

Leistungsvermögen verschiedener Harnsteinanalysemethoden (6. Internationaler Ringversuch)

Efficiency of different Urinary Calculus Analysis (6th International Ring Test)

G. Rebentisch¹, W. Berg²

¹ Zentrallaboratorium für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Bezirkskrankenhauses Cottbus

² Klinik und Poliklinik für Urologie am Bereich Medizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Zusammenfassung:

Im Rahmen des 6. Internationalen Ringversuchs zur Qualitätsbeurteilung einzelner Harnsteinanalysemethoden wurden 46 nach 10 verschiedenen Verfahren erhobene Befunde aus 15 Ländern bewertet. Der mittlere Qualitätsstandard $\overline{SQ}$ über alle Teilnehmer beläuft sich auf 2,15. Die mittlere Abweichung $\overline{\Delta X}$ pro Komponente vom Sollwert liegt mit 0,142 Mol-Anteilen in akzeptabler Größenordnung. Sowohl $\overline{SQ}$ als auch $\overline{\Delta X}$ widerspiegeln in der Reihenfolge der Methodenanwendung mit Röntgendiffraktion, IR-Spektroskopie und anderen eingesetzten Analysetechniken zunehmende analytische Ungenauigkeiten. Eine methodisch einheitlich standardisierte sowie zentralisiert durchgeführte Harnsteinanalyse bietet Vorteile für die Qualität der Analyseergebnisse.

Schlüsselwörter:

Urolithiasis – Harnsteinanalyse – Qualitätskontroll-Ringversuch

Summary:

In the 6th International Ring Test for the assessment of the quality of different methods of calculus analysis, 46 findings from 15 countries obtained by 10 different methods were assessed. With 0,142 mol parts, the mean deviation $\overline{\Delta X}$ from the ideal value per component was within an acceptable range. $\overline{SQ}$ as well as $\overline{\Delta X}$ reflect increasing analytical inaccuracy in the order of methods used from the X-RAY diffraction via infrared spectroscopy down to the other analytical techniques employed. Calculus analysis on a centralized basis with uniformly standardized methods offers advantages for the analytical results.

Keywords:

Urolithiasis – urinary calculus analysis – quality control ring test

Einleitung

Ein exaktes Harnsteinanalyseergebnis ist nach wie vor Grundvoraussetzung für die Effizienz in Prophylaxe, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis. Durch regelmäßige Qualitätskontroll-Ringversuche mit unterschiedlich zusammengesetzten Testproben werden die analytischen Möglichkeiten und Grenzen einzelner Analysetechniken aufgedeckt und Aussagen zur Richtigkeit der erhobenen Befunde gewonnen (1–10).

Die Auffindung und Diskussion von Analysefehlern soll dabei helfen, zukünftig aufmerksamer und kritischer an die Beurteilung problematischer Harnsteinzusammensetzungen heranzugehen.

Material und Methode

Die 5 Ringversuchsproben setzten sich aus 3 Zweistoff- und 2 Dreistoff-Gemischen zusammen (Tabelle 2). Alle Bestandteile waren nativen Ursprungs. Sie wurden bezüglich ihrer Reinheit als Bezugssubstanzen durch röntgendiffraktometrische und IR-spektroskopische Analysen-

methoden sowie durch chemische Analyse charakterisiert.

Bewertung der Analyseergebnisse

Die Bewertung der Analyseergebnisse aus den einzelnen Laboratorien erfolgte über das EDV-Projekt PH 84. Die Größe des Qualitätsstandards (SQ) erlaubt einen Vergleich zwischen Einsendern und Analysetechniken. Die Festlegung von SQ ergibt sich für die 5 Ringversuchsproben in Abhängigkeit von

- der Komponentenanzahl pro Probe
- der Zahl fehlender bzw. zusätzlich benannter Substanzen
- der mittleren Abweichung (Mol-Anteile) von der Sollzusammensetzung der Probe

nach einem Punktsystem (4). Spuren von $\leq 0,05$ Mol-Anteilen werden nicht als zusätzliche Komponente bewertet. Die Calciumphosphate Dahllit, Hydroxylapatit und Apatit werden vereinbarungsgemäß als Apatit erfaßt (11). Für Einkomponentensysteme sind danach maximal 4, für Zweikomponentengemische maximal 9 und für Dreistoffgemische maximal 12 Punkte erreichbar.

Tab. 1: Teilnehmer des 6. Internationalen Ringversuchs, differenziert nach analytischen Methoden

Land	n	Analytische Methoden									
		X-RAY	IR	quantitativ				QLCA/ QICA	QLCA	qualitativ X-RAY/ QL	IR/QL
Australien	2	–	–	–	–	–	–	–	1	–	1
BRD	7	4	–	–	–	–	–	–	1	1	1
Berlin-West	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Canada	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ČSSR	5	–	–	2	–	–	–	2	1	–	–
DDR	15	10	5	–	–	–	–	–	–	–	–
Frankreich	1	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Großbritannien	2	–	–	–	1	–	1	–	–	–	–
Japan	1	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Niederlande	1	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Österreich	3	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Rumänien	1	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–
Saudi-Arabien	1	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–
Schweiz	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ungarn	4	–	1	1	1	1	–	–	–	–	–
Gesamt	46	20	9	4	2	1	2	2	3	1	2
%	100	43,6	19,6	8,7	4,3	2,2	4,3	4,3	6,5	2,2	4,3
		63,2				23,8					
						87,0				13,0	

Abkürzungen:

X-RAY	Röntgendiffraktion	QLCA/QTCA	Qualitativ/Quantitativ-chemische Analyse
IR	Infrarotspektroskopie	QTCA	Quantitativ-chemische Analyse
DTA	Differentialthermoanalyse	X-RAY/QL	Röntgendiffraktion (qualitativ)
MI	Polarisationsmikroskopie	UMCA	Ultramikrochemische Analyse
QLCA	Qualitativ-chemische Analyse	IR/QL	Infrarotspektroskopie (qualitativ)

Tab. 2: Vergleich der Analysenmittelwerte mit den Sollzusammensetzungen von 5 Analyseproben (Angaben in Mol-Anteilen) unter Beachtung der häufigsten Analysetechniken und Einsendergruppen

Proben Nr.	Sollzusammensetzung		Analysenmittelwerte					
	Substanzen	Mol- Anteile	Methoden			Laboratorien		
			X-RAY (n=20)	IR (n=9)	MI (n=4)	Gesamt (n=40)	International (n=25)	DDR (n=15)
1	WD	0,500	0,589	0,523	0,387	0,524	0,500	0,564
	WH	0,400	0,321	0,381	0,563	0,385	0,414	0,336
	AP	0,100	0,087	0,081	0,050	0,079	0,058	0,097
	Falsch- analysen		(0,003 UA)	(0,015 WHITL)	(–)	(0,012 UA, BR, CaCO ₃ , WHITL)	(0,018 BR, CaCO ₃ , WHITL)	(0,003 UA)
2	ST	0,700	0,758	0,747	0,520	0,668	0,646	0,705
	AP	0,300	0,237	0,203	0,215	0,221	0,194	0,265
	Falsch- analysen		(0,005 MAU)	(0,022 WH) (0,028 MAU)	(0,215 MAU) (0,050 UA)	(0,111 MAU, WH, SiO ₂ , BR, UA, CaCO ₃ , NaHU)	(0,160 MAU, SiO ₂ , BR, WH, UA, CaCO ₃ , NaHU)	(0,017 MAU) (0,013 WH)
3	WH	0,500	0,463	0,532	0,517	0,478	0,482	0,470
	BR	0,400	0,425	0,368	0,483	0,382	0,364	0,412
	WD	0,100	0,112	0,100	0,000	0,118	0,118	0,118
	Falsch- analysen		(–)	(–)	(–)	(0,022 AP)	(0,036 AP)	(–)
4	UADH	0,700	0,627	0,406	0,317	0,439	0,337	0,610
	UA	0,300	0,324	0,547	0,570	0,462	0,516	0,371
	Falsch- analysen		(0,026 XA) (0,023 MAU)	(0,047 WH)	(0,058 MAU) (0,055 XA)	(0,099 MAU, WH, BR, WD, XA)	(0,147 MAU, WH, BR, WD, XA)	(0,019 MAU)
5	MAU	0,600	0,494	0,614	0,550	0,488	0,438	0,572
	WD	0,400	0,476	0,222	0,055	0,314	0,264	0,396
	Falsch- analysen		(0,015 UA) (0,015 AP)	(0,120 WH) (0,032 AP)	(0,175 UA) (0,170 WH)	(0,198 UA, UADH, WH, BR, XA, AP)	(0,298 UA, UADH, WH, BR, XA, AP)	(0,013 WH) (0,019 UA)
				(0,012 UA)				

Abkürzungen:

WH	Whewellit	WHITL	Whitlockit
WD	Weddellit	SiO ₂	Siliciumdioxid
BR	Brushit	XA	Xanthin
AP	Apatit	UA	Harnsäure
NAHU	Natriumhydrogenurat	UADH	Harnsäure-Dihydrat
ST	Struvit	MAU	Monoammoniumurat
CaCO ₃	Calciumcarbonat		

Ergebnisse

Von 56 angeschriebenen Harnsteinanalysenlaboratorien gingen 46 Ergebnisse aus 15 Ländern ein. 10 Harnsteinanalysezentren der DDR verwendeten die im Arzneibuch der DDR standardisierte Methode der Röntgendiffraktion (12), 5 davon parallel die Infrarot-Spektroskopie, 31 internationale Laboratorien setzten 10 Analysemethoden in unterschiedlicher Häufigkeit ein (Tabelle 1). Von 87,0% der quantitativen Analysenbefunde entfällt mit 63,2% der überwiegende Teil auf die Methoden Röntgendiffraktion und IR-Spektroskopie.

6 Einsender mit lediglich qualitativen Ergebnissen wurden nicht in die Qualitätsbewertung einbezogen. Bei ihnen sind über alle 5 Testproben durchschnittlich 3,5 Fehl- und 2,5 Falschanalysen zu verzeichnen. In Tabelle 2 sind die Mittelwerte der Analyseergebnisse – sowohl nach den häufigsten Analysetechniken als auch nach Einsendergruppen differenziert – zusammengestellt.

Diskussion

Die analytischen Schwierigkeiten, die bei den am häufigsten verwendeten Methoden Röntgendiffraktion, IR-Spektroskopie und Polarisationsmikroskopie auftraten, sollen separat diskutiert werden.

Röntgendiffraktion

Alle 20 Vertreter fanden sämtliche 12 vorhandenen Phasen der 5 Ringversuchsproben richtig. Die durchschnittlichen Anteile zusätzlicher Komponenten bewegen sich hier bei allen Einsendern zwischen 0,00 und maximal 0,05 Mol-Anteilen und liegen damit extrem niedrig. In Probe 3 (WH/BR/WD) wurden generell keine Falschanalysen beobachtet. Xanthin, in Probe 4 einmal als Hauptkomponente angegeben, muß als schwerwiegender Analysenfehler angesehen werden.

Infrarotspektroskopie

Keine Probleme hatten die 9 Anwender dieser Analysetechnik bei den Proben 1 bis 3. In Probe 2 wurden durchschnittlich 0,05 Mol-Anteile als Falschanalyse registriert. In Probe 3 wurden durchgängig, wie auch schon bei der Röntgendiffraktion, nur die 3 vorhandenen Bestandteile analysiert. Das Konzentrationsverhältnis zwischen Harnsäure-Dihydrat und Harnsäure in Probe 4 ist, über alle Teilnehmer gemittelt, invers angegeben, das heißt, daß Haupt- und Nebenbestandteil vertauscht sind.

Den größten Beitrag zu dieser Inversion liefern die internationalen Teilnehmer mit IR-Technik. Dagegen finden die 5 DDR-Laboratorien die richtigen Konzentrationsrelationen. Möglicherweise aber ist eine Beeinflussung dieser Teilnehmer durch die parallel eingesetzte röntgendiffraktometrische Analyse nicht gänzlich auszuschließen. Auch ohne diesen Hinweis bestätigen wir die Probleme bei der Differenzierung und Quantifizierung der unterschiedlichen Hydratphasen von Harnsäure im Gemisch nebeneinander, da deren Spektren nahezu keine koinzidenzfreien Absorptionspeaks zur quantitativen Abschätzung besitzen. Für Probe 5 weisen 4 der 9 Teilnehmer anstelle von Weddellit das Vorhandensein von Whewellit aus. Dies charakterisiert die Schwierigkeit der Differenzierung zwischen Whewellit und Weddellit im stark linienreichen Spektrum des Monoammoniumurats hinreichend. Auf die Probleme der Analyse der Hydratstufen von Harnsäure und Calciumoxalat, besonders in Gegenwart ande-

rer Komponenten, wurde andernorts wiederholt hingewiesen (6, 11, 13).

Polarisationsmikroskopie

Die Diskussionen sind für diese Methode wegen der geringen Anzahl von Anwendern nur unter Vorbehalt zu betrachten. Es ergeben sich jedoch zahlreiche Parallelen zur IR-spektroskopischen Auswertung. Allerdings bereitet die Differenzierung zwischen Whewellit und Weddellit in den Proben 1, 3 und 5 noch mehr Schwierigkeiten als für die Anwender der IR-Spektroskopie.

Die Ursache dürfte in der Feinkörnigkeit des Analysenmaterials (Korngröße kleiner 100 μm) liegen, denn ansonsten unterscheiden sich die Brechungsverhältnisse bei der Calciumoxalathydratphasen merklich. Probleme bereitet auch die Differenzierung Harnsäure/Harnsäure-Dihydrat. Das beweist das inverse mittlere Analyseergebnis im Vergleich zur Sollzusammensetzung (Probe 4).

In Probe 2 ist der Anteil der nichtvorhandenen Komponente Monoammoniumurat mit 0,215 Mol-Anteilen deutlich.

Verallgemeinert man unter Nichtbeachtung der Analysetechniken die Ergebnisse aller Teilnehmer, so wird für die Komponenten der Proben 1 und 3 die beste Übereinstimmung mit der Sollzusammensetzung erreicht (Tabelle 2). Für die 3 Zweikomponentengemische steigt der Anteil an Falschanalysen in der Reihenfolge der Proben 4, 2 und 5 an. Bei Probe 4 liegt der Anteil an Falschanalysen über alle Teilnehmer bei rund 0,1 Mol-Anteilen, wobei Brushit und Xanthin unter den 5 zusätzlichen Komponenten grobe Fehler darstellen. In Probe 2 mit 0,11 Mol-Anteilen Falschkomponenten, die sich auf 7 (!) Bestandteile aufgliedern, sind als gravierendste Fehler SiO_2 , Harnsäure, Natriumhydrogenurat und CaCO_3 zu nennen. Mit fast 0,2 Mol-Anteilen, auf 6 Steinkomponenten verteilt, liegt der Anteil an Falschanalysen in Probe 5 am höchsten. Dabei sind die Analysenbefunde der Komponenten Xanthin, Brushit, Harnsäure und Harnsäure-Dihydrat unverständlich.

Tabelle 3 weist den erreichten Qualitätsstandard SQ, differenziert nach Analysetechniken und Einsendergruppen, aus. Hieraus erkennt man, daß – der mittlere Qualitätsstandard $\overline{\text{SQ}}$ bei Anwendung der Röntgen- und IR-Technik generell in guter bis sehr guter Größenordnung liegt, – die Methoden Differentialthermoanalyse (DTA) sowie quantitativ-chemische Analyse (QTCA, QLCA/QTCA) – auch unter Beachtung der hier geringen Anwenderzahlen – unakzeptable Ergebnisse liefern.

Betrachtet man die mittleren Abweichungen $\overline{\Delta X}$ zwischen den einzelnen Analyseergebnissen und den Sollwerten (Tabelle 4), so treten ausnahmslos und unabhängig von der Analysemethode die größten Abweichungen bei der Probe 4 (UA/UADH) auf. Sie liegen zwischen 0,073 und 1,000 Mol-Anteilen. Ähnlich große Abweichungen ergeben sich für Probe 5 (MAU/WD) mit Größenordnungen zwischen 0,060 und 0,965 Mol-Anteilen. Bei den Proben 1 bzw. 3 liegt ΔX pro Komponente für alle Teilnehmer mit 0,024 bzw. 0,053 Mol-Anteilen extrem niedrig. Als ebenfalls gut ist $\overline{\Delta X}$ für Probe 2 mit 0,111 Mol-Anteilen zu bewerten.

Werden in diese Qualitätsbetrachtung lediglich die mit Röntgen- und IR-Technik ermittelten Analysebefunde einbezogen, fallen die Ergebnisse noch deutlich besser aus.

$\overline{\Delta X}$ über alle Proben liegt bei den internationalen Einsendern um ca. 0,15 Mol-Anteile höher als bei den DDR-Harn-

Tab. 3: Darstellung der Analysequalität über das Qualitätsmaß SQ und das mittlere Qualitätsmaß $\overline{SQ}$, differenziert nach Methoden und Einsendergruppen

Methoden	Gesamt						Laboratorien						DDR					
	n	SQ1	SQ2	SQ3	SQ4	$\overline{SQ}$	n	SQ1	SQ2	SQ3	SQ4	$\overline{SQ}$	n	SQ1	SQ2	SQ3	SQ4	$\overline{SQ}$
X-RAY	20	11	9	—	—	1,45	10	5	5	—	—	1,50	10	6	4	—	—	1,40
IR	9	2	5	1	1	2,11	4	—	2	1	1	2,75	5	2	3	—	—	1,60
X-RAY + IR	29	13	14	1	1	1,66	14	5	7	1	1	1,86	15	8	7	—	—	1,47
MI	4	—	3	—	1	2,50	4	—	3	—	1	2,50	—	—	—	—	—	—
DTA	2	—	—	—	2	(4,00)	2	—	—	—	2	(4,00)	—	—	—	—	—	—
UMCA	1	—	1	—	—	(2,00)	1	—	1	—	—	(2,00)	—	—	—	—	—	—
QTCA	2	—	—	—	2	(4,00)	2	—	—	—	2	(4,00)	—	—	—	—	—	—
QLCA/QTCA	2	—	—	1	1	(3,50)	2	—	—	1	1	(3,50)	—	—	—	—	—	—
Gesamt	40	13	18	2	7	2,15	25	5	11	2	7	2,44	15	8	7	—	—	1,47

Tab. 4: Mittlere Abweichung $\overline{\Delta X}$ pro Komponente der Analyse-mittelwerte (5 Proben) von der Sollzusammensetzung, differenziert nach Methoden und Einsendergruppen

Methoden und Einsendergruppen	Probennummer					$\overline{\Delta X}$	$\overline{SQ}$
	1	2	3	4	5		
X-RAY (n = 20)	0,061	0,058	0,025	0,073	0,106	0,064	1,45
IR (n = 9)	0,025	0,099	0,021	0,294	0,178	0,123	2,11
X-RAY + IR (n = 29)	0,049	0,070	0,024	0,142	0,128	0,083	1,66
MI (n = 4)	0,163	0,265	0,066	0,385	0,395	0,255	2,50
DTA (n = 2)	0,143	0,310	0,203	1,000	0,965	0,524	(4,00)
UMCA (n = 1)	0,267	0,150	0,067	0,700	0,060	0,249	(2,00)
QTCA (n = 2)	0,100	0,450	0,397	0,700	0,925	0,514	(4,00)
QLCA/QTCA (n = 2)	0,333	0,110	0,333	0,700	0,525	0,400	(3,50)
Gesamt (n = 40)	0,089	0,111	0,053	0,261	0,198	0,142	2,15
Inter-national (n = 25)	0,115	0,160	0,057	0,363	0,292	0,197	2,44
DDR (n = 15)	0,045	0,040	0,020	0,090	0,033	0,046	1,47

steinanalysezentren. Die besten Resultate bezüglich der Richtigkeit und die damit verbundenen geringsten $\overline{\Delta X}$ -Werte weist die Röntgendiffraktion mit 0,064 Mol-Anteilen, gefolgt von der IR-Spektroskopie (0,123 Mol-Anteile), auf. Trotz der teilweise schlechten Analysequalität einzelner Methoden beläuft sich $\overline{\Delta X}$ über alle Proben und alle Einsender mit etwa 0,14 Mol-Anteilen in einer durchaus akzeptablen Größenordnung. Für die DDR-Laboratorien liegt $\overline{\Delta X}$ über alle Proben nur ein Drittel so hoch.

Die Gesamtauswertung beweist erneut, daß durch eine standardisierte Analyse-methode und zentralisierte Bearbeitung der zu analysierenden Harnsteinproben – wie dies in der DDR bereits seit Jahren erfolgreich praktiziert wird (14) – Analyseergebnisse von hoher diagnostischer und therapeutischer Relevanz erreichbar sind.

Schrifttum:

1. HESSE, A., RÖHLE, G., VOIGT, U.: Qualitätskontrolle von Harnsteinanalysen-Ergebnissen aus 2 Ringversuchen. Fortschr. Urol. Nephrol. 17, 306–310 (1981).
2. REBENTISCH, G., BERG, W.: Nachweis der Qualitätssteigerung von Harnsteinanalysen anhand von Ergebnissen aus 7 Ringversuchen zur externen Qualitätskontrolle. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 21, 673–678 (1983).
3. REBENTISCH, G., BERG, W.: International ring test to check the quality of urolith analysis. Eur. Urol. 10, 196–201 (1984).

4. REBENTISCH, G., BERG, W., PIRLICH, W., HOMMANN, D.: Assessment and maintenance of the quality of urolith analysis in a comparison of methods. 4th international ring test to check quality. Int. urol. Nephrol. 20, 35–45 (1988).
5. REBENTISCH, G., BERG, W., SCHNEIDER, H.-J.: Analytische Zuverlässigkeit und diagnostische Aussagekraft der röntgendiffraktometrischen Harnsteinanalyse. Z. med. Lab. diagn. 22, 324–332 (1981).
6. RÖHLE, G., VOIGT, U., HESSE, A., BREUER, H.: Ergebnisse aus Ringversuchen für Harnsteinanalysen. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 20, 851–859 (1982).
7. ULDALL, A.: Analysis of urinary calculi: a quality control programme. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 41, 339–345 (1981).
8. ULDALL, A.: Second Nordic quality control programme on urinary calculi. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 41 (Suppl.) 158, 28–34 (1984).
9. ULDALL, A.: Analysis of urinary calculi improvements with an internale scale. Reviste Brasileira de Analisis Clinicas 16, 140 (1984).
10. ULDALL, A.: Quality assurance in clinical chemistry. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 47 (Suppl.) 187, 21 (1987).
11. BERG, W., REBENTISCH, G., BRIEN, C.: Apatite in Harnsteinen – nur ein analytisches Problem? Zentbl. Pharm. Pharmakother. Lab. diagn. 127, 121–125 (1988).
12. Arzneibuch der DDR, Teil Diagnostische Labormethoden, Methode I Röntgendiffraktion Harnsteinanalyse, Akademie-Verlag Berlin 1983.
13. HESSE, A., SANDERS, G.: Infrarotspektren-Atlas zur Harnsteinanalyse. Georg Thieme Verlag Stuttgart–New York, 20 (1988).
14. HESSE, A., SCHNEIDER, H.-J.: Über das System der Zentralisierung und Standardisierung der Harnsteinanalyse in der DDR. Dt. Gesundh.wesen 30, 1393–1396 (1975).

Danksagung

Wir danken den Fach-MTL Frau H. Beyer und Frau I. Erler recht herzlich für die fleißige Zuarbeit.

Anschriften der Verfasser:

Dr. rer. nat. Gunter Rebentisch.
Bezirkskrankenhaus Cottbus
Zentrallaboratorium für Klinische Chemie
und Laboratoriumsdiagnostik
Harnsteinanalysezentrum
Thiemstraße 111
DDR-7500 Cottbus

Dr. sc. nat. Wolfgang Berg
Klinik und Poliklinik für Urologie
Bereich Medizin der
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Lessingstraße 1
DDR-6900 Jena