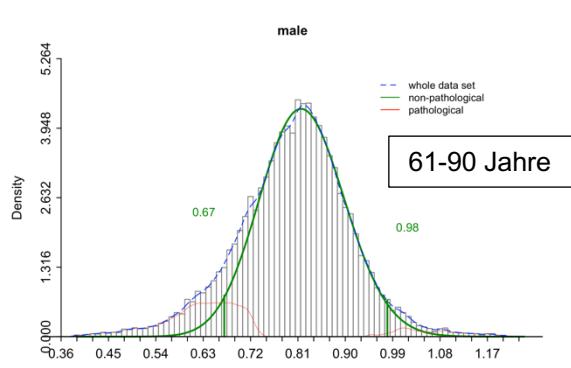
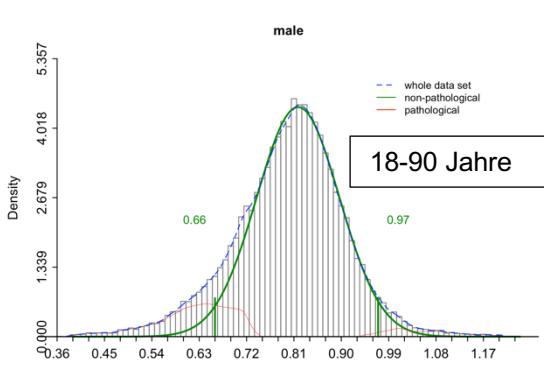
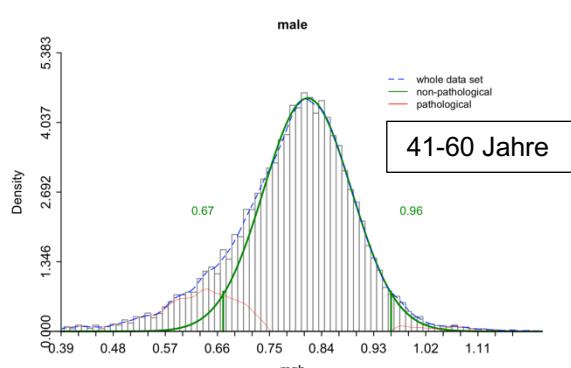
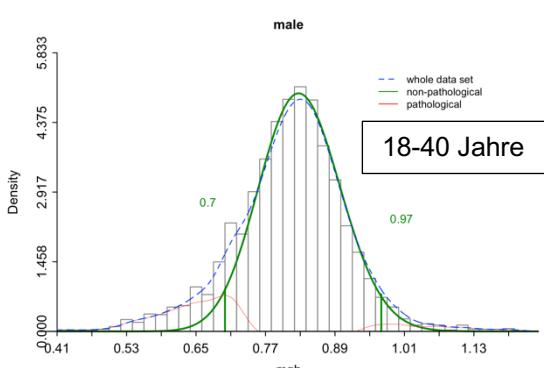
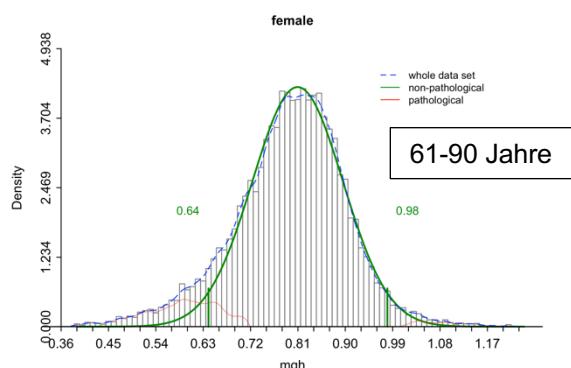
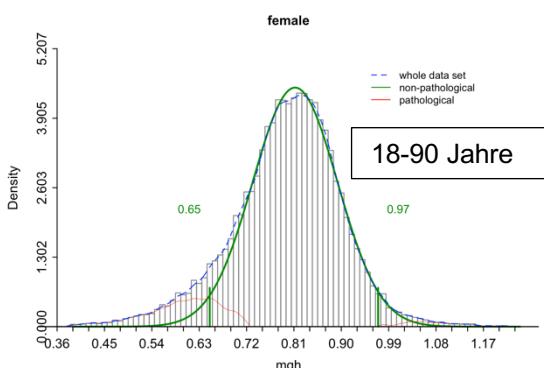
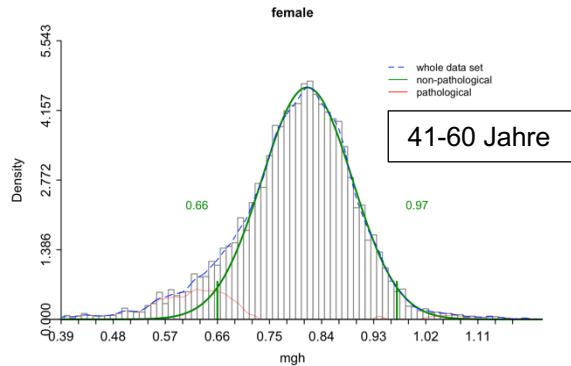
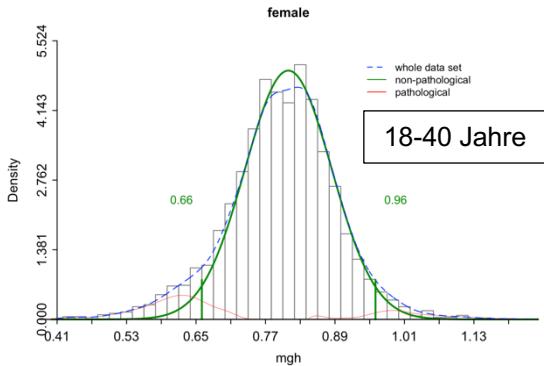
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).

## Histogramme und Gerätevergleich

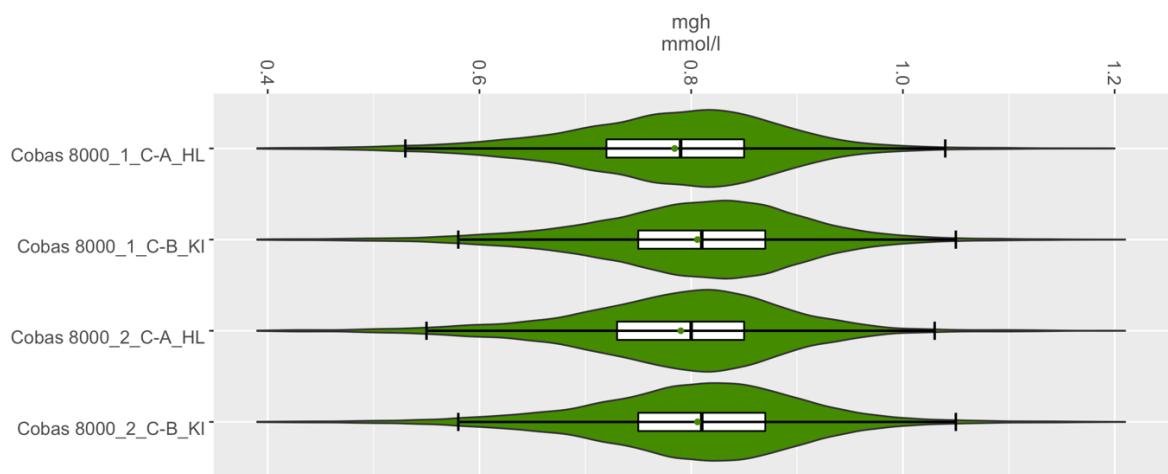
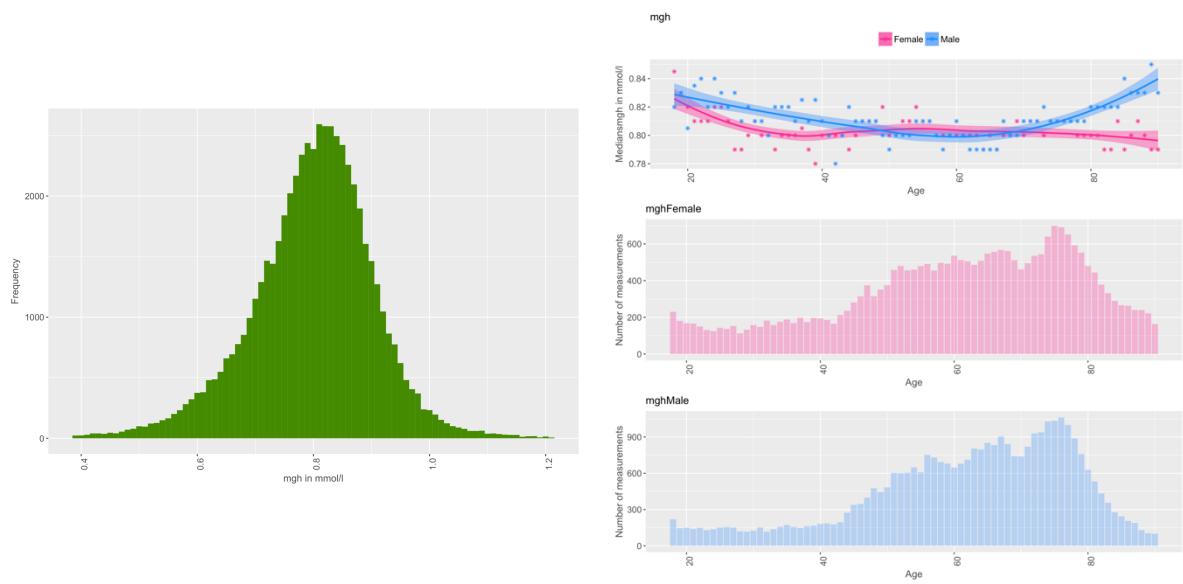


### 7.1.3 Magnesium



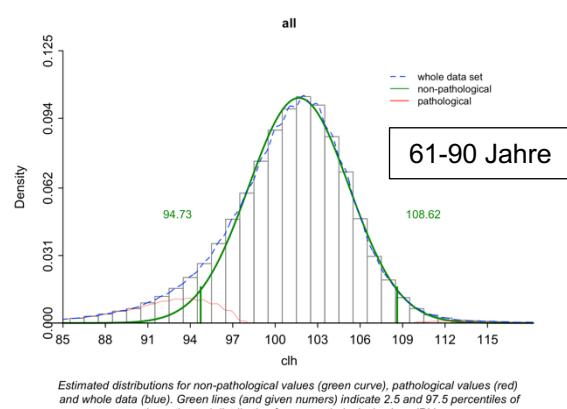
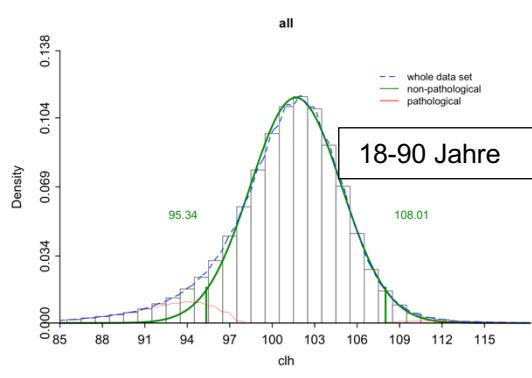
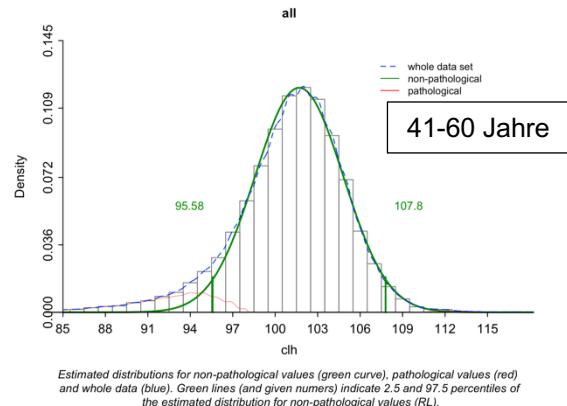
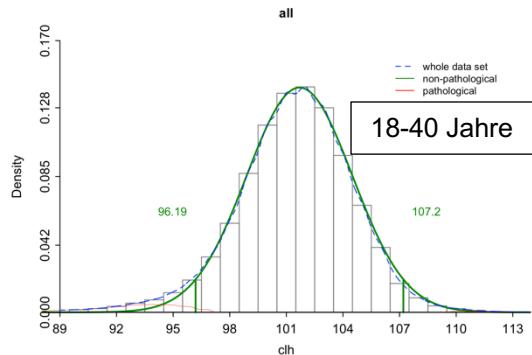


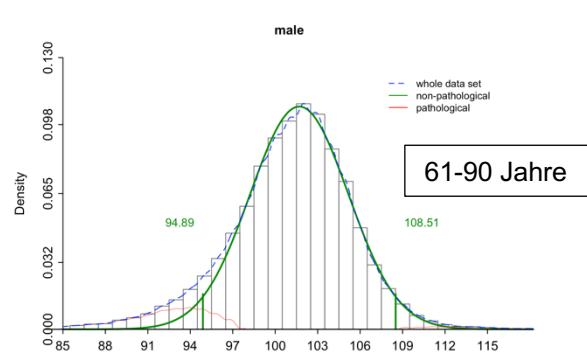
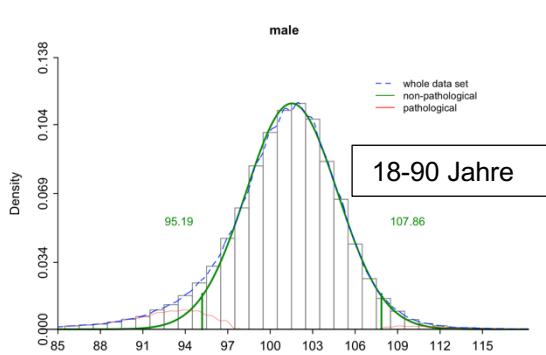
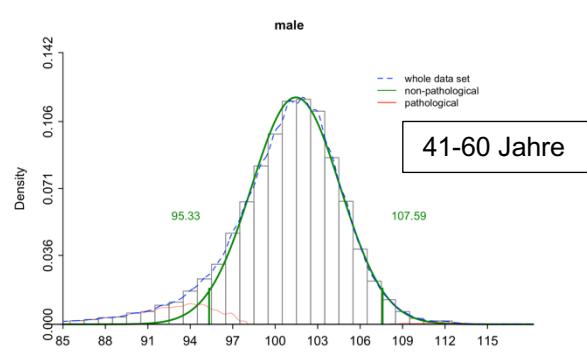
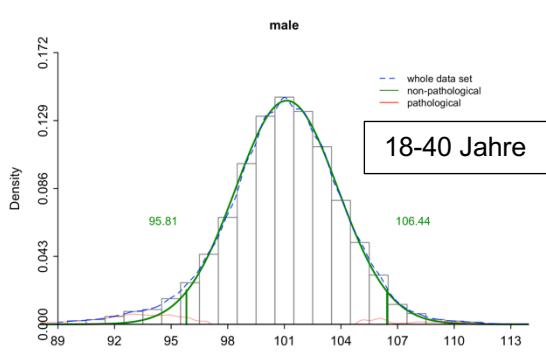
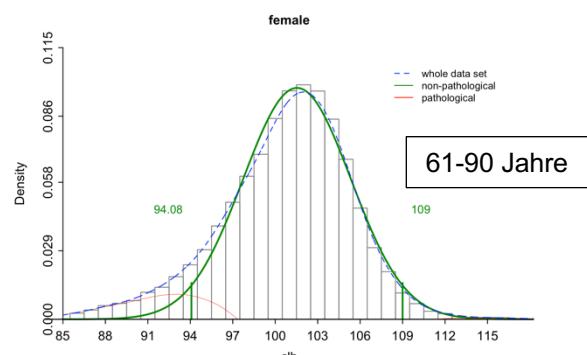
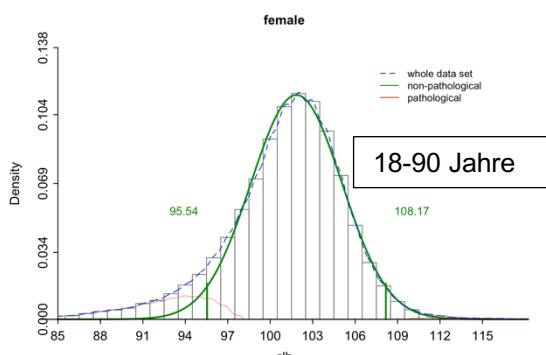
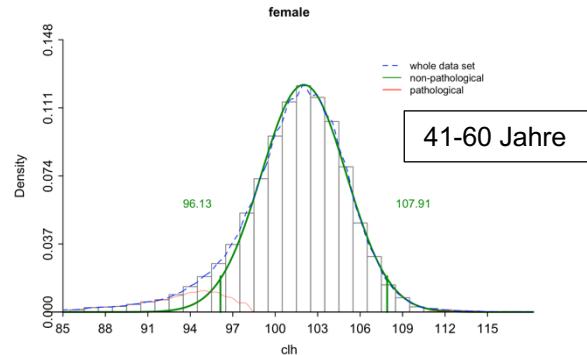
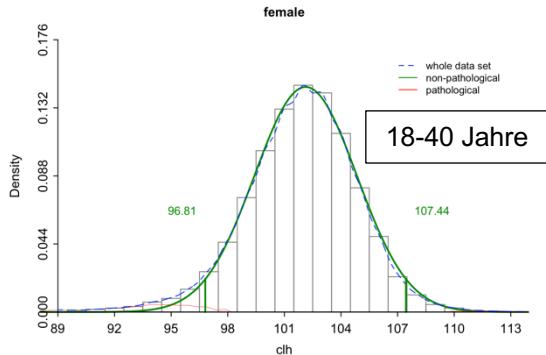
## Histogramme und Gerätevergleich



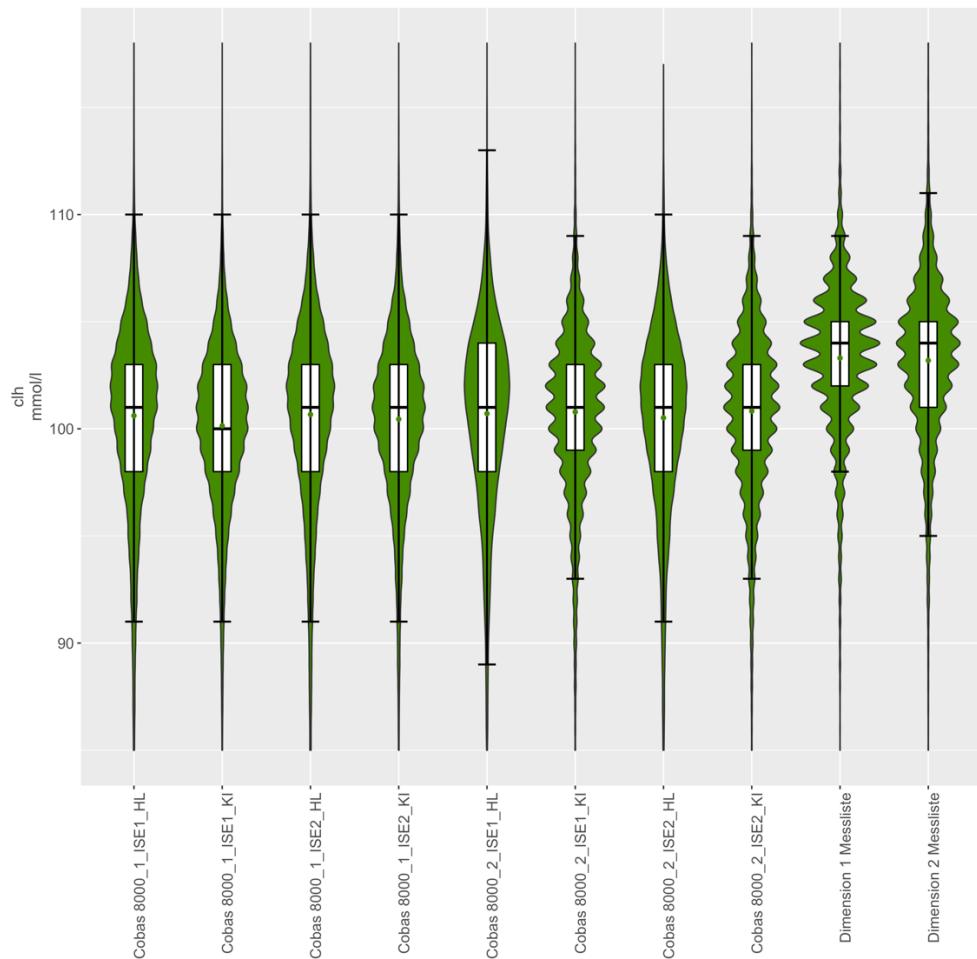
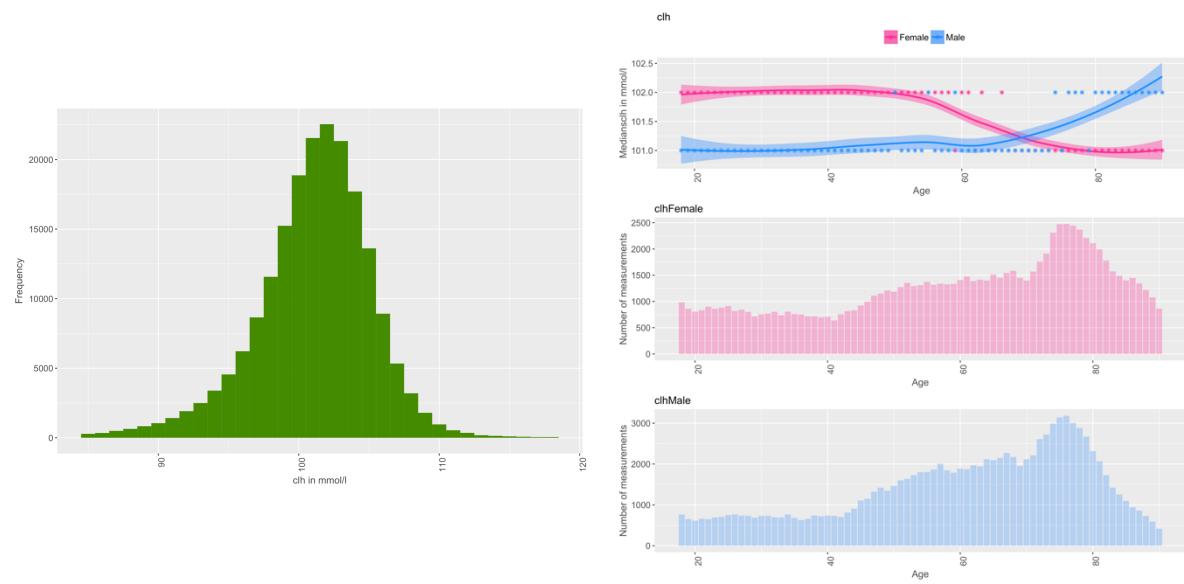
## 7.1.4 Chlorid

### Referenzwerte



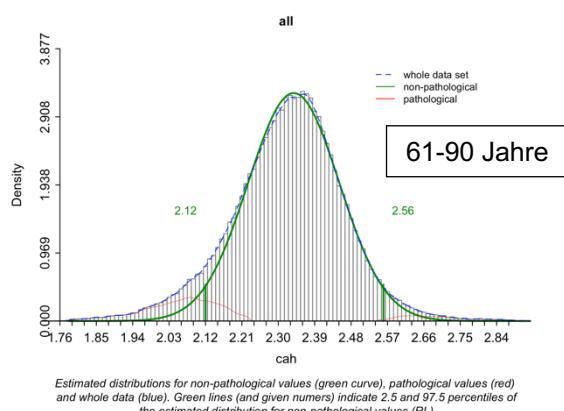
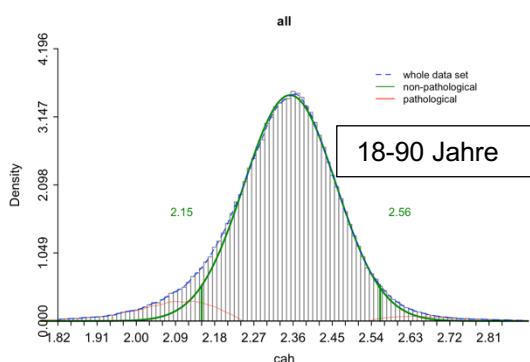
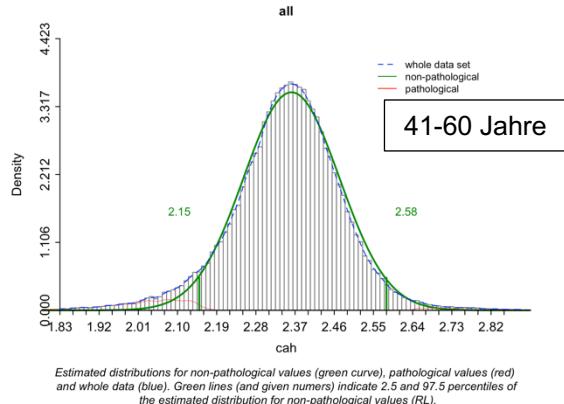
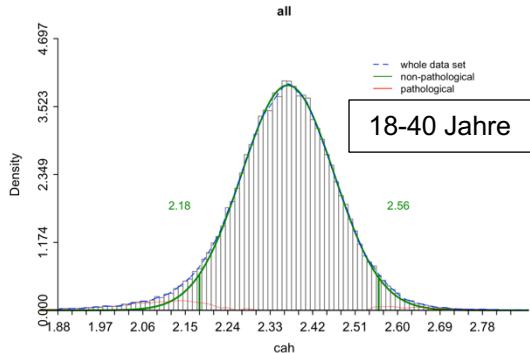


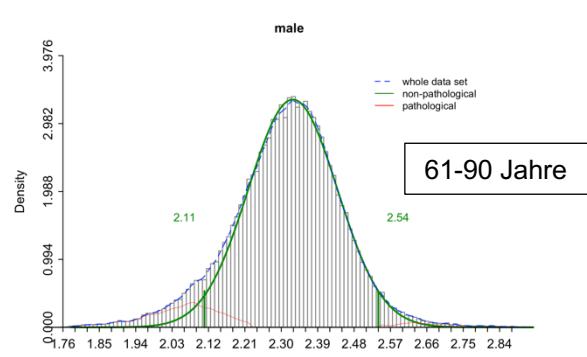
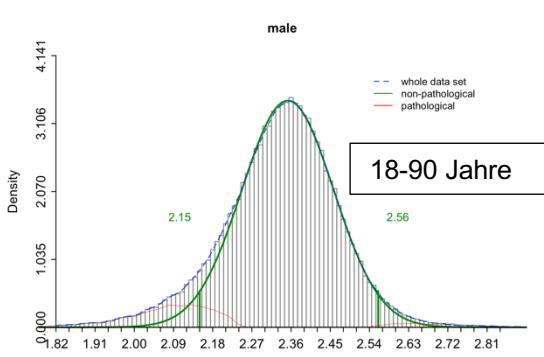
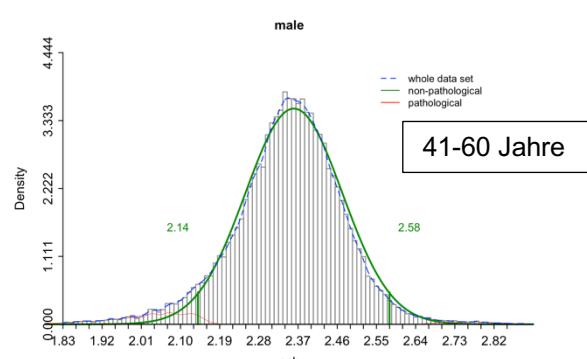
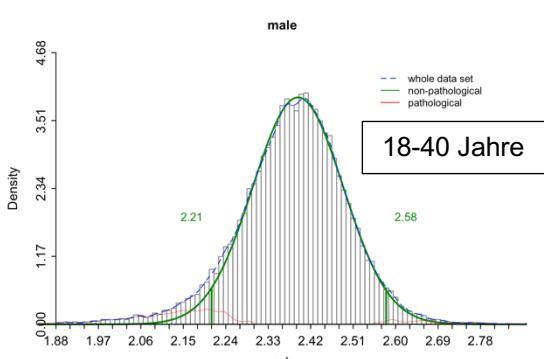
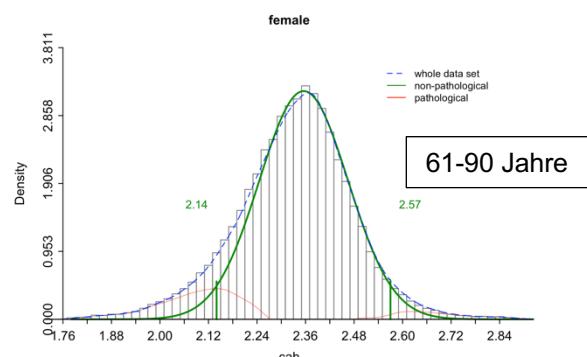
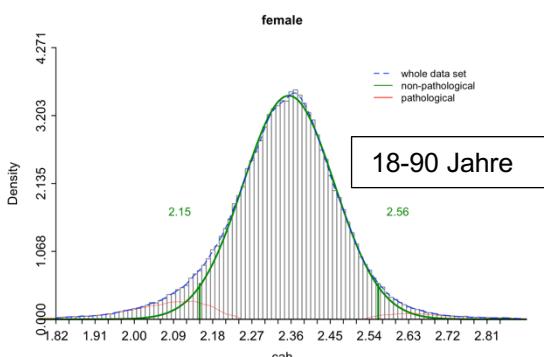
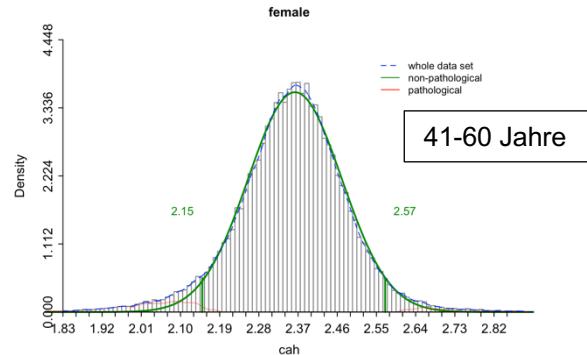
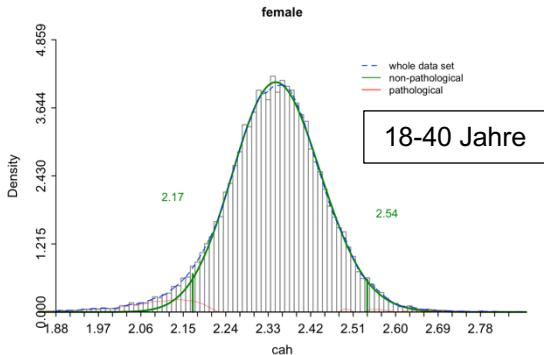
## Histogramme und Gerätevergleich



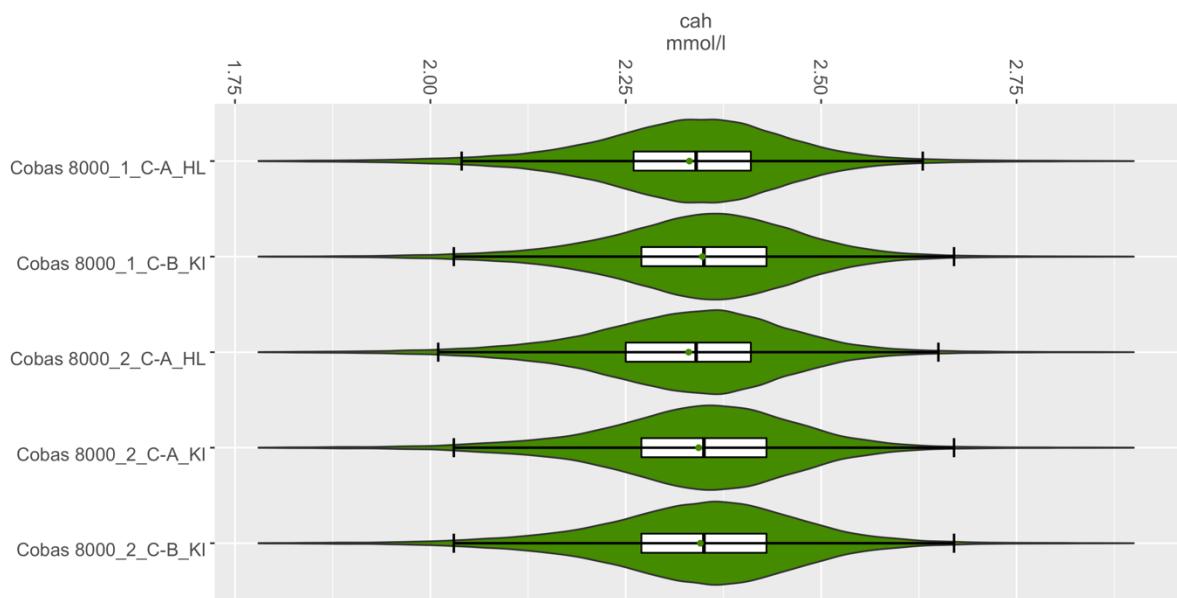
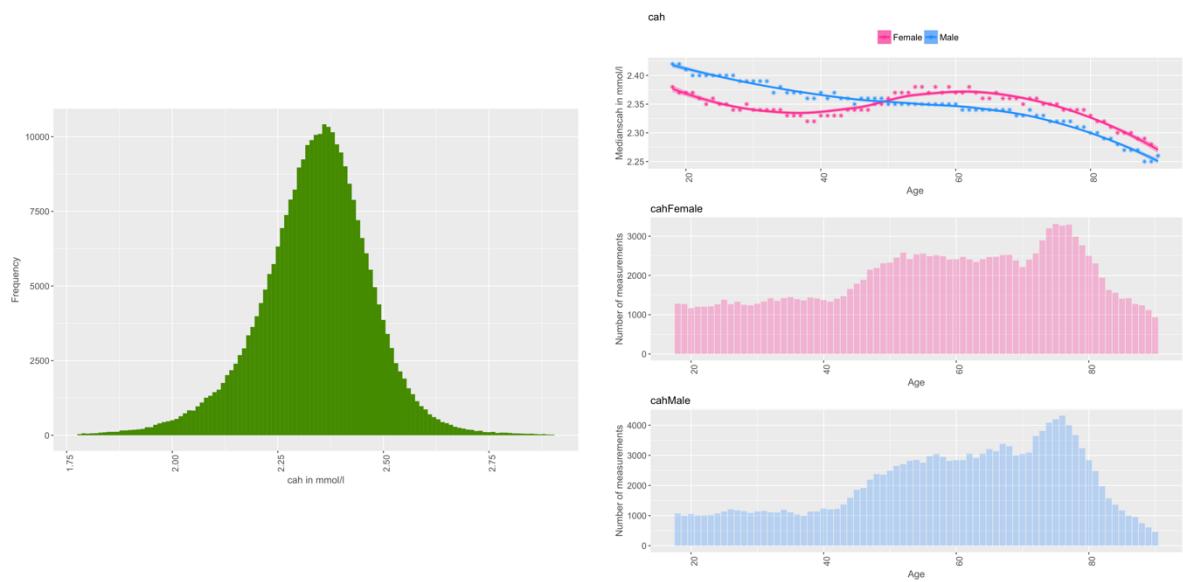
## 7.1.5 Calcium

### Referenzwerte





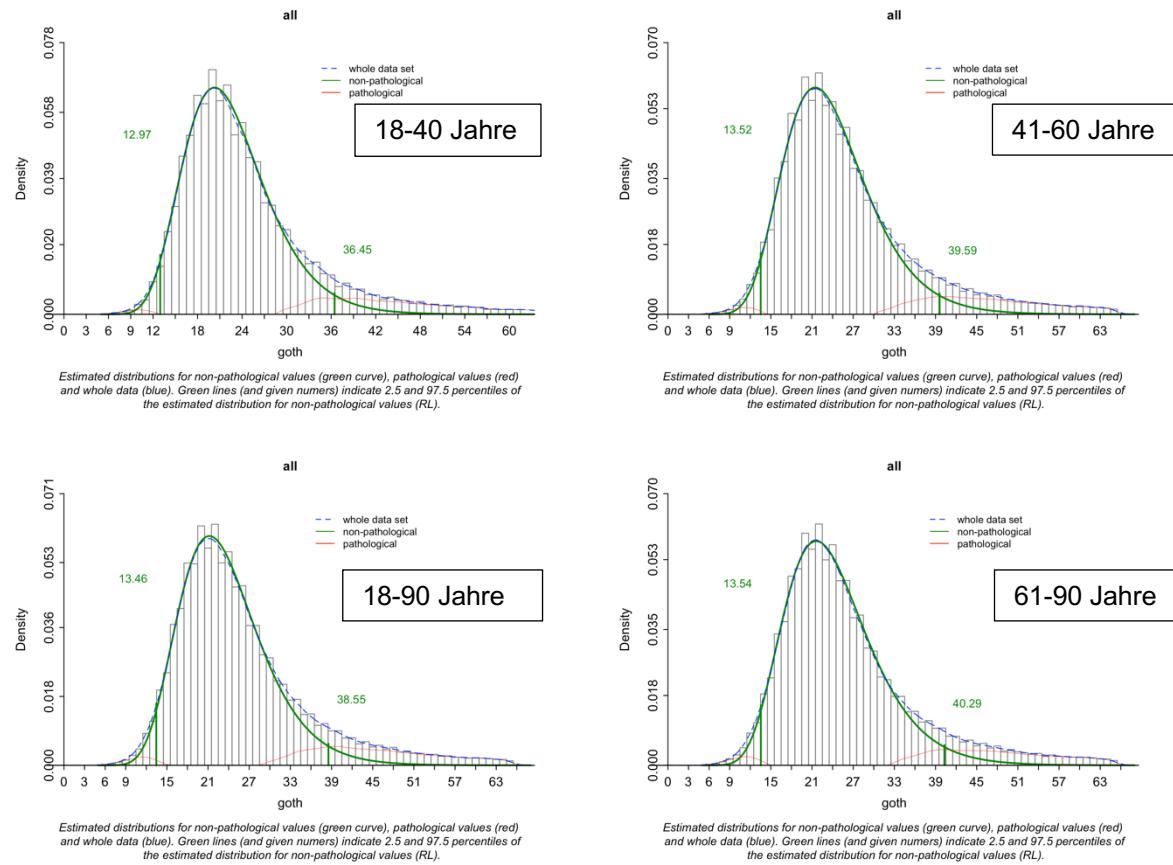
## Histogramme und Gerätevergleich

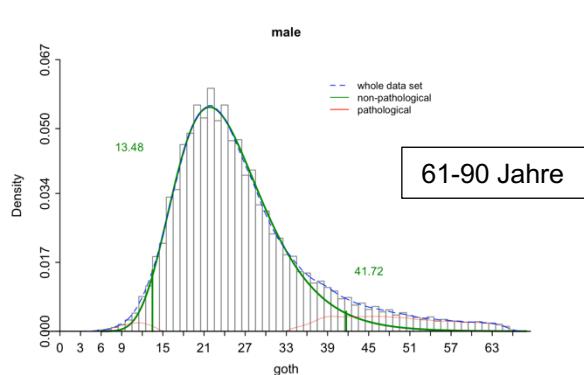
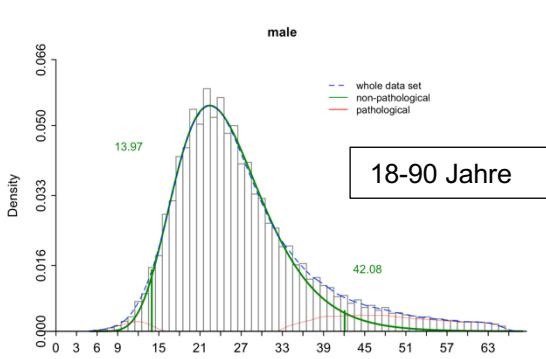
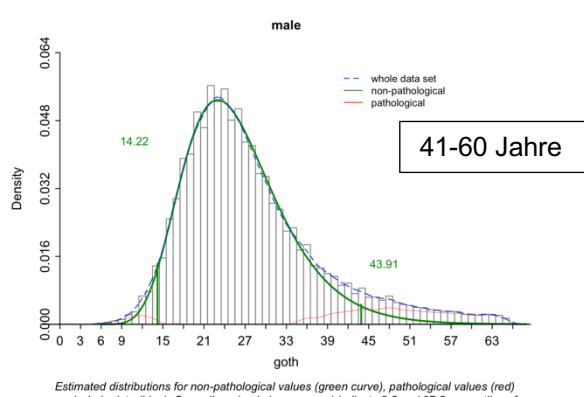
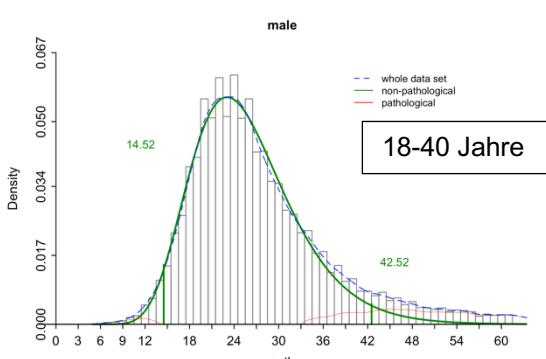
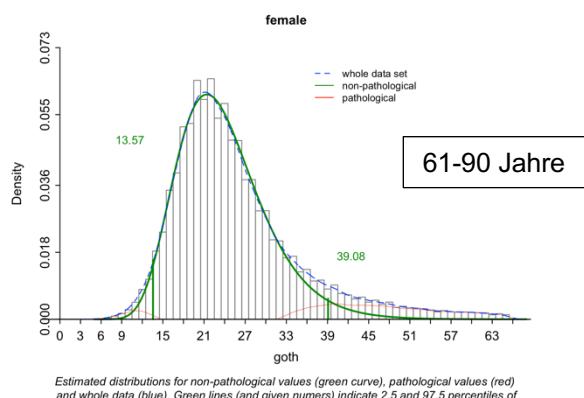
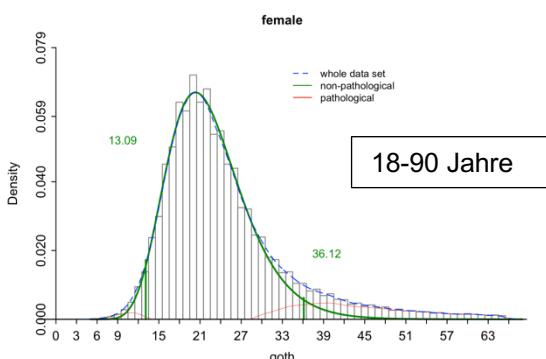
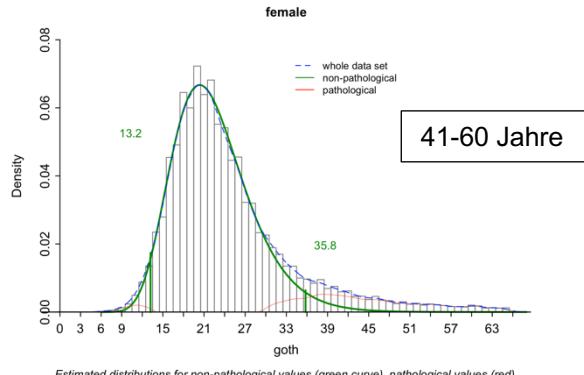
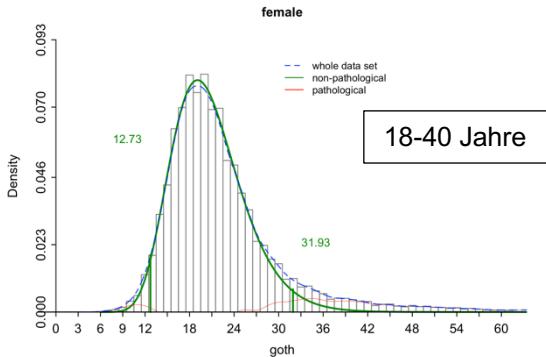


## 7.2 Leberwerte

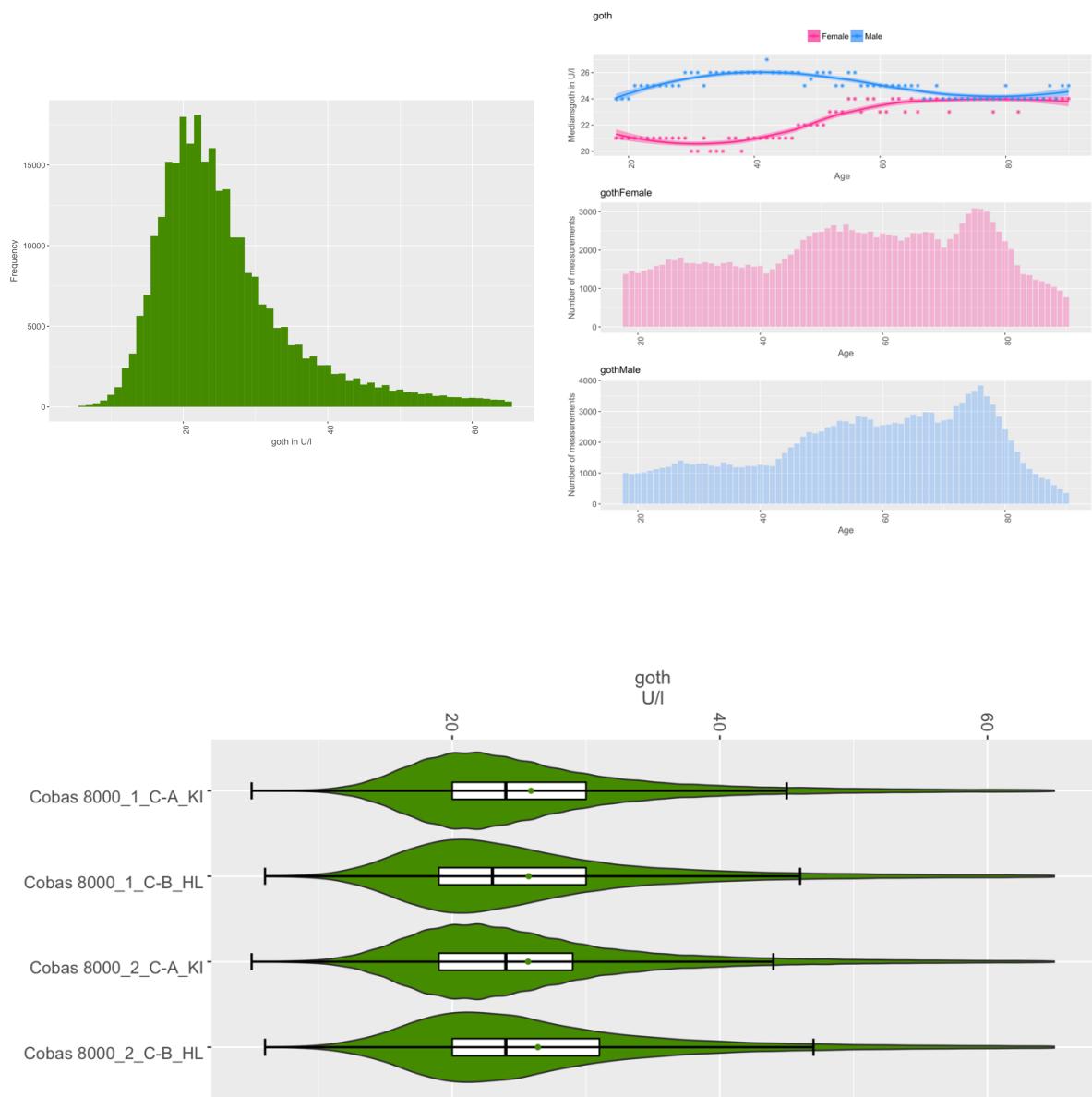
### 7.2.1 GOT

#### Referenzwerte



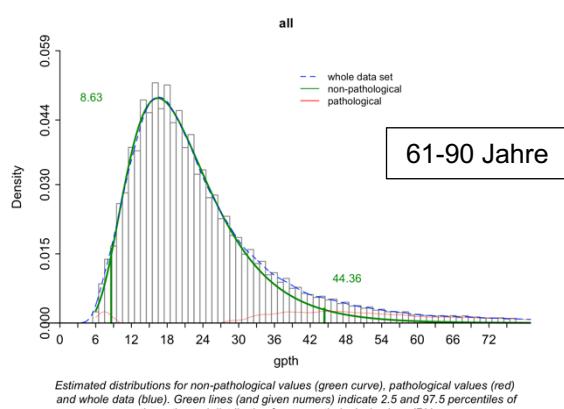
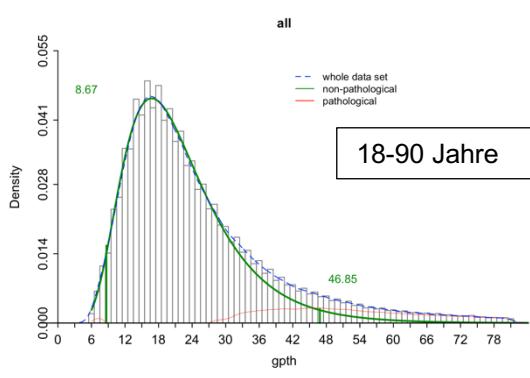
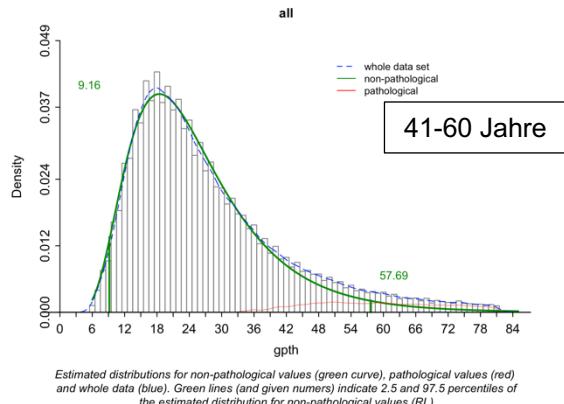
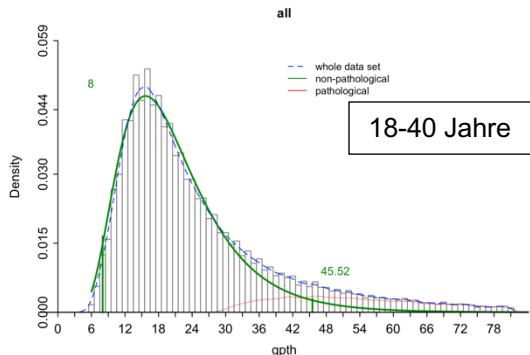


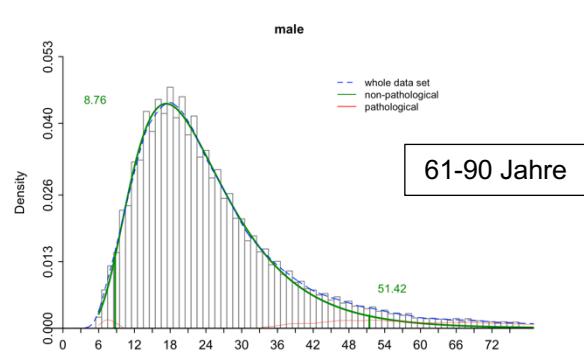
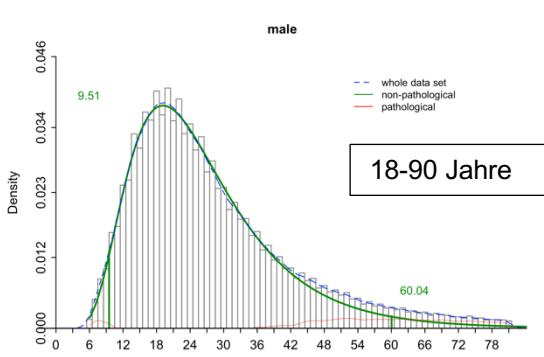
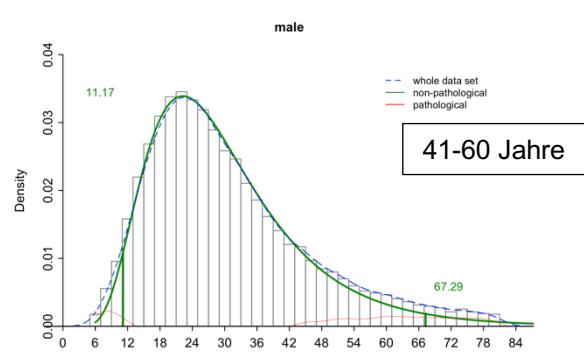
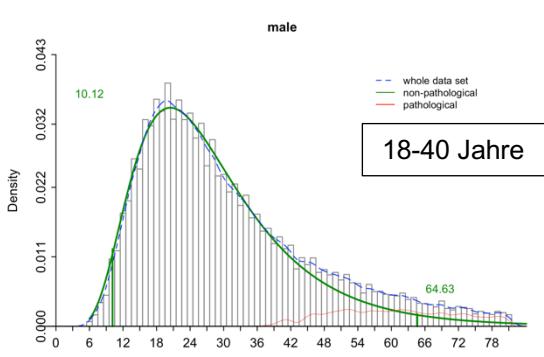
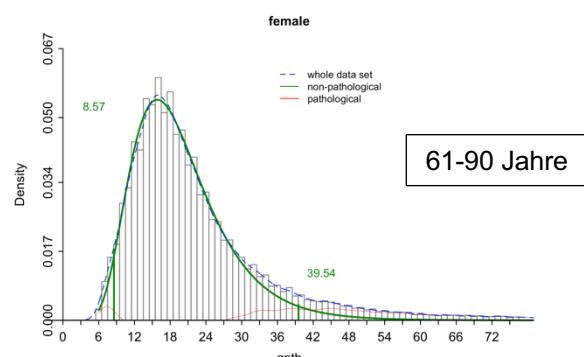
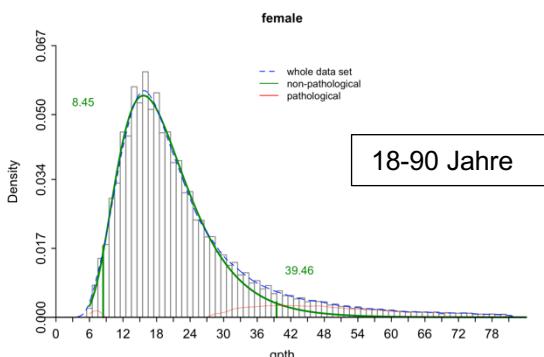
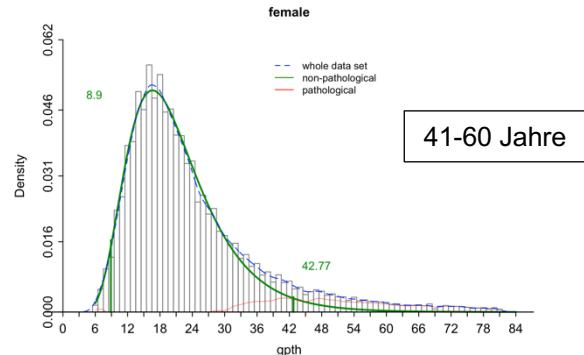
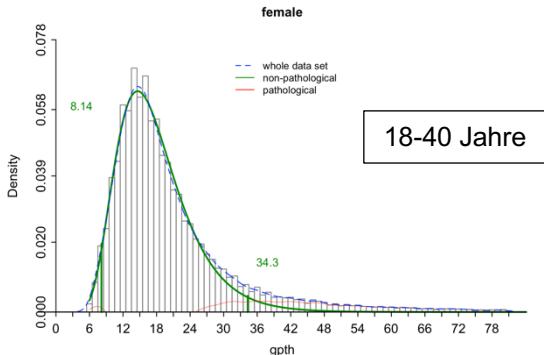
## Histogramme und Gerätevergleich



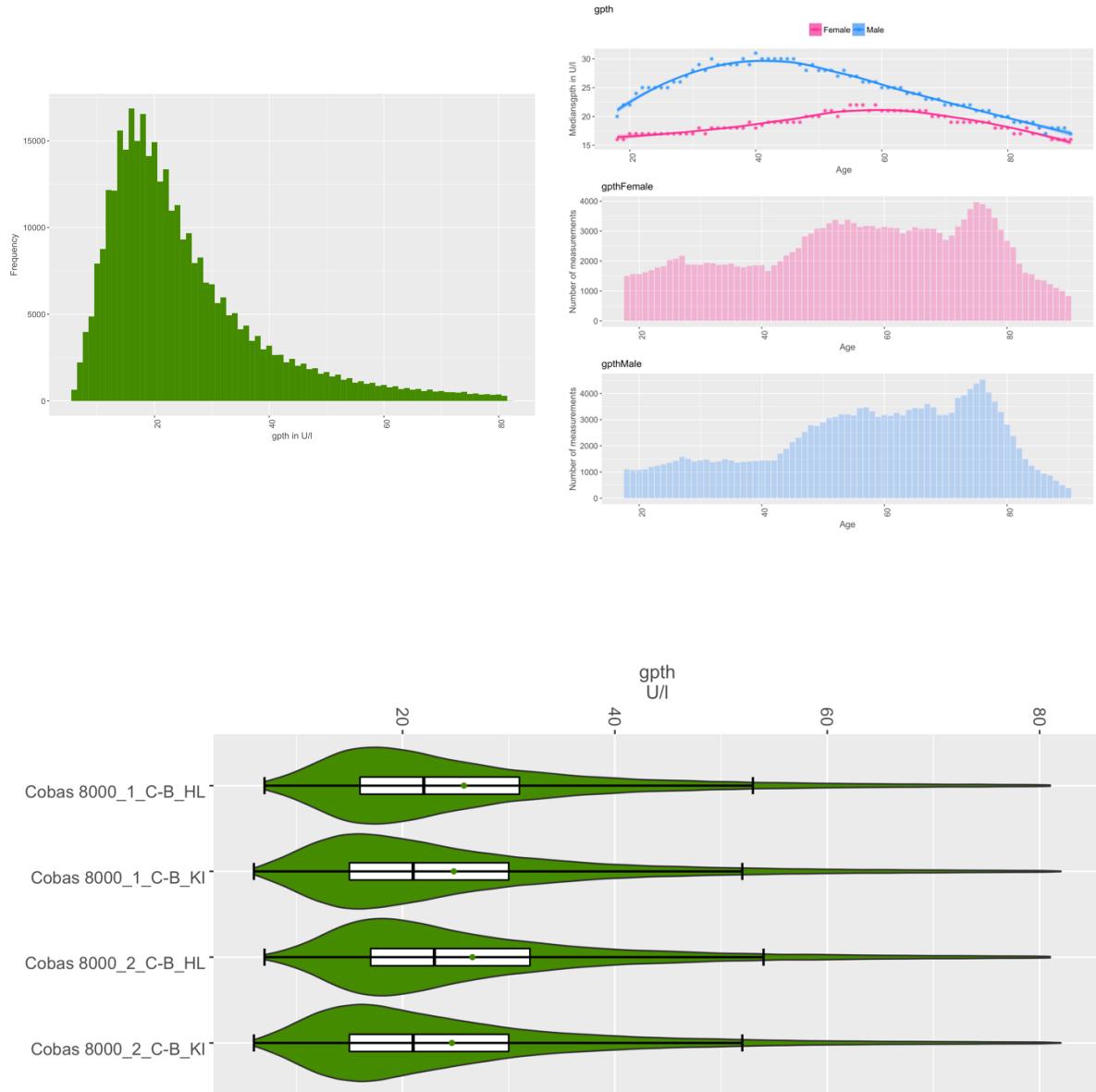
## 7.2.2 GPT

### Referenzwerte



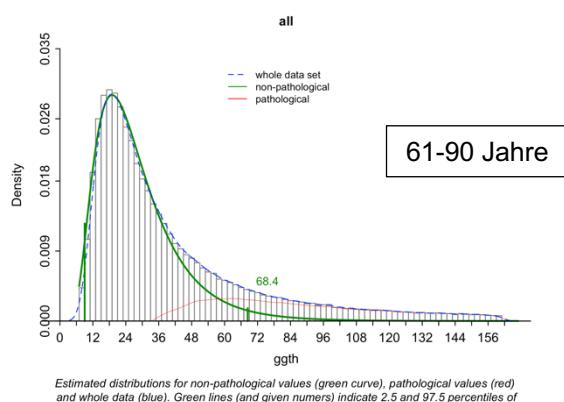
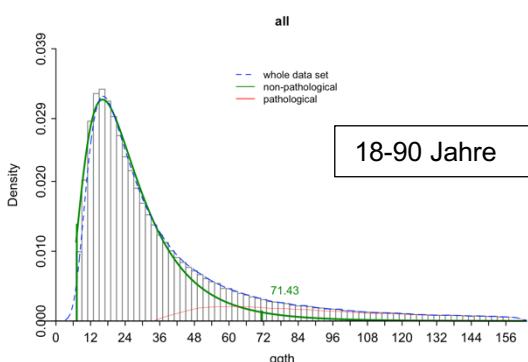
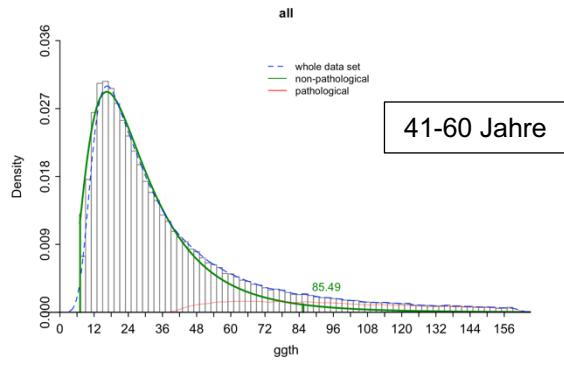
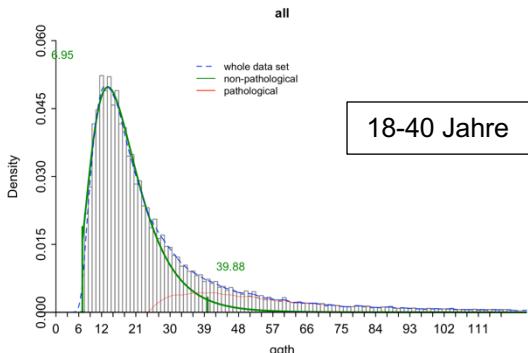


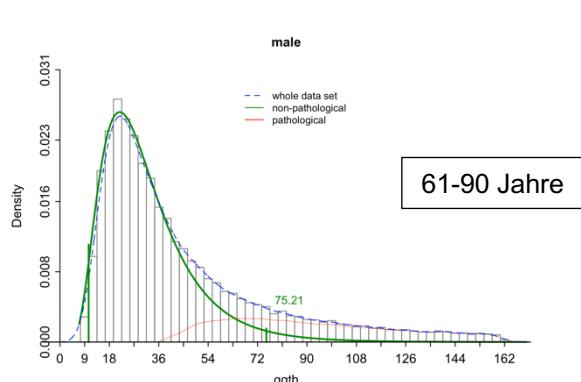
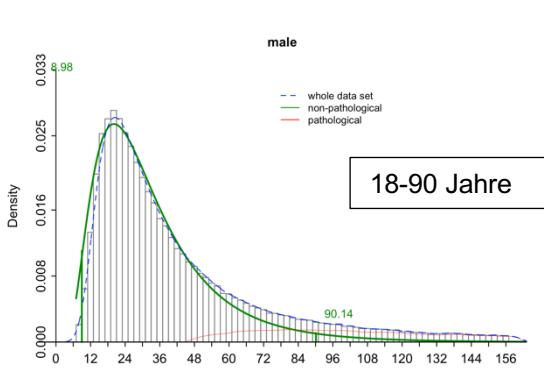
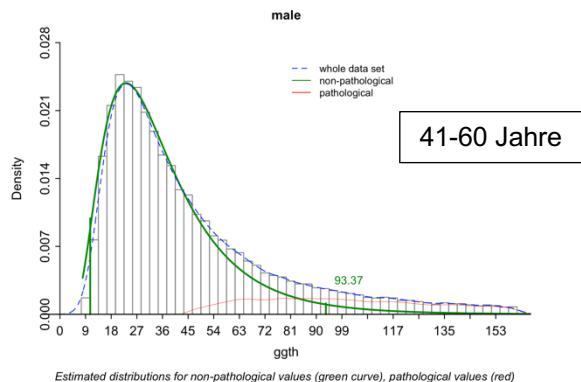
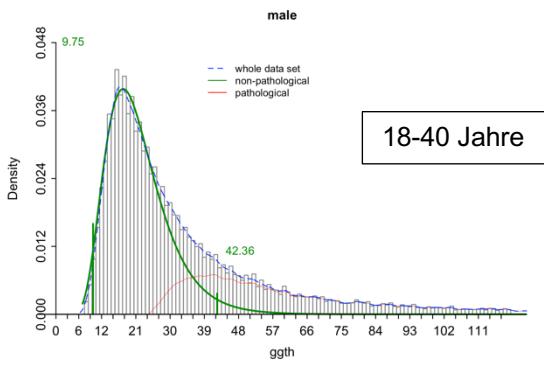
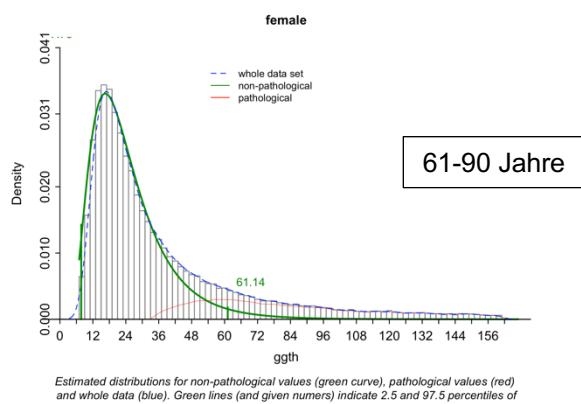
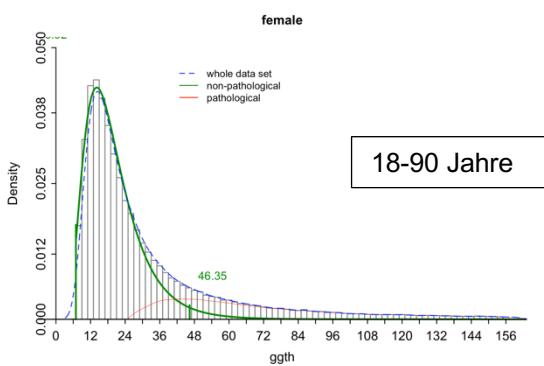
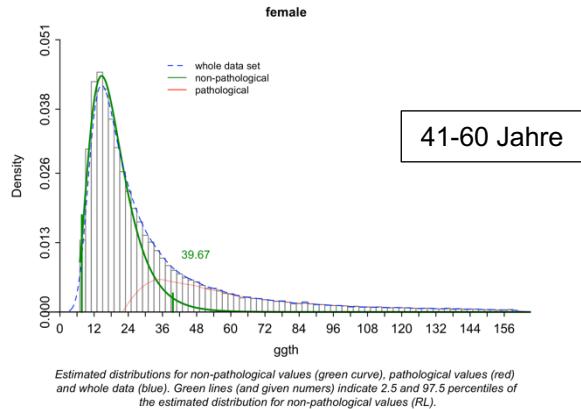
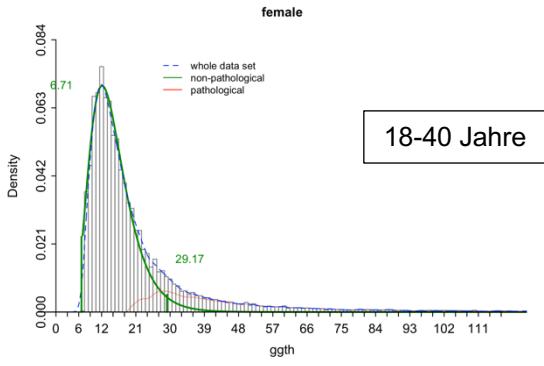
## Histogramme und Gerätevergleich



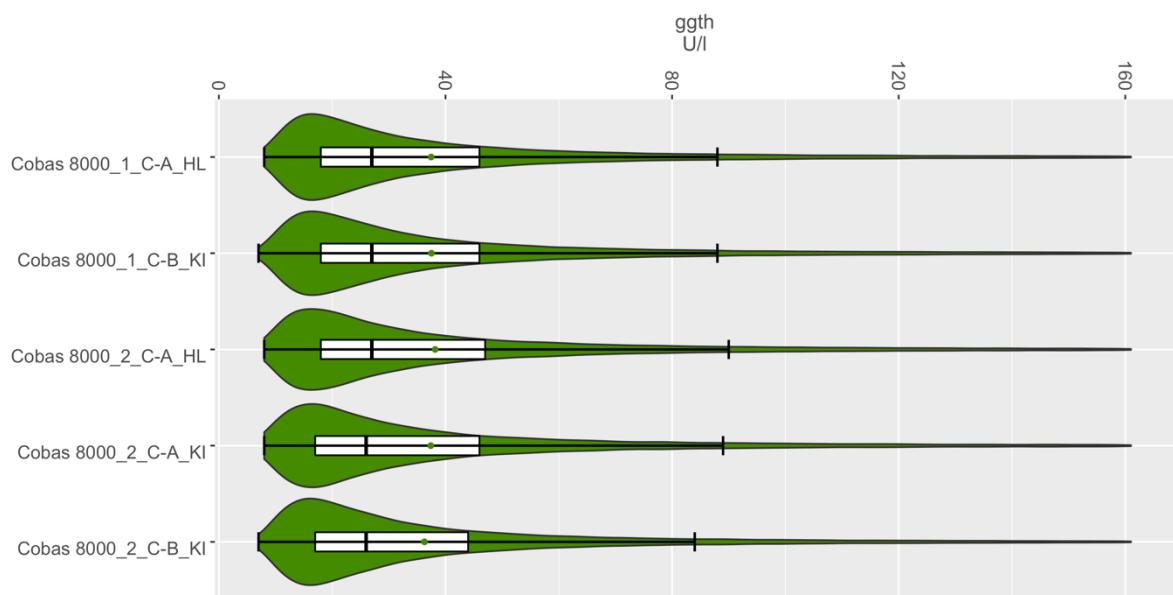
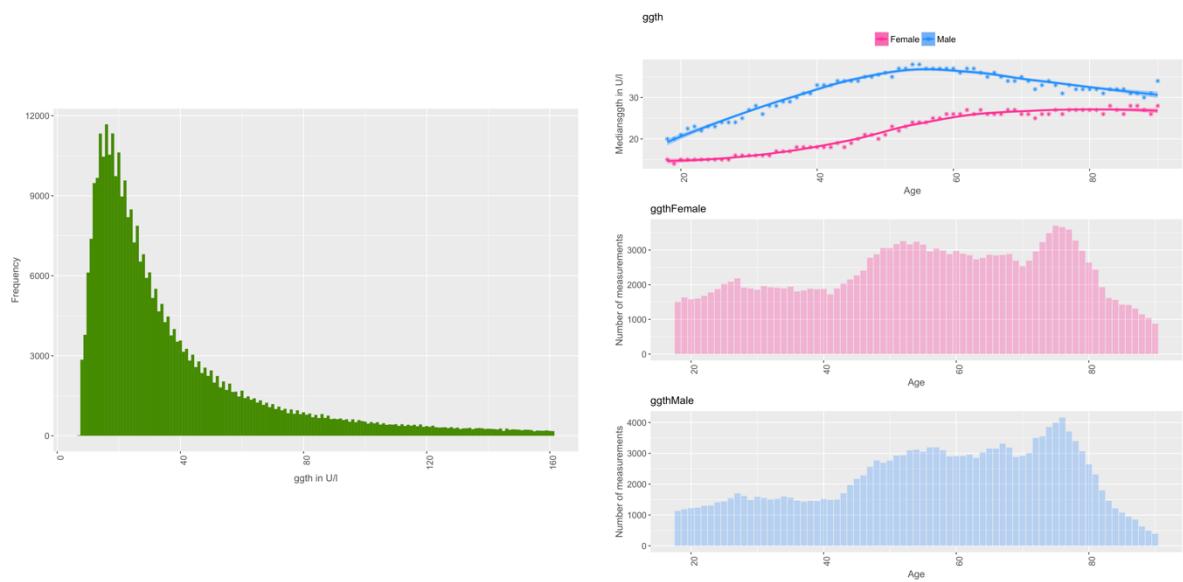
### 7.2.3 GGT

#### Referenzwerte



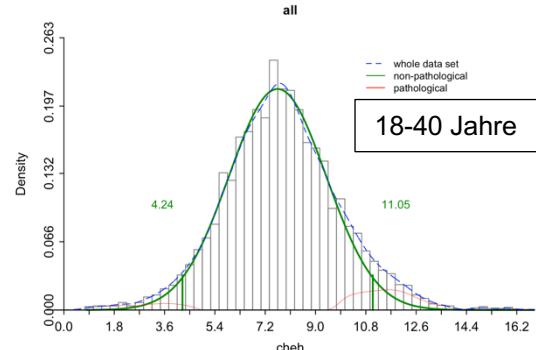


## Histogramme und Gerätevergleich

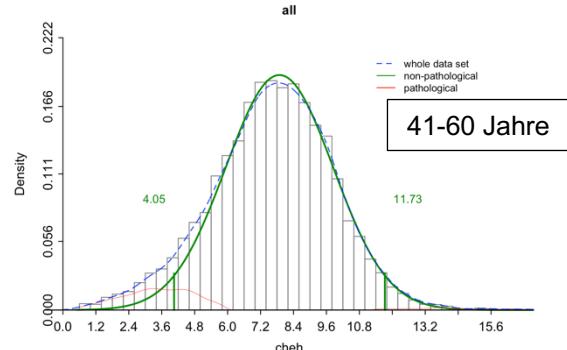


## 7.2.4 ChE

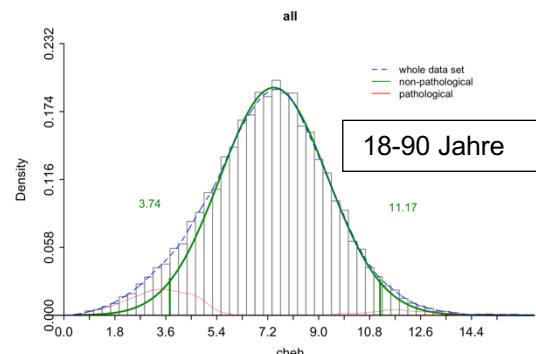
### Referenzwerte



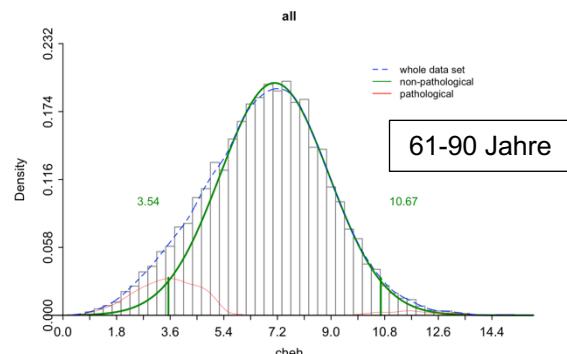
*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



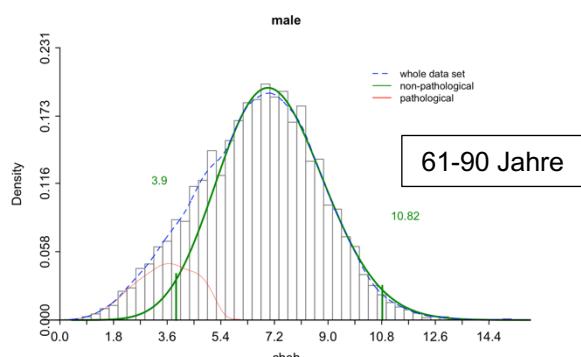
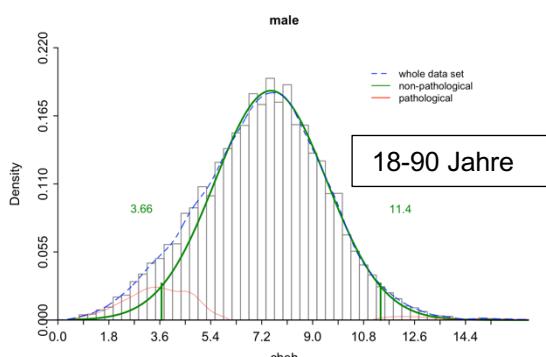
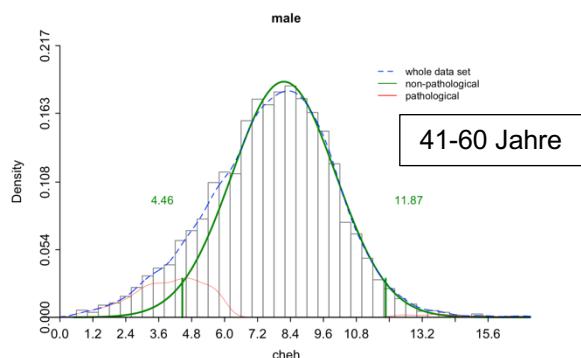
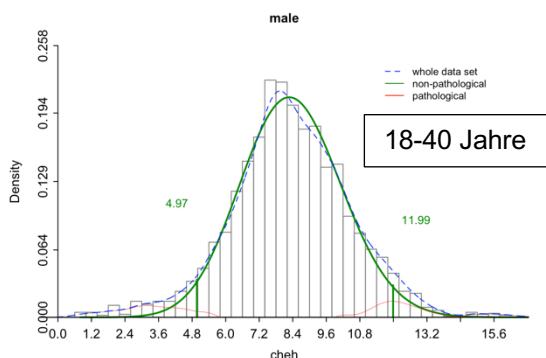
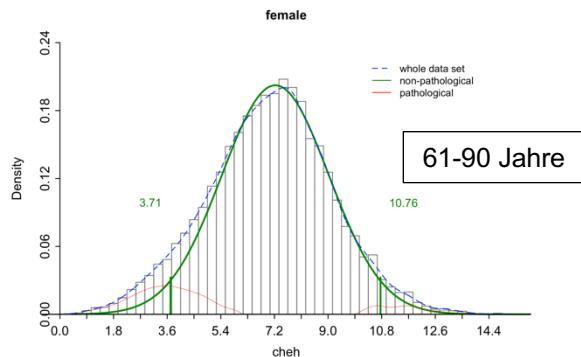
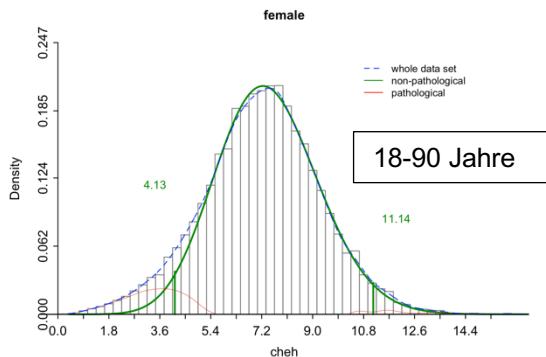
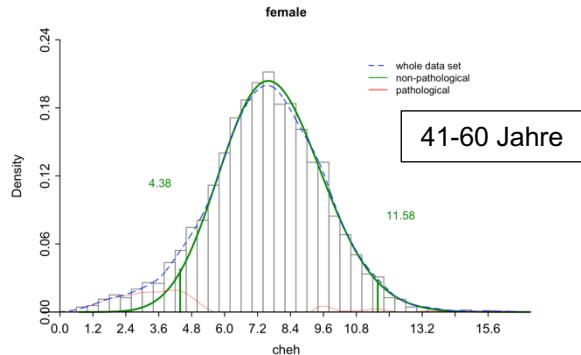
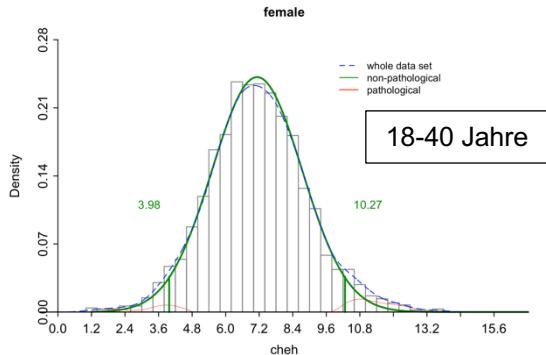
*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



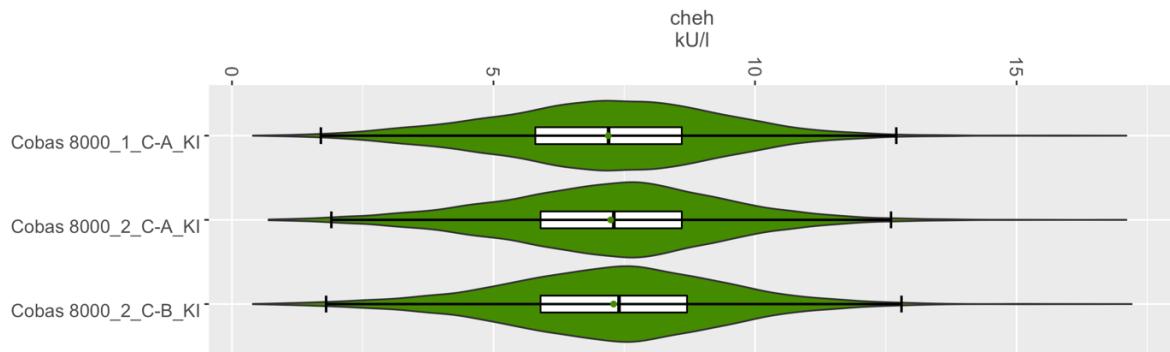
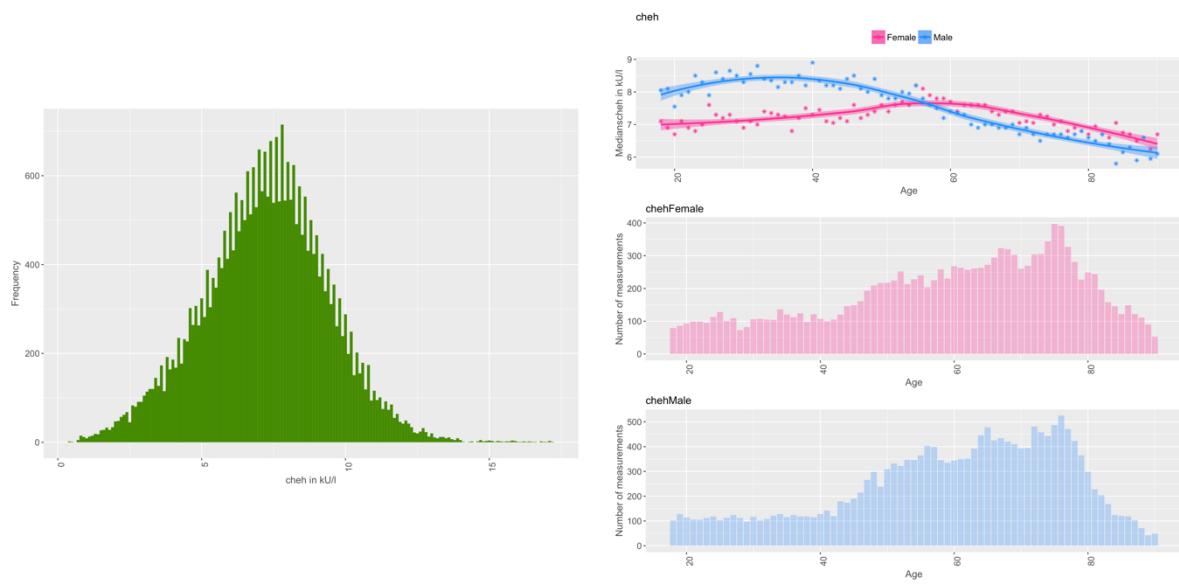
*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



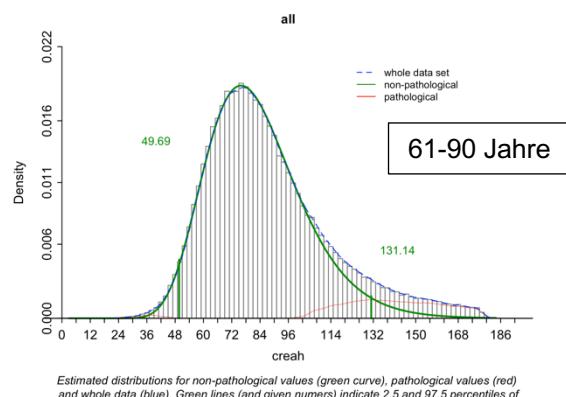
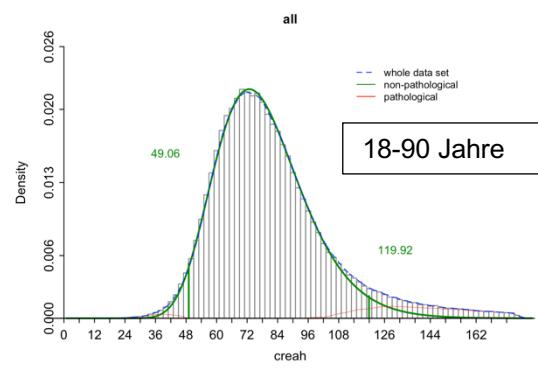
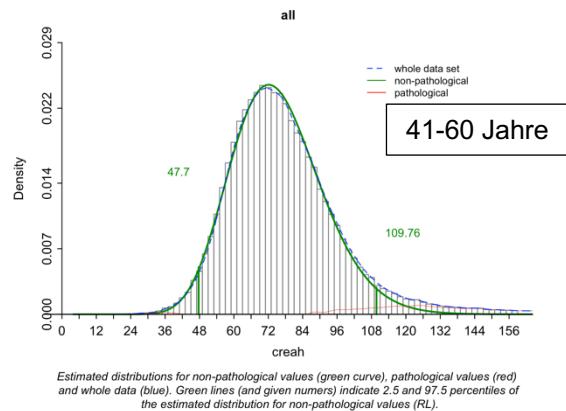
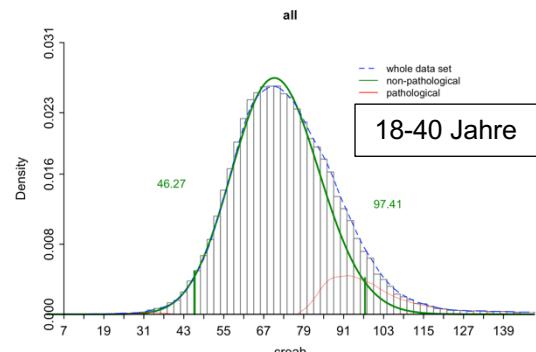
## Histogramme und Gerätevergleich

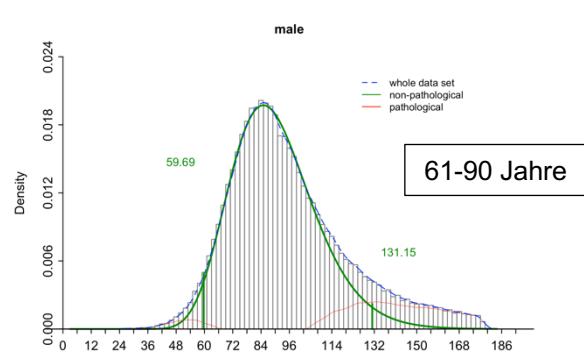
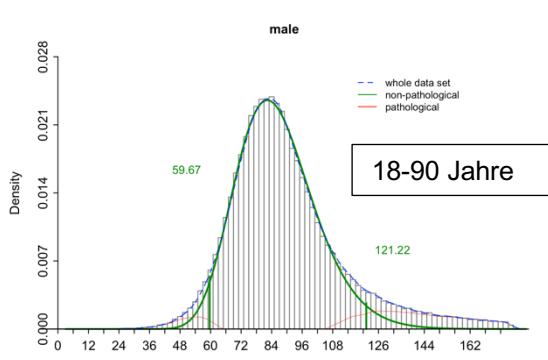
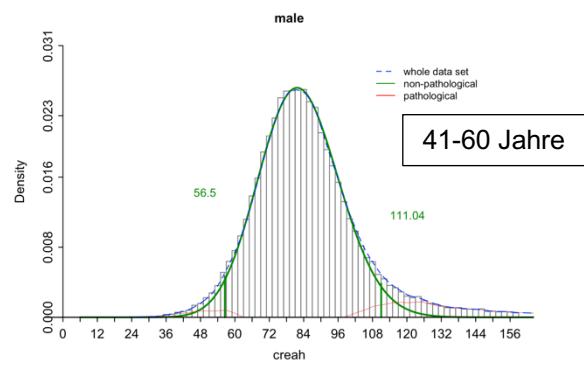
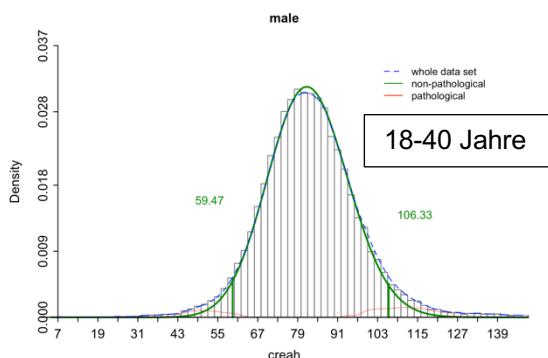
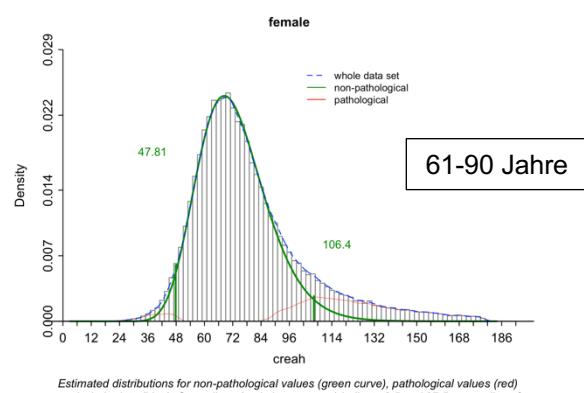
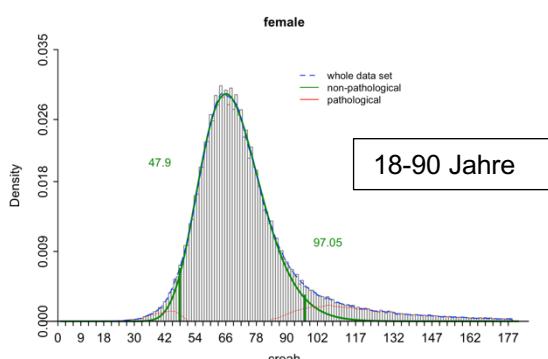
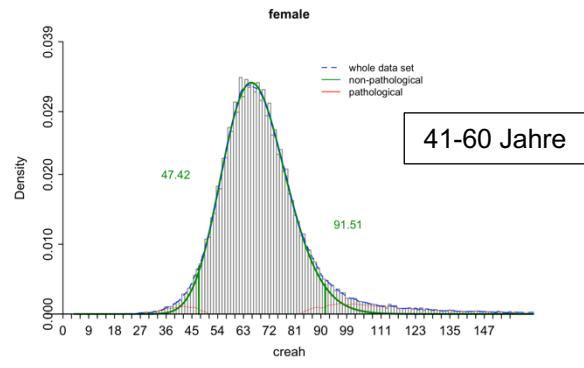
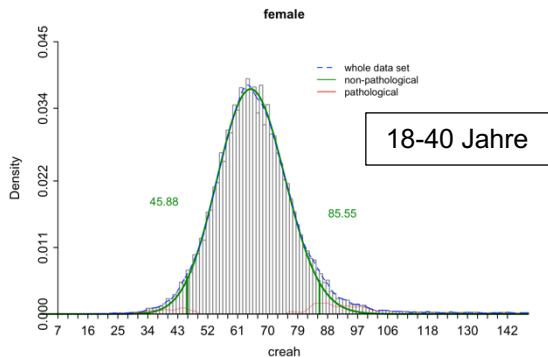


## 7.3 Nierenparameter

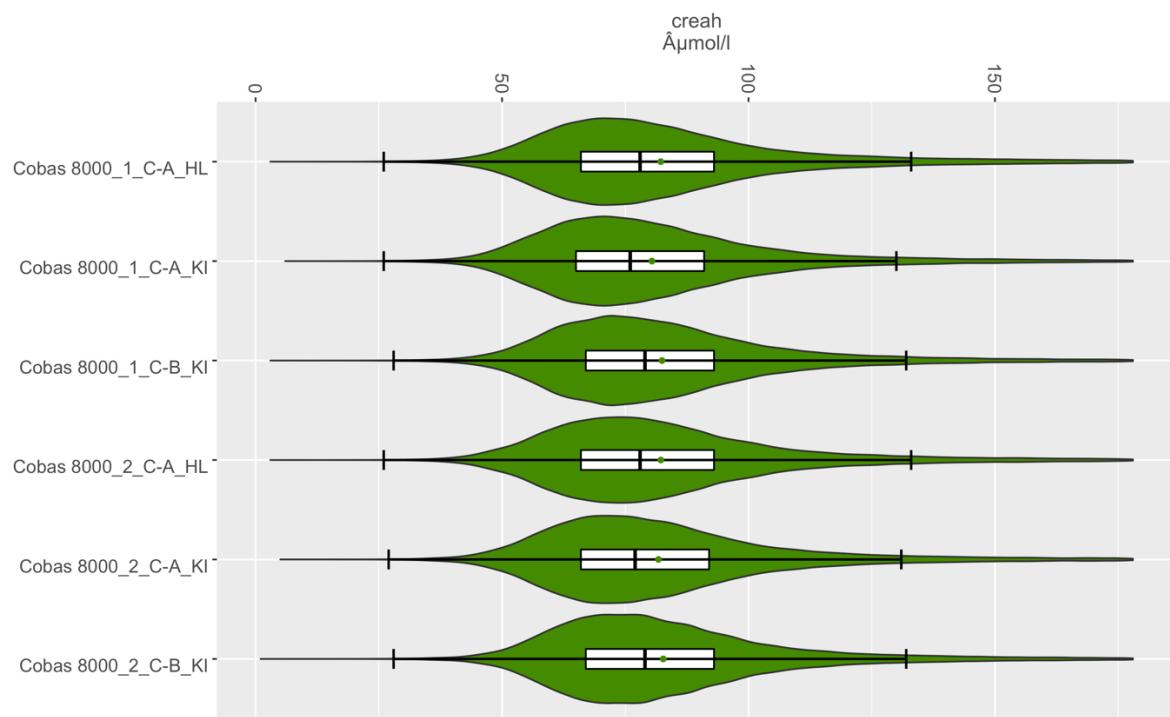
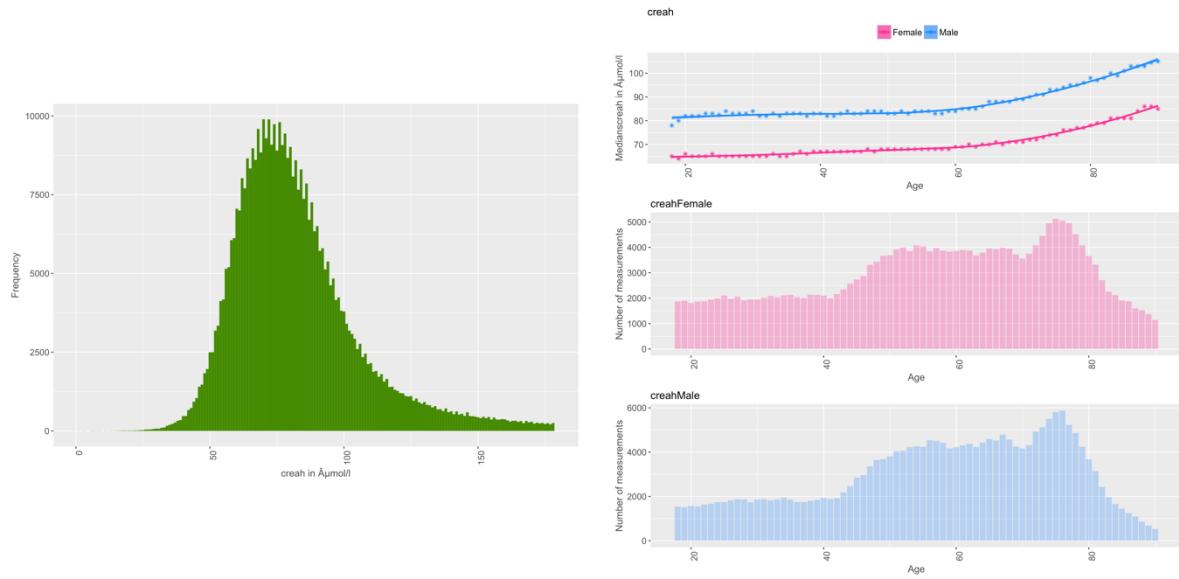
### 7.3.1 Kreatinin

#### Referenzwerte



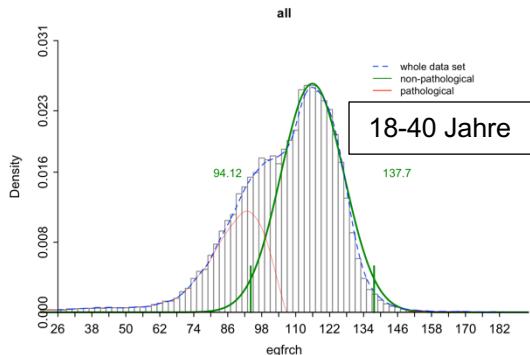


## Histogramme und Gerätevergleich

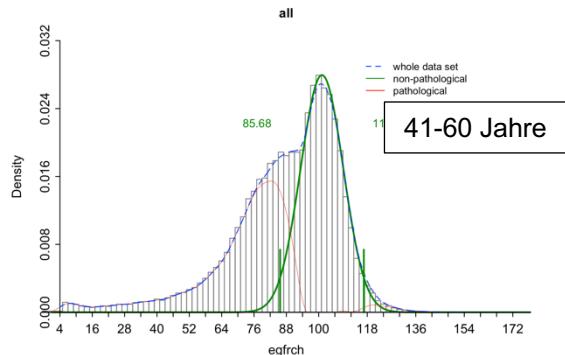


### 7.3.2 eGFR

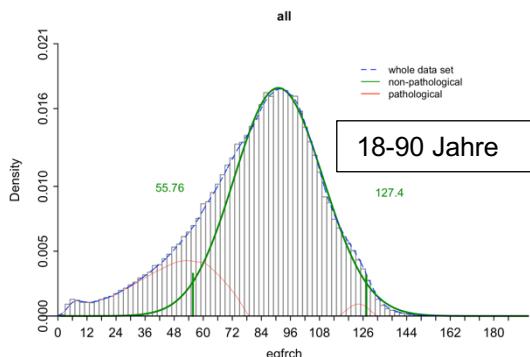
#### Referenzwerte



*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



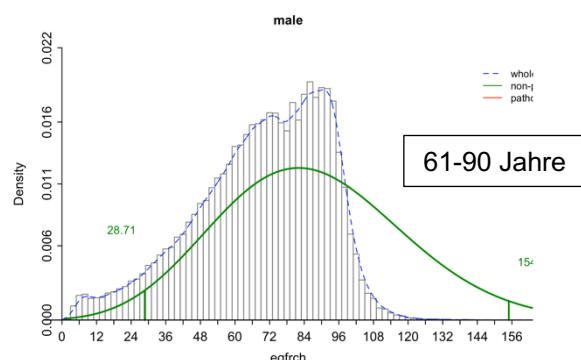
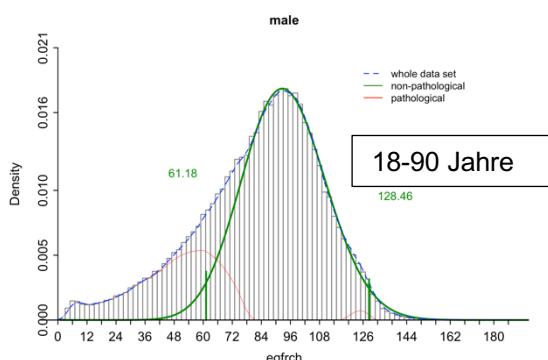
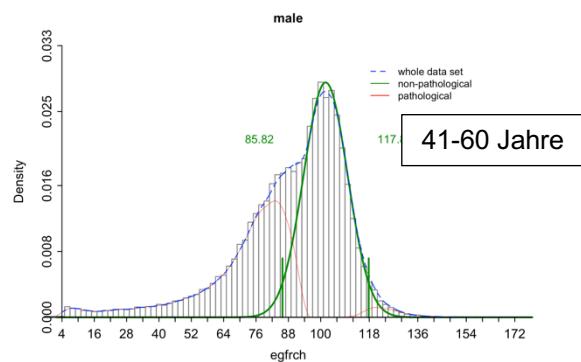
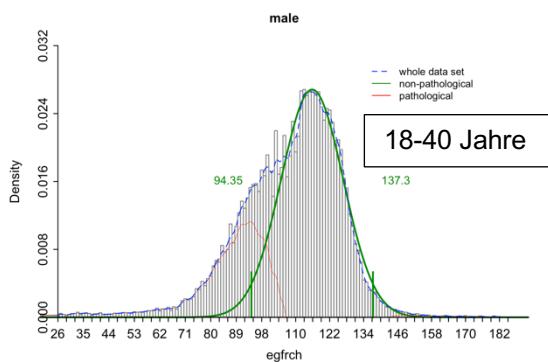
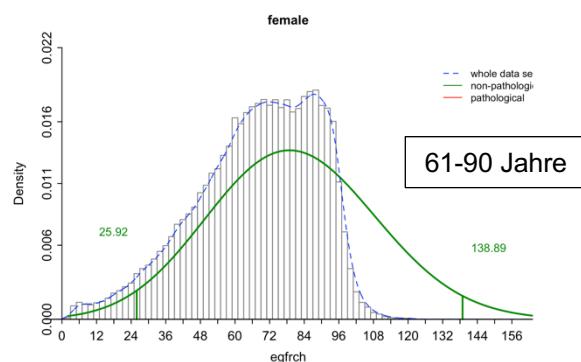
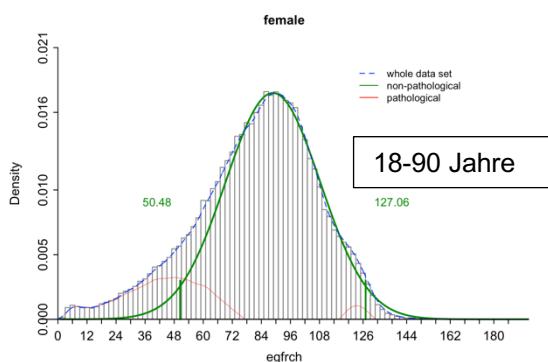
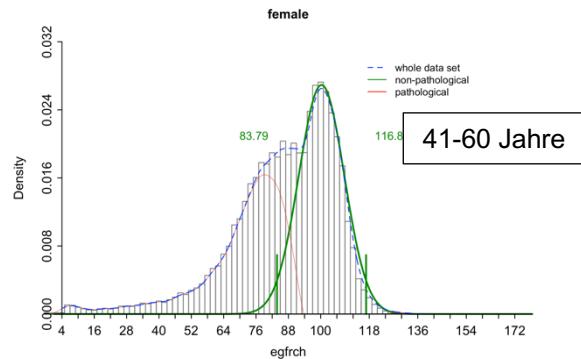
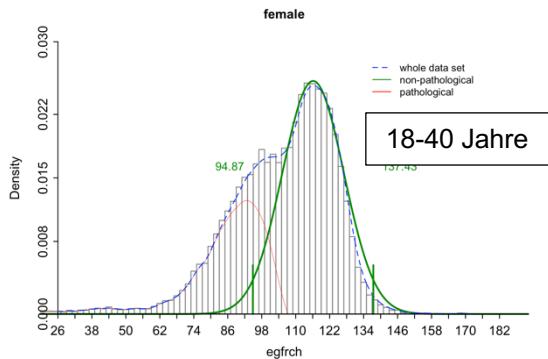
*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



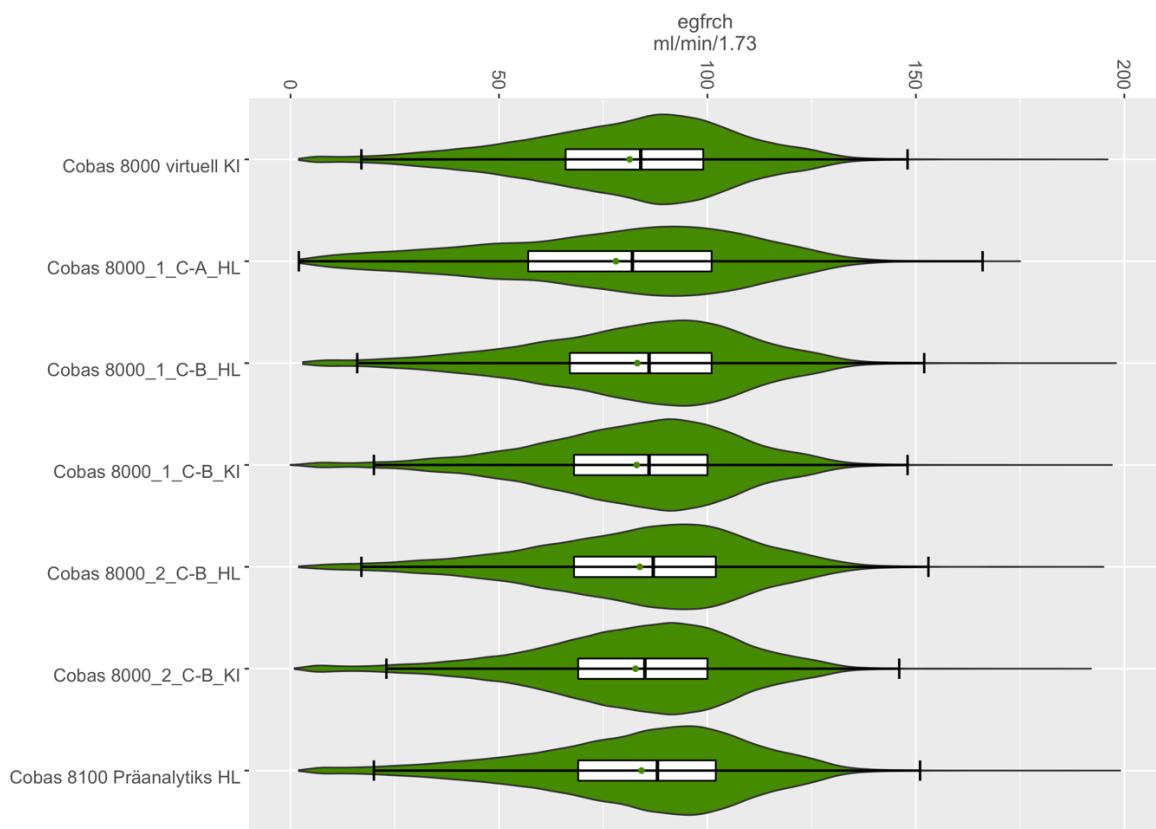
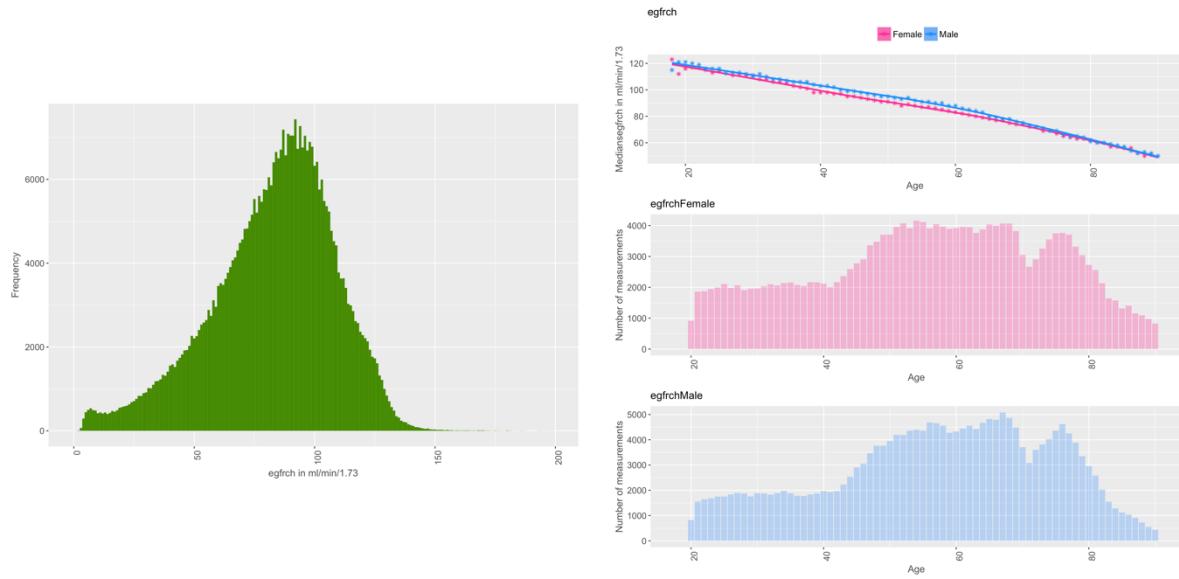
*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*

61-90 Jahre

Es konnten keine Verteilungen der pathologischen und nicht pathologischen Werte geschätzt werden und somit auch keine Referenzwerte berechnet werden.

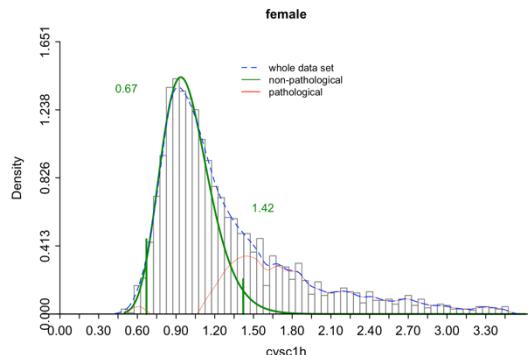
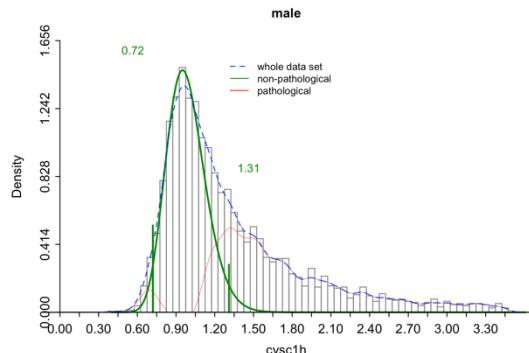
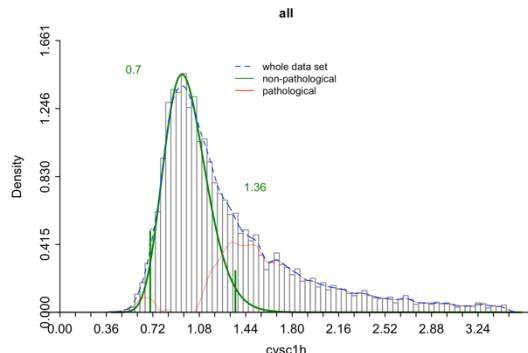


## Histogramme und Gerätevergleich



### 7.3.3 Cystatin C

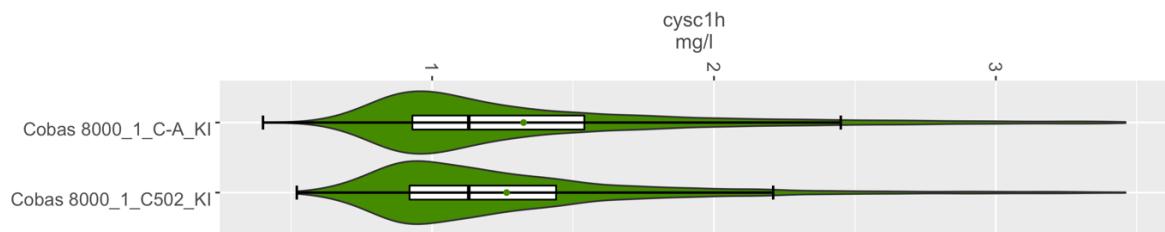
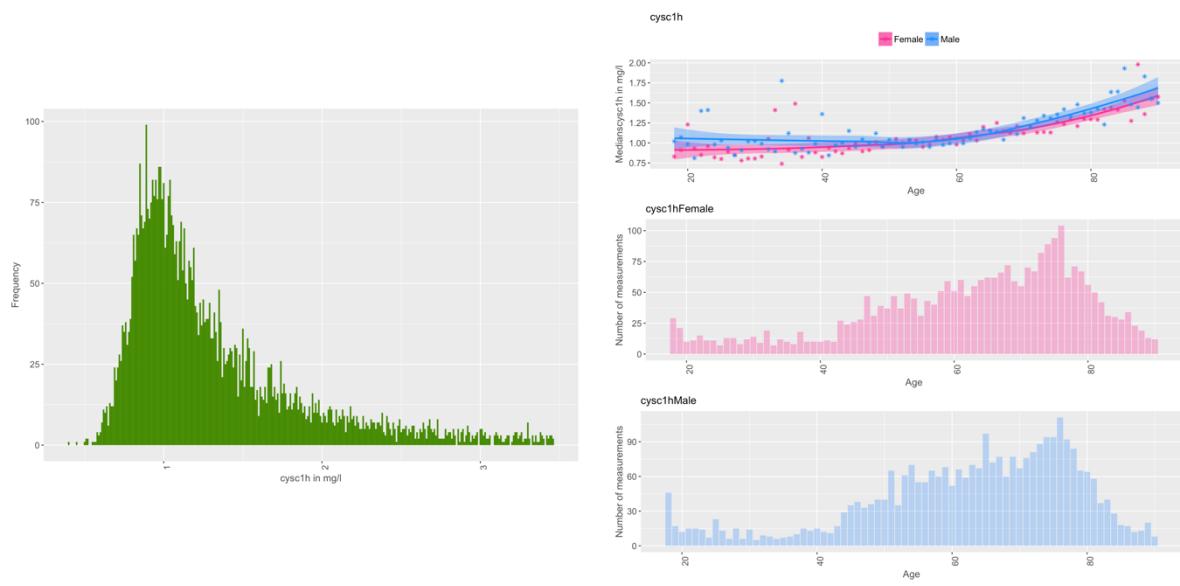
#### Referenzwerte



jeweils

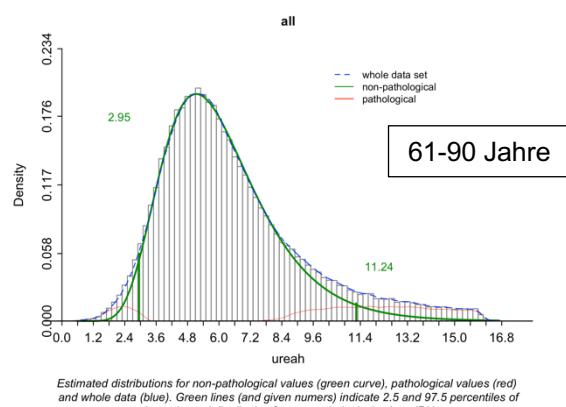
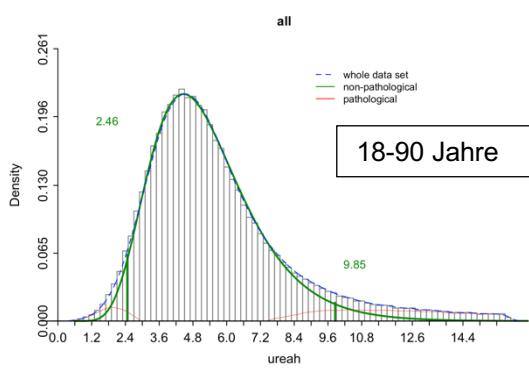
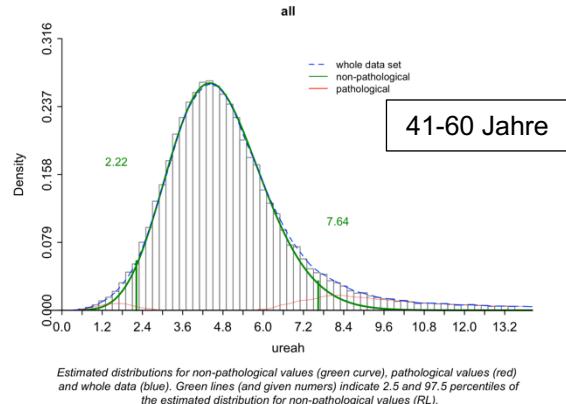
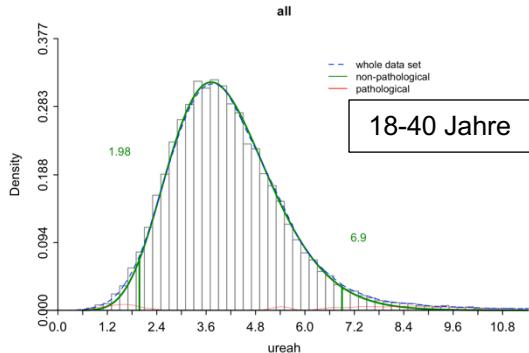
18-90 Jahre

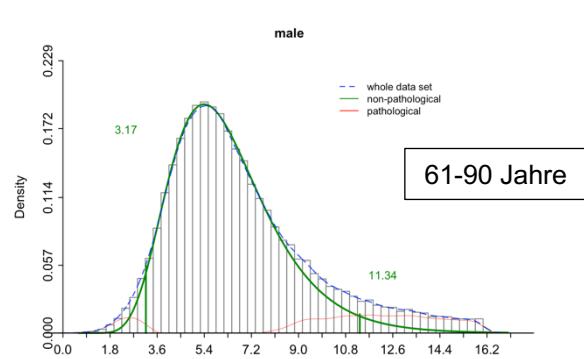
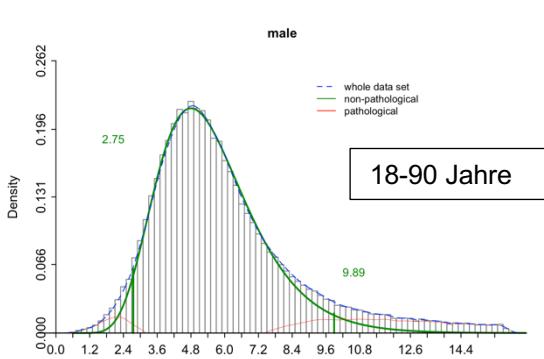
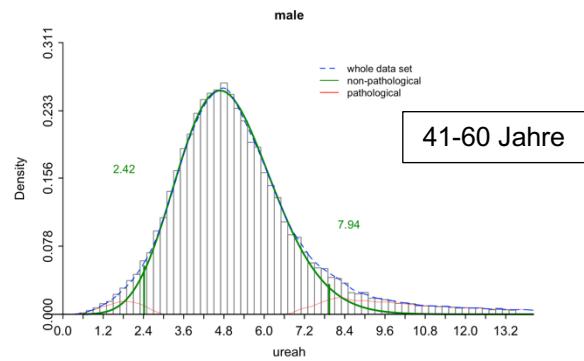
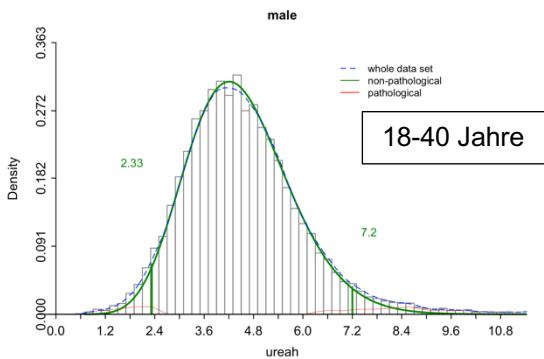
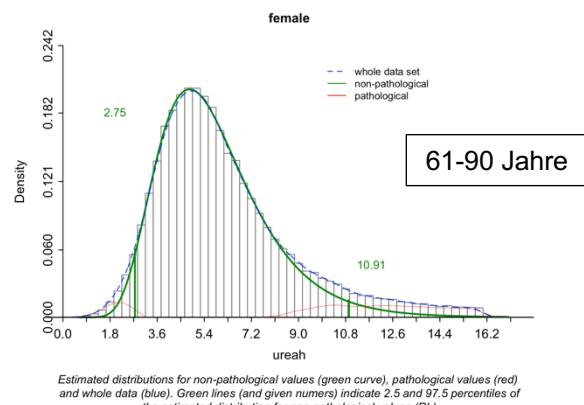
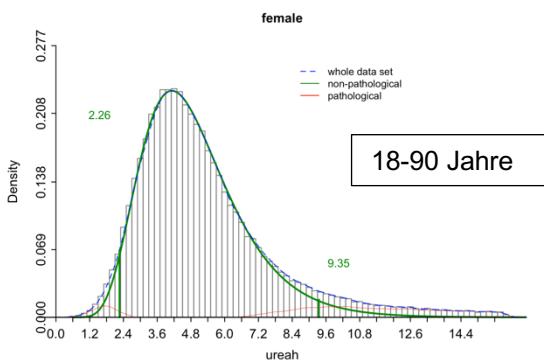
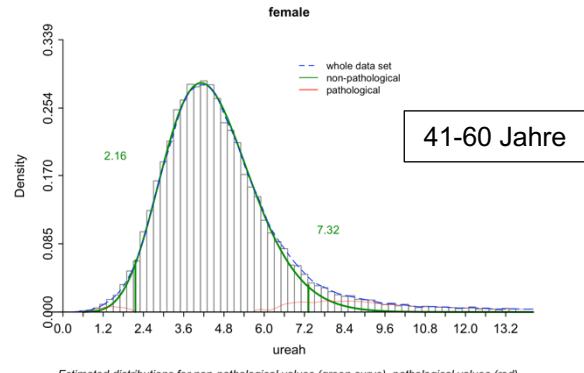
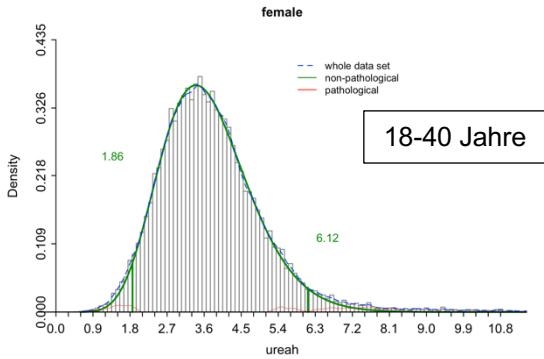
## Histogramme und Gerätevergleich



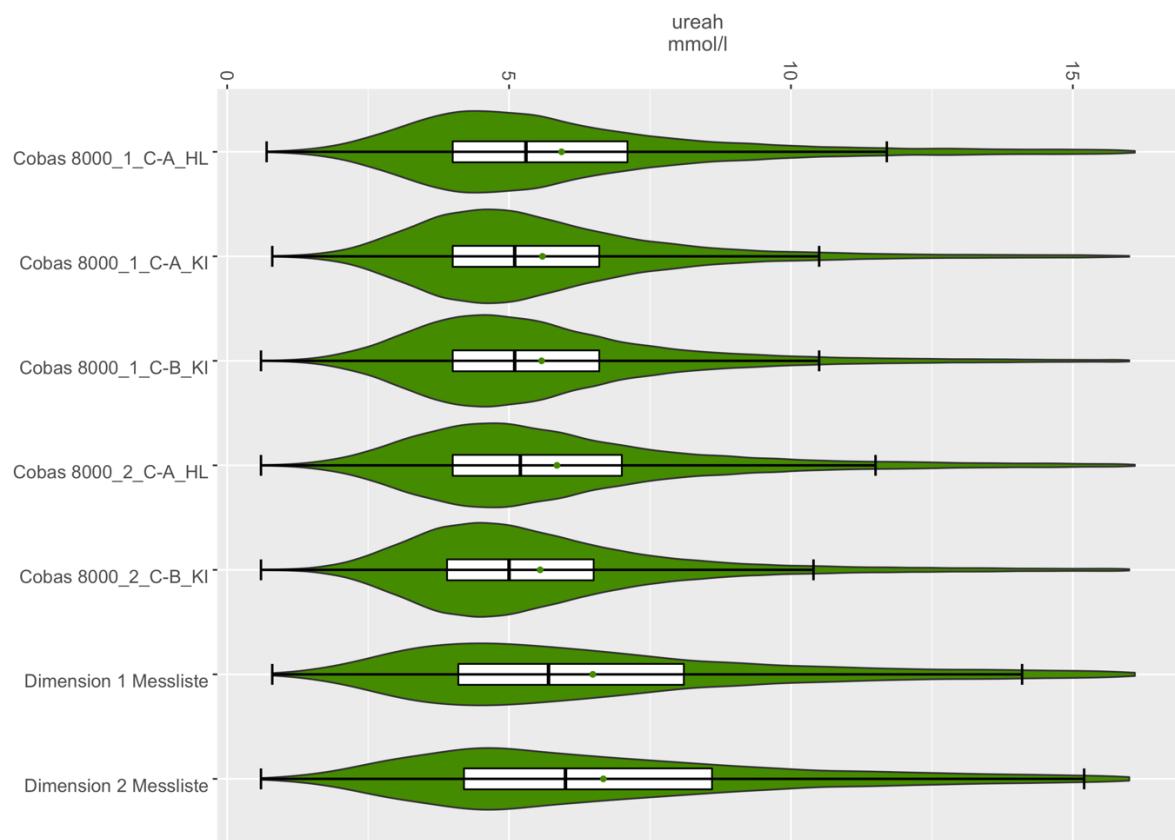
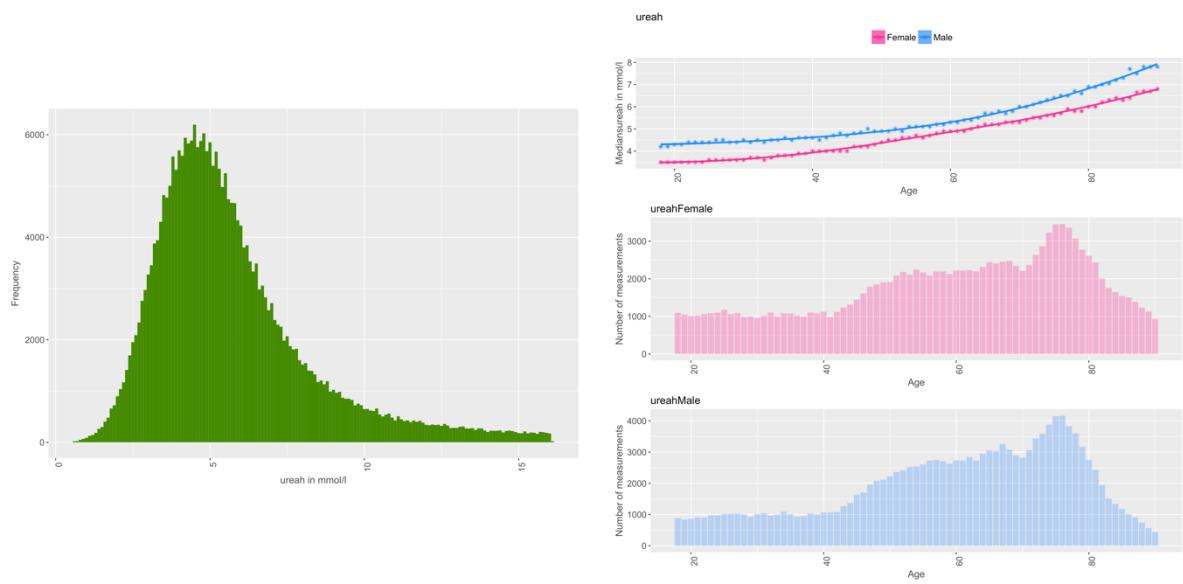
## 7.3.4 Harnstoff

### Referenzwerte



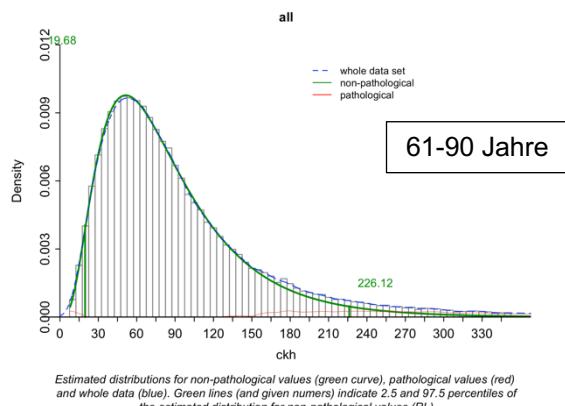
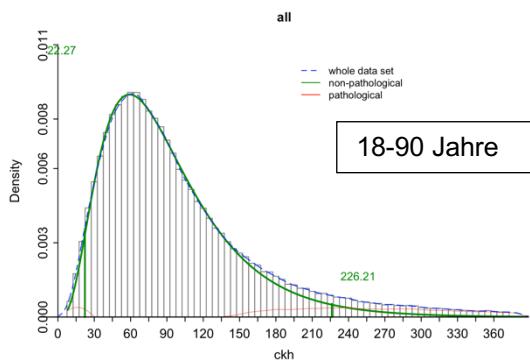
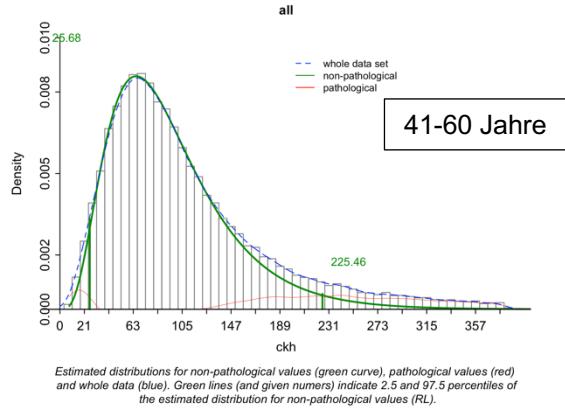
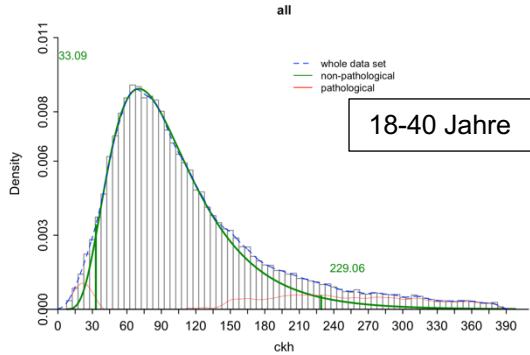


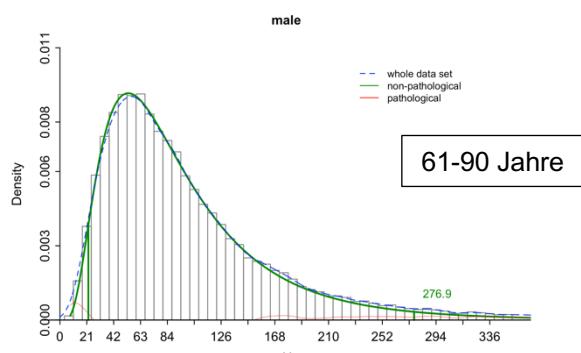
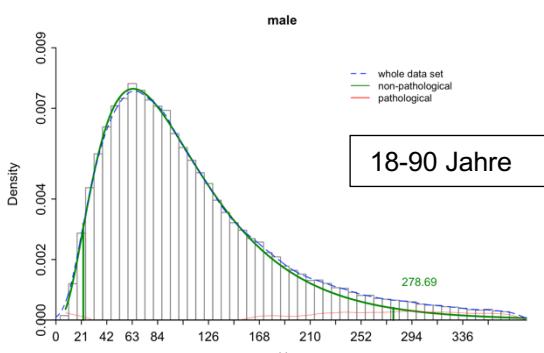
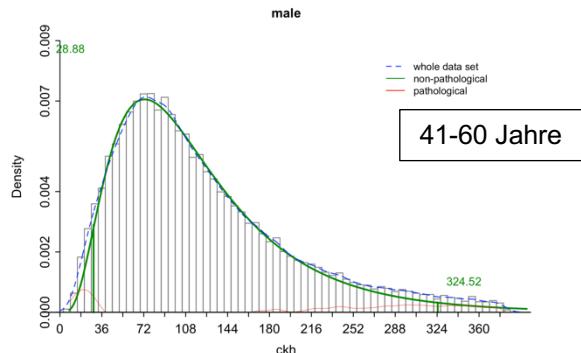
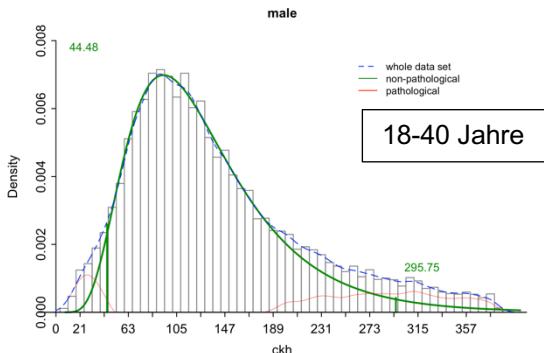
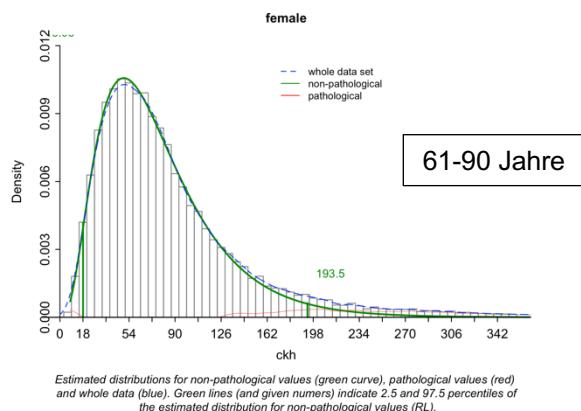
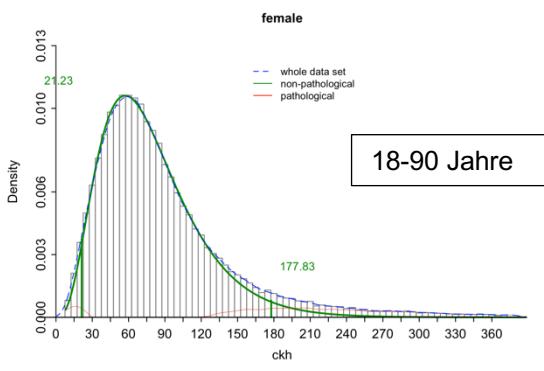
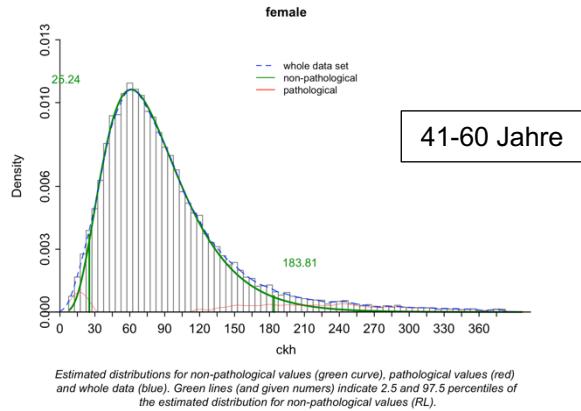
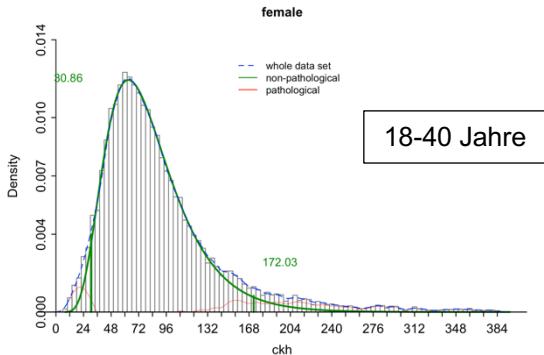
## Histogramme und Gerätevergleich



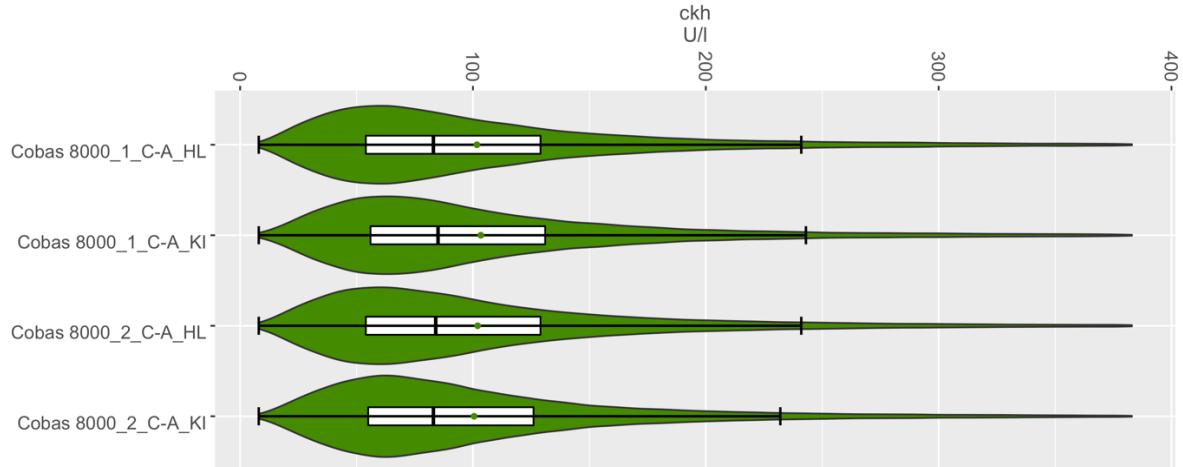
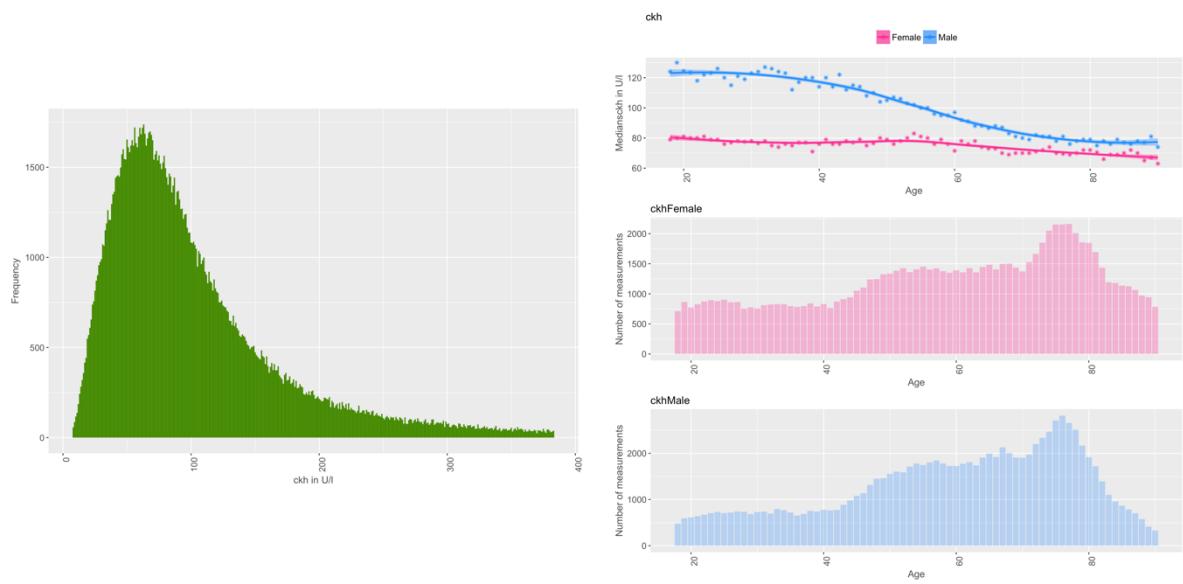
## 7.4 Herzinfarktdiagnostik

### 7.4.1 Creatin-Kinase (CK)



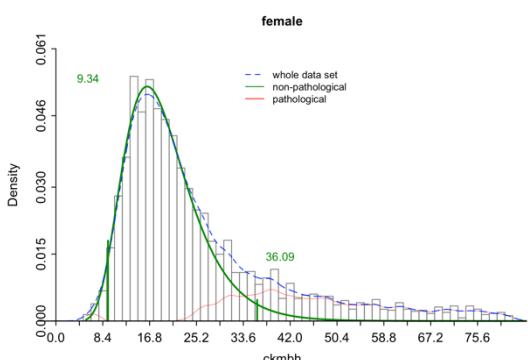
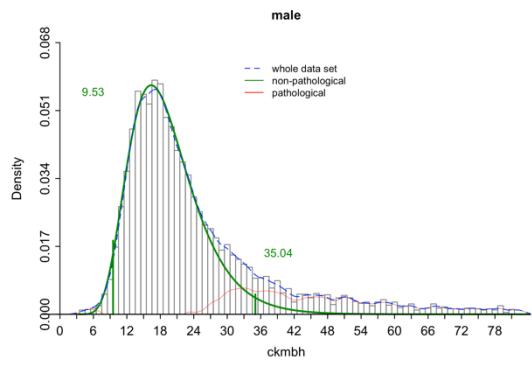
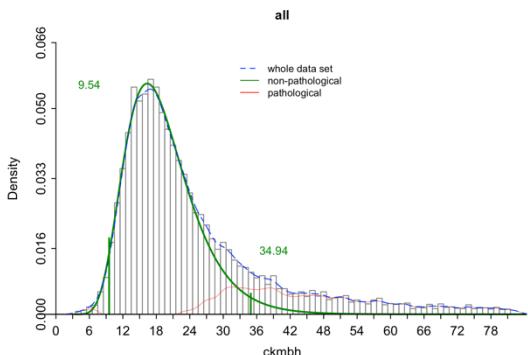


## Histogramme und Gerätevergleich



## 7.4.2 Creatin-Kinase vom Myokardtyp (CK-MB)

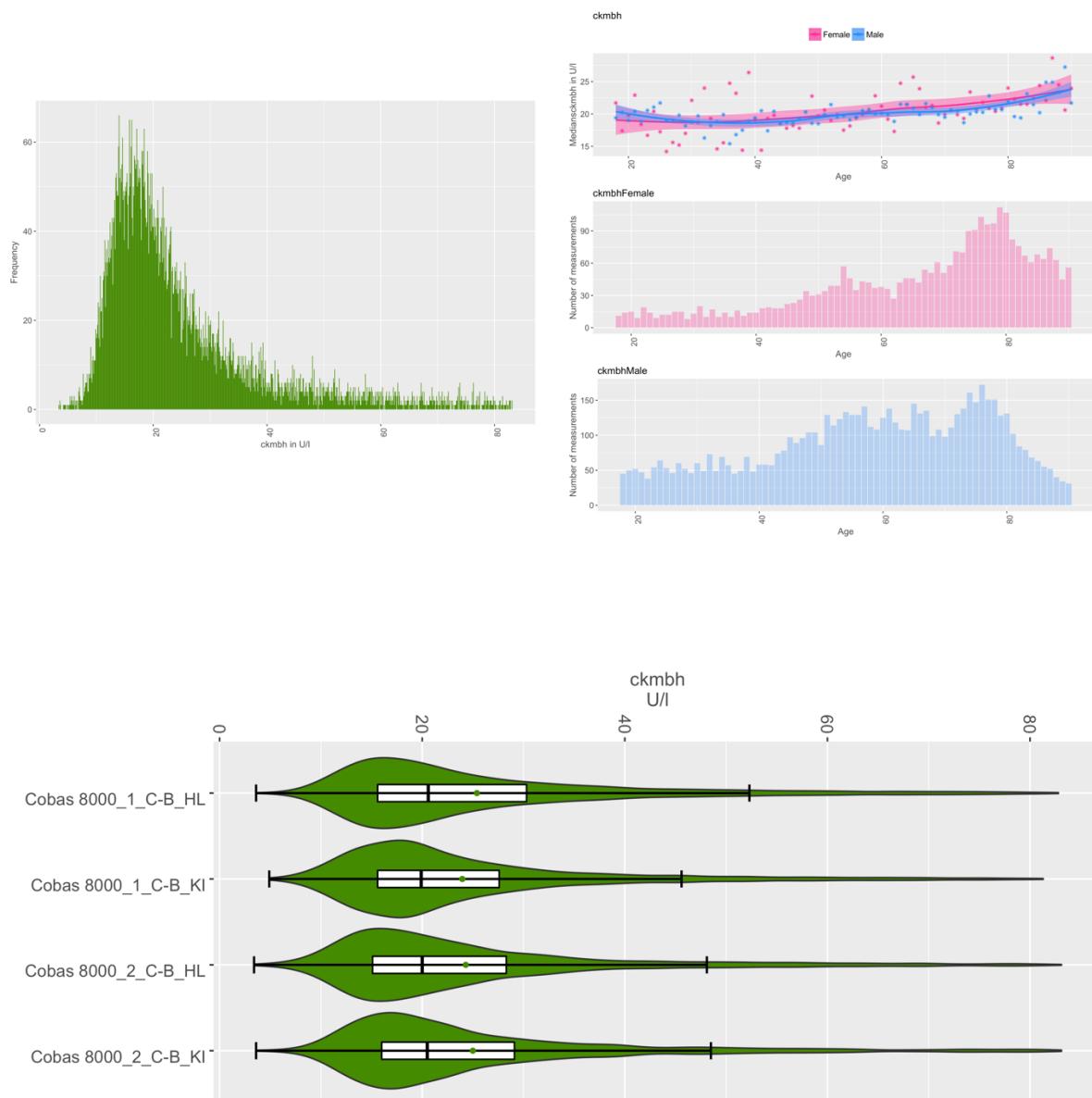
### Referenzwerte



jeweils

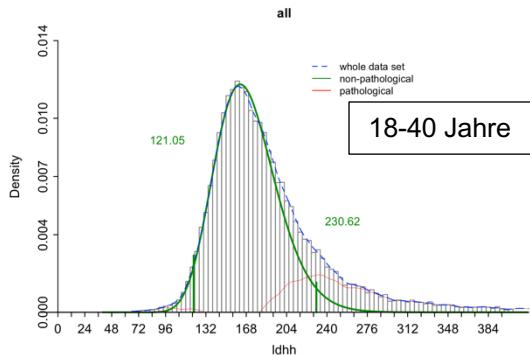
18-90 Jahre

## Histogramme und Gerätevergleich

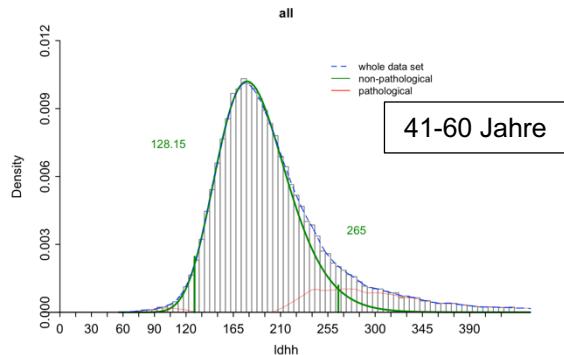


### 7.4.3 Laktatdehydrogenase (LDH)

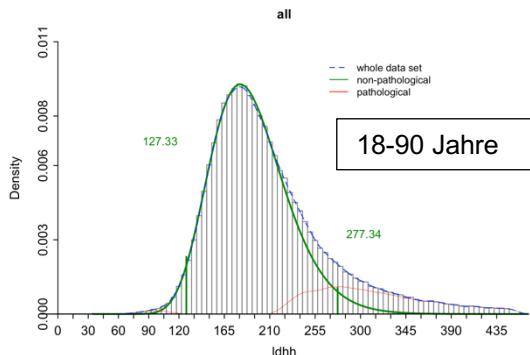
#### Referenzwerte



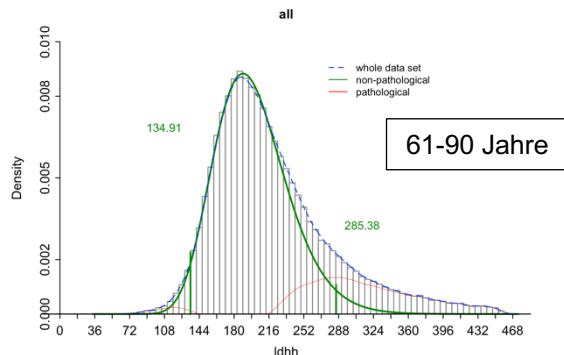
*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



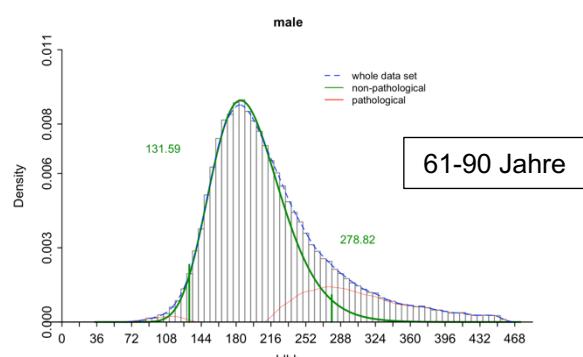
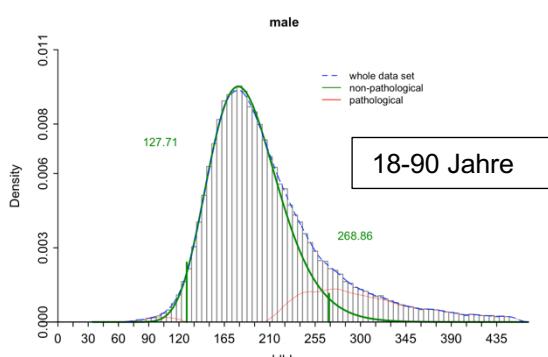
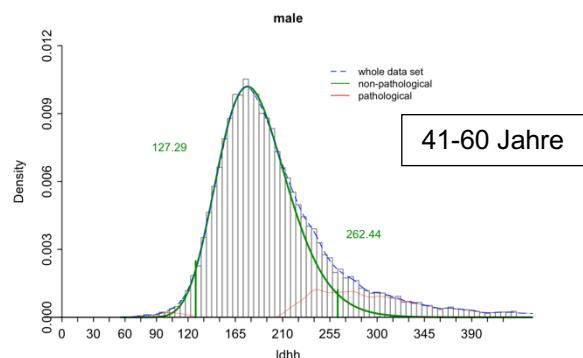
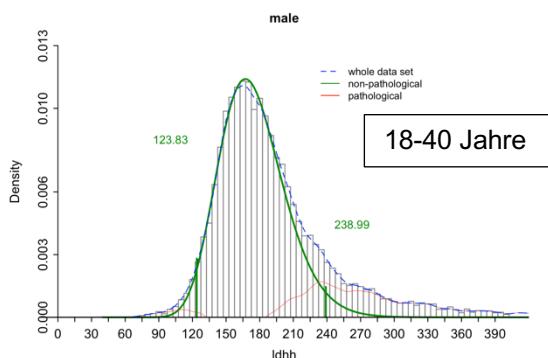
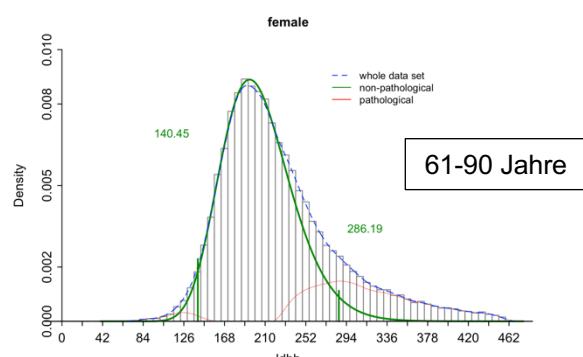
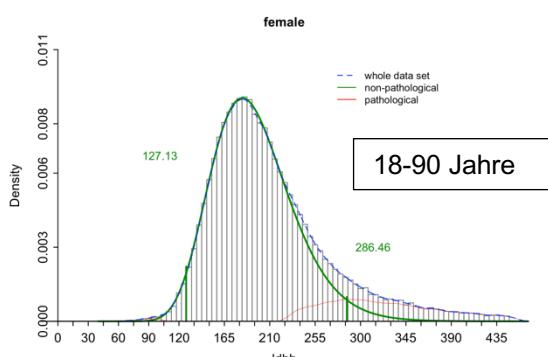
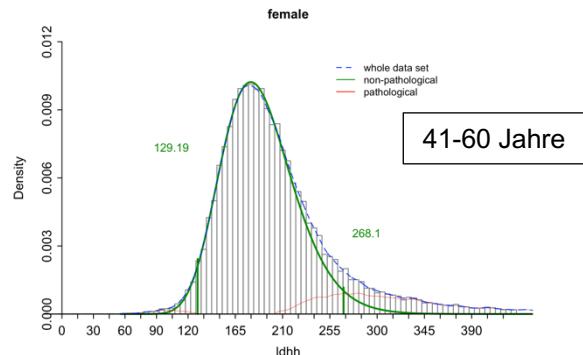
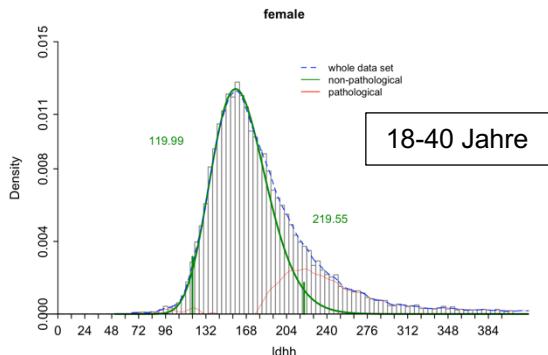
*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



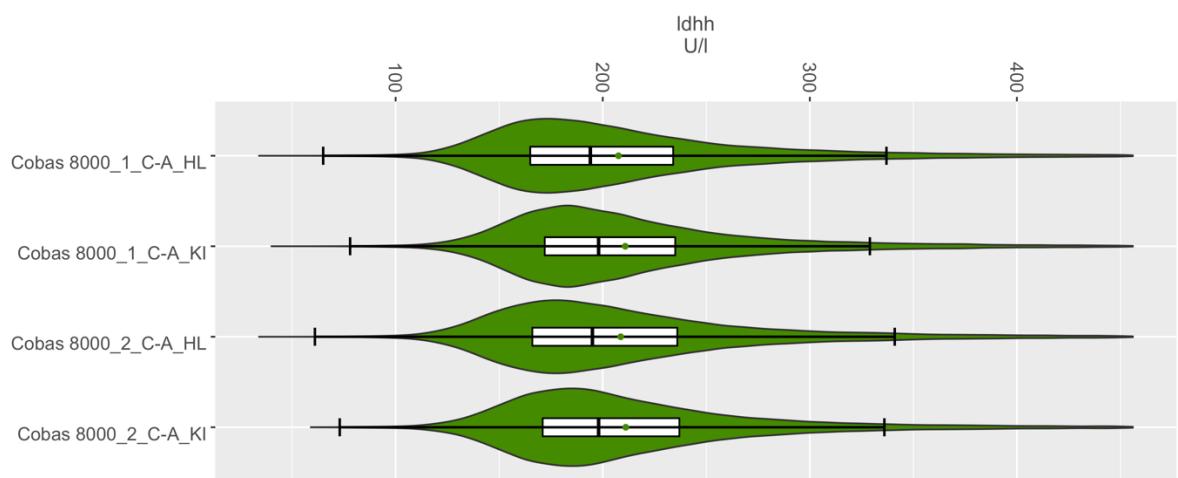
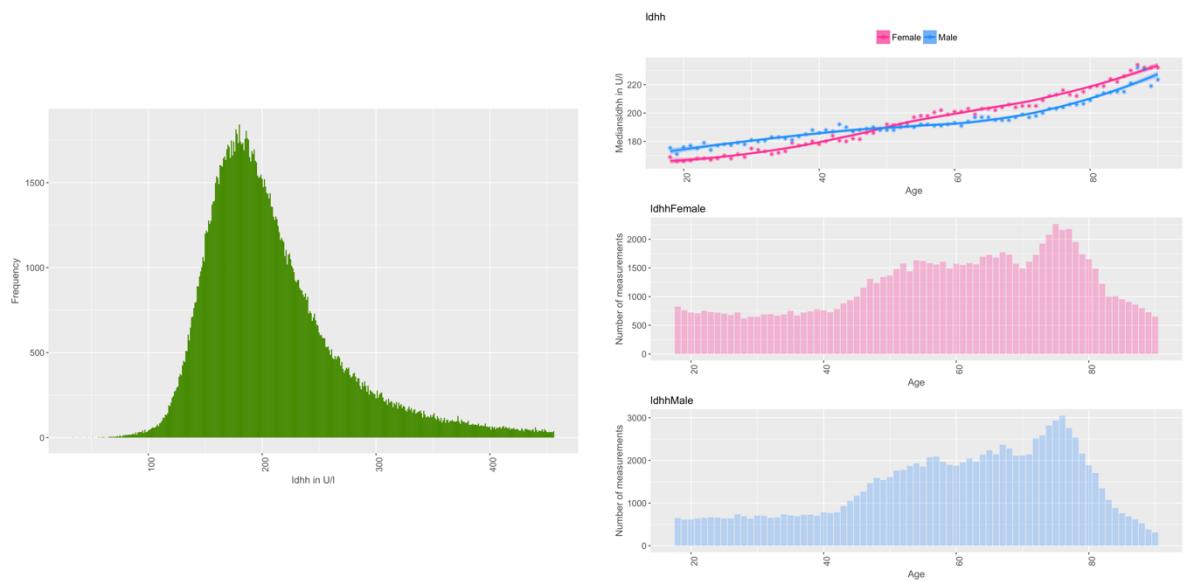
*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



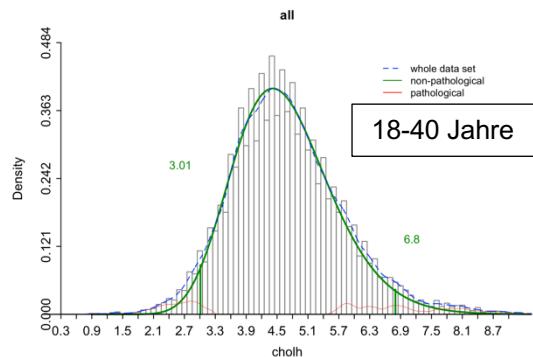
## Histogramme und Gerätevergleich



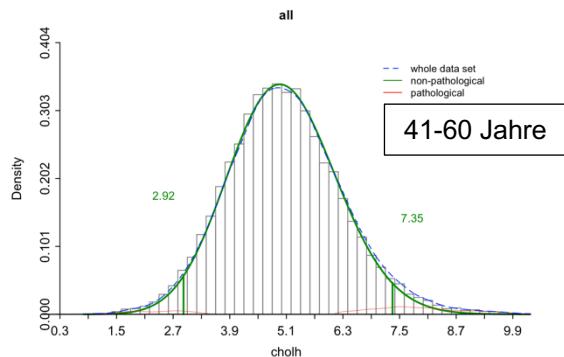
## 7.5 Fettstoffwechsel

### 7.5.1 Cholesterin

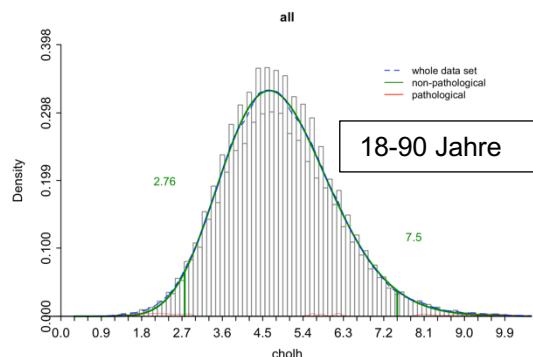
#### Referenzwerte



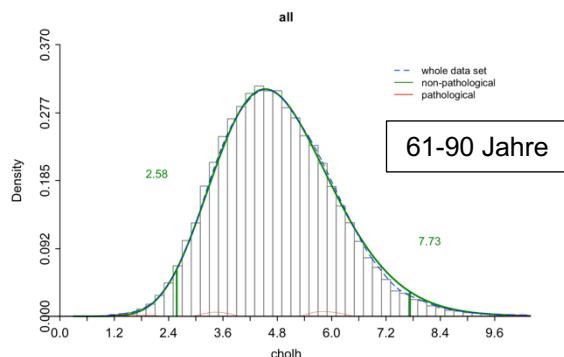
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numer) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



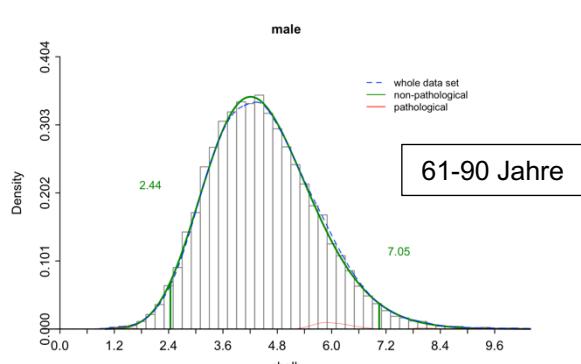
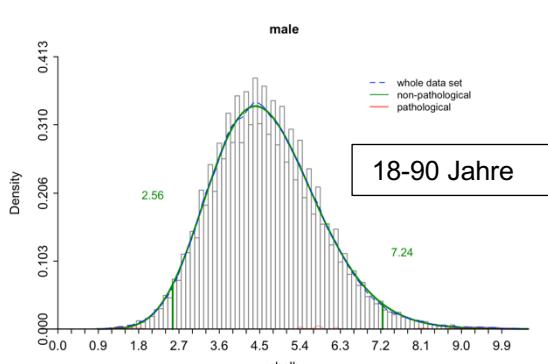
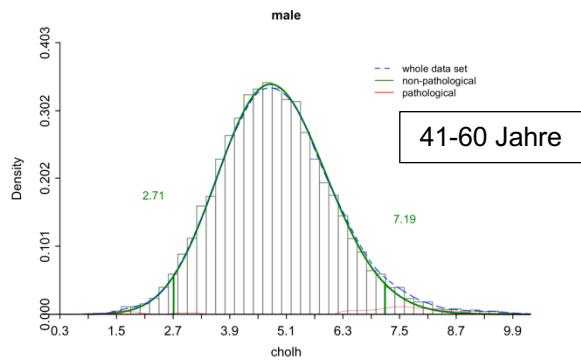
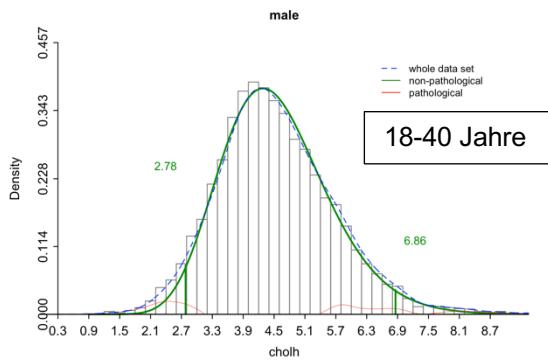
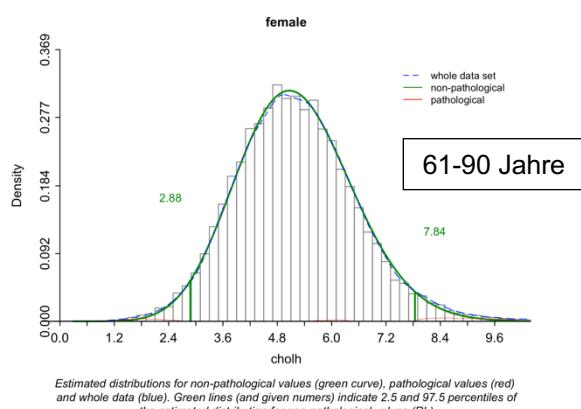
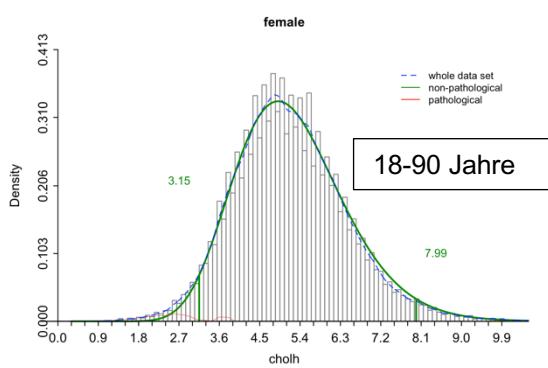
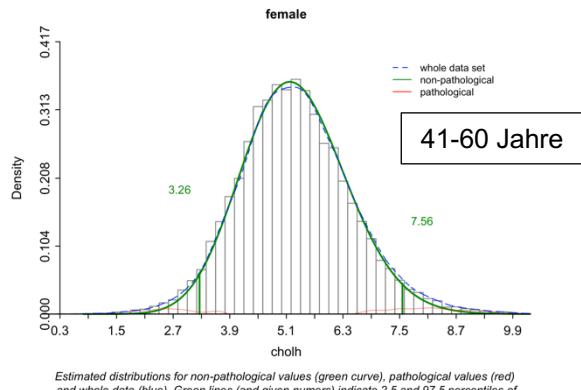
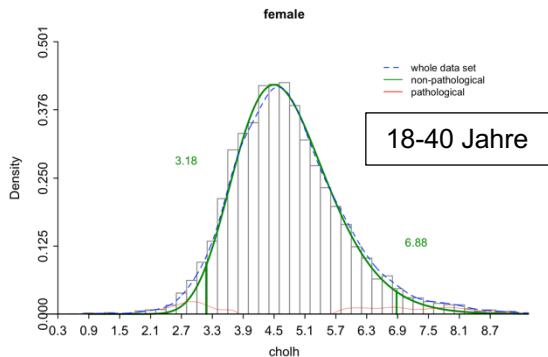
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numer) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



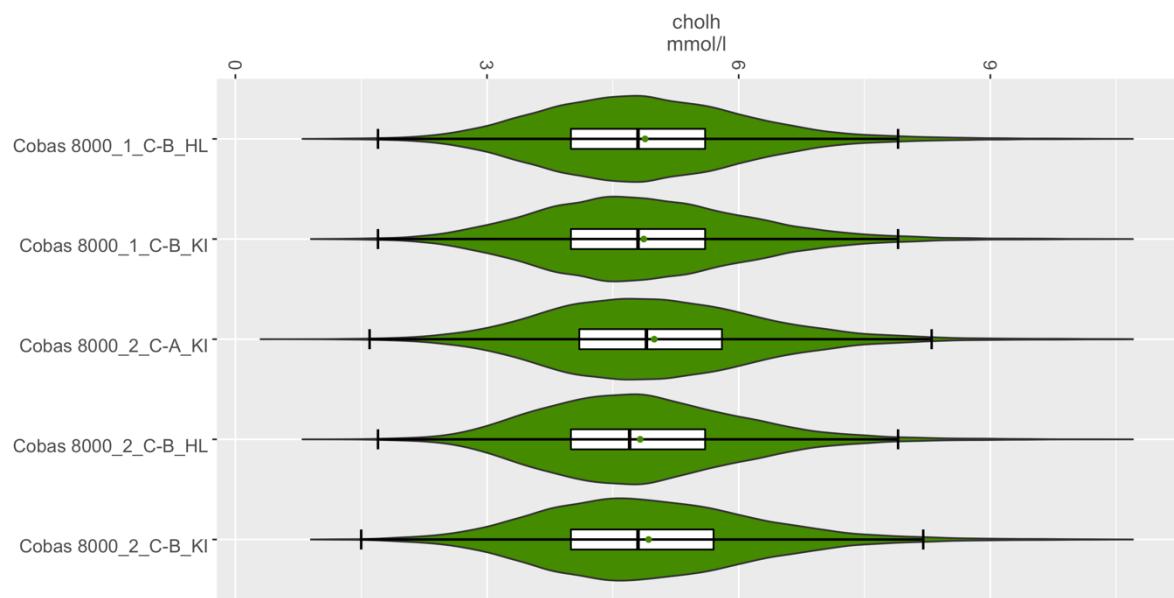
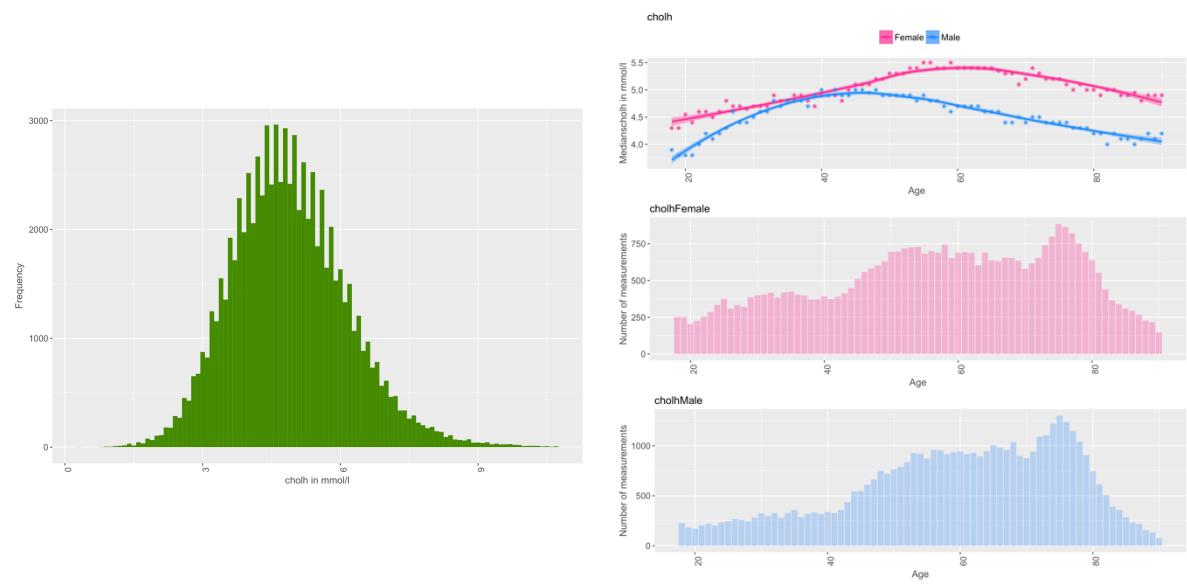
Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numer) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).



Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numer) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).

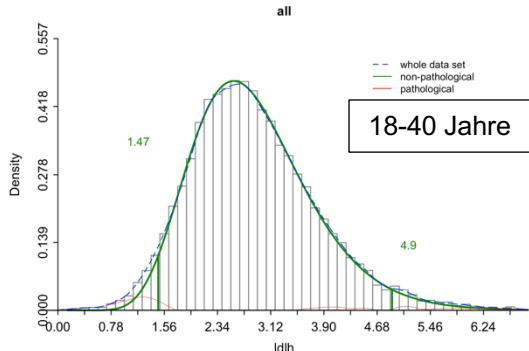


## Histogramme und Gerätevergleich

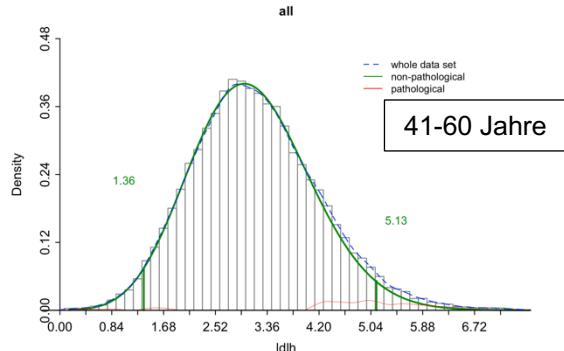


## 7.5.2 LDL

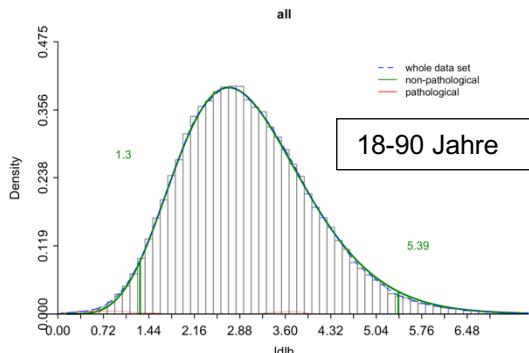
### Referenzwerte



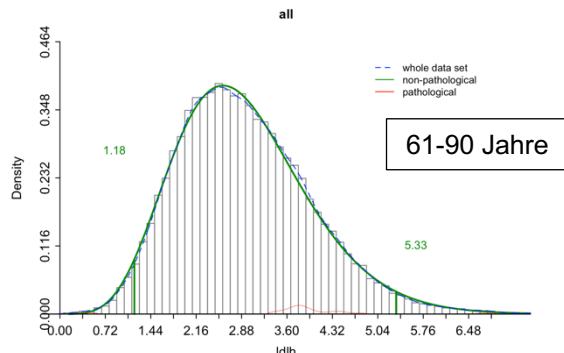
*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



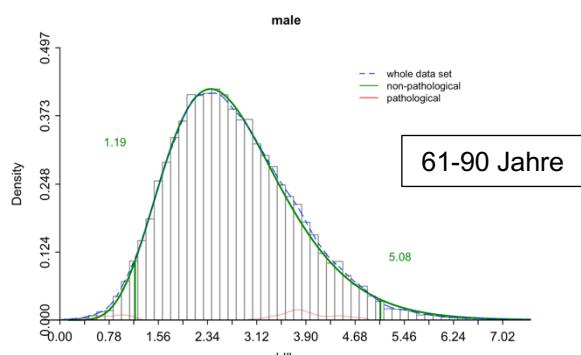
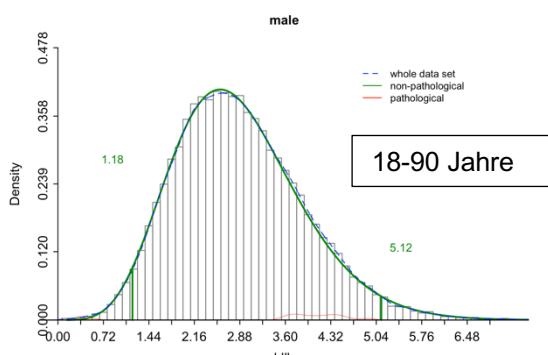
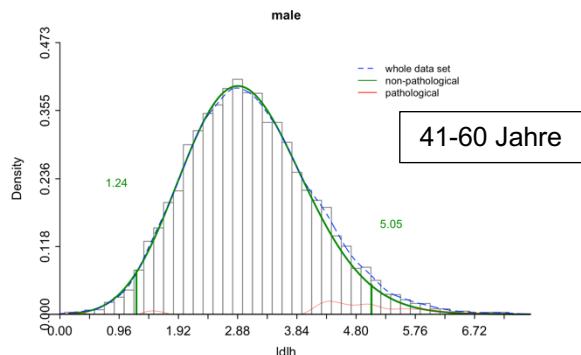
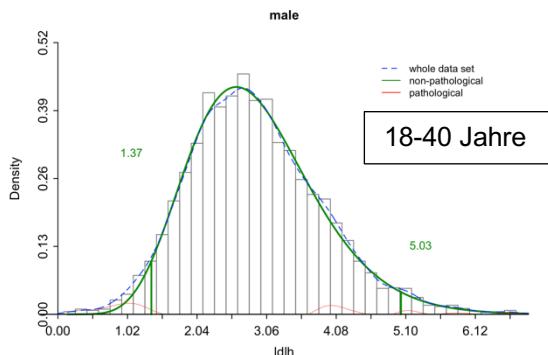
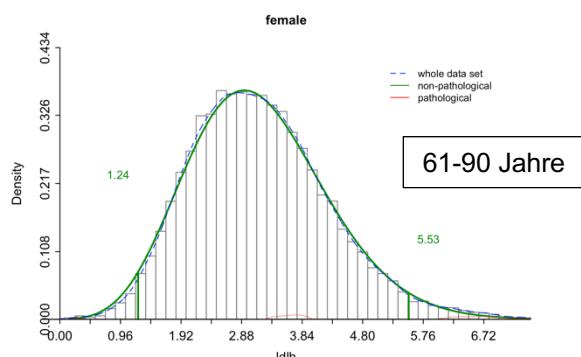
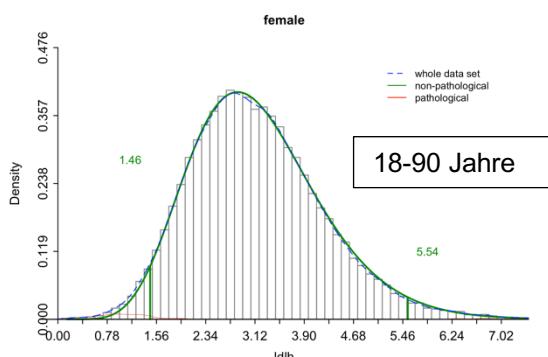
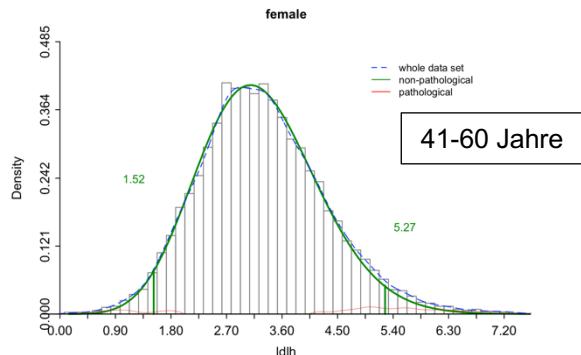
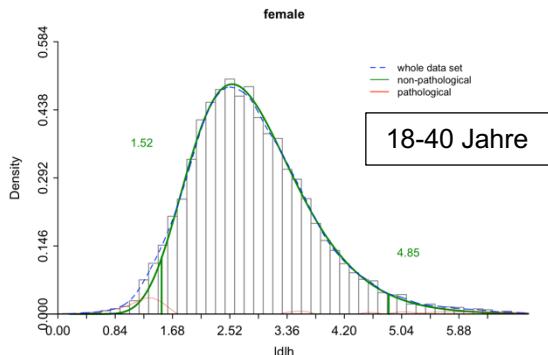
*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



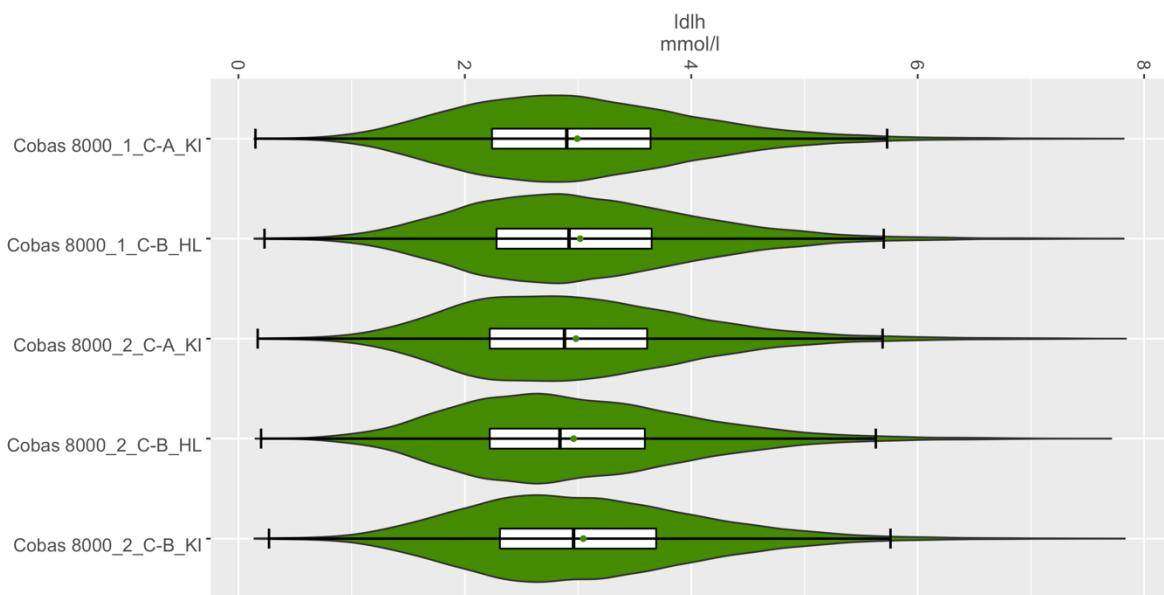
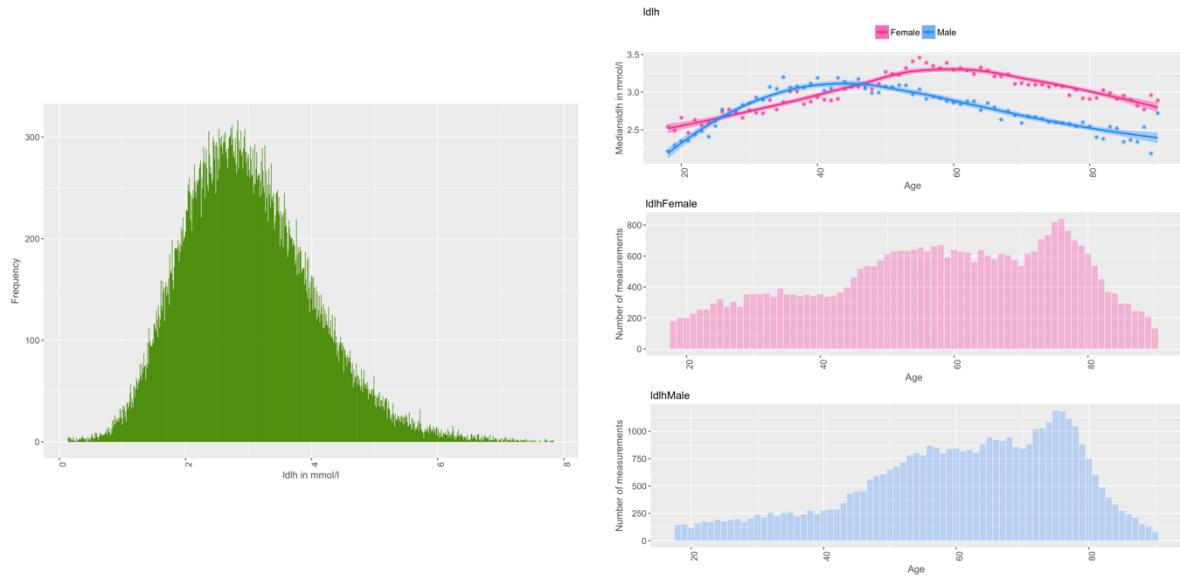
*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*



*Estimated distributions for non-pathological values (green curve), pathological values (red) and whole data (blue). Green lines (and given numbers) indicate 2.5 and 97.5 percentiles of the estimated distribution for non-pathological values (RL).*

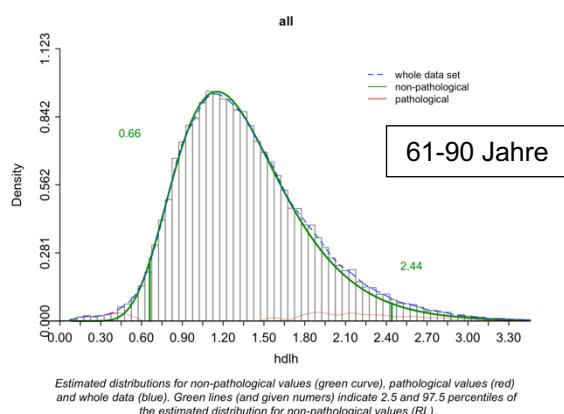
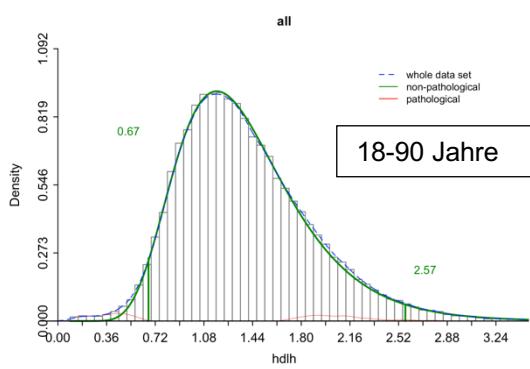
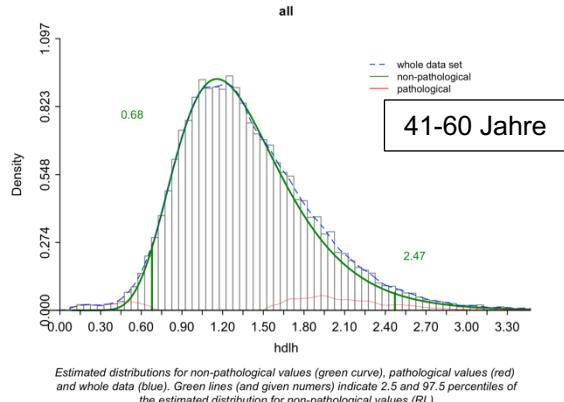
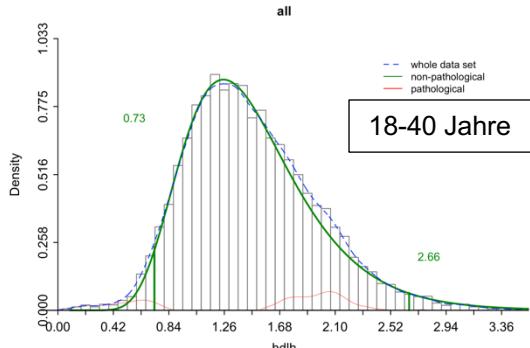


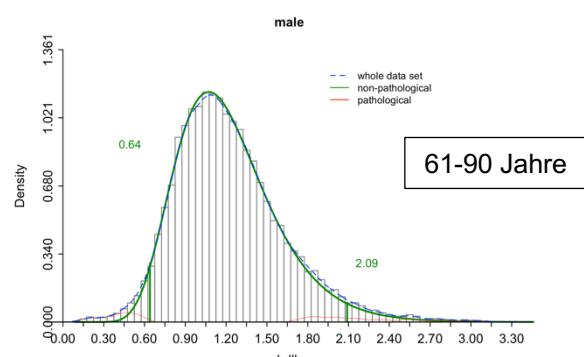
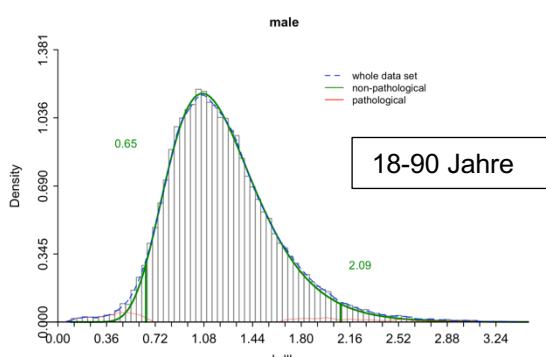
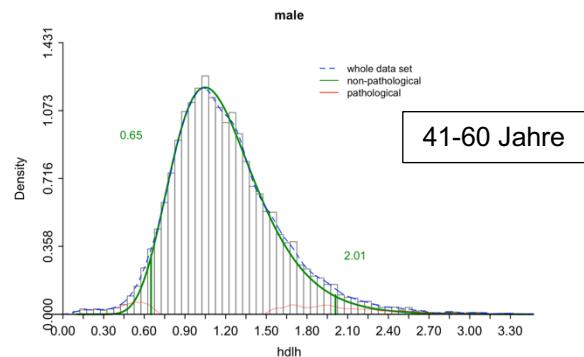
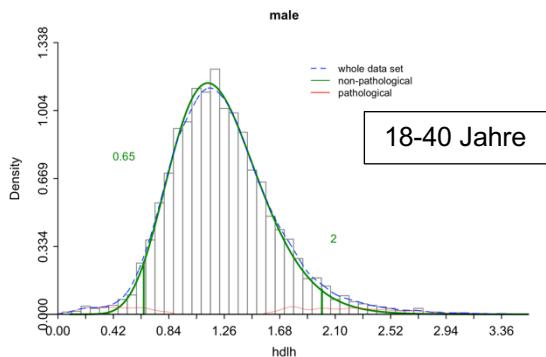
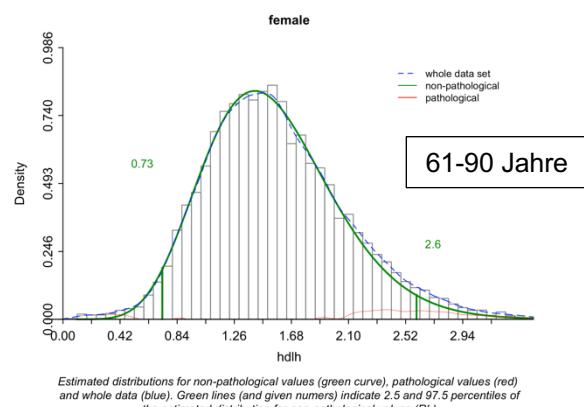
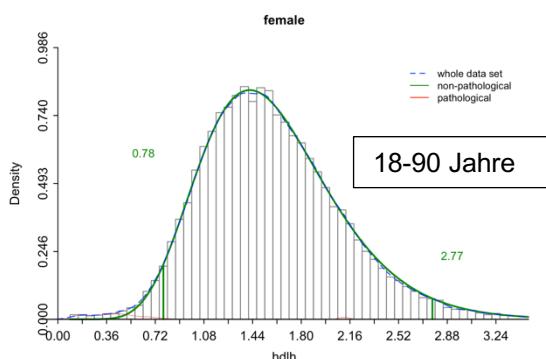
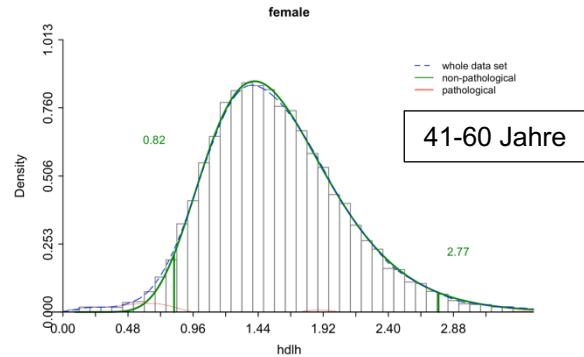
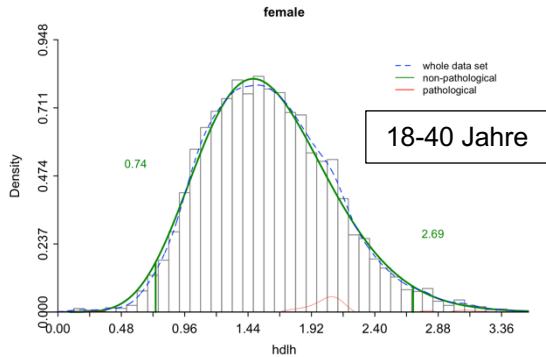
## Histogramme und Gerätevergleich



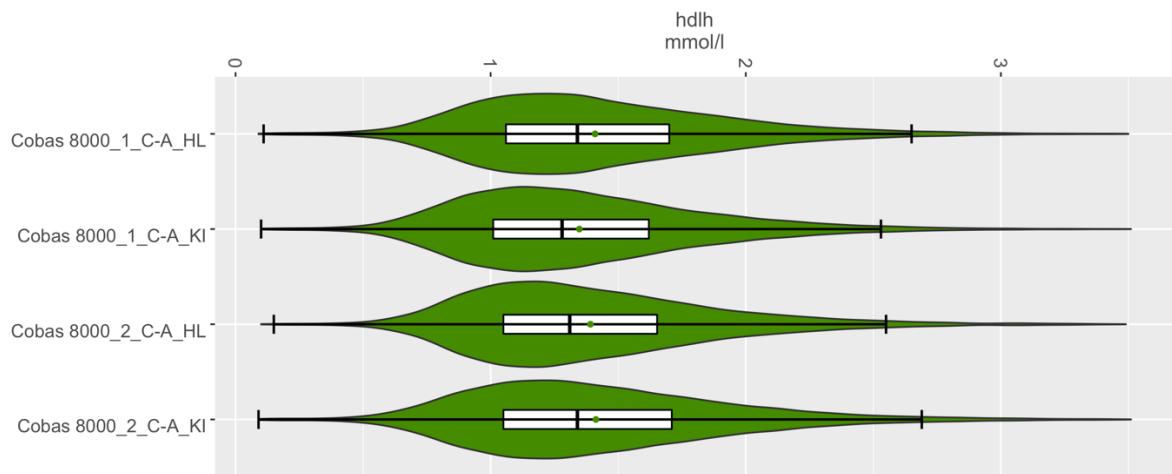
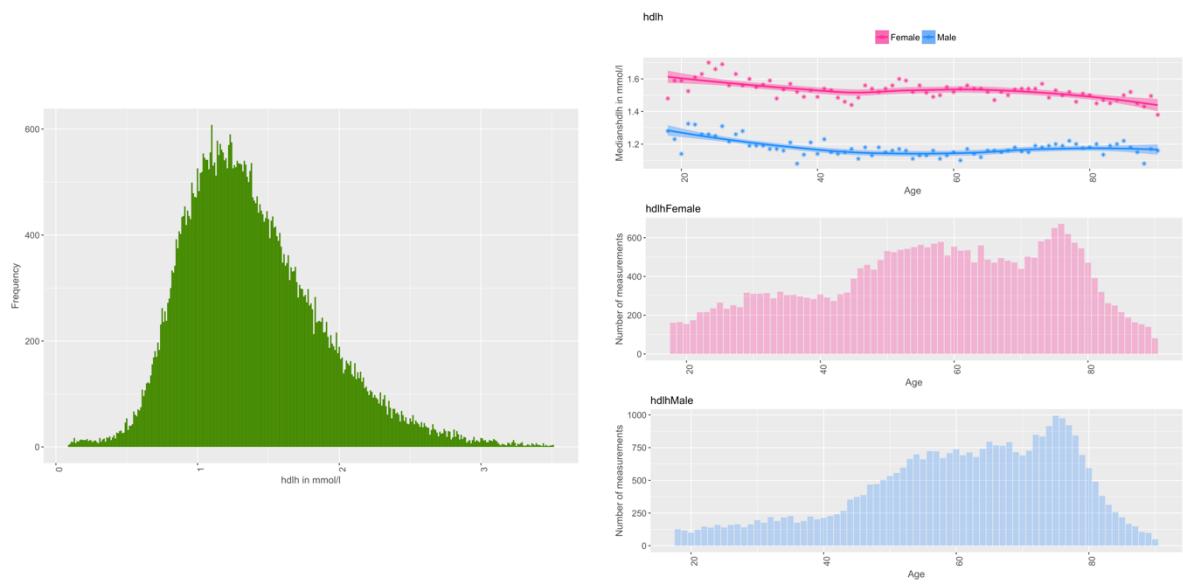
### 7.5.3 HDL

#### Referenzwerte



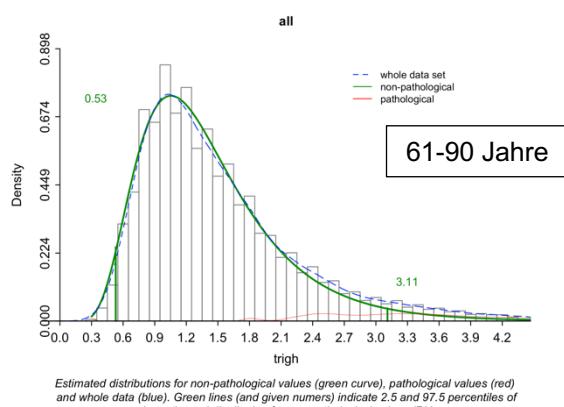
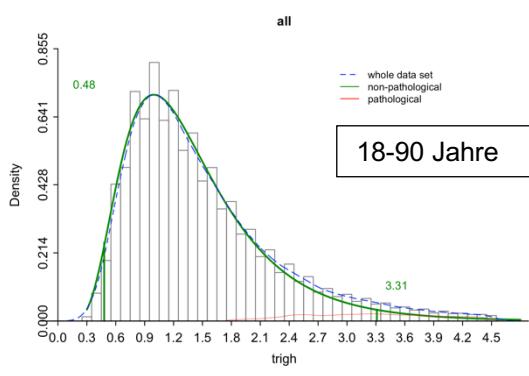
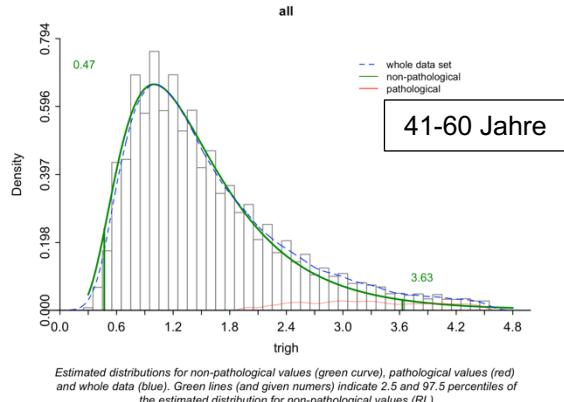
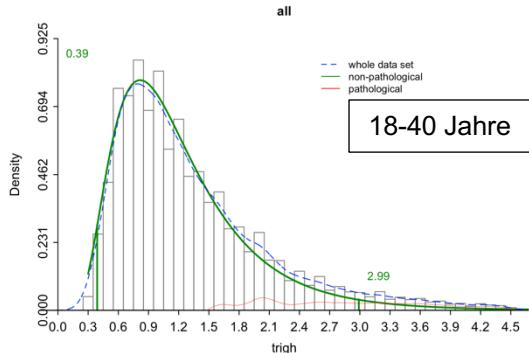


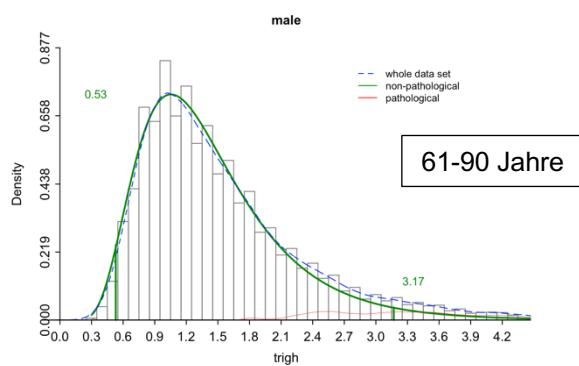
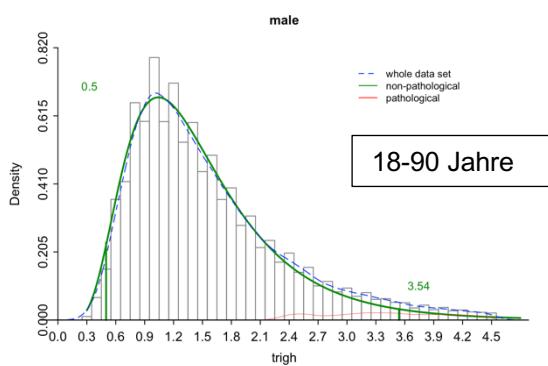
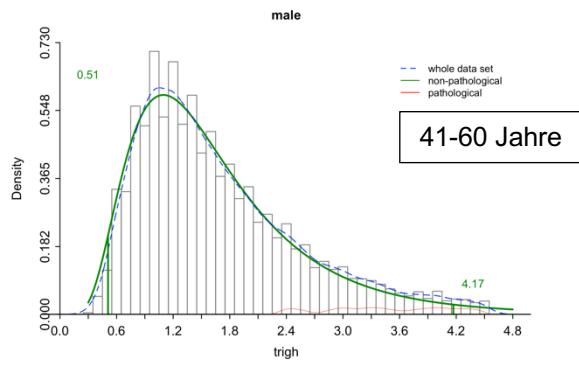
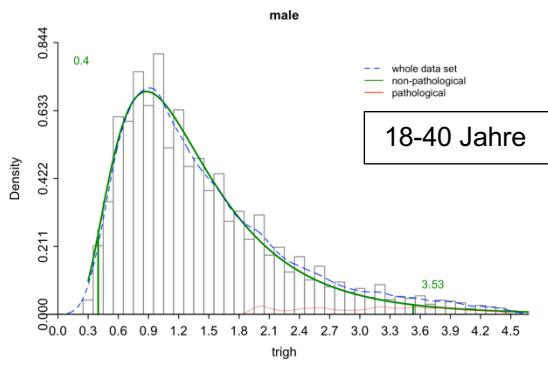
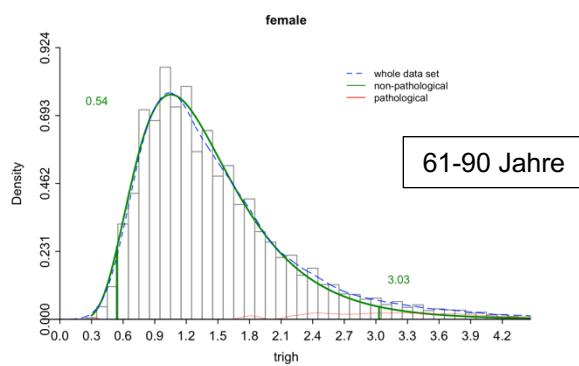
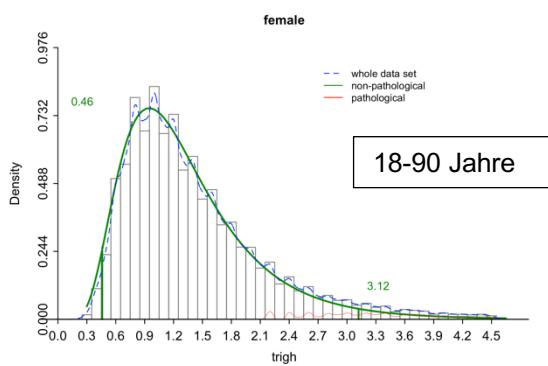
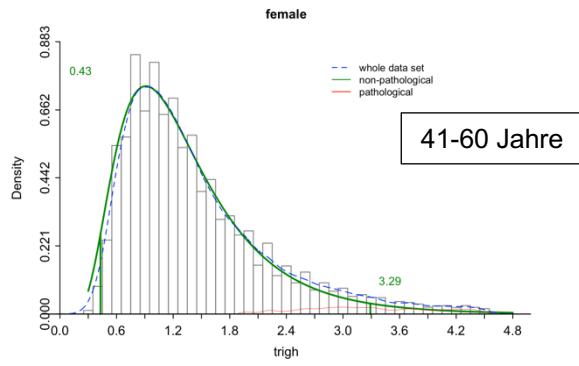
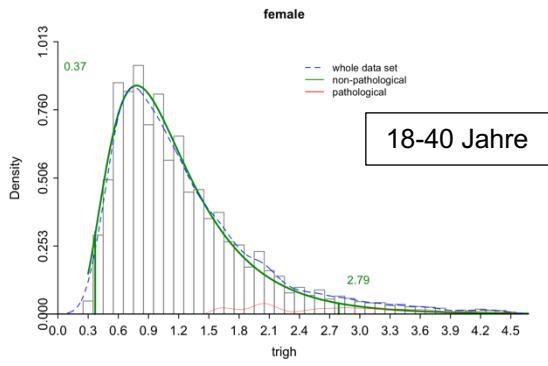
## Histogramme und Gerätevergleich



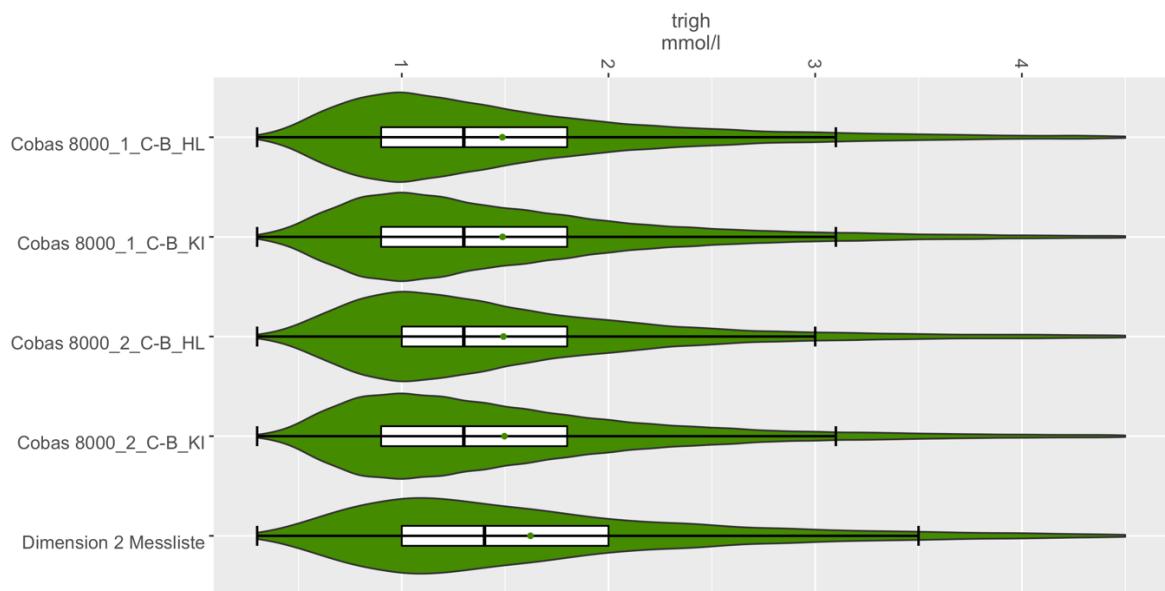
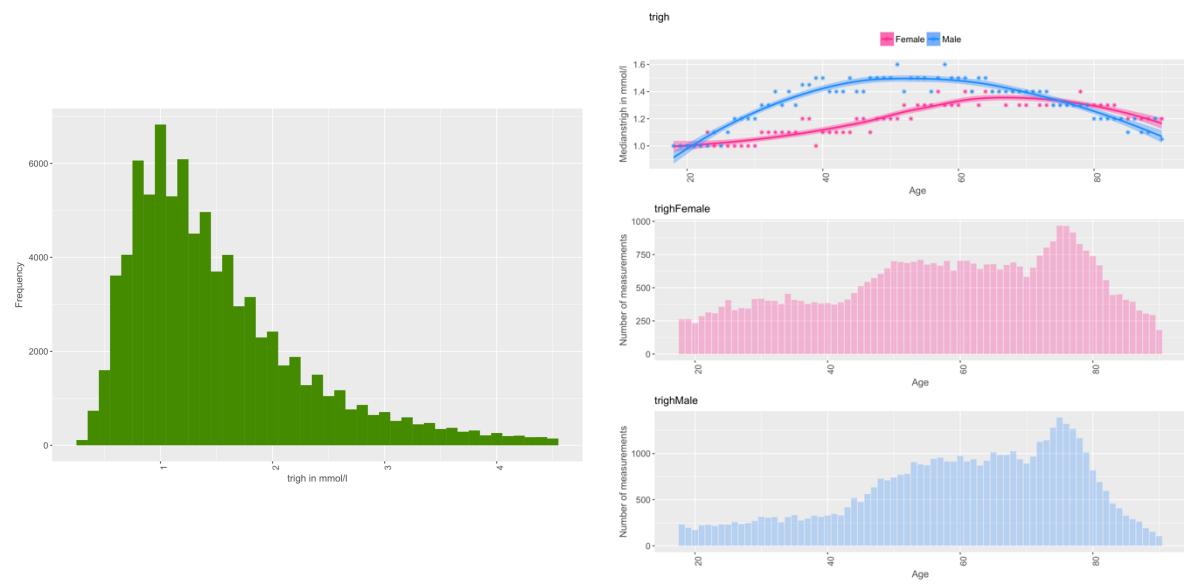
## 7.5.4 Triglyceride

### Referenzwerte





## Histogramme und Gerätevergleich

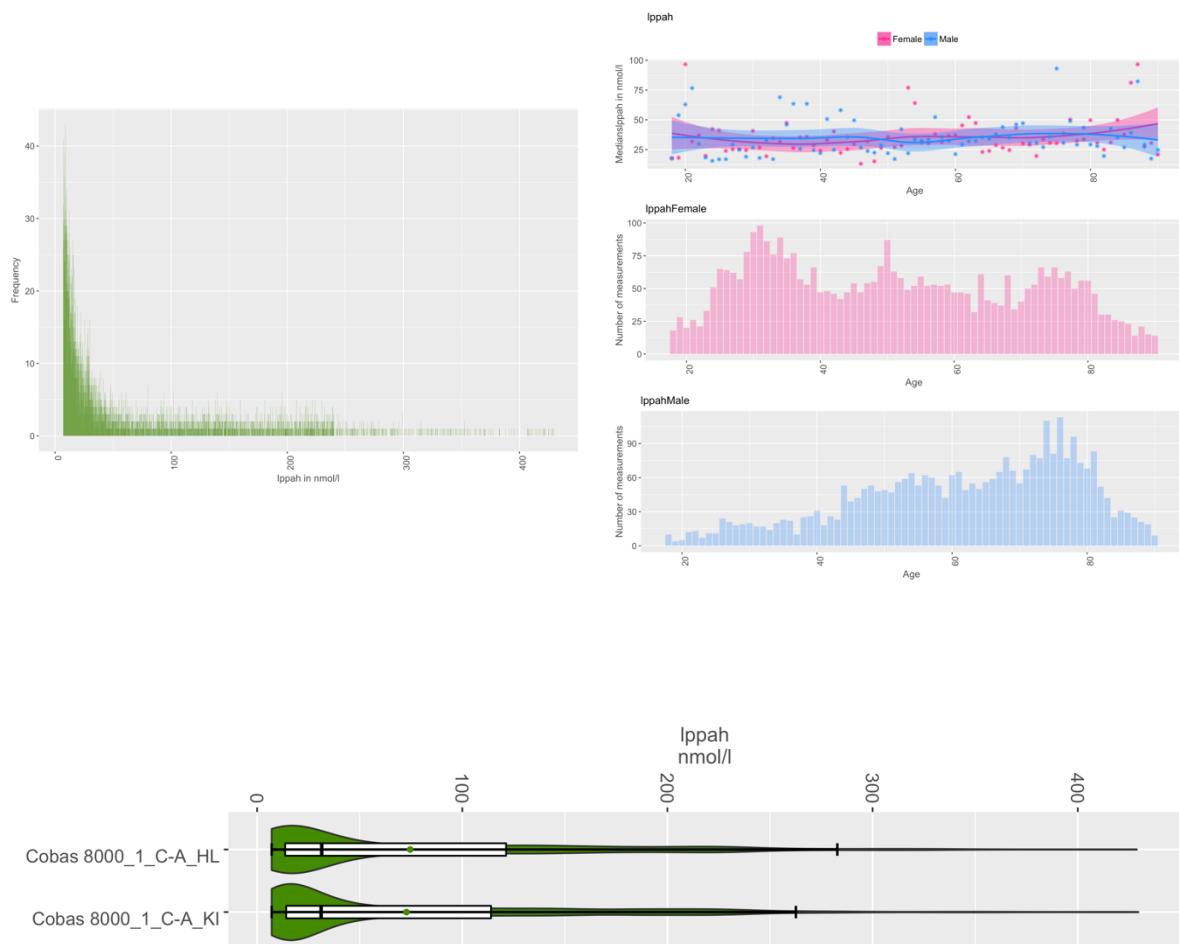


## 7.5.5 Lipoprotein (a)

### Referenzwerte

Wir bereits zuvor beschrieben, waren für Lipoprotein (a) keine Schätzungen und Berechnungen möglich.

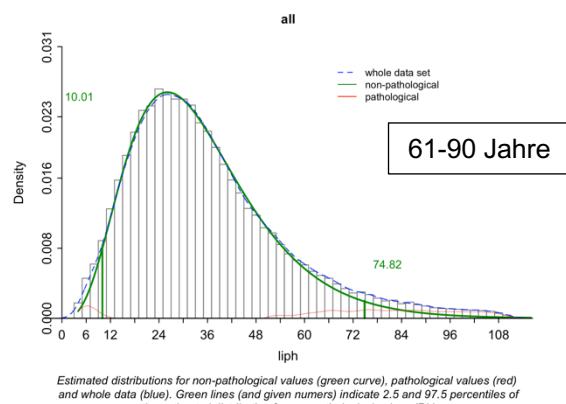
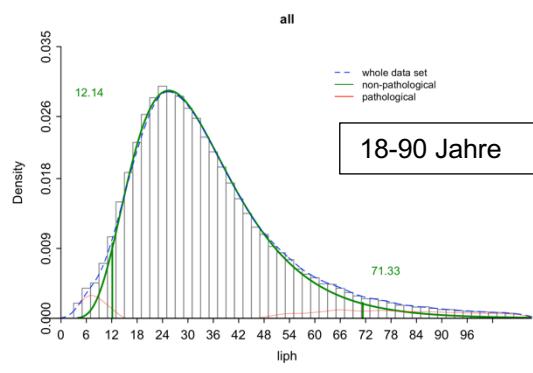
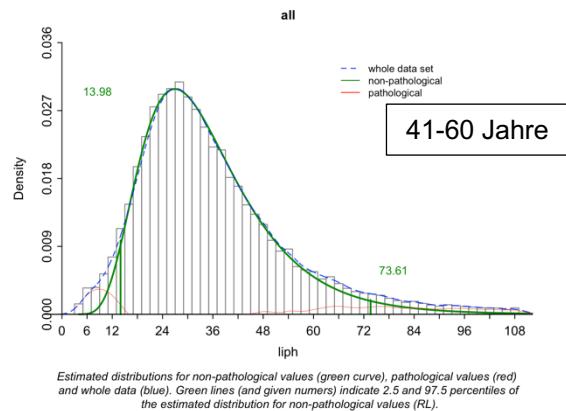
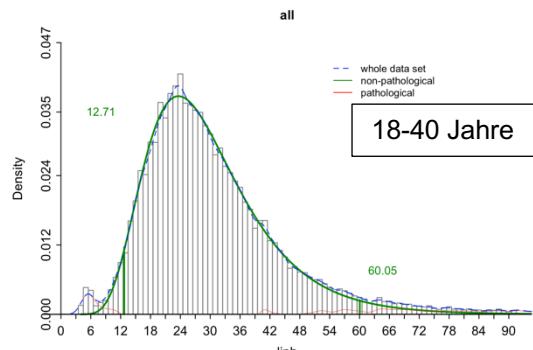
### Histogramme und Gerätevergleich

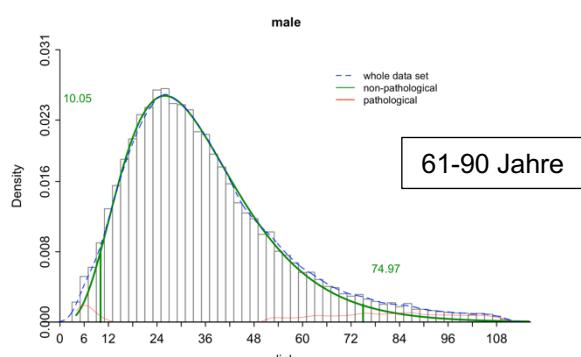
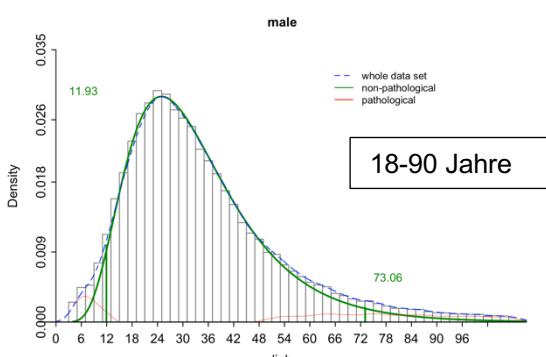
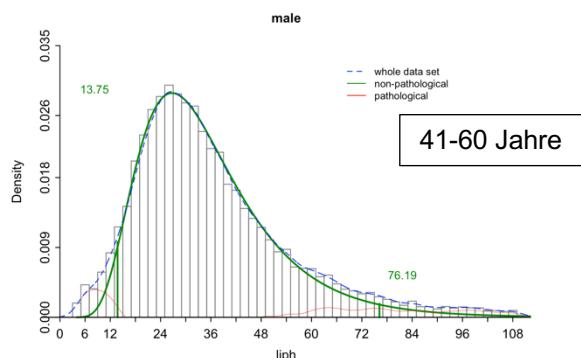
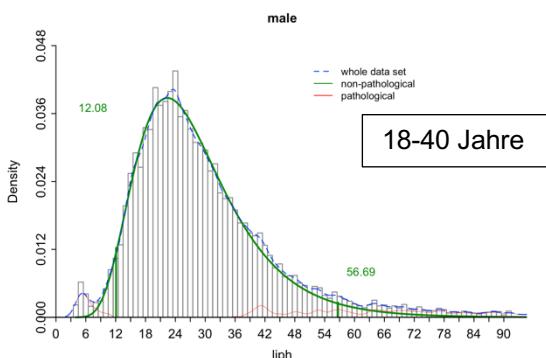
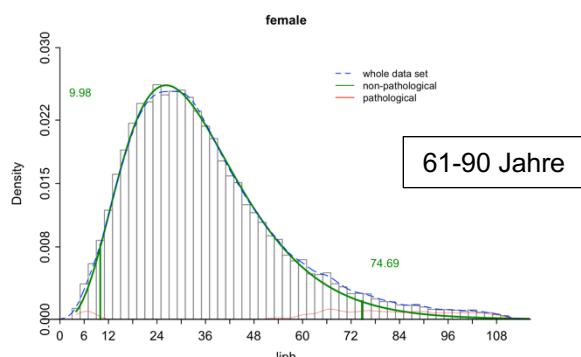
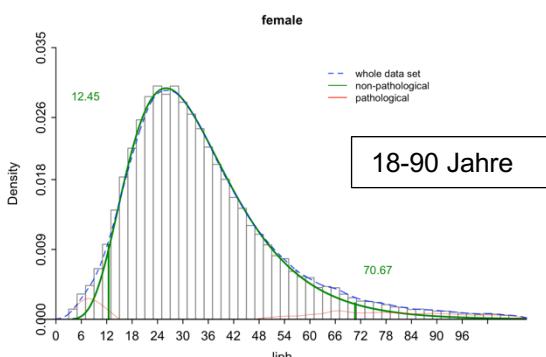
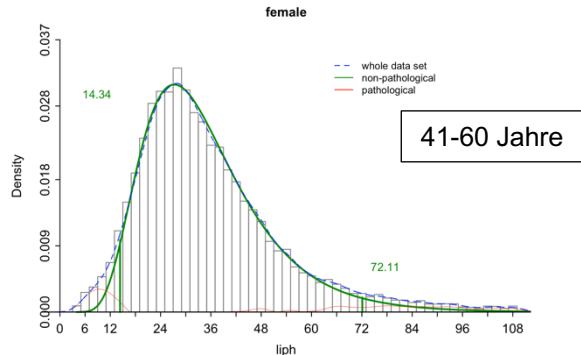
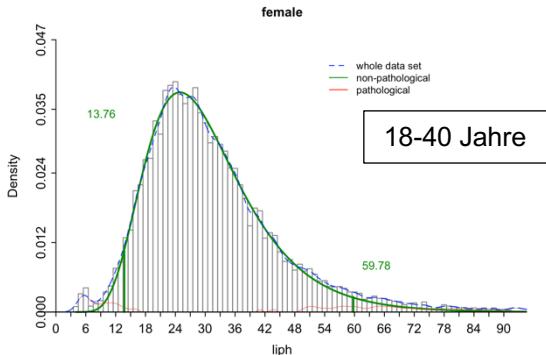


## 7.6 Pankreasenzym

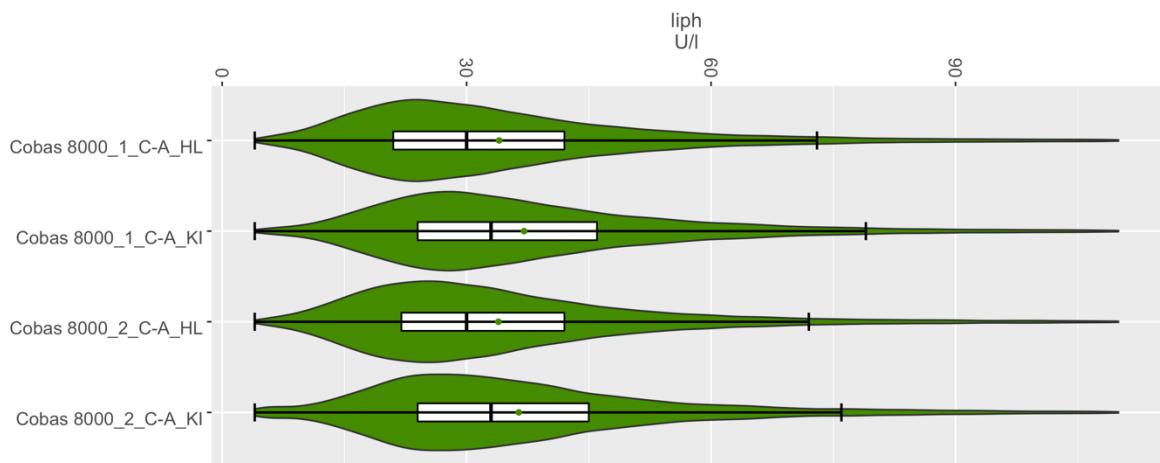
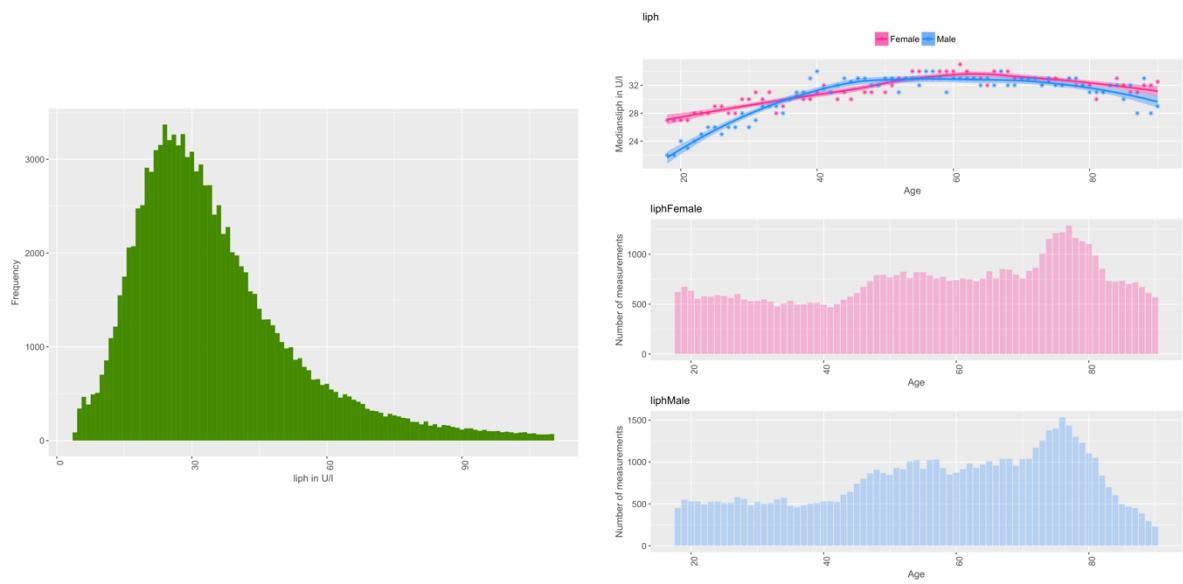
### 7.6.1 Lipase

#### Referenzwerte





## Histogramme und Gerätevergleich



## 8 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben. Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Ralf Junker bedanken, für die Möglichkeit an diesem Thema zu arbeiten. Außerdem bedanke ich mich für die Bereitstellung der Labormesswerte, sowie die Bereitstellung von Ressourcen und Räumlichkeiten, die die Grundlage dieser Arbeit waren.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Antje Torge, denn ohne Ihre Unterstützung wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Stets mit einem offenen Ohr und viel Geduld wurden Fragen beantwortet und konstruktive Kritik geäußert.

Diese Arbeit wäre nicht denkbar gewesen ohne den Reference Limit Estimator und dessen Grundlagen, sowie die Expertise der Entwickler. Daher gilt ein großer Dank Herrn Prof. Dr. Rainer Haeckel, Herrn Dipl. Math. Werner Wosniok und Herrn Dr. Farhad Arzideh, die im Rahmen der Arbeitsgruppe Richtwerte, und mittlerweile als Sektion der DGKL e.V., in jahrelanger Arbeit den RLE entstehen lassen und seitdem stets weiterentwickelt haben.

Ein spezieller Dank gilt F.T., denn ohne ihn wäre ein frischer Start nach zwei Jahren Arbeit nicht notwendig gewesen. Ich bedanke mich bei meinem kleinen Bruder Leon Oehme, denn ohne seine Hardware Unterstützung würde ich wohl heute noch rechnen. Ich bedanke mich bei meinem großen Bruder Moritz Oehme, der es vorgemacht und mich angetrieben hat. Meine Eltern haben mich stets daran erinnert, dass die Arbeit noch nicht getan ist, wofür ich jetzt auch dankbar bin.

Ein Dank gilt auch meinen Kommilitonen aus der Universität und den Freunden fern der Universität, denn sie haben mir immer wieder einen neuen Blickwinkel ermöglicht. Zuletzt danke ich meiner Helen, die mich stets motiviert hat, Wochenenden und Urlaube am Schreibtisch tolerierte und zuletzt kritisch und immer wieder diese Arbeit korrigierte.