

Ist das normal? – Das ist normal! Über die Bedeutung und Interpretation des so genannten Normalwertes

Is this normal? – This is normal!
Implication and interpretation of the so-called normal value

O. Sonntag

Zusammenfassung: Die Auswertung von Referenzintervallen (für Erwachsene, 20–60 Jahre alt) aus über 89 verschiedenen Quellen (Labore aus großen Krankenhäusern, Universitäten, kleinen und mittleren Krankenhäuser, Laborgemeinschaften und der Literatur) ergab eine deutliche Differenz. Am Beispiel von vier ausgewählten Analyten werden die Ergebnisse dargestellt. Der Unterschied zwischen den Referenzintervallen konnte nicht allein durch das verwendete Probenmaterial Serum oder Plasma beschrieben werden. In der Mehrzahl der Fälle war die Originalliteratur nicht angegeben oder auf Anfrage nicht erhältlich. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass diese Datenerhebung notwendig war, um auf den Missstand aufmerksam zu machen. Als Empfehlung aus dieser Studie ergaben sich folgende Referenzintervalle: Calcium im Serum oder Plasma: 2,1–2,6 mmol/L, Kalium im Serum: 3,6–5,0 mmol/L, Kalium im Plasma: 3,5–4,8 mmol/L, Harnsäure im Serum oder Plasma für Frauen: 140–340 µmol/L und für Männer: 210–420 µmol/L, und Natrium im Serum oder Plasma: 135–145 mmol/L. Neue Referenzintervalle müssen auch für andere Analyte ermittelt, bisher verwendete sollten überprüft und wenn notwendig korrigiert werden.

Schlüsselwörter: Normalwert; Referenzintervall; Referenzbereich.

Summary: The evaluation of reference intervals (for adults, 18–60 years old) obtained from more than 89 different sources (large hospital labs, university labs, small and midsize hospital labs, and literature) delivered significant differences. Results are presented based on the example of four selected analytes. The difference

between the intervals used could not be explained by the sample material – serum or plasma – only. In most cases, the original literature was not cited or was not available on request. As a result of this study the following reference intervals are recommended: calcium in serum or plasma, 2.1–2.6 mmol/L; potassium in serum, 3.6–5.0 mmol/L; potassium in plasma, 3.5–4.8 mmol/L; sodium in serum or plasma, 135–145 mmol/L; uric acid in serum or plasma for females, 140–340 µmol/L, and for males, 210–420 µmol/L. The results led to the conclusion that an evaluation was necessary and new reference intervals must be determined also for other analytes, furthermore long established intervals have to be re-evaluated and, if necessary, corrected.

Keywords: normal value; reference interval; reference range.

Eine der schwierigsten Fragen der Medizin und auch der Labormedizin muss täglich in unzähligen Fällen beantwortet werden. Die Frage des Patienten: „Ist mein Wert normal?“.

Damit diese Frage von Seiten des Labors schnell beantwortet werden kann, gibt man auf dem Befundausdruck eine Hilfestellung. Der ermittelte Wert ist oft mit einem Zeichen (+, –, ↑, ↓) versehen, damit der behandelnde Arzt auf die Abweichung von einem vorgegebenen Bereich sofort aufmerksam gemacht wird. Diesen vorgegebenen Bereich nennen wir Normalbereich oder besser Referenzintervall. Über die Herkunft dieser Intervalle existiert in den wenigsten Fällen Klarheit. (Es wird der Begriff „Referenzintervall“ verwendet – in Analogie zur IFCC-Empfehlung.)

An dieser Stelle sollen einige Anmerkungen zu diesem Thema, welches seine Bedeutung auch heute nicht verloren hat, gemacht werden. Mit Hilfe von Auswertungen unterschiedlicher Daten aus Universitäts- und Krankenhauslaboratorien, sowie aus der Literatur soll gezeigt werden, dass eine Lösung und eine Beantwortung der vorgestellten Frage nicht einfach erscheint.

Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd, Deutschland
Korrespondenz: Dipl.-Ing. Oswald Sonntag, Ortho-Clinical Diagnostics GmbH,
Wiss.-techn. Abteilung, Karl-Landsteiner-Str. 1, 69151 Neckargemünd, Deutschland
E-mail: OSONNTAG@OCDDE.JNJ.COM

Diese Publikation ist Herrn Prof. Dr. Knut Harm † und Herrn Prof. Dr. Dr. Herbert Keller † in Anerkennung und Erinnerung an deren Leistungen auf dem Gebiet der Erstellung von Referenzintervallen gewidmet.

Definitionen

Beginnend mit der Definition des Begriffes „NORMAL“ oder „GESUND“ fängt das eigentliche Dilemma an. Statt einer eigenen Definition sollen einige in der Literatur bekannte Definitionsversuche herangezogen werden.

Die Weltgesundheits-Organisation (WHO) versteht unter Gesundheit:

„Ein Zustand des kompletten physischen, geistigen und sozialen Wohlfühlens und nicht bloß die Abwesenheit einer Erkrankung und Gebrechlichkeit.“

Aus der nordischen Literatur beschreibt Gräsbeck [1]:

„Gesundheit ist charakterisiert durch ein Minimum an subjektiven Empfindungen und objektiven Zeichen einer Erkrankung, beurteilt in bezug auf die soziale Situation der Person und dem Zweck der medizinischen Intervention. Es ist im engeren Sinn ein unbeeinträchtigt idealer Zustand.“

Keller [2] definiert in seinem Buch:

*„In klinischer Auslegung wird **normal** synonym mit **gesund** gebraucht. In statistischer Betrachtung bedeutet **normal** eine Gaußsche Verteilung. Im volkstümlichen Sprachgebrauch wird **normal** mit **ideal, konventionell oder gewohnt** gleichgesetzt. Individuen, die als frei von Krankheit gelten sind **normal**. Dagegen wird das Vorliegen einer Krankheit dann angenommen, wenn Abweichungen von der Charakteristik des **normalen Individuums** festgestellt werden.“*

Uhlenbruck [3] betrachtet den Begriff Gesundheit durch einen „Vergleich“:

„Gesundheit ist nicht die Abwesenheit von Krankheit, ebenso wenig wie Glück die Abwesenheit von Unglück ist.“

Benson beschreibt 1972 den Normalbereich [4]:

„Der Normalbereich hat eine unklare, aber bequeme Rolle in der Laboratoriumsmedizin gespielt. Er wird undeutlich sichtbar am Horizont unseres Bewusstseins, vollkommen symmetrisch wie der Berg Fujiyama, ein wenig unnebelt in seiner Bedeutung, trotzdem dankbar verehrt und anerkannt. Weit ab jedoch davon, rein und einfach zu sein wie eine gepflegte Illusion der Kindheit, stellt sich bei näherer Prüfung heraus, dass er verwirrend komplex ist und so tatsächlich eines der hartnäckigsten und schwierigsten Probleme darstellt, das die Nützlichkeit klinischer Labordaten begrenzt.“

Datenerhebung

Es wurden Referenzintervalle von Erwachsenen (Alter 20 bis 60 Jahre) aus 27 großen Krankenhaus- bzw. Universitätslaboratorien aus Deutschland per Internet von der jeweiligen Datenseite entnommen. Aus 26 Fachbüchern der Labormedizin [2, 5–29] und aus Befragung von 28 Laboratorien, die die jeweils gültigen Intervalle per Ausdruck zur Verfügung gestellt haben, konnten Daten zusammengestellt werden. Um auch einen Ver-

gleich zur amerikanischen Literatur zu haben, wurden vier Literaturstellen aus USA aufgenommen [30–33]. Zusätzlich wurden noch Daten aus zwei großen Laborarztpraxen und aus einem Labor in der Schweiz hinzugefügt. Eine Publikation einer Arbeitsgruppe aus der Schweiz [34] erschien nach der Fertigstellung des Manuskripts und wurde nachträglich mit aufgenommen. Insgesamt fanden Daten und Informationen aus über 89 Quellen Verwendung. Da nicht alle Laboratorien ihre Bereitschaft zur Identifikation gegeben haben, werden in dieser Publikation nur die Ergebnisse der Auswertungen gezeigt.

Auswertung

Für die Auswertung wurden die Analyte Calcium, Harnsäure, Kalium und Natrium ausgewählt. Eine Unterscheidung des Probenmaterials und ggf. eine Geschlechtsabhängigkeit ist berücksichtigt worden. Das angegebene Referenzintervall wurde in unteren und oberen Wert aufgeteilt. Im x-y-Plot konnten die zusammengetragenen Daten dargestellt werden (Abb. 1–4). Es wurde der untere Wert des Referenzintervalls der jeweiligen Datenquelle in aufsteigender Konzentration aufgetragen, die korrespondierenden oberen Werte sind ebenfalls in der Graphik abgebildet. Um den Unterschied zwischen Plasma und Serum abzubilden, wurden zwei Darstellungen in einer Abbildung gewählt. Ermittelt wurde die kleinste und die größte Differenz zwischen dem unteren und dem oberen Wert des jeweiligen Referenzintervalls (Tab. 1). Der am häufigsten verwendete Wert, sowohl im unteren als auch im oberen Bereich, so wie ein Vergleich zu den Daten der schweizerischen Arbeitsgruppe und den USA (Tab. 1) komplettieren die Auswertung. Eine Empfehlung basierend auf den am häufigsten verwendeten Referenzintervallen aus dieser Studie wird gegeben (Tab. 1).

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 1–4 und in der Tabelle 1 dargestellt. Zusätzlich wurde eine Empfehlung für die Referenzintervalle der hier dargestellten Analyte ermittelt.

Für Calcium im Serum oder Plasma: 2,1–2,6 mmol/L, Harnsäure im Serum oder Plasma für Frauen: 140–340 µmol/L und für Männer: 210–420 µmol/L, Kalium im Serum: 3,6–5,0 mmol/L, Kalium im Plasma: 3,5–4,8 mmol/L und Natrium im Serum oder Plasma: 135–145 mmol/L.

Fallbeispiel (konstruiert)

Aus den erhobenen Daten wurde für Kalium ein Szenario gewählt, in dem der gleiche Wert zwischen verschiedenen Referenzintervallen zur Bewertung vorlag.

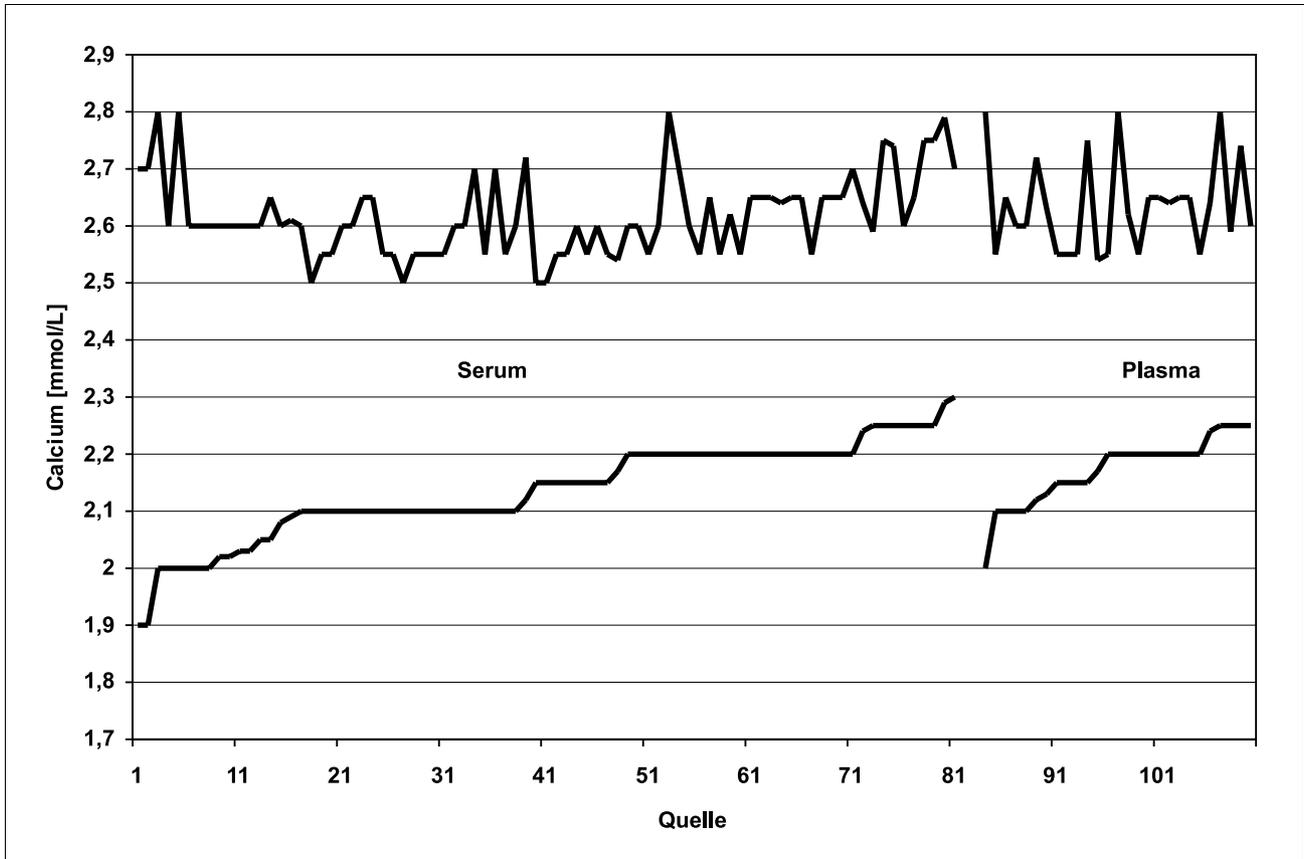


Abbildung 1 Calcium im Serum und Plasma; sortiert nach dem unteren Wert des Referenzintervalls der jeweiligen Datenquelle in aufsteigender Konzentration, die korrespondierende obere Grenze ist ebenfalls angegeben.

Beispiel 1: Gemessene Kalium-Konzentration im Serum: 3,5 mmol/l

Labor A: untere Grenze 3,3 mmol/l

Labor B: untere Grenze 3,9 mmol/l

Beispiel 2: Gemessene Kalium-Konzentration im Serum: 5,5 mmol/l

Labor C: obere Grenze 5,6 mmol/l

Labor D: obere Grenze 4,5 mmol/l

In beiden Fällen ist der gemessene Wert „normal“ – also innerhalb des Referenzintervalls, wenn die Bereiche des Labors B bzw. C Verwendung finden. Zieht man jedoch die Referenzintervalle der Labore A bzw. D zur Bewertung heran, dann ergeben sich „abnormale“ – also pathologische Abweichungen. In den Fällen 1B und 2C wird sicherlich keine klinische Intervention erfolgen. Hingegen können die Fälle 1A und 2D u. U. notwendige therapeutische Schritte nach sich ziehen.

Diskussion

Die Bedeutung des Referenzintervalls spielt bei der Interpretation von Labordaten – und nicht nur hier – eine besondere Rolle. Die/der Interpretierende möchte sich

an einem bestimmten Maß orientieren. Sie/er möchte bei der Befundung eine Antwort auf die Frage des Patienten „Bin ich gesund?“ finden.

Es war zu erwarten, dass die Referenzintervalle der einzelnen Laboratorien nicht übereinstimmen. Erstaunlich sind die Differenzen von mehr als 1,0 mmol/L, die beim Kalium an der oberen Grenze des Referenzintervalls beobachtet werden konnten. Vielleicht ist hier eine leichte Hämolyse durch Transport oder Zentrifugation einkalkuliert worden. Als weiterer wichtiger Grund von Differenzen war die Verwendung des unterschiedlichen Probenmaterials ausschlaggebend. So erwähnt u. a. Bruhn [5], dass die Serumkonzentration des Kaliums aufgrund des vorangegangenen Gerinnungsprozesses um etwa 0,2 bis 0,3 mmol/L höher liegt, als in entsprechenden Plasmaprobe. In anderer Literatur [34, 35] wird auf bis zu 0,5 mmol/L höhere Werte im Serum hingewiesen. Als Ursache wird die Freisetzung von Kalium bei Retraktion der Zellen im Blut durch die Gerinnung angegeben. Die Frage nach dem geeigneten Ausgangsmaterial – hier Serum oder Plasma – wird an anderer Stelle [45] behandelt und soll nicht Bestandteil dieser Arbeit sein. Gleichwohl wurde bei der Auswertung das jeweilige Probenmaterial beachtet. In vielen

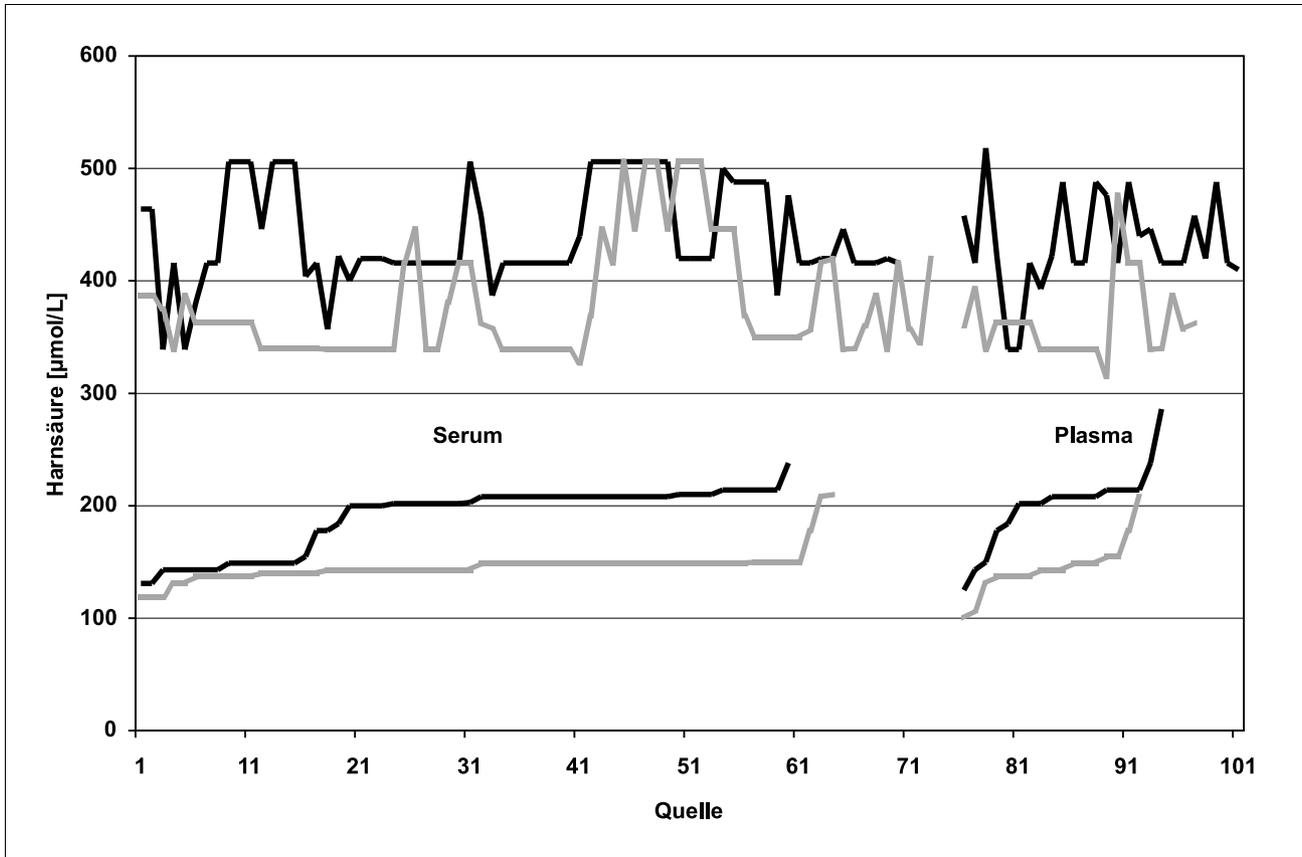


Abbildung 2 Harnsäure im Serum und Plasma – Frauen (graue Linie) + Männer (schwarze Linie); sortiert nach dem unteren Wert des Referenzintervalls der jeweiligen Datenquelle in aufsteigender Konzentration, die korrespondierende obere Grenze ist ebenfalls angegeben. Bei unterbrochener Linie sind keine Daten vorhanden. Die Datenquellen für Frauen und Männer sind nicht identisch.

Laboratorien wird entgegen der in der Literatur beschriebenen Differenzen aber kein Unterschied zwischen Werten, die aus dem Serum ermittelt wurden, zu denen aus Plasma, gemacht.

Ein Vergleich zur nordamerikanischen Literatur [30–33] und zur schweizerischen Literatur [34] zeigt keine deutlichen Abweichungen zu den am häufigsten in Deutschland verwendeten Referenzintervallen für die Analyte Calcium, Harnsäure, Kalium und Natrium. Trotzdem bleibt festzuhalten, dass eine sehr hohe Anzahl von Laboratorien anscheinend andere Werte bevorzugt. Beim Calcium verwenden von 84 Quellen nur 23 bzw. 25 den Bereich, der auch in den USA oder der Schweiz empfohlen wird.

Verwendet ein Labor ein bestimmtes Verfahren mit der direkten ionen-selektiven Elektrode zur Bestimmung der Natrium-Konzentration, für die ein Referenzintervall von 146–157 mmol/L angegeben ist [11], so muss dieser Sachverhalt auch dem Kliniker mitgeteilt werden. Das übliche Referenzintervall liegt bei 135–145 mmol/L. Also fängt das Referenzintervall für die eingesetzte direkte ionen-selektive Elektrode dort an, wo üblicherweise der pathologische Bereich des am

häufigsten verwendeten Intervalls beginnt. Ohne Kommentierung kann eine fatale Missinterpretation erfolgen, insbesondere dann, wenn Patienten verlegt werden müssen.

Einmal ermittelte Normal- bzw. Referenzintervalle haben oft eine sehr lange Verwendungsdauer, obwohl sich die Methoden, die für die Ermittlung verwendet wurden, bereits verändert haben, andere Kalibratoren eingesetzt werden und sich die Lebens- und Essgewohnheiten geändert haben. Kann ein im Jahr 1950 ermitteltes Referenzintervall noch heute verwendet werden? Die Überarbeitung von Referenzintervallen kann u. a. bei Thomas beobachtet werden. In diesem Buch werden nicht die alten Referenzintervalle als „in Stein gehauen“ angesehen, sondern den neuen Bedingungen, u. a. Änderung der Ernährung, neue Methoden etc, angepasst. Als Beispiel sei der Analyt Harnsäure angeführt. Von der ersten [24] bis zur dritten Auflage [26] wird eine Literaturstelle von 1973 zitiert, ab der vierten Auflage bezieht sich die Angabe auf eine Publikation von 1990 [27–29].

Anders in einem neuen Lehrbuch von Hallbach [9], in diesem wird zwar ein Referenzintervall für Creatinin

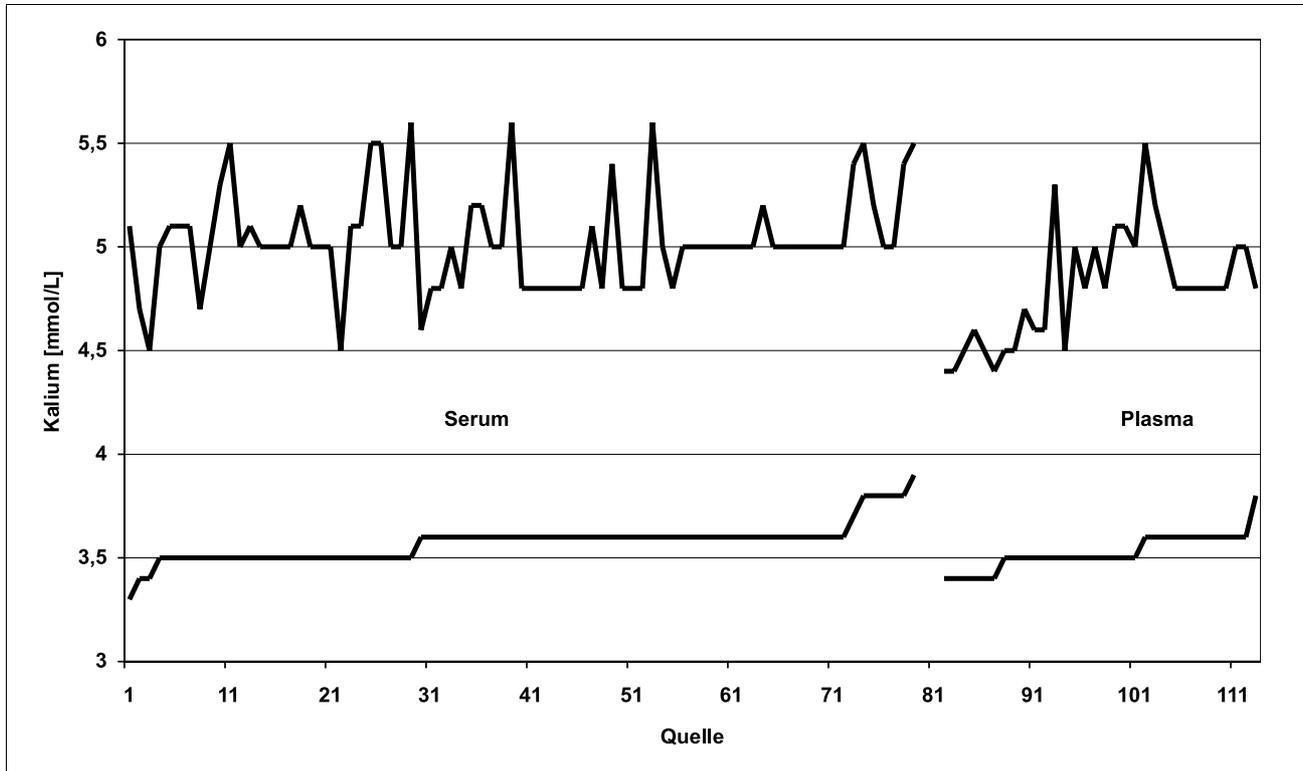


Abbildung 3 Kaliium im Serum und Plasma; sortiert nach dem unteren Wert des Referenzintervalls der jeweiligen Datenquelle in aufsteigender Konzentration, die korrespondierende obere Grenze ist ebenfalls angegeben.

angegeben, aber es fehlen die Literaturquellen und die entsprechende Methodenangabe, obwohl im Text gezielt auf eine Methodenabhängigkeit hingewiesen wird [36], oder es wird die Umrechnung beim Cholesterin in eine andere Einheit fehlerhaft durchgeführt [37].

Leider wurde bei den meisten Quellen keine Angabe zum ausgewählten Kollektiv, zur Originalliteratur, zum Datum der Einführung der verwendeten Referenzintervalle und zur verwendeten Methode gemacht. Nur in der Literatur finden sich hin und wieder vage Hinweise. So schreibt zum Beispiel Hagemann: „100 häufig verwendete Referenzintervalle, gültig für mitteleuropäische Erwachsene. Methoden gemäß IFCC und ICSH“ [8]. Thomas [29] hingegen achtet streng auf die Angabe der Originalquelle und Methodenangabe. Somit kann der Leser, unter Zuhilfenahme der zitierten Literaturstelle, das angegebene Intervall selbst bewerten.

In den Methodenbeschreibungen der Reagenzhersteller wird auch u. a. das Referenzintervall angegeben. Jeder Hersteller weist jedoch darauf hin, dass das jeweilige Labor die Gültigkeit dieses Intervalls, für die Population, die es untersucht, zu validieren hat.

Ständige Bestrebungen vieler Fachgesellschaften und Gruppen nach neuen Referenzintervallen sind zu unterstützen, insbesondere wenn neue Methoden eingeführt werden. In Deutschland ist aktuell durch die Änderung der Messtemperatur der Enzyme bei bisher

25 °C auf 37 °C eine solche Situation entstanden. Die Laboratrien messen bei 37 °C und rechnen ihre Ergebnisse auf 25 °C um. Sinnvoll wäre hier eine Einführung von Referenzwerten, die auch bei 37 °C ermittelt worden sind. Da ab Sommer 2002 auf neue Methoden der IFCC zur Bestimmung der Enzyme bei 37 °C umgestellt werden kann, wurden kürzlich von Schumann und Klauke [38] die neuen Referenzintervalle publiziert. Diese Referenzintervalle wurden jedoch nicht von „Gesunden“, sondern von Patientenproben gewonnen. Hierdurch lassen sich die Differenzen z. B. bei der GGT (kann durch Erkrankung, Arzneimitteleinnahme, etc. verändert sein) im Vergleich zu Daten die 1994 von Blutspendern ermittelt wurden [39] erklären. Die Autoren weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass eine Änderung der Referenzintervalle aufgrund klinischer Gegebenheiten möglich ist und raten die jeweilige Situation des Patienten bei der Interpretation zu berücksichtigen.

Auf die Ermittlung des Normalbereiches bzw. Referenzintervalls soll an dieser Stelle nur kurz eingegangen werden. Es sind hierzu bereits viele Vorschläge und Diskussionsbeiträge geliefert worden [40–42]. Insbesondere erscheint die ausführliche Abhandlung von Lestin [43] als gute Grundlage für eine weitere Diskussion.

Im Krankenhaus finden wir überwiegend nur Patienten. Welcher Gesunde begibt sich ohne Grund in eine

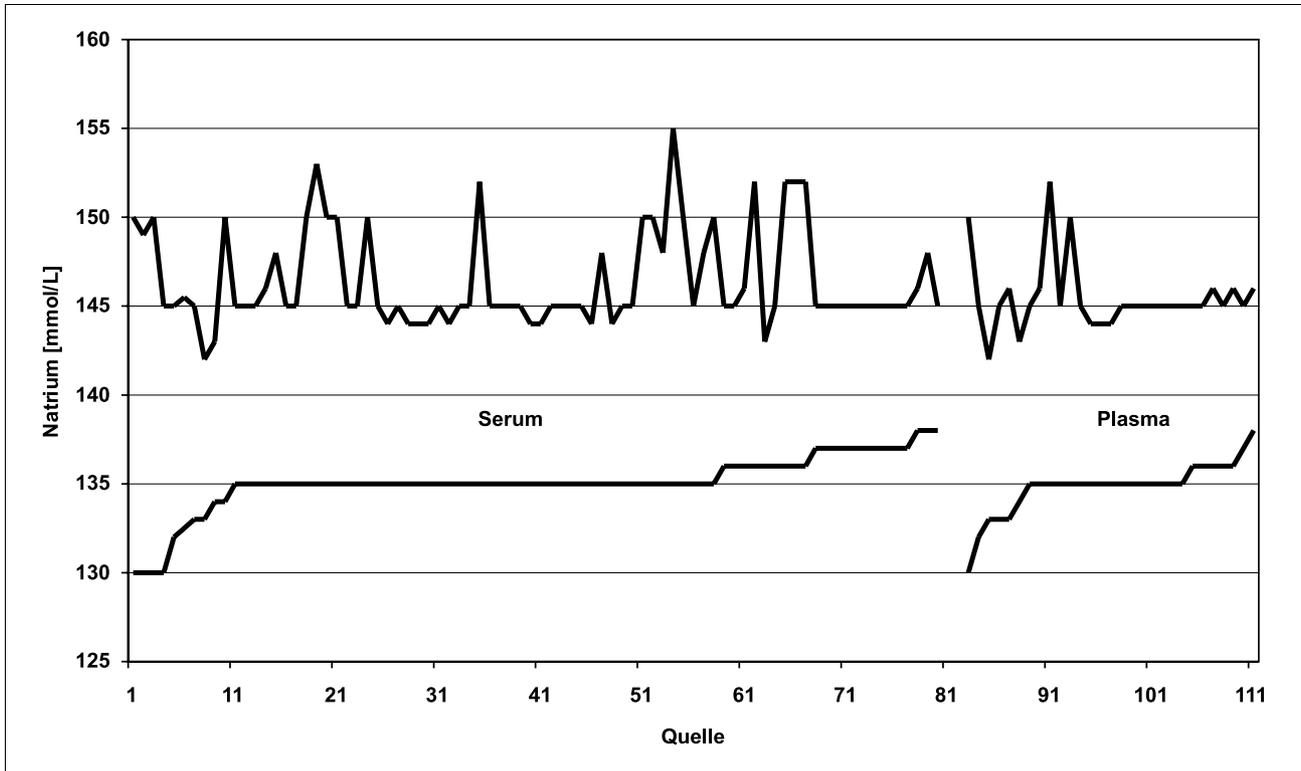


Abbildung 4 Natrium im Serum und Plasma; sortiert nach dem unteren Wert des Referenzintervalls der jeweiligen Datenquelle in aufsteigender Konzentration, die korrespondierende obere Grenze ist ebenfalls angegeben.

ärztliche bzw. stationäre Behandlung? Nur Personen, die sich nicht wohl fühlen, also krank sind, begeben sich in ärztliche Behandlung. Aus diesem Grund bleibt es dem Arzt verwehrt Gesunde zu untersuchen. Anders sieht die Situation in der Vorsorge aus. Hier werden auch Gesunde untersucht. Oftmals werden die Proben dieser Gruppe auch für die Ermittlung von Normalwerten herangezogen. Da bei Studien nicht immer ein ausreichend großes Kollektiv Gesunder zu Verfügung steht, werden manchmal zur Ermittlung der Referenzwerte Ergebnisse von Patienten herangezogen. Sind die Werte der Patienten nicht erhöht bzw. erniedrigt, erscheint es erlaubt, diese für die Berechnung von Referenzintervallen zu verwenden. Der entsprechende Analyt ist durch die vorliegende Erkrankung des Patienten nicht verändert – also „normal“. Es wird eine große Anzahl von Werten für die Berechnung der Referenzintervalle verwendet und solche Resultate, die außerhalb eines oftmals selbstdefinierten Bereiches liegen, eliminiert. Es bleibt in diesem Fall die Frage offen, ob man hier wirklich von einem Referenzintervall für Gesunde oder besser für stationär aufgenommene Patienten sprechen sollte. Costongs et al. [41] haben einen Vergleich zwischen ambulanten und stationären Patienten durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sich die meisten Analyte deutlich im Mittelwert unterscheiden. Ebenso wird aufgezeigt welche möglichen Einflüsse Alter, Geschlecht, zirkadianer

Rhythmus, Krankenhausaufenthalt, Jahreszeit, kapilläre Blutentnahme, Schwangerschaft, intramuskuläre Injektion, Ernährungsbedingungen, Rauchen, Stress und Übergewicht auf verschiedene Analyte haben. Abgesehen von diesen vorgenannten Faktoren spielen auch die Probenvorbereitung, die Analytik und die verwendeten statistischen Auswertungsverfahren eine bedeutende Rolle. Diese Befunde konnten auch durch Horn et al. [44] bestärkt werden.

Abschließend soll noch beispielhaft auf eine Konstellation bei der CK verwiesen werden. Guder et al. [45] beschreiben, dass schwarze Amerikaner beiderlei Geschlechts signifikant höhere CK-Werte aufzeigen im Vergleich zu weißen. Hier spielt die Rasse eine bedeutende Rolle. Da man der Probe nicht ansehen kann, von welchem Patienten sie stammt, muss bei der Befundinterpretation darauf geachtet werden, dass u. U. ein anderes Referenzintervall zu verwenden ist. An dieser Stelle ist der Dialog zwischen dem Labor und der Klinik notwendig. Da üblicherweise das Labor auf dem Anforderungsbeleg die Hautfarbe des Patienten nicht erkennen kann, erfolgt bei der Befundung als Grundlage die Bewertung an dem Referenzintervall welches routinemäßig zu Einsatz kommt. Hierbei kann es zu falschen Aussagen kommen. Es reicht also nicht aus nur den Namen, Geschlecht und das Alter des Patienten zu erfragen.

Tabelle 1 Zusammenstellung der Ergebnisse

Analyt (Einheit)	Probenmaterial	Geschlecht	USA ¹	Schweiz ²	Empfehlung ⁵	tiefster Wert unten	höchster Wert unten	tiefster Wert oben	höchster Wert oben	Δ 1	Δ 2	am häufigsten verwendeter unterer Wert (n)	am häufigsten verwendeter oberer Wert (n)	Anzahl der Quellen (n)
Calcium (mmol/L)	Serum		2,10–2,55	2,1–2,6	2,1–2,6	1.90	2.30	2.50	2.80	0.35	0.80	2.10 (23)	2.60 (25)	84
Calcium (mmol/L)	Plasma			2,1–2,6	2,2–2,55	2.00	2.25	2.54	2.80	0.34	0.80	2.20 (14)	2.55 (9)	31
Harnsäure (μ mol/L)	Serum	Frauen	150–350	150–350	140–360	119	210	327	506	179	357	149 (25)	339(19)	75
Harnsäure (μ mol/L)	Serum	Männer	210–420	210–420	210–490	131	238	339	506	173	333	208 (18)	416 (23)	71
Harnsäure (μ mol/L)	Plasma	Frauen		150–350	140–360	100	208	315	476	190	286	137 (4)	339 (8)	24
Harnsäure (μ mol/L)	Plasma	Männer		210–420	210–490	125	286	339	518	130	368	208 (5)	416 (8)	27
Kalium (mmol/L)	Serum		3,5–5,1	³	3,6–5,0	3.3	3.9	4.5	5.6	1.0	2.1	3.6 (46)	5.0 (38)	85
Kalium (mmol/L)	Plasma		3,4–4,5	3,6–4,5	3,5–4,8	3.4	3.8	4.4	5.5	1.0	1.9	3.5 (14)	4.9 (9)	35
Natrium (mmol/L)	Serum		136–146	136–145 ⁴	135–145	130	138	142	157	7	20	135 (51)	145 (44)	84
Natrium (mmol/L)	Plasma			136–145 ⁴	135–145	130	138	142	152	9	10	135 (19)	145 (19)	34

Δ 1 = kleinste Differenz zwischen tiefster Wert und höchster Wert des Referenzintervalls
 Δ 2 = größte Differenz zwischen tiefster Wert und höchster Wert des Referenzintervalls
¹ USA = Literatur [30–33], ² Schweiz = Literatur [34], ³ im Serum bis zu 0,5 mmol/L höher, ⁴ bis 65 Jahren, danach 132–146 mmol/L, ⁵ aus den am häufigsten verwendeten Werten ermittelt und gerundet – Ausnahme Harnsäure Daten aus [29]

Während der Zusammenstellung für diese Publikation wurde auch beobachtet, dass die Nomenklatur für Beschreibung des Referenzintervalls von Labor zu Labor variiert. Als Begriffe wurden gewählt: Normalwerte, Normalbereiche, Normwerte, Referenzwerte, Referenzintervalle, Referenzbereiche und Richtwerte. Hier sollte sich der Begriff „Referenzintervall“ nach den Vorgaben der IFCC in Zukunft durchsetzen.

Schlussfolgerung

Als Empfehlung aus dieser Studie ergaben sich folgende Referenzintervalle: Calcium im Serum oder Plasma: 2,1–2,6 mmol/L, Kalium im Serum: 3,6–5,0 mmol/L, Kalium im Plasma: 3,5–4,8 mmol/L, Natrium im Serum oder Plasma: 135–145 mmol/L, Harnsäure im Serum oder Plasma: Frauen: 140–340 µmol/L und für Männer: 210–420 µmol/L. Die Bereiche für die Harnsäure wurden aus der Literatur [29] entnommen. Sie stammen nicht aus der Zusammenfassung dieser Studie. Als Grund hierfür erschien die Anzahl der erfassten Daten zu diesem Analyt als nicht solide genug, um hieraus eine Empfehlung abzuleiten. Zusätzlich ist zu empfehlen, auch die Abstammung (Hautfarbe, Rasse) des Patienten bei der Anforderung anzugeben, da in diesen Fällen u. U. andere Referenzintervalle gelten [45].

Die zusammengetragenen Daten lassen den Schluss zu, dass auf dem Gebiet der Referenzintervalle viel Nachholbedarf besteht. Heutige moderne Analytik und geänderte Lebens- und Essgewohnheiten verlangen nach einer Überprüfung und Überarbeitung der verwendeten Normal- bzw. Referenzintervalle. Es wäre wünschenswert wenn in Deutschland, wie bereits in der Schweiz geschehen, einheitliche bzw. übliche Referenzintervalle empfohlen und publiziert würden. Wenn auch viele Laboratorien vergleichbare Intervalle benutzen, so sollte jedes einzelne Labor seine Daten überprüfen und falls notwendig korrigieren. Die Frage nach der Intervention oder dem Gebrauch der Referenzintervalle ist nur ungenügend beschrieben. Sicher wird ein erfahrener Kliniker nicht bei einer leichten Abweichung vom Referenzintervall sofort eine therapeutische Maßnahme einleiten. Es bleibt die Frage offen, wann bzw. bei welchem Wert eine Intervention notwendig erscheint. Hier sind sicherlich weitere Maßnahmen wie z. B. Monitoring, Wiederholung der Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt und Beachtung der Situation in der sich der Patient befindet, zu treffen. Auch hier könnte eine Empfehlung, wie sie beispielsweise beim Cholesterin erfolgt ist, sinnvoll sein. Den Umgang mit so genannten Extremwerten hat Thomas [29] bereits beschrieben, eine tabellarische Auflistung von Interventionswerten fehlt jedoch.

Die nordischen Länder haben eine große und umfangreiche Studie zur Ermittlung von Referenzintervallen von 25 verschiedenen Analyten in 1998 gestartet. Erste daten wurden Mitte 2002 bzw. im Frühjahr 2003 veröffentlicht. Die vorläufigen Daten sind bisher nur

über die Homepage: <http://www.furst.no/norip/> verfügbar und können dem Leser weitere wertvolle Hinweise geben.

Literatur

1. Gräsbeck R. Reference values, why and how, *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50(Suppl. 201):45–53.
2. Keller H. *Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis*. Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 1991, 2. Aflg.
3. Uhlenbruck G. *Alles kein Thema! Ein Thema für alle ...* Köln: R. Reglin Verlag, 2000.
4. Benson E S. The concept of normal range. *Hum Pathol* 1972;3: 152–5.
5. Bruhn, HD, Fölsch, UR. *Lehrbuch der Labormedizin*. Stuttgart-New York: Schattauer, 1999.
6. Dörner K. *Klinische Chemie*. Stuttgart: Enke Verlag, 1992, 2. Aflg.
7. Greiling H, Gressner, AM. *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Stuttgart-New York: Schattauer Verlag, 1995, 3. Aflg.
8. Hagemann P, Rosemund K. *Laboratoriumsmedizin*. Stuttgart: S. Hirzel Verlag, 1991, 4. Aflg.
9. Hallbach J. *Klinische Chemie für den Einstieg*. Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 2001.
10. Hallmann L. *Klinische Chemie und Mikroskopie*. Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 1980, 11. Aflg.
11. Heil W, Koberstein R, Zawta B. *Reference Ranges for Adults and Children*. Mannheim: Roche Diagnostics, 2000.
12. Keller H. *Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis*. Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 1986, 1. Aflg.
13. Keller R, Hummerich W (Hrsg). *Klinischer Leitfaden durch das Labor*. Zülpich: Biermann Verlag, 1991.
14. Kruse-Jarres JD. *Klinische Chemie, Band II, Spezielle klinisch-chemische Analytik*. Stuttgart-New York: G. Fischer Verlag, 1979.
15. Kruse-Jarres JD. *Charts der Labordiagnostik*. Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 1993.
16. Leybold K, Grabener E. *Praxis-Laboratorium*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1976, 7. Aflg.
17. Meyer JG. *Labormedizin*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1990, 4. Aflg.
18. Pindur U, Pindur G. *Medizinische Laboratoriumsdiagnostik*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1983.
19. Reinhard P, Schlicht G. *Laborkunde*. Ludwigshafen: Kiehl Verlag, 1991, 3. Aflg.
20. Riegel H, Pietsch M, Lommel H, Albath W. *Vademecum der Laboratoriumsmedizin*. Berlin–Heidelberg–New York–London–Paris–Tokyo–Hong Kong–Barcelona–Budapest: Springer Verlag, 1993, 6. Aflg.
21. Rick W. *Klinische Chemie und Mikroskopie*. Berlin–Heidelberg–New York–London–Paris–Tokyo–Hong Kong: Springer Verlag, 1990.
22. Seelig HP, Meiners M. *Laborwerte – klar und verständlich*. München: Gräfe und Unzer Verlag, 2000.
23. Seuffer RH. *MEMO Labordiagnostik*. Stuttgart: Enke Verlag, 1993.
24. Thomas L (Hrsg). *Labor und Diagnose*. Marburg: Med. Verlagsgesellschaft, 1978.
25. Thomas L (Hrsg). *Labor und Diagnose*. Marburg: Med. Verlagsgesellschaft, 1984, 2. Aflg.
26. Thomas L (Hrsg). *Labor und Diagnose*. Marburg: Med. Verlagsgesellschaft, 1988, 3. Aflg.
27. Thomas L (Hrsg). *Labor und Diagnose*. Marburg: Med. Verlagsgesellschaft, 1992, 4. Aflg.
28. Thomas L (Hrsg). *Labor und Diagnose*. Marburg: Med. Verlagsgesellschaft, 1998, 5. Aflg.

- 29.** Thomas L (Hrsg). Labor und Diagnose. Frankfurt: TH-Books, 2000, 5. erw Aflg.
- 30.** Burtis CA, Ashwood ER (ed). Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia–London–Toronto–Montreal–Sydney–Tokyo: WB Saunders, 1999, 3rd ed.
- 31.** Burtis CA, Ashwood ER (ed). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Philadelphia–London–New York–St. Louis–Sydney–Toronto: WB Saunders, 2001, 5th ed.
- 32.** Eastham, RD. Interpretation klinisch-chemischer Laborresultate. übers. Peheim, E, Colombo, JP. Basel-München: S Karger Verlag, 1981, 2. Aflg.
- 33.** Tietz NW (ed). Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia–London–Toronto–Mexico City–Rio de Janeiro–Sydney–Tokyo–Hong Kong: WB Saunders, 1986.
- 34.** Groupe de travail „Directives et norms“ de la SSCC. Übliche Referenzwerte für häufig bestimmte klinisch-chemische Messgrößen in der Schweiz. *LABOLIFE* 2002;11:50–3.
- 35.** Young DS. Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests. Washington: AACC Press, 1997, 2nd ed, 433.
- 36.** Hallbach J. Klinische Chemie für den Einstieg. Stuttgart–New York: Thieme Verlag, 2001:207.
- 37.** Hallbach J. Klinische Chemie für den Einstieg. Stuttgart–New York: Thieme Verlag, 2001:192.
- 38.** Schumann G, Klauke R. New IFCC reference procedures for the determination of catalytic activity concentrations of five enzymes in serum: preliminary upper reference limits obtained in hospitalised subjects. *Clin Chim Acta* 2003;327:69–79.
- 39.** Lorentz K, Sonntag O. Bestimmung der Enzymaktivität bei 37 °C – Vorläufige Referenzintervalle, *DG Klin Chem Mittl* 1993; 24:101–5.
- 40.** NCCLS Document C28-P. How to define, determine, and utilize reference intervals in the clinical laboratory. 1992.
- 41.** Costongs GMPJ, Janson PCW, Brombacher PJ. Effects of biological and analytical variations on the appropriate use of „reference intervals“ in clinical chemistry. Proposal of a scheme for longitudinal assessment of laboratory values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984;22:613–621.
- 42.** Solberg, HE. A guide to IFCC recommendations on reference values. *JIFCC* 1993;5:160–4.
- 43.** Lestin HG. Laboratoriumsmedizin. Stuttgart–Jena–New York: G Fischer Verlag, 1995:34–54.
- 44.** Horn PS, Feng L, Yanmei L, Pesce AJ. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. *Clin Chem* 2001;47:2137–45.
- 45.** Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Proben zwischen Patient und Labor. Darmstadt: GIT-Verlag, 1999:6.