Lab.med. 10: 65–70 (1986)

Das Sollwertermittlungsmodell des Verbandes der Diagnostica- und Diagnosticageräte-Hersteller e.V. (VDGH) – bisherige Erfahrungen

B. Müller-Wiegand, A. Benozzi, H. Brettschneider, H. Häusler, E. Neckermann, H. Passing, R. Spaethe

Zusammenfassung:

Das Sollwertermittlungsmodell des Verbandes der Diagnostica- und Diagnosticageräte-Hersteller e.V. (VDGH) wurde bezüglich 1. des analytischen Verhaltens der Blindkontrolle gegenüber der Sollwertermittlungsprobe, 2. der Angabe des Medians anstelle des Mittelwertes als Sollwert, 3. der Inkonstanz der Vertrauensbereiche und 4. der Reproduzierbarkeit des Sollwertes überprüft. Die Blindkontrolle verhält sich unter der Voraussetzung ähnlicher Matrices vergleichbar wie die Sollwertermittlungsprobe. Im Youden-Plot erhält man ähnliche Bilder wie bei analogen Auftragungen von Ringversuchsergebnissen aus 2 verschiedenen Kontrollserum-Chargen. Median und Mittelwert sind im allgemeinen gut vergleichbar. Der Median ist jedoch die robustere Größe und daher vorzuziehen. Die Vertrauensbereiche können bei wiederholten Messungen desselben Kontrollserums während verschiedener Sollwertermittlungen beträchtlich schwanken. Der experimentell ermittelte größte Bereich kann bei der gleichen Methode dreimal größer sein als der kleinste Bereich. Auch der Sollwert unterliegt bei wiederholten Ermittlungen denselben Kontrollserum-Charge-Schwankungen. Die Abweichungen betragen hier jedoch nur wenige Prozent. Die Untersuchungsergebnisse bestätigen die im VDGH-Modell publizierten Befunde.

Schlüsselwörter:

Qualitätskontrolle – Sollwertermittlung – Sollwert – Vertrauensbereich – Blindkontrolle – Median – Mittelwert

Summary:

The design for the determination of assigned values of Verband der Diagnostica- und Diagnosticageräte-Hersteller e.V. (VDGH) was checked with regard to 1. the analytical behaviour of the blind control in comparison to the sample for the determination of assigned values, 2. the declaration of the median instead of the mean as assigned value, 3. the inconstancy of the confidence range, and 4. the reproducibility of the assigned value. The blind control behaves like the sample for the determination of assigned values if the matrices are similar. The results in the Youden plot are similar with those of external quality control programs from 2 different lots of control sera. Generally median and mean are close to each other. Yet, the median is more robust and has to be preferred. The confidence ranges can considerably deviate at repeated determinations of assigned values of the same lot of control serum. The experimentally determined broadest range can be three fold greater than the smallest range for the same method. The assigned value, too, can deviate from the previous one at repeated determinations of assigned values of the same lot of control serum. The difference is only a few percent. The results confirm the published design of VDGH for the determination of assigned values.

Keywords:

Quality control – Determination of assigned values – Assigned value – Confidence range – Blind control – Median – Mean

Einleitung

1981 wurde ein neues Sollwertermittlungsmodell von Mitgliedern des Verbandes der Diagnostica- und Diagnosticageräte-Hersteller e.V. (VDGH) vorgestellt (1–5). Das Modell wurde zwischenzeitlich an 155 Chargen in der Praxis von verschiedenen Firmen erprobt. Zu den Besonderheiten des Modells zählt das Mitführen einer Blindkontrolle bei der Durchführung der Analysen in den Referenzlaboratorien und die nicht-parametrische Auswertung der Analysenergebnisse, z.B. die Angabe des Medians als Sollwert. Diese Eigenschaften hatten sich anhand von Versuchen als vorteilhaft herausgestellt. Nach mehrjähriger Praxis in verschiedenen Firmen sollten die Erfahrungen mit den ursprünglichen Vorschlägen verglichen werden. Bei dieser Arbeit sollten folgende Fragen beantwortet werden: 1. die Effizienz der Blindkontrolle, 2. die Vorteile des Medians gegenüber dem Mittelwert für die Sollwertangabe, 3. die Inkonstanz des Vertrauensbereiches und 4. die Reproduzierbarkeit des Sollwertes.

Material und Methode

1. Materialien

Bei allen Untersuchungen wurden ausschließlich handelsübliche Kontrollseren eingesetzt: Precinorm® U und Precipath® U von Boehringer Mannheim, Kontrollogen®-L und -LP von Behring, Monitrol® I und II von Merz + Dade. Als Reagenzien wurden ebenfalls ausschließlich handelsübliche Diagnostika verwendet.

2. Verhalten von Sollwertermittlungsprobe und Blindkontrolle

Es wurden die Mittelwerte der in den Referenzlaboratorien bestimmten Methoden für die jeweilige Sollwertermittlungsprobe und Blindkontrolle berechnet. Im Youden-Plot wurden ihre Abweichungen in VK des Mittelwertes eingetragen.

Der auf den Skalenachsen des Youden-Plots angegebene VK wurde anhand der „Standardabweichung" s' und der mittleren Konzentrationseinstellung im betreffenden Kontrollserum berechnet. Als s' wurde ¼ der Breite des Vertrauensbereiches zugrunde gelegt, der von den einzelnen Firmen für die betreffende Methode in den Sollwerttabellen angegeben wird.

Da s' auf Ergebnissen von Einzelbestimmungen beruht, muß s' bei der Auftragung von Mittelwerten aus n Bestimmungen durch $\sqrt{n}$ dividiert werden. Dies wurde bei der Berechnung des VK der Skalenachsen berücksichtigt.

3. Sollwertberechnung

Als Sollwert wird nach dem VDGH-Modell (5) üblicherweise der Median der Analysenergebnisse nach Weglassen des am weitesten abweichenden Wertes genommen. Zusätzlich wurde von allen Analysenergebnissen der arithmetische Mittelwert berechnet und dem Median gegenübergestellt.

Diese Berechnungen wurden zunächst für die Rohdaten (1. Auswertung) vorgenommen und dann nach Elimination von fehlerhaften Ergebnissen erneut durchgeführt (2. Auswertung mit bereinigten Daten) und in Tab. 1 zusammengestellt. Die Elimination fehlerhafter Ergebnisse wurde aufgrund der verschiedenen Kontrollmöglichkeiten und nach Rückfragen im betreffenden Referenzlabor vorgenommen.

Es wurden die Differenzen zwischen 1. und 2. Auswertung sowohl für den Mittelwert als auch für den Median berechnet (Tab. 2).

4. Inkonstanz der Vertrauensbereiche

Die Vertrauensbereiche wurden nach den Angaben von Passing (5) berechnet. Für dieselbe Charge von Precinorm® U wurden Sollwerte zu verschiedenen Zeiten (zunächst bei der Sollwertermittlung selbst und später beim zweimaligen Einsatz als Blindkontrolle) mit denselben Analysen-Methoden ermittelt. Für die gleiche Methode und dasselbe Kontrollserum wurden auf diese Weise insgesamt 3 Vertrauensbereiche erzielt. Es wurde das Verhältnis von maximaler zu minimaler Breite des Vertrauensbereiches berechnet (Tab. 3).

Daneben wurden die Vertrauensbereiche für zahlreiche verschiedene Chargen von Precinorm® U berechnet. Aus den zahlreichen Vertrauensbereichen für eine Analysen-Methode wurden folgende Größen ermittelt: Median, minimale und maximale Breite des Vertrauensbereiches und der Quotient aus maximaler und minimaler Breite (Tab. 4).

Tab. 1: Abweichungen zwischen Mittelwert und Median bei Sollwertermittlungen für Kontrollseren verschiedener Hersteller

Produkt	Anzahl Sollwerte	1. Auswertung (Rohdaten) Abweichungen				2. Auswertung (bereinigte Daten) Abweichungen			
		0–1%	1–2%	2–3%	3%	0–1%	1–2%	2–3%	3%
		Prozent der Anzahl der Sollwerte				Prozent der Anzahl der Sollwerte			
Monitrol® II	20	55	25	15	5	70	15	15	0
Precinorm® U	73	66	23	10	1	80	15	5	0
Precipath® U	69	65	22	10	3	91	9	0	0
Kontrollogen®-L	16	69	31	0	0	88	12	0	0
Kontrollogen®-LP	15	73	27	0	0	93	7	0	0
Gewichteter Mittelwert		65	24	9	2	85	12	3	0

Tab. 2: Abweichungen zwischen der 1. und 2. Auswertung für a) Mittelwert und b) Median für Kontrollseren verschiedener Hersteller (analog Tab. 1)

Produkt	Anzahl Sollwerte	a) Mittelwert Abweichungen			b) Median Abweichungen		
		0–1%	1–2%	2%	0–1%	1–2%	2%
		Prozent der Anzahl der Sollwerte			Prozent der Anzahl der Sollwerte		
Monitrol® II	33	21	36	43	49	27	24
Precinorm® U	35	26	29	45	48	25	26
Precipath® U	39	26	28	46	61	20	18
Kontrollogen®-L	16	69	24	12	88	6	6
Kontrollogen®-LP	15	79	14	7	100	0	0

Ergebnisse und Diskussion

1. Verhalten von Blindkontrolle und Sollwertermittlungsprobe

Mit dem Sollwertermittlungsmodell des VDGH wurde für die Kontrolle der Analysenergebnisse neben den üblichen, routinemäßig mitgeführten Kontrollseren auch eine Blindkontrolle vorgesehen, die einheitlich von allen Referenzlaboratorien eingesetzt wird und deren Sollwerte nur dem Organisator der Sollwertermittlung bekannt sind. In der Praxis hat sich die Blindkontrolle als wertvolle Hilfe zur Erkennung von systematischen Abweichungen in den Referenzlaboratorien erwiesen (2, 6). Abweichungen für die Sollwertermittlungsprobe in einem Referenzlaboratorium gegenüber dem übrigen Teilnehmerkollektiv können auf diese Weise abgesichert werden.

Voraussetzung hierfür ist, daß sich die Sollwertermittlungsprobe und die parallel dazu mitgeführte Blindkontrolle gleichartig verhalten, d.h., daß sich systematische Abweichungen der einen Probe durch entsprechende Abweichungen der anderen Probe bemerkbar machen. Aufgrund der zufälligen, unvermeidbaren Streuungen jeder Analyse ist keine vollkommene, mathematisch exakte Parallelität zwischen Blindkontrolle und Sollwertermittlungsprobe zu erwarten.

In der Tat verhielten sich bereits bei der Ausarbeitung des Sollwertermittlungsmodells die Analysenergebnisse von Blindkontrolle und Sollwertermittlungsprobe gleichartig (Abb. 1 A). Der stark abweichende Wert in Abb. 1 A rechts oben war auf falsche Handhabung der Proben zurückzuführen. Das gleichartige Verhalten von Blindkontrolle und Sollwertermittlungsprobe wurde bei umfangreichen späteren Untersuchungen bestätigt (Abb. 1 B).

Bei identischem Verhalten von Blindkontrolle und Sollwertermittlungsprobe müßten alle Ergebnisse auf der Winkelhalbierenden liegen oder aufgrund der unvermeidbaren Inpräzision nur zufällig von der Winkelhalbierenden abweichen. In der Praxis gibt es jedoch Abweichungen hiervon, was seine Ursachen sowohl in der betreffenden Methode (schwierig zu standardisieren, wie z.B. manuelle Durchführung von kinetischen Substrat-Bestimmungen) als auch in der persönlichen Handhabung haben kann. Das Ergebnis für die Sollwertermittlungen für eine Charge ist in Abb. 1 C dargestellt. Bei den 3 Abbildungen sind *alle* Analysenergebnisse berücksichtigt, auch diejenigen, die nach Überprüfung nicht in die Sollwertberechnung einbezogen wurden.

Das Ergebnis entspricht den bekannten Erfahrungen mit Ringversuchen, bei denen ebenfalls 2 verschiedene, unbekannte Proben analysiert und die Ergebnisse mit dem Youden-Plot dargestellt werden. Auch hier streuen die Ergebnisse mehr oder weniger stark um die Winkelhalbierende.

Verschiedentlich wurden Zweifel an der Eignung der Blindkontrolle wegen unterschiedlicher Matrixeffekte geäußert. In der Tat muß darauf geachtet werden, daß die Matrices von Blindkontrolle und Sollwertermittlungsprobe weitestgehend gleich sind. Bezweifelt man jedoch die (qualitative) Übertragbarkeit des Analysenergebnisses von einer Probe auf die andere, so bricht das ganze derzeitige (allgemein anerkannte) System der Qualitätskontrolle im medizinischen Laboratorium zusammen. Denn hier wird ebenfalls die Richtigkeit des Untersuchungsergebnisses für eine Patientenprobe abgeleitet aus der Beurteilung einer zweiten, parallel mitgeführten Probe, nämlich der Kontrollprobe.

Tab. 3: Streuungen der experimentell ermittelten Vertrauensbereiche bei 3 zu verschiedenen Zeiten durchgeführten Sollwertermittlungen derselben Charge Precinorm® U

Bestandteil und Methode	Mittlere Konzentration bzw Aktivität	Breite der Vertrauensbereiche in Prozent der mittleren Konzentration		max./min.
		max.	min.	
Anorg. Phosphor (BM)	1,7 mg/dl	26,8%	17,2%	1,6
Calcium Cresolphth. (BM)	2,4 mmol/l	13,6%	10,0%	1,4
α-Amylase (Pharmacia)	300 U/l	25,2%	21,2%	1,2
Triglyceride UV-Test (BM)	80 mg/dl	45,6%	16,4%	2,8
Glucose GOD-Perid (BM)	100 mg/dl	16,8%	12,8%	1,3
Creatinin, kinetisch (Merck)	1,9 mg/dl	25,2%	12,0%	2,1
GPT 25°C, DGKCH (BM)	25 U/l	32,8%	16,4%	2,0
CK-NAC 25°C, DGKCH (BM)	75 U/l	32,8%	25,6%	1,3
GLDH 25°C, DGKCH (BM)	8,7 U/l	55,6%	35,6%	1,6

Tab. 4: Streuungen der experimentell ermittelten Vertrauensbereiche bei zahlreichen verschiedenen Chargen von Precinorm® U

Bestandteil und Methode	Anzahl Ermittlungen (Chargen)	Mittlere Konzentration bzw. Aktivität	Breite der Vertrauensbereiche in Prozent der mittleren Konzentration			max./min.
			Median	max.	min.	
GOT, DGKCH, 30°C (BM)	19	45 U/l	18,4%	22,8%	8,8%	2,6
GPT, DGKCH, 30°C (BM)	17	42 U/l	16,8%	23,6%	7,6%	3,1
CK, DGKCH, 30°C (BM)	19	145 U/l	14,0%	30,8%	10,4%	3,0
γ-GT, Szasz, 30°C (BM)	19	50 U/l	14,4%	21,2%	10,0%	2,1
LDH, DGKCH, 30°C (BM)	19	190 U/l	21,6%	32,0%	10,0%	3,2
Glucose, GOD-PAP (BM)	15	120 mg/dl	17,6%	21,2%	10,4%	2,0
Harnstoff, Kondukt. (BM u. Beckman)	19	50 mg/dl	16,4%	41,2%	6,8%	6,1
Creatinin, kinetisch (Merck)	19	2 mg/dl	18,8%	35,2%	13,2%	2,7
Harnsäure, Peridochr. (BM)	19	5,1 mg/dl	14,0%	28,0%	9,6%	2,9
Phospholipide (BM)	15	120 mg/dl	18,4%	24,0%	10,4%	2,3

2. Mittelwert oder Median

Bereits bei der Erarbeitung unseres Sollwertermittlungsmodells erwies sich der Median als die statistisch robustere Größe für den Sollwert verglichen mit dem Mittelwert (3, 5). Allerdings waren die Differenzen zwischen Median und Mittelwert im allgemeinen klein. Die mehrjährige praktische Erfahrung hat diesen Befund bestätigt.

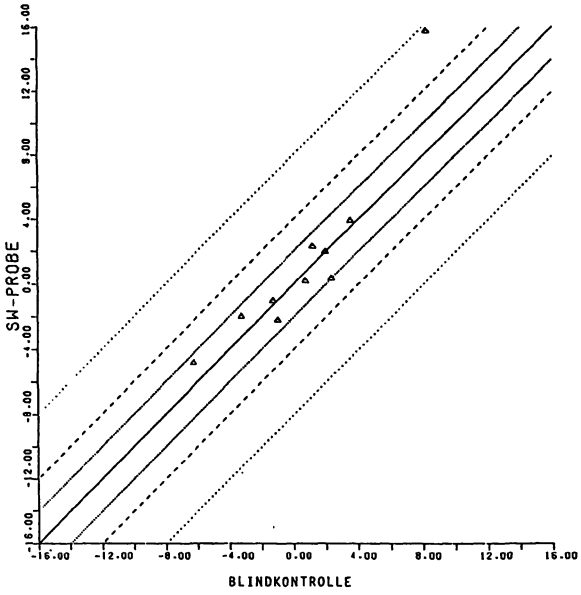


Abb. 1 A: Verhalten der Analysenergebnisse für die Creatinin-Bestimmung in Monitrol® II (Sollwertermittlungsprobe) und Precinorm® U (Blindkontrolle). Ergebnisse aus dem Modellversuch des VDGH (2)

In Tab. 1 sind repräsentative Ergebnisse für 5 verschiedene Kontrollseren dargestellt. Für mehr als die Hälfte aller Sollwerte war die Differenz zwischen Median und Mittelwert in der ersten Auswertung kleiner als 1%, während Abweichungen von mehr als 3% nur in wenigen Einzelfällen auftraten. Nach Bereinigung der Rohdaten wurden die Differenzen zwischen Mittelwert und Median noch kleiner. Im Durchschnitt war die Differenz für ca. 80% der Sollwerte dann kleiner als 1%.

Die Reduktion der Differenzen zwischen Mittelwert und Median nach Bereinigung der Rohdaten ist darauf zurückzuführen, daß Extremwerte durch die Bereinigung wegfallen, die naturgemäß den Mittelwert mehr, den Median jedoch weniger beeinflussen (Tab. 2). Der Anteil der größeren Abweichungen von mehr als 2% zwischen 1. und 2. Auswertung ist beim Mittelwert etwa doppelt so groß wie beim Median (Tab. 2). Umgekehrt ist der Anteil der kleinen Abweichungen von 0–1% beim Median wesentlich größer als beim Mittelwert. Damit kommt die größere Robustheit des Medians im Vergleich zum Mittelwert zum Ausdruck. Der Mittelwert der Ergebnisse nähert sich im allgemeinen dem Median. Hierdurch werden die Differenzen zwischen den beiden Größen reduziert (Tab. 1). Zugleich wird dadurch der frühere Befund (5) bestätigt, daß der Median der Laborergebnisse die stabilere Größe ist als der Mittelwert.

3. Inkonstanz des Vertrauensbereiches

Schon bei den Untersuchungen zum Sollwertermittlungsmodell des VDGH wurde festgestellt (4), daß der Vertrauensbereich nicht konstant ist. Je nach Auswahl der an der Sollwertermittlung beteiligten Laboratorien konnten kleinere oder größere Vertrauensbereiche erhalten werden. Diese Variabilität hängt nicht von der Art der statischen Berechnung ab. Sowohl die traditionelle Berechnung über die Standardabweichung, als auch die vom VDGH vorgeschlagene nicht-parametrische Berechnung zeigen diese zufälligen Schwankungen. Die bisherigen Erfahrungen haben diesen Befund bestätigt.

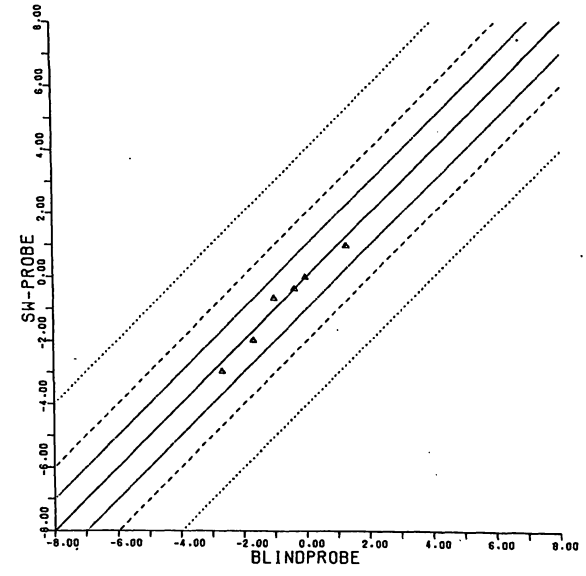


Abb. 1 B: Verhalten der Analysenergebnisse bei der Sollwertermittlung der Triglyceride in Kontrollogen®-L, Charge 623121 (Sollwertermittlungsprobe) und Charge 623119 (Blindkontrolle)

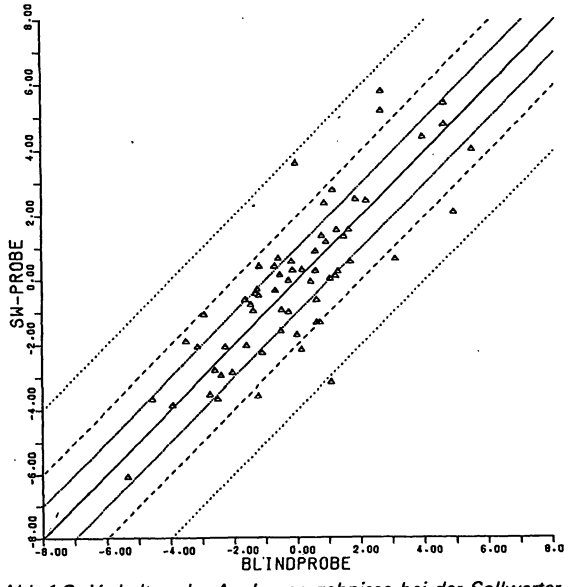


Abb. 1 C: Verhalten der Analysenergebnisse bei der Sollwertermittlung verschiedener Bestandteile und Methoden in Precinorm® U, Charge 502 (Sollwertermittlungsprobe) und Precipath® U, Charge 526 (Blindkontrolle)

So kann insbesondere durch den wiederholten Einsatz desselben Kontrollserums (zunächst zur Sollwertermittlung, später als Blindkontrolle) gezeigt werden, daß die Streuung der Analysenergebnisse, d.h. der experimentell ermittelte Vertrauensbereich, von Sollwertermittlung zu Sollwertermittlung streut (Tab. 3).

Es ist bekannt (7), daß schon aus rein statistischen Gründen der Variationskoeffizient (VK) aus 30 Bestimmungen unscharf ist: Geht man bei wiederholten Serien unter den idealen Bedingungen einer Normalverteilung von einem mittleren VK von 5% aus, so liegen mit 95%iger Wahrscheinlichkeit die einzelnen Variationskoeffizienten für die wiederholten Meßserien mit je 30 Bestimmungen in einem Bereich von 3,7 bis 6,3%. Für die 99%ige Wahrscheinlichkeit beträgt der Bereich sogar 3,1 bis 6,9%. Hieraus ergibt sich, daß der VK bei wiederholten Serien mit je 30 Bestimmungen schon aufgrund rein statistischer Unsicherheiten im Extremfall durchaus im Verhältnis 2:1 schwanken kann. Dies heißt, daß der maximale VK etwa doppelt so groß sein kann wie der minimale VK. Wenn unter der Voraussetzung von normalverteilten Daten ein tatsächlicher VK von 5% zwischen 4,8 und 5,2% erhalten werden soll, dann sind mindestens 250 Werte erforderlich. Eine solche umfangreiche Sollwertermittlung würde erhebliche technische Schwierigkeiten bereiten und finanziell nicht tragbar sein. Da die Ergebnisse einer Sollwertermittlung im allgemeinen nicht normalverteilt sind und außerdem die Abweichung von der Normalverteilung bei jeder neuen Sollwertermittlung andersartig ist, könnten für Praxisbedingungen selbst 250 Werte nicht ausreichend sein.

Zu diesen rein statistischen Schwankungen kommen analytische hinzu: die gerätetechnische Ausstattung des Arbeitsplatzes kann sich geändert haben, die ausführende Person kann gewechselt haben, die gleiche Person kann in einer anderen Verfassung sein, es können andere Reagenzien eingesetzt worden sein. Wahrscheinlich überlagern sich einige dieser Faktoren und führen zu den beobachteten Streuungen des Bereiches.

Betrachten wir nun die Breite der Bereiche für die Sollwertermittlung desselben Bestandteils über verschiedene Chargen des gleichen Kontrollserums (Tab. 4), so ist das Verhältnis von größtem zu kleinstem Bereich im allgemeinen 2–3, kann jedoch Werte bis zu 6 erreichen. Das heißt, daß der Vertrauensbereich für dieselbe Methode und das gleiche Kontrollserum bei einer Sollwertermittlung 2–3mal so groß wie bei einer anderen Sollwertermittlung sein kann.

Diese Ergebnisse sind repräsentativ für alle beteiligten Firmen und betreffen auch die Sollwertermittlungen, die von offiziell ernannten Institutionen durchgeführt werden.

Erwartungsgemäß sind die Schwankungen der Bereiche für verschiedene Chargen des gleichen Kontrollserums kleiner, wenn die Sollwertermittlung dieser Chargen parallel (in Serie) durchgeführt wird, da dann die analytischen Schwankungen weitgehend konstant sind.

Die jeweilige Festlegung des Vertrauensbereiches über die experimentell ermittelten Analysenergebnisse ist aufgrund der oben beschriebenen Zufälligkeit des Bereiches unbefriedigend. Andererseits sind auch die in den Richtlinien der Bundesärztekammer (8) enthaltenen zulässigen Grenzen von ±10% für Elektrolyte und die meisten Substrate bzw. ±20% für Enzym-Bestimmungen etc. zu sehr pauschaliert, als daß sie eine effiziente Lösung darstellen könnten. Vor diesem Hintergrund sind einige Firmen dazu übergegangen, ermittelte Erfahrungswerte für die Breite des Vertrauensbereiches zu deklarieren (Publikation in Vorbereitung).

4. Reproduzierbarkeit des Sollwertes

Eine Sollwertermittlung wird zu einem bestimmten Zeitpunkt unter den zu diesem Zeitpunkt bestehenden Bedingungen durchgeführt. Nimmt man die Konzentration bzw. Aktivität eines Bestandteils als konstante Größe an, so können bei einer späteren Wiederholung der Sollwertermittlung Abweichungen aufgrund geänderter Bedingungen auftreten.

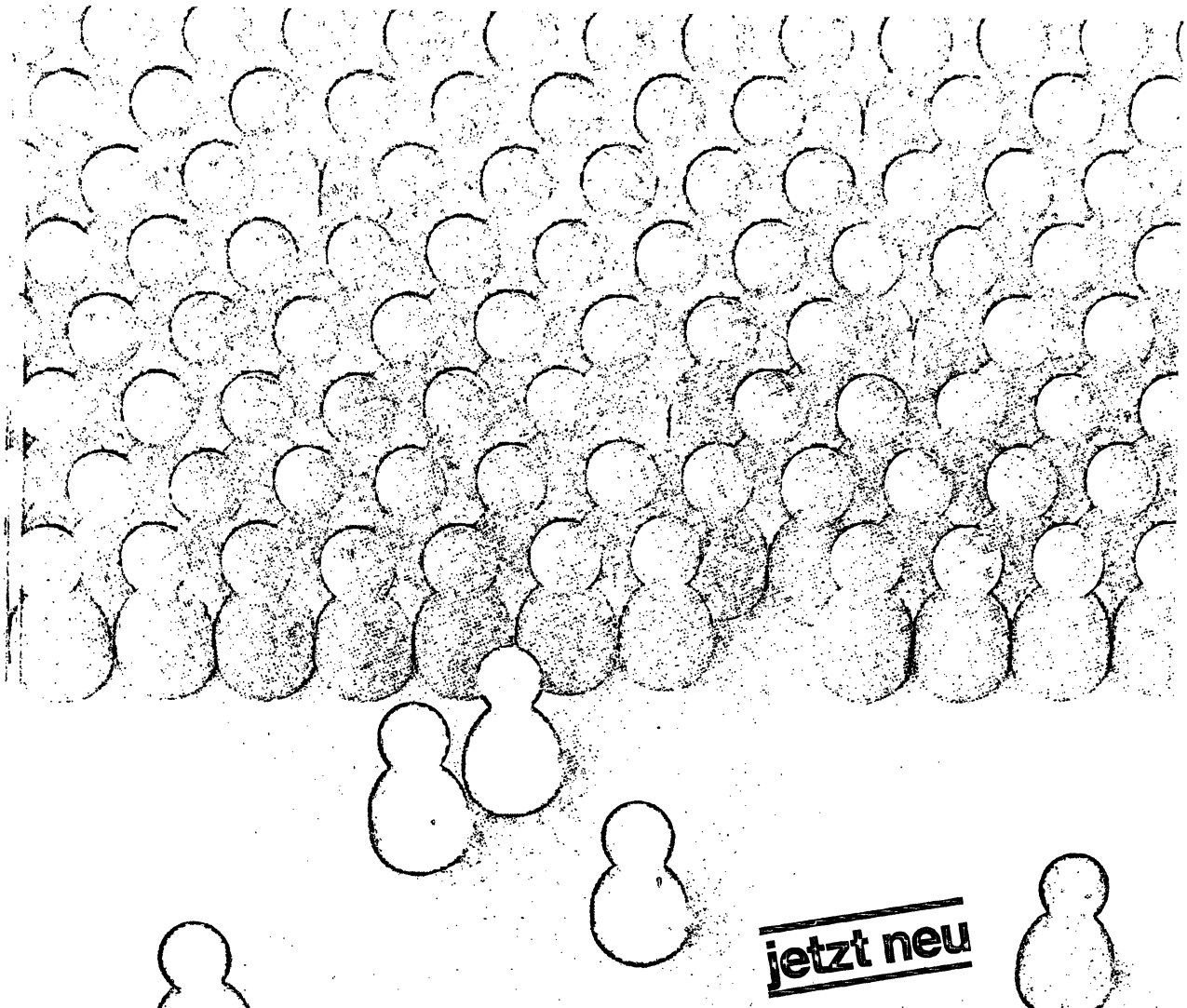
Zu den variablen Einflußgrößen zählen: Chargenschwankungen für das gleiche Reagenz und den gleichen Hersteller, verschiedene Konfektionierungsformen der Reagenzien (z.B. Einflaschen-Reagenzien gegenüber Kombinationspackungen) für die gleiche Methode und den gleichen Hersteller, Reagenzien verschiedener Hersteller für die gleiche Methode, Einsatz verschiedener Analysengeräte, unterschiedliche Kalibrierung desselben Analysengerätes, Wechsel des technischen Personals etc. In den meisten Fällen kompensieren sich die Einflußgrößen, so daß bei einer Wiederholung der Sollwertermittlung die Abweichung kleiner als ±2% beträgt. In ungünstigen Fällen, bei einer einseitigen Addition der Einflußgrößen, kann jedoch die Abweichung ±5% und größer werden.

Für den Anwender, der die Kontrollseren einsetzt, treffen diese Argumente ebenfalls in mehr oder weniger großem Umfang zu. Da er im allgemeinen auf dieselben Bedingungen (ein Reagenz, ein Gerät und dasselbe Personal) festgelegt ist, können sich durchaus Abweichungen gegenüber den gemittelten Bedingungen der Sollwertermittlung bemerkbar machen, so daß er gerade bei guter Präzision systematisch oberhalb oder unterhalb des Sollwertes liegt.

Die früher publizierten Ergebnisse (1–5) werden durch die hier vorgestellten Resultate bestätigt und auf eine breitere Basis gestellt.

Schrifttum:

1. PASSING, H., GLOCKE, M., BRETTSCHNEIDER, H., MÜLLER, B.: XI. Ein optimiertes verteilungsfreies Sollwertermittlungsmodell für Kontrollseren. Lab.med. 4, A+B 154–160 (1980).
2. PASSING, H., MÜLLER-WIEGAND, B., BRETTSCHNEIDER, H.: The importance of a blind control in the establishment of assigned values in control sera. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 19, 1137–1144 (1981).
3. PASSING, H.: The inadequacy of normal distribution models for the establishment of assigned values in control sera. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 19, 1145–1151 (1981).
4. PASSING, H.: Comparison of three distribution-free procedures in the establishment of assigned values in control sera. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 19, 1153–1166 (1981).
5. PASSING, H., BABLOK, W., GLOCKE, M.: An optimized design for the establishment of assigned values in control sera. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 19, 1167–1179 (1981).
6. BENOZZI, A., BRETTSCHNEIDER, H., GLOCKE, M., BERNT, E.: Qualitätssicherung von Sollwertermittlungen in Kontrollseren. mtapraxis 28, 159–164 (1982).
7. HAECKEL, R., PASSING, H.: Statistische Probleme beim Vergleich klinisch-chemischer Analysenverfahren. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 23, 307–318 (1985).
8. BUNDESÄRZTEKAMMER: Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der statistischen Qualitätskontrolle. Deutsches Ärzteblatt, 2228–2231 (1971).



Hyperthyreosen spielend erkennen

Die durch eine Hybridation von Myeloblasten und Lymphozyten entstehenden Hybridomas sind mit den Eigenschaften beider Zellarten ausgestattet – dem schnellen Wachstum von Krebszellen und der spezifischen Antikörperproduktion von Lymphozyten. Nach der Zellselektion der gewünschten Hybridoma (Mono-Clone) wird eine Zellkultur angelegt und für die Antikörperproduktion eingesetzt.

MAGIC MAB TSH monoclonal

Der TSH-Test mit monoclonalem Antikörper bietet viele Vorteile:

- supersensitiv und hochspezifisch
- differentialdiagnostisch treffsicher bei Eu-, Hyper- und Hypothyreose
- kostengünstiger durch Verminderung von TRH-Tests
- gebrauchsfertige Reagenzien
- kurze Inkubationszeit
- ohne Zentrifugation

Ciba Corning Diagnostics GmbH
Postfach 5708 · D-6300 Gießen

Tel.: (06 41) 40 03 - 0
Telex 482 971

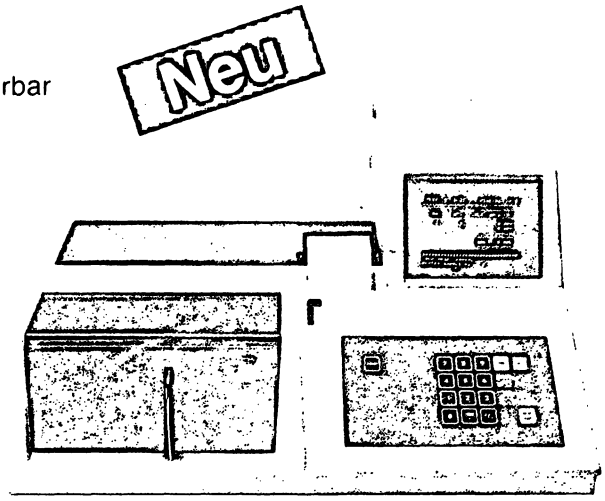
CIBA·CORNING

VITAL SCIENTIFIC

Hersteller der hochwertigen Vitatron-Photometer

FPS-A

- in allen Funktionen voll programmierbar
- „Einknopfbedienung"
- elektronisch temperierte Durchflußküvette
- Drucker/Interface RS 232 C
- Vorbereitet zum Ausbau eines vollautomatischen Meßplatzes
- Wellenlängeneinstellung automatisch über Filterrad
- Programmierung im Anwenderdialog



Vital Scientific GmbH · An der grünen Furth 7 · 5064 Rösrath · Tel. (0 22 05) 50 62

Nikon in der MEDIZIN

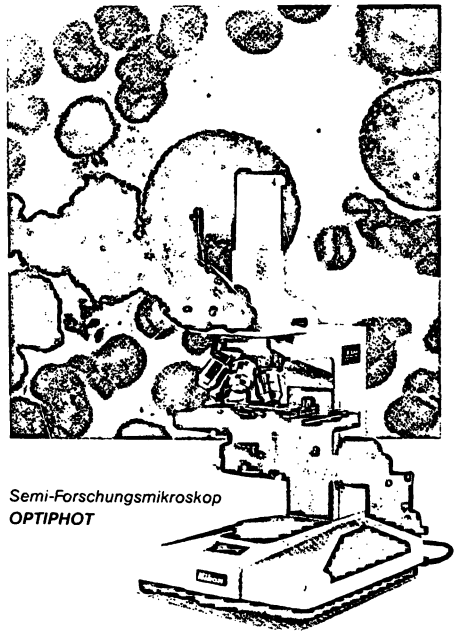
Wer forscht, braucht Nikon.

Nikon bietet ein breites, unverwechselbares Programm an Mikroskopen für alle Bereiche der medizinischen Anwendung.

*Z. B.: Das Semi-Forschungsmikroskop **OPTIPHOT**, die Labormikroskope **LABOPHOT** und **ALPHAPHOT** sowie das Routinemikroskop **Nikon SE**. Alle sind von anerkannt hoher mechanischer und optischer Qualität und für die Mikrofotografie hervorragend geeignet.*

Und das sind einige der unübertroffenen Qualitätsmerkmale:

- *CF-Objektive (CF = frei von chromatischer Aberration) für alle Betrachtungsarten.*
- *Trocken-, Immersions-, Phasenkontrast- und Dunkelfeldkondensoren.*
- *50 oder 100 W Halogen, zentrierbar auf optische Achse oder 20 W vorzentriert.*
- *Auflichtfluoreszenzen in Halogen und HBO.*
- *Fotodokumentation über Nikon-Mikroflexen oder vorhandene Spiegelreflex-Kamera.*



*Semi-Forschungsmikroskop **OPTIPHOT***

*Ob **OPTIPHOT, LABOPHOT, ALPHAPHOT** oder **Nikon SE** Ihre Anforderungen erfüllt, ist schnell festzustellen, indem Sie damit arbeiten. Auf Probe, wenn Sie wollen. Fordern Sie es an!*

Nikon

Infos kommen sofort!

Bitte einsenden an:
Nikon GmbH, Instrumentenvertrieb
Tiefenbroicher Weg 25, 4000 Düsseldorf 30
Telefon: (0211) 41 57-0

*Ich möchte ein ☐ **OPTIPHOT**, ☐ **LABOPHOT**, ☐ **ALPHAPHOT**, ☐ **Nikon SE** 14 Tage zur Probe, kostenlos und unverbindlich.*

☐ *Bitte senden Sie ausführliches Prospektmaterial.*

Name: _____

Straße: _____

Ort: _____

Telefon: _____

11-3-86

X