

**Einfluss der Elektrolytmessmethodik auf  
diagnostische Entscheidungen bei Patienten des  
interdisziplinären Notfallzentrums eines  
Maximalversorgers**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Marcus Wagner**

aus Karlsruhe

2022

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Birgit Stoffel-Wagner
2. Gutachter: PD Dr. med. MUDr. Valentin S. Schäfer

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.02.2022

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Gunther Hartmann

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Hintergrund .....	7
1.2 Elektrolytstörungen Natrium .....	9
1.3 Elektrolytstörungen Kalium.....	9
1.4 Fragestellung .....	11
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>12</b>
2.1 Ethische Voraussetzungen .....	12
2.2 Statistik .....	12
2.3 Datengewinnung und Patientenkollektiv .....	13
2.4 Analytik im Zentrallabor.....	14
2.4.1 Verwendete Materialien.....	14
2.4.2 Elektrolytbestimmung mittels indirekter ISE .....	14
2.4.3 Referenzbereiche der Elektrolytbestimmung mittels indirekter ISE .....	16
2.4.4 Hämatologische Untersuchung .....	17
2.4.5 Referenzbereiche der hämatologischen Untersuchung .....	18
2.4.6 Serumindices .....	18
2.4.7 Messbereich.....	19
2.4.8 Qualitätssicherung im Zentrallabor.....	20
2.4.8.1 Interne Qualitätssicherung .....	20
2.4.8.2 Externe Qualitätssicherung .....	20
2.5 POCT Analytik.....	21
2.5.1 Verwendete Materialien.....	21
2.5.2 POCT Geräte .....	22
2.5.3 Elektrolytbestimmung mittels direkter ISE .....	22
2.5.4 Referenzbereiche der Elektrolytbestimmung mittels direkter ISE.....	22
2.5.6 Referenzbereich des pH-Wertes .....	23

2.5.7 Das POCT-Konzept am UKB .....	23
2.5.8 Messbereich.....	25
2.5.9 POCT Qualitätssicherung.....	25
2.5.9.1 Interne Qualitätssicherung .....	25
2.5.9.2 Externe Qualitätssicherung .....	26
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>
3.1 POCT Messergebnisse .....	27
3.1.1 POCT Kaliumbestimmung.....	27
3.1.2 POCT Natriumbestimmung .....	29
3.1.3 POCT pH-Wertbestimmung .....	31
3.1.4 POCT Abnahmetyp .....	33
3.2 Messergebnisse im Zentrallabor .....	33
3.2.1 Kaliumbestimmung im Zentrallabor .....	33
3.2.2 Natriumbestimmung im Zentrallabor .....	35
3.2.3 Thrombozytenzählung im Zentrallabor.....	37
3.2.4 Hämatokritmessung im Zentrallabor .....	38
3.2.5 Bestimmung des Hämolyseindex im Zentrallabor .....	39
3.2.6 Bestimmung des Ikterusindex im Zentrallabor .....	39
3.2.7 Bestimmung des Lipämieindex im Zentrallabor.....	39
3.3 Methodenvergleich.....	39
3.3.1 Messunterschiede der Methoden .....	39
3.3.1.1 Kalium .....	39
3.3.1.2 Natrium.....	41
3.3.2 Korrelation der Messergebnisse.....	44
3.3.2.1 Kalium .....	44
3.3.2.2 Natrium.....	45
3.3.3 Beurteilung der Messergebnisse anhand der Referenzbereichsgrenzen .....	45
3.3.3.1 Kalium .....	75
3.3.3.2 Natrium.....	76
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>77</b>

4.1 Methodenvergleich.....	77
4.2 Interferenzfaktoren.....	79
4.3 Limitationen der Untersuchung.....	83
4.4 Ausblick.....	84
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>85</b>
<b>6. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>87</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>89</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>91</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>96</b>
<b>10. Lebenslauf.....</b>	<b>97</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
ATP	Adenosintriphosphat
BGA	Blutgasanalyse
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EZR	Extrazellulärraum
HEPES	2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure
IQA	Interquartilsabstand
ISE	Ionenselektive Elektrode
ISR	Interstitialraum
IVR	Intravasalraum
IZR	Intrazellulärraum
KIS	Krankenhausinformationssystem
LIS	Laborinformationssystem
M	männlich
POCT	Point of Care Testing
PVC	Polyvinylchlorid
RfB	Referenzinstitut für Bioanalytik
Rili-BÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
RNA	Ribonukleinsäure
UKB	Universitätsklinikum Bonn
W	weiblich
ZL	Zentrallabor

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Die Bestimmung der Elektrolyte Kalium und Natrium gehört zu den am häufigsten angeforderten Laboruntersuchungen im Zentrallabor. Insbesondere in Notfallsituationen hat sich hierfür das Point of Care Testing (POCT, patientennahe Sofortdiagnostik) mittels direkter ionenselektiver Elektrode (ISE) an Blutgasanalysegeräten als schnelle und zuverlässige Diagnostik etabliert. Parallel zur Elektrolytbestimmung im Rahmen der POCT-Blutgasanalyse wird im Notfallzentrum des Universitätsklinikums Bonn (UKB) auch eine venöse Blutprobe entnommen, aus der neben weiteren Laborparametern auch eine weitere Elektrolytbestimmung auf den klinisch-chemischen Analysegeräten mittels indirekter ISE im Zentrallabor (ZL) erfolgt. Die Datenlage zur Vergleichbarkeit der beiden Methoden ist nicht eindeutig. Es existieren für die aktuell genutzten Messmethoden nur wenige Vergleichsstudien an geeigneten Patientenkollektiven (Chacko et al., 2011; Gavala und Myrianthefs, 2017; Gibbons et al., 2019). Daher ist unklar, ob die Elektrolytergebnisse des POCT durch indirekte ISE Verfahren im Zentrallabor bestätigt werden sollten, bevor diagnostische oder therapeutische Entscheidungen getroffen werden. Diese Fragestellung ist von hoher Relevanz, da in den vergangenen Jahren viele Krankenhäuser ihre Labordiagnostik an externe Labore ausgelagert haben und vor Ort nur noch POCT vorgehalten wird. Die klassische klinisch-chemische Diagnostik wie sie im Zentrallabor des UKB durchgeführt wird, findet in diesen Krankenhäusern sehr häufig nicht mehr statt. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob Elektrolytwerte, die mittels POCT erhoben wurden, reliabel sind oder durch eine weitere Methode bestätigt werden müssen.

## 1.2 Physiologie des Wasser- und Elektrolythaushalts

Der menschliche Körper besteht zu einem großen Teil aus Wasser. Der Wassergehalt liegt in Abhängigkeit von Faktoren wie Alter, Geschlecht und Körperfettanteil bei 55-65 % (Thomas, 2012). Es findet sich eine Vielzahl gelöster Elektrolyte in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers. Das wichtigste Kation im Extrazellulärraum (EZR) ist  $\text{Na}^+$ , das wichtigste Kation im Intrazellulärraum (IZR) ist  $\text{K}^+$ . Die Verteilung des Wassers

zwischen IZR und EZR beträgt 2:1, wobei sich das Wasser des EZR noch einmal auf den interstitiellen und den intravasalen Raum (ISR und IVR) im Verhältnis 4:1 aufteilt. Einen Überblick über die Flüssigkeitsräume und Flüssigkeitsverteilung in den Körperkompartimenten gibt Abbildung 1.

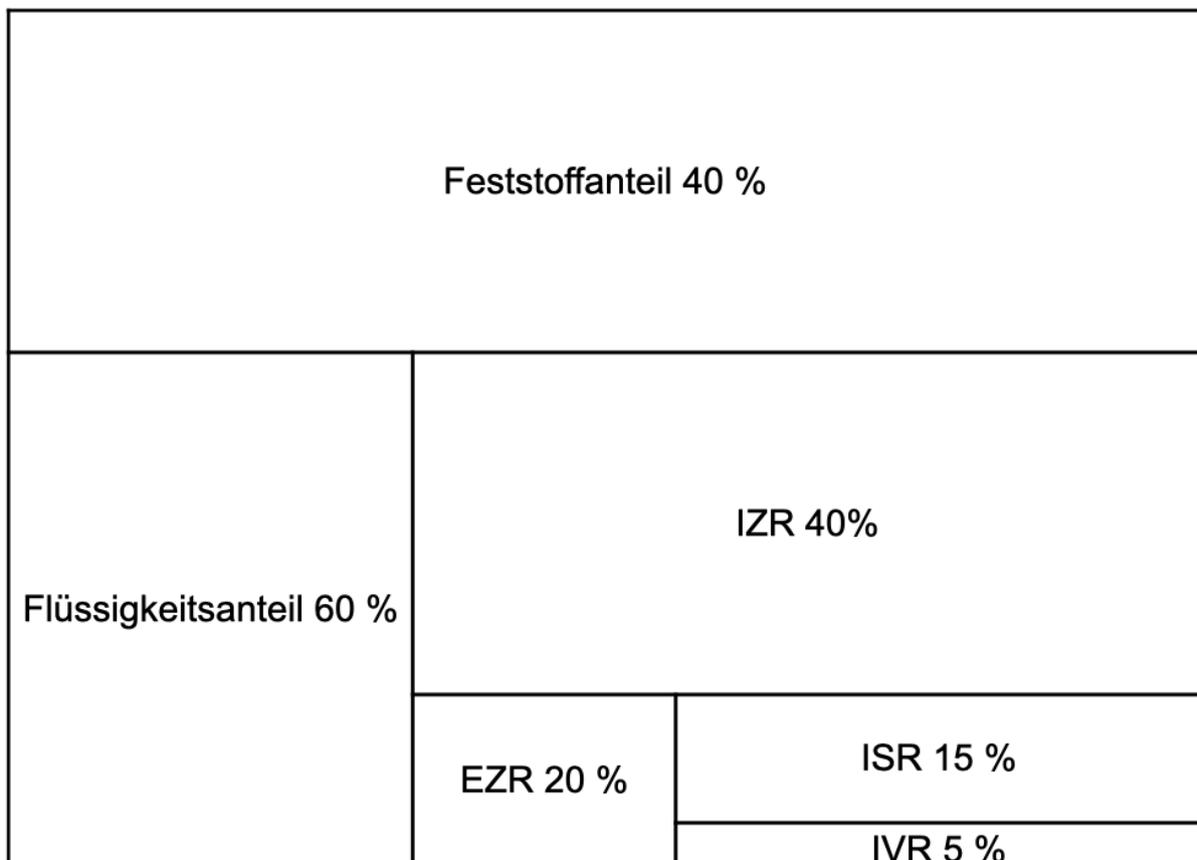


Abbildung 1: Flüssigkeitsräume und Flüssigkeitsverteilung in den Körperkompartimenten. Adaptiert nach Külpmann et al. (2003).

Eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der unterschiedlichen Ionenkonzentrationen in IZR und EZR spielt die  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ . Dabei handelt es sich um ein Transmembranprotein, welches unter Hydrolyse von Adenosintriphosphat (ATP) den Transport von Natriumionen aus der Zelle hinaus und von Kaliumionen hinein katalysiert. Dieser Prozess, der gegen den elektrochemischen Gradienten geschieht, dient der Aufrechterhaltung des Verteilungsmusters von Natrium und Kalium, das benötigt wird, um den elektrochemischen Gradienten aufrecht zu erhalten. Eine wesentliche Rolle im Erhalt

der Isovolumämie (Homöostase des Volumens) und der Isotonie (osmotisches Gleichgewicht) kommt der Niere und dem Durstmechanismus zu. In der Niere erfolgt die Regelung über die tubuläre Reabsorption von Wasser. Gesteuert wird dieser Mechanismus über das neurohypophysäre antidiuretische Hormon (ADH). Kommt es zu einem Anstieg der Osmolarität bzw. einem Abfall des intravaskulären Volumens, wird über Osmorezeptoren die Sekretion von ADH ausgelöst (Bankir et al., 2017). Den größten Einfluss auf die Osmolarität und damit auf die ADH Sekretion hat Natrium (Robertson, 1976).

## 1.2 Elektrolytstörungen Natrium

Pathologische Abweichungen der Natriumkonzentration sind die häufigsten Elektrolytveränderungen in der Notaufnahme, die Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung überhaupt (Schmidt, 2015; Spasovski et al., 2014). Mehr als 15 % aller Krankenhauspatienten sind von einer Hyponatriämie betroffen (Herold, 2018). Pathologische Abweichungen der Natriumkonzentration entstehen meistens durch eine Störung des Wasserhaushalts und sind Folge von Verdünnungs- oder Konzentrationseffekten. Eine Veränderung der im Körper befindlichen Natriummenge liegt oft nicht vor. Hyper- und Hyponatriämien äußern sich im Wesentlichen in unspezifischen neurologischen Symptomen wie Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, bis hin zu Vigilanzstörungen wie Verwirrtheit und Somnolenz oder Krampfanfällen. Da Hyponatriämien im Alter zunehmen, kommt es insbesondere bei dieser Patientengruppe als Folge der neurologischen Symptomatik zu Stürzen welche eine interdisziplinäre Versorgung durch Internisten, Neurologen und Unfallchirurgen notwendig machen. (Renneboog et al., 2006; Lindner et al., 2014). Milde oder chronisch bestehende Hypo- oder Hypernatriämien können jedoch auch asymptomatisch verlaufen.

## 1.3 Elektrolytstörungen Kalium

Pathologische Abweichungen der Kaliumkonzentration können aufgrund ihres Einflusses auf das Ruhemembranpotenzial und damit auf die Erregbarkeit von Muskelzellen, insbesondere dem Myokard, lebensbedrohliche Elektrolytstörungen darstellen. Mit einer Inzidenz von 2 % – 3 % (bezogen auf die Gesamtbevölkerung) gehört die Hyperkaliämie

zu den häufigen Elektrolytstörungen (Kovesdy, 2014). Das Risiko einer Hyperkaliämie steigt mit dem Alter und ist in erster Linie von Komorbiditäten wie der akuten und chronischen Niereninsuffizienz, der Herzinsuffizienz oder der mit diesen Erkrankungen zusammenhängenden Medikamenteneinnahme (z.B. kaliumsparende Diuretika, nichtsteroidale Antirheumatika, Digitalis Präparate) abhängig (Schmidt, 2015; Lindner et al., 2014). Hypokaliämien können Folge einer reduzierten Zufuhr oder erhöhten intestinalen und/oder renalen Verlusten, z.B. bei Diarrhö oder Erbrechen, bzw. bei Nierenerkrankungen, wie z.B. der polyurischen Phase des akuten Nierenversagens sein. Der chronische Laxantienabusus ist insbesondere bei jungen Frauen mit unklarer Hypokaliämie eine der häufigsten Ursachen (Herold, 2018). Eine weitere relevante Ursache für Abweichungen der Kaliumkonzentration sind Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt. So schreibt Girndt (2013), dass eine pH-Verschiebung um 0,1 zu einer Änderung des Serumkaliums um 0,4 – 1,2 mmol/l führt. Bei einer Alkalose befinden sich weniger Protonen im EZR. Dies stimuliert den membrangebundenen  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Antiporter, der Protonen in den EZR freisetzt und  $\text{Na}^+$  in den IZR aufnimmt. Infolgedessen führt der erhöhte intrazelluläre Natriumgehalt dazu, dass der  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ -Adenosintriphosphatase mehr  $\text{Na}^+$ -Ionen für den Austausch mit  $\text{K}^+$ -Ionen zur Verfügung stehen. Somit kommt es zu einer Verschiebung der  $\text{K}^+$ -Ionen vom EZR in den IZR und es entsteht eine Hypokaliämie. Bei einer Azidose wird der  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Antiporter entsprechend gehemmt und es kommt zur Hyperkaliämie. Muskuläre Symptome stehen bei Hypo- und Hyperkaliämien im Vordergrund. Bei einer Hypokaliämie können Paresen der Skelett- und der glatten Muskulatur auftreten, die in der Folge auch zur Blasenlähmung und Obstipation bis hin zum paralytischen Ileus führen können. Auswirkungen der Hypokaliämie auf das Myokard sind als typische EKG Veränderungen wie dem Abflachen der T-Welle, der ST-Senkung, dem Auftreten einer betonten U-Welle und der TU-Verschmelzung erkennbar. Bei Hyperkaliämien kann es zu neuromuskulären Symptomen wie Parästhesien und Fibrillationen kommen. Typische EKG Veränderungen bei einer Hyperkaliämie sind die überhöhte, zeltförmige T-Welle, die schenkelblockartige QRS-Verbreiterung, eine verkürzte QT-Zeit und eine abgeflachte P-Welle. Lebensbedrohliche Zustände stellen das Kammerflattern bzw. -flimmern oder die Asystolie dar (Herold, 2018).

## 1.4 Fragestellung

Ziel der Arbeit ist, retrospektiv in einem großen Patientenkollektiv des UKB Notfallzentrums die Messergebnisse der unterschiedlichen validierten und in der Routinediagnostik im Bereich POCT sowie im Zentrallabor verwendeten Methoden zur Elektrolytbestimmung zu vergleichen. Es soll untersucht werden, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Elektrolytkonzentrationen gibt, die mit den verschiedenen Messmethoden der Elektrolytbestimmungen ermittelt wurden und wie häufig diese vorkommen. Anschließend soll analysiert werden, ob solche Unterschiede zwischen direkter und indirekter ISE zu unterschiedlichen diagnostischen Einschätzungen führen und damit klinische Entscheidungen und das weitere therapeutische Procedere beeinflussen. Es soll überprüft werden, ob kritische Kohorten mit klinisch relevanten Messergebnisunterschieden zu identifizieren sind. Eine Ursachenanalyse für diskrepante Elektrolytwerte soll zeigen, ob Störfaktoren, wie z.B. falsche Blutentnahmetechniken, Hämolyse, die Thrombozytenkonzentration, unterschiedliches Probenmaterial (Serum vs. heparinisertes Vollblut) oder das Lipid-Wasser-Verhältnis der Probe, grundlegend für die diskrepanten Ergebnisse sein können. Die Arbeitshypothesen sind:

1. Es gibt zwischen den Elektrolytkonzentrationen, die mittels POCT und die mittels indirekter ISE im Zentrallabor ermittelt wurden, keine Unterschiede, die sich auf die diagnostische bzw. die therapeutische Entscheidung auswirken würden.
2. Das am UKB entwickelte POCT-Konzept, mit dem die Qualitätsanforderungen der RiliBÄK erfüllt werden, stellt sicher, dass präanalytische Störfaktoren die Messergebnisse im Bereich POCT weitgehend unbeeinflusst lassen.
3. Eine Bestätigungsdiagnostik für die mittels POCT ermittelten Elektrolytkonzentrationen durch indirekte ISE im Zentrallabor ist im Regelfall verzichtbar. Somit würde sich die Zeitspanne, innerhalb der ein diagnostisch und therapeutisch valides Messergebnis vorliegt, deutlich verkürzen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Ethische Voraussetzungen

Die Ethikkommission für klinische Versuche am Menschen und epidemiologische Forschung mit personenbezogenen Daten der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität bestätigt unter Vorsitz von Prof. Dr. Kurt Racké, dass für die retrospektive Auswertung von in der Routinediagnostik gewonnenen Daten eine Beratung durch die Ethikkommission nicht erforderlich ist. Ferner wurden keine berufsrechtlichen oder berufsethischen Bedenken erhoben (Laufende Nummer: 429/19).

### 2.2 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2016, (Microsoft Corporation, Redmond, USA) sowie MedCalc Version 11.0.0.0, (MedCalc Software Ltd., Ostende, Belgien). Bei den Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) handelt es sich um Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (Spearman, 1904). Für den Methodenvergleich wurden Bland-Altman-Diagramme angefertigt (Bland und Altman, 1986). Einzelne Subgruppen wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Bevor der ANOVA-Test durchgeführt wurde, wurde mit dem Levene-Test auf Gleichheit der Varianzen überprüft. Wenn der Levene-Test positiv war ( $p < 0,05$ ), wurde davon ausgegangen, dass die Varianzen in den verschiedenen Gruppen unterschiedlich sind (Levene, 1961). Wenn der zur ANOVA zugehörige  $p$ -Wert kleiner als 0,001 war, wurde die Hypothese angenommen, dass sich die Mittelwerte von mindestens zwei der untersuchten Subgruppen signifikant unterscheiden. Bei positivem ANOVA-Test (Signifikanzniveau  $< 0,001$ ) wurde mit dem Scheffé-Test der paarweise Vergleich der Untergruppen durchgeführt (Scheffé, 1999). Das Gesamtkollektiv und einzelne Subgruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf Normalverteilung überprüft. Es liegt keine Normalverteilung vor. Im Levene-Test zeigten sich zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede der Ergebnisse der Natrium- und Kaliumbestimmungen. Bei der Summierung der Prozentangaben kann es rundungsbedingt zu Differenzen kommen.

### 2.3 Datengewinnung und Patientenkollektiv

Es erfolgte eine Datenbankabfrage aus dem Laborinformationssystem (Swisslab II, Nexus AG, Frankfurt a. M., Deutschland) des Zentrallabors. Es wurden retrospektiv im Zeitraum von September 2017 bis Dezember 2019 alle volljährigen Patienten des interdisziplinären Notfallzentrums erfasst, von denen zeitgleich abgenommene Routineproben am POCT-Blutgasanalysegerät des Notfallzentrums und im Zentrallabor gemessen wurden. Damit vom gleichen Abnahmezeitpunkt der Proben ausgegangen werden kann, wurden nur Messungen eingeschlossen, deren zeitlicher Abstand zwischen der POCT Messung und dem Probeneingang im Zentrallabor maximal 30 Minuten betrug. Im Mittel betrug die Zeitdifferenz 8,53 Minuten. Abgefragt wurden die Patientenstammdaten (Geburtsdatum, Geschlecht, UKB-Patientennummer, UKB-Fallnummer), Parameter der Blutgasanalyse (Natrium, Kalium, pH, Abnahmetyp (kapillär, venös oder arteriell), Messzeitpunkt) und Parameter der Messungen im Zentrallabor (Natrium, Kalium, Hämolyseindex, Lipämieindex, Ikterusindex, Thrombozytenzahl, Methode der Thrombozytenmessung, Hämatokrit, Zeitpunkt des Laboreingangs). Insgesamt wurden 5526 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 3077 (55,7 %) Männer (M) und 2449 (44,3 %) Frauen (W). Das Alter des Gesamtkollektivs betrug im Median 58 Jahre (Min. 18, Max. 99 Jahre). Das Alter der Männer betrug im Median 58 Jahre (Min. 18, Max. 99 Jahre). Das Alter der Frauen betrug im Median 58 Jahre (Min. 18, Max. 99 Jahre). Das zentrale 95 % Konfidenzintervall liegt zwischen 20 und 91 Jahren für das Gesamtkollektiv, zwischen 20 und 88 Jahren für Männer und zwischen 20 und 93 Jahren für Frauen. Bei allen 5526 Patienten liegen die Ergebnisse der Kalium- und der Natriumbestimmung aus POCT und Zentrallabor, sowie die pH-Bestimmung aus POCT vor. Die Ergebnisse der Hämatokritbestimmung liegen bei 5499 (99,5 %) Patienten, die der Thrombozytenzählung bei 5488 (99,3 %) Patienten und die Bestimmung der Serumindices (Hämolyse, Ikterie, Lipämie) bei 5519 (99,8 %) Patienten vor.

## 2.4 Analytik im Zentrallabor

### 2.4.1 Verwendete Materialien

Die Blutentnahmen erfolgten im interdisziplinären Notfallzentrum des UKB im Rahmen der Erstversorgung. Von jedem Patienten wurde Blut in mindestens einem Serum-Gel-Röhrchen und einem EDTA-Röhrchen (S-Monovette, Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) entnommen und per Rohrpost in das Zentrallabor versendet. Die Zentrifugation des Serumröhrchens erfolgte automatisiert auf dem Roche/Hitachi cobas 8100 System über 9 Minuten bei 3000 g.

### 2.4.2 Elektrolytbestimmung mittels indirekter ISE

Die Bestimmung der Elektrolyte Natrium und Kalium erfolgte potentiometrisch, automatisiert mittels indirekter ionenselektiver Elektroden auf dem ISE Modul des Roche/Hitachi cobas c Systems (cobas 8000 ISE). Bei diesem Verfahren wird die Potentialdifferenz zwischen zwei Elektroden, der Referenzelektrode und der ionenselektiven Elektrode, gemessen. Die ionenselektive Elektrode besteht aus einer Membran, die selektiv für den zu messenden Elektrolyten ist, einer Innenlösung, die das zu messende Elektrolyt in einer bekannten Konzentration enthält, und der inneren Bezugslektrode. Die Membran steht auf der einen Seite in Kontakt mit der Innenlösung, auf der anderen Seite mit der Analytlösung. Die Referenzelektrode beinhaltet eine Innenlösung mit einer gesättigten Kaliumchloridlösung und bildet mit der Analytlösung ein Flüssigkeitspotential. Das Flüssigkeitspotential (liquid junction) ist eine geringe Spannung, die an der Verbindungsstelle zwischen Referenzelektrode und Analytlösung entsteht. Auch dieses niedrige Potential muss bei der Berechnung der Potentialdifferenz berücksichtigt werden. Beide Elektroden sind mit einem Spannungsmessgerät verbunden.

Die Potentialdifferenz wird nach folgender Formel berechnet:

$$E = E_{\text{ISE}} - (E_{\text{Ref}} + E_{\text{lj}})$$

wobei

$E$  = elektrochemische Potentialdifferenz

$E_{\text{ISE}}$  = Halbzellenpotential der Messelektrode (ISE)

$E_{\text{Ref}}$  = Halbzellenpotential der Referenzelektrode

$E_{\text{ij}}$  = Flüssigkeitspotential (liquid junction Potential)

Als Folge der Interaktion des zu messenden Ions entsteht während der Analyse an der ionenselektiven Membran ein Membranpotential. Das Membranpotential entspricht der Ionenaktivität und ist direkt proportional zur Ionenkonzentration in der Analytlösung und lässt sich durch die Nernst-Gleichung ausdrücken. Das Messprinzip ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt. Kennzeichnend für die indirekte ISE ist, dass die Probe vor der Messung mit einem Diluens verdünnt wird. Beim cobas 8000 ISE Modul werden Serumproben 1:31 mit einem Diluens bestehend aus 2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure (HEPES) -Puffer, Triethanolamin und Konservierungsmittel verdünnt. Von Vorteil ist dies bei Proben, die eine starke Variabilität in ihrer Ionenzusammensetzung aufweisen, wie es z.B. bei Urin der Fall ist. Aufgrund der Vorverdünnung können auch Proben mit hoher Ionenkonzentration zuverlässig gemessen werden. Daher ist diese Methode für unterschiedliche Probenmaterialien geeignet. Des Weiteren wird ein geringeres Probenvolumen benötigt, was ebenfalls einen Vorteil darstellen kann. Nachteilig ist jedoch, dass komplexierte Ionen freigesetzt werden können und dass die Volumenzunahme durch das Diluens nur die wässrige Phase betrifft. Somit kommt es zu Verschiebungen des Lipid/Wasser- bzw. des Protein/Wasser-Verhältnisses. Für die Elektrolytbestimmung im Zentrallabor wird Serum verwendet. Es ist mehrfach beschrieben, dass die Kaliumkonzentration im Serum, im Gegensatz zur Kaliumkonzentration in Heparinplasma, von der Thrombozytenzahl abhängig sei. So ermittelten Wulkan und Michiels (1990) ab einer Thrombozytenzahl von  $> 600 \text{ G/l}$  einen Anstieg der Serumkaliumkonzentration im Vergleich zur Plasmakaliumkonzentration von  $0,15 \text{ mmol/l}$  pro  $100 \text{ G/l}$  Thrombozyten. Thurlow et al. (2005) empfehlen ab einer Thrombozytenzahl von  $> 500 \text{ G/l}$  Plasma anstelle von Serum zu verwenden, da mit einer Differenz der Kaliumkonzentration von  $> 0,5 \text{ mmol/l}$  zu rechnen sei.

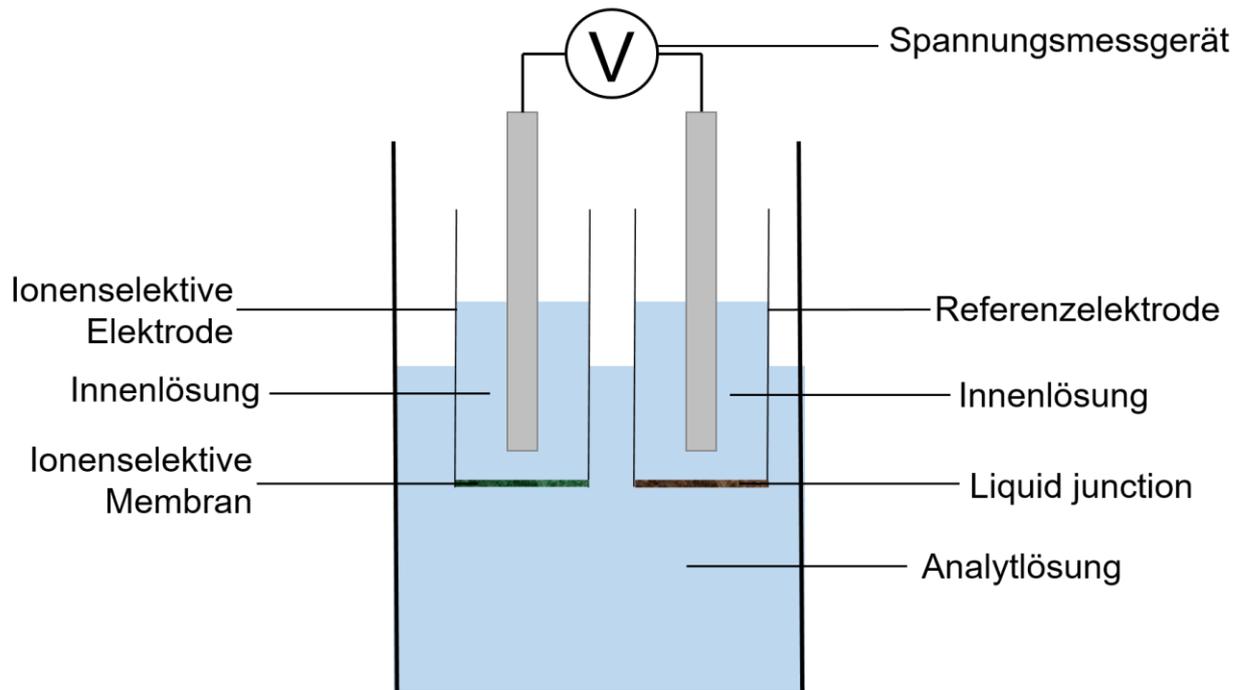


Abbildung 2: Ionenselektive Elektrode; schematische Darstellung des Messprinzips

#### 2.4.3 Referenzbereiche der Elektrolytbestimmung mittels indirekter ISE

Der Referenzbereich für Kalium im Serum liegt bei Erwachsenen zwischen 3,5 und 5,1 mmol/l (Burtis, 2008). Der Referenzbereich für Natrium im Serum liegt bei Erwachsenen zwischen 136 und 145 mmol/l (Burtis, 2008).

Um das Ausmaß der Abweichung vom Referenzbereich einschätzen zu können, werden kritische Grenzwerte genutzt, die akute Gefahr oder Lebensgefahr für den Patienten bedeuten und daher das dringendes Handeln seitens des Arztes erfordern. Diese kritischen Grenzwerte stellen extreme Abweichungen dar. Da diese Grenzen lange von verschiedenen Laboren individuell festgelegt wurden, gab es Bemühungen, diese Grenzen zu vereinheitlichen. So ermittelte Kost anhand einer Befragung von 92 Institutionen in den USA durchschnittliche Extremwerte, die bis heute in den medizinischen Laboren eingesetzt werden. Für die Interpretation der hier ermittelten Daten wurden diese Extremwerte genutzt. Für Kalium liegen die Extremwertgrenzen bei 2,8 mmol/l und 6,2 mmol/l. Für Natrium liegen die Extremwertgrenzen bei 120 mmol/l und 158 mmol/l (Kost, 1990).

#### 2.4.4 Hämatologische Untersuchung

Die Messung des Blutbildes erfolgte automatisiert an einem Hämatologieanalyzer (Sysmex XN1000, Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt, Deutschland) aus EDTA-antikoaguliertem Vollblut. Für die Thrombozytenzählung wurden zwei Methoden angewandt. Die eine beruht auf der Impedanzmessung, in der die korpuskulären Bestandteile des Blutes in einem Messkanal ein elektrisches Feld passieren und durch ihren Widerstand einen Impuls generieren, welcher proportional zu ihrer Größe ist. Anhand der Größenverteilung werden die kleineren Thrombozyten von den größeren Erythrozyten unterschieden. In Fällen, in denen eine Thrombozytenzählung mit der Impedanzmessung nicht zuverlässig möglich war, z.B. bei Vorhandensein von Riesenthrombozyten, Mikrozyten oder in Fällen ausgeprägter Thrombozytopenie, wurde als Alternativmethode eine fluoreszenz-optische Messung durchgeführt, in der die RNA der Thrombozyten mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert wird. Die Thrombozytenzählung erfolgt dann per durchflusszytometrischer Analyse der Seitwärtsfluoreszenz und des Vorwärtsstreulichts durch den Hämatologieanalyzer. Der Hämatokrit wurde durch die kumulative Impulshöhensummierung des Impedanzmesskanals ermittelt. Hierbei werden die elektrischen Impulse aller korpuskulären Bestandteile des Blutes aufsummiert und der Hämatokrit berechnet.

### 2.4.5 Referenzbereiche der hämatologischen Untersuchung

Die alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereiche für Thrombozyten und Hämatokrit sind in Tabelle 1 wiedergegeben (Soldin, 2007).

Tabelle 1: Referenzbereiche für Thrombozyten und Hämatokrit

Altersgruppe	Geschlecht	Referenzbereich Thrombozyten	Referenzbereich Hämatokrit
18 – 64 Jahre	männlich	150 – 370 G/l	39,5 – 50,5 %
> 64 Jahre	männlich	160 – 370 G/l	37,0 – 49,0 %
18 – 64 Jahre	weiblich	150 – 370 G/l	35,5 – 45,5 %
> 64 Jahre	weiblich	160 – 370 G/l	35,5 – 45,5 %

### 2.4.6 Serumindices

Lipide (vor allem Triglyceride, aber auch Lipoproteine), aus den Erythrozyten im Rahmen der Hämolyse freigesetztes Hämoglobin und Bilirubin, stellen häufige Störfaktoren der Analytik dar. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um spektrale Interferenzen, z.B. bei überlappenden Absorptionsspektren, um chemische Interferenzen, z.B. bei direkten oder indirekten Einflüssen auf enzymatische Tests, um physikalische Interferenzen, z.B. bei Volumenverschiebungen durch ein verändertes Lipid/Wasser Verhältnis, oder um den Anstieg intrazellulärer Bestandteile im Extrazellularraum bei Hämolyse. Bei der Bestimmung der Serumindices handelt es sich um ein automatisiertes Verfahren, bei dem am klinisch-chemischen Analyzer (Cobas c702, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) die häufigen potentiellen Störfaktoren Lipämie, Bilirubin und Hämoglobin erkannt und semi-quantitativ bestimmt werden. Dies geschieht über die Berechnung von Absorptionmessungen in verschiedenen Wellenlängenbereichen (Lipämie 700/660 nm, Ikterie 505/480 nm, Hämolyse 600/570 nm). Im Falle der Hämolyse erfolgt eine Korrektur für Lipämie-bedingte Absorption, im Falle von Ikterie für Lipämie- und

Hämolyse-bedingte Absorption. Der gemessene Bereich der Lipämie ist frei von Einflüssen durch Hämolyse und Ikterie. Sobald eine Färbung im entsprechenden Bereich festgestellt wird, gibt das System einen Index (H-, I-, und L-Index) an, um das Ausmaß der Störung beurteilen zu können. Die Indices für Hämolyse und Ikterus korrelieren nach Herstellerangaben gut mit der Hämoglobin- bzw. Bilirubinkonzentration, der Lipämieindex korreliert dagegen schlecht mit der Triglyceridkonzentration. Nach Farrell und Carter (2016) stellen die Serumindices eine schnelle und zuverlässige Methode dar, eine mögliche Interferenz anzuzeigen. Sinnvoll angewandt seien die Indices aber nur, wenn sie mit entsprechenden Alarmgrenzen gekoppelt seien, um den Anwender auf die Möglichkeit der Interferenz aufmerksam zu machen. Nach Angaben des Herstellers bestehen für die Natriumbestimmung keine relevanten Interferenzen bis zu einem H-Index von etwa 1000, einem I-Index von etwa 60 und einem L-Index von etwa 2000. Diese Angaben entsprechen den maximal getesteten Werten. Bei der Kaliumbestimmung ist ab einem H-Index von etwa 90 mit einer relevanten Interferenz zu rechnen. Die Angaben für den I- und L-Index sind mit denen für die Natriumbestimmung identisch (Beipackzettel Roche Diagnostics AG. ISE indirect Na-K-Cl for Gen.2. Mannheim 2016).

#### 2.4.7 Messbereich

Messbereich Kalium: 1,5 – 10 mmol/l

Messbereich Natrium: 80 – 180 mmol/l

Nach Angaben des Testherstellers sind die Messergebnisse innerhalb dieses Bereiches mit einer Abweichung von weniger als 5 % linear.

## 2.4.8 Qualitätssicherung im Zentrallabor

### 2.4.8.1 Interne Qualitätssicherung

Die interne Qualitätssicherung im Zentrallabor erfolgt nach den Vorgaben der Rili-BÄK (Bundesärztekammer, 2014). Zweimal täglich, morgens und abends, wird das kommerziell erhältliche Kontrollmaterial PreciControl ClinChem Multi 1 und 2 (Roche Diagnostics) für Natrium und Kalium, sowie XN-CHECK Level 1, 2 und 3, (Sysmex Deutschland GmbH) für die Parameter des Blutbildes inklusive Thrombozyten und Hämatokrit, welches die Analyte in verschiedenen klinisch relevanten Konzentrationen enthält, gemessen, um die Präzision und die Richtigkeit zu überprüfen. Die Ergebnisse der Messungen von Patientenproben werden erst dann auf den Geräten gemessen, wenn die Messergebnisse der Qualitätskontrollproben vom Laborpersonal überprüft und die Qualitätskontrolle bestanden wurde. Die von der Charge des Kontrollmaterials abhängigen Zielwerte sind im LIS hinterlegt. Entsprechend Tabelle B 1 der Rili-BÄK beträgt die zulässige relative Messabweichung des Einzelwertes vom Zielwert bzw. des relativen quadratischen Mittelwerts bei serieller Messung für Kalium 4,5 % (gültig im Zielbereich 2 – 8 mmol/l), für Natrium 3,5 % (gültig im Zielbereich 130 – 180 mmol/l), für den Hämatokrit 5,0 % (gültig im Zielbereich 10 – 60 %). Bei der Thrombozytenzählung sind in Abhängigkeit vom Zielbereich der Qualitätskontrollmessung unterschiedliche zulässige relative Messabweichungen definiert. Dies sind 7,5 % (gültig im Zielbereich > 300 G/l), 8,5 % (gültig im Zielbereich > 150 – ≤ 300 G/l) und 13,5 % (gültig im Zielbereich 40 – ≤ 150 G/l) (Bundesärztekammer, 2014).

### 2.4.8.2 Externe Qualitätssicherung

Die externe Qualitätssicherung erfolgt durch Ringversuche nach den Vorgaben der Rili-BÄK. Bei einem Ringversuch wird identisches Kontrollmaterial an verschiedene Laboratorien zur Messung vergeben. Die Messergebnisse werden anschließend gesammelt und vom Ringversuchsleiter bzw. der Organisation die das Kontrollmaterial verteilt, statistisch ausgewertet um die Messgenauigkeit der beteiligten Labore zu überprüfen. Die zulässige relative Messabweichung beim Ringversuch beträgt für Kalium 8,0 %, für Natrium 5,0 % und für den Hämatokrit 9,0 %. Bei der Thrombozytenzählung

sind in Abhängigkeit vom Zielbereich der Ringversuchsprobe unterschiedliche zulässige relative Messabweichungen definiert. Sie beträgt 13,0 % (gültig im Zielbereich > 300 G/l), 15,0 % (gültig im Zielbereich > 150 – ≤ 300 G/l) und 18,0 % (gültig im Zielbereich 40 – ≤ 150 G/l). (Bundesärztekammer, 2014) Nach den Vorgaben der Rili-BÄK müssen Ringversuche viermal jährlich durchgeführt werden. Das Zentrallabor nimmt an jedem der vier angebotenen Ringversuche von INSTAND e.v. (Düsseldorf, Deutschland) und den acht angebotenen Ringversuchen des RfB (Referenzinstitut für Bioanalytik, Bonn, Deutschland) teil und liegt damit über den Vorgaben der Rili-BÄK bezüglich der Teilnahmehäufigkeit. Im Beobachtungszeitraum lagen gültige Ringversuchszertifikate für Natrium, Kalium und die Parameter des Blutbildes durchgehend vor. Die ausgestellten Teilnahmebescheinigungen und Zertifikate sind im Zentrallabor des UKB archiviert.

Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen übersteigen im Zentrallabor die Mindestanforderungen, die in der Rili-BÄK gefordert sind. Daher verfügt das Zentrallabor am UKB aufgrund des hohen Qualitätsstandards seit dem 25.07.2012 über eine inzwischen unbefristete Akkreditierung der Deutschen Akkreditierungsstelle GmbH unter der Registrierungsnummer D-ML-13125-02-00 nach DIN EN ISO 15189 für die Durchführung von Untersuchungen im Bereich Medizinischer Laboratoriumsdiagnostik.

## 2.5 POCT Analytik

### 2.5.1 Verwendete Materialien

Die Blutentnahmen erfolgten im interdisziplinären Notfallzentrum des UKB im Rahmen der Erstversorgung. Für die Blutgasanalysen wurden Blutentnahmespritzen verwendet, die ca. 70 IE Elektrolyt-kompensiertes Heparin zur Gerinnungshemmung enthalten (RAPIDLyte 3 ml Luer Slip Syringe, Siemens Healthineers, Eschborn, Deutschland). Zur Entfernung von Luftblasen ist der Spritze eine Filterkappe beigefügt. So kann eine Kontamination der Probe mit Raumluft vermieden werden. Die Messung am Blutgasanalysegerät erfolgte durch die an den BGA-Geräten geschulten Mitarbeiter des Notfallzentrums direkt vor Ort.

### 2.5.2 POCT Geräte

Verwendet wurden RapidLab1265 Blutgasanalysegeräte der Firma Siemens Healthineers. Die Geräte sind über die Middleware POCcelerator (Siemens Healthineers) bidirektional online mit dem Laborinformationssystem des Zentrallabors verbunden, von wo aus die Messergebnisse über eine Schnittstelle in die elektronische Patientenakte übertragen werden.

### 2.5.3 Elektrolytbestimmung mittels direkter ISE

Bei der Elektrolytbestimmung mittels direkter ISE findet keine Vorverdünnung der Probe statt. Zellen, Proteine und Lipide haben keinen Einfluss auf die Messergebnisse, da die Messung in der nativen wässrigen Phase der Probe stattfindet. Im Übrigen unterscheidet sich das Messprinzip nicht von dem der indirekten ISE. Die inneren Bezugselektroden der Elektrolytsensoren enthalten einen Silber-/Silberchloriddraht. Die Innenlösung des Natriumsensors enthält Natrium- und Chloridionen. Bei der Membran des Natriumsensors handelt es sich um eine für Natriumionen hochselektive Glasmembran. Die Innenlösung des Kaliumsensors enthält Kaliumionen. Bei der Membran des Kaliumsensors handelt es sich um eine Weich-PVC (Polyvinylchlorid) Matrix, die das immobilisierte Ionophor Valinomycin enthält (Handbuch Rapidlab Systeme der Serie 1200, Siemens Healthcare Diagnostics 2010). Valinomycin ist hochselektiv für Kaliumionen (Rose und Jenkins, 2007).

### 2.5.4 Referenzbereiche der Elektrolytbestimmung mittels direkter ISE

Der Referenzbereich für Kalium liegt zwischen 3,6 und 4,8 mmol/l. Der Referenzbereich für Natrium liegt zwischen 135 und 145 mmol/l (Thomas, 2012).

### 2.5.5 Bestimmung des pH-Wertes

Die Bestimmung des pH-Wertes erfolgt mittels direkter ISE. Die innere Bezugselektrode enthält einen Silber-/Silberchloriddraht. Die Innenlösung des pH-Sensors besteht aus einem Puffer. Bei der ionenselektiven Membran handelt es sich um eine für Wasserstoffionen selektive Glasmembran (Handbuch Rapidlab Systeme der Serie 1200, Siemens Healthcare Diagnostics 2010). Die Messung der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration erfolgt

wie oben beschrieben. Der pH-Wert entspricht dem negativen dekadischen Logarithmus der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration ( $\text{pH} = -\log \text{H}^+$ ).

#### 2.5.6 Referenzbereich des pH-Wertes

Der Referenzbereich des pH-Werts im arteriellen Vollblut liegt zwischen 7,37 und 7,45 (Thomas, 2012).

#### 2.5.7 Das POCT-Konzept am UKB

Nach Luppä und Junker (2017) können „im Krankenhausbereich die Vorteile des POCT nur durch eine enge Kooperation mit den Kernkompetenzen des Zentrallabors erzielt werden“. Hinzu kommt, dass sich in Deutschland durch die „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen - Rili-BÄK“ auch besondere Qualitätsanforderungen an das POCT stellen (Bundesärztekammer, 2014). Am UKB wurde ein POCT-Konzept entwickelt, das den Anforderungen der Rili-BÄK gerecht wird. Ein zentrales Charakteristikum ist, dass die interne und externe Qualitätssicherung des POCT, die Anwenderschulungen und Anwenderverwaltung, sowie das Geräte-Monitoring in der Verantwortung des Zentrallabors liegen. Hierdurch soll über die allgemeinen Qualitätsanforderungen hinaus sichergestellt werden, dass präanalytische Störfaktoren die Messergebnisse im Bereich POCT weitgehend unbeeinflusst lassen.

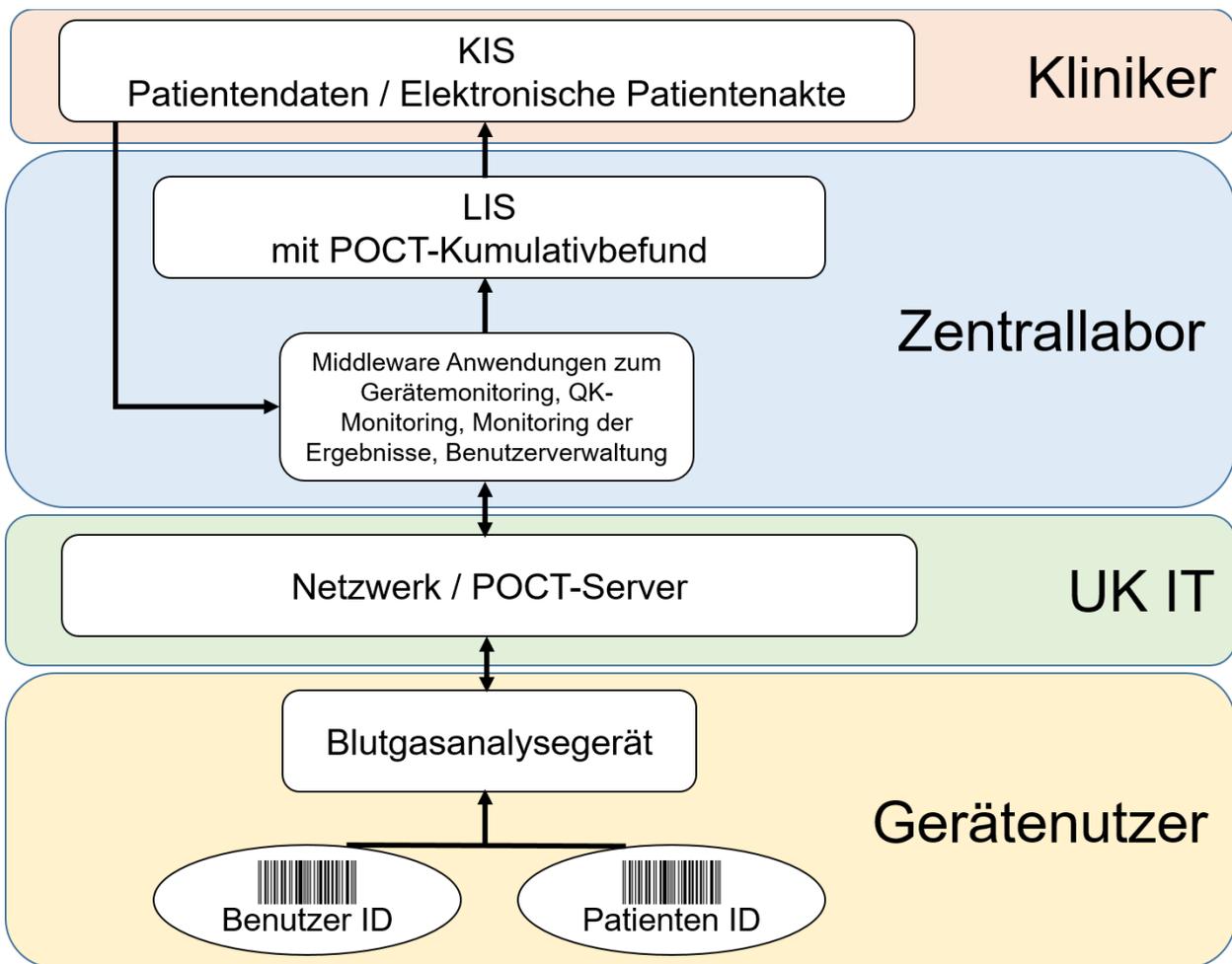


Abbildung 3: Organigramm des POCT am UKB; der Gerätenutzer scannt zur eindeutigen Identifikation seinen Mitarbeiterausweis mit der Personalnummer und den Patientenbarcode mit der jeweiligen individuellen Fallnummer am BGA-Gerät ein und ist damit eindeutig identifizierbar. Nach erfolgter Messung werden die Ergebnisse über den POCT-Server und den vom Zentrallabor verwalteten Middleware Anwendungen an das LIS (Laborinformationssystem) und anschließend an das KIS (Krankenhausinformationssystem) in die elektronische Patientenakte übertragen.

### 2.5.8 Messbereich

Messbereich Natrium: 70 – 200 mmol/l

Messbereich Kalium: 0,5 – 20 mmol/l

### 2.5.9 POCT Qualitätssicherung

#### 2.5.9.1 Interne Qualitätssicherung

Die interne Qualitätssicherung der BGA-Geräte erfolgt automatisch mit der AQC-Kassette (Automatic Quality Control, Siemens Healthineers) nach den Vorgaben der Rili-BÄK (Bundesärztekammer, 2014). Die AQC-Kassette enthält drei Beutel mit Kontrollmaterial in dem die Analyte in verschiedenen, klinisch relevanten Konzentrationen enthalten sind (Handbuch Rapidlab Systeme der Serie 1200, Siemens Healthcare Diagnostics 2010). Zu definierten Zeitpunkten wird dieses Qualitätskontrollmaterial automatisiert gemessen, ein Eingreifen des Benutzers ist nicht erforderlich. Ist der Zielwert nicht erreicht, und damit die Qualitätskontrolle nicht bestanden, wird die Messung des Qualitätskontrollmaterials automatisch wiederholt. Bei erneutem Nichtbestehen wird der Parameter für die Messung von Patientenproben vom System automatisch deaktiviert. Sollte dies der Fall sein, muss eine erneute Messung des Qualitätskontrollmaterials, nach erfolgter Ursachensuche und durchgeführten Korrekturmaßnahmen manuell angestoßen werden. Erst bei bestandener Qualitätskontrolle wird der Parameter wieder für die Messung von Patientenproben freigegeben. Die von der Charge der AQC-Kassette abhängigen Zielwerte werden bei Einsetzen der Kassette in das BGA-Gerät automatisch übertragen (Handbuch Rapidlab Systeme der Serie 1200, Siemens Healthcare Diagnostics 2010). Entsprechend Tabelle B 1 der Rili-BÄK beträgt die zulässige relative Messabweichung des Einzelwertes vom Zielwert bzw. des relativen quadratischen Mittelwerts bei serieller Messung für Kalium 4,5 % (gültig im Zielbereich 2 – 8 mmol/l), für Natrium 3,5 % (gültig im Zielbereich 130 – 180 mmol/l) und für den pH-Wert 0,4 % (gültig im Zielbereich 6,75 – 7,80) (Bundesärztekammer, 2014).

### 2.5.9.2 Externe Qualitätssicherung

Die externe Qualitätssicherung erfolgt durch Ringversuche nach den Vorgaben der Rili-BÄK. Die zulässige relative Messabweichung beim Ringversuch beträgt für Kalium 8,0 %, für Natrium 5,0 % und für den pH-Wert 0,8 % (Bundesärztekammer, 2014). Unter Aufsicht des Zentrallabors wird an jedem der vier angebotenen Ringversuche sowohl von INSDTAND e.v. als auch dem RfB teilgenommen. In Bezug auf die Häufigkeit der Teilnahme liegt das Zentrallabor auch beim POCT über den Vorgaben der Rili-BÄK, nach der eine Teilnahme lediglich viermal jährlich vorgesehen ist. Im Beobachtungszeitraum lagen gültige Ringversuchszertifikate für Natrium, Kalium und den pH-Wert durchgehend vor. Die ausgestellten Teilnahmebescheinigungen und Zertifikate sind im Zentrallabor des UKB archiviert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 POCT Messergebnisse

##### 3.1.1 POCT Kaliumbestimmung

Die Ergebnisse der POCT Kaliumbestimmung sind in Tabelle 2 und Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der POCT Kaliumbestimmung

	Gesamtkollektiv	Männer	Frauen
Anzahl	5526 (100 %)	3077 (55,7 %)	2449 (44,3 %)
Mittelwert [mmol/l]	4,046	4,107	3,976
Median [mmol/l]	3,95	4,0	3,88
Standardabweichung	0,791	0,756	0,827
2,5 – 97,5 Perzentile [mmol/l]	3,087 – 5,620	3,144 – 5,806	2,99 – 5,3
Bewertung „unter Referenzbereich“	1028 (18,6 %)	465 (8,4 %)	563 (10,2 %)
Bewertung „im Referenzbereich“	4095 (74,1 %)	2345 (42,4 %)	1750 (31,7 %)
Bewertung „über Referenzbereich“	403 (7,3 %)	267 (4,8 %)	136 (2,5 %)

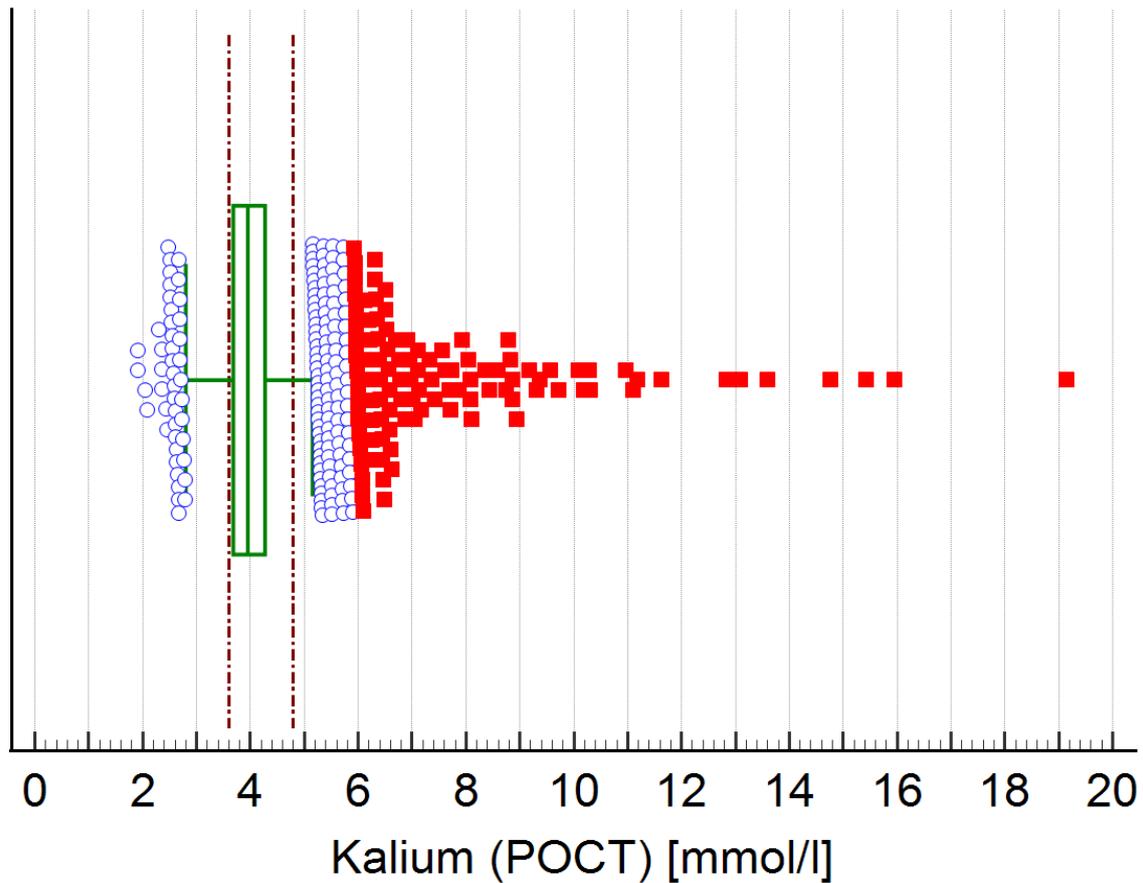


Abbildung 4: Ergebnisse der Kaliumbestimmung (POCT) dargestellt als Box-Whisker-Plot; die zentrale Box entspricht der 25. bis 75. Perzentile (3,68 – 4,72 mmol/l). Die Mittellinie entspricht dem Median (3,95 mmol/l). Ausreißer (blaue Kreise, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 1,5$ -fachem IQA (Interquartilsabstand)) und extreme Ausreißer (rote Quadrate, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 3,0$ -fachem IQA) sind als Einzelwerte dargestellt. Die vertikalen Linien markieren die obere und untere Referenzbereichsgrenze (3,6 – 4,8 mmol/l).

### 3.1.2 POCT Natriumbestimmung

Die Ergebnisse der POCT Natriumbestimmung sind in Tabelle 3 und Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse der POCT Natriumbestimmung

	Gesamtkollektiv	Männer	Frauen
Anzahl	5526 (100 %)	3077 (55,7 %)	2449 (44,3 %)
Mittelwert [mmol/l]	137,81	138,0	137,57
Median [mmol/l]	138,8	138,9	138,6
Standardabweichung	4,924	4,821	5,04
2,5 – 97,5 Perzentile [mmol/l]	124,9 – 144,9	125,627 – 145,1	124,373 – 144,5
Bewertung „unter Referenzbereich“	1069 (19,3 %)	587 (10,6 %)	482 (8,7 %)
Bewertung „im Referenzbereich“	4335 (78,4 %)	2410 (43,6 %)	1925 (35,3 %)
Bewertung „über Referenzbereich“	122 (2,2 %)	80 (1,4 %)	42 (0,8 %)

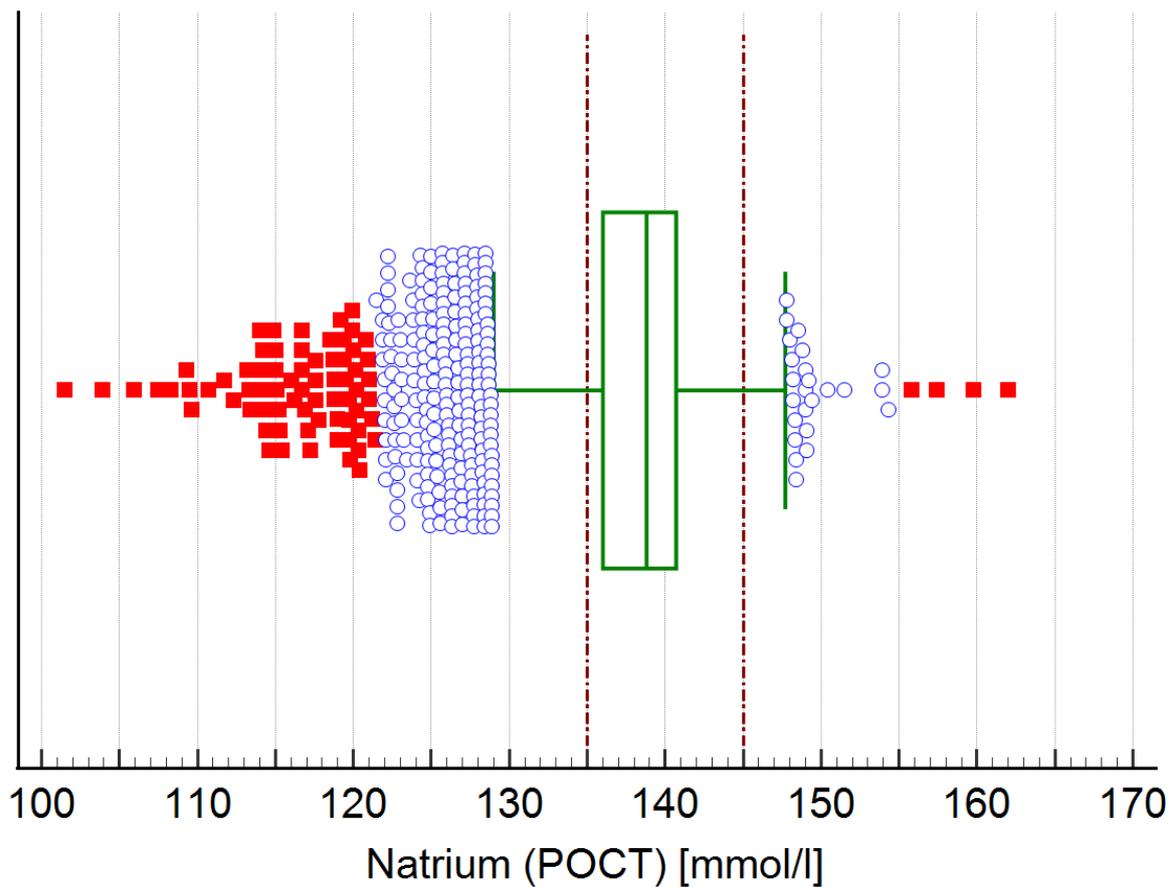


Abbildung 5: Ergebnisse der Natriumbestimmung (POCT) dargestellt als Box-Whisker-Plot; die zentrale Box entspricht der 25. bis 75. Perzentile (136,0 – 140,7 mmol/l). Die Mittellinie entspricht dem Median (138,8 mmol/l). Ausreißer (blaue Kreise, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 1,5$ -fachem IQA) und extreme Ausreißer (rote Quadrate, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 3,0$ -fachem IQA) sind als Einzelwerte dargestellt. Die vertikalen Linien markieren die obere und untere Referenzbereichsgrenze (135 – 145 mmol/l).

### 3.1.3 POCT pH-Wertbestimmung

Die Ergebnisse der POCT pH-Wert-Bestimmung sind in Tabelle 4 und Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse der POCT pH-Wert-Bestimmung

	Gesamtkollektiv	Männer	Frauen
Anzahl	5526 (100 %)	3077 (55,7 %)	2449 (44,3 %)
Mittelwert	7,405	7,40	7,412
Median	7,410	7,41	7,41
Standardabweichung	0,07359	0,07642	0,6935
2,5 – 97,5 Perzentile	7,26 – 7,53	7,244 – 7,530	7,28 – 7,55
Bewertung „unter Referenzbereich“	1187 (21,5 %)	750 (13,6 %)	437 (7,9 %)
Bewertung „im Referenzbereich“	3233 (58,5 %)	1747 (31,6 %)	1486 (26,9 %)
Bewertung „über Referenzbereich“	1106 (20,0 %)	580 (10,5 %)	526 (9,5 %)

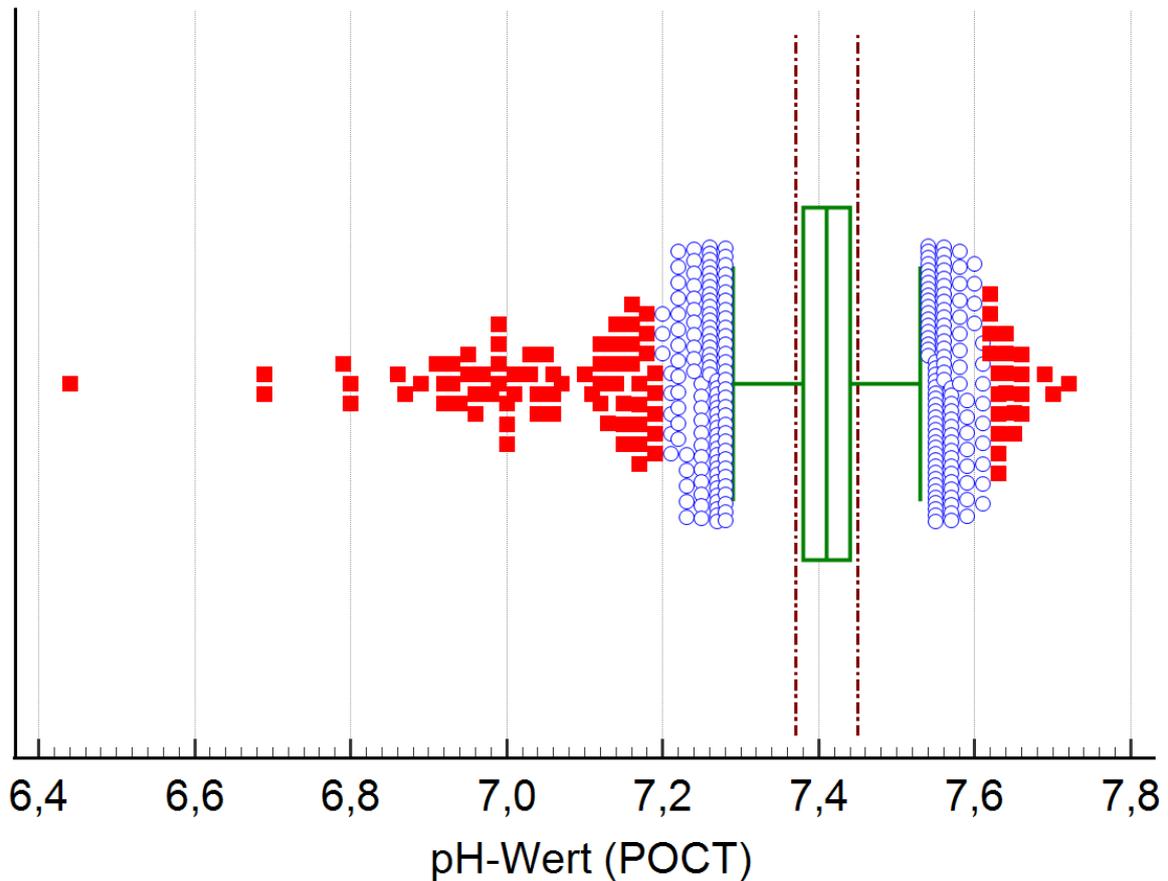


Abbildung 6: Ergebnisse der pH-Wert Bestimmung (POCT) dargestellt als Box-Whisker-Plot; die zentrale Box entspricht der 25. bis 75. Perzentile (7,38 – 7,44). Die Mittellinie entspricht dem Median (7,41). Ausreißer (blaue Kreise, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 1,5$ -fachem IQA) und extreme Ausreißer (rote Quadrate, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 3,0$ -fachem IQA) sind als Einzelwerte dargestellt. Die vertikalen Linien markieren die obere und untere Referenzbereichsgrenze (7,37 – 7,45).

### 3.1.4 POCT Abnahmetyp

Der Abnahmetyp wurde vor der Messung vom Gerätenutzer manuell in die BGA-Geräte eingegeben und liegt zu allen 5526 POCT-Proben vor. Der Abnahmetyp „venös“, „arteriell“ und „gemischt-venös“ wurde bei jeweils 5331 (96,5 %), 193 (3,5 %) und 2 (0,04 %) Proben eingegeben. Im Levene-Test zeigten sich zwischen diesen Gruppen keine signifikanten Unterschiede der Ergebnisse der POCT Natrium- und Kaliumbestimmungen.

### 3.2 Messergebnisse im Zentrallabor

#### 3.2.1 Kaliumbestimmung im Zentrallabor

Die Ergebnisse der Kaliumbestimmung im Zentrallabor sind in Tabelle 5 und Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Kaliumbestimmung im Zentrallabor

	Gesamtkollektiv	Männer	Frauen
Anzahl	5526 (100 %)	3077 (55,7 %)	2449 (44,3 %)
Mittelwert [mmol/l]	4,319	4,361	4,266
Median [mmol/l]	4,240	4,290	4,190
Standardabweichung	0,6969	0,6599	0,7376
2,5 – 97,5 Perzentile [mmol/l]	3,340 – 5,830	3,380 – 5,951	3,280 – 5,676
Bewertung „unter Referenzbereich“	260 (4,7 %)	121 (2,2 %)	139 (2,5 %)
Bewertung „im Referenzbereich“	4850 (87,8 %)	2702 (48,9 %)	2148 (38,9 %)
Bewertung „über Referenzbereich“	416 (7,5 %)	254 (4,6 %)	162 (2,9 %)

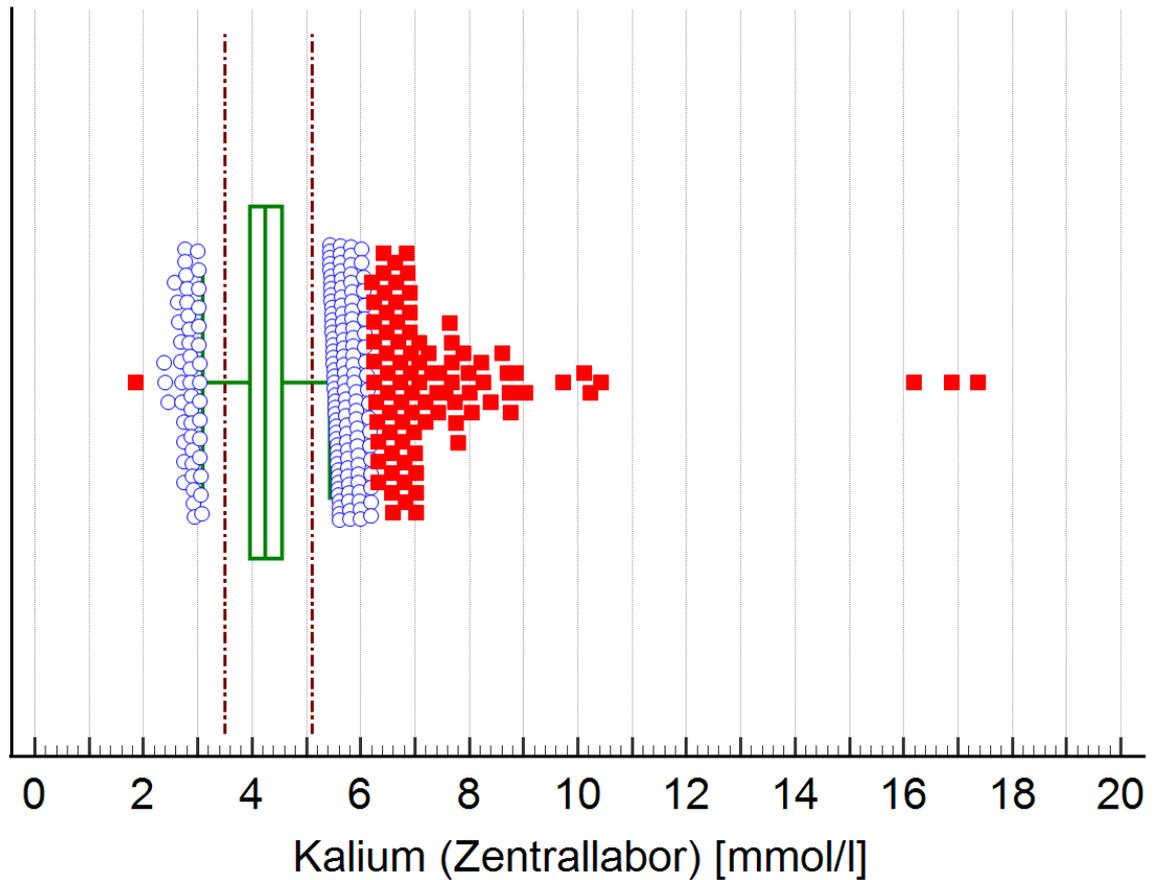


Abbildung 7: Ergebnisse der Kaliumbestimmung (Zentrallabor) dargestellt als Box-Whisker-Plot; die zentrale Box entspricht der 25. bis 75. Perzentile (3,96 – 4,55 mmol/l). Die Mittellinie entspricht dem Median (4,24 mmol/l). Ausreißer (blaue Kreise, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 1,5$ -fachem IQA) und extreme Ausreißer (rote Quadrate, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 3,0$ -fachem IQA) sind als Einzelwerte dargestellt. Die vertikalen Linien markieren die obere und untere Referenzbereichsgrenze (3,5 – 5,1 mmol/l).

### 3.2.2 Natriumbestimmung im Zentrallabor

Die Ergebnisse der Natriumbestimmung im Zentrallabor sind in Tabelle 6 und Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der Natriumbestimmung im Zentrallabor

	Gesamtkollektiv	Männer	Frauen
Anzahl	5526 (100 %)	3077 (55,7 %)	2449 (44,3 %)
Mittelwert [mmol/l]	138,712	138,85	138,54
Median [mmol/l]	140,0	140,0	139,0
Standardabweichung	4,5451	4,4565	4,6492
2,5 – 97,5 Perzentile [mmol/l]	127,0 – 145,0	128,0 – 145,0	126,0 – 145,0
Bewertung „unter Referenzbereich“	922 (16,7 %)	499 (9,0 %)	423 (7,7 %)
Bewertung „im Referenzbereich“	4504 (81,5 %)	2514 (45,5 %)	1990 (36,0 %)
Bewertung „über Referenzbereich“	100 (1,8 %)	64 (1,2 %)	36 ( 0,6 %)

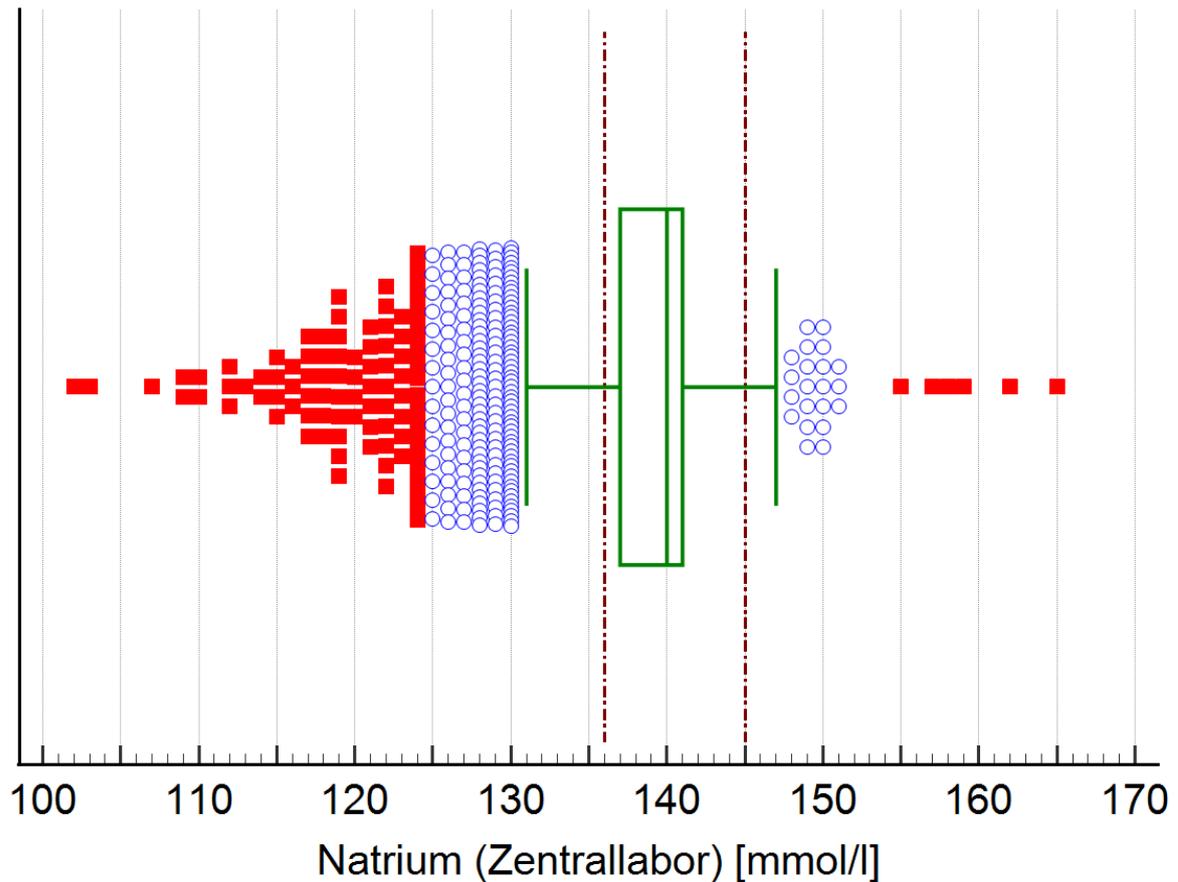


Abbildung 8: Ergebnisse der Natriumbestimmung (Zentrallabor) dargestellt als Box-Whisker-Plot; die zentrale Box entspricht der 25. bis 75. Perzentile (137,0 – 141,0 mmol/l). Die Mittellinie entspricht dem Median (140,0 mmol/l). Ausreißer (blaue Kreise, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 1,5$ -fachem IQA) und extreme Ausreißer (rote Quadrate, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 3,0$ -fachem IQA) sind als Einzelwerte dargestellt. Die vertikalen Linien markieren die obere und untere Referenzbereichsgrenze (136 – 145 mmol/l).

### 3.2.3 Thrombozytenzählung im Zentrallabor

Thrombozytenwerte im Zentrallabor liegen bei 5488 Patienten vor. Das entspricht 99,3 % des Gesamtkollektivs. Der Mittelwert liegt bei 236 G/l, der Median bei 236 G/l, das Minimum bei 0 G/l, das Maximum bei 3227 G/l.

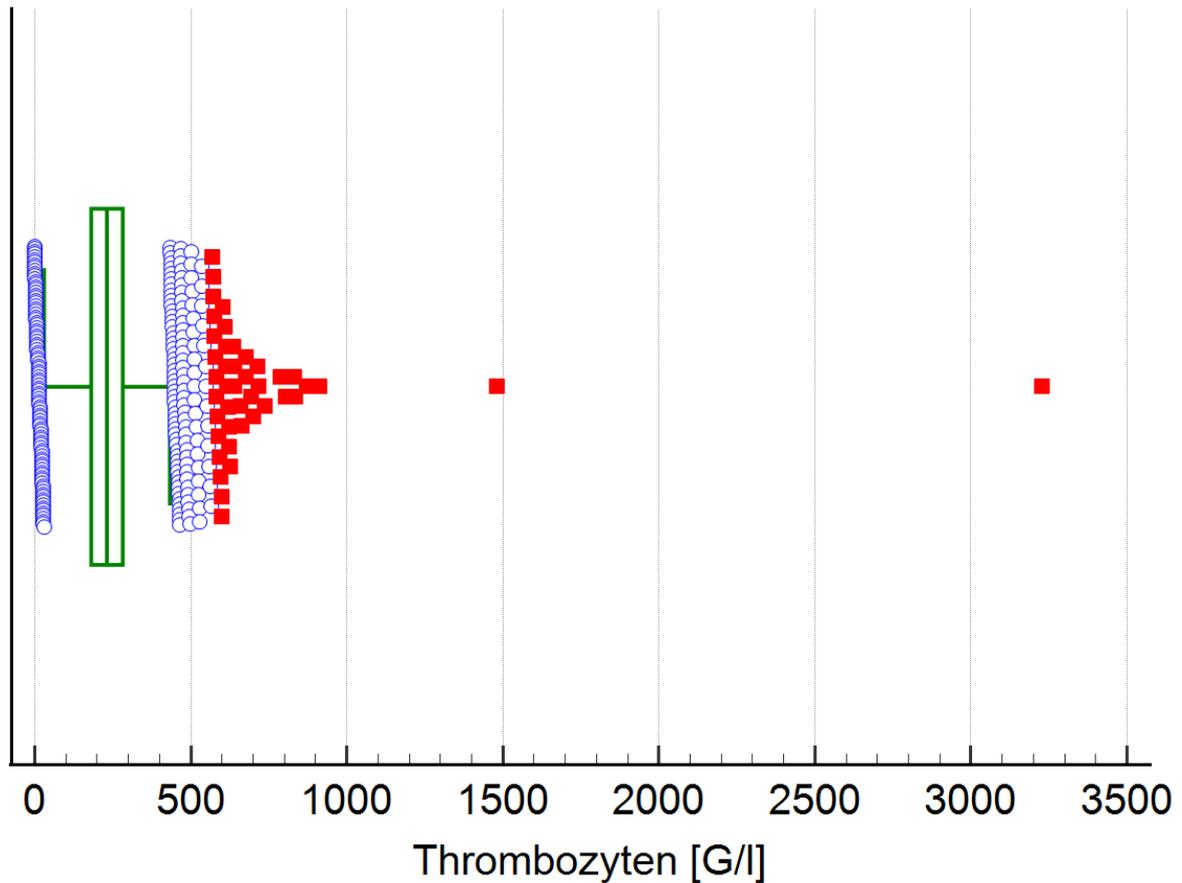


Abbildung 9: Ergebnisse der Thrombozytenzählung (Zentrallabor); dargestellt als Box-Whisker-Plot; die zentrale Box entspricht der 25. bis 75. Perzentile (181 – 282 G/l). Die Mittellinie entspricht dem Median (231 G/l). Ausreißer (blaue Kreise, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 1,5$ -fachem IQA) und extreme Ausreißer (rote Quadrate, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 3,0$ -fachem IQA) sind als Einzelwerte dargestellt.

### 3.2.4 Hämatokritmessung im Zentrallabor

Hämatokritwerte im Zentrallabor liegen bei 5499 Patienten vor. Das entspricht 99,5 % des Gesamtkollektivs. Der Mittelwert liegt bei 37,19 %, der Median bei 38 %, das Minimum bei 13 %, das Maximum bei 58 %.

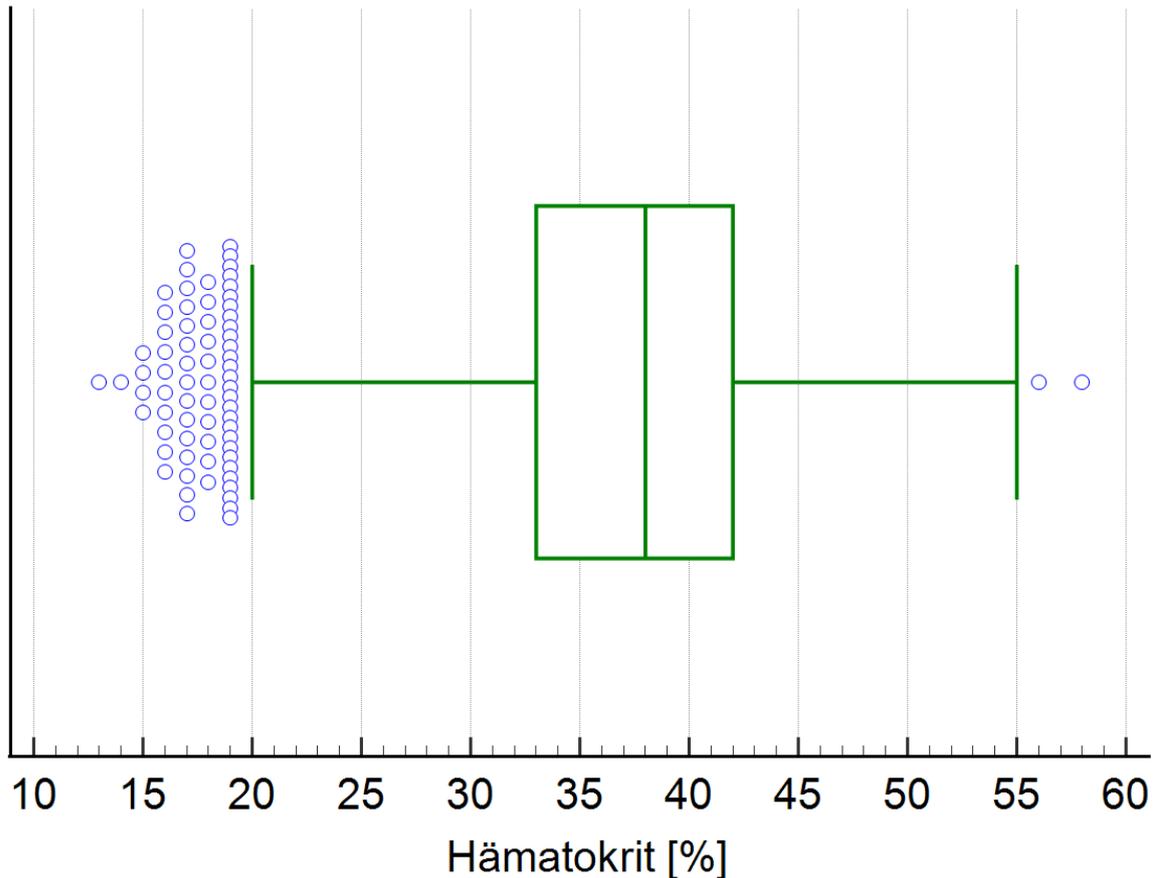


Abbildung 10: Ergebnisse der Hämatokritmessung (Zentrallabor); dargestellt als Box-Whisker-Plot; die zentrale Box entspricht der 25. bis 75. Perzentile (33 % – 42 %). Die Mittellinie entspricht dem Median (38 %). Es sind nur Ausreißer (blaue Kreise, definiert als Werte außerhalb der zentralen Box  $\pm 1,5$ -fachem IQA) als Einzelwerte dargestellt.

### 3.2.5 Bestimmung des Hämolyseindex im Zentrallabor

Die Bestimmung des Hämolyseindex im Zentrallabor liegt bei 5519 Patienten vor. Das entspricht 99,9 % des Gesamtkollektivs. Der Mittelwert liegt bei 26,84, der Median bei 12, das Minimum bei 0, das Maximum bei 1167.

### 3.2.6 Bestimmung des Ikterusindex im Zentrallabor

Die Bestimmung des Ikterusindex im Zentrallabor liegt bei 5519 Patienten vor. Das entspricht 99,9 % des Gesamtkollektivs. Der Mittelwert liegt bei 1,07 der Median bei 1, das Minimum bei 0, das Maximum bei 23.

### 3.2.7 Bestimmung des Lipämieindex im Zentrallabor

Die Bestimmung des Lipämieindex im Zentrallabor liegt bei 5519 Patienten vor. Das entspricht 99,9 % des Gesamtkollektivs. Der Mittelwert liegt bei 10,53, der Median bei 8, das Minimum bei 0, das Maximum bei 277.

## 3.3 Methodenvergleich

### 3.3.1 Messunterschiede der Methoden

Der Messunterschied der beiden Methoden wurde als Differenz zwischen dem Ergebnis der POCT Messung und dem Ergebnis der Messung im Zentrallabor definiert.

#### 3.3.1.1 Kalium

Im Median beträgt der Messunterschied für Kalium -0,27 mmol/l. Der Mittelwert liegt bei -0,27 mmol/l, das Minimum bei -14,09 mmol/l und das Maximum bei 14,97 mmol/l. Werden die Messergebnisse aus dem Zentrallabor anhand des Referenzbereichs als Hypokaliämie, Normokaliämie und Hyperkaliämie bewertet wurden liegen die Differenzen zu den POCT Ergebnissen im Median bei jeweils -0,22 mmol/l, 0,27 mmol/l und -0,5 mmol/l. Werden die Ergebnisse der POCT Messungen anhand des Referenzbereichs als Hypokaliämie, Normokaliämie und Hyperkaliämie bewertet liegen die Differenzen im Median bei jeweils -0,31 mmol/l, -0,27 mmol/l und -0,07 mmol/l.

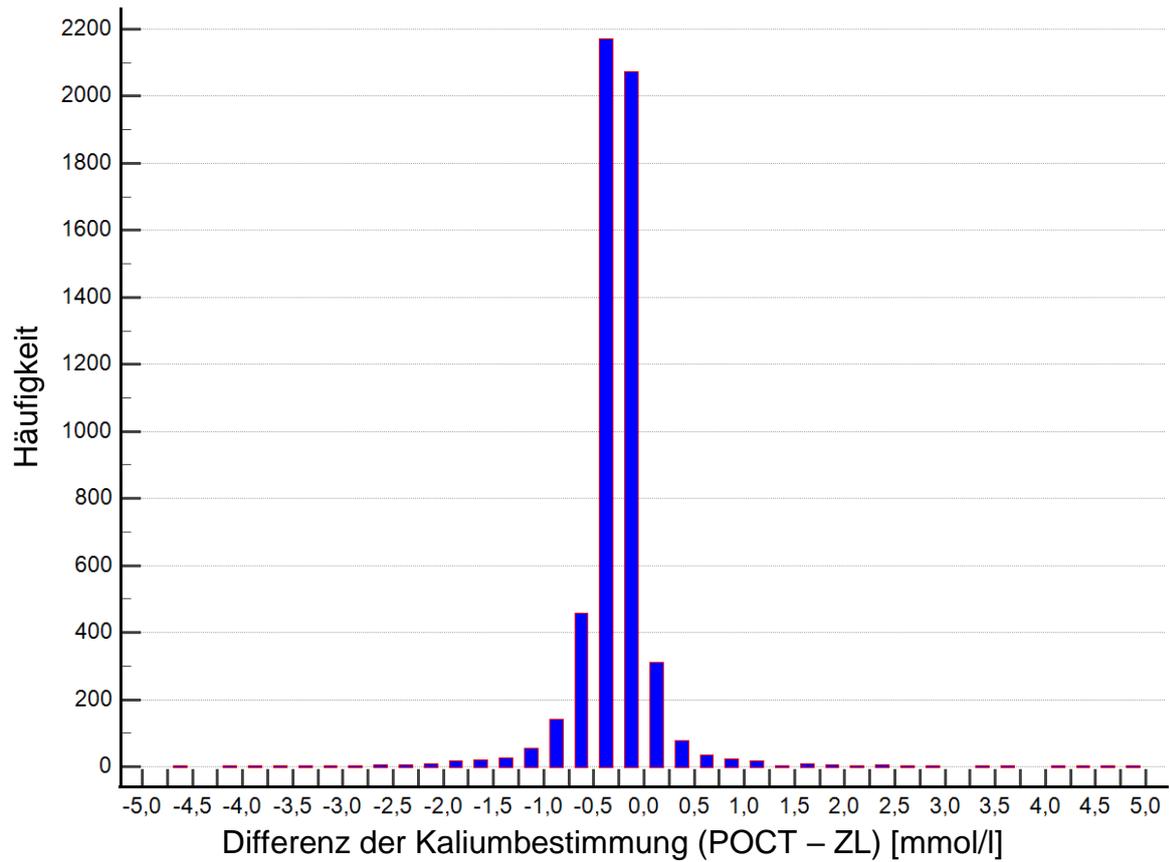


Abbildung 11: Differenz der Kaliumbestimmung (POCT - ZL); Häufigkeitsverteilung. Zur übersichtlicheren Darstellung sind die Ergebnisse von 18 Messungen mit einer Differenz  $> 5,0$  mmol/l bzw.  $< -5,0$  mmol/l nicht dargestellt.

Tabelle 7: Häufigkeit der Differenz der Messergebnisse der Kaliumbestimmung zwischen Zentrallabor und POCT; gerundete Beträge.

Kalium   POCT – ZL   [mmol/l]	Häufigkeit	Kalium   POCT – ZL   [mmol/l]	Häufigkeit
0	258 (4,7 %)	1	37 (0,7 %)
0,1	761 (13,8 %)	1,1	35 (0,6 %)
0,2	1237 (22,4 %)	1,2	22 (0,4 %)
0,3	1288 (23,3 %)	1,3	9 (0,2 %)
0,4	816 (14,8 %)	1,4	16 (0,3 %)
0,5	428 (7,7 %)	1,5	8 (0,1 %)
0,6	209 (3,8 %)	5	1 (0,02 %)
0,7	121 (2,2 %)	1,5 – 5	113 (2,0 %)
0,8	88 (1,6 %)	> 5	18 (0,3 %)
0,9	61 (1,1 %)	Gesamt	5526 (100 %)

### 3.3.1.2 Natrium

Im Median beträgt der Messunterschied für Natrium -1,0 mmol/l. Der Mittelwert liegt bei -0,9 mmol/l, das Minimum bei -31,0 mmol/l und das Maximum bei 14,9 mmol/l. Werden die Ergebnisse der Messungen aus dem Zentrallabor anhand des Referenzbereichs als Hyponatriämie, Normonatriämie und Hypernatriämie bewertet, liegen die Differenzen zu den Ergebnissen der POCT Messungen im Median bei jeweils -1,1 mmol/l, -0,9 mmol/l und -1,8 mmol/l. Werden die Ergebnisse der POCT Messungen anhand des Referenzbereichs als Hyponatriämie, Normonatriämie und Hypernatriämie bewertet, liegen die Differenzen im Median bei jeweils -2,1 mmol/l, -0,8 mmol/l und 1,7 mmol/l.

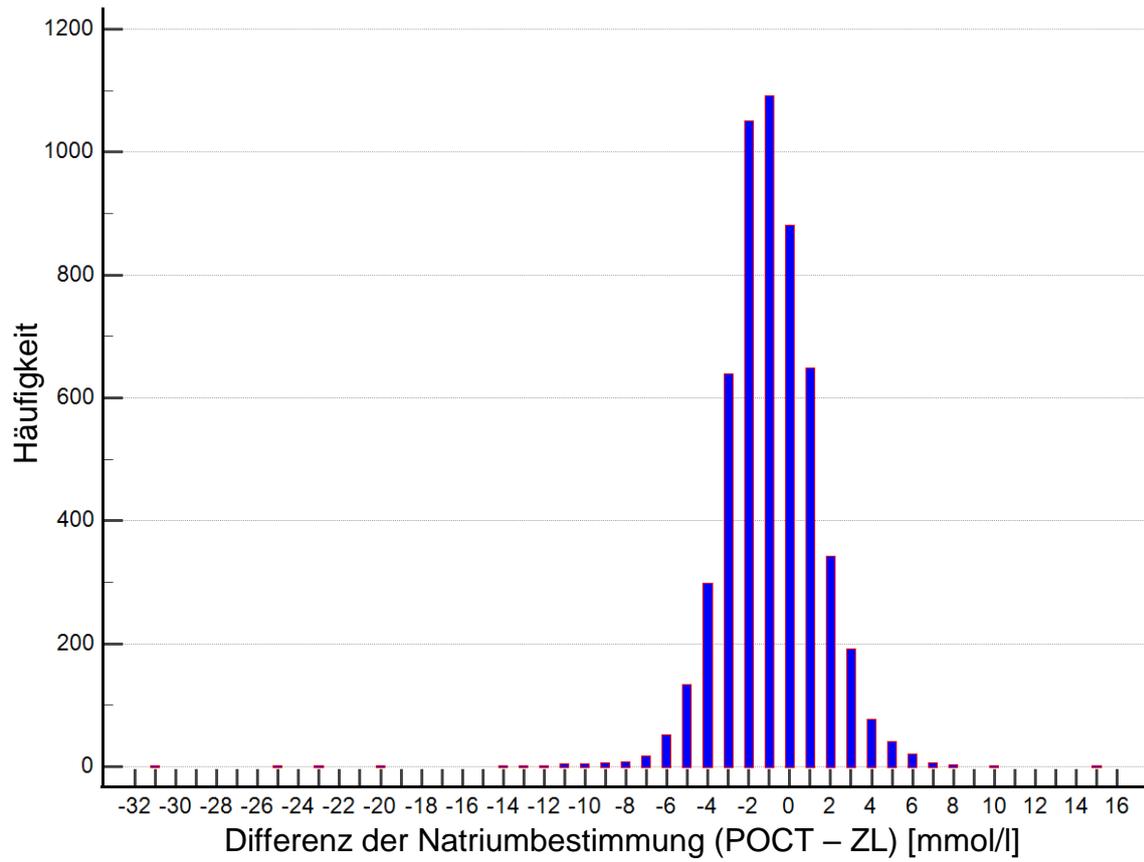


Abbildung 12: Differenz der Natriumbestimmung (POCT - ZL); Häufigkeitsverteilung

Tabelle 8: Häufigkeit der Differenz der Messergebnisse der Natriumbestimmung zwischen Zentrallabor und POCT; gerundete Beträge.

Natrium   POCT – ZL   [mmol/l]	Häufigkeit	Natrium   POCT – ZL   [mmol/l]	Häufigkeit
0	881 (15,9 %)	10	6 (0,1 %)
1	1741 (31,5 %)	11	4 (0,07 %)
2	1393 (25,2 %)	12	2 (0,04 %)
3	830 (15,0 %)	13	1 (0,02 %)
4	375 (6,8 %)	14	1 (0,02 %)
5	174 (3,1 %)	15	1 (0,02 %)
6	72 (1,3 %)	20	1 (0,02 %)
7	23 (0,4 %)	23	1 (0,02 %)
8	11 (0,2 %)	25	1 (0,02 %)
9	7 (0,1 %)	31	1 (0,02 %)
		<b>Gesamt</b>	<b>5526 (100 %)</b>

### 3.3.2 Korrelation der Messergebnisse

#### 3.3.2.1 Kalium

Die Korrelation zwischen der Kaliummessung im Zentrallabor und mittels POCT ist signifikant ( $r = 0,828$ ;  $p < 0,0001$ ).

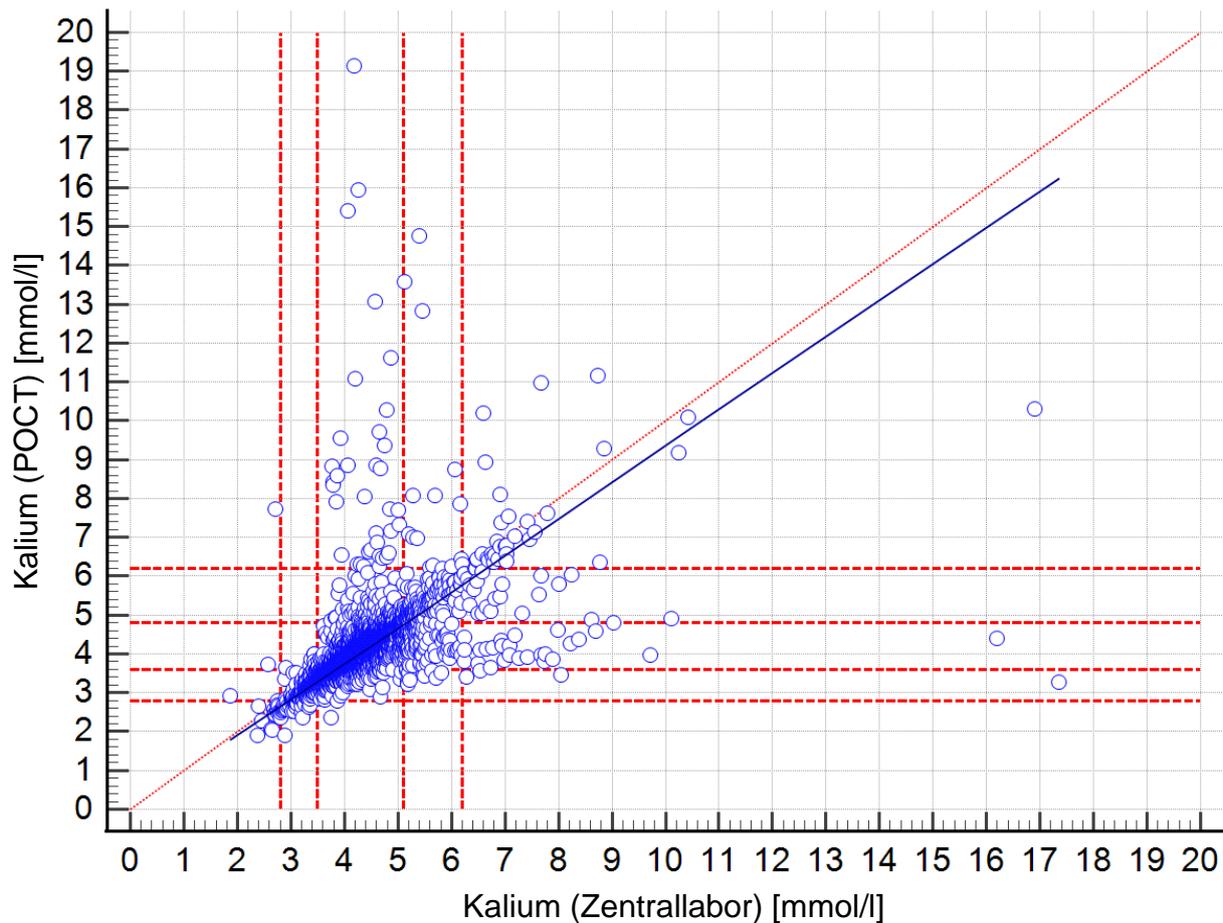


Abbildung 13: Korrelation der Kaliumbestimmung zwischen ZL und POCT; blau dargestellt ist die Regressionsgerade, rot die Gleichverteilungsgerade. Die horizontalen und vertikalen Linien geben die jeweiligen Referenzbereichs- und Extremwertgrenzen an.

### 3.3.2.2 Natrium

Die Korrelation zwischen der Natriummessung im Zentrallabor und mittels POCT ist signifikant ( $r = 0,796$ ;  $p < 0,0001$ ).

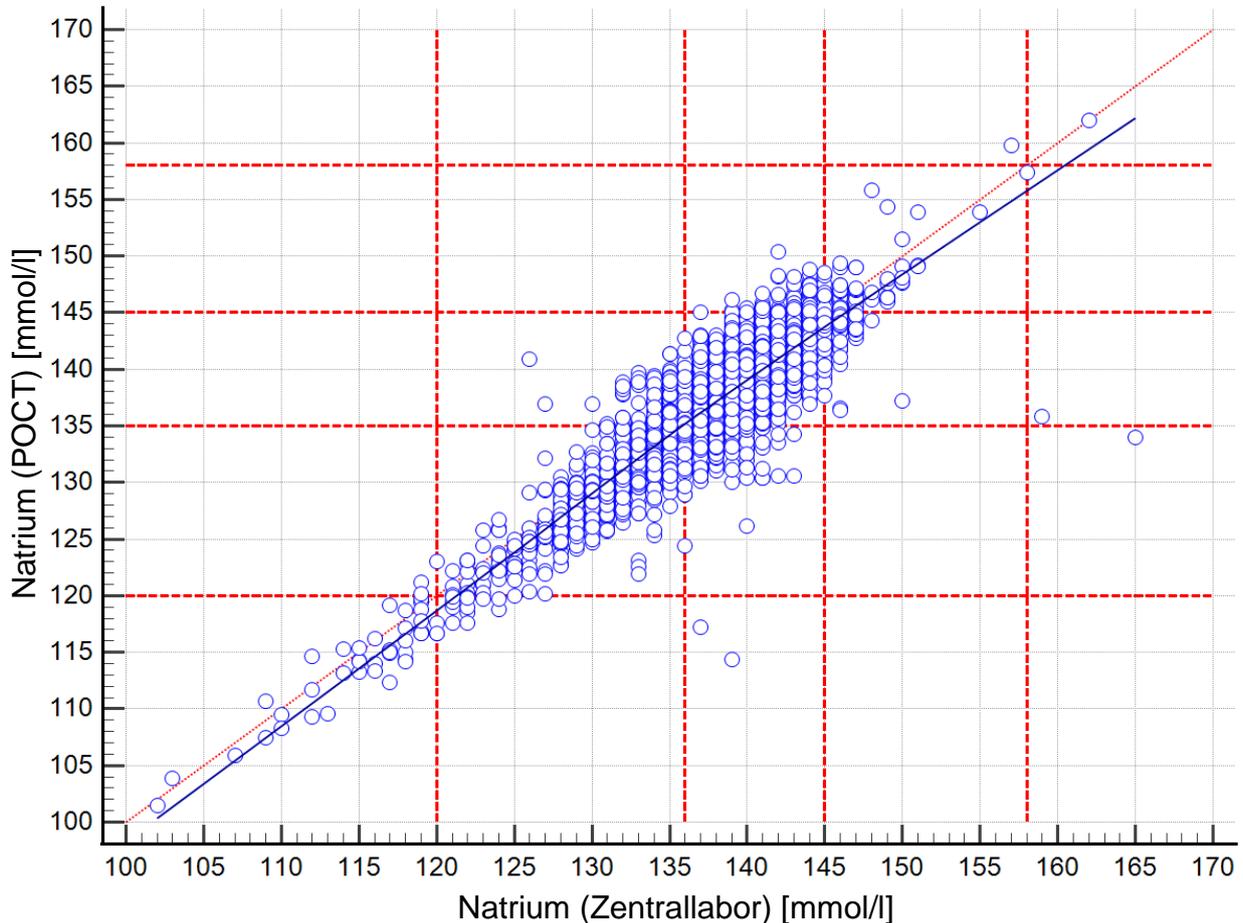


Abbildung 14: Korrelation der Natriumbestimmung zwischen ZL und POCT; blau dargestellt ist die Regressionsgerade, rote die Gleichverteilungsgerade. Die horizontalen und vertikalen Linien geben die jeweiligen Referenzbereichs- und Extremwertgrenzen an.

### 3.3.3 Beurteilung der Messergebnisse anhand der Referenzbereichsgrenzen

Die Beurteilung der Kalium- und Natriumwerte erfolgte anhand der Referenzbereiche der jeweiligen Parameter. Daraus ergeben sich für jeden der beiden Parameter je Methode drei mögliche Bewertungen: über dem Referenzbereich (dargestellt als +), unter dem Referenzbereich (dargestellt als -) und im Referenzbereich (dargestellt als =), also insgesamt je 9 Gruppen für die Natrium- und Kaliumbestimmung.

Die Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse ist in Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt. Grün hinterlegt ist die jeweils deckungsgleiche Bewertung, rot hinterlegt ist eine diskrepante Bewertung. Insgesamt kam es bei 79,6 % der Kaliumbestimmungen und bei 89,8 % der Natriumbestimmungen zu kongruenten Bewertungen nach Referenzbereich.

Tabelle 9: Kalium Messergebnisse bewertet nach Referenzbereich (Häufigkeit)

	POCT +	POCT -	POCT =	Summe
ZL +	Gruppe 1-K <b>237 (4,3 %)</b>	Gruppe 2-K <b>14 (0,3 %)</b>	Gruppe 3-K <b>165 (3,0 %)</b>	416 (7,5 %)
ZL -	Gruppe 4-K <b>1 (0,02 %)</b>	Gruppe 5-K <b>248 (4,5 %)</b>	Gruppe 6-K <b>11 (0,2 %)</b>	260 (4,7 %)
ZL =	Gruppe 7-K <b>165 (3,0 %)</b>	Gruppe 8-K <b>766 (13,9 %)</b>	Gruppe 9-K <b>3919 (70,9 %)</b>	4850 (87,8 %)
Summe	403 (7,3 %)	1028 (18,6 %)	4095 (74,1 %)	5526 (100 %)

Tabelle 10: Natrium Messergebnisse bewertet nach Referenzbereich (Häufigkeit)

	POCT +	POCT -	POCT =	Summe
ZL +	Gruppe 1-Na <b>50 (0,9 %)</b>	Gruppe 2-Na <b>1 (0,02 %)</b>	Gruppe 3-Na <b>49 (0,9 %)</b>	100 (1,8 %)
ZL -	Gruppe 4-Na <b>0 (0,0 %)</b>	Gruppe 5-Na <b>774 (14,0 %)</b>	Gruppe 6-Na <b>148 (2,7 %)</b>	922 (16,7 %)
ZL =	Gruppe 7-Na <b>72 (1,3 %)</b>	Gruppe 8-Na <b>294 (5,3 %)</b>	Gruppe 9-Na <b>4138 (74,9 %)</b>	4504 (81,5 %)
Summe	122 (2,2 %)	1069 (19,3 %)	4335 (78,4 %)	5526 (100 %)

Aus dieser Bewertung ergeben sich 9 Subgruppen, die im Folgenden mit in die Bewertung aufgenommen werden. Anhand von Streudiagrammen wird der Zusammenhang zwischen potentiellen Einflussgrößen bzw. Interferenzfaktoren auf die Elektrolytbestimmung und den Ergebnissen aus POCT und Zentrallabor dargestellt. Eine gemeinsame Legende für Abbildung 16 bis Abbildung 39 liefert Abbildung 15.

Bewertung nach Referenzbereich		
○	POCT + / ZL + :	Gruppe 1
□	POCT - / ZL + :	Gruppe 2
●	POCT = / ZL + :	Gruppe 3
×	POCT + / ZL - :	Gruppe 4
+	POCT - / ZL - :	Gruppe 5
△	POCT = / ZL - :	Gruppe 6
■	POCT + / ZL = :	Gruppe 7
▲	POCT - / ZL = :	Gruppe 8
◆	POCT = / ZL = :	Gruppe 9

Abbildung 15: Legende für die Bewertung nach Referenzbereich

Die nachfolgenden Streudiagramme zeigen die Korrelation der Elektrolytbestimmung im Zentrallabor und POCT und den Parametern, die potentielle Einflussgrößen darstellen. Angegeben sind die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman. Die beiden inneren gestrichelten Linien stellen den Referenzbereich dar, die beiden äußeren gestrichelten Linien entsprechen den potentiell lebensbedrohlichen Extremwerten (Kost, 1990). In den Tabellen ist der Mittelwert, der Median und die 2,5. – 97,5. Perzentile der jeweiligen potentiellen Einflussgröße dargestellt. Des Weiteren enthalten die Tabellen die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse. Es wurde mit einem Scheffé-Test überprüft, ob sich die Mittelwerte der 9 Subgruppen signifikant voneinander unterscheiden (Scheffé, 1999). Dies wurde angenommen bei  $p < 0,001$ . Angegeben sind jeweils die Gruppen, zu denen ein signifikanter Unterschied besteht.

Zur anschaulicheren Darstellung der Korrelation mit der Thrombozytenzahl wurden zwei Wertepaare mit extrem hohen Thrombozytenzahlen aus dem Streudiagramm entfernt. Fall 62 (Thrombozytenzahl: 3227 G/l, Kalium (ZL): 6,24 mmol/l; Kalium (POCT): 3,8 mmol/l; Natrium (ZL): 130 mmol/l; Natrium (POCT) 130,2 mmol/l) und Fall 280 (Thrombozytenzahl: 1482 G/l, Kalium (ZL): 5,27 mmol/l; Kalium (POCT): 3,71 mmol/l; Natrium (ZL): 134 mmol/l; Natrium (POCT) 130,2 mmol/l). Als Ursache für die hohen Thrombozytenzahlen lag bei Fall 62 eine Primäre Myelofibrose und bei Fall 280 eine Chronisch myeloische Leukämie vor.

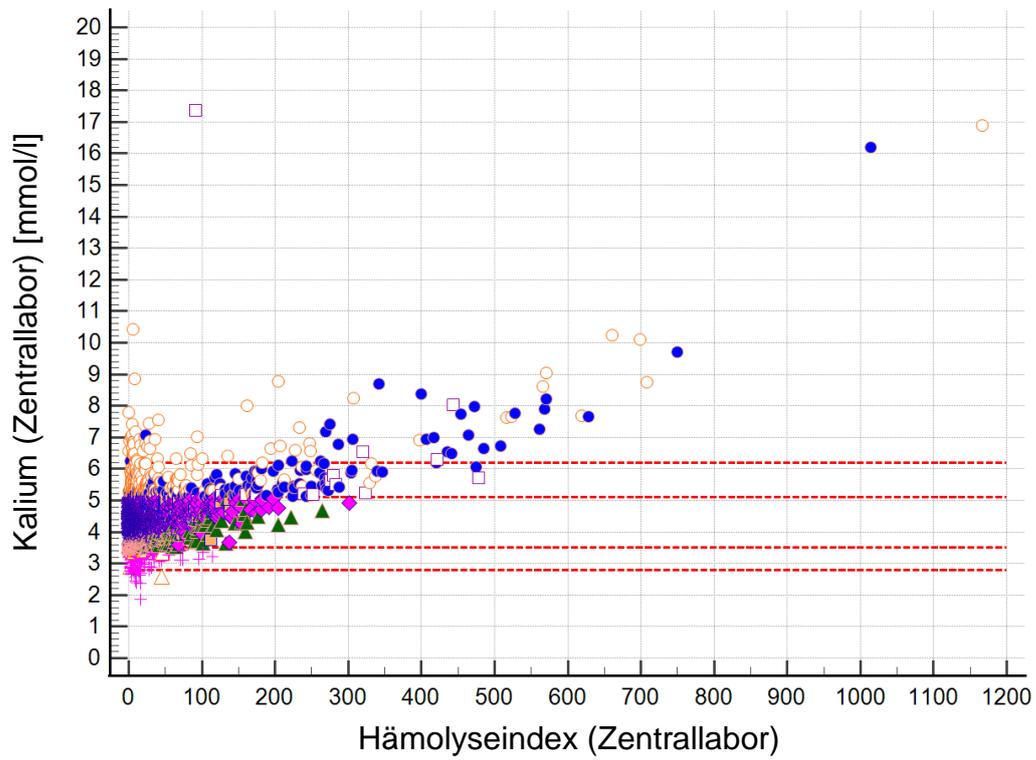


Abbildung 16: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit dem Hämolyseindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,203$ ;  $p < 0,0001$ .

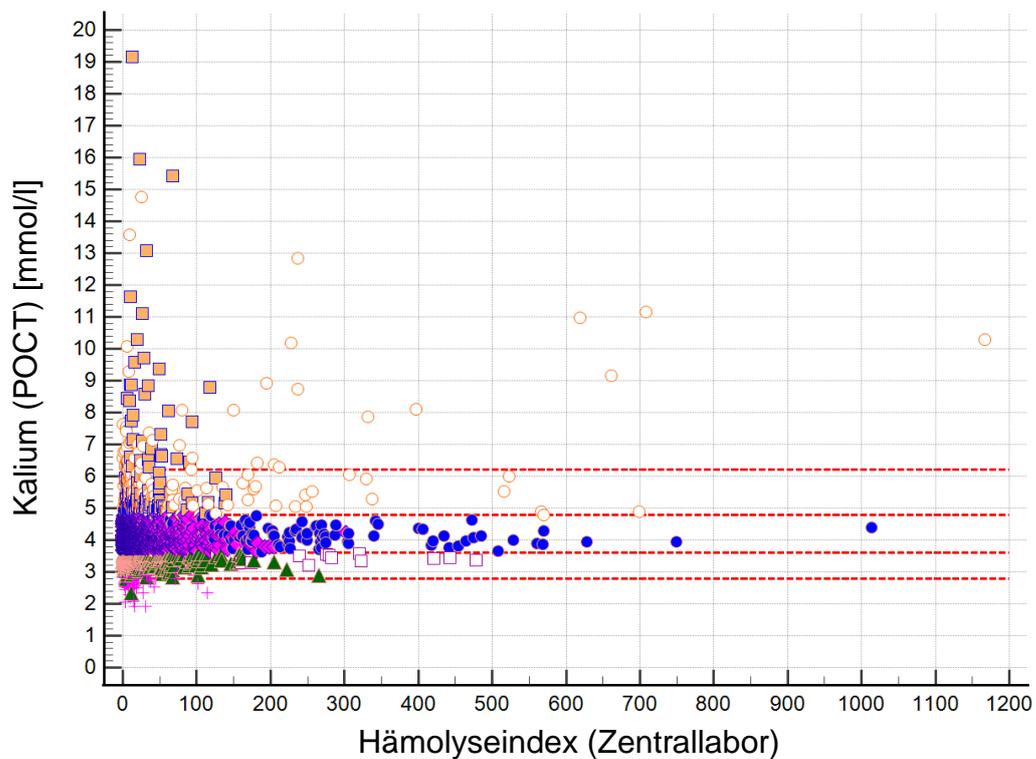


Abbildung 17: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit dem Hämolyseindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,069$ ;  $p < 0,0001$ .

Tabelle 11: Hämolyseindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	237 (4,3 %)	14 (0,3 %)	165 (3,0 %)
	Mittelwert	69,8	267,1	161,6
	Median	16,0	277,5	124,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	2,0 – 568,3	91,0 – 478,0	3,0 – 568,7
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	2, 3, 5, 7, 8, 9	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	1, 2, 5, 6, 7, 8, 9
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	1 (0,02 %)	248 (4,5 %)	11 (0,2 %)
	Mittelwert	8,0	14,5	18,9
	Median	8,0	11,0	13,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	2,0 – 46,0	
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	2	1, 2, 3	2, 3
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	164 (3,0 %)	764 (13,9 %)	3915 (70,9 %)
	Mittelwert	28,5	22,6	19,2
	Median	18,5	12,0	12,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	4,0 – 116,8	2,0 – 108,0	3,0 – 85,0
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3

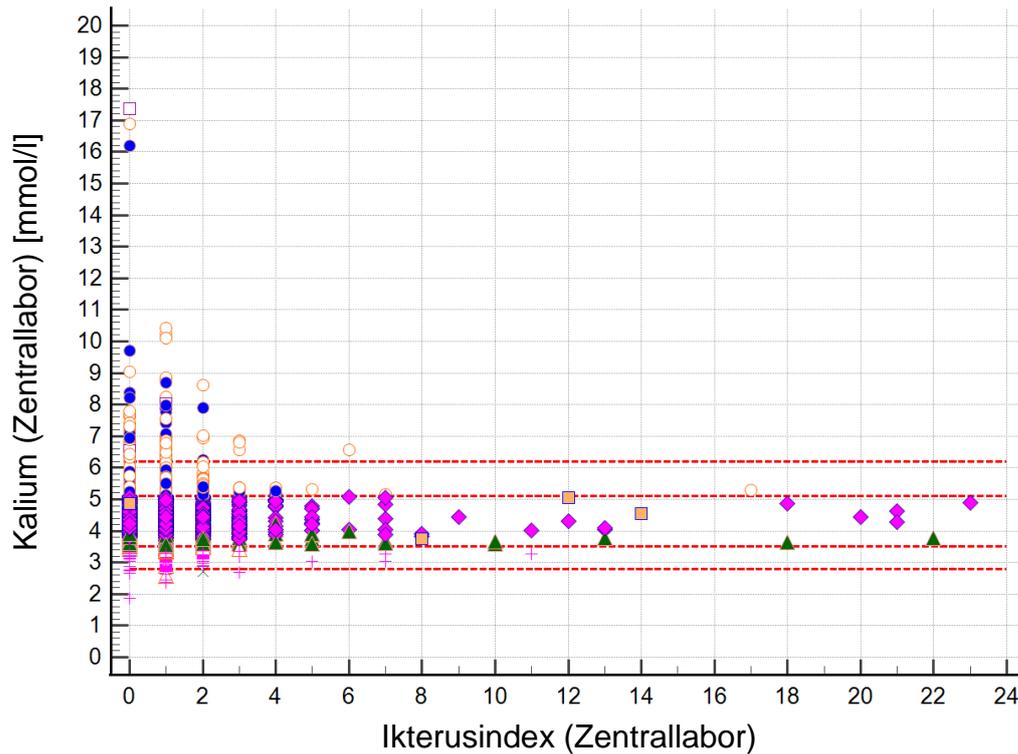


Abbildung 18: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit dem Ikterusindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,0945$ ;  $p < 0,0001$ .

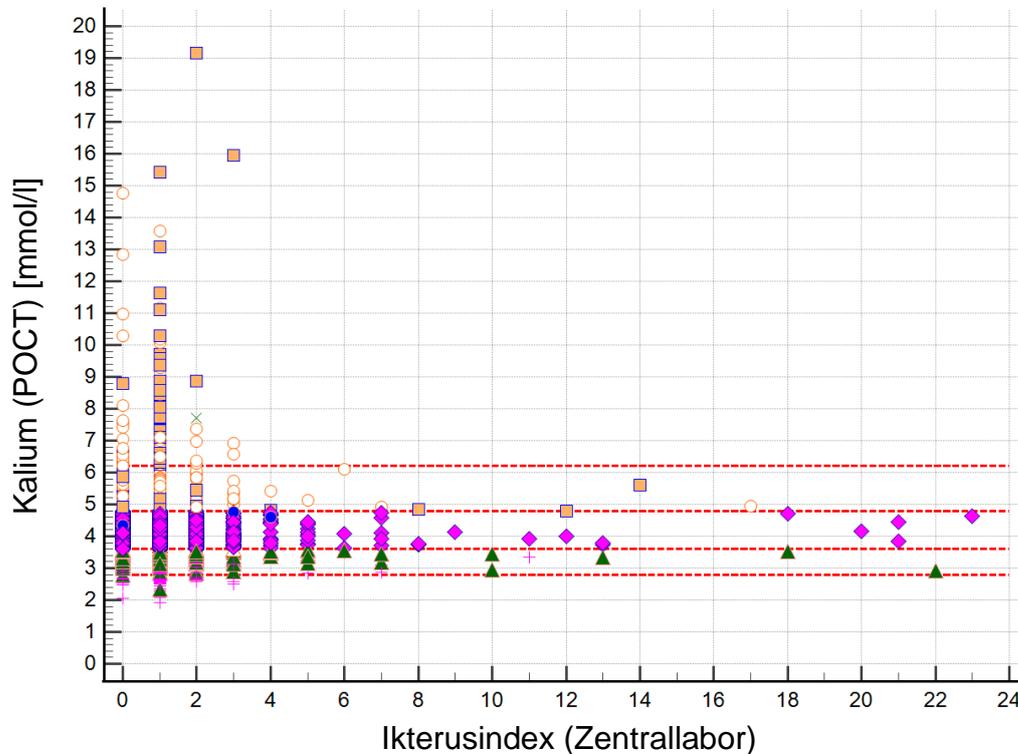


Abbildung 19: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit dem Ikterusindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,0591$ ;  $p < 0,0001$ .

Tabelle 12: Ikterusindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	237 (4,3 %)	14 (0,3 %)	165 (3,0 %)
	Mittelwert	1,0	0,7	0,8
	Median	1,0	1,0	1,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	0,0 – 3,0	0,0 – 2,0	0,0 – 2,0
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	-
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	1 (0,02 %)	248 (4,5 %)	11 (0,2 %)
	Mittelwert	2,0	1,2	1,2
	Median	2,0	1,0	1,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	0,0 – 3,0	0,0 – 3,0
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	-
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	164 (3,0 %)	764 (13,9 %)	3915 (70,9 %)
	Mittelwert	1,1	1,2	1,0
	Median	1,0	1,0	1,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	0,0 – 3,4	0,0 – 3,0	0,0 – 3,0
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	-

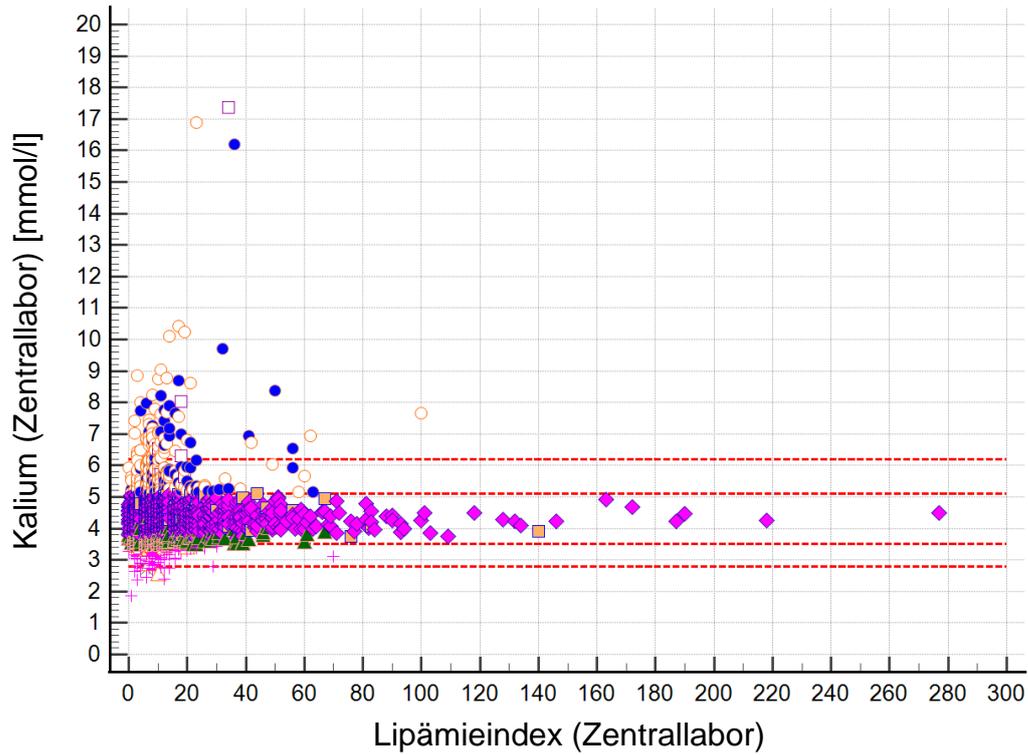


Abbildung 20: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit dem Lipämieindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,0861$ ;  $p < 0,0001$ .

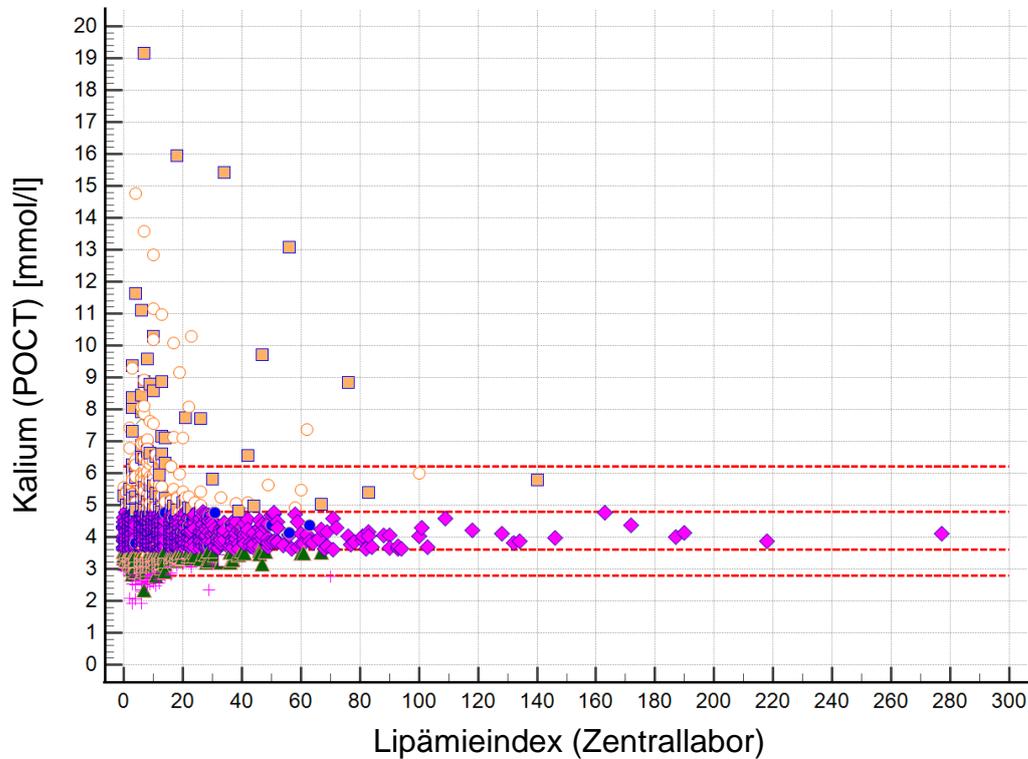


Abbildung 21: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit dem Lipämieindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,0589$ ;  $p < 0,0001$ .

Tabelle 13: Lipämieindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	237 (4,3 %)	14 (0,3 %)	165 (3,0 %)
	Mittelwert	10,7	13,4	12,3
	Median	8,0	10,5	9,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	2,0 – 40,3	4,0 – 34,0	4,0 – 44,4
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	-
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	1 (0,02 %)	248 (4,5 %)	11 (0,2 %)
	Mittelwert	6,0	8,1	8,3
	Median	6,0	7,0	7,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	2,0 – 21,6	3,0 – 20,0
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	-
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	164 (3,0 %)	764 (13,9 %)	3915 (70,9 %)
	Mittelwert	12,2	9,2	10,8
	Median	8,0	8,0	8,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	2,0 – 60,4	2,0 – 29,8	2,0 – 39,6
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	-

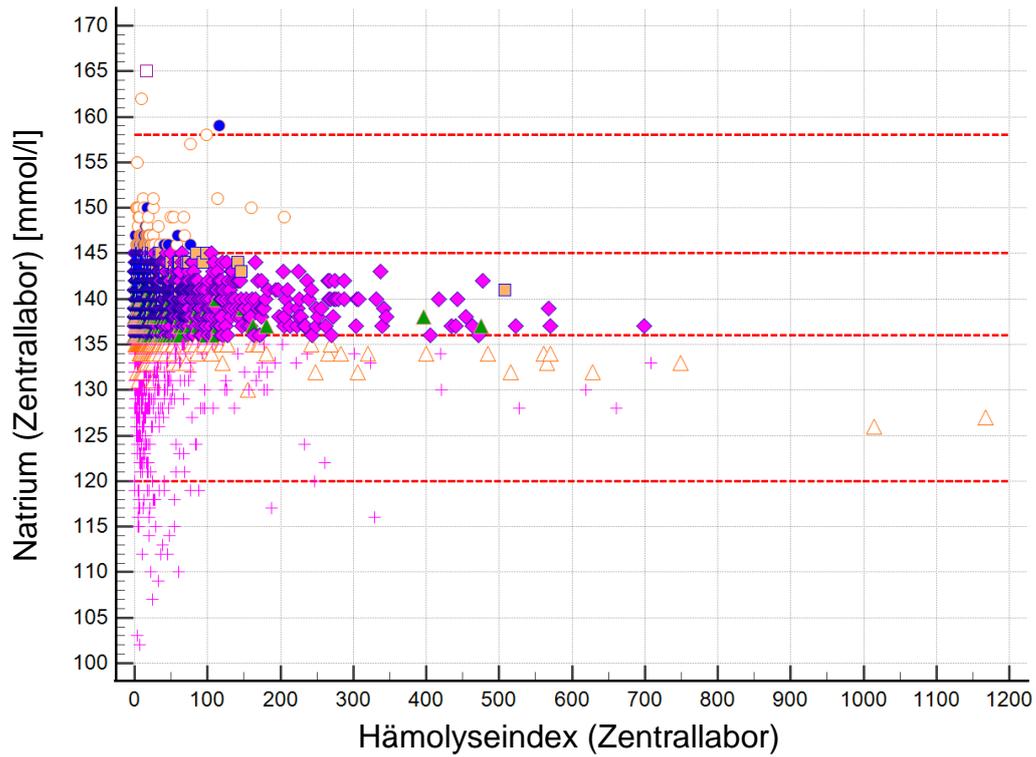


Abbildung 22: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit dem Hämolysindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,0234$ ;  $p = 0,0819$ .

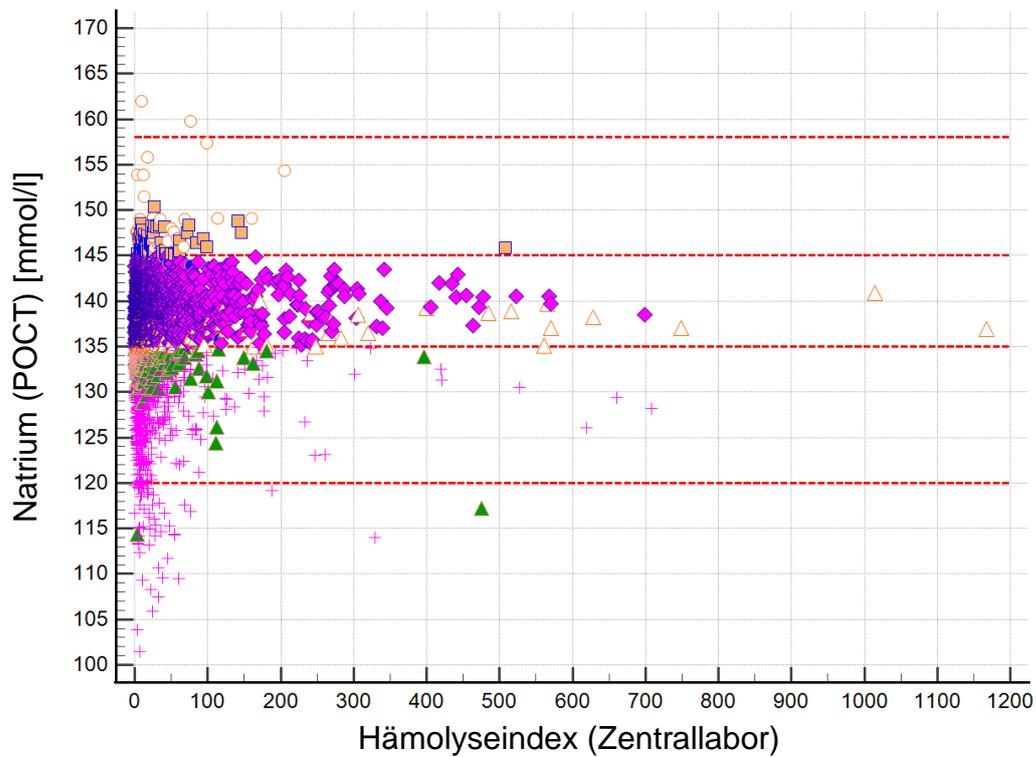


Abbildung 23: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit dem Hämolysindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,107$ ;  $p < 0,0001$ .

Tabelle 14: Hämolyseindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	50 (0,9 %)	1 (0,02 %)	49 (0,9 %)
	Mittelwert	31,6	16,0	17,8
	Median	17,0	16,0	13,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	2,8 – 171,3	-	1,7 – 87,0
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	6		6
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	0 (0,0 %)	773 (14,0 %)	148 (2,7 %)
	Mittelwert	-	27,8	85,1
	Median	-	11,0	18,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	1,0 – 177,9	4,2 – 616,4
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	6	1, 3, 5, 7, 8, 9
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	72 (1,3 %)	294 (5,3 %)	4132 (74,9 %)
	Mittelwert	35,7	21,9	24,8
	Median	20,0	10,0	13,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	6,3 – 144,8	2,0 – 112,2	3,0 – 130,2
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	6	6	6

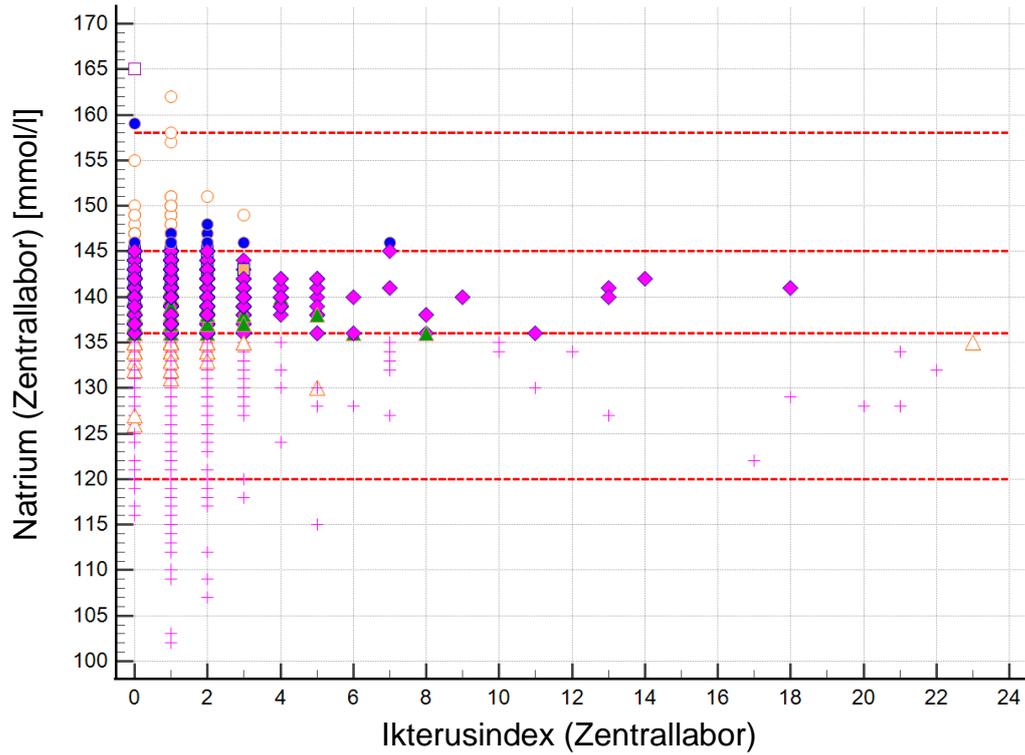


Abbildung 24: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit dem Ikterusindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,037$ ;  $p = 0,006$ .

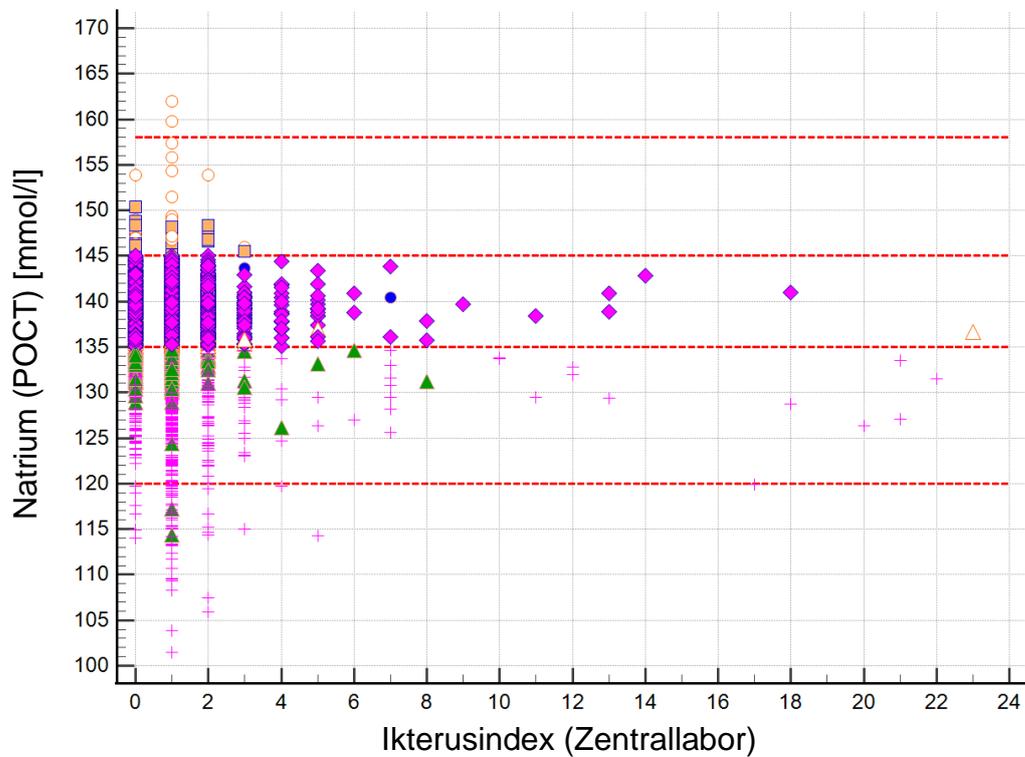


Abbildung 25: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit dem Ikterusindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,0288$ ;  $p = 0,0324$ .

Tabelle 15: Ikterusindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	50 (0,9 %)	1 (0,02 %)	49 (0,9 %)
	Mittelwert	0,8	0,0	1,2
	Median	1,0	0,0	1,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	0,0 – 2,5	-	0,0 – 4,1
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	-
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	0 (0,0 %)	773 (14,0 %)	148 (2,7 %)
	Mittelwert	-	1,4	1,0
	Median	-	1,0	1,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	0,0 – 6,1	0,0 – 2,8
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	8, 9	-
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	72 (1,3 %)	294 (5,3 %)	4132 (74,9 %)
	Mittelwert	0,8	0,9	1,0
	Median	1,0	1,0	1,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	0,0 – 2,0	0,0 – 2,1	0,0 – 2,0
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	5	5

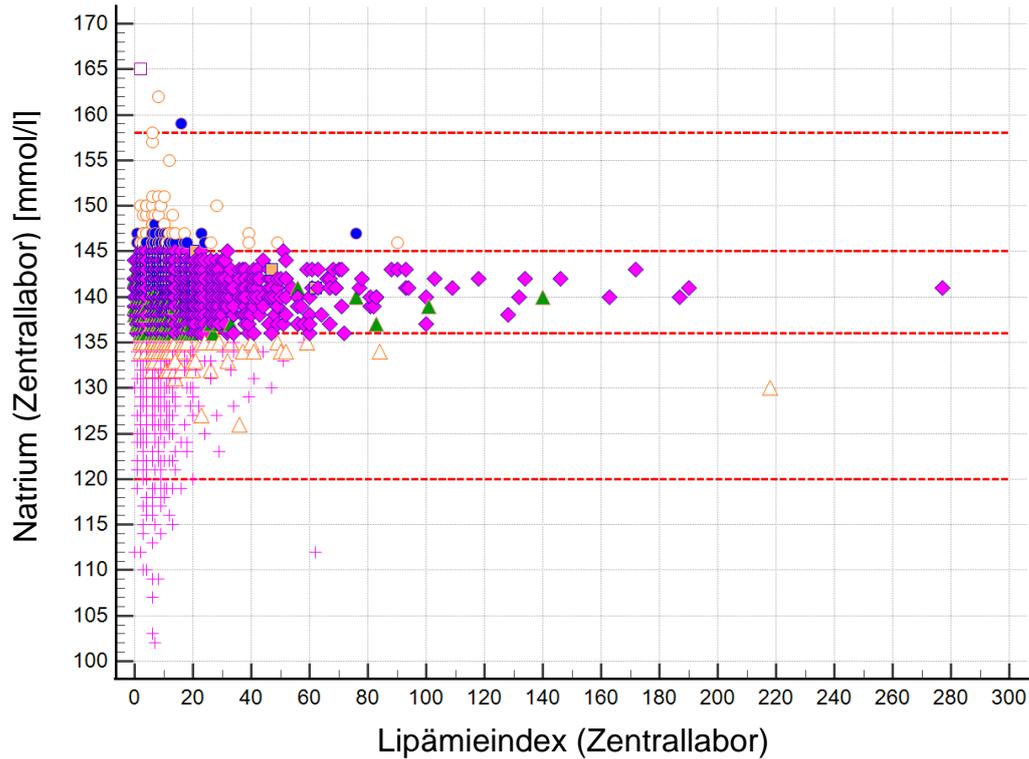


Abbildung 26: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit dem Lipämieindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,0466$ ;  $p = 0,0005$ .

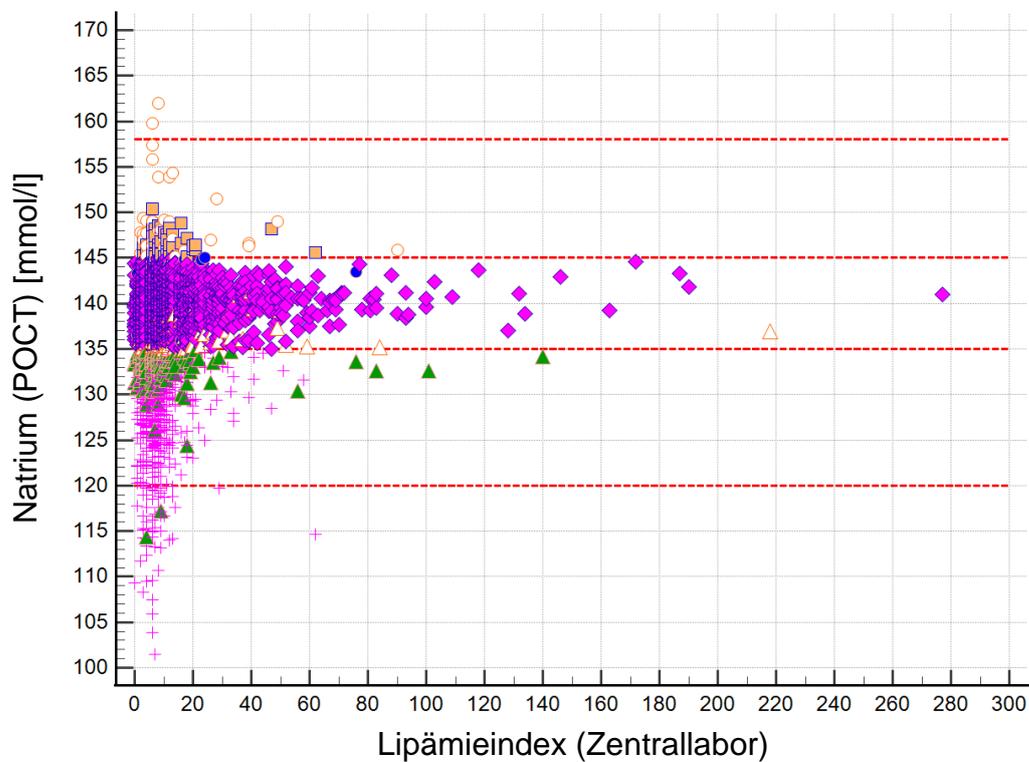


Abbildung 27: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit dem Lipämieindex. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,136$ ;  $p < 0,0001$ .

Tabelle 16: Lipämieindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	50 (0,9 %)	1 (0,02 %)	49 (0,9 %)
	Mittelwert	11,9	2,0	10,0
	Median	7,0	2,0	7,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	2,0 – 59,3	-	1,0 – 38,3
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	-
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	0 (0,0 %)	773 (14,0 %)	148 (2,7 %)
	Mittelwert	-	8,3	14,3
	Median	-	7,0	9,5
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	1,8 – 38,3	3,0 – 51,6
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	6,9	5
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	72 (1,3 %)	294 (5,3 %)	4132 (74,9 %)
	Mittelwert	10,6	8,8	10,9
	Median	8,0	7,0	8,0
	2,5 – 97,5 Perzentile	3,0 – 39,2	1,0 – 27,3	2,0 – 39,0
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	5

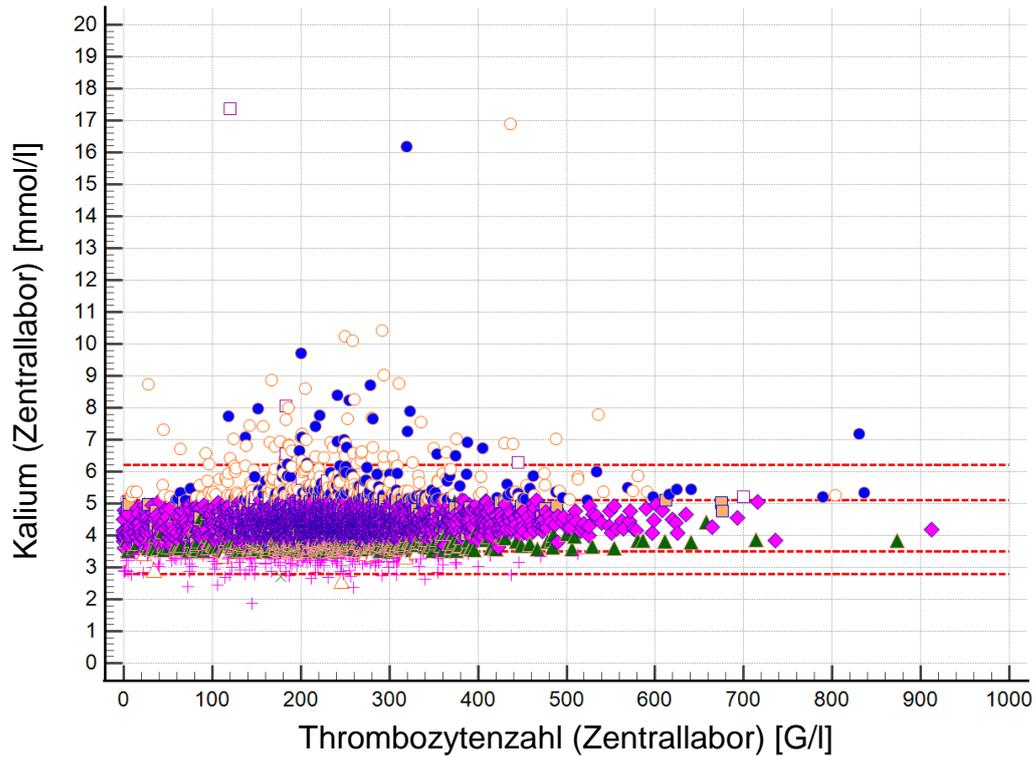


Abbildung 28: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit der Thrombozytenzahl. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,0917$ ;  $p < 0,0001$ .

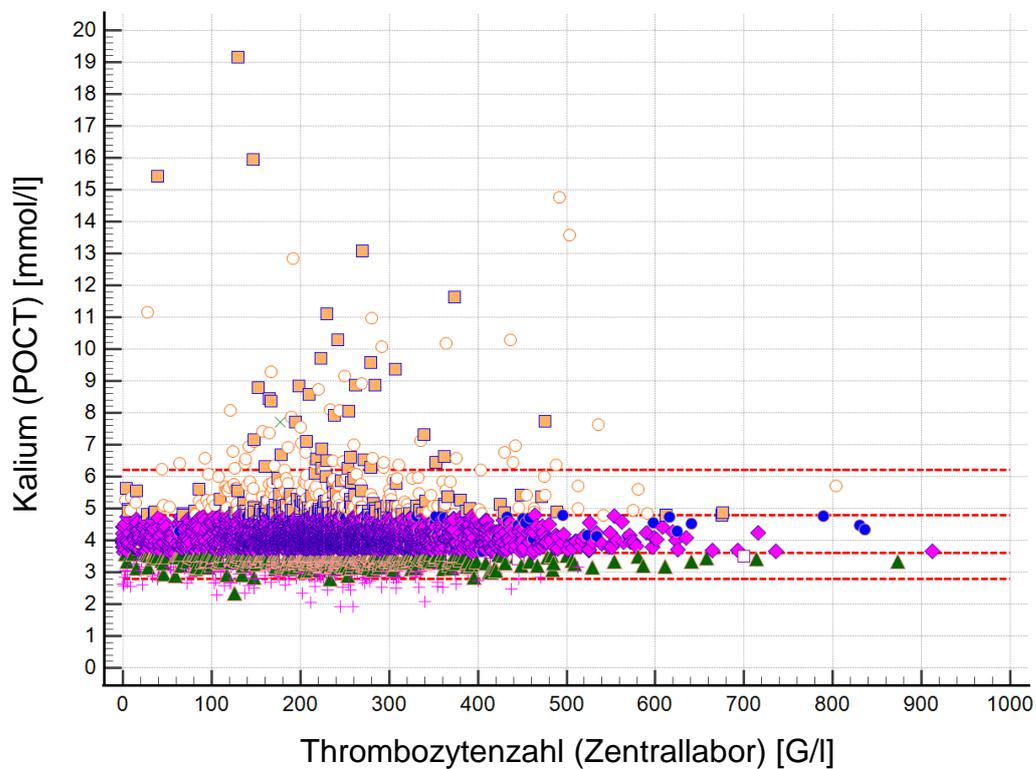


Abbildung 29: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit der Thrombozytenzahl. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,0085$ ;  $p = 0,529$ .

Tabelle 17: Thrombozytenzahl in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	237 (4,3 %)	13 (0,2 %)	160 (3,0 %)
	Mittelwert	241,6 G/l	271,0 G/l	316,2 G/l
	Median	228,0 G/l	229 G/l	264,5 G/l
	2,5 – 97,5 Perzentile	44,4 G/l – 526,2 G/l	120,0 G/l – 700 G/l	72,5 G/l – 809,5 G/l
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	3	-	1, 5, 7, 8, 9
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	1 (0,02 %)	245 (4,6 %)	9 (0,2 %)
	Mittelwert	177 G/l	203,7 G/l	202,1 G/l
	Median	177 G/l	212,0 G/l	223,0 G/l
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	5,0 G/l – 393,1 G/l	23,0 G/l – 331,0 G/l
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	3	-
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	165 (3,0 %)	761 (13,9 %)	3897 (71,0 %)
	Mittelwert	231,4 G/l	235,3 G/l	234,7 G/l
	Median	223,0 G/l	231,0 G/l	231,0 G/l
	2,5 – 97,5 Perzentile	23,1 G/l – 480,9 G/l	55,2 G/l – 445,8 G/l	45,9 G/l – 431,1 G/l
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	3	3	3

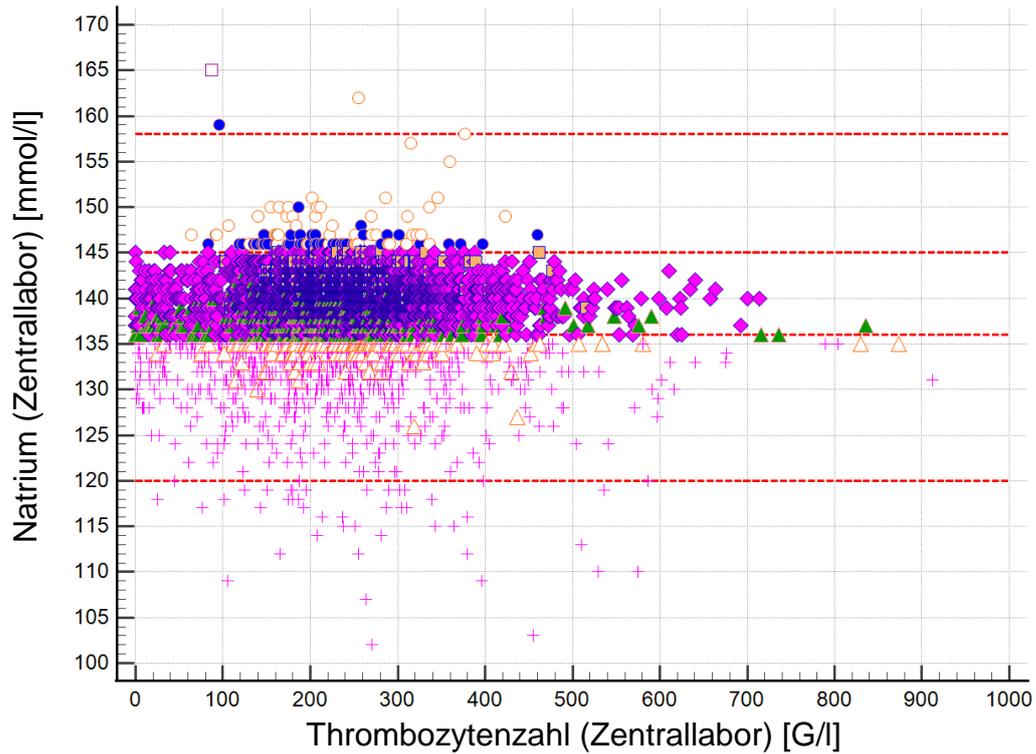


Abbildung 30: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit der Thrombozytenzahl.  
Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,0037$ ;  $p = 0,7856$ .

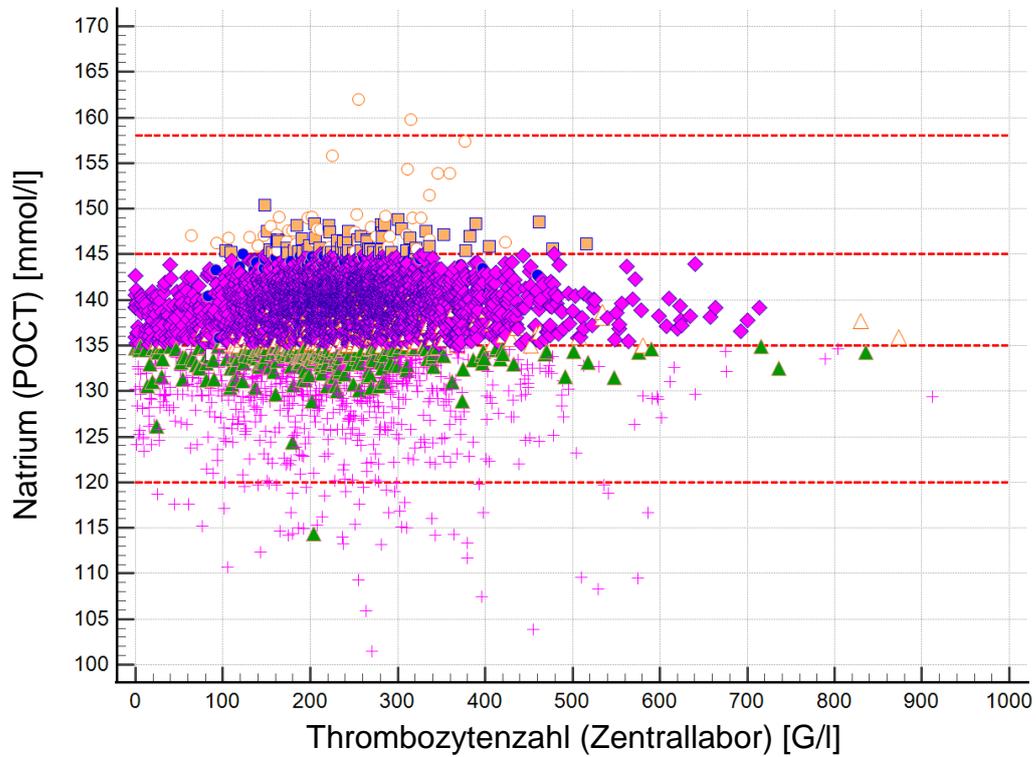


Abbildung 31: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit der Thrombozytenzahl.  
Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,0894$ ;  $p < 0,0001$ .

Tabelle 18: Thrombozytenzahl in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	50 (0,9 %)	1 (0,02 %)	49 (0,9 %)
	Mittelwert	236,3 G/l	87,0 G/l	212,4 G/l
	Median	230,5 G/l	87,0 G/l	202,0 G/l
	2,5 – 97,5 Perzentile	85,8 G/l – 388,5 G/l	-	89,5 G/l – 414,3 G/l
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	-
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	0 (0,0 %)	766 (14,0 %)	147 (2,7 %)
	Mittelwert	-	235,8 G/l	259,9 G/l
	Median	-	224,0 G/l	249,0 G/l
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	15,0 G/l – 537,8 G/l	87,0 G/l – 534,0 G/l
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	-
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	72 (1,3 %)	288 (5,2 %)	4115 (74,9 %)
	Mittelwert	255,0 G/l	214,7 G/l	236,7 G/l
	Median	249,0 G/l	203,5 G/l	233,0 G/l
	2,5 – 97,5 Perzentile	120,7 G/l – 472,5 G/l	18,1 G/l – 506,1 G/l	59,0 G/l – 425,6 G/l
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	-	-

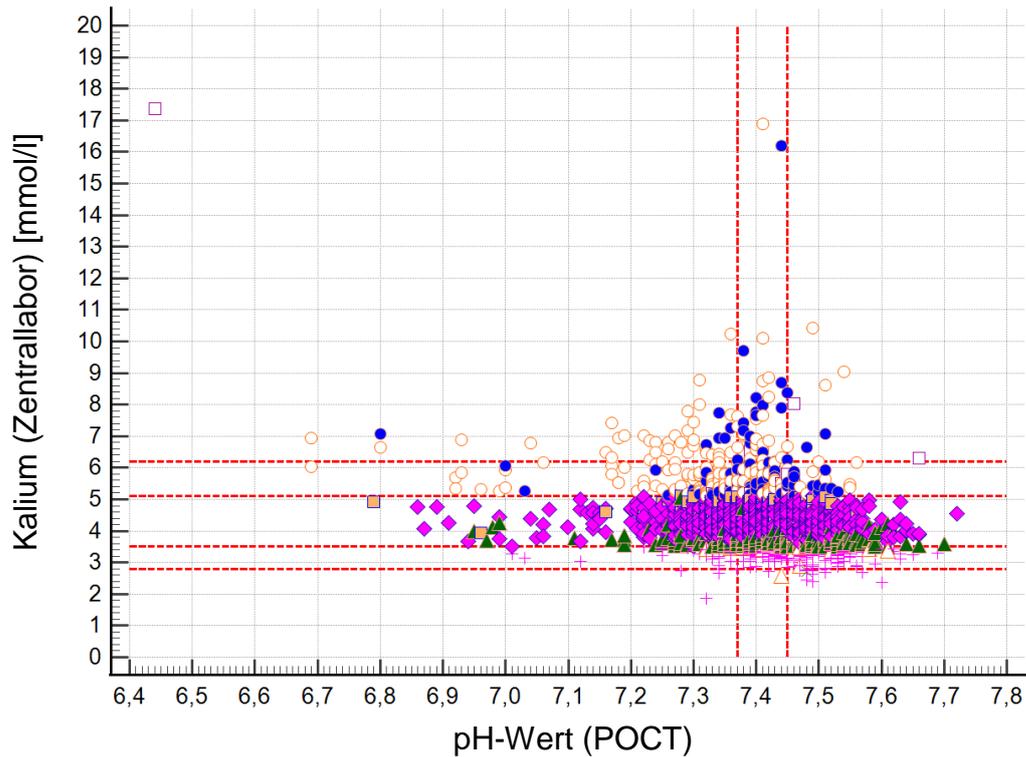


Abbildung 32: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit dem pH-Wert. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,239$ ;  $p < 0,0001$ .

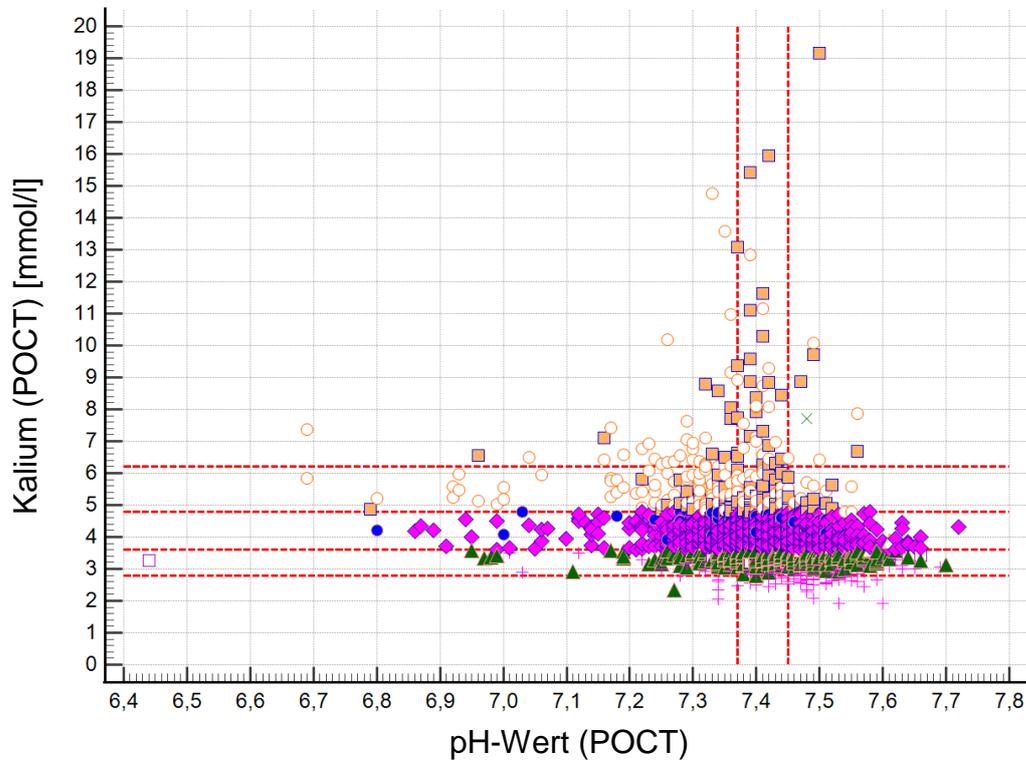


Abbildung 33: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit dem pH-Wert. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,235$ ;  $p < 0,0001$ .

Tabelle 19: pH-Wert in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	237 (4,3 %)	14 (0,3 %)	165 (3,0 %)
	Mittelwert	7,34	7,37	7,39
	Median	7,36	7,45	7,39
	2,5 – 97,5 Perzentile	6,93 – 7,50	6,44 – 7,66	7,22 – 7,51
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	3, 5, 6, 7, 8, 9	-	1, 5, 8
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	1 (0,02 %)	248 (4,5 %)	11 (0,2 %)
	Mittelwert	7,48	7,44	7,45
	Median	7,48	7,45	7,44
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	7,25 – 7,61	7,32 – 7,50
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	1, 3, 7, 9	1
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	165 (3,0 %)	766 (13,9 %)	3919 (70,9 %)
	Mittelwert	7,39	7,42	7,40
	Median	7,39	7,42	7,41
	2,5 – 97,5 Perzentile	7,24 – 7,50	7,23 – 7,50	7,29 – 7,52
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	1, 5, 8	1, 3, 7, 9	1, 5, 8

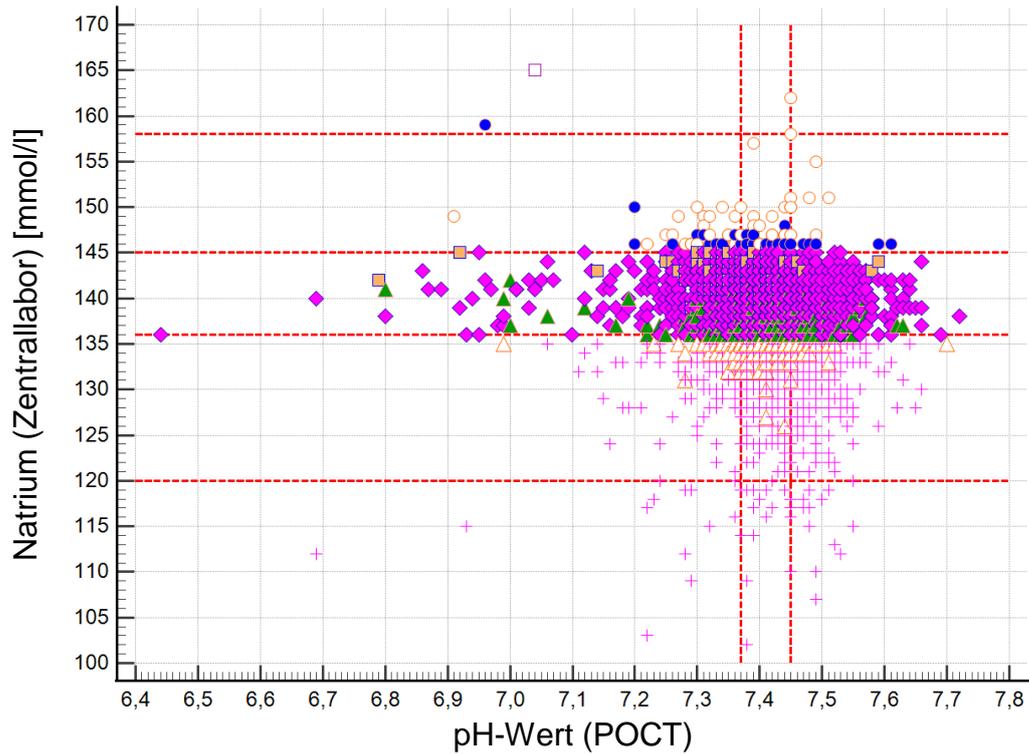


Abbildung 34: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit dem pH-Wert. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,174$ ;  $p < 0,0001$ .

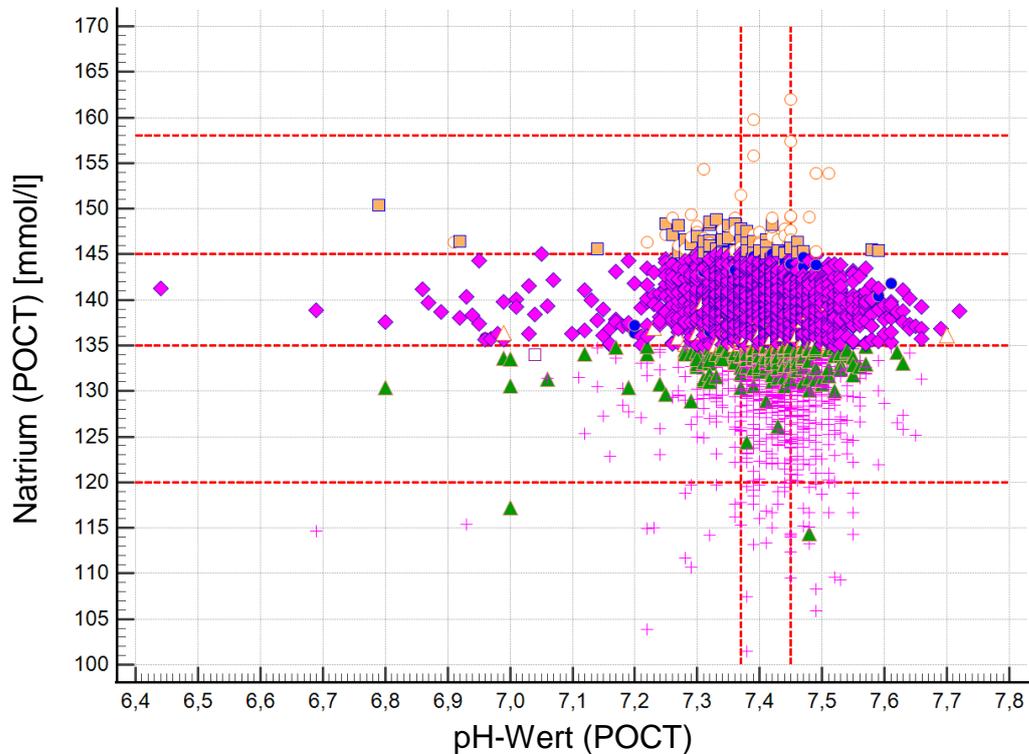


Abbildung 35: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit dem pH-Wert. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,228$ ;  $p < 0,0001$ .

Tabelle 20: pH-Wert in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	50 (0,9 %)	1 (0,02 %)	49 (0,9 %)
	Mittelwert	7,37	7,04	7,38
	Median	7,38	7,04	7,39
	2,5 – 97,5 Perzentile	7,14 – 7,50	-	7,13 – 7,60
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	5	5, 6, 8, 9	-
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	0 (0,0 %)	774 (14,0 %)	148 (2,7 %)
	Mittelwert	-	7,42	7,40
	Median	-	7,43	7,41
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	7,23 – 7,55	7,28 – 7,51
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	1, 2, 7, 9	2, 7
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	72 (1,3 %)	294 (5,3 %)	4138 (74,9 %)
	Mittelwert	7,35	7,41	7,40
	Median	7,35	7,42	7,41
	2,5 – 97,5 Perzentile	6,99 – 7,55	7,16 – 7,55	7,28 – 7,53
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	5, 6, 8, 9	2, 7	2, 5, 7

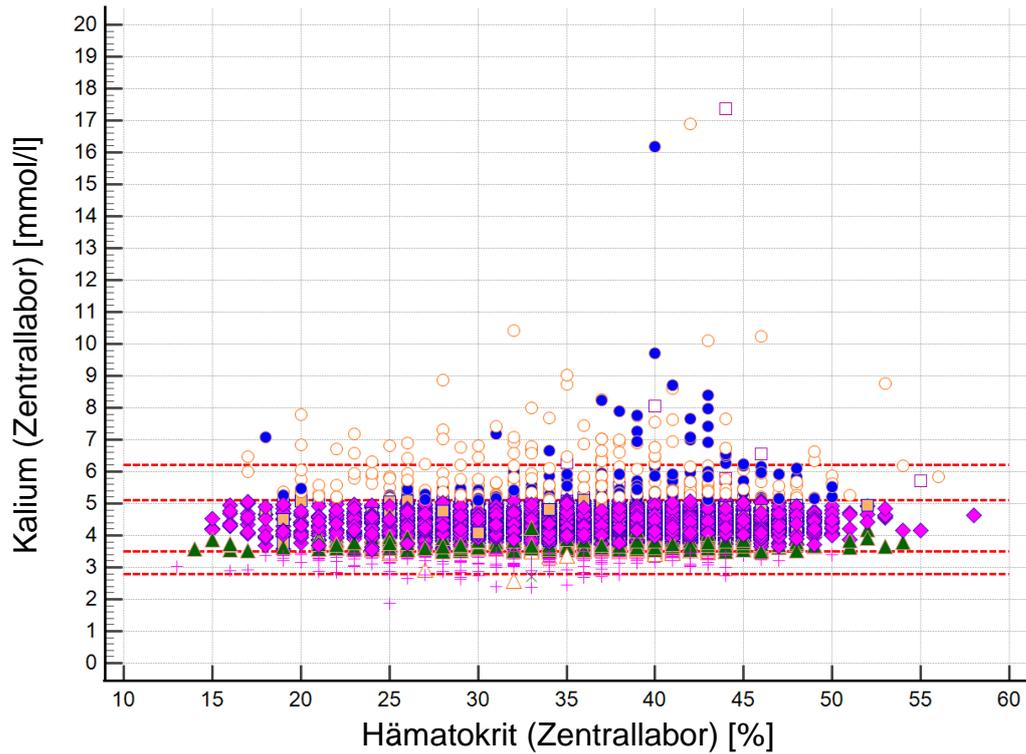


Abbildung 36: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit dem Hämatokrit. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,0489$ ;  $p = 0,0003$ .

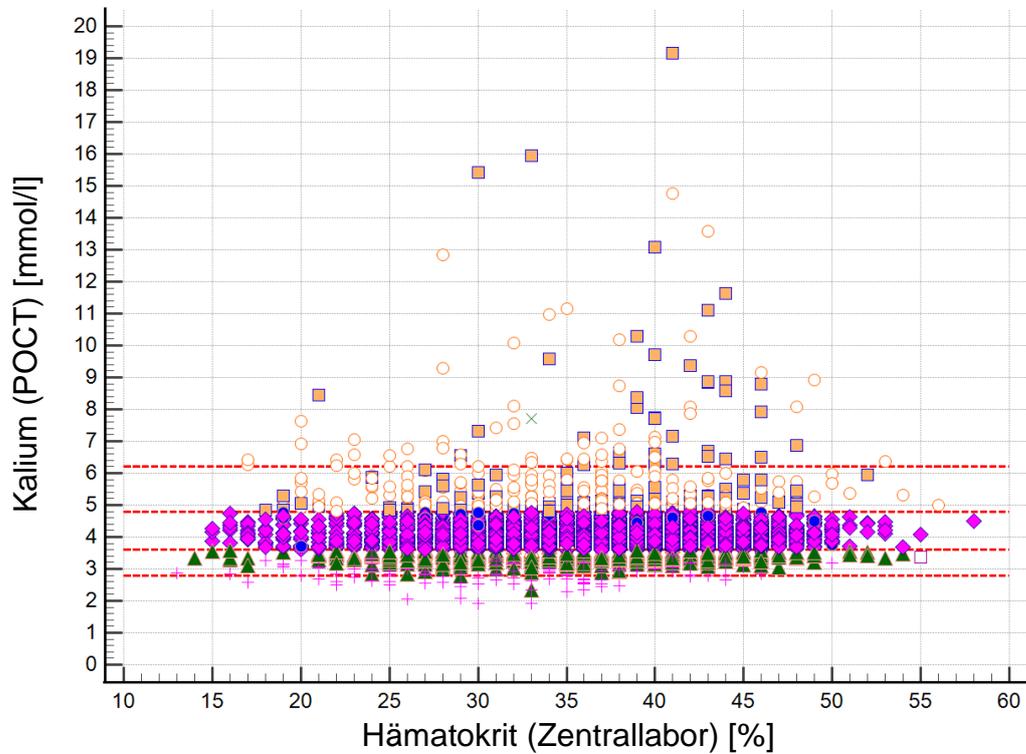


Abbildung 37: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit dem Hämatokrit. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,0491$ ;  $p = 0,0003$ .

Tabelle 21: Hämatokrit in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	237 (4,3 %)	13 (0,2 %)	162 (3,0 %)
	Mittelwert	34,3 %	39,7 %	37,5 %
	Median	34,0 %	40,0 %	39,0 %
	2,5 – 97,5 Perzentile	20,0 % – 49,6 %	26,0 % – 55,0 %	22,8 % – 48,5 %
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	9	-	5
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	1 (0,02 %)	247 (4,6 %)	10 (0,2 %)
	Mittelwert	33,0 %	33,7 %	35,1 %
	Median	33,0 %	34,0 %	34,5 %
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	19,0 % – 45,0 %	25,0 % – 43,0 %
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	3, 7, 8, 9	-
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	165 (3,0 %)	762 (13,9 %)	3902 (70,9 %)
	Mittelwert	37,0 %	36,4 %	37,7 %
	Median	38,0 %	37,0 %	39,0 %
	2,5 – 97,5 Perzentile	19,6 % – 48,0 %	22,0 % – 47,0 %	23,0 % – 47,0 %
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	5	5, 9	1, 5, 8

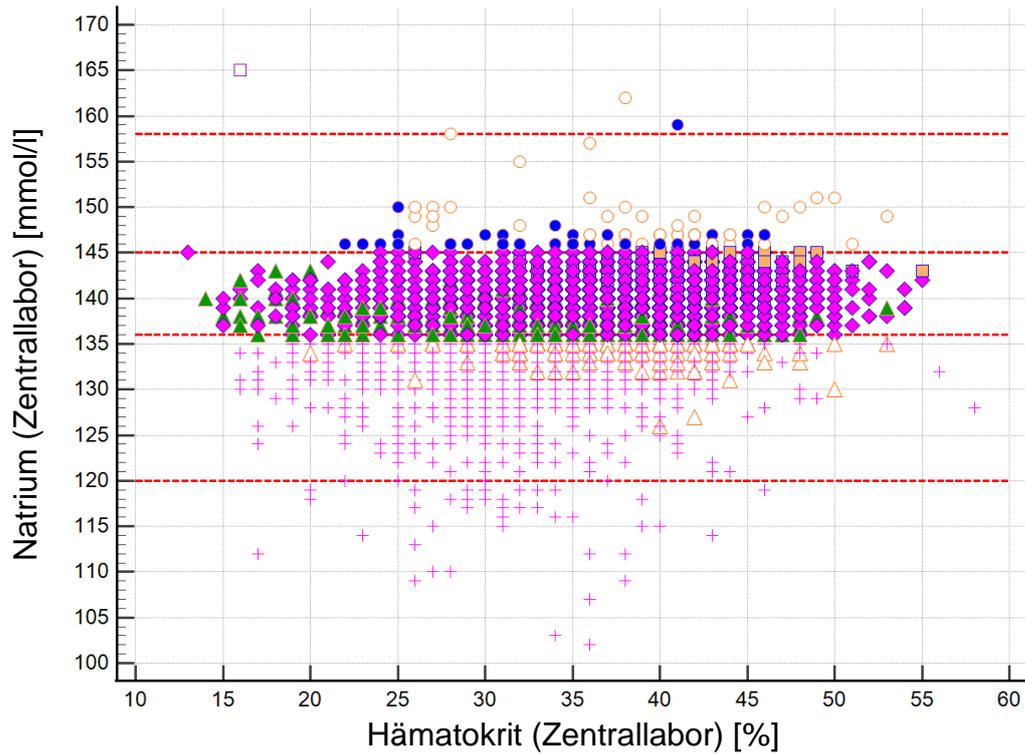


Abbildung 38: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit dem Hämatokrit. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,278$ ;  $p = 0,7856$ .

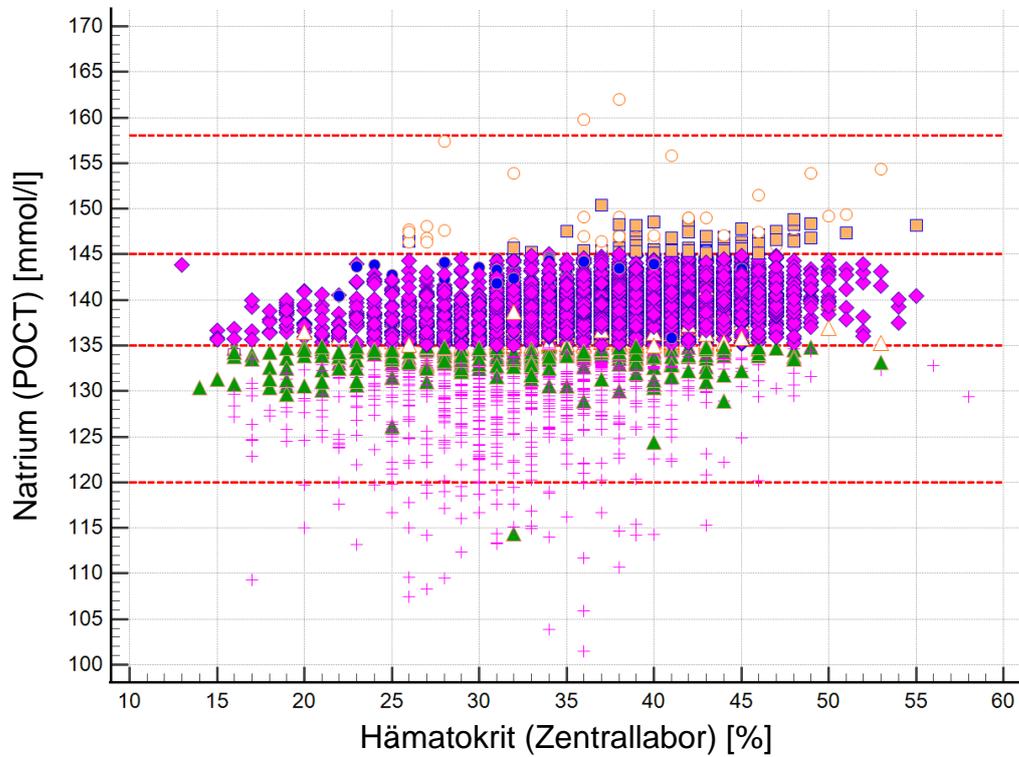


Abbildung 39: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit dem Hämatokrit. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,423$ ;  $p < 0,0001$ .

Tabelle 22: Hämatokrit in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium

		POCT +	POCT -	POCT =
<b>ZL +</b>	Symbol			
	Häufigkeit	50 (0,9 %)	1 (0,02 %)	49 (0,9 %)
	Mittelwert	39,1 %	16,0 %	35,4 %
	Median	40,0 %	16,0 %	35,0 %
	2,5 – 97,5 Perzentile	26,0 % – 51,5 %	-	22,7 % – 45,3 %
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	4, 7	-	6
<b>ZL -</b>	Symbol			
	Häufigkeit	0 (0,0 %)	769 (14,0 %)	147 (2,7 %)
	Mittelwert	-	32,4 %	37,6 %
	Median	-	32,0 %	38,0 %
	2,5 – 97,5 Perzentile	-	19,0 % – 45,0 %	25,2 % – 48,0 %
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	-	1, 6, 7, 9	5, 7, 8
<b>ZL =</b>	Symbol			
	Häufigkeit	72 (1,3 %)	289 (5,2 %)	4122 (74,9 %)
	Mittelwert	42,3 %	32,4 %	38,3 %
	Median	42,0 %	33,0 %	39,0 %
	2,5 – 97,5 Perzentile	32,0 % – 50,4 %	17,0 % – 46,3 %	24,0 % – 47,0 %
	Unterschied zu Gruppen ( $p < 0,001$ )	3, 5, 6, 8, 9	1, 6, 7, 9	5, 7, 8

Um die durch die Messungenauigkeit entstehenden Abweichungen zu berücksichtigen, wurde für die Wertepaare, die nach Auswertung der Referenzbereiche diskrepante Bewertungen lieferten (in Tabelle 9 und Tabelle 10 rot hinterlegt), die nach Rili-BÄK maximal zulässige Abweichung berechnet. Dies ist insbesondere bei Werten relevant, die eng an den Referenzbereichsgrenzen liegen. Werte innerhalb der Referenzbereichsgrenzen wurden nicht angepasst. Für Werte außerhalb der Referenzbereichsgrenzen wurde überprüft, ob diese nach Berücksichtigung der maximal zulässigen Messabweichung (4,5 % für Kalium, 3,0 % für Natrium) im Referenzbereich liegen und damit eine konkordante klinische Bewertung der Messergebnisse aus den beiden Methoden vorliegt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 und Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 23: Kalium Messergebnisse bewertet nach Referenzbereich (Häufigkeit) unter Berücksichtigung der maximal zulässigen Messabweichung

	POCT +	POCT -	POCT =	Summe
ZL +	Gruppe 2-K <b>237 (4,3 %)</b>	Gruppe 3-K <b>4 (0,1 %)</b>	Gruppe 4-K <b>90 (1,6 %)</b>	331 (6,0 %)
ZL -	Gruppe 4-K <b>1 (0,02 %)</b>	Gruppe 5-K <b>248 (4,5 %)</b>	Gruppe 6-K <b>2 (0,04 %)</b>	251 (4,5 %)
ZL =	Gruppe 7-K <b>91 (1,6 %)</b>	Gruppe 8-K <b>361 (6,5 %)</b>	Gruppe 9-K <b>4492 (81,3 %)</b>	4944 (89,5 %)
Summe	329 (6,0 %)	613 (11,1 %)	4584 (83,0 %)	5526 (100 %)

Tabelle 24: Natrium Messergebnisse bewertet nach Referenzbereich (Häufigkeit) unter Berücksichtigung der maximal zulässigen Messabweichung

	POCT +	POCT -	POCT =	Summe
ZL +	Gruppe 1-Na <b>50 (0,9 %)</b>	Gruppe 2-Na <b>0 (0,0 %)</b>	Gruppe 3-Na <b>3 (0,05 %)</b>	53 (0,95 %)
ZL -	Gruppe 4-Na <b>0 (0,0 %)</b>	Gruppe 5-Na <b>774 (14,0 %)</b>	Gruppe 6-Na <b>13 (0,2 %)</b>	787 (14,2 %)
ZL =	Gruppe 7-Na <b>1 (0,02 %)</b>	Gruppe 8-Na <b>22 (0,4 %)</b>	Gruppe 9-Na <b>4663 (84,4 %)</b>	4686 (89,5 %)
Summe	51 (0,92 %)	796 (14,4 %)	4679 (84,7 %)	5526 (100 %)

Unter den Diskrepanten Ergebnissen war bei beiden untersuchten Elektrolyten Gruppe 8 mit der Konstellation POCT - / ZL = am häufigsten (13,9 % der Kaliumbestimmungen und 5,8 % der Natriumbestimmungen). Nach Berücksichtigung der zulässigen relativen Messabweichung sinkt dieser Anteil auf 6,5 % der Kaliumbestimmungen und 0,4 % der Natriumbestimmungen.

### 3.3.4 Bland-Altman-Methodenvergleich

Die Konkordanz der beiden Messmethoden für die Elektrolytbestimmung zeigt das Bland-Altman-Diagramm. Dabei wird zum Vergleich der beiden Messwerte eines jeden Patienten deren Differenz auf der Y-Achse gegen deren Mittelwert auf der X-Achse aufgetragen. Auf drei zusätzlichen Linien werden jeweils der Mittelwert der Differenz sowie der Mittelwert der Differenz  $\pm 1,96 \times$  Standardabweichung der Differenz angegeben (Bland und Altman, 1986).

## 3.3.3.1 Kalium

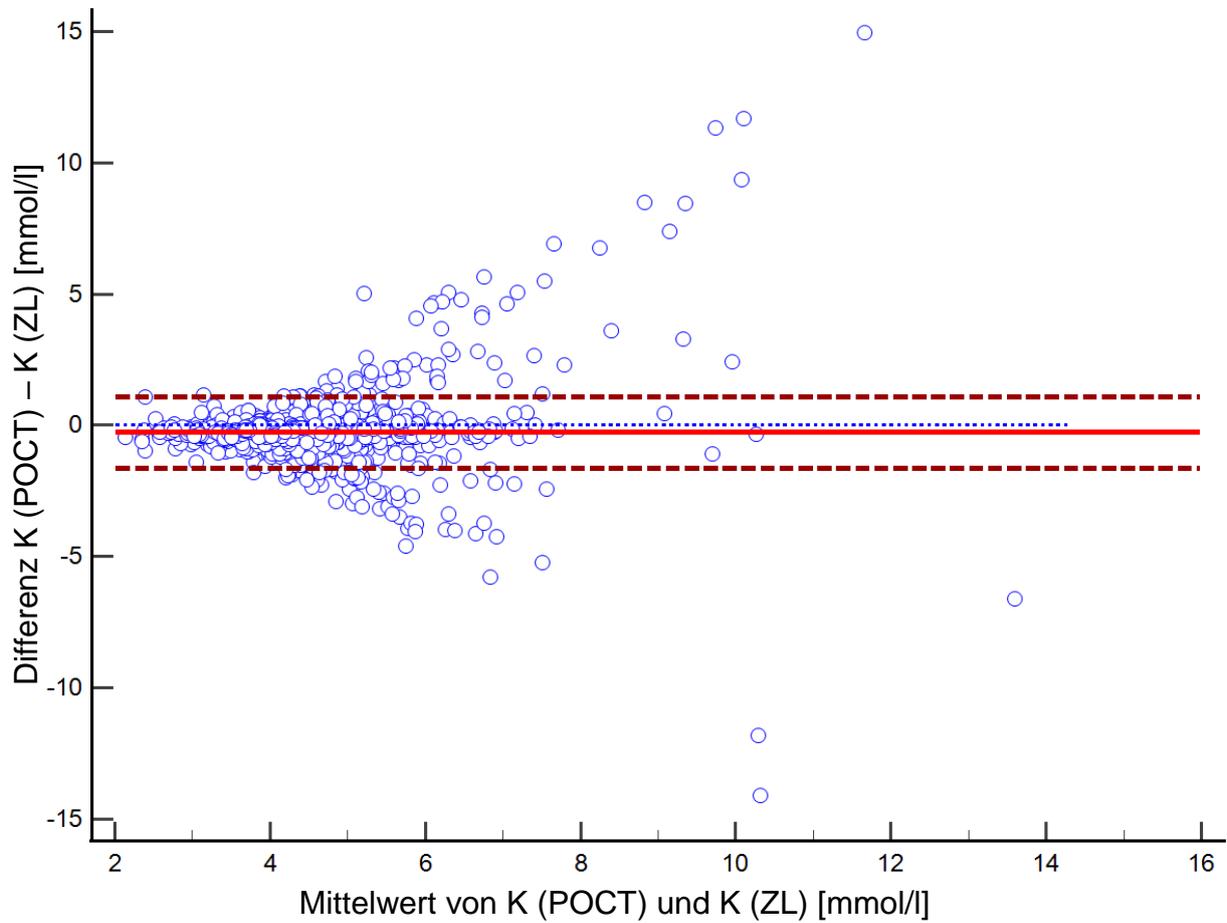


Abbildung 40: Kaliumbestimmung in POCT und ZL; Bland-Altman-Diagramm. Die rote durchgezogene Linie kennzeichnet den Mittelwert der Differenz (- 0,3 mmol). Die obere rote gestrichelte Linie kennzeichnet den Mittelwert + 1,96 SD (1,1 mmol), die untere rote gestrichelte Linie kennzeichnet den Mittelwert - 1,96 SD (- 1,6 mmol).

## 3.3.3.2 Natrium

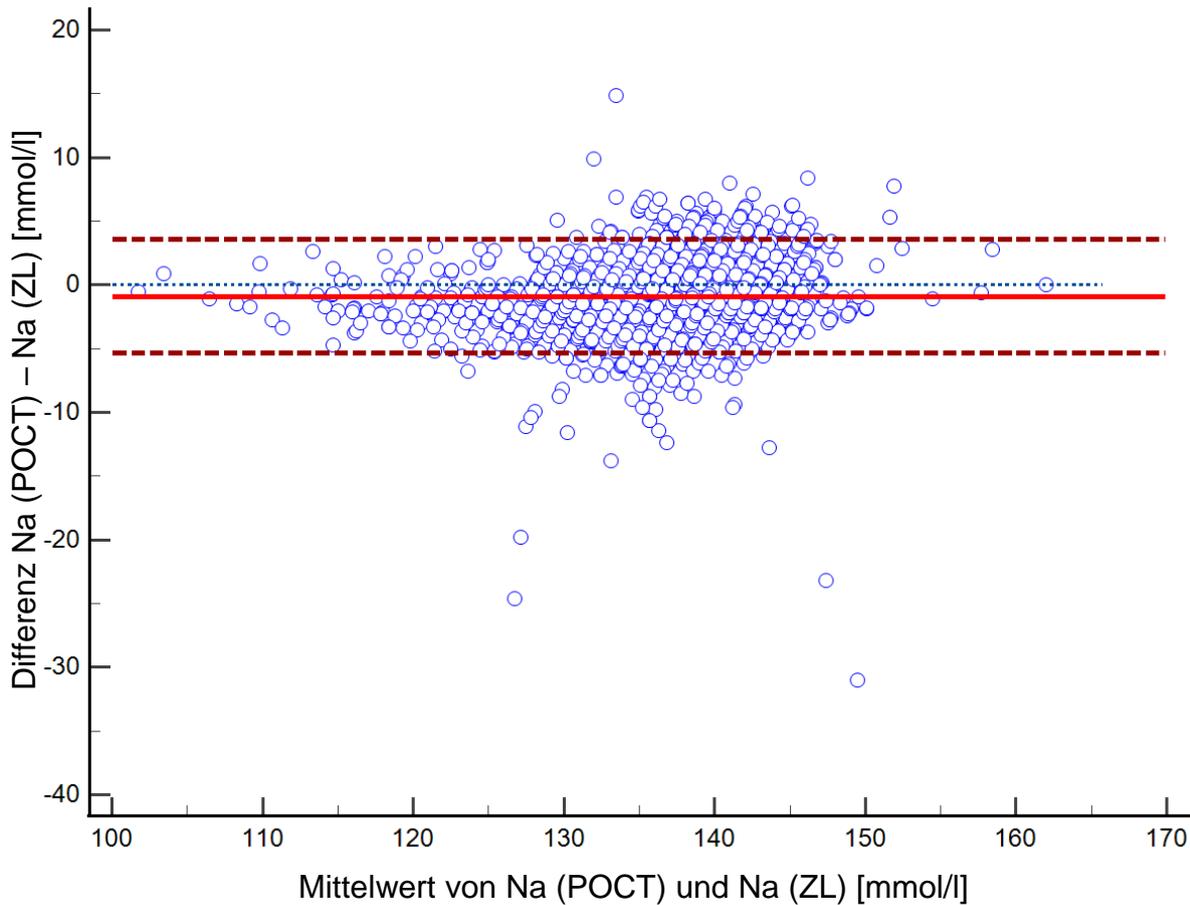


Abbildung 41: Natriumbestimmung in POCT und ZL; Bland-Altman-Diagramm. Die rote durchgezogene Linie kennzeichnet den Mittelwert der Differenz (- 0,9 mmol). Die obere rote gestrichelte Linie kennzeichnet den Mittelwert + 1,96 SD (3,5 mmol), die untere rote gestrichelte Linie kennzeichnet den Mittelwert - 1,96 SD (- 5,4 mmol).

Die mittlere Abweichung (POCT - ZL) zeigt mit -0,3 mmol für Kalium und -0,9 mmol für Natrium an, dass die Werte für beide Elektrolyte im Zentrallabor tendenziell höher gemessen wurden. Die mittlere Abweichung zwischen den Messergebnissen für Natrium, die jeweils mit direkter und indirekter ISE ermittelt wurden, ist vernachlässigbar gering. Ab einem Mittelwert der Kaliumkonzentration von etwa 5,5 mmol/l kommt es zu einer Zunahme der Streuung. Die Abweichungen der Kaliumkonzentration sind also konzentrationsabhängig. Mit höheren Kaliumkonzentrationen steigt die Höhe der Diskrepanz an. Die Streuung im hohen Konzentrationsbereich ist eine Ursache für die relativ hohe mittlere Abweichung der Messergebnisse für Kalium. Im Gegensatz dazu finden sich solche konzentrationsabhängigen Diskrepanzen bei der Natriumbestimmung nicht.

## 4. Diskussion

### 4.1 Methodenvergleich

Retrospektiv wurden an einem sehr großen Patientenkollektiv von über 5500 Patienten des UKB Notfallzentrums die beiden in der Routine gebräuchlichen Methoden direkte ISE am BGA Gerät (RapidLab 1256, Siemens Healthineers) im Rahmen des POCT und indirekte ISE am Analyzer im Zentrallabor (cobas ISE, Roche Diagnostics) für die Bestimmung der Elektrolyte Natrium und Kalium verglichen. Die Messungen unterscheiden sich zusätzlich in zwei wesentlichen Punkten: den organisatorischen bzw. personellen Rahmenbedingungen und dem Probenmaterial. Die BGA Geräte werden am UKB von medizinischem Personal bedient, das, im Vergleich zum Personal des Zentrallabors, keine medizintechnische Ausbildung hat. Die BGA Geräte messen Elektrolyte aus heparinantikoaguliertem Vollblut, die Analyzer des Zentrallabors messen aus Serum. Eine wesentliche Stärke der vorliegenden Arbeit ist das sehr große Patientenkollektiv. So haben Chothia et al. (2020) und Krzych et al. (2020) in ihren Analysen weniger als 100 Patienten eingeschlossen. Große Untersuchungen mit mehreren tausend Messungen, wie z.B. von Weld et al. mit über 9000 Messpaaren, sind selten durchgeführt worden (Weld et al., 2017). Diese Ergebnisse sind jedoch nicht pauschal übertragbar, da Weld et al. (2017) Analyzer anderer Hersteller nutzten und durch die Beschränkung auf die Patienten einer Intensivstation eine selektierte Population untersuchten. Durch die simultane Entnahme der von uns eingeschlossenen Proben und dem geringen Zeitverzug zwischen dem Zeitpunkt der POCT Analytik und dem Probeneingang im Zentrallabor ist eine gute Vergleichbarkeit der Messergebnisse sichergestellt.

Die vorliegende Untersuchung zeigt insgesamt, dass Kalium- und Natriumkonzentrationen, die mittels POCT und mittels indirekter ISE im Zentrallabor ermittelt wurden, hochsignifikant korrelieren ( $p < 0,0001$ ). Dabei war die Hyponatriämie die häufigste Elektrolytstörung. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur (Spasovski et al., 2014; Lindner et al., 2014; Schmidt, 2015). Bei den Messungen im Zentrallabor waren Hyperkaliämien mit 7,5 % häufiger als Hypokaliämien mit 4,7 % und Hyponatriämien mit 21,4 % häufiger als Hypernatriämien mit 1,8 %. Bei den POCT Messungen waren Hypokaliämien mit 18,6 % häufiger als Hyperkaliämien mit 7,3 % und Hyponatriämien mit 19,7 % häufiger als Hypernatriämien mit 2,2 %. In der Literatur werden Hyperkaliämien häufiger beschrieben als Hypokaliämien und

Hyponatriämien häufiger als Hypernatriämien (Lindner et al., 2014). Bei den POCT Untersuchungen konnte dies nicht gezeigt werden. Die Kaliummessergebnisse der beiden Methoden lieferten für 79,7 % der Patienten eine kongruente klinische Bewertung. Nach Berücksichtigung der maximal zulässigen Messabweichung steigt dieser Anteil auf 90,1 %. Die Natriummessergebnisse der beiden Methoden lieferten für 89,8 % der Patienten eine kongruente klinische Bewertung. Nach Berücksichtigung der maximal zulässigen Messabweichung steigt dieser Anteil auf 99,3 %. Damit nivellieren sich die Unterschiede in der Natriummessung zwischen POCT und Zentrallabor. Dimeski et al. (2012) verglichen die Natriumbestimmung zwischen direkter und indirekter ISE von 346 Patienten und ermittelten eine extrapolierte Diskrepanz von mehr als  $|4|$  mmol/l bei etwa 25 % der Patienten einer Intensivstation und bei etwa 8 % aller untersuchten Patienten. Im Gegensatz dazu fanden wir im von uns untersuchten Patientenkollektiv bei 12,4 % der Patienten diskrepante Ergebnisse. Ein direkter Vergleich dieser Ergebnisse ist jedoch nur mit Einschränkungen möglich, da im Notfallzentrum des UKB ein sehr heterogenes Patientenkollektiv vorliegt, das sowohl leicht erkrankte als auch kritisch kranke Patienten beinhaltet. Ein Vergleich ist auch deshalb nicht möglich, weil es sich in der Studie von Dimeski et al. (2012) um extrapolierte Daten handelt, bei denen von Intensivpatienten ausgehend auf die Gesamtheit der Patienten eines Krankenhauses geschlossen wurde. Des Weiteren handelt es sich um vorselektionierte Proben, da lipämische Proben ausgeschlossen wurden.

Insgesamt zeigt die vorliegende Untersuchung, dass sich zwischen den mittels POCT und mittels indirekter ISE im Zentrallabor ermittelten Elektrolytkonzentrationen keine wesentlichen Unterschiede finden, die sich auf diagnostische oder therapeutische Entscheidungen auswirken würden. Die Frage, ob für die Messergebnisse aus direkter und indirekter ISE eine Bestätigungsdiagnostik mit der jeweils anderen Methode notwendig ist, wird kontrovers diskutiert. Yilmaz et al. (2016) konstatieren, dass dringende und lebenswichtige Entscheidungen zunächst anhand der aus der BGA gewonnenen Kaliumwerte getroffen werden könnten, sie aber dennoch durch eine zusätzliche Diagnostik im Zentrallabor bestätigt werden sollten. José und Preller (2008) hingegen halten die Übereinstimmung der Methoden für ausreichend. In der vorliegenden Arbeit liegt als klinisches Entscheidungskriterium die Bewertung nach Referenzbereich zugrunde. Bei der überwiegenden Mehrheit der untersuchten Patienten (79,7 % der Kaliumbestimmungen und 89,8 % der Natriumbestimmungen)

wäre eine Bestätigungsdiagnostik der POCT-Analytik im Zentrallabor nicht notwendig gewesen. Das verkürzt die Zeitspanne, innerhalb der ein diagnostisch und therapeutisch valides Ergebnis vorliegt, erheblich. Dabei basiert die sehr gute Kongruenz der Ergebnisse auf dem POCT-Konzept des UKB, das hohe Qualitätsmaßstäbe insbesondere in der Präanalytik sicherstellt.

Da präanalytische Fehler insbesondere bei der Kaliumbestimmung klinisch relevant sein können, sollten Kaliumwerte, die im POCT im Extrembereich liegen, eher mit einer erneuten Blutentnahme verifiziert werden, als auf die Analytik im Zentrallabor zu warten, die aus derselben Abnahme stammt und potentiell mit demselben präanalytischen Fehler behaftet ist.

#### 4.2 Interferenzfaktoren

Hämolyse, Ikterus und Lipämie können wichtige Interferenzfaktoren für die Diagnostik von Elektrolyten sein. So fanden Ryder et al. bei insgesamt 9,7 % der Proben ambulanter Patienten mindestens eine sichtbare Interferenz. Von diesen waren 76 % lipämisch/trüb, 16,5 % hämolytisch und 5,5 % ikterisch (Ryder et al., 1991). Die Kaliumbestimmung war insgesamt störanfälliger. Diese führte im Vergleich zu Natrium häufiger zu diskrepanten Ergebnissen, bewertet nach Referenzbereich. So lieferten 20,3 % der Kalium- und 10,2 % der Natriumbestimmungen diskrepante klinische Bewertungen. Nach Berücksichtigung der zulässigen relativen Messabweichung wird dieser Unterschied noch deutlicher (9,9 % bei Kalium gegen 0,5 % bei Natrium). Es ist vielfach beschrieben, dass Hämolyse, bzw. Zell-Lyse, im Allgemeinen eine Ursache für falsch hohe Kaliumkonzentrationen ist (Meng und Wagar, 2015). Die Hämolyse stellt auch in unserem Kollektiv unter den von uns untersuchten Interferenzfaktoren den relevantesten Einflussfaktor für erhöhte Kaliumkonzentrationen dar. Der Hämolyseindex in den Gruppen 1-K, 2-K und 3-K, in denen im Zentrallabor jeweils eine Hyperkaliämie gefunden wurde, liegt signifikant höher als in den übrigen relevanten Gruppen. Der Hämolyseindex ist ein sinnvoller Surrogatmarker, um das Ausmaß der Hämolyse und die dadurch bedingte artifizielle Erhöhung der Kaliumkonzentration der Serumproben zu beurteilen. Die im Zentrallabor eingesetzten klinisch-chemischen Analyser verfügen über eine automatisierte Bestimmung dieser sogenannten Serumindices (Hämolyseindex, Lipämieindex, Ikterusindex) für jede untersuchte Probe. Bei den BGA Geräten wird ein solcher Index nicht bestimmt. Da es natürlich auch bei den Blutentnahmen für die Blutgasanalysegeräte zu Hämolyse kommen

kann, wäre ein solcher Index hilfreich, um die Qualität der Analyse zu beurteilen. Dies wird insbesondere daran deutlich, dass auch Gruppe 1-K, bei der die Bewertung nach Referenzbereich im Zentrallabor und POCT eine Hyperkaliämie zeigt und damit kongruent ist, einen signifikant höheren Hämolyseindex aufweist als beispielsweise die Gruppen 5-K (Hypokaliämie in Zentrallabor und POCT) und 9-K (Normokaliämie in Zentrallabor und POCT). Das kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass zumindest ein Teil der Patienten mit kongruenter Hyperkaliämie sowohl im Zentrallabor als auch im POCT der Interferenz durch Hämolyse unterliegen. Bei 3 % der Patienten in Gruppe 7-K (Hyperkaliämie im POCT und Normokaliämie im Zentrallabor) ist unklar, ob Hämolyse für die Diskrepanz der Ergebnisse ursächlich ist, da ein Hämolyseindex im POCT nicht mitbestimmt wird. Anwenderschulungen in der Präanalytik, wie sie im Rahmen des UKB POCT-Konzeptes konsequent durchgeführt werden, können dazu beitragen, die während der Abnahme eintretende Hämolyse zu verringern (Ong et al., 2009). So wird zum Beispiel die Blutentnahme aus Venenverweilkanülen in Kombination mit zu starker Aspiration während der Abnahme als häufige, vermeidbare Fehlerquelle genannt (Heyer et al., 2012).

Die Pseudohyponatriämie durch Lipide und/oder Proteine wird auch in neuerer Literatur häufig als Interferenzfaktor genannt. So kommen Chopra und Datta (2020) zu dem Schluss, die Messergebnisse der Elektrolytbestimmungen von direkter und indirekter ISE seien nicht austauschbar, insbesondere gelte dies bei Hypercholesterinämie oder Hyperproteinämie und deutlicher für die Natriumbestimmung als für die Kaliumbestimmung. Beschrieben wurde dieses Phänomen bereits 1955 (Albrink et al., 1955). Früher wurden Elektrolyte in der klinischen Routine noch überwiegend flammenphotometrisch gemessen. Dies war ein relevantes Problem, da die Lipidphase zum Volumen, in dem die Elektrolyte gemessen werden, inkludiert wird (Levy, 1981). Bei der indirekten ISE besteht die theoretische Überlegung, dass durch die Verdünnung nur die wässrige Phase, nicht aber die Lipidphase verdünnt wird, was zu einer Verschiebung des ursprünglichen Lipid/Wasser Verhältnisses führt (Spasovski et al., 2014). Pseudohyponatriämie durch indirekte ISE, die zu einer veränderten klinischen Bewertung im Vergleich zu direkter ISE führt, kann im von uns untersuchten Patientenkollektiv höchstens 220 (4 %) der Patienten betreffen: die Gruppe 6-Na (Normonatriämie im POCT und Hyponatriämie im Zentrallabor) mit 148 Patienten (2,7 %) und die Gruppe 7-Na (Hypernatriämie im POCT und Normonatriämie im Zentrallabor) mit 72 Patienten (1,3 %). Gruppe 6-Na

hat im Mittel den höchsten Lipämieindex, der sich signifikant von Gruppe 5-Na (kongruente Hyponatriämie in beiden Methoden) unterscheidet. Ebenso liegt der Lipämieindex von Gruppe 9-Na (kongruente Normonatriämie in beiden Methoden) signifikant höher. Daher ist fraglich, ob eine Lipämie, angezeigt durch den Surrogatmarker Lipämieindex, einen großen Einfluss hat. Da der Lipämieindex von Gruppe 7-Na sich nicht signifikant von denen der anderen Gruppen unterscheidet, ist es unwahrscheinlich, dass eine Lipämie eine Hypernatriämie durch falsch niedrige Messungen im Zentrallabor (Pseudonormonatriämie) maskieren könnte. Nach Berücksichtigung der zulässigen relativen Messabweichung sinkt der Anteil der Patienten, bei denen diese Interferenz eine mögliche Rolle spielen könnte auf 13 (0,2 %) in der Gruppe 6-Na, bzw. 1 (0,02 %) in der Gruppe 7-Na.

Ein bereits in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts, aber auch in neuerer Literatur beschriebenes Phänomen, das zu falsch hohen Kaliumkonzentrationen führt, ist die Pseudohyperkaliämie bei Thrombozytosen, bzw. die durch Thrombozytose maskierte Hypokaliämie (Pseudonormokaliämie) (Hartmann et al., 1958; Alizadeh et al., 2015; Sevastos et al., 2008). Daneben existieren Fallberichte, in denen dieses Phänomen beschrieben ist. Häufig handelt es sich dabei um Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen zum Beispiel wie von Guo und Li (2020) beschrieben. Wahrscheinliche Ursache dieser Interferenz ist das im Rahmen der *in vitro* Thrombozytenaktivierung freigesetzte intrazelluläre Kalium (Roccaforte et al., 2016). Aus diesem Grund ist der Effekt bei antikoagulierten Proben, wie im Fall der BGA Entnahmeröhrchen mit Heparin, geringer ausgeprägt als in den Serumröhrchen, in denen es im Rahmen der Gerinnung regelhaft zu einer Thrombozytenaktivierung und damit zu einer Degranulation kommt (Roccaforte et al., 2016). Bei flammenphotometrisch bestimmten Kaliumkonzentrationen spielte in der Vergangenheit auch die Kontamination der Probe mit Thrombozyten, z.B. bei nicht ausreichender Zentrifugation eine Rolle, da das intrathrombozytäre Kalium vollumfänglich mitgemessen wurde (Mödder und Meuthen, 1986). Die langjährigen Erfahrungen in der Flammenphotometrie könnten den Eindruck gefestigt haben, es handle sich um ein relevantes Problem, das nicht in erster Linie methoden- sondern thrombozytenabhängig sei. Die Thrombozytenzahl scheint eine gewisse Rolle dabei zu spielen, dass Kaliumwerte im Zentrallabor höher gemessen werden als beim POCT. Der Unterschied zeigt sich aber bei weitem nicht so deutlich wie in der Literatur beschrieben (z.B. Mäkelä et al., 1995). Gruppe 3-K (Normokaliämie im POCT und

Hyperkaliämie im Zentrallabor) hat sowohl im Mittelwert als auch im Median die höchsten Thrombozytenzahlen und unterscheidet sich signifikant von anderen Gruppen. Da sich die Thrombozytenzahl von Gruppe 8-K (Hypokaliämie im POCT und Normokaliämie im Zentrallabor) nicht signifikant von der der anderen Gruppen - mit der Ausnahme von Gruppe 3-K - unterscheidet, ist es unwahrscheinlich, dass durch eine hohe Thrombozytenzahl eine Hypokaliämie maskiert wird (Pseudonormokaliämie). Bei den beiden Ausreißern mit einer extrem hohen Thrombozytenzahl zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Kaliumkonzentration zwischen der direkten und der indirekten ISE von 2,44 mmol/l und 1,5 mmol/l. Unter den publizierten Fallberichten zu diesem Phänomen befinden sich neben Patienten direkt nach Splenektomie, wie zum Beispiel von Ahmed und Isaac (2009) beschrieben, in erster Linie hämatoonkologische Patienten (Howard et al., 2000). Auch bei den in unserem Kollektiv vertretenen Extremwerten handelt es sich um Patienten mit hämatoonkologischen Erkrankungen. Im Gesamtkollektiv war in beiden Methoden die Kaliumkonzentration unabhängig von der Thrombozytenzahl ( $r = -0,0085$ ;  $p = 0,529$ ). Nach Brandes et al. (2019) geht eine Alkalose in der Regel mit einer Hypokaliämie, eine Azidose in der Regel mit einer Hyperkaliämie einher. Der pH-Wert unterscheidet sich im hier untersuchten Kollektiv signifikant zwischen den Gruppen der Patienten mit in beiden Methoden kongruenter Hyperkaliämie (1-K), Hypokaliämie (5-K) und Normokaliämie (9-K). Im Umkehrschluss konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass Patienten mit Alkalose eine Hypokaliämie und Patienten mit Azidose eine Hyperkaliämie aufweisen. Eine pH-Wert abhängige Interferenz ist bei der Kalium und Natriumbestimmung nicht zu erwarten (Dimeski et al., 2010).

Der Ikterusindex unterscheidet sich in keiner der untersuchten Gruppen signifikant. Somit kann aus der Höhe des Bilirubins, mit dem Surrogatmarker des Ikterusindex, kein Hinweis auf eine Interferenz bzw. Einfluss auf die Analysequalität abgeleitet werden.

Bei den untersuchten Interferenzen, wie z.B. der Hämolyse, handelt es sich nicht per se um analytische Unterschiede, die durch die verschiedenen Messtechniken erklärbar wären. Die Einführung eines allgemeinen Korrekturfaktors um die Elektrolytbestimmungen mittels direkter und indirekter ISE anzugleichen, wie z.B. von Banerjee und Mehrotra (2018) und Chacko et al. (2011) empfohlen, scheint aufgrund der Unterschiedlichkeit der verschiedenen möglichen Interferenzfaktoren wenig zielführend. Ein Labor- bzw. standortunabhängiger Korrekturfaktor ist aufgrund der

unterschiedlichen Bedingungen, wie z.B. der Analysegeräte, und der unterschiedlichen POCT-Konzepte schwer vorstellbar. Die Analyse der vorgelegten Ergebnisse zeigt, dass präanalytische Störfaktoren beim am UKB praktizierten POCT-Konzept die Messergebnisse der Elektrolyte mittels POCT weitgehend unbeeinflusst lassen.

#### 4.3 Limitationen der Untersuchung

Es wurden ausschließlich die retrospektiv in der Labor-EDV zugänglichen Interferenzfaktoren überprüft. Die Serumindices sind in der klinischen Routine standardmäßig spektrophotometrisch bestimmte Surrogatparameter für den jeweiligen Interferenzfaktor. Über die exakt vorliegende Hämoglobin-, Bilirubin- oder Lipidkonzentration in der Probe kann anhand des jeweiligen Serumindex keine Aussage getroffen werden. In den POCT-Proben können keine Indices erfasst werden, die eine mögliche Interferenz durch Hämoglobin, Lipide oder Bilirubin anzeigen. Ein häufig, unter anderem auch von Katrangi et al. (2019), beschriebener Interferenzfaktor für divergente Natriumbestimmungen ist das Vorliegen einer Hypo- oder Hyperproteinämie. Die Proteinkonzentration der Proben konnte bei der durchgeführten Untersuchung nicht berücksichtigt werden, da Gesamtprotein im Serum nicht routinemäßig vom Notfallzentrum angefordert wird.

Das differenzierte und konsequent gelebte POCT-Konzept am UKB, mit zentralem Qualitätsmanagement und den zentral organisierten und durchgeführten Anwenderschulungen, erhebt den Anspruch, eine sehr gute analytische Qualität zu gewährleisten. Dieses umfangreiche POCT-Konzept des UKB ist eventuell nicht auf andere Einrichtungen übertragbar.

Da insbesondere bei Kleinkindern und Säuglingen häufig Kapillarblut für die POCT Analysen genutzt wird und Kinder von der Untersuchung ausgeschlossen wurden, ist dieses Probenmaterial nicht in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt. Analysiert wurden ausschließlich venöse, arterielle und gemischt-venöse Blutproben von Erwachsenen. Allerdings trägt das auch zu einer besseren Vergleichbarkeit bei. So konnten Loughrey et al. (2006) zeigen, dass venöses Blut und Kapillarblut für die Elektrolytbestimmung keine austauschbaren Probenmaterialien darstellen.

#### 4.4 Ausblick

Nach Luppä und Junker (2017) können POCT und Zentrallabor „auf absehbare Zeit einander ergänzende Säulen der Labordiagnostik mit unterschiedlichen Schwerpunkten in der Patientenversorgung sein“. Sie gehen davon aus, dass POCT besonders in den kritischen Bereichen, wie zum Beispiel im Notfallzentrum des UKB, für die Sofortdiagnostik nicht zuletzt aufgrund technischer Weiterentwicklung an Bedeutung gewinnen wird. Die dezentrale Verfügbarkeit und die Vielzahl von nicht medizinisch-technisch ausgebildeten Anwendern, die für das POCT charakteristisch sind, bringen jedoch besondere Herausforderungen an Anwenderschulungen und das Qualitätsmanagement mit sich. Hier kann das Zentrallabor mit seiner diesbezüglichen Expertise unterstützen, um die Qualität der Diagnostik und damit auch die Patientensicherheit zu fördern. Die Verzichtbarkeit von Kontrollmessungen der Proben im Zentrallabor kann die Zeit bis zur Diagnose und der Therapieeinleitung verkürzen. Die vorliegende Untersuchung belegt, dass mit einem am UKB entwickelten und praktizierten POCT Konzept dieses Ziel erreichbar ist.

## 5. Zusammenfassung

Retrospektiv wurden an einem sehr großen Patientenkollektiv von 5526 Patienten des UKB Notfallzentrums die beiden in der Routine gebräuchlichen Methoden, der direkten ISE der BGA (RapidLab 1256, Siemens Healthineers) im Rahmen des POCT und der indirekten ISE der Analyzer im Zentrallabor (cobas ISE, Roche Diagnostics) für die Bestimmung der Elektrolyte Natrium und Kalium verglichen. Insgesamt korrelierten die Natriumkonzentrationen und die Kaliumkonzentrationen hochsignifikant zwischen Messungen im POCT und im Zentrallabor (Natrium  $r = 0,828$ ;  $p < 0,0001$  Kalium  $r = 0,796$ ;  $p < 0,0001$ ). Störungen der Elektrolytkonzentrationen Natrium und/oder Kalium traten während des Beobachtungszeitraums bei etwa einem Fünftel der Patienten auf. Insgesamt lagen die Kalium- und Natriummessungen bei einer großen Mehrheit der Patienten (79,6 % der Kalium- und 89,8 % der Natriumbestimmungen) in identischen Referenzbereichsgruppen, so dass eine Bestätigungsanalytik in dieser Hinsicht keine Auswirkungen auf die diagnostische bzw. die therapeutische Entscheidung gehabt hätte. Die Bestätigungsanalytik wäre in diesen Fällen also verzichtbar gewesen.

Die Analyse der diskrepanten Messergebnisse der direkten und Indirekten ISE zeigte, dass die Hämolyse der bedeutendste der untersuchten Interferenzfaktoren für die Kaliumbestimmung ist. Im Zentrallabor wird das Ausmaß der Hämolyse durch Bestimmung des Hämolyseindex abgeschätzt. Ein dem Hämolyseindex vergleichbares Instrument zur Beurteilung der Probenqualität im POCT existiert derzeit nicht, wäre aber wünschenswert. Hohe Thrombozytenkonzentrationen hatten kaum Einfluss auf die Kaliumkonzentrationen in den Serumproben. Der Einfluss von Lipiden auf die Bestimmung von Natrium mittels indirekter ISE und die daraus abgeleitete klinische Bewertung zeigte, dass diese Interferenz nur sehr selten klinisch relevant auftritt. Eine Beeinträchtigung der Analyse durch ikterische Proben konnte nicht gezeigt werden.

Somit konnte die vorliegende Untersuchung zeigen, dass

1. zwischen mittels POCT und indirekter ISE im Zentrallabor gemessenen Elektrolytkonzentrationen nur in wenigen Fällen Unterschiede auftreten, die sich auf diagnostische oder therapeutische Entscheidungen auswirken,

2. das am UKB entwickelte POCT-Konzept sowohl die Qualitätsanforderungen der Rili-BÄK erfüllt als auch sicherstellt, dass die untersuchten Interferenzfaktoren die Messergebnisse im Bereich POCT weitgehend unbeeinflusst lassen,
3. eine Bestätigungsdiagnostik für die mittels POCT ermittelten Elektrolytkonzentrationen durch indirekte ISE im Zentrallabor im Regelfall verzichtbar ist, was die Zeitspanne bis zum Vorliegen eines diagnostisch und therapeutisch validen Ergebnisses deutlich verkürzt.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flüssigkeitsräume und Flüssigkeitsverteilung.....	8
Abbildung 2: Ionenselektive Elektrode.....	16
Abbildung 3: Organigramm des POCT am UKB.....	24
Abbildung 4: Ergebnisse der Kaliumbestimmung (POCT).....	28
Abbildung 5: Ergebnisse der Natriumbestimmung (POCT).....	30
Abbildung 6: Ergebnisse der pH-Wert Bestimmung (POCT).....	32
Abbildung 7: Ergebnisse der Kaliumbestimmung (Zentrallabor).....	34
Abbildung 8: Ergebnisse der Natriumbestimmung (Zentrallabor).....	36
Abbildung 9: Ergebnisse der Thrombozytenzählung (Zentrallabor).....	37
Abbildung 10: Ergebnisse der Hämatokritmessung (Zentrallabor).....	38
Abbildung 11: Differenz der Kaliumbestimmung (POCT - ZL).....	40
Abbildung 12: Differenz der Natriumbestimmung (POCT - ZL).....	42
Abbildung 13: Korrelation der Kaliumbestimmung.....	44
Abbildung 14: Korrelation der Natriumbestimmung.....	45
Abbildung 15: Legende für die Bewertung nach Referenzbereich.....	47
Abbildung 16: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit dem Hämolyseindex. ....	49
Abbildung 17: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit dem Hämolyseindex.49	49
Abbildung 18: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit dem Ikterusindex. ....	51
Abbildung 19: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit dem Ikterusindex.....	51
Abbildung 20: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit dem Lipämieindex.....	53
Abbildung 21: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit dem Lipämieindex... 53	53
Abbildung 22: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit dem Hämolyseindex....	55
Abbildung 23: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit dem Hämolyseindex. .....	55
Abbildung 24: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit dem Ikterusindex.....	57
Abbildung 25: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit dem Ikterusindex... 57	57
Abbildung 26: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit dem Lipämieindex. ....	59
Abbildung 27: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit dem Lipämieindex. 59	59
Abbildung 28: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit der Thrombozytenzahl. . 61	61
Abbildung 29: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit der Thrombozytenzahl. .....	61
Abbildung 30: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit der Thrombozytenzahl. 63	63

Abbildung 31: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit der Thrombozytenzahl. .....	63
Abbildung 32: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit dem pH-Wert. ....	65
Abbildung 33: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit dem pH-Wert.....	65
Abbildung 34: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit dem pH-Wert.....	67
Abbildung 35: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit dem pH-Wert.....	67
Abbildung 36: Korrelation der Kaliumbestimmung (ZL) mit dem Hämatokrit. ....	69
Abbildung 37: Korrelation der Kaliumbestimmung (POCT) mit dem Hämatokrit.....	69
Abbildung 38: Korrelation der Natriumbestimmung (ZL) mit dem Hämatokrit.....	71
Abbildung 39: Korrelation der Natriumbestimmung (POCT) mit dem Hämatokrit. ....	71
Abbildung 40: Kaliumbestimmung in POCT und ZL; Bland-Altman-Diagramm. ....	75
Abbildung 41: Natriumbestimmung in POCT und ZL; Bland-Altman-Diagramm.....	76

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Referenzbereiche für Thrombozyten und Hämatokrit .....	18
Tabelle 2: Ergebnisse der POCT Kaliumbestimmung .....	27
Tabelle 3: Ergebnisse der POCT Natriumbestimmung .....	29
Tabelle 4: Ergebnisse der POCT pH-Wert-Bestimmung.....	31
Tabelle 5: Ergebnisse der Kaliumbestimmung im Zentrallabor.....	33
Tabelle 6: Ergebnisse der Natriumbestimmung im Zentrallabor .....	35
Tabelle 7: Häufigkeit der Differenz der Messergebnisse der Kaliumbestimmung.....	41
Tabelle 8: Häufigkeit der Differenz der Messergebnisse der Natriumbestimmung ...	43
Tabelle 9: Kalium Messergebnisse bewertet nach Referenzbereich (Häufigkeit) .....	46
Tabelle 10: Natrium Messergebnisse bewertet nach Referenzbereich (Häufigkeit) .	46
Tabelle 11: Hämolyseindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium .....	50
Tabelle 12: Ikterusindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium .....	52
Tabelle 13: Lipämieindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium .....	54
Tabelle 14: Hämolyseindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium.....	56
Tabelle 15: Ikterusindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium.....	58
Tabelle 16: Lipämieindex in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium.....	60
Tabelle 17: Thrombozytenzahl in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium .....	62
Tabelle 18: Thrombozytenzahl in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium.....	64
Tabelle 19: pH-Wert in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium .....	66
Tabelle 20: pH-Wert in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium.....	68
Tabelle 21: Hämatokrit in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Kalium .....	70

Tabelle 22: Hämatokrit in den 9 Subgruppen entsprechend der Bewertung nach Referenzbereich für Natrium.....	72
Tabelle 23: Kalium Messergebnisse bewertet nach Referenzbereich (Häufigkeit) unter Berücksichtigung der maximal zulässigen Messabweichung .....	73
Tabelle 24: Natrium Messergebnisse bewertet nach Referenzbereich (Häufigkeit) unter Berücksichtigung der maximal zulässigen Messabweichung .....	74

## 8. Literaturverzeichnis

Ahmed R, Isaac AM. Postsplenectomy thrombocytosis and pseudohyperkalemia in trauma: a case report and review of literature. *J Trauma* 2009; 67: 17-9

Albrink MJ, Hald PM, Man EB, Peters JP. The displacement of serum water by the lipids of hyperlipemic serum; a new method for the rapid determination of serum water. *J Clin Invest* 1955; 34: 1483-1488

Alizadeh K, Hadjinicolaou AV, Hadjittofi C, Shankar A. Postsplenectomy thrombocytosis with pseudohyperkalaemia. *BMJ Case Rep* 2015; 2015

Banerjee A, Mehrotra G. Role of Correction Factor in Minimizing Errors While Calculating Electrolyte Values between Blood-gas Analyzer and Laboratory Autoanalyzer: A Comparative Study. *Indian J Crit. Care Med* 2018; 22: 34-39

Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med* 2017; 282: 284-297

Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 327: 307-310

Brandes R, Lang F, Schmidt RF. *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer 2019

Bundesärztekammer. Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK“ – Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl International* 2014; 111: A-1583

Burtis CA. *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier 2008

Chacko B, Peter JV, Patole S, Fleming JJ, Selvakumar R. Electrolytes assessed by point-of-care testing - Are the values comparable with results obtained from the central laboratory? *Indian J Crit Care Med* 2011; 15: 24-29

Chopra P, Datta SK. Discrepancies in Electrolyte Measurements by Direct and Indirect Ion Selective Electrodes due to Interferences by Proteins and Lipids. *J Lab Physicians* 2020; 12: 84-91

Chothia M-Y, Kassum P, Zemlin A. A method comparison study of a point-of-care blood gas analyser with a laboratory auto-analyser for the determination of potassium concentrations during hyperkalaemia in patients with kidney disease. *Biochem Med (Zagreb)* 2020; 30

Dimeski G, Badrick T, John AS. Ion Selective Electrodes (ISEs) and interferences - a review. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 309-317

Dimeski G, Morgan TJ, Presneill JJ, Venkatesh B. Disagreement between ion selective electrode direct and indirect sodium measurements: estimation of the problem in a tertiary referral hospital. *J Crit Care* 2012; 27: 326.e9-16

Farrell C-JL, Carter AC. Serum indices: managing assay interference. *Ann Clin Biochem* 2016; 53: 527-538

Gavala A, Myrianthefs P. Comparison of point-of-care versus central laboratory measurement of hematocrit, hemoglobin, and electrolyte concentrations. *Heart Lung* 2017; 46: 246-250

Gibbons M, Klim S, Mantzaris A, Dillon O, Kelly A-M. How closely do blood gas electrolytes and haemoglobin agree with serum values in adult emergency department patients: An observational study. *Emerg Med Australas* 2019; 31: 241-246

Girndt M. Diagnostik und Therapie von Elektrolytstörungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 642-646

Guo Y, Li H-C. Pseudohyperkalemia caused by essential thrombocythemia in a patient with chronic renal failure: A case report. *World J Clin Cases* 2020; 8: 5432-5438

Hartmann RC, Auditore JV, Jackson DP. Studies on thrombocytosis. I. Hyperkalemia due to release of potassium from platelets during coagulation. *J Clin Invest* 1958; 37: 699-707

Herold G. *Innere Medizin* 2018. Köln: Gerd Herold Verlag 2018

Heyer NJ, Derzon JH, Wings L, Shaw C, Mass D, Snyder SR, Epner P, Nichols JH, Gayken JA, Ernst D, Liebow EB. Effectiveness of practices to reduce blood sample hemolysis in EDs: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem* 2012; 45: 1012-1032

Howard MR, Ashwell S, Bond LR, Holbrook I. Artefactual serum hyperkalaemia and hypercalcaemia in essential thrombocythaemia. *J Clin Pathol* 2000; 53: 105-109

José RJP, Preller J. Near-patient testing of potassium levels using arterial blood gas analysers: can we trust these results? *Emerg Med J* 2008; 25: 510-513

Katrangi W, Baumann NA, Nett RC, Karon BS, Block DR. Prevalence of Clinically Significant Differences in Sodium Measurements Due to Abnormal Protein Concentrations Using an Indirect Ion-Selective Electrode Method. *J Appl Lab Med* 2019; 4: 427-432

Kost GJ. Critical limits for urgent clinician notification at US medical centers. *JAMA* 1990; 263: 704-707

Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 653-662

Krzych L, Wojnarowicz O, Ignacy P, Dorniak J. Be cautious during the interpretation of arterial blood gas analysis performed outside the intensive care unit. *Acta Biochim Pol* 2020; 67: 353-358

Külpmann W-R, Stummvoll H-K, Lehmann P. *Klinik und Labor Elektrolyte, Säure-Basen und Blutgase*. Wien: Springer 2003

Levene H. Robust tests for equality of variances. In: Ingram Olkin, Sudhist G. Ghurye, Wassily Hoeffding, William G. Madow, and Henry B. Mann Hrsg. *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling*: Stanford University Press, 1961: 278-292

Levy GB. Determination of sodium with ion-selective electrodes. *Clin Chem* 1981; 27: 1435-1438

Lindner G, Pfortmüller CA, Leichtle AB, Fiedler GM, Exadaktylos AK. Age-related variety in electrolyte levels and prevalence of dysnatremias and dyskalemias in patients presenting to the emergency department. *Gerontology* 2014; 60: 420-423

Loughrey CM, Hanna EV, McDonnell M, Archbold GP. Sodium measurement: effects of differing sampling and analytical methods. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 488-493

Luppa PB, Junker R. POCT - Patientennahe Labordiagnostik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2017

Mäkelä K, Kairisto V, Peltola O, Hollmén T, Virtanen A, Pulkki K, Näntö V. Effect of platelet count on serum and plasma potassium: evaluation using database information from two hospitals. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 222: 95-100

Meng QH, Wagar EA. Pseudohyperkalemia: A new twist on an old phenomenon. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52: 45-55

Mödder B, Meuthen I. Pseudohyperkaliämie im Serum bei reaktiven Thrombozytosen und Thrombozythämien. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 329-332

Ong MEH, Chan YH, Lim CS. Reducing blood sample hemolysis at a tertiary hospital emergency department. *Am J Med* 2009; 122: 1054.e1-6

Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119: 71.e1-8

Robertson GL. The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res* 1976; 33: 333-385

Roccaforte V, Daves M, Alfreijat A, Riva M, Leitner M, Filippi S, Angaroni G, Montani F, Platzgummer S, Lippi G. Spurious elevation of serum potassium concentration measured in samples with thrombocytosis. *Diagnosis (Berl)* 2016; 3: 71-74

Rose L, Jenkins ATA. The effect of the ionophore valinomycin on biomimetic solid supported lipid DPPTE/EPC membranes. *Bioelectrochemistry* 2007; 70: 387-393

Ryder KW, Glick MR, Glick SJ. Incidence and Amount of Turbidity, Hemolysis, and Icterus in Serum from Outpatients. *Lab Med* 1991; 22: 415-418

Scheffé H. The analysis of variance. New York: Wiley-Interscience Publication 1999

Schmidt BMW. Die häufigsten Elektrolytstörungen in der Notaufnahme: Was ist sofort zu tun? *Internist (Berl)* 2015; 56: 753-759

Sevastos N, Theodossiades G, Archimandritis AJ. Pseudohyperkalemia in serum: a new insight into an old phenomenon. *Clin Med Res* 2008; 6: 30–32

Soldin SJ. Pediatric reference intervals. Washington, DC: AACCC Press 2007

Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, van Biesen W, Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G1-47

Spearman C. The Proof and Measurement of Association between Two Things. *Am J Psychol* 1904; 15: 72

Thomas L. Labor und Diagnose. Frankfurt/Main: Th-Books Verl.-Gesellschaft 2012

Thurlow V, Ozevlat H, Jones SA, Bailey IR. Establishing a practical blood platelet threshold to avoid reporting spurious potassium results due to thrombocytosis. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 196-199

Weld BA, Morgan TJ, Presneill JJ, Weier S, Cowley D. Plasma sodium measurements by direct ion selective methods in laboratory and point of care may not be clinically interchangeable. *J Clin Monit Comput* 2017; 31: 1103-1109

Wulkan RW, Michiels JJ. Pseudohyperkalaemia in thrombocythaemia. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 489-491

Yilmaz S, Uysal HB, Avcil M, Yilmaz M, Dağlı B, Bakış M, Ömürlü IK. Comparison of different methods for measurement of electrolytes in patients admitted to the intensive care unit. *Saudi Med J* 2016; 37: 262-267

## 9. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. B. Stoffel-Wagner, Ärztliche Leiterin des Zentrallabors des Universitätsklinikums Bonn, für die Möglichkeit diese Arbeit durchzuführen. Mein Dank gilt ebenso Frau Dr. med. R. Dolscheid-Pommerich, Oberärztin im Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn, für die hervorragende und stets freundliche Betreuung.

Für die technische Unterstützung bei der Gewinnung der Rohdaten möchte ich mich bei Herrn Dr. med. A. Grigull herzlich bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die vielseitige Unterstützung während des Studiums und während der Anfertigung dieser Arbeit danken. Ohne diese Unterstützung wäre die Arbeit so nicht möglich gewesen.

## 10. Lebenslauf