

Georg Hoffmann\*, Frank Klawonn, Ralf Lichtinghagen und Matthias Orth

# Der zlog-Wert als Basis für die Standardisierung von Laborwerten

The zlog-value as basis for the standardization of laboratory results

DOI 10.1515/labmed-2016-0087

Eingang 12.12.2016; Akzeptanz 12.1.2017

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Im Zuge des deutschen E-Health-Gesetzes von 2016 wurde die DGKL aufgefordert, Vorschläge für die standardisierte Speicherung und Übermittlung von Laborwerten zu erarbeiten. Wir schlagen dafür die in der Statistik weit verbreitete z-Transformation vor.

**Methoden:** Man erhält mit diesem Verfahren einen Relativwert, der angibt, um wie viele Standardabweichungen ein Messwert vom Mittelwert des Referenzkollektivs abweicht. Anhand realer Daten belegen wir die Annahme, dass die Werte gesunder Referenzpersonen durch logarithmische Transformation einer Normalverteilung angenähert werden können.

**Ergebnisse:** Kennt man somit die Unter- und Obergrenze UG und OG des Referenzintervalls, so kann man jedes Laborergebnis mit folgender Gleichung transformieren:

$$\text{zlog} = (\log(x) - (\log(\text{UG}) + \log(\text{OG}))/2) \cdot 3,92 / (\log(\text{OG}) - \log(\text{UG}))$$

Der zlog-Wert ist leicht interpretierbar: Sein Referenzintervall liegt methodenunabhängig stets zwischen  $-1,96$  und  $+1,96$ ; stark erniedrigte oder erhöhte Laborergebnisse führen zu zlog-Werten um  $-5$  bzw.  $+5$ . Für eine intuitive Befunddarstellung kann man zlog-Werte auch in eine kontinuierliche Farbskala, z. B. von Blau über Weiß bis Orange umrechnen.

Mithilfe der Umkehrfunktion lässt sich aus dem zlog-Wert auch das theoretische Resultat einer Messmethode mit einem anderen Referenzintervall berechnen:

$$x = \text{UG}^{0,5 - \text{zlog}/3,92} \cdot \text{OG}^{0,5 + \text{zlog}/3,92}$$

**Schlussfolgerung:** Unser Standardisierungsvorschlag ist ein leicht realisierbarer und effektiver Beitrag zur Verbesserung der Datenqualität und Patientensicherheit im Rahmen des E-Health-Gesetzes. Es wird gefordert, dass alle Labore künftig zusätzlich zum Originalwert den zlog-Wert zur Verfügung stellen und dass in die Protokolle für die elektronische Labordatenübertragung (HL7, LDT) ein eigenes Feld für diesen zusätzlichen Wert eingefügt wird.

**Schlüsselwörter:** Laborwerte; Lognormalverteilung; Standardisierung; z-Transformation; z-Wert; zlog-Wert.

## Abstract

**Background:** With regard to the German E-Health Law of 2016, the DGKL has been invited to develop a standard procedure for the storage and transmission of laboratory results. We suggest the commonly used z-transformation.

**Methods:** This method evaluates by how many standard deviations a given result deviates from the mean of the respective reference population. We confirm with real data that laboratory results of healthy individuals can be adjusted to a normal distribution by logarithmic transformation.

**Results:** Thus, knowing the lower and upper reference limits LL and UL, one can transform any result x into a zlog value using the following equation:

$$\text{zlog} = (\log(x) - (\log(\text{LL}) + \log(\text{UL}))/2) \cdot 3,92 / (\log(\text{UL}) - \log(\text{LL}))$$

The result can easily be interpreted, since its reference interval is  $-1,96$  to  $+1,96$  by default, and very low or high results yield zlog values around  $-5$  and  $+5$ , respectively. For intuitive data presentation, the zlog values may be transformed into a continuous colour scale, e.g. from blue via white to orange.

\*Korrespondenz: Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, AG Bioinformatik, Trillium Medizinischer Fachverlag, Jesenwanger Str. 42b, 82284 Grafrath, Deutschland, Tel.: +49 8144 93 90 50, E-Mail: georg.hoffmann@trillium.de

Frank Klawonn: AG Bioinformatik, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig, Braunschweig, Deutschland  
Ralf Lichtinghagen: AG Bioinformatik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Matthias Orth: Sektion Labormanagement, Marienhospital Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

Using the inverse function, any zlog value can then be translated into the theoretical result of an analytical method with another reference interval:

$$x = LL^{0.5 - zlog/3.92} \cdot UL^{0.5 + zlog/3.92}$$

**Conclusions:** Our standardization proposal can easily be put into practice and may effectively contribute to data quality and patient safety in the frame of the German E-health law. We suggest for the future that laboratories should provide the zlog value in addition to the original result, and that the data transmission protocols (e.g. HL7, LDT) should contain a special field for this additional value.

**Keywords:** laboratory results; lognormal distribution; standardization; z-transformation; z-value; zlog-value.

## Einleitung

Mit zunehmender Digitalisierung der Medizin wächst der Bedarf an standardisierten Laborwerten für die Langzeit-speicherung in elektronischen Gesundheits- und Patienten-akten [1]. Im Kern geht es vor allem um die medizinische Interpretierbarkeit quantitativer Messergebnisse vor dem Hintergrund der analytischen und biologischen Variabilität – und das möglichst in unterschiedlichstem Kontext: vom einmaligen Aufnahmezustand in der Nothilfe bis zur Langzei-tüberwachung chronisch Kranker und von der einfachen Lifestyleberatung im Fitness-Center bis zur Einschätzung der kritischen Situation eines Intensivpatienten.

Aktuelle Brisanz erhält die Forderung nach standar-disierten Werten durch das E-Health-Gesetz von 2016, das eine Speicherung medizinischer Daten auf der elek-tronischen Gesundheitskarte bis zum 1.1.2018 und in der elektronischen Patientenakte sowie im elektronischen Patientenfach bis zum 31.12.2018 vorschreibt. Bei Nicht-erfüllung drohen den Vertragspartnern Sanktionen in Form erheblicher Budgetkürzungen ([www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/e-healthgesetz/e-health.html](http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/e-healthgesetz/e-health.html)).

Auch die Labormedizin ist hier in der Pflicht, geeig-nete Vorschläge zu unterbreiten. Dabei steht kurzfristig die Prüfung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) im Vordergrund: Der „Aktionsplan AMTS 2016–2018“ des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) fordert die elektronische Unterstützung von Arzt und Apotheker beim Erkennen und Vermeiden von Risiken der Arzneimittelthe-rapie ([www.bmg.bund.de/ministerium/meldungen/2016/aktionsplanamts.html](http://www.bmg.bund.de/ministerium/meldungen/2016/aktionsplanamts.html)), etwa Allergien oder Störungen der Nieren- und Leberfunktion.

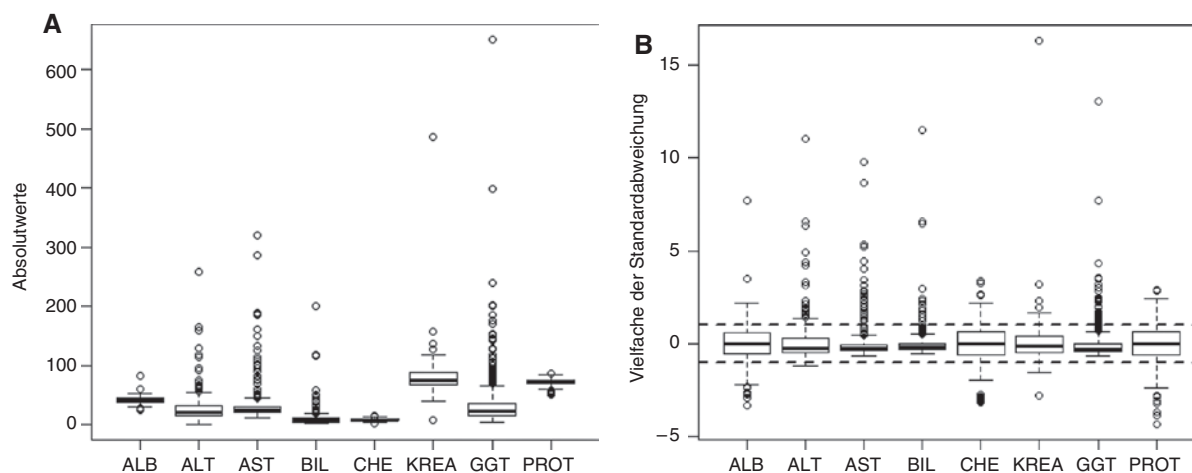
Vor diesem Hintergrund richtete die Arzneimittelkom-mission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im März 2016 an die Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie e. V. (DGKL) eine Anfrage. Demnach würde es das BMG begrüßen, wenn die DGKL bis Ende 2017 gemeinsam mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) die Federführung bei der unter Punkt 10 benannten Maßnahme im Aktionsplan AMTS 2016–2018 übernehmen würde. Es geht dabei um die Erarbeitung von Empfehlungen für die elektronische Abbildung standardisierter Laborbefunde.

Dieser Aufforderung kommt die Sektion Laborma-nagement der DGKL gern nach, da die Labormedizin ja seit jeher einen Großteil der digitalisierten Daten in der Gesundheitsversorgung liefert und unter allen medizini-schen Disziplinen über die längste Tradition in elektroni-scher Datenspeicherung und Kommunikation verfügt [2, 3]. Über Jahrzehnte hinweg wurden Vorschläge erarbeitet, die sich in zwei Kategorien einteilen lassen: die techni-sche Standardisierung von Messverfahren, Einheiten, Qualitätskriterien usw. [4–6] sowie die Auswahl geeigne-ter Referenzpopulationen und Berechnung von Referenz-intervallen für die medizinische Interpretation [7–9]. Konsens besteht darüber, dass technische und medizi-nische Komponenten zusammenhängen: So können zum Beispiel Referenzintervalle nur dann vereinheitlicht werden, wenn die Rückführbarkeit aller verwendeten Analysenmethoden auf eine verbindliche Referenzme-thode gesichert ist [10, 11]. Dies ist zum Beispiel bei Elek-trolyten oder Enzymen gewährleistet, bei vielen anderen Analyten jedoch nicht.

Im Folgenden wird ein Vorschlag zur Diskussion gestellt, der die standardisierte elektronische Speicherung und Übermittlung von Laborwerten unabhängig von der jeweils verwendeten Methodik und Einheit unterstützen soll. Die Vorschläge basieren auf Vorarbeiten verschie-dener Arbeitsgruppen der DGKL, die bereits an anderer Stelle publiziert sind [1, 9, 12–15].

## Material und Methoden

Das vorgeschlagene Verfahren wurde anhand von Echtdaten aus einer von der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) genehmigten und 2013 publizierten Studie [16] entwickelt. Der Originaldatensatz umfasste knapp 10.000 Messwerte aus dem Bereich der Leberdiagnostik, erhoben an über 600 Personen. Daraus wurden per Zufallsauswahl je 200 gesunde männliche und weibliche Blut-spender sowie je 20 männliche und weibliche Hepatitis-C-Patienten ausgewählt. Für die acht in Abbildung 1 gezeigten Analyte standen insgesamt 3.520 Messwerte zur Verfügung.



**Abbildung 1:** Verteilung von Laborwerten bei 400 gesunden Blutspendern und 40 Hepatitis-C-Patienten (links Absolutwerte, rechts z-transformierte Werte mit Mittelwert 0 und Standardabweichung 1). Nach dem Boxplotverfahren von Tukey [17] umfassen die Kästen („boxes“) jeweils 50% der erhobenen Messwerte, die waagrechten Striche innerhalb der Kästen geben die Mediane an, und die Kreise außerhalb der durch senkrechte „whiskers“ markierten Bereiche repräsentieren potenzielle Ausreißer.

Für die hier vorgestellten Berechnungen kam die Programmierungsumgebung R mit der grafischen Benutzeroberfläche R-Commander ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) zum Einsatz.

Der Standardisierungsvorschlag basiert auf der sogenannten z-Transformation, einem seit Pierre-Simon Laplace (1749–1827) in der Statistik weit verbreiteten Verfahren, das multivariate Datensätze untereinander vergleichbar macht: Man subtrahiert dazu von jedem Messwert den Mittelwert  $\mu$  und dividiert das Ergebnis durch die Standardabweichung  $\sigma$ . Der so erhaltene z-Wert gibt folglich an, um wie viele Standardabweichungen ein Messwert vom Mittelwert der jeweiligen Datenmenge abweicht. Die z-transformierte Datenmenge hat den Mittelwert 0 und die Standardabweichung 1. Das Verfahren wird auch als Skalierung oder Normalisierung bezeichnet.

Abbildung 1 zeigt zur Verdeutlichung die Boxplots aller verfügbaren Werte. Bei den Originaldaten auf der linken Seite kann man die Lage der „normalen“ und „pathologischen“ Werte optisch nur schwer beurteilen: ein Absolutwert von 20 ist beispielsweise beim Albumin vermindert, bei den Transaminasen normal und bei der Cholinesterase erhöht. Rechts führt die z-Transformation dazu, dass die Hauptmenge der Werte (>50%) nun zwischen  $-1$  und  $+1$  Standardabweichungen liegt, und dass man zum Beispiel die diagnostisch bedeutsamen Verminderungen von Albumin, Cholinesterase und Gesamtprotein bei den Hepatitispatienten besser erkennt.

Allerdings ist diese einfache Form der z-Transformation für die Standardisierung von Laborwerten zu wenig robust, denn  $\mu$  und  $\sigma$  werden durch zufällig im Datensatz vorhandene Ausreißer stark beeinflusst. Deshalb empfehlen wir eine modifizierte z-Transformation, die sich nicht auf  $\mu$  und  $\sigma$  der gesamten Datenmenge, sondern nur auf die Werte gesunder Referenzpersonen bezieht (Übersicht über einschlägige Verfahren bei Ref. [12]).

Kennt man die jeweiligen Unter- und Obergrenzen (UG und OG) des Referenzintervalls, so kann man die Mittelwerte und Standardabweichungen einer normalverteilten Referenzpopulation und daraus den z-Wert wie folgt berechnen:

$$\mu = (UG + OG)/2 \quad (1)$$

$$\sigma = (OG - UG)/3,92 \quad (2)$$

$$z = (x - (UG + OG)/2) \cdot 3,92 / (OG - UG) \quad (3)$$

In Anlehnung an Haeckel et al. [13] empfehlen wir, für die Messwerte der Referenzpopulation eine Lognormalverteilung anzunehmen. Das bedeutet, dass man für die Logarithmen der Messwerte eine Normalverteilung annimmt, auf die die obigen Gleichungen wie folgt anwendbar sind:

$$\mu_{\log} = (\log(UG) + \log(OG))/2 \quad (4)$$

$$\sigma_{\log} = (\log(OG) - \log(UG))/3,92 \quad (5)$$

$$z_{\log} = (\log(x) - (\log(UG) + \log(OG))/2) \cdot 3,92 / (\log(OG) - \log(UG)) \quad (6)$$

Diese Modifikation trägt der Beobachtung Rechnung, dass Laborwerte von Gesunden häufig eine asymmetrische rechtsschiefe Verteilung aufweisen (z. B. Transaminasen). Durch das Logarithmieren wird die Verteilung in diesen Fällen annähernd symmetrisch [13]. Verteilungen, die von vornherein symmetrisch sind (z. B. Natrium, Kalium), werden durch das Logarithmieren tendenziell linksschief, doch in der Praxis hat diese Verschiebung vernachlässigbar geringe Auswirkungen auf das Ergebnis (siehe Ergebnisteil).

Das Referenzintervall der nach Gleichung 6 errechneten zlog-Werte liegt unabhängig von der jeweils verwendeten Methode und Einheit stets zwischen  $-1,96$  und  $+1,96$ . Dieser Bereich umfasst etwa 95% der Werte einer gesunden Referenzpopulation. Mithilfe der Umkehrfunktion von Gleichung 6 kann man aus dem zlog-Wert auch sekundäre Messergebnisse für jedes beliebige andere Referenzintervall berechnen, wenn man dessen Unter- und Obergrenze eingibt:

$$x = UG^{0,5 - z_{\log}/3,92} \cdot OG^{0,5 + z_{\log}/3,92} \quad (7)$$

Gleichung 7 erlaubt es also, eine Methode A (mit Referenzintervall A) in eine Methode B (mit Referenzintervall B) umzuskalieren. Wurde zum Beispiel ein Bilirubinwert von  $35 \mu\text{mol/L}$  gemessen, so liefert die Gleichung 8 bei einem angenommenen Referenzintervall von 2 bis  $21 \mu\text{mol/L}$  einen zlog-Wert von 2,81, der somit etwas oberhalb der oberen Referenzintervallgrenze von  $+1,96$  liegt. Wenn man diesen zlog-Wert nun in die Gleichung 8 einsetzt und ein Referenzintervall von 0,1 bis  $1,2 \text{ mg/dL}$  annimmt, so ergibt sich aus der obigen

Umkehrfunktion ein Wert von 2,06 mg/dL, der ebenso leicht erhöht ist wie der Ausgangswert 35 mmol/L.

Zur intuitiven Befunddarstellung können die Messwerte mit einer kontinuierlichen Farbskala hinterlegt werden, die sich aus dem zlog-Wert ableitet (Abbildung 2). Mit Rücksicht auf Personen mit Rot-Grün-Schwäche empfiehlt sich eine Farbskala, die zum Beispiel von Blau für stark erniedrigt ( $zlog = -10$ ) über Weiß ( $zlog = 0$ ) bis Orange ( $zlog = +10$ ) reicht. Die Farbverläufe wurden in der vorliegenden Arbeit mithilfe von logistischen Gleichungen der folgenden Grundform erzeugt:

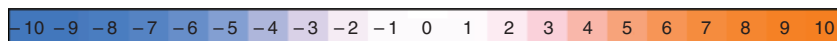
$$F = D / (1 + e^{-zlog}) \quad (8)$$

Dabei steht F für einen Farbwert im Rot-Grün-Blau-Schema (RGB) und D für die Schwankungsbreite jeder einzelnen Farbe (maximal 255). Um zum Beispiel für zlog-Werte von 0 bis 10 den in Abbildung 2

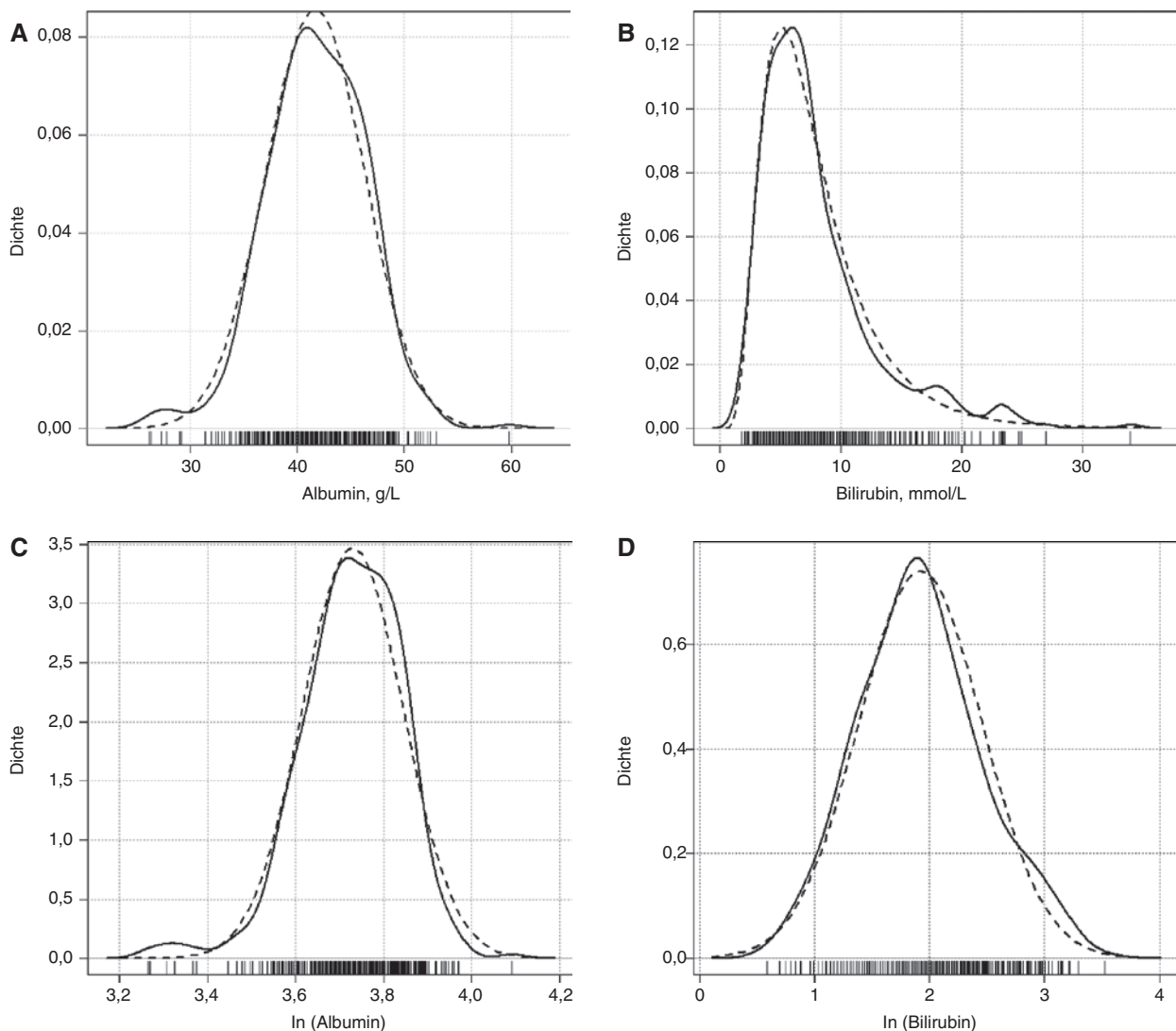
gezeigten, kontinuierlich zunehmenden Orangetönen zu erzielen, kann man bei konstant hohem Rotwert die Werte für Blau und Grün von 255 beginnend gegen 0 bzw. 120 gehen lassen. Die Abstufungen sind so gewählt, dass das Zentrum der Verteilung normaler Messwerte ( $0 \pm \sigma$ ) fast rein weiß erscheint. Leicht erhöhte bzw. erniedrigte Werte im Bereich zwischen 2 und 3  $\sigma$  sind leicht getönt, starke Unterschiede sieht man im klinisch relevanten Bereich bis etwa 6  $\sigma$ , und extrem erhöhte bzw. erniedrigte Werte unterscheiden sich nur noch geringfügig.

## Ergebnisse

Die Abbildungen 3 und 4 basieren auf der Subgruppe der Blutspender im Datensatz der Abbildung 1 nach



**Abbildung 2:** Vorschlag für eine standardisierte Farbskala für zlog-Werte im Bereich von  $-10$  bis  $+10$ .



**Abbildung 3:** Annähernd symmetrische Dichtekurven für gesunde Blutspender (Männer durchgezogene, Frauen gestrichelte Linien).

Elimination etwaiger Ausreißer mit dem QQ-Plot-Verfahren [15]. Einige wenige deutlich erhöhte Werte fanden sich zum Beispiel bei den Transaminasen und der  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT), vermutlich aufgrund klinisch stummer Lebererkrankungen. In den so bereinigten Daten erhielten wir für vier Analyte annähernd symmetrische (Abbildung 3), für vier weitere deutlich rechtsschiefe Verteilungen (Abbildung 4).

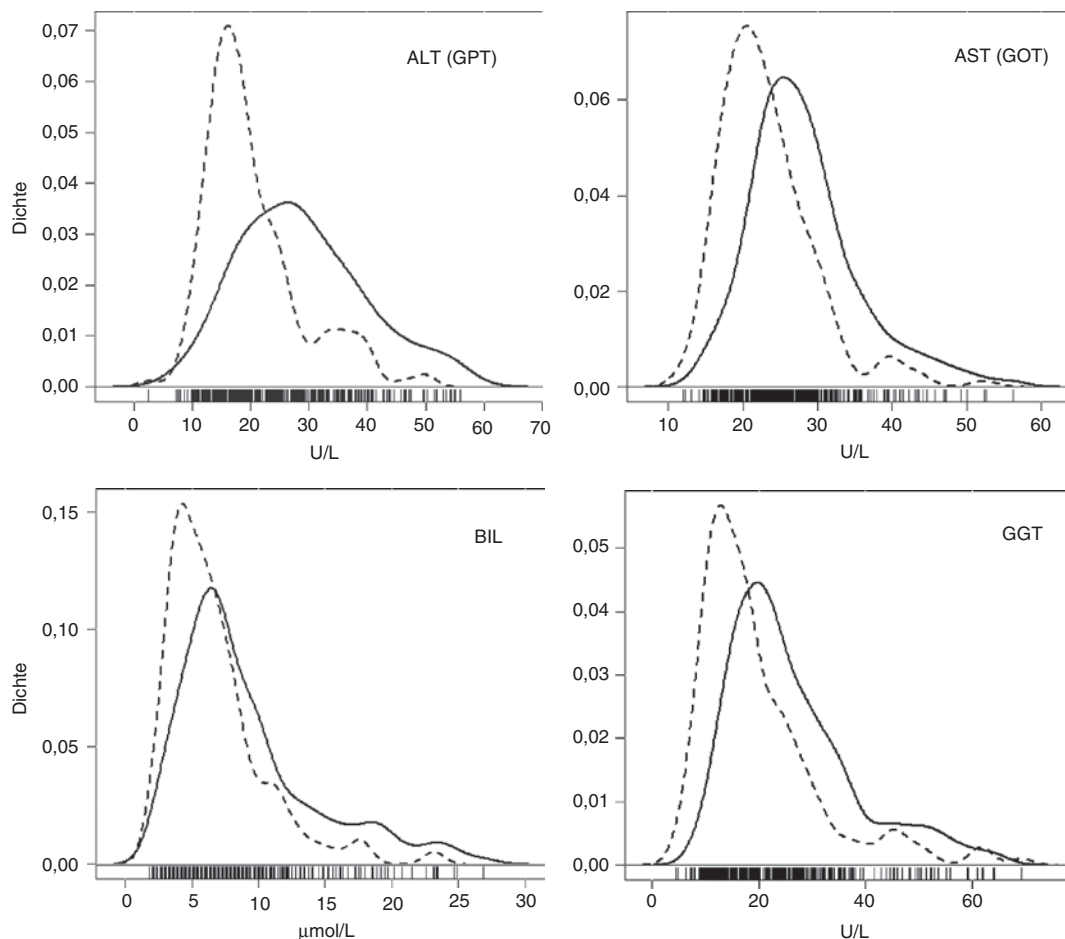
Abbildung 5 zeigt am Beispiel von Albumin und Bilirubin, dass man symmetrische Verteilungen mit guter Näherung durch eine Normalverteilung (5A), rechtsschiefe durch eine Lognormalverteilung (5B) beschreiben kann. Nach Logarithmierung nähern sich beide der Normalverteilung (5C, D).

Da sich die Mittelwerte aller acht Analyte bei Männern und Frauen signifikant unterschieden (t-Test:  $p < 0,05$ ), wurde die Berechnung der Referenzintervalle getrennt nach Geschlechtern durchgeführt. Die ermittelten Grenzwerte stimmten mit den an der MHH verwendeten Richtwerten bis auf die Obergrenzen der Transaminasen bei Männern und die Untergrenze für

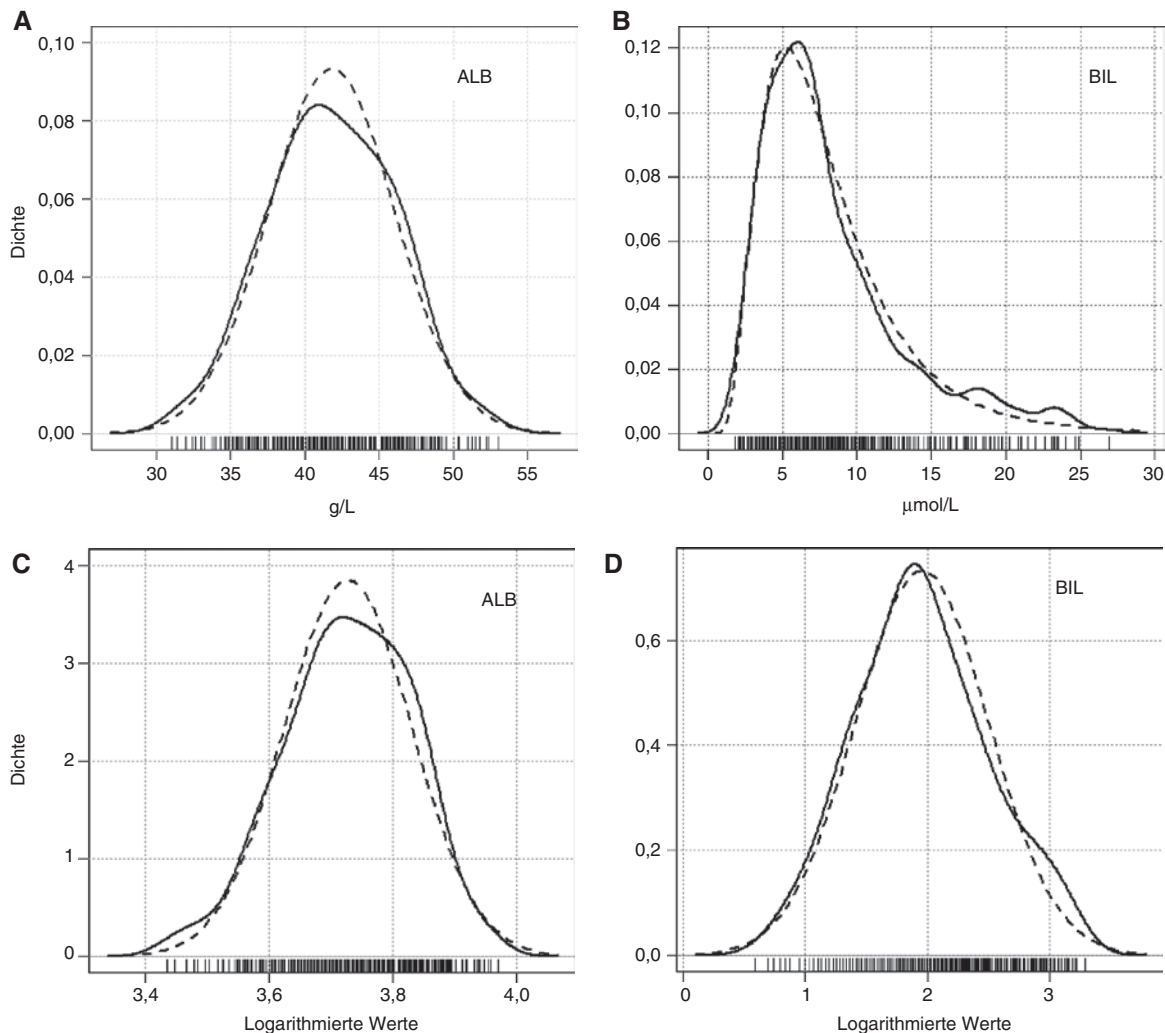
Kreatinin bei Frauen gut überein. Ein Grund für die Abweichungen könnten Subpopulationen am Rande der jeweiligen Verteilungen sein, die sich auch in den Kerndichtekurven der Abbildung 3 (KREA) und Abbildung 4 (ALT, AST) bereits visuell andeuten. Bei ALT, AST und GGT konnten zusätzlich zu den Angaben der MHH die für Gleichung 8 benötigten Untergrenzen der Referenzintervalle berechnet werden.

Abbildung 6 zeigt, dass die hier vorgeschlagene zlog-Transformation im Vergleich zur traditionellen z-Transformation die in Tabelle 1 dargestellte physiologische Streuung besser widerspiegelt; man erkennt dies an den etwa gleich großen Kästen, die 50% der jeweiligen Messwerte einschließen und den recht symmetrischen Whiskers. Erniedrigte Werte für Albumin, ALT, CHE und Protein, die für schwere Leberschäden charakteristisch sind, treten bei dieser Darstellung deutlicher hervor als in Abbildung 1.

Um die Robustheit des vorgestellten Verfahrens gegenüber Schwankungen der Referenzgrenzen zu prüfen, betrachteten wir die Analyte mit den größten Abweichungen

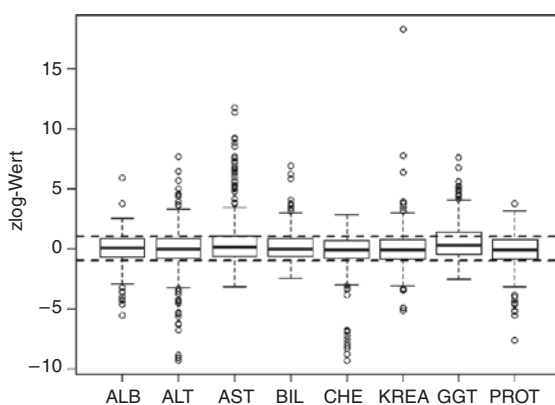


**Abbildung 4:** Deutlich rechtsschiefe Dichtekurven für gesunde Blutspender (Männer durchgezogene, Frauen gestrichelte Linien).



**Abbildung 5:** Tatsächliche und theoretische Dichtekurven unter der Annahme einer Normal- bzw. Lognormalverteilung (A, B). Im unteren Teil sind die logarithmierten Werte dargestellt (C, D).

Durchgezogene Linie: Kerndichteschätzung für die tatsächlichen Messwerte. Gestrichelte Linie: Theoretische Dichtefunktionen unter Verwendung der berechneten Werte für  $\mu$  und  $\sigma$ .



**Abbildung 6:** Verteilung der in Abbildung 1 dargestellten Messwerte nach zlog-Transformation.

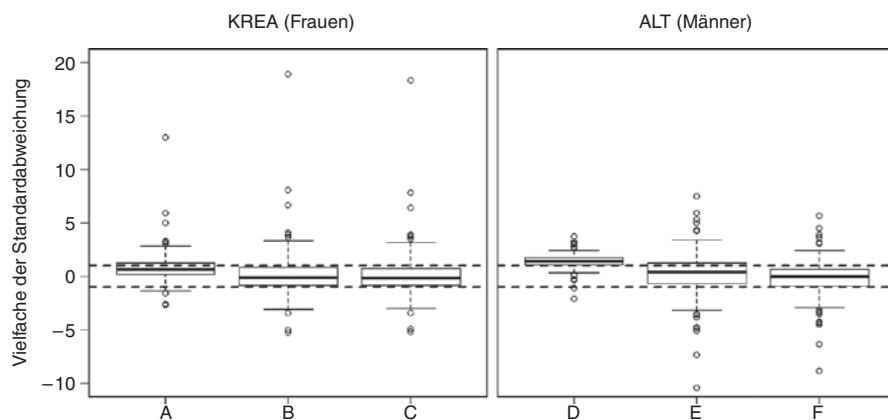
nach unten bzw. oben (siehe Tabelle 1) separat: Bei den Frauen lag der untere Grenzwert für Kreatinin um rund ein Viertel, bei den Männern der obere Grenzwert für ALT um etwa ein Drittel über dem Vergleichswert der MHH.

In Abbildung 7A bis C sieht man, dass die zlog-Werte für Kreatinin durch diese doch recht erheblichen Schwankungen nur unwesentlich beeinflusst werden. Deutlicher sind dagegen die Unterschiede bei der ALT für Männer, für die die MHH entsprechend einer IFCC-Empfehlung [6] keine Untergrenze angibt. Wie die Abbildung 7D zeigt, beeinflusst diese fehlende Grenze die zlog-Werte im Sinne einer Verschiebung nach oben und einer zu geringen Streubreite, wenn man in Gleichung 6 für  $\log(\text{UG})$  fälschlicherweise null einsetzt.

**Tabelle 1:** Referenzintervalle gesunder Blutspender.

| Analyt                        | Einheit | Referenzintervall |        | Vergleichswerte MHH |        |
|-------------------------------|---------|-------------------|--------|---------------------|--------|
|                               |         | Männer            | Frauen | Männer              | Frauen |
| Albumin                       | g/L     | 35–53             | 34–50  | 35–52               | 35–52  |
| Alanin-Aminotransferase       | U/L     | 13–60             | 10–31  | < 45                | < 34   |
| Aspartat-Aminotransferase     | U/L     | 18–41             | 14–34  | < 35                | < 31   |
| Bilirubin                     | mmol/L  | 3–19              | 2–18   | 2–21                | 2–21   |
| Cholinesterase                | kU/L    | 6–13              | 5–12   | 5–13                | 4–11   |
| Kreatinin                     | mmol/L  | 66–112            | 56–85  | 59–104              | 45–84  |
| $\gamma$ -Glutamyltransferase | U/L     | 10–52             | 6–41   | < 55                | < 38   |
| Gesamtprotein                 | g/L     | 65–81             | 66–79  | 65–80               | 65–80  |

Links sind die Grenzwerte aus jeweils 200 Blutproben (siehe Material und Methodik), rechts die Zielwerte aus der Labor-EDV der MHH angegeben.

**Abbildung 7:** Einfluss unterschiedlicher Grenzwerte auf die Ergebnisse der zlog-Transformation (vgl. Tabelle 1).

Für Kreatinin bei Frauen wurden folgende Referenzintervalle (in  $\mu\text{mol/L}$ ) angenommen: A = 45 bis 84, B = 56 bis 84, C = 56 bis 85. Für die ALT bei Männern wurden folgende Referenzintervalle (in U/L) angenommen: D = 1 bis 45, E = 13 bis 45, F = 13 bis 60.

Tabelle 2 illustriert am Beispiel von Albumin und Bilirubin, dass die zlog-Werte gesunder Blutspender erwartungsgemäß zwischen etwa  $-2$  und  $+2$  liegen. Bei

**Tabelle 2:** Beispielrechnungen für zlog-Werte von Albumin und Bilirubin.

| Kategorie               | Albumin | zlog    | Bilirubin | zlog    |
|-------------------------|---------|---------|-----------|---------|
| Blutspender             | 42      | $-0,15$ | 11        | $0,85$  |
| Blutspender             | 34      | $-2,25$ | 9         | $0,57$  |
| Blutspender             | 38      | $-1,15$ | 2         | $-1,66$ |
| Hepatitis ohne Zirrhose | 43      | $0,08$  | 5         | $-0,43$ |
| Hepatitis ohne Zirrhose | 50      | $1,57$  | 22        | $2,04$  |
| Hepatitis ohne Zirrhose | 42      | $-0,15$ | 42        | $3,12$  |
| Hepatitis mit Zirrhose  | 27      | $-4,53$ | 37        | $2,90$  |
| Hepatitis mit Zirrhose  | 31      | $-3,16$ | 200       | $5,72$  |
| Hepatitis mit Zirrhose  | 24      | $-5,70$ | 20        | $1,88$  |

Die jeweils linke Spalte zeigt die Originalwerte mit farbiger Hinterlegung entsprechend der Skala in Abbildung 2. Als Referenzintervalle wurden die Vorgaben der MHH in Tabelle 1 verwendet (Albumin 35 bis 52 g/L, Bilirubin 2 bis 21  $\mu\text{mol/L}$ ).

Hepatitis ohne Leberzirrhose findet sich ein mäßig erhöhtes Bilirubin mit einem zlog-Wert knapp über 3. Bei den Zirrhosepatienten erkennt man dagegen sowohl stark erniedrigte Albumin- als auch stark erhöhte Bilirubin-konzentrationen mit zlog-Werten um  $-5$  bzw.  $+5$ . In der Befundausgabe ermöglichen die aus den zlog-Werten abgeleiteten Farben eine intuitivere Einordnung der Wertelage zu den Bereichen „normal“ und „pathologisch“.

## Diskussion

Das hier vorgestellte Verfahren der zlog-Transformation bietet einen pragmatischen Lösungsansatz für ein schwieriges Problem, das bislang unterschätzt wurde, weil es erst bei der Langzeitspeicherung von Laborwerten in elektronischen Patientenakten evident wird. Traditionell werden die meisten Labordaten ja als Momentaufnahmen über kurze Perioden hinweg erhoben und direkt zwischen Einsender und Leistungserbringer ausgetauscht. Deshalb konnten beide Seiten bisher stillschweigend

davon ausgehen, dass sich wichtige Randbedingungen wie Methode, Einheit oder Alter des Patienten im Untersuchungszeitraum nicht verändern.

Bei der elektronischen Langzeitspeicherung gelten diese Annahmen nicht uneingeschränkt, denn viele Referenzintervalle verändern sich im Verlauf des Lebens, und auch die Methoden, Einheiten usw. können von Labor zu Labor oder Gerät zu Gerät – zum Beispiel zwischen Zentrallabor und Selbsttestgerät – sehr unterschiedlich sein. Wollte man also alle denkbaren Eventualitäten abbilden, um eine lebenslange Interpretierbarkeit zu gewährleisten, so müsste man zu jedem Messwert zahlreiche Zusatzinformationen – von der Ethnie bis zur Antikörper- oder Kalibratorcharge bei bestimmten kritischen Assays – abspeichern.

Schwerer noch wiegt der Umstand, dass die Werte beim geschilderten E-Health-Szenario nicht mehr ausschließlich an den anfordernden Arzt übermittelt werden, der mit den Befunden „seines“ Labors vertraut ist; künftig stehen Laborwerte in elektronischen Akten weltweit Ärzten, nichtärztlichen Gesundheitsdienstleistern sowie den Patienten selbst zur Verfügung. Auch wenn also alle genannten Zusatzdaten mitgespeichert würden, ist nicht anzunehmen, dass die Originalwerte von der großen, heterogenen Benutzergruppe korrekt gedeutet werden können. Was nützt zum Beispiel dem Apotheker, der ein bestimmtes Medikament bei verschlechterter Nierenfunktion nicht mehr ausgeben soll, die Information, dass der aktuelle Kreatininwert von 1,4 mg/dL mit einer kinetischen Jaffé-Methode im Serum, der Vorwert von 111  $\mu\text{mol/L}$  aber enzymatisch im Plasma gemessen wurde (vgl. Tabelle 3)?

Erst durch die Angabe der zlog-Werte oder wahlweise der daraus abgeleiteten Farbtönungen kann er ohne detailliertes Methodenwissen intuitiv erkennen, dass das Kreatinin trotz des um zwei Zehnerpotenzen niedrigeren Absolutwerts von 1,8 im Verlauf der letzten Monate deutlich angestiegen ist: Der erste zlog-Wert von 1,08 in der Tabelle besagt, dass das Kreatinin von 111  $\mu\text{mol/L}$  innerhalb des 2SD-Bereichs der Normalpopulation liegt;

der letzte zlog-Wert von 4,75 signalisiert dagegen für das Kreatinin von 1,8 mg/dL eine erhebliche Abweichung von mehr als 4 Standardabweichungen nach oben. Für den mit Statistik nicht vertrauten Laien zeigt zudem die Farbverschiebung von weiß nach orange den allmählichen Kreatininanstieg über die Zeit gut an. Also sollte der Apotheker vor der Abgabe des Medikaments in diesem Fall ärztlichen Rat einholen.

Entscheidend ist natürlich, dass die jeweiligen Referenzintervalle korrekt sind. So darf zum Beispiel die Untergrenze nicht einfach auf null gesetzt werden, wenn nur die Obergrenze angegeben ist (vgl. Abbildung 7). Ferner müssen hier Alter und Geschlecht des Patienten sowie die höhere Spezifität der enzymatischen Methode berücksichtigt werden. Um all diese Einflussfaktoren abzubilden, fordern IFCC, CLSI, DGKL und viele andere Organisationen, dass jedes Labor eigene methoden- und populationsspezifische Referenzintervalle an mindestens 120 Referenzpersonen ermittelt [8].

Diese Leitlinie wird jedoch in aller Regel wegen des organisatorischen und finanziellen Aufwands nicht befolgt: Eine orientierende, nicht repräsentative Umfrage bei Laboren aus Universitäten, kommunalen Krankenhäusern und dem niedergelassenen Bereich in Deutschland, Österreich und der Schweiz ergab, dass rund 80% der Richtwerte aus den Packungsbeilagen der Hersteller und 20% aus Lehrbüchern übernommen werden (unpublizierte Daten). Die Übernahme derartiger Literaturwerte ist prinzipiell zulässig, wenn die Angaben zumindest anhand von 20 gesunden Referenzpersonen überprüft wurden [8]. Einfacher und zudem statistisch valider ist die Überprüfung anhand von Routinewerten aus dem Laborinformationssystem [9, 15].

Sog. „common reference intervals“ aus großen Multicenter-Studien sollten insbesondere für Kinder [18] und Senioren [19] berücksichtigt werden. Bei stark altersabhängigen Laborresultaten wie etwa der alkalischen Phosphatase im Kindesalter [20] bietet der zlog-Wert den Vorteil, dass er sich sozusagen automatisch dem Verlauf

**Tabelle 3:** Nützlichkeit der zlog-Transformation bei Methodenwechsel am Beispiel des Kreatinins im Serum (mit farbiger Hinterlegung entsprechend Abbildung 2).

| Datum      | Kreatinin | zlog | Methode     | Einheit           | Referenzintervall |            |
|------------|-----------|------|-------------|-------------------|-------------------|------------|
|            |           |      |             |                   | Untergrenze       | Obergrenze |
| 4/3/2015   | 87        | 1,08 | enzymatisch | $\mu\text{mol/L}$ | 44                | 106        |
| 10/20/2015 | 111       | 2,17 | enzymatisch | $\mu\text{mol/L}$ | 44                | 106        |
| 12/15/2016 | 1,8       | 4,75 | Jaffé       | mg/dL             | 0,55              | 1,10       |

Die Farbverschiebung von fast Weiß nach deutlich Orange zeigt die Verschlechterung der Nierenfunktion an; die zlog-Werte quantifizieren diese intuitive Einschätzung durch die Angabe, um wie viele Standardabweichungen der jeweilige Messwert nach oben abweicht.

der Referenzgrenzen anpasst, sodass man auf komplizierte Grafiken und platzraubende Referenzwertlisten verzichten kann. Ähnlich vorteilhaft wirkt sich die Standardisierung auch auf die Langzeitkontrolle von stark methodenabhängigen Resultaten wie zum Beispiel die PSA-Bestimmung auf Geräten verschiedener Hersteller [21] aus. Wenn also diese Maßnahmen von jedem Labor mit kritischem Sachverstand umgesetzt werden, kann sich der Anwender elektronischer Gesundheitsakten bei der Interpretation von Laborresultaten auf die zlog-Werte und daraus abgeleiteten Größen verlassen. Eine entsprechende Leitlinie ist in Planung.

Trotz aller Vorteile der zlog-Transformation kann allerdings allein schon aus rechtlichen Gründen auf die Übermittlung der Absolutwerte nicht verzichtet werden. Die Richtlinie der Bundesärztekammer (RiliBÄK) fordert in Kapitel 6.3 einen Minimaldatensatz, bestehend aus Untersuchung, Resultat und Einheit sowie dem Untersuchungsmaterial mit Entnahmedatum und dem Referenzintervall [22]. Dieselben Vorgaben macht auch die DIN EN ISO 15189, Absatz 5.8.3 für die Akkreditierung von Laboren; ergänzend wird dort seit 2014 in Absatz 5.5.2 gefordert, dass dem Befundempfänger die Quelle der Referenzintervalle anzugeben ist [23].

Mit der hier vorgelegten Empfehlung zur Standardisierung von Laborwerten wird also der verpflichtende Datensatz nicht kleiner, sondern erweitert sich um den zlog-Wert. Dieser Aufwand erscheint jedoch gering angesichts der Alternative, künftig sehr viel größere Datensätze zu übermitteln, um die lebenslange und weltweite Interpretierbarkeit sicherzustellen. Ohne zlog-Wert müssten die Anwender eine Flut von Referenzintervallen für jede Altersstufe, Angaben zur Ethnie der Patienten, methodische Details zu Messgeräten, Kalibratoren usw. übermitteln und bei der Interpretation berücksichtigen.

Deshalb wird gefordert, dass alle Labore künftig zusätzlich zum Originalwert den zlog-Wert zur Verfügung stellen. Um diesen Wert in elektronischen Patientenakten nutzbar zu machen, sollte in die Protokolle für die elektronische Labordatenübertragung wie etwa HL7 CDA [24] und LDT 3.0 [25] ein eigenes Feld für diesen zusätzlichen Wert eingefügt werden. Der dadurch erzielte Informationsgewinn ist ein leicht realisierbarer und effektiver Beitrag zur Erhöhung der Datenqualität, zur intuitiven Bewertung von Laborresultaten und damit zur Verbesserung der Patientensicherheit im Rahmen des E-Health-Gesetzes.

**Danksagung:** Die Autoren danken der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL) für die Unterstützung dieser Studie. Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Rainer Haeckel und

Dr. Werner Wosniok von der Arbeitsgruppe Richtwerte für wertvolle Anregungen und Diskussionen.

**Autorenbeteiligung:** Alle Autoren tragen Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Artikels und haben der Einreichung des Manuskripts zugestimmt.

**Forschungsförderung:** Keine.

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

## Literatur

1. Orth M, Aufenanger J, Hoffmann G, Lichtinghagen R, Stiegler Y, Peetz D, et al. Chancen und Risiken von e-Health in der Labormedizin. *J Lab Med* 2016;40:227–37.
2. Seligson D. Men and machines. *Clin Chem* 1962;8:203–7.
3. Port A, Kilian K, Pangritz H. GMDS Schnittstelle, Hardware Schnittstellen für den online-Anschluss von Geräten im klinisch-chemischen Labor an Datenverarbeitungsanlagen DIN Norm 66 258 Teil I. Berlin: Beuth, 1981.
4. Büttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PM, Bowyer RC. Approved recommendations on quality control in clinical chemistry. International Federation of Clinical Chemistry Section. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980;18:69–77.
5. Fraser CG, Hylthof Petersen P, Ricos C, Haeckel R. Quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:311–7.
6. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Ferard G, Ferrero CA, Franck PF. IFCC primary reference procedure for the measurement of catalytic concentrations of enzymes at 37°C. Part 4. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alanine aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:718–24.
7. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:692–7.
8. Clinical and Laboratory Institute Standards document C28-A3: defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline. 3rd ed. 2008.
9. Arzideh F, Wosniok W, Gurr E, Hinsch W, Schumann G, Weinstock N, et al. A plea for intra-laboratory reference limits. Part 2. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1043–57.
10. Siekmann L. Metrological traceability – a concept for standardization. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:953–7.
11. Tate J, Koerbin G, Adeli K. Harmonised reference intervals – global activities. *JIFCC* 2016;27:48–65.
12. Hoffmann G, Zapotka M, Findeisen P, Wörner A, Martus P, Neumaier M. Data-Mining in klinischen Datensätzen. *J Lab Med* 2010;34:227–33.
13. Haeckel R, Wosniok W. Observed, unknown distributions of clinical chemical quantities should be considered to be log-normal. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1393–6.
14. Haeckel R, Wosniok W, Postma T. Quantity quotient reporting. Comparison of various models. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1921–6.
15. Hoffmann G, Lichtinghagen R, Wosniok W. Ein einfaches Verfahren zur Schätzung von Referenzintervallen aus routinemäßig erhobenen Labordaten. *J Lab Med* 2015;39:389–402.

16. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The enhanced liver fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol* 2013;59:236–42.
17. John W. Tukey: exploratory data analysis. Addison-Wesley, 1977.
18. Jung B, Adeli K. Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: the CALIPER initiative. *Clin Biochem* 2009;42:1589–95.
19. Nilsson-Ehle H, Jagenburg R, Landahl S, Svanborg A. Blood haemoglobin declines in the elderly: Implications for reference intervals from age 70 to 88. *Eur J Haematol* 2000;65:297–305.
20. Zierk J, Arzideh F, Rechenauer T, Haeckel R, Rascher W, Metzler M, et al. Age- and sexspecific dynamics in 22 hematologic and biochemical analytes from birth to adolescence. *Clin Chem* 2015;61:964–73.
21. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening S, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006;52:59–64.
22. Mitteilung der Bundesärztekammer. Dt. Ärzteblatt 2014;111:A1583–618.
23. DAKKS Checkliste zur DIN EN ISO 15189:2014 für medizinische Laboratorien, Abschnitt 5.5.2., verfügbar unter [www.dakks.de](http://www.dakks.de), zuletzt besucht am 27.11.2016.
24. HL7 Deutschland e. V. Clinical Document Architecture für standardisierte medizinische Dokumente. <http://hl7.de/themen/hl7-cda-clinical-document-architecture/>. Zuletzt besucht am 27.11.2016.
25. Arbeitsgruppe LDT. [www.qms-standards.de/mitgliederbereich/arbeitsgruppe-ldt/](http://www.qms-standards.de/mitgliederbereich/arbeitsgruppe-ldt/). Zuletzt besucht am 27.11.2016.