

# Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

## Vorlesung: Präanalytik und Qualitätskontrolle

Dr. rer. nat. Manfred Fobker  
 Centrum für Laboratoriumsmedizin  
 – Zentrallaboratorium  
 Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Campus 1  
 D-48149 Münster  
 Tel.: 0251 83-48701  
 Fax: 0251 83-47225  
 fobker@uni-muenster.de  
 www.klchi.uni-muenster.de



Sommersemester 2017

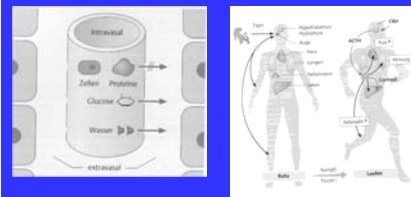
- 1 -

### Einflußgrößen/Störfaktoren

Einflußgrößen ("in vivo")	Störfaktoren ("in vitro")
Körperlage/Stau-Dauer Ernährung/Alkohol/Rauchen Zirkadiane Rhythmik Körperliche Belastung Schwangerschaft Medikamente	Nadelnunen/Einstechtiefe Arzneimittel/Infusionen Hämolyse Lipämie Hyperbilirubinämie
Rasse Alter Geschlecht Erbfaktoren	Antikoagulantien

- 2 -

### Körperlage/Stauung



↑ großmolekulare Analyten (Proteine)

↑ Adrenalin, Noradrenalin, Renin, Cortisol

- 3 -

### Nahrungsaufnahme



↑ γ-GT, MCV (mittleres Zellvolumen), CDT (Kohlenhydrat- defizientes Transferrin)

↑ Triglyceride, Glucose

- 4 -

### Rauchen, Medikamente



↑ CEA (Carcino-embryonales Antigen), CO-Hb, Schwermetalle

↑ Lipobay, i.m. Inj. (CK), γ-GT (Narkose), Harnsäure, Thrombopenie (Zytostatika)

- 5 -

### Biorhythmen



Parameter	Maximum	Max. Abweichung
Cortisol	Morgens	50-100 %
Eisen	Variabel	100 %
Somatotropin	Abends	400 %

- 6 -

### Alters-/geschlechtsabhängige Einflüsse



• Bilirubin  
• Alkal. Phosphatase (AP)  
• Immunglobuline

• Hb  
• Hormone

- 7 -

### Körperliche Aktivität, Muskelmasse, Körpergewicht



↑ Makromoleküle, Creatinkinase, HDL, LDH

↑ CK, Creatinin, LDH

↑ Cholesterin, TG, Protein, Glucose

- 8 -

### Schwangerschaft



↑ • Hormone (HCG, Estriol, AFP)  
• AP (Plazenta-AP)  
• Cholesterin, Triglyceride

↓ • Hämatokrit  
• Eisen, Magnesium  
• Protein

Vergrößerung des Plasmavolumens

- 9 -

### Blutentnahme



- Staudruck (ca. 30 mm Hg), < 2 min, kein Pumpen
- gleiche Lageposition in Ruhe (10 min)
- Gleicher Zeitpunkt (ca. 7-9 Uhr)
- 12 Std. Nahrungskarenz
- Vor diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen

- 10 -

### Störfaktoren



Urin

Serum

- Hämolyse ⇒ Entnahmefehler
- Lipämie ⇒ nicht nüchtern Patient
- Bilirubinämie ⇒ krankheitsbedingt

- 11 -

### Fehlbestimmungen bei Hämolyse

Parameter	Vielfaches im Erythrozyten
Kalium	25!
GOT	40
LDH	160
Eisen	550

• Eigenextinktion des Hb

• Störung der chem. Analysenreaktion (Pseudoperoxidase-Aktivität des freien Hämoglobins interferiert mit Bilirubin-Bestimmung, freigesetzte Proteasen beeinträchtigen die Aktivität von Gerinnungsfaktoren, freigesetzte Adenylatkinasen beeinflussen CK und CK-MB-Bestimmung: falsch hohe Werte)

- 12 -

### Hämolyse-Ursachen I

- lange Stauung
- starkes Aspirieren
- langes Stehen des Vollblutes
- starkes Abkühlen oder Erwärmen
- starkes Zentrifugieren
- kleines Nadellumen

- 13 -

### Hämolyse-Ursachen II

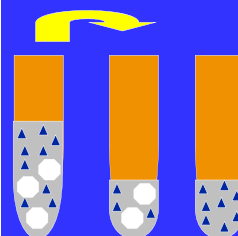
Wie kann man eine in-vivo-Hämolyse von einer in-vitro-Hämolyse unterscheiden ?

In-vivo-Hämolyse: Abfall von Haptoglobin/Hämopexin  
Anstieg des indirekten Bilirubins  
Erhöhung der Retikulozytenzahl

In-vitro-Hämolyse: falsch-pathologische Erhöhung von Kalium, LDH, freiem Hb

- 14 -

### „Pseudohyponatriämie“ bei Lipämie



Das durch Lipide/Lipoproteine eingenommene Volumen wird bei der Berechnung der Analytkonzentration mit berücksichtigt:

Verminderung von Analytkonzentrationen bei massiver Lipämie (z.B. Pseudohyponatriämie)

- 15 -

### Warum kann es bei ikterischen Proben zu fehlerhaften Laborbefunden kommen?

Bilirubin hat eine starke Absorptionsfähigkeit für Licht, photometrische Bestimmungsverfahren können dadurch beeinträchtigt werden (z.B. Gerinnungsanalysen).

Enzymatische Tests, die auf Oxidase/Peroxidase-Reaktionen basieren, liefern bei Ikterus (Bilirubin > 25 µmol/l) falsch niedrige Ergebnisse

Betroffen sind u.a. Methoden zur Bestimmung von Glucose, Cholesterin, Triglyzeriden, Harnstoff und Kreatinin

- 16 -

**Centrum für Laboratoriumsmedizin - Zentrallaboratorium**  
 Leiter: Dr. med. B. Schäfer

**Handhabung S-Monovette® Serum/Serum-Gel**

**Barcode-Etikettierung**

**Safety-Checklist**

**SARSTEDT-Blutentnahmesystem - S-Monovette®**

**Safety-Checklist-Gesamtes**

**Lithium-Haemate-Gel**

**EDTA-K**

**Citrat 1:10**

**Plasma**

- 17 -

### Hämostaseologie I

Was passiert bei ...

- zu langer Venenstauung
- zu intensiver Venenstauung
- Verwendung kleinlumiger Kanülen?

Frühzeitige Aktivierung von Gerinnungsfaktoren mit Teilgerinnung des Probenmaterials

In-vitro-Verbrauch von Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten

**Laborbefund täuscht das Bild einer Verbrauchskoagulopathie vor !**

- 18 -

### Hämostaseologie II

Welchen Einfluss hat ein Hämatokrit von > 60% auf die Gerinnungszeiten?

**Bei einem Hämatokrit von > 60% verlängern sich die Gerinnungszeiten!**

**Warum?**

Hohe Zellzahl → Verminderung des Plasmakompartiments

→ **Überschuß an Citrat im Probenröhrchen!**

- 19 -

### Serumeiweißelektrophorese

**Warum darf für die Serumeiweißelektrophorese kein Plasma genommen werden?**

**Plasma**

**Serum bei monoklonaler Gammopathie**

- 20 -

### EDTA-Plasma vs. Serum

	EDTA-Plasma	Serum
<b>Kalium</b>	15 mmol/L	4 mmol/L
<b>Calcium</b>	< 0.02 mmol/L	2 mmol/L
<b>Alk. Phosphat.</b>	3 U/L	140 U/L

- 21 -

### Gefahrgutverordnung

00393693

**bioscientia - SAFETY - BAG**

Gefahrgutverordnung Straße und Eisenbahn (GGVSE) seit 1.6.2001

- 22 -

### Lagerung

- Klinische Chemie 1 Woche
- Hämatologie 24 Stunden
- Gerinnung 8 Stunden

**Serum zu alt!**

- ↑ Kalium, GOT, LDH
- ↓ Lactat, Ammoniak
- ↓ Glucose

- 23 -

Fehlertyp	zufällige Fehler	systematische Fehler	grobe Fehler
Präzision	optimal	schlecht	gut
Richtigkeit	optimal	gut	schlecht

**interne Qualitätskontrolle:** Kontrolle der Präzision (zufällige Fehler, Reproduzierbarkeit, Drift)

**externe QK:** Ringversuche (Richtigkeitskontrollen), Akkreditierung (Prozessbeurteilung im Labor)

Splittingkontrolle

- 24 -

**BUNDESÄRZTEKAMMER**

**Bekanntmachungen**

**Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen**

Veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt 15. Februar 2008

**TABELLE B 1 a (Fortsetzung)**

**Analyt in Plasma/Serum/Vorbild**

Nr.	Analyt	Zulässige relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des mittleren Qualitätskontrollwertes	Zulässige relative Abweichung der Spalten 3 und 5			Zuverlässigkeit beim Ringversuch	Zuverlässigkeit beim Ringversuch
			von	bis	Einheit		
50	Prothrombin	17,0%	> 5,0	35	µg/l	25,0%	FMW
		22,0%	> 10	5,0	µg/l	25,0%	
51	Prothrombinaptisches Antigen (PSA)	15,5%	0,2	50	µg/l	25,0%	SW

- 25 -

### RiLi-BÄK Teil A

Grundlegende Anforderungen an die Qualitätssicherung

- Erstellung eines Qualitätsmanagementhandbuchs
- Beschreibung des Labors, Rechtsstatus, Aufgaben
- Leitung, Verantwortlichkeiten, Qualifikation, Gesundheitsschutz
- Mitarbeiter
- Ablauf im Labor: Beschwerdemanagement

Feststellung von Fehler, Korrekturmaßnahmen vorbeugende Maßnahmen (Schulungen)

Wartungen, Standardarbeitsanweisungen (SOP)

interne Audits ...

- 26 -

### Externe Qualitätskontrolle (Ringversuche)

Instand e.V. Ringversuch Mai/Juni 1998

Ergebnisausdruck

5303 Prof.Dr.med. G.Assmann Inst. f.Klin.Chemie

Elementaranalyse (EAS)	Probe	Wert	Std. Abw.	Zielwert	Abw. vom Zielwert (%)	Abw. vom Mittelwert (%)
Gesamt-Eisenwert µg/l	1 BM	21	8,20	8,20	0,00	0,00
Aluminium µg/l	2 OL	22	64,8	64,8	0,00	0,00
Phosphor µg/l	2 OL	23	2,70	2,70	0,00	0,00
Alkalischer Phosphat µg/l	2 OL	24	2,50	2,50	0,00	0,00
Alkalischer Phosphat µg/l	2 OL	25	8,40	8,40	0,00	0,00
Bilirubin µg/l	2 OL	26	10,0	10,0	0,00	0,00
Creatinin µg/l	2 OL	27	12,8	12,8	0,00	0,00
Gamma-Glutamyltransferase µg/l	2 OL	28	22,8	22,8	0,00	0,00

Kontrollproben (2 Konzentrationen) werden nach Anmeldung von der Ringversuchsleitung verschickt. Teilnahme einmal pro Quartal ist Pflicht. Wird kein Zertifikat erteilt, muß die Ursache geklärt, beseitigt und dokumentiert werden.

- 27 -

### Hämатologie I

**Warum führen Aggregatbildungen zu falschen Laborergebnissen?**

Automatische Blutbildgeräte erkennen Aggregat nicht

→ **Falsch-niedrige Thrombozytenzahlen**

→ **Falsch-hohe Leukozytenzahlen (bei Aggregaten in entsprechender Größe)**

- 28 -

### Hämатologie II

**Wie kommt es zu einer EDTA-induzierten Thrombozytopenie?**

Ursache meist IgG-Antikörper, die Epitope auf der Thrombozytenmembran erkennen, die nach Kalziumbindung durch EDTA exponiert werden.

**Wie kann man sich die Entstehung eines Satelliten-Phänomens erklären?**

Auto-Antikörper, die Epitope auf der Thrombozyten- und Neutrophilenmembran erkennen.

- 29 -

### Hämатologie III

**Wie lassen sich Aggregationsphänomene erkennen?**

Aggregatbildung ist zeit- und temperaturabhängig: Patienten zeigen bei wiederholter Messung große Variabilität in der Thrombozytenzahl.

Aggregatbildung ist im gefärbten Blutaussstrich zu erkennen.

Verbesserung der Problematik ggfs. Durch Verwendung alternativer Antikoagulantien (Citrat, Oxalat, Heparin; wirkt nicht in allen Fällen!)

- 30 -

### Hämатologie IV

**Was passiert, wenn in einer Probe hochtitrig Kälteautoantikörper enthalten sind?**

Nach Probennahme und Abkühlung: Agglutination der Erythrozyten in der Probe

**Woran erkennt man eine solche Situation im Blutbildautomaten?**

- Falsch-niedrige Erythrozyten bei normalem Hämoglobin!
- Stark erhöhte MCV-Werte
- Zu niedrige Hämatokrit-Werte
- Nicht plausibel hohe MCH- und MCHC-Werte
- Leukozyten- und Thrombozytenmessungen ggfs. falsch hoch

**Abhilfe: Warmtransport oder Abnahme im Labor**

- 31 -

### Klinische Chemie

**Wie kann man sich erklären, dass Serumenzyme konstant erhöht gefunden werden ohne ein klinisches Korrelat?**

Mögliche Erklärung: Auftreten von Makroenzymen

**Was sind Makroenzyme?**

Zwei Sorten Makroenzyme bekannt: Makroenzyme Typ 1 und Typ 2

Makroenzyme Typ 1: Großmolekulare Enzym-Immunglobulin-Komplexe Stabilisierung der Enzymaktivität und verzögerte Elimination aus dem Blut

Makroenzyme Typ 2: Makroenzyme infolge von Selbstpolymerisation oder Anlagerung an Membran- bzw. Serumkomponenten

- 32 -