

# Gegenwärtiger Stand der quantitativen Teststreifenanalytik: Bilirubinbestimmungen bei Erwachsenen und Neugeborenen

W. Appel<sup>1</sup> und L. Thomas<sup>2</sup> unter technischer Mitarbeit von S. Appel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zentrallaboratorium der St.-Vincentius-Krankenhäuser, Südenstraße 32, 7500 Karlsruhe

<sup>2</sup> Zentrallaboratorium Krankenhaus Nordwest, Steinbacher Hohl 2-6, 6000 Frankfurt/Main 90

## Zusammenfassung:

Das „Seralyzer<sup>®</sup>-System“ (AMES) wird zur quantitativen Bestimmung von Bilirubinkonzentrationen in Erwachsenen- und Neugeborenenplasmen eingesetzt und mit konventionellen Methoden verglichen. Die Präzision in Serie an Humanplasma beträgt im Normalbereich 0,95–8,88%, im erhöhten Konzentrationsbereich 2,64–14,3%, an Kontrollseren 3,20–6,78%, am Neugeborenenplasma 8,60%. Für die Präzision von Tag zu Tag ergibt sich an Humanplasma im Gesamtbereich 10,5–15,3%, an Kalibratoren 4,35–6,17%, an Kontrollseren im Normalbereich 9,27–20,9%, im erhöhten Bereich 9,25–23,5%. Die Wiederfindung deklarerter Werte bei Kalibratoren und Kontrollseren ist befriedigend. Eine Linearität bis 20 mg/dl ist auch bei Neugeborenenplasma erreichbar. Die Speicherdauer der Kalibrierung beträgt mehr als 30 Tage. Die Grenzbedingungen der internen und externen Qualitätskontrolle und des „State of the art“ werden einwandfrei erfüllt. Hämoglobin und Matrix-beeinflussende Substanzen interferieren. Aufgrund eines eingehenden Vergleichs von über 3000 Meßwerten mit Literaturdaten kann festgestellt werden, daß die „Trockenchemie-Analytik“ des Seralyzer-Systems für Bilirubin den klinischen Anforderungen genügt.

## Schlüsselwörter:

Bilirubinbestimmung – Erwachsene – Neugeborene – Teststreifenanalytik – Seralyzer-System

## Summary:

The Seralyzer<sup>®</sup>-System was evaluated for the quantitative determination of bilirubin in plasma samples of adults and newborn. In human plasma the between run precision was 0.95–8.88% in the normal range, and 2.64–14.3% in the evaluated range. The within run precision of control sera was 3.20–6.78%, plasma of newborn showed values of 8.60%. The day to day precision was found to be within 10.5 to 15.3% in human plasma, 4.35 to 6.17% in calibrators, 9.27 to 20.9% in normal range and 9.25 to 23.5% in evaluated range control sera. The accuracy of seralyzer values by comparison with assigned values of control sera was satisfactory. The linearity of the test could be confirmed up to 20 mg/dl. The instrument calibration was stable for more than one month.

The Seralyzer-System fulfills the conditions of internal and external quality control and of the state of art for the determination of bilirubin. Hemolysed samples and substances with matrix effect interfere with the bilirubin test. Our data and the data of the literature demonstrate that for the determination of bilirubin the Seralyzer-System shows a good laboratory performance.

## Keywords:

Bilirubin determination – adults – newborn – solid phase reagent chemistry – Seralyzer-System

## Einleitung

Qualitative und semiquantitative klinisch-chemische Untersuchungsmethoden mit vorgefertigten Reagenzienträgern und Reagenzien in trockener Matrix besitzen in der Harnanalytik ihren unverzichtbaren Platz. Die Weiterentwicklungen im Aufbau der Reagenzienträger, in der instrumentellen Analytik bei den Teststreifenmethoden und die Überführung dieser Technologie von Harn auf Vollblut und Blutsrum hat zu einer neuen klinisch-chemischen Analytik geführt. Diese „quantitative Teststreifenanalytik“, auch Matrixchemie oder – fälschlicherweise –

Trockenchemie genannt, hat ihre Bewährungsprobe bestanden.

Die breite Anwendung im ärztlichen Praxislabor, dem Notfall- und Intensivstationslabor scheint unmittelbar bevorzustehen. Die Verbreiterung des Methodenspektrums über Elektrolyte und Enzyme bis hin zu Hormonen, Immunproteinen und Pharmaka ist in den Laboratorien der forschenden pharmazeutischen Industrie in Einzelfällen bereits abgeschlossen. Die fachspezifischen, interdisziplinären, wirtschaftlichen, standes- und gesellschaftspolitischen Auswirkungen werden weitreichende Strukturveränderungen nach sich ziehen.

Nachfolgend soll am Beispiel Bilirubin für diese neue Analysetechnik das weitestentwickelte Prinzip, das Seralyzer-System, anhand neuer Ergebnisse vorgestellt werden.

## Material und Methoden

Alle Blutspezimen stammten von Patienten des Zentrums für Innere Medizin und der gynäkologisch geburtshilflichen Klinik der St.-Vincentius-Krankenhäuser. Eingesetzt wurden Serum oder Lithiumheparinat-Plasma. Neugeborenenblut wurde durch Fersenpunktion in heparinisierte 120 µl-Kapillaren erhalten. Zum Seralyzer-System standen folgende Systembestandteile zur Verfügung: Geräte-Nr. 1090 und 2014 M; drei Bilirubin-Module; Kalibratoren Lot Nr. 9012, 9016, 6414, Teststreifen Lot Nr. 0261091; 6351120.

Grundlage der Bestimmung: Modifikation der Reaktion von van den Bergh bzw. Malloy-Evelly, nach Michaelsson (1): Bilirubin + diazotiertes 2,5-Dichloranilin in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure und Diprophyllin → Azobilirubin. Endpunktreaktion, Messung in Reflexion bei 560 nm nach 75 sec bei 37°C. Keine Probenverdünnung.

Bilirubin Standard Behringwerke Ch.-Nr. 6134103; Bilirubinstandard Ultimate C4 (Lot-Nr. C003103A), C6 (Lot-Nr. C003104A), C20 (Lot-Nr. C003102A); Humanserumalbumin Behringwerke, Ch.-Nr. 6141.

Kontrollseren: Fluinorm®-P 1701 C, Kontrollogen®-LP A 3204 B und 3206 (Behringwerke); Decision Level I, II und III C 009104 (Beckmann Instr.); Serodos ingotest 4529 (Boehringer Ingelheim); Precinorm U 0727 und 09555 (Boehringer Mannheim); Validate N 0935078, Validate A 1996080, Versatol pediatric 4 H 560 A (Gödecke); Q-Pak® I N 22, Q-Pak® II P 22, Omega 4822 W 002 A (Hyland); Seronorm 150, Pathonorm H 16, Pathonorm L 16 (Merck); Monitrol I PTD-64 (Merz + Dade); Normal Control Serum 7 T 025, Abnormal Control Serum 7 T 113 (Ortho Diagnostic); Control Serum N A 2941 (Roche).

Die mathematisch-statistische Auswertung der Meßdaten beschränkte sich auf einfache statistische Parameter. Auf eine Anwendung der Verfahren nach Haeckel oder Passing-Bablok wurde verzichtet. Eine Elimination von Ausreißern wurde nicht vorgenommen.

Die Untersuchungen wurden von 11 Mitarbeiterinnen im Verlauf von 9 Monaten durchgeführt.

## Ergebnisse

### Präzision in Serie (imprecision within run, VKs)

Zur Beurteilung der Fehlerkomponenten wurde die Präzision in Serie an je 8 frischen Plasmapools im normalen und erhöhten Konzentrationsbereich in 10fach-Bestimmungen von 8 verschiedenen MTA's an einem Seralyzer-System mit gleichem Modul, gleichen Kalibratoren und Teststäbchen einer Charge unter jeweiliger Neukalibrierung bestimmt (Tab. 1 und 2). Die Präzision in der Serie schwankt im Normalbereich zwischen VK<sub>s</sub> = 0,95% und 8,77%, im Mittel 5,37%, im höheren Konzentrationsbereich zwischen 2,64% und 14,3%, im Mittel 7,31% und

Tab. 1: Präzision in Serie: Personelle Varianz

MTA und Pool	Patientenpool					
	low			high		
	n	$\bar{x}$	VK <sub>s</sub>	n	$\bar{x}$	VK <sub>s</sub>
A	10	0,60	0,95	10	12,3	6,78
B	10	0,70	4,35	10	12,5	3,20
C	10	0,62	4,92	10	2,6	4,71
D	10	0,43	7,32	10	4,4	10,38
E	10	0,59	8,77	10	4,2	2,64
F	10	1,02	5,00	10	5,9	8,39
G	10	0,48	6,30	10	5,9	3,42
H	10	0,95	5,38	10	5,2	14,34

n = Zahl der Messungen je Serie;  $\bar{x}$  = Arithmetischer Mittelwert in mg/dl; VK<sub>s</sub> = Variationskoeffizient in %; MTA = verschiedene MTA's, Messungen am gleichen Gerät, gleichem Modul, Kalibratoren und Teststreifen gleicher Charge; Pool = Pro MTA jeweils ein neues, maximal 24 Std. altes Poolplasma von Patienten

Tab. 2: Präzision in Serie: Kontrollserien

Untersuchungsmaterial	Bezeichnung	n	$\bar{x}$	VK <sub>s</sub>
Patientenplasma	normal	80	0,67	5,37
	mittel	60	4,70	7,31
	hoch	20	12,40	4,99
Kontrollseren	Validate N	10	2,30	4,78
	Monitrol II	10	0,79	3,80
	Kontrollogen LP	10	2,95	3,29
	Decision 1	10	1,39	6,47
	Decision 2	10	3,46	4,52
	Decision 3	10	5,70	5,44

Abkürzungen siehe Tabelle 1

Die Angaben zu den Patientenplasmen stammen aus den Meßwerten zu Tabelle 1

im hohen Bereich zwischen 3,20% und 6,78%, im Mittel 4,99% (n = 160).

An 6 Kontrollseren (Tab. 2) werden im mittleren und erhöhten Konzentrationsbereich Werte zwischen 3,29% und 6,47%, im Mittel 4,73% erhalten (n = 60). An einem Neugeborenenplasma haben wir bei 18,6 mg/dl einen Wert für VKs von 8,60% (n = 8) gefunden, am entsprechenden Kontrollserum Versatol pediatric VK<sub>s</sub> von 6,18% (n = 30). Gesamtzahl aller Wertepaare n = 258.

Die größte Variabilität der Unpräzision liegt in der Person des Untersuchers. Im günstigsten Fall werden Präzisionen von VK<sub>s</sub> = 0,95% erhalten, im ungünstigsten 14,3%. Die Mittelwerte und Spannweiten der gefundenen Präzisionen bestätigen frühere Befunde auch anderer Autoren. Die Werte liegen in der gleichen Größenordnung wie bei manuellen naßchemischen Methoden und geringfügig schlechter gegenüber vollmechanisierten Systemen. Die mit dem Seralyzer-System erzielbare Präzision ist besser als die des „State of the Art“ und liegt eindeutig unter dem für die klinische Konsequenz entscheidenden „Critical CV“. Dies gilt auch für die Bilirubinbestimmung im Neugeborenenplasma. Zwar ist bei Plasma gegenüber Routinemethoden eine deutlich schlechtere Präzision zu beobachten, nicht aber bei Kontrollserum im gleich hohen Konzentrationsbereich.

Angaben zur Präzision in Serie aus der Literatur  
Unklare Angaben in ( )

System	Material	c (mg/dl)	n	VK <sub>s</sub> (%)	Lit.
Seralyzer	Humanserum	1	-	5-8	(2)
Seralyzer	Humanserum	12	12	1,0	(3)
Seralyzer	Humanserum	29	12	3,7	(3)
Seralyzer	Kontrollserum	0,64	(81)	4,3	(3)
Seralyzer	Kontrollserum	1,37	(81)	2,9	(3)
Seralyzer	Kontrollserum	4,26	(81)	2,5	(3)
Seralyzer	Kontrollserum	0,64	243	9,38	(5)
Seralyzer	Kontrollserum	1,37	243	4,16	(5)
Seralyzer	Kontrollserum	4,26	243	5,49	(5)
Ektachem	4 Kontrollseren	-	-	0,6 - 1,9	(5)
SMA 12/60	3 Kontrollseren	0,69-4,25	42	0,69- 3,62	(6)
SMA 12/60	3 Kontrollseren	0,69-4,30	42	2,2 -11,9	(4)
SMA 12/60	Kontrollserum	2,3	30	0,89	(7)
GSA II	Kontrollserum	3,9	20	1,37	(8)
Jendrassik-Grof	Standard	0,5-20	30	5,85	*
Jendrassik-Grof	Neugeb.-Serum	10,2	30	2,54	(10)
Jendrassik-Grof	Neugeb.-Serum	20,2	30	3,21	(10)
Jendrassik-Grof	Neugeb.-Blut	19,8	20	5-10	(12)
Jendrassik-Grof	Control-Dade	19,6	30	1,10	(11)
Jendrassik-Grof	Control-Dade	20,0	30	1,92	(11)
Jendrassik-Grof	Control-Dade	19,6	75	0,41-0,50	(13)
Jendrassik-Grof	Control-Dade	19,6	n.n.	1,89	(9)
2,4-Dichloranilin	Control-Dade	20,0	20	1,3	(8)
GSA II	Control-Dade	20,0	20	0,56	(8)
Bilimeter	Control-Dade	19,4	10	0,8	(14)
BB-Meter, Modul 468	Control-Dade	19,8	10	1,3	(14)
MICO-OHC-Photo- Ictometer II	Control-Dade	19,6	20	>3	(12)
MICO-OHC-Photo- Ictometer II	Neugeb.-Serum	10,3	30	2,15	(10)
MICO-OHC-Photo- Ictometer II	Neugeb.Serum	20,4	30	2,50	(10)
Spektralphotometer	Versatol pediatric	21,0	20	2,55	(10)
State of the Art	Manuell	1,0		12,84 ± 0,57	(15)
	Mechanisiert	1,0		5,35 ± 0,24	(15)
	Manuell	6,0		9,16 ± 0,29	(15)
	Mechanisiert	6,0		3,89 ± 0,14	(15)
Critical CV nach Barnett				20	(16)

\* Aus dem Laboratorium des Verf. W. A.

Präzision von Tag zu Tag (imprecision between run, VK<sub>T</sub>)

An Patientenpoolplasma (portioniert, -18°C) werden im Bereich von 1-15 mg/dl Präzisionswerte VK<sub>T</sub> von 10,5-15,3%, im Mittel 13,3%, ermittelt (Tab. 3).

Die Kalibratoren des Herstellers, als unbekannte Probe analysiert, ergeben Werte für VK<sub>T</sub> = 4,35-6,17%, im Mittel 5,13%. Bei einmaliger Kalibrierung über 9 Tage hinweg liegen die Werte gleich oder eher besser gegenüber täglicher Neukalibrierung über 19 Tage (Tab. 3).

Kontrollseren zeigen recht unterschiedliche Werte. Bei weniger geeigneten Produkten ergeben sich im normalen Konzentrationsbereich Werte von VK<sub>T</sub> = 9,27-20,9%, im Mittel 16,78%, in höheren Konzentrationsbereichen VK<sub>T</sub> = 9,25-23,5%, im Mittel 13,68% (Tab. 3).

Bei den zur Qualitätskontrolle des Seralyzer-Systems geeigneten Kontrollseren Beckmann Decision Level I, II und III, Kontrolllogen LP, Monitrol II, Abnormal Control Serum und Precinorm U fanden wir Präzisionen von VK<sub>T</sub> = 4,54% bis 9,27%, im Mittel 7,49% (n = 190). Das Neugeborenen-Kontrollserum Versatol pediatric ergab einen VK<sub>T</sub>-Wert von 10,5% (n = 10).

Die für die interne Qualitätskontrolle wichtige Präzision von Tag zu Tag mit Kontrollseren ergab beim Seralyzer-System Werte, die denen von naßchemischen manuellen Methoden entsprechen. Dies gilt ebenso für die Kalibratoren und - im geringeren Ausmaß - auch für einen Humanplasmapool.

Die Präzision von Tag zu Tag am Neugeborenen Kontrollserum Versatol pediatric befriedigt nicht (über Matrixprobleme s. u.). Das entscheidende Kriterium sollte hier der Gesamt-Variationskoeffizient (overall coefficient) liefern):

Seralyzer	Humanplasma	(0,86; 4,75 u. 12,35 mg/dl): 16% ds. Arbeit
	Humanserum	(12 u. 29 µmol/l): 6,9 u. 5,3% (3)
	Kontrollserum	(1,40; 3,42 u. 5,74 mg/dl): 3,5% (3)
	Kontrollserum	(0,64; 1,4 u. 4,3 mg/dl): 9,4; 4,2 u. 5,5% (4)
SMA 12/60	Kontrollserum	(0,69; 1,5 u. 4,3 mg/dl): 16,8; 7,0 u. 3,6% (4)

State of the Art siehe oben

Tab. 3: Präzision von Tag zu Tag

Untersuchungs-material	Bezeichnung	n	$\bar{x}$	VK <sub>T</sub>
Patienten-pool	normal	30	1,05	14,2
	mittel	30	4,81	10,5
	hoch	30	12,3	15,3
Kalibrator	niedrig tgl.	19	1,15	6,17
	niedrig 1 ×	9	1,11	5,82
	hoch tgl.	19	3,80	4,43
	hoch 1 ×	9	3,72	4,35
Kontroll-seren	Normal Control Serum	9	< 0,4	-
	Control Serum Normal	11	1,92	16,7
	Q-Pak normal	12	1,86	20,9
	Validate N	10	1,46	19,9
	Serodos	9	1,16	20,7
	Seronorm	8	1,73	13,3
	Precinorm U	12	1,51	9,27
	Pathonorm L	10	1,44	16,7
	Abnormal Control S	10	4,73	9,25
	Q-Pak pathol.	9	7,46	23,5
	Versatol	9	15,14	7,79
	Pathonorm H	10	4,86	13,6
	Hyland Omega	11	5,38	14,3
	Fluionorm P	8	< 0,4	-
	Monitrol II	12	4,36	8,73
	Kontrollogen LP	9	3,04	8,55
	Decision Level 1	10	1,41	6,59
Decision Level 2	10	3,38	4,54	
Decision Level 3	10	5,78	5,56	

Abkürzungen siehe Tabelle 1

Kalibratoren: tgl. = tägliche Neukalibrierung; 1 × = 1malige Kalibrierung zu Beginn der Untersuchungen, unverändert über 9-12 Tage

Damit entspricht das Seralyzer-System bei der Bilirubinbestimmung den konventionellen naßchemischen Methoden hinsichtlich der Präzision.

### Richtigkeit

Die eigenen Untersuchungen beschränkten sich auf den Bereich höherer Bilirubinkonzentrationen, wie sie bei Neugeborenen zur Diagnostik und klinischen Entscheidungshilfe gemessen werden müssen. Bei einer 1:5 (v/v)-Vorverdünnung eines Kontrollserums mit Albumin- oder NaCl-Lösung ist eine Linearität bis ca. 14 mg/dl gegeben (Abb. 1a, 1b). Die statistische Auswertung von Vergleichsmessungen mit der spektralphotometrischen Methode zeigt bis 20 mg/dl einwandfrei präzise Meßwerte (Abb. 1c). Bei einer 1:3 (v/v)-Verdünnung liegt mit Albumin- und NaCl-Lösung die Linearitätsgrenze bei ca. 10 mg/dl, (Abb. 2a, 2b); bei einer 1:6 (v/v)-Verdünnung mit NaCl-Lösung reicht der Meßbereich von 1,0 ... 20 mg/dl.

Alle Kurven sind mehr oder weniger stark überhöht, von ca. 5% (Abb. 2c) bis 40% (Abb. 1c) (bei 10 mg/dl), sie schneiden nicht immer den Nullpunkt und weichen, besonders bei 1:3 (v/v)-Verdünnungen, bei höheren Bilirubinkonzentrationen von der Ausgleichsgeraden ab. Berechnete und spektralphotometrisch gemessene Konzentrationen stimmen gut überein. Diese Aussagen gelten im Prinzip, durch Einzelmessungen bestätigt, auch für Plasma von Neugeborenen; aus ethischen Gründen wurde darauf verzichtet, die Zahl der Probenahmen bei Neugeborenen zu erhöhen. Diese Untersuchungen wurden von 4 MTA an 2 Geräten mit mehreren Kalibratoren- und Teststreifenchargen durchgeführt (n = 160).

### Angaben zur Präzision von Tag zu Tag aus der Literatur

System	Material	c (mg/dl)	n	VK <sub>T</sub> (%)	Lit.
Seralyzer	Humanserum	0,70	12	6,8	(3)
Seralyzer	Humanserum	1,70	12	3,8	(3)
Seralyzer	Kalibrator	1,10	20	2,9-5,6	(3)
Seralyzer	Kalibrator	3,80	20	1,9-2,5	(3)
Seralyzer	Kontrollserum	0,95	10	6,2	(3)
Seralyzer	Kontrollserum	4,88	10	7,5	(3)
Seralyzer	Kontrollserum	0,64	81*	8,3	(4)
Seralyzer	Kontrollserum	1,40	81*	3,0	(4)
Seralyzer	Kontrollserum	4,30	81*	4,9	(4)
Seralyzer	Kontrollserum	-	-	10,1	(21)
SMA 12/60	Kontrollserum	2,30	30	2,96	(7)
GSA II	Kontrollserum	3,90	20	3,57	(8)
SMA 12/60	Kontrollserum	0,69	14	11,90	(4)
SMA 12/60	Kontrollserum	1,50	14	3,80	(4)
SMA 12/60	Kontrollserum	4,30	14	2,80	(4)
Jendrassik-Grof	Neugeb.-Serum	10,20	30	3,80	(10)
Jendrassik-Grof	Neugeb.-Serum	20,20	30	3,03	(10)
Jendrassik-Grof	Precinorm U	1,36-1,41	196	6,47-11,0	.
Jendrassik-Grof	Kontrollogen LP	2,22-2,48	201	5,81-8,30	.
Jendrassik-Grof	Control-Dade	19,60	35	2,10	(11)
Jendrassik-Grof	Control-Dade	20,00	35	3,8	(12)
Jendrassik-Grof	Control-Dade	20,00	75	2,10-2,50	(13)
Jendrassik-Grof	Control-Dade	19,60	137	2,50	(17)
Jendrassik-Grof	Versatol pediatric	20,40	30	4,10	(18)
2,4-Dichloranilin Ictometer	Control-Dade	20,00	20	3,29	(8)
Spektralphotometer	Neugeb.-Serum	10,20	30	1,97	(10)
Spektralphotometer	Versatol pediatric	20,90	310	3,60	.
Spektralphotometer	Control-Dade	20,00	40	3,01	.

\* Aus dem Laboratorium des Verf. W. A.

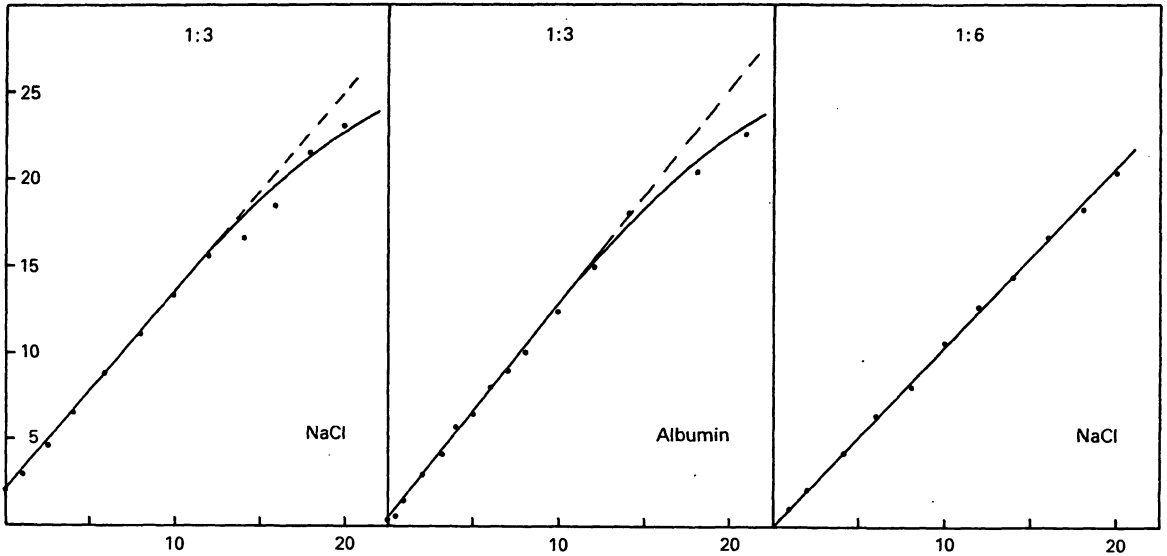
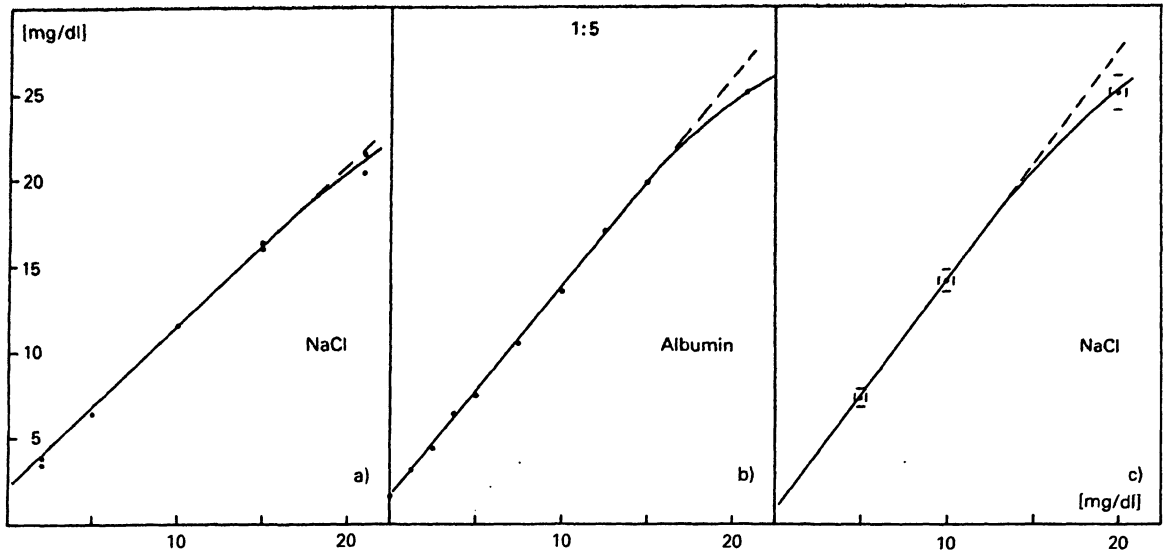


Abb. 1 und 2: Prüfung der Linearität mit Kontrollseren Versatol pediatric (21,0 mg/dl Bilirubin) Verdünnung 1:5 (v/v).  
 1 a) Verdünnungsmittel: 9,0 g/l NaCl-Lösung; Abszisse: berechnete Bilirubinkonzentrationen.  
 1 b) Verdünnungsmittel: 80 g/l Humanalbuminlösung; Abszisse: berechnete Bilirubinkonzentrationen.  
 1 c) Verdünnungsmittel: 9,0 g/l NaCl-Lösung; Abszisse: spektralphotometrisch bestimmte Bilirubinkonzentrationen.  
 Ordinate: am Seralyzer-System ermittelte Bilirubinkonzentrationen. Alle Zahlenwerte in mg/dl.  
 2a) und 2b) wie 1 a) und 1 b), Verdünnung 1:3 (v/v).  
 2c) Verdünnungsmittel: 9,0 g/l NaCl-Lösung, Verdünnung 1:6; Patientenplasma

**Kommentar:** Diese zur Evaluierung einer neuen Analysenmethode grundsätzlich erforderlichen Messungen sind nicht Gegenstand dieser Untersuchung, sondern Aufgabe des Herstellers. Er gibt den Meßbereich von 0,4–7,5 mg/dl (7–130 µmol/l) an (4) und schreibt vor, daß „bei Werten oberhalb des Meßbereichs eine 1:3 Verdünnung vorgenommen werden“ kann. Linearität wird bis zu 171 µmol/l gefunden (3).

Für Neugeborenenplasma reichen diese Angaben nicht aus. Zusätzlich auftretende Matrixeffekte verschwinden bei höheren Verdünnungen, z. B. 1:6, besser 1:10 (v/v). Da bei einer 1:10-Verdünnung jedoch niedrigere Bilirubinkonzentrationen bei Säuglingen, z. B. nach Photothe-

rapie, nicht mehr hinreichend präzise bestimmt werden können, wird eine 1:5-Verdünnung mit NaCl-Lösung vorgesehen. Die verdünnte Probe wird dann wie Erwachsenenplasma behandelt. Die Linearität ist dann bis zu (mindestens) 18 mg/dl gegeben.

### Kalibratoren, Kontrollseren

Kalibratoren wurden als unbekannte Proben in zwei Systemen (S = Einheit von Instrument, Modul, Kalibratorencharge, Teststreifencharge, Pipetten und -spitzen sowie MTA) parallel untersucht. Bei täglicher Neukalibrie-

ung beträgt über 9–10 Tagen im System A bzw. B die mittlere Abweichung vom deklarierten Sollwert (bias) +4,55% (low) und  $\pm 0$  bzw. +1,58% (high), bei 1maliger Kalibrierung zu Beginn der Untersuchungen  $\pm 0$  bzw. 0,91% (low) und -2,64 bzw. -2,11% (high) (Tab. 4).

Die bei den Präzisionsmessungen an Kontrollseren von Tag zu Tag erhaltenen Mittelwerte zeigen gegenüber den deklarierten Sollwerten – methodenbedingt – erhebliche Abweichungen. Die Spannweite liegt von -27% bis +31% in allen Konzentrationsbereichen. Es wurden aber auch sehr geringe Abweichungen gefunden:  $\pm 0\%$  (Validate N), -5% (Precinorm U) oder +7% (Hyland Omega I) (n = 180).

**Kommentar:** Hier soll nicht auf das immer kritischer werdende Problem methodenabhängiger Referenzwerte eingegangen werden. Für das Seralyzer-System soll nur gezeigt werden, daß es auch in dieser Hinsicht keine Sonderstellung einnimmt und eine Beziehung auf später zur Verfügung stehende Werte „definitiver Methoden“ (22) möglich ist. Ähnliche Werte sind auch früher an den Kontrollseren Hyland Omega I und II erhalten worden: Abweichungen von +18% (I, 13,7  $\mu\text{mol/l}$ ) und +1,4% (II, 82,1  $\mu\text{mol/l}$ ) (2). Beachtlich ist die Reproduzierbarkeit der Analysenwerte des Systems anhand problemloserer Kontrolllösungen, der Kalibratoren, und zwar unabhängig von Mensch und Material. Schließlich sei besonders darauf hingewiesen, daß das Seralyzer-System der internen Präzisionssicherung unterworfen werden kann. Zum Problem der Kalibrierspeicherung siehe unten.

## Qualitätssicherung

**Interne Qualitätssicherung:** Für die interne Qualitätskontrolle stehen Kontrollseren verschiedener Hersteller mit verschiedenen Konzentrationsbereichen zur Verfügung. Für das Teststreifensystem des Seralyzers bewährt haben sich die Kontrollseren Beckman Decision Level I, II, III, Behringwerke Kontrolllogen LP, Boehringer-Mannheim Precinorm U, Gödecke, Validate N, Hyland Omega I, Merz

+ Dade Monitrol I und für Neugeborenenbilirubin Gödecke Versatol pediatric. Ergebnisse siehe bei 1.2 und 2.2.

**Externe Qualitätskontrolle:** Im Rahmen der routinemäßigen Teilnahme an den Ringversuchen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie e.V. haben wir im November 1982 und April 1983 die Ringversuchsproben mit dem Seralyzer-System analysiert. Die Abweichungen vom Sollwert liegen bei 10,8% und 15,3% (1982) und 6,5% und 7,2% (1983) (Tab. 5). Die im gleichen Zeitraum mit der Jendrassik-Grof-Methode zertifizierten Abweichungen betragen im Jahresmittel -4,54 ... +4,75% (1981) und -2,43 ... +7,38% (1982). Aufgrund der Kriterien,  $D/S \leq 3,00$ , wäre für beide Ringversuche die Erteilung eines Zertifikates möglich gewesen.

## Korrelation bei Patientenspezimen

In 66 Patientenplasmen wurden mit der Routinemethode (Jendrassik-Grof) und dem Seralyzer-System die Bilirubin-konzentrationen bestimmt (Abb. 3). Die Wertepaare folgen einer Punkteschar, die bei zeitlicher Aufschlüsselung nach dem Analysendatum zwei Kollektiven zugeordnet werden konnte: Die Bilirubinbestimmungen waren mit zwei verschiedenen Kalibratorchargen durchgeführt worden!

Die Regressionsgleichung der steileren Linearen lautet  $y = 0,036 + 1,145x$  (n = 31, r = 0,993) und der Korrelationskoeffizient r = 0,997.

Die Bilirubinbestimmungen in Neugeborenenplasmen wurden mit dem Seralyzer-System und der spektralphotometrischen Routinemethode verglichen.

Die Regressionsgleichung lautet  $y = 0,33 + 0,958x$  (n = 27, r = 0,605) und der Korrelationskoeffizient r = 0,781.

**Kommentar:** Essentieller Bestandteil von Aussagen zur Richtigkeit ist ein Methodenvergleich an klinischem Untersuchungsgut. Für das Seralyzer-System ist folgendes in der Literatur beschrieben:

Vergleichsmethode	n	a	b	r	c	Zitat
SMA 12/60	205	(0)	0,939	-	?	(6)
SMA 12/60	121	-0,056	0,97	0,96	0-6,5	(19)
SMA 12/60	278	1,7	1,04 <sup>1)</sup>	0,98	0-200	(3)
SMA 12/60	194	0,012	0,975	0,939	0-7,5	(4)
Jendrassik	150	0,07	1,14	0,98	0,4-7,5	(19)
	53	-0,21	0,95	0,996	?	(2)
Für die Bestimmung im Neugeborenenplasma gegenüber Jendrassik-Grof:						
Ictometer II	187	0,366	0,904 <sup>2)</sup>	0,986	?	(11)
Ictometer II	172	0,15	0,99 <sup>3)</sup>	0,988	3-22	(9)
Bilirubin	52	-	-	0,9813	2-15	(13)
BB-Meter 468	52	-	-	0,9630	2-15	(13)

### Hinweise:

- 1) Nicht linear: Abweichung 34,2  $\mu\text{mol/l}$ : +12,9%, darüber +8,6%
  - 2) Differenz der Wertepaare im gepaarten t-Test noch signifikant (p > 0,001)
  - 3) >13 mg/dl geringfügig flacher: a = 1,72, b = 0,89, nicht signifikant
- c = Konzentration des Bilirubins in mg/dl

Tab. 4: Richtigkeit

Untersuchungs- material	Bezeichnung	Deklaration	Ergebnis				
			n	$\bar{x}$	$\Delta$		
Kalibrator	low tgl. A	1,1	19	1,15	+ 4,55		
		1,1	10	1,15	+ 4,55		
	1 × A	1,1	9	1,10	± 0		
		1,1	9	1,11	+ 0,91		
	high tgl. A	3,8	19	3,80	± 0		
		3,8	10	3,86	± 1,58		
	1 × A	3,8	9	3,70	- 2,64		
		3,8	9	3,72	- 2,11		
	Kontrollserum	normal	Normal Control Serum	0,4 -0,7	4	0,4	-27
			Control Serum N	1,35	9	1,92	+42
Q-Pak normal			1,4 -1,6	9	1,86	~+24	
Validate N			1,4 -1,5	10	1,46	~ 0	
Serodos			0,95-1,05	9	1,16	~+10	
Seronorm			1,51-1,60	9	1,73	~+11	
Precinorm U			1,5 -1,7	10	1,51	~- 5	
Pathonorm L			1,1	9	1,44	+31	
pathologisch			Abnormal Control Serum	5,3 -6,7	10	4,73	~-21
		Q-Pak pathol.	6,4 -7,0	12	7,46	~+11	
		Versatol ped.	20,9	10	15,14	~-27	
		Pathonorm H	3,93-4,26	11	4,86	~+18	
		Hyland Omega	4,3 -5,7	10	5,38	~+ 7	
		Monitrol II	3,95-4,09	11	4,36	~+ 8	
		Fluinorm P	-	4	0,4	-	
		Kontrollogen LP	2,4 u. 2,53	12	3,04	+23	
		Decision Level 1	0,8 -0,9	12	1,41	+65	
Decision Level 2		1,8 -1,9	12	3,38	+82		
Decision Level 3	3,8 -4,1	12	5,78	+46			

n = Zahl der Messungen (=Tage);  $\bar{x}$  = Arithmetrischer Mittelwert;  $\Delta$  = Abweichung von  $\bar{x}$  zum deklarierten Wert in %; tgl. = tägliche Kalibrierung; 1 × = 1malige Kalibrierung zu Beginn der Serie; A = System A, 1 Gerät, Modul, Kalibratorcharge, Teststreifencharge, MTA; B = System B, 1 Gerät, Modul, Kalibratorcharge, Teststreifencharge, MTA  
 Deklaration: Zielwertangaben durch den Hersteller, z. T. mit verschiedenen Methoden

Tab. 5: Ringversuchsergebnis  
 Ringversuch der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie,  
 November 1982 (I) und April 1983 (II).  
 Die Sollwerte gelten für Methodenschlüssel 3

RV	Probe	Soll	Gefunden	D/S	Zerti- fikat
I	A	1,85	2,1/2,0	1,67	ja
	B	1,45	1,7/1,7	1,92	ja
II	A	4,3	4,58	+0,62	ja
	B	1,4	1,50	+0,67	ja

S = Standardabweichung, angegeben von der DGKC; D = Differenz unseres Wertes vom Sollwert; D/S = Bewertungskriterium  
 Zertifikat: Erteilung eines Zertifikats möglich bei D/S ≤ 3,00

Die von uns erhobenen Befunde entsprechen den Literaturangaben. Eine endgültige Aussage ist jedoch erst nach Vorliegen definitiv festgelegter Module und Chargenkonstanz der Kalibratoren möglich, da z. B. der Anstieg verschiedener Regressionsgeraden mit einem „Standardfehler“ (6) von 0,46 mg/dl die Differenzen der Kalibrierstandards widerspiegeln (6) [von den gleichen Autoren wurden diese Differenzen später allerdings auf Matrixprobleme zurückgeführt (4)].

### Interferenzen durch körpereigene Substanzen

Lipämie stört nicht: Im Normalbereich hat Triolein bis zu 2000 mg/dl keinen Einfluß (Abb. 4).

Hämolyse stört erheblich. Eine positive Verfälschung normaler Bilirubinkonzentrationen um + 50% treten bei Hämoglobinkonzentrationen ab ca. 0,3 g/dl, um + 300% ab ca. 1 g/dl auf. Bei Hämoglobinkonzentrationen ≤ 0,10 g/dl ist keine Störung zu erwarten. Monoklonale Immunglobuline stören in höheren Konzentrationen (siehe unten „Matrixprobleme“); entsprechende Seren sind durch ein CAF-Elektropherogramm, eine Immunglobulinbestimmung oder eine erhöhte Plasmaviskosität erkennbar. Systematische Untersuchungen liegen nicht vor (n = 80).

Hämolytische Seren sind ab etwa 20 mg/dl Hämoglobin visuell eben erkennbar, so daß obengenannte Störeinflüsse bemerkbar sind. Der Hersteller gibt an, daß Hämoglobinkonzentrationen von 0,025 g/dl nicht stören (Ames-Beiblatt), ebensowenig auch noch 0,20 g/dl. Cholesterin ist bis 400 mg/dl, Harnstoff bis 200 mg/dl (19) ohne Einfluß.

### Körperfremde Substanzen (Tab. 6)

Eine ausgewählte Reihe von Pharmaka, darunter auch Cephaloridine, zeigen in doppelt therapeutischen Konzentrationen keinen Einfluß auf die Bilirubinbestimmung des Seralyzer-Systems (n = 100). Es liegen nur wenige Studien über analytische Interferenzen am Seralyzer-System vor. Ascorbinsäure (10 mg/dl), Aspirin® (10 mg/dl) und „Salicylate“ (20 mg/dl) zeigen keinen Einfluß (2, 19). Systematische Untersuchungen insbesondere in Hinsicht über die Leistungsfähigkeit des Seralyzer-Systems in Intensiv-Abteilungen sind dringend erforderlich (3).  
 (Fortsetzung auf Seite 255)

(Fortsetzung von Seite 254)

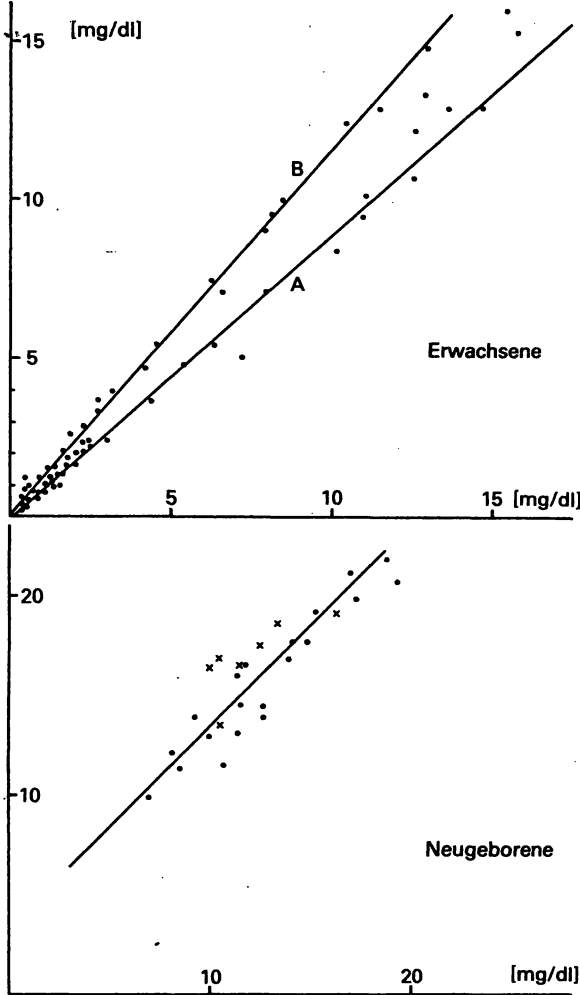


Abb. 3: Prüfung der Linearität mit Patientenplasmen. Oben: Erwachsene. Abszisse: Bilirubinkonzentration in mg/dl; Bestimmung nach Jendrassik-Grof; A und B: verschiedene Kalibrator-Chargen. Unten: Neugeborene. Abszisse: Bilirubin-Konzentration in mg/dl, spektralphotometrische Bestimmung. Ordinate: Am Seralyzer-System ermittelte Bilirubin-Konzentrationen in mg/dl. Verdünnungen bei  $c = 5 \text{ mg/dl}$  mit A bidest. (●) 1:3 (v/v) bei Erwachsenen (oben), mit 80 g/l Humanalbumin (x) oder 9 g/l NaCl-Lösung 1:5 (v/v) bei Neugeborenen (unten)

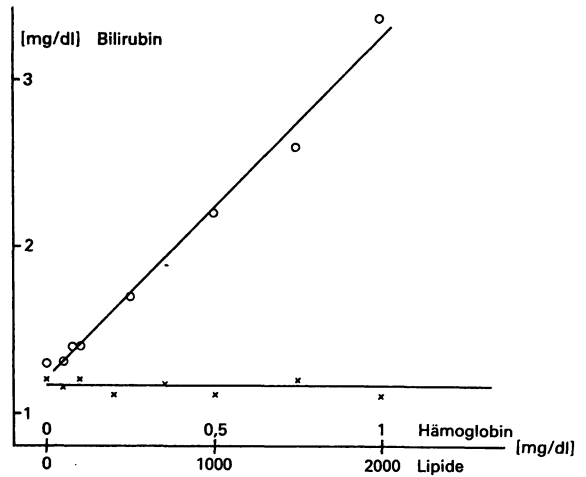


Abb. 4: Analytische Interferenzen körpereigener Stoffe. Abszisse: Konzentration von Hämoglobin (o-o-o) und Triglyceriden (x-x-x) nach Zusatz von Vollblut bzw. Triolein in mg/dl. Ordinate: Bilirubinkonzentration in mg/dl am Seralyzer

### Speicherdauer der Kalibrierung

Eine Speicherung der Kalibrierung über 24 Std. ist nachgewiesen (3). Wie eine systematische Studie zeigt (20), bleibt die Einspeicherung der beiden Konzentrationswerte für Bilirubin über wenigstens 30 Tage stabil erhalten. Das gleiche gilt für Kreatinin, Glukose, Cholesterin, Harnstoff, LDH sowie – in niedrigeren Konzentrationen – für Harnsäure und CK.

Die Einsatzbereitschaft und Wirtschaftlichkeit des Seralyzer-Systems, insbesondere für das Notfall- und Intensivlabor, aber auch für das Praxislabor des Arztes, wird von der Häufigkeit der Kalibrierung stark beeinflusst. Dem Nachweis, daß über Wochen keine Neukalibrierung erforderlich ist, kommt zur Beurteilung eine entscheidende Bedeutung zu. Will man die deklarierten Werte der Kalibratoren zur Überprüfung der Kalibrierung benutzen, ist zu beachten, daß bei täglicher Neukalibrierung eine geringfügige Verschlechterung der Präzision (Tab. 3) und der „Richtigkeit“ (Tab. 4) der Meßwerte über mehrere Tage bzw. Wochen sich ergeben kann.

Tab. 6: Analytische Interferenzen körperfremder Stoffe

Substanz	Bilirubin		Wirkstoff			
	Bezeichnung	2 DTK	$C_s$	$C_0$	$C_1$	Effekt
Binotal® 500	1250	12,5	0,4	0,4	keiner	Ampicillin
Zyloric®	100	1,0	0,4	0,4	keiner	Allopurinol
Paraxin®	500	5,0	0,4	0,4	keiner	Chloramphenicol
Amuno®	100	1,0	0,5	0,5	keiner	Indometacin
Borsäure	–	0,5–20,0	0,8	0,8	keiner	–
Cebion®	200	0,5–20,0	0,7	0,7	keiner	Ascorbinsäure
Pipril®	–	200–2000	0,5	0,5	keiner	Piperacillin
Certomycin®	–	2,5–100	0,5	0,5	keiner	Netilmicin
Aspirin®	–	5–50	0,5	0,5	keiner	Acetylsalicylsäure
Patentblau	–	10–100	0,6	0,6	keiner	–
Ciaforan®	–	20–200	0,4	0,4	keiner	Cefotaxim
Cefobis®	–	20–200	1,5	1,5	keiner	Cefoperazon
Mefoxitin®	–	2–20	0,6	0,6	keiner	Cefoxitin

2 DTK = Doppelt toxische Konzentration in mg/l;  $C_s$  = Substanzkonzentration im Serum in mg/l;  $C_0$  = Bilirubinkonzentration vor Zusatz in mg/dl;  $C_1$  = Bilirubinkonzentration nach Zusatz in mg/dl; Kein Effekt = gemessene Abweichung über dem Substanzkonzentrationsbereich < 5%



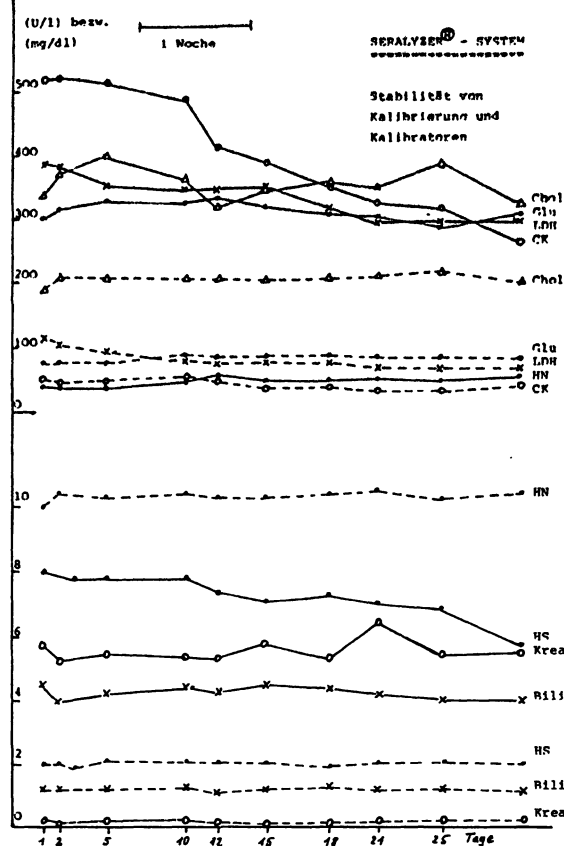


Abb. 5: Speicherdauer der Kalibrierung. Einmalige Kalibrierung am 1. Tag. Abszisse: Kalendertage. Ordinate: Meßwerte des Gerätes bei Einsatz der gleichen Kalibratoren als unbekannte Probe ohne Neukalibrierung

Dies wird auch für andere Parameter des Seralyzer-Systems bei Kontrolle vor und nach der täglichen Kalibrierung über 20 Tage hinweg berichtet (3). Auch bei der Überwachung der Bilirubinbestimmung am SMA 12/30 durch Kontrollseren ist festgestellt worden, daß „die tägliche Einstellung auf den Sollwert mit einem Fehler behaftet ist, der die Summe der Fehler innerhalb der Analysendurchführung übertrifft“ (7).

### Erfassung von Bilirubinfraktionen

Veröffentlichungen über Studien zur Erfassung von Bilirubinfraktionen, z. B. B<sub>1</sub> oder B<sub>2</sub> mit ihren verschiedenen spektralen Eigenschaften, sind den Verfassern nicht bekannt. Für das Kodak-EKTACHEM existieren Problemlösungen (23).

### Plasma vs Serum

Wir haben die Bilirubinkonzentrationen an Serum- und Plasmaproben von Patienten nach einer einzigen Venenpunktion zu gleicher Zeit an zwei Seralyzer-Geräten alternativ und konsekutiv bestimmt. Die Differenzen liegen unter 1–2% und sind im gepaarten t-Test nach Student statistisch nicht signifikant ( $p \leq 0,05$ ;  $n = 30$ ). Plasmafibrinogen bindet Bilirubin nicht.

### Analytische Interferenzen: Matrix

Es ist bekannt, daß das Seralyzer-System durch die Serum-Matrix mehr beeinflussbar ist als andere vergleichbare Methoden (4). So wird bei Serum nach einer 1:3-Verdünnung mit Wasser ein um den Faktor 1,3 höherer Bilirubinwert angezeigt, als dem theoretischen Wert entspricht (4). Mit Serum als Verdünnungsmedium tritt dieser Effekt nicht auf. Aufgrund eines Hinweises (4) haben wir die Technik des Auftragens, die Verdünnungsverhältnisse und -medien (Plasma, Serum, Albumin-, NaCl-Lösung und Aqua bid.) bei Plasmazytom- und Neugeborenen-Plasmen eingehend studiert. Derartige Plasmen oder Seren diffundieren vermutlich aufgrund ihrer höheren Viskosität nicht gleichmäßig über die Testzone des Teststreifens, sondern bleiben an der Auftragsstelle lokalisiert. Durch Verschiebungen an der Auftragsposition können die angezeigten Werte gegenüber den „naßchemischen“ um  $\pm 100\%$  und mehr reproduzierbar „manipuliert“ werden. Nach Verdünnen nur mit Wasser oder NaCl-Lösungen [1:5 (v/v)] verschwinden diese Effekte.

Die Problematik von Matrixeffekten als Sonderfall von analytischen Interferenzen dürfte für alle „trockenchemischen“ Methoden bei Serum, Plasma und insbesondere Vollblut zu berücksichtigen sein.

### Praktikabilität und Wirtschaftlichkeit

Für Bilirubin gelten keine Sonderverhältnisse, es wird daher auf die Seralyzer-Literatur verwiesen.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen B. Metzger, I. Kirstein, I. Hochdörffer, M. Wetzel-Malczky sei für ihre präzise und engagierte Mitarbeit besonders gedankt. Mit- einbezogen seien auch die zuständigen Schwestern und Hebammen der geburtshilflich-gynäkologischen Klinik der St.-Vincentius-Krankenhäuser.

### Schrifttum:

- MICHAELSSON, M.: Scand. J. clin. Lab. Invest. 13, suppl. 56, 1–8 (1961).
- MICHAELSSON, M., NOSSLIN, B., SJÖLIN, S.: Pediatrics 35, 925–929 (1965).
- BAUER, R.: A special Test Strip Method for the quantitative Determination of total Bilirubin in Serum. Clin. Chem. 24, Nr. 6, 104 (1978) und 24, 1009 (1978).
- THOMAS, L., PLISCHKE, W., STORZ, G.: Evaluation of a quantitative solid phase reagent system for determination of blood analytes. Ann. Clin. Biochem. 19, 214–223 (1982).
- KARMEN, A., LENT, R.: Clinical Chemistry Testing with the Ames Seralyzer Dry Reagent System. J. Clin. Lab. Autom. 2, 284–296 (1982).
- SONNTAG, O.: Trockenreagenträger. Einführung in eine neue Technologie am Beispiel des Kodak Ektachems. mta-journal 2, 480–485 (1980). Original: SPAYD, R. W., BRUSCHI, B., BURDICK, B. A., DAPPEN, G. M., EIKENBERRY, J. M., ESDERS, T. W., FIGUERAS, J., GOODHUE, C. T., LA ROSSA, D. D., NELSON, R. W., RAND, R. N., WU, T. W.: Clin. Chem. 24, 1343–1350 (1978).
- KARMEN, A., LENT, R.: Clinical Evaluation of Strip Test for Bilirubin in Serum Measured by Ames Seralyzer Reflectance Photometer. Clin. Chem. 26, Nr. 7, 157 (1980).
- HOFFMEISTER, H., JUNGE, B.: Über die Haltbarkeit von Serumbestandteilen und die Zuverlässigkeit ihrer Bestimmung im Autoanalyzer SMA 12/30-Survey. Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 8, 613–617 (1970).
- COLOMBO, J. P.: Umfrage: Wie zuverlässig ist die (Mikro)-Bilirubinbestimmung im Serum, wie breit streuen die Ergebnisse mit verschiedenen Methoden? pädiat. prax. 15, 296 (1975).
- SCHÉLLONG, G.: Siehe 8, pädiat. prax. 15, 299 (1975).
- SCHULTZ, D., GERSTHEIMER, A.: Wie sicher sind Bestimmungen mit dem „Ictometer“? Vergleichende Untersuchungen mit einer Bilirubin-Direktmessung und einer Diazo-Methode. Klin. Pädiat. 188, 62–66 (1976).
- SITZMANN, F. C.: Siehe 8, pädiat. prax. 15, 295 (1975).
- SCHALL, H.: Siehe 8, pädiat. prax. 15, 297 (1975).
- WITT, I.: Siehe 8, pädiat. prax. 15, 301 (1975).
- KUPKE, I. R.: Die photometrische Mikrobestimmung von Bilirubin im unverdünnten Kapillarplasma von Neugeborenen. Z. Geburtsh. u. Perinat. 181, 456–459 (1977).
- ROSS, J. W., FRASER, M. D., MOORE, Th. D.: Analytical Clinical Laboratory Precision-State of the Art for Thirty-one Analytes. Am. Soc. Clin. Pathol. 74, Nr. 4, Suppl. 521–530 (1980).
- BARNETT, R. N.: Medical Significance of laboratory results. Am. J. Clin. Pathol. 50, 671–676 (1968).
- KÜBLER, W.: Siehe 8, pädiat. prax. 15, 300 (1975).
- BIDLINGMAIER, F.: Siehe 8, pädiat. prax. 15, 300 (1975).
- AMES/MILES, Firmenabgaben in wiss. Prospekt, 12 (1981).

20. APPEL, W., APPEL, S.: Das Seralyzer®-System im praktischen Einsatz. Lab.med. 7, 105 (1983).
21. BURGER, E., LAPIN, A., GABL, R.: Evaluation der Bestimmungen von Glucose, Harnstoff-N, Harnsäure, Bilirubin, Cholesterin und Lactat-Dehydrogenase mit dem Seralyzer®-System. Lab.med. 7, 105 (1983); dito: Das Seralyzer®-System, Evaluation der Bestimmung von Glucose, Harnstoff-N, Harnsäure, Bilirubin, Cholesterin und Lactat-Dehydrogenase. Med. Lab. 35 (6), 153-157 (1982).
22. STAMM, D.: Neues Konzept für die Qualitätssicherung klinisch-chemischer Befunde aufgrund der ärztlichen Erfordernisse basierend auf Referenzmethodenwerte. Mitt. Dt. Ges. f. Klin. Chem. e.V. 14, 5-16 (1983).
23. POWERS, D. M.: Hospital-Industrial-Synergism in Clinical Chemistry: a case study. IFCC News 1984/1, 8-10.

#### Zusammenstellungen

- APPEL, W., PLISCHKE, W., STORZ, G.: Seralyzer®-System-Investigation in Germany. Mitt. Dt. Ges. f. Klin. Chem. e.V. 12, 15 (1981).
- THOMAS, L., APPEL, W., STORZ, G., PLISCHKE, W.: Comparative clinical studies of a quantitative dry reagent substrate and classical reference methods. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 19, 859 (1981).
- ZIPP, A.: Development of dry reagent chemistry for the clinical laboratory. J. Automat. Chem. 3, 71-75 (1981).
- THOMAS, L., APPEL, W., STORZ, G., PLISCHKE, W.: Bestimmung von Blutbestandteilen auf Reagenzträgern. Dtsch. med. Wschr. 106, 1091-1094 (1981).
- GREYSON, J.: Analytische Chemie auf trockenen Reagenz-Trägern. Med. Lab. 34, 209-214 (1981).
- APPEL, W.: Das Seralyzer®-System. Med. Lab. 34, 314-320 (1982).
- APPEL, W.: Das ärztliche Laboratorium - quo vadis? Die Trockenchemie, der Arzt, die MTL und das Labor. Teil II: Das Seralyzer®-System. mta praxis 29, 677-683 (1983).
- PLISCHKE, W.: „Trockenchemie“ - Teststreifenverfahren zur quantitativen Bestimmung von Blutbestandteilen - Darstellung des Prinzips am Beispiel der Harnstoff-N-Bestimmung. Lab.med. 7, 106 (1983).
- THOMAS, L.: Quantitative Cholesterinbestimmung im Serum mit einem Teststreifenverfahren. Lab.med. 7, 145 (1983).
- SONNTAG, O., AUSSEL, M.: Trockenchemie - eine neue Technologie für die Zukunft des medizinischen Laboratoriums. Lab.med. 8, 22-24 (1984).
- SCHLICHT, G.: Trockenchemische Verfahren in der Präzisionsdiagnostik. Ärztl. Lab. 30, 51-54 (1984).

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. Walter Appel  
Zentrallaboratorium der St.-Vincentius-Krankenhäuser  
Südenstraße 32  
7500 Karlsruhe



7 Jahre Erfahrung mit dem „Fast Hb Test“ fanden ihren Niederschlag und optimierten die HbA<sub>1</sub> Bestimmung

- Der ALDIMIN ELIMINATOR\* ermöglicht in 10 Minuten einschließlich Hämolyse die ausschließliche Erfassung der stabilen Ketoaminform, auf die es ankommt!
- Der HbA<sub>1</sub>-VERIFICATOR\*\* ermöglicht als erste Kontrolle den Vergleich aller gängigen Verfahren. Resultatsabweichungen entsprechen denen identischer nativer Blutproben.
- Das RATIOMETER mißt die Extinktionen, speichert sie dem Arbeitsablauf entsprechend und druckt die Ergebnisse protokolliert aus.
- Wasserbad und Umlaufstränder werden zum Selbstkostenpreis berechnet.

Auf unsere Erfahrung sollten Sie nicht verzichten, deshalb:

HbA<sub>1</sub> = FAST HEMOGLOBIN TEST SYSTEM.

Wenn Sie auch an anderen glykosylierten Proteinen interessiert sind, informieren Sie sich über GLYCAFIN, ein Trennsystem, das die Isolierung und damit Erfassung aller glykosylierten Verbindungen durch Affinitätschromatographie der Routine näherbringt.

\*BRD Patent 3119046 — USA Patent 4399227 — weitere anhängig

\*\*Patent anhängig

Bezug und weitere Informationen durch:

**panchem**  
ges. f. chemische produkte mbh  
Schloßstraße 3 D-8751 Kleinwallstadt  
Postfach 50 Tel. 06022/21005  
Telex 04188144 panc-d