

Arbeitsgruppenbericht

Musterstandardarbeitsanweisung Präanalytik

Exemplary standard operation procedure pre-examination

Arbeitsgruppe Richtwerte der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Eberhard Gurr^{1,*}, Farhad Arzideh², Gunnar Brandhorst³, Arndt Gröning⁴, Rainer Haeckel⁵, Torsten Hoff⁶, Lennart Roggenbuck⁷, Gerhard Schumann⁸, Bernd Wolters⁹ und Werner Wosniok¹⁰

¹ Abteilung für Klinische Chemie, Klinikum Links der Weser, Bremen, Deutschland

² Institut für Statistik, Universität Bremen, Bremen, Deutschland

³ Klinische Chemie, Universitätsklinikum, Göttingen, Deutschland

⁴ MVZ Wagnerstibbe, Niederlassung Hannover, Hannover, Deutschland

⁵ Katrepeler Landstr., Bremen, Deutschland

⁶ Zentrallaboratorium, Klinikum Bremen Nord, Bremen, Deutschland

⁷ Zentrallabor, Städtisches Krankenhaus Kiel, Kiel, Deutschland

⁸ Institut für Klinische Chemie, Medizinische Hochschule, Hannover, Deutschland

⁹ Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Klinikum Reinenheide, Bremerhaven, Deutschland

¹⁰ Institut für Statistik, Universität Bremen, Bremen, Deutschland

Zusammenfassung

DIN EN ISO 15189 und die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen fordern die Regelung präanalytischer Variablen, um Ergebnisse so vergleichbar wie möglich zu machen. Die Arbeitsgruppe Richtwerte der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin hat

eine Musterstandardarbeitsanweisung entworfen, die an die lokalen Gegebenheiten angepasst werden kann. Die Anwendung dieser Standardarbeitsanweisung trägt zur Validität der bei der Überwachung von Referenzintervallen gewonnenen Ergebnisse bei.

Schlüsselwörter: Präanalytik; Referenzintervall; Standardarbeitsanweisung.

Abstract

Following DIN EN ISO 15189 and the “Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen” pre-examination procedures have to be established in order to make results as comparable as possible. For standardization of the pre-examination variables the working group “Richtwerte” (guide values) of the DGKL proposes an exemplary standard operation procedure adjustable to local environments. Using the proposed standard operation procedure the estimation of reference intervals should lead to more valid and comparable results.

Keywords: pre-examination; reference interval; standard operation procedure.

Vorbemerkung

Bei der Transversalbeurteilung werden labormedizinische Ergebnisse mit Richtwerten (Referenzintervalle, Entscheidungsgrenzen oder Aktionsgrenzen) verglichen. Im Rahmen der Validierung von Methoden sind Referenzintervalle zu ermitteln oder zu überprüfen; ihre periodische Überwachung wird von der Norm zur Sicherung von Kompetenz und Qualität wie DIN EN ISO 15189 gefordert. Präanalytische Einfluss- und Störgrößen können labormedizinische Ergebnisse erheblich beeinflussen. Es ist für eine valide Transversalbeurteilung wichtig, die Präanalytik so korrekt und so vergleichbar wie möglich zu regeln. Die Arbeitsgruppe Richtwerte der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin hat daher eine Musterstandardarbeitsanweisung formuliert, die zu einer Harmonisierung der präanalytischen Bedingungen beitragen soll. Sie hofft darauf, dass dadurch sowohl bei der Ermittlung von Re-

*Korrespondenz: Prof. Dr. Eberhard Gurr
Klinikum Links der Weser
Abteilung für Klinische Chemie
Senator-Wessling-Str. 1
28277 Bremen, Deutschland
Tel.: 0421/8791670
Fax: 0421/8791672
E-Mail: eberhard.gurr@klinikum-bremen-lbw.de

ferenzbereichen als auch bei deren von DIN EN ISO 15189 geforderten periodischen Überwachungen besser vergleichbare Ergebnisse erhalten werden. Zusammen mit den Primärprobenhandbüchern der Laboratorien sollen mit dieser Standardarbeitsanweisung die Anforderungen der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien von 2007 zur Präanalytik (Absatz A 6.1) erfüllt werden.

Wie ist die Musterstandardarbeitsanweisung zu lesen und zu benutzen? Für viele Laboratorien gibt es unterschiedliche, häufig standortspezifische Prozesse, die sich aus der jeweiligen spezifischen Aufgabenstellung und den räumlichen Bedingungen ergeben. Die Musterstandardarbeitsanweisung kann nicht den Rahmen für alle Varianten vorformulieren. Es wird daher folgendermaßen auf solche Varianten hingewiesen:

- durch kursive Schrift im laufenden Text gedruckt. Der kursive Text ist an die lokalen Gegebenheiten anzupassen.
- durch kursive „Erläuterungen“. Müssen komplexere Rahmenbedingungen berücksichtigt oder geregelt werden, wird in kursiv gedruckten Abschnitten mit der Überschrift „Erläuterungen“ darauf hingewiesen.

In Abhängigkeit von den Schwerpunkten der Einsender und der Laboratorien kann es erforderlich sein, einzelne Untersuchungsmaterialien ausführlicher darzustellen (zum Beispiel Liquor) oder zu ergänzen (zum Beispiel bronchoalveolare Lavage). Hier ist die Musterstandardarbeitsanweisung sinngemäß anzupassen. Die Endfassungen sollen eindeutig sein; sie sollen kursiv gedruckte Textteile, also diese Einführung, die Varianten oder die Erläuterungen, nicht oder nur in bearbeiteter Form enthalten.

(Muster)-Standardarbeitsanweisung Präanalytik

1. Einleitung

Die Qualität labormedizinischer Befunde wird von einer Reihe präanalytischer Variablen wie zum Beispiel zirkadianer Rhythmus, Orthostase, prä- oder postprandialer Blutentnahme beeinflusst. Durch die Verfahrensanweisung zur Präanalytik sollen auf die Fragestellung und das Untersuchungsmaterial ausgerichtete Bedingungen festgelegt werden, durch deren Einhaltung valide Befunde erhalten und korrekte Bewertungen ermöglicht werden. Da die Festlegungen zum Teil Bereiche außerhalb des Laboratoriums (zum Beispiel den Zeitpunkt von Blutentnahmen), zum Teil das Laboratorium selbst betreffen (zum Beispiel die Zentrifugation der Proben), richtet sich die Standardarbeitsanweisung an die Mitarbeiter der Praxen, der Stationen, der Transportdienste sowie die Mitarbeiter des Laboratoriums.

2. Verantwortlichkeiten

Die Festlegung der präanalytischen Bedingungen erfolgt *in der Regel* durch das Laboratorium. Für die Kommunikation und Schulung innerhalb des Laboratoriums sind die Leitung oder von ihr benannte Mitarbeiter verantwortlich. Außerhalb

des Laboratoriums werden die Schulungen *in Absprache mit der Pflegedienstleitung, den Einsendern, dem Transportdienst und dem Qualitätsmanagement* durchgeführt.

Erläuterungen:

Festlegungen zur Standardisierung präanalytischer Variablen werden in der Regel, aber nicht zwingend, von den Laboratorien getroffen. Alternativ können sich auch Laborkommissionen oder andere Gremien damit befassen. Es muss jedoch die Verantwortlichkeit festgelegt werden. Weiterhin ist zu regeln, wie die Vorgaben innerhalb und außerhalb des Laboratoriums eingehalten werden.

3. Von der Anforderung bis zum Eintreffen im Labor

3.1 Untersuchungsauftrag und Patientenidentifikation

Die Identifikation des Patienten erfolgt im Untersuchungsauftrag. Im Auftrag anzugeben sind obligat:

1. Vor- und Zunahme,
2. Geburtsdatum,
3. Geschlecht,
4. einsendende Station,
6. Datum und Uhrzeit der Probennahme, wenn erforderlich (z.B. bei Medikamentenspiegelbestimmungen, Blutkulturen obligat)
7. bei immunhämatologischen Aufträgen Indikation/Diagnose und Arztunterschrift.

Der Untersuchungsauftrag wird *im elektronischen Anforderungssystem oder manuell mittels Anforderungsbeleg oder Überweisungsträger generiert. Im order-entry-System werden die Patientenstammdaten mit der Auswahl des Patienten aus der Datenbank vom System ergänzt. Ohne order-entry-System, bei EDV-Ausfall, bei Patienten, die nicht im Krankenhausinformationssystem erfasst sind und bei immunhämatologischen Aufträgen müssen die Patientenstammdaten im Anforderungsbeleg eingetragen werden.*

Bei der *elektronischen Anforderung werden die gewünschten Untersuchungen in der Anforderungsmaske, bei manuellen Anforderungen auf dem Anforderungsbeleg markiert. Abhängig von den angeforderten Untersuchungen können zusätzliche Angaben erforderlich sein wie:*

- Sammelzeit und Sammelmengen,
- Körpergewicht und Körperlänge,
- letzte (auch parenterale) Nahrungsaufnahme,
- Schwangerschaft (ggf. Angabe der Schwangerschaftswoche),
- Medikation einschließlich Antikoagulation.

Bei Benutzung des elektronischen Anforderungssystems werden die Abnahmegeräte mit den vom Barcodedrucker gedruckten Etiketten gekennzeichnet. Auf den Etiketten ist der Patientenname, die Auftragsnummer, der Status des Auftrages, wenn es sich nicht um einen Routineauftrag handelt, sowie das zu verwendende Probengefäß angegeben. Bei der manuellen Anforderung müssen die Etiketten mit dem Patien-

tennamen und dem Einsender beschriftet werden. Die angeforderten Untersuchungen bestimmen Etikettenfarbe und Probengefäß. **Etikett und Auftrag bilden durch eine identische Auftragsnummer immer eine Einheit und verknüpften Probe und Patient!**

Erläuterungen:

Im Kapitel „Untersuchungsauftrag und Patientenidentifikation“ sind die für die Identifikation des Patienten im Untersuchungsauftrag und auf den Probengefäßen notwendigen Daten festzulegen. Der Mindestumfang ist in der RiLiBÄK und in der DIN ISO EN 15189 festgelegt. In Krankenhäusern werden oft elektronische Anforderungssysteme eingesetzt, die die erforderlichen Patientenstammdaten aus dem Krankenhausinformationssystem übernehmen. Bei immunhämatologischen Anforderungen werden wegen der erforderlichen Unterschrift des für die Anordnung verantwortlichen Arztes überwiegend Anforderungsbelege eingesetzt. Außerdem dienen maschinenlesbare Anforderungsbelege auch als Ausfallsicherung für die elektronischen Anforderungssysteme. Im ambulanten Sektor werden häufig Überweisungsträger für Laboranforderungen verwendet. Es ist daher sinnvoll, die für die Benutzung der Verfahren notwendigen Bedingungen, die in dem jeweiligen Laboratorium eingesetzt werden, hier ebenfalls festzulegen. Erfahrungsgemäß ist es hilfreich, darauf hinzuweisen, dass die Auftragsnummern Auftrag (und damit den Patienten) und Probe miteinander verknüpfen, dass also die Etiketten nicht außerhalb eines Auftrages benutzt werden dürfen.

3.2 Untersuchungsmaterial

Für jede Untersuchung sind Untersuchungsmaterialien eindeutig festgelegt. Die Zuordnung von Untersuchung und Untersuchungsmaterial ist im Primärprobenbuch beschrieben. Die Farbe der Abnahmegeräte kennzeichnet das Untersuchungsmaterial. Für das Klinikum gilt für die häufigsten Materialien folgender Zusammenhang:

Serum	weiß
Citrat-Blut	grün
Li-Heparinatplasma	orange
EDTA-Blut	rot
Urin	hellgelb
Liquor	Polystyrolröhrchen

Bei der Anforderung von Untersuchungen wird das zu verwendende Untersuchungsmaterial durch die Farbkennung auf dem Anforderungsbeleg oder – bei elektronischer Anforderung – auf dem Abnahmetikett ausgewiesen. Das Umfüllen von Blut von einem Gefäß in ein anderes ist ebenso untersagt wie das Bekleben eines Röhrchens mit einem Etikett mit anderer Farbangabe. Etikettenkennzeichnung und Röhrchenfarbe bilden eine Einheit.

Erläuterungen:

Die hier genannten Untersuchungsmaterialien sind beispielhaft genannt; es sind die einzusetzen, die im eigenen Klinikum respektive in der eigenen Praxis verwendet werden. Bei

anders- oder mehrfarbigen Abnahmegeräten oder bei einer anderen Organisation muss die Beschreibung entsprechend geändert werden. Wenn weitergehende Angaben über die Untersuchungsgeräte weder im Primärprobenhandbuch noch an anderer Stelle für die Einsender zugänglich sind, sollte hier das Abnahmesystem vollständig beschrieben werden. Es kann sinnvoll sein, hier noch einmal auf den Zusammenhang zwischen der Farbe des Abnahmesystems und der Etikettenkennzeichnung hinzuweisen. Für Liquorproben ist die portionierte Probengewinnung und die Sicherstellung Kennzeichnung der Reihenfolge zu regeln.

3.3 Zeitpunkt der Probengewinnung und Patientenvorbereitung

Für die Blutentnahme sollte der Patient nüchtern sein (12stündige Nahrungs- und 24stündige Alkoholkarenz). Um den Einfluss von Hämokonzentration (stehende Position) oder Hämodilution (liegende Position) zu vermeiden, müssen ambulante Patienten 15 min vor jeder venösen Blutentnahme sitzen. Stationären Patienten ist venöses Blut im Liegen abzunehmen. Zur Vermeidung zirkadianer Einflüsse erfolgt die Blutentnahme in der Regel morgens. In Ausnahmefällen (zum Beispiel bei der Aufnahme von Akutkranken) kann von diesen Vorgaben abgewichen werden. Der Entnahmzeitpunkt ist immer im Untersuchungsauftrag zu dokumentieren.

Bei einer Reihe von Untersuchungen ist die Kenntnis von Einflussgrößen wie Antikoagulation, Schwangerschaft, Zykluszeitpunkt, Medikation, Stress, zirkadiane Rhythmisierung zur Interpretation erforderlich. Die entsprechenden Angaben sollten zur Vermeidung von Fehlinterpretationen mit dem Auftrag registriert und im Befund angegeben werden.

Für Urinuntersuchungen soll der zweite Morgenurin als Mittelstrahlurin verwendet werden. Bei der Gewinnung von Sammelurin muss ein geeignetes Konservierungsmittel verwendet werden. Die Konservierungsmittel sind analytisch spezifisch. Sie sind dem Primärprobenhandbuch zu entnehmen.

Erläuterungen:

In diesem Absatz werden die Bedingungen für die Gewinnung des Untersuchungsmaterials festgelegt. Je nach Schwerpunkt der Klinik und Struktur des Anforderungssystems können hier auch weitere Vorgaben gemacht oder Einzelheiten angegeben werden, die zu berücksichtigen sind, wie: Bestimmung von Medikamenten vor/nach Gabe, Cortisol-Tagespiegel, Vorgehen bei Funktionstesten usw.

3.4 Venöse Punktions und Blutentnahme

Venöses Blut wird nach Möglichkeit aus einer gut palpablen Armvene mit möglichst großem Lumen entnommen. Die Punktionsstelle wird mit einem Desinfektionsmittel (zum Beispiel mit 70%igem Isopropanol) gereinigt. Zur Vermeidung von Kontaminationen lässt man die Abnahmestelle vor der Punktionsstelle trocken. Kurz vor der Phlebotomie wird der Arm ca. 10 bis 15 cm oberhalb der Punktionsstelle mit einer

geeigneten Staubinde gestaut. Die gesamte Stauzeit darf einschließlich der Blutentnahme eine Minute nicht überschreiten. Das Öffnen und Schließen der Faust („Pumpen“) ist zu vermeiden.

Aus liegenden venösen Zugängen sollte, wenn möglich, nicht abgenommen werden. Wenn die Benutzung eines Zugangs jedoch nicht zu vermeiden ist, so ist auf ausreichendes Spülen zu achten. Die ersten 10 mL des venösen Blutes sind zu verwerfen.

Die Punktions der Vene wird mit einer sterilen Einmalknadel durchgeführt (bei Erwachsenen 19 bis 22 Gauges [0,71 bis 1,06 mm Außendurchmesser]). Bei der Entnahme ist auf ein langsames Füllen des Röhrchens zu achten und Schaumbildung zu vermeiden (Cave: Hämolyse und Proteindenaturierung). Sofern ein sogenannter „butterfly“ verwendet wird, darf nur ein solcher mit kurzem Schlauchsegment (6 cm) zur Vermeidung einer Gerinnungsaktivierung eingesetzt werden.

Alle Probengefäße müssen vollständig gefüllt werden, um ein optimales Verhältnis von Blut und Antikoagulanz sicherzustellen. Bei Gefäßen für Gerinnungsuntersuchungen ist die vollständige Füllung obligat. Unmittelbar nach der Blutentnahme werden die Entnahmegeräte zur Durchmischung mehrfach über Kopf geschwenkt.

Erläuterungen:

In diesem Absatz sind die Regeln für die Blutentnahmen zu schildern. Die Angabe von Abnahmestandort, Stauung und Durchführung der Punktions müssen verbindlich angegeben werden, wobei die spezifischen Eigenschaften des eingesetzten Entnahmesystems zu berücksichtigen sind. Ausführliche Darstellungen einschließlich der Beschreibung in Bildern finden sich in der Regel in den Primärprobenhandbüchern, ob sie hier ebenfalls eingefügt werden, sollte auf der Grundlage lokaler Gegebenheiten entschieden werden.

3.5 Reihenfolge bei der Blutentnahme

Zur Vermeidung von Probenkontaminationen wird empfohlen, venöses Blut in folgender Reihenfolge zu entnehmen:

1. Blutkultur
2. Serum (weiß und braun)
3. Citrat (grün)
4. Li-Heparinat (orange)
5. EDTA (rot)
6. Andere (z.B. NaF)

Werden nicht alle Entnahmegeräte benötigt, so ist ebenfalls in der oben genannten Reihenfolge zu verfahren, wobei die nicht benötigten Probegefäßte weggelassen werden. Ausgenommen ist jedoch die Verwendung des Citratgefäßes als erstes Probengefäß, da hierbei die Gerinnungsuntersuchungen verfälscht werden können. In diesem Fall sollte das erste Blut vor der Füllung des Citratgefäßes verworfen werden.

Erläuterungen:

In Probengefäßen können zum Beispiel durch Verschleppung vom Antikoagulanz des vorhergehenden Gefäßes oder bei

Gerinnungsuntersuchungen durch die Punktions selbst Prozesse ausgelöst werden, welche die Untersuchungsergebnisse verfälschen. Es muss daher eine Reihenfolge für die Blutentnahme festgelegt werden, welche diese Einflüsse minimiert. Die vorgeschlagene Reihenfolge folgt den Empfehlungen der Arbeitsgruppe Präanalytik der DGKL.

3.6 Probentransport

Die Proben werden vom Patientenbegleitdienst oder vom Transportdienst regelmäßig (zum Beispiel stündlich) abgeholt und in das Labor gebracht oder mittels Rohrpost in das Labor gesendet. Vor dem Transport müssen sie regelhaft bei Raumtemperatur und nicht im Sonnenlicht (nicht auf der Fensterbank) gelagert werden. Spezielle Untersuchungen können spezielle Bedingungen wie den sofortigen Transport in das Labor, die Abnahme mit vorgewärmten Abnahmesteckern erfordern. Diese speziellen Bedingungen sind im Primärprobenhandbuch und auf dem Anforderungsbeleg angegeben und werden bei der elektronischen Anforderung vom System angezeigt.

Erläuterungen:

Die Regelungen zum Probentransport sind hausspezifisch. Rohrpostanlagen dürfen nur benutzt werden, wenn sie für den Probentransport zugelassen sind. Die Eignung der Transportbedingungen in Rohrpostanlagen für labormedizinische Proben sollte vorab validiert werden. Die Lagerung von Proben zwischen Abnahme und Transport sollte geregelt sein.

4. Vom Eintreffen der Probe im Laboratorium bis zum analytischen Prozess

Erläuterungen:

Der Prozess zwischen dem Eintreffen von Auftrag und Probe im Laboratorium und der Analyse selbst kann in verschiedene Schritte unterteilt werden. Der Ablauf ist ebenso standortspezifisch wie die Regeln für die Bearbeitung von Lebensgefahr- oder Notfallaufträgen. Ebenso sind die Teilprozesse abhängig von der jeweiligen Labororganisation. So kann sich die Auftragserfassung im stationären und im ambulanten Sektor voneinander unterscheiden, die Zentrifugation kann in der Annahme oder an den Arbeitsplätzen erfolgen, die Zentrifugeneinstellungen hängen von den eingesetzten Zentrifugen und Rotoren ab, Füllstand und Serumindizes können in der Annahme, an den Arbeitsplätzen oder von den Analysesystemen kontrolliert werden. Die folgenden Teilschritte müssen also inhaltlich und in ihrer Reihenfolge so angepasst werden, dass sie die lokalen Prozesse beschreiben und regeln.

4.1 Probeneingang

In der Annahme werden alle Proben unmittelbar nach ihrem Eingang bearbeitet. Alle Proben sind auf eindeutige Identifikation hin zu prüfen. Sind die Aufträge elektronisch generiert,

erfolgt die Prüfung beim Einschleusen. Werden maschinenlesbare Aufträge oder Überweisungsträger benutzt, müssen Proben- und Auftragsidentifikation vor dem Einlesen des Auftrages verglichen werden.

Bei Aufträgen für Blutbildbestimmungen mit dem Status Lebensgefahr oder Notfall werden die Probengefäße unmittelbar zum hämatologischen Arbeitsplatz weitergeleitet. Bei allen anderen Lebensgefahr- oder Notfallaufträgen werden die Proben nach der Zentrifugation den entsprechenden Arbeitsplätzen übergeben. Verantwortlich für das Weiterleiten und die Information der Arbeitsplätze ist die Probenannahme.

Aufträge mit unzureichender Patientenidentifikation werden nach Rücksprache mit dem diensthabenden Arzt/Klinischen Chemiker nicht oder nur unter Vorbehalt bearbeitet (siehe 5.).

4.2 Probenvorbereitung

Zur Trennung von Zellen und Serum/Plasma erfolgt eine Zentrifugation mit $3300 \times g$ (3580 rpm) für 10 min im Ausschwingrotor, Zentrifugationstemperatur ist $20^\circ C$ (z.B. Hettich Rotixa 50 RS, gelber Rotor, Programm 1). Proben mit Trengel dürfen nicht rezentrifugiert werden.

Für den Nachweis von Kryoglobulinen wird bei $37^\circ C$ mit $3300 \times g$ (4000 rpm) für 10 min im Ausschwingrotor zentrifugiert (z.B. Hettich Rotina 46 RS, Programm 2). Die Zentrifuge muss mindestens zwei Stunden vorgewärmt werden.

Erläuterungen:

Serumproben benötigen für die Gerinnung mindestens 20 min Zeit (siehe Angaben des Herstellers des Probengefäßes) und dürfen vorher nicht zentrifugiert werden. Unter Berücksichtigung der Transportzeit ist dieses Zeitintervall sicherzustellen. Die Zentrifugation sollte mit Ausschwingrotoren durchgeführt werden. Mindestbedingungen für die Zentrifugation zur Trennung von Zellen und Serum oder Plasma sind $1000\text{--}1200 \times g$ und 10 bis 15 min; für plättchenfreies Plasma werden mindestens $2000\text{--}3000 \times g$ und 15–30 min benötigt. Das Einhalten der vorgegebenen Temperatur muss auch bei maximaler Belastung der Zentrifuge sichergestellt sein. Die Umdrehungsgeschwindigkeit muss so eingestellt werden, dass die erforderliche Zentrifugalbeschleunigung erreicht wird. Serum und Plasma können dann unter den gleichen Bedingungen zentrifugiert werden, wenn das Erreichen der erforderlichen Zentrifugalbeschleunigung gewährleistet ist.

In bestimmten Fällen sind besondere Bedingungen erforderlich. So muss für den Nachweis von Kryoglobulinen und wenn Kälteagglutinine vorliegen bei $37^\circ C$ zentrifugiert werden. In anderen Fällen kann eine Zentrifugation unter Kühlbedingungen erforderlich sein. Da die Zentrifugationstemperatur Einfluss auf die Konzentration einiger Analyte haben kann (bei $37^\circ C$ läuft der Glukosestoffwechsel weiter; bei $4^\circ C$ ist die Na/K-ATPase gehemmt), dürfen die so gewonnenen Seren und Plasmen nicht für andere Untersuchungen eingesetzt werden.

Je nach Organisation des Laboratoriums können für die Probenvorbereitung Verteilungssysteme mit und ohne Zentrifugation und Unterverteilung eingesetzt werden. Bei der Ablauforganisation muss beachtet werden, dass die Rückverfolgbarkeit jeder Probe gesichert wird. Die lokalen Prozesse müssen entsprechend in der Verfahrensanweisung berücksichtigt werden.

4.3 Störfaktoren

Die drei wichtigsten Störfaktoren in Serum und Plasma sind Hämolyse, Lipämie und Bilirubinämie. Nach der Probenzentrifugation wird der Überstand visuell beurteilt. Auffällige Proben werden in der Labor-EDV probenspezifisch dokumentiert. In den Standardarbeitsanweisungen ist analysenspezifisch festgelegt, welche Untersuchungsergebnisse beeinflusst werden und gegebenenfalls nicht oder nur mit Einschränkungen freigegeben werden dürfen. Für die Erfassung der Störfaktoren ist die Annahme zuständig.

Hämolyse Eine Hämolyse ist ab freier Hämoglobin-Konzentrationen von etwa 300 mg/l visuell erkennbar. „Normal“ aussehende Seren oder Plasmen schließen also eine Hämolyse nicht grundsätzlich aus. Hämolyse kann in vivo intravasal (zum Beispiel bei hämolytischen Anämien), extravasal (zum Beispiel bei Störungen des retikuloendothelialen Systems), als ex vivo-Hämolyse (zum Beispiel durch zu starken Unterdruck bei der Blutentnahme) oder bei unsachgemäßem Transport auftreten.

Lipämie Die Lipämie ist eine beinahe immer durch erhöhten Triglyceridgehalt bedingte Trübung der Probe. Eine Konzentration, ab der eine Trübung von Serum oder Plasma sichtbar wird, kann nicht eindeutig angegeben werden, da die Trübung auch von der Zusammensetzung der Lipoproteine abhängt. Chylomikronen führen schon ab einer Konzentration von 300 mg/dL (3,4 mmol/L) Triglyceride zu einer Lichtstreuung, LDL erst bei wesentlich höheren Konzentrationen. Im Vollblut ist erst bei sehr hoher Lipoproteinkonzentration (über 1000 mg/dL (11,3 mmol/L) Triglyceride) eine Erkennung der Trübung mit dem bloßen Auge möglich.

Postprandial liegen die Triglyceride über 6 bis 12 h in Form von Chylomikronen und Chylomikronenremnants vor. Daher wird eine mindestens zwölfständige Nahrungskarenz vor der Blutentnahme empfohlen. Nach Lipidinfusionen ist eine Karenzzeit von acht Stunden notwendig.

Ikterus Ikterischen Proben liegen erhöhte Konzentrationen von Bilirubin zugrunde. Die visuelle Erkennung von Hyperbilirubinämien ist oft nicht ausreichend sensitiv und insbesondere bei gleichzeitiger Verfärbung durch andere Pigmente (z.B. Hämoglobin und dessen Derivate) nicht ausreichend spezifisch.

Die Messung der Absorption bei etwa 450 und 575 nm bei geeigneten Probenverdünnungen lässt Hyperbilirubinämien sicher erkennen. Bei vermehrter Zufuhr von Karotin oder Karotinoiden wird die aus derartigen Extinktionsmessungen abgeleitete Bilirubinkonzentration allerdings überschätzt.

5. Lenkung fehlerhafter Proben

Labormedizinische Untersuchungen erfordern eindeutige Kriterien zur Annahme beziehungsweise Zurückweisung von Proben. Nichtkonforme Proben werden zurückgewiesen. Nichtkonformität kann verursacht werden durch:

- mangelhafte Kennzeichnung,
- ungeeignetes Untersuchungsmaterial,
- zu geringe Materialmengen,
- unzureichende Auftragsinformationen und
- ungeeignete Probengefäße.

Auf zu geringe Materialmengen wird im Befund hingewiesen. Andere beanstandete Proben werden auf einem Formular mit Datum, Name des Bearbeiters und Art der Beanstandung vermerkt. Die Proben werden bis zur Klärung des Sachverhaltes, aber höchstens 24 h, im Kühlschrank in einem gesonderten Ständer gelagert. Der diensthabende Laborarzt/Klinische Chemiker ist zu unterrichten.

Erläuterungen:

Gemeinsam ist allen Laboratorien das Bemühen, fehlerhafte Proben zu erkennen und zurückzuweisen. Die lokale Organisation kann jedoch sehr unterschiedlich sein. Die lokalen Regeln und Verantwortlichkeiten sind hier abzubilden.

6. Probenstabilität

In der Zeit zwischen Probengewinnung und Analyse kann es zu Veränderungen in der Konzentration der gesuchten Analyte in der Probe kommen. Für Änderungen der Probenqualität sind die häufigsten Ursachen:

- der Metabolismus der Blutzellen,
- Verdunstung/Sublimation,
- chemische Reaktionen,
- mikrobielle Zersetzung,
- osmotische Prozesse,
- Lichteekte und
- Gasdiffusion.

Die Stabilität der Analyte in der Matrix ist tabelliert (siehe zum Beispiel: Die Qualität diagnostischer Proben. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Präanalytik der DGKL). Die meisten Analyte sind unter den Arbeitsbedingungen stabil und können ohne besondere präanalytische Vorkehrungen ermit-

telt werden. Sind besondere Bedingungen bei Abnahme und Transport einzuhalten, so wird *bei der elektronischen Anforderung, auf dem Anforderungsbeleg und im Primärprobenhandbuch* darauf hingewiesen. Besondere Vorkehrungen zur Optimierung der Stabilität der Analyte können beispielsweise sein: Transport und Lagerung bis zur Analyse

- unter Lichtschutz,
- bei Kühlschranktemperatur,
- gefroren bei –20 °C (–70 °C),
- in Eiswasser oder
- bei 37 °C.

Erläuterungen:

Die Nichtberücksichtigung der Stabilität in der Matrix führt zu fehlerhaften Befunden. Im Prinzip sollten die Betriebsabläufe so geregelt sein, dass möglichst wenig Vorkehrungen notwendig sind. Durch die Registrierung des Zeitintervalls zwischen Abnahme und Eintreffen im Labor kann die Einhaltung überwacht werden. Für besondere Untersuchungen sind jedoch besondere Abnahme- und Transportbedingungen erforderlich. Es empfiehlt sich, nicht nur im Primärprobenhandbuch auf diese Bedingungen hinzuweisen, da hier häufig nur im Nachhinein nachgelesen wird.

Literatur

- Young DS, Bermes EW. Specimen collection and processing: sources of biological variation. In: Tietz textbook of clinical chemistry, 3rd ed., 1999.
- Guder WG, Hagemann P, Wisser H, Zawta B. Focus Patientenprobe. Kompendium Präanalytik. Becton Dickinson 2007;Version 1.0.
- Haeckel R, Raber R, Wosniok W. Prevalence-dependent decision limits for the early detection of type 2 diabetes mellitus in venous blood, venous plasma and capillary blood during glucose challenge. Clin Chem Lab Med 2006;44:1462–71.
- Walser M. Grundlagen der Präanalytik. Praxisbezogene Tipps und Hinweise. Becton Dickinson 2004, 6. überarbeitete Auflage.
- Die Qualität diagnostischer Proben, Empfehlungen der Arbeitsgruppe Präanalytik der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Becton Dickinson 2005, 5. Auflage.
- Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. From the patient to the laboratory. Wiley-VCH & Co 3rd ed., 2003.
- Petereit HF, Wick M, Sindern E. Liquordiagnostik: Leitlinien und Methodenkatalog der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.