

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 21, 1983, pp. 673–678

Nachweis der Qualitätssteigerung von Harnsteinanalysen anhand von Ergebnissen aus 7 Ringversuchen zur externen Qualitätskontrolle

Qualitätsverbesserung von Harnsteinanalysen durch Schaffung einheitlicher methodischer Voraussetzungen in den Harnsteinanalyse-Laboratorien, 2. Teil.

Von *G. Rebentisch*

Zentrallaboratorium des Bezirkskrankenhauses Cottbus und

W. Berg

Harnsteinlabor der Urologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena

(Eingegangen am 28. Februar/9. Juni 1983)

Zusammenfassung: 7 Qualitätskontroll-Ringversuche bestätigen die Brauchbarkeit der standardisierten Harnsteinanalyse mittels Röntgendiffraktion. Mit einem vorgeschlagenen Bewertungsschema zur Beurteilung der Ringversuchsergebnisse sind vergleichbare qualitative Betrachtungen zwischen den Analysezentren möglich. Das Qualitätsmaß verbesserte sich nach Anwendung der standardisierten Analysevorschrift maßgebend. Die Qualitätsvorteile der röntgendiffraktometrischen Harnsteinanalyse gegenüber polarisationsmikroskopischer, infrarotspektroskopischer, differentialthermoanalytischer und naßchemischer Analysentechnik werden anhand der Ringversuchsergebnisse eines internationalen Teilnehmerkreises deutlich.

Evidence of improved urolith analysis from seven quality control surveys

Improvement in the quality of urolith analysis by the establishment of uniform methodology in urolith analysis laboratories, Part 2

Summary: Seven quality control surveys confirmed the usefulness of standardized urolith analysis by X-ray diffraction. A method is suggested for tabulating the results of the surveys, which permits qualitative comparison of participating analysis centres. Quality improved considerably after the introduction of the standardized instructions for analysis. The results of the survey with international participants clearly demonstrated the superiority of X-ray diffractometric urolith analysis over polarization microscopical, infrared spectroscopic, differential thermoanalytical and wet chemical analytical techniques.

Einführung

In den Jahren 1977 bis 1982 wurden in den Harnsteinanalysezentren der DDR zentral durch Einwaage bereitete Harnsteinproben mit 1–4 Komponenten in regelmäßig durchgeführten Ringversuchen analysiert. Die Teilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis. Jeder Ringversuch bestand aus 5 Analysenproben. Ab Ringversuch III (1980) arbeiteten alle Analysezentren nach der inzwischen standardisierten röntgendiffraktometrischen Analysenmethode (1, 2).

Die vereinheitlichte Methodik erlaubt über ein vorgeschlagenes Auswerteprogramm eine problemlose Vergleichbarkeit der Analyseergebnisse und gleichsam die Aufdeckung und Eliminierung von Analysefehlern. Somit ist eine Möglichkeit zur kontinuierlichen externen Qualitätskontrolle geschaffen worden, deren Ergebnisse sich in positiver Weise auf therapeutische Maßnahmen bei der Behandlung der Urolithiasis auswirken sollten.

Material und Methode

Material und Methodik sind im vorangehenden Beitrag (3) beschrieben.

Ergebnisse und Diskussion

Qualitätskontroll-Ringversuche

Bereits 1977 und 1978 waren 2 orientierende Qualitätskontroll-Ringversuche durchgeführt worden, an denen sich 9 Analysezentren beteiligten (Tab. 1) (4).

An dem 1980 durchgeführten III. Ringversuch nahmen 7 von 10 Harnsteinanalysezentren der DDR teil. Aus zentral bereiteten Gemischen (Bezugssubstanz: MgO) wurden zunächst in jedem Zentrum die Spektren aufgenommen, aus denen dann die Bezugsfaktoren für die Auswertepicks der Bezugssubstanzen unter den jeweiligen standardisierten Gerätebedingungen errechnet werden konnten. Über die Bezugsfaktoren waren 5 zentral bereitete Harnsteinproben unbekannter Zusammensetzung zu analysieren. Trotz stark differierender substanz- und gerätespezifischer Faktoren zur Auswertung nach dem Konstantenverfahren ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung der Ergebnisse aller teilnehmenden Harnsteinanalysezentren (Tab. 1).

Generell wurde erkannt, daß es sich um 1 Dreikomponenten- und 4 Zweikomponentengemische handelte. Ebenso wurden alle vorhandenen Harnsteinsubstanzen richtig beurteilt, keine zusätzlichen Substanzen angegeben und in allen Fällen die entsprechende Hauptkomponente zugeordnet. Die mittlere Zusammensetzung kommt der Sollzusammensetzung sehr nahe. Größere Schwankungen offenbaren lediglich die Analyseergebnisse des Carbonatapatit/Struvit-Gemisches. Alle anderen Gemische zeigen akzeptable Streuungen bei minimaler Abweichung von der Soll-Konzentration, die pro Komponente zwischen 0,01 und 0,09 Mol-Anteilen liegt.

Beim Ringversuch IV im Frühjahr 1981 kamen 3 Dreistoff- und 2 Zweistoffgemische mit analytisch anspruchsvoller Zusammensetzung zur Auswertung. Probleme traten durch den Koinzidenzreichtum im System Harnsäure/Harnsäuredihydrat/Monoammoniumurat und im System Carbonatapatit/Struvit auf.

Am Ringversuch V im Herbst 1981 beteiligten sich erstmals 12 Analysezentren. Die Auswertung läßt bei allen Untersuchern eine sehr gute Übereinstimmung der Soll- und mittleren gefundenen Zusammensetzung erkennen.

Tab. 1. Vergleich zwischen Sollzusammensetzung (lt. Einwaage, Mol-Anteile) und den Mittelwerten der Analyseergebnisse der Harnsteinanalysezentren (Mol-Anteile) von 7 Ringversuchen.

Ringversuch	1		2		3		4		5	
	Soll	Ist	Soll	Ist	Soll	Ist	Soll	Ist	Soll	Ist
I (1977) n = 9	0,50	0,65 Struvit	0,80	0,73 Harnsäure	1,00	0,99 Carbonatapatit	0,30	0,31 Harnsäure	0,50	0,49 Struvit
	0,50	0,34 Carbonatapatit	0,20	0,27 Harnsäuredihydrat			0,70	0,54 Xanthin	0,30	0,33 Brushit
II (1978) n = 9	0,75	0,73 Harnsäure	0,60	0,63 Weddellit	0,70	0,69 Carbonatapatit	0,70	0,56 Carbonatapatit	0,50	0,50 Carbonatapatit
	0,25	0,23 Whewellit	0,30	0,29 Whewellit	0,20	0,12 Weddellit	0,30	0,44 Struvit	0,40	0,41 Whewellit
III (1980) n = 7	0,80	0,71 Whewellit	0,10	0,08 Apatit	0,10	0,06 Whewellit			0,10	0,08 Weddellit
	0,20	0,29 Weddellit	0,90	0,86 Harnsäure	0,60	0,63 Harnsäure	0,60	0,59 Struvit	0,60	0,54 Whewellit
IV (1981) n = 10	0,80	0,71 Whewellit	0,10	0,14 Whewellit	0,40	0,37 Harnsäuredihydrat	0,40	0,41 Carbonatapatit	0,20	0,24 Weddellit
	0,10	0,17 Weddellit	0,48	0,63 Harnsäure	0,81	0,68 Struvit	0,49	0,47 Struvit	0,20	0,20 Carbonatapatit
V (1981) n = 12	0,10	0,12 Carbonatapatit	0,36	0,26 Monoammoniumurat	0,19	0,27 Carbonatapatit	0,51	0,50 Brushit	0,36	0,35 Whewellit
	0,94	0,91 Whewellit	0,30	0,38 Brushit	0,44	0,43 Harnsäuredihydrat	0,75	0,68 Harnsäure	0,17	0,21 Weddellit
	0,06	0,09 Weddellit	0,20	0,14 Weddellit	0,22	0,30 Whewellit	0,23	0,27 Weddellit	0,70	0,65 Whewellit
			0,50	0,48 Carbonatapatit	0,34	0,25 Weddellit	0,05	0,05 Whewellit	0,19	0,16 Weddellit
									0,11	0,18 Carbonatapatit

VI (1982) n = 12	0,55 0,45	0,57 Cystin 0,43 Harnsäure	1,00	0,90 Octacalciumphosphat	0,67 0,13 0,11 0,09	0,62 Harnsäure 0,16 Whewellit 0,20 Weddellit 0,02 Harnsäuredihydrat	0,55 0,24 0,21	0,64 Struvit 0,28 Carbonatapatit 0,07 Monoammoniumurat	1,00	1,00 Kieselstein, Quarz
* Dänemark (naß- chemisch)		0,70 Cystin 0,30-Urate		0,70 Ca-Phosphat		0,60 Urate 0,10 Calciumoxalat, wenig Ca-Phosphat		0,45 Struvit		1,00 Kieselstein, Quarz
* Bundes- republik Deutschland (IR-Spektro- skopie)		0,60 Cystin 0,40 Harnsäure		1,00 Octacalciumphosphat		0,60 Harnsäure 0,20 Whewellit 0,20 Weddellit		0,80 Struvit 0,20 Monoammoniumurat		1,00 Kieselstein, Quarz
Röntgen- diffraktion		0,50 Cystin 0,50 Harnsäure		1,00 Octacalciumphosphat		0,40 Harnsäure 0,35 Weddellit 0,25 Whewellit		0,60 Struvit 0,40 Apatit		1,00 Kieselstein, Quarz
VII (1982) n = 12	0,60 0,40	0,52 Weddellit 0,40 Struvit	0,51 0,34 0,15	0,47 Brushit 0,39 Struvit 0,13 Carbonatapatit	0,62 0,38	0,64 Struvit 0,30 Harnsäuredihydrat	0,75 0,25	0,71 Harnsäuredihydrat 0,25 Monoammoniumurat	1,00	1,00 Cystin
* Dänemark (naß- chemisch)		0,00 Weddellit 0,39 Struvit +0,31 Whewellit	0,00	0,00 Brushit 0,20 Struvit 0,80 Apatit		0,41 Struvit 0,00 Harnsäuredihydrat +0,44 Harnsäure +0,15 Apatit		0,00 Harnsäuredihydrat 0,12 Monoammoniumurat +0,88 Harnsäure		1,00 Cystin
* Bundes- republik Deutschland (IR-Spektro- skopie)		0,75 Weddellit 0,25 Struvit		0,60 Brushit 0,40 Struvit 0,00 Carbonatapatit		0,70 Struvit 0,30 Harnsäuredihydrat		1,00 Harnsäuredihydrat 0,00 Monoammoniumurat		1,00 Cystin
* Ungarn (Differential- thermo- analyse)		0,00 Weddellit 0,58 Struvit +0,42 Whewellit		0,49 Brushit 0,48 Struvit 0,03 Carbonatapatit		0,62 Struvit 0,00 Harnsäuredihydrat +0,38 Harnsäure		1,00 Harnsäuredihydrat 0,00 Monoammoniumurat		1,00 Cystin
* Ungarn (Ultramikro- chemische Analyse)		0,00 Weddellit 0,50 Struvit +0,50 Whewellit		0,50 Brushit 0,40 Struvit 0,10 Carbonatapatit		0,50 Struvit 0,00 Harnsäuredihydrat +0,40 Harnsäure +0,10 Calciumoxalat		0,00 Harnsäuredihydrat 0,30 Monoammoniumurat +0,70 Harnsäure		0,90 Cystin 0,10 Calciumoxalat
DDR (Polarisations- mikroskopie)		0,60 Weddellit 0,40 Struvit		0,33 Brushit 0,33 Struvit 0,33 Carbonatapatit		0,40 Struvit 0,50 Harnsäuredihydrat +0,10 Carbonatapatit		1,00 Harnsäuredihydrat 0,00 Monoammoniumurat		1,00 Cystin

Der Differenzbetrag zu 1,00 in der Ist-Spalte erklärt sich durch zusätzliche, nicht in der Analyse enthaltene Komponenten.

* internationale Beteiligung durch jeweils 1 Analysezentrum

Der im Jahre 1982 durchgeführte Ringversuch VI bestand aus jeweils einem Vierstoff-, Dreistoff- und Zweistoffgemisch sowie zwei Einphasensystemen, von denen eines eine harnsteinatypische Substanz (SiO_2) enthält. Letztere wurde ausnahmslos als solche erkannt. Stellt man die Sollzusammensetzungen den Analysemittelwerten für die Ringversuche I–VI gegenüber, ergeben sich nach Tabelle 1 folgende Aussagen:

1. Die durchschnittliche Abweichung von der Sollzusammensetzung beträgt pro Komponente 0,05 Mol-Anteile
2. Maximale Abweichungen bis zu 0,15 Mol-Anteilen treten in den Problem-Gemischen Carbonatapatit/Struvit und Harnsäure/Harnsäuredihydrat/Monoammoniumurat auf.
3. Schwierig scheint der Nachweis kleiner Mol-Anteile von Harnsäuredihydrat neben viel Harnsäure und wenig Weddellit sowie der Nachweis von Monoammoniumurat neben Carbonatapatit und Struvit zu sein.

Es wurde der Versuch unternommen, für die 7 durchgeführten Ringversuche ein Bewertungsschema auf der Grundlage eines Punktsystems aufzustellen. Über ein Qualitätsmaß (QM) sollten die einzelnen Harnsteinanalysezentren noch besser vergleichbar sein. Der Punkteschlüssel variiert dabei mit der Anzahl der Komponenten im Gemisch.

Bewertet wurden:

1. die Erkennung der richtigen Anzahl und der tatsächlich vorhandenen Harnsteinphasen,
2. die Klassifikation nach Haupt- und Nebenbestandteilen,
3. die Abweichung von der Sollzusammensetzung pro Komponente.

Verfolgt wurde der Entwicklungsstand der Analysequalität vor und nach Standardisierung der röntgendiffraktometrischen Harnsteinanalyse, die eine einheitliche Auswertung über das Konstantenverfahren (3) zugrundelegt. Als Bewertungsschema kam der in der Tabelle 2 niedergelegte Punktmodus zur Anwendung.

Tab. 2. Qualitäts-Bewertungsschema.

Bei *monomineralischer* Zusammensetzung:

1. Erkennung der Anzahl der Komponenten	
a) 1 Komponente richtig erkannt	1 Punkt
0 Komponente richtig erkannt	0 Punkte
b) 0 Komponente zusätzlich erkannt	2 Punkte
1 Komponente zusätzlich erkannt	1 Punkt
2 Komponenten zusätzlich erkannt	0 Punkte

Tab. 2. Fortsetzung.

2.	Punkte	Qualitätsmaß
	3	1
	2	2
	1	3
	0	4

Für *binäre* Systeme:

1. Erkennung der Anzahl der Komponenten

a) 2 Komponenten richtig erkannt	2 Punkte
1 Komponente richtig erkannt	1 Punkt
0 Komponente richtig erkannt	0 Punkte
b) 0 Komponente zusätzlich erkannt	3 Punkte
1 Komponente zusätzlich erkannt	2 Punkte
2 Komponenten zusätzlich erkannt	1 Punkt
3 Komponenten zusätzlich erkannt	0 Punkte

2. Haupt-/Nebenbestandteil (bei $A > B$)

$A > B$	2 Punkte	$B > A$	1 Punkt
$A = B$	1 Punkt	B	0 Punkte
$A \geq C$	1 Punkt	C	0 Punkte
$A > B > C$	1 Punkt		
A	1 Punkt		

3. Durchschnittliche Abweichung von der Sollzusammensetzung

$\leq \pm 0,10$ Mol-Anteile	2 Punkte
$> \pm 0,10 \leq \pm 0,20$ Mol-Anteile	1 Punkt
$> \pm 0,20$ Mol-Anteile	0 Punkte

4. Punkte Qualitätsmaß

9	1
8	2
6–7	3
4–5	4
0–3	5

Für *Dreikomponentensysteme*:

1. Anzahl der Komponenten

a) 3 Komponenten richtig erkannt	3 Punkte
2 Komponenten richtig erkannt	2 Punkte
1 Komponente richtig erkannt	1 Punkt
0 Komponenten richtig erkannt	0 Punkte
b) 0 Komponenten zusätzlich erkannt	3 Punkte
1 Komponente zusätzlich erkannt	2 Punkte
2 Komponenten zusätzlich erkannt	1 Punkt
3 Komponenten zusätzlich erkannt	0 Punkte

2. Haupt-/Nebenbestandteil (bei $A > B > C$)

$A > B \geq C$	3 Punkte	$A > C \geq B$	2 Punkte
$A = B = C$	3 Punkte	$A = C > B$	2 Punkte
$A > B = C$	3 Punkte	$B > A > C$	2 Punkte
		$A \geq B$	2 Punkte
		$A \geq C$	2 Punkte
		$B \geq A$	2 Punkte
$C > A > B$	1 Punkt	$C > B > A$	0 Punkte
$B > C \geq A$	1 Punkt	$C \geq A$	0 Punkte
$B \geq C$	1 Punkt	$C \geq B$	0 Punkte

3. Durchschnittliche Abweichung von der Sollzusammensetzung

$\leq \pm 0,10$ Mol-Anteile	2 Punkte
$> \pm 0,10 \leq \pm 0,20$ Mol-Anteile	1 Punkt
$> \pm 0,20$ Mol-Anteile	0 Punkte

4. Punkte Qualitätsmaß

11	1
9–10	2
7–8	3
5–6	4
0–4	5

2. Die *Polarisationsmikroskopie* ist zwar qualitativ recht aussagekräftig, doch können quantitative Angaben zur Zusammensetzung von Harnstein-Substanzgemischen nur Ergebnisse einer Schätzung sein. Problembehaftet scheint die Erkennung von Monoammoniumurat neben Harnsäuredihydrat zu sein.

3. Bei *IR-spektroskopischen Analysen* ergeben sich in Abhängigkeit von der technischen Ausrüstung der Geräte Probleme in der Quantifizierung der Ergebnisse. Die aus der DDR vorliegenden IR-Harnstein-ergebnisse sind Abschätzungen der Mol-Anteile von einzelnen Harnsteinsubstanzen in Gemischen. Mit an IR-Geräte gekoppelten Rechnern läßt sich unter Nutzung spezieller Programme wie *Search* (5, 6) bei automatischer Spektrenauswertung der Auswerteaufwand minimieren und die Ergebnisfindung objektivieren. Bei komplizierter aufgebauten Mehrkomponentengemischen existieren aber auch hierbei Schwierigkeiten. Der Anteil nicht erkannter Komponenten im Vergleich zur Röntgendiffraktion ist unter Zugrundelegung von Ringversuchsauswertungen in der Bundesrepublik Deutschland doppelt so hoch (7, 8). Am Beispiel unserer Ringversuche VI und VII stellen sich Probleme im Nichterkennen von Carbonatapatit neben Struvit und Monoammoniumurat, von Harnsäuredihydrat neben Harnsäure, Whewellit und Weddellit und der Fehlanalyse von Monoammoniumurat neben Harnsäuredihydrat dar.

Bei der *Differentialthermoanalyse* von Harnstein-Substanzgemischen treten wider Erwarten Schwierigkeiten in der Differenzierung der unterschiedli-

chen Hydratstufen von Calciumoxalat und Harnsäure auf.

5. Bei der *ultramikrochemischen Analyse* sind die gleichen Probleme wie bei der Differentialthermoanalyse zu beobachten.

An den Qualitätsringversuchen zur Harnsteinanalyse in der Bundesrepublik Deutschland (7, 8) beteiligten sich 114 Laboratorien im Jahr 1980, im Jahr 1981 waren es 63, in Dänemark (9) waren es 54 Einrichtungen. Dabei kamen kommerzielle Testbestecke, wie „Merckognost“ und „Oxford Stone Analysis Set“ sowie selbstgefertigte Reagenzien für die vorrangig naßchemisch geführten Analysen neben zahlenmäßig gering eingesetzter IR- und Röntgendiffraktionstechnik zur Anwendung. In Auswertung dieser Ringversuche ist die Fehlerquote bei der Vielzahl der Analytiker, aber der doch recht einfachen Analysenzusammensetzung noch relativ hoch und nimmt mit steigender Anzahl der in Gemischproben vorliegenden Komponenten sehr stark zu (7, 8). Es wird jedoch übereinstimmend eingeschätzt, daß der röntgendiffraktometrischen Analysetechnik hinsichtlich ihrer Richtigkeit ein sehr hoher Stellenwert beigemessen werden kann (7, 8, 10, 11). Das bezeugt auch die bisher erfolgreiche Teilnahme der Analysezentren 1 und 2 an den Ringversuchen der Bundesrepublik Deutschland und Dänemark.

Die diskutierten Ergebnisse unterstreichen die Leistungsfähigkeit, Präzision und Richtigkeit der vorgestellten zentralisierten und standardisierten röntgendiffraktometrischen Harnsteinanalyse.

Literatur

1. Schneider, H.-J., Berg, W., Rebentisch, G., Göthe, W. & Yersin, A. (1981) *Zbl. Pharm.* 120, 19–26.
2. Arzneimittelbuch der DDR, Diagnostische Labormethoden (D. L.) Akademie-Verlag, Berlin 1983 (im Druck).
3. Rebentisch, G. & Berg, W. (1983) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 21, 665–671.
4. Rebentisch, G., Braun, H. & Schroda, K.-D. (1978) V. Jenaer Harnsteinsymposium, Wissenschaftliche Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität Jena, S. 92–95.
5. Hesse, A. & Moldt, K. (1982) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 20, 861–873.
6. Hesse, A. & Bach, D. (1982) Harnsteine – Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik, Thieme Stuttgart.
7. Röhle, G., Voigt, U., Hesse, A. & Breuer, H. (1982) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 20, 851–859.
8. Hesse, A., Röhle, G. & Voigt, U. (1982) *Fortschr. Urol. Nephrol.* 17, 306–310.
9. Uldall, A. (1981) *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 41, 339–345.
10. Dosch, W. & Altmann, K. (1978) *Akt. Urol.* 5, 105–122.
11. Takasaki, E. (1971) *Calc. Tissue Res.* 7, 232–240.

Dr. rer. nat. G. Rebentisch
Zentrallaboratorium
des Bezirkskrankenhauses Cottbus
Thiemstraße 111
DDR-7500 Cottbus

Dr. rer. nat. W. Berg
Urologische Klinik
der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Lessingstraße 1
DDR-6900 Jena