

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
7. Jg., S. 66—71, Januar 1969

Erfahrungen mit dem Technicon SMA 12

Von K. SCHILY, M. EGGSTEIN, W. KNODEL, R. ALLNER, S. HENIG und E. KUHLMANN

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. H. E. Bock)

(Eingegangen am 15. November 1968)

Herrn Prof. Dr. H. E. Bock zum 65. Geburtstag gewidmet

Das Analysengerät SMA 12 Typ „Survey“ liefert unter Routinebedingungen Cholesterin-, Harnstoff-, Gesamteiweiß-, Albumin-, Calcium-, Phosphor- und Bilirubinwerte, die bei serieller Messung mit einem Variationskoeffizienten $< 2\%$ belastet sind. Für Kreatinin beträgt der Variationskoeffizient $2,7\%$, für Harnsäure $3,9\%$. Daraus berechnet sich ein Wiederholstreuungsbereich für Serumanalysen im SMA 12 — Enzyme ausgenommen — zwischen $7\text{—}10\%$ für Kreatinin und Harnsäure und 5% für die übrigen Messungen.

Die Tag-zu-Tag-Präzision von Cholesterin, Harnstoff, Harnsäure, Eiweiß, Albumin, Calcium und Phosphor im SMA12 charakterisieren Variationskoeffizienten $< 3,9\%$. Für Kreatinin betragen sie zwischen $4,2$ und $9,0\%$, für Bilirubin zwischen $1,6\text{—}6,7\%$. Die Vergleichsstreubereiche sind über $2\text{—}3$ Wochen am Standard- und Poolserum gemessen für die meisten SMA12-Analysen mit $\leq 10\%$, für Kreatinin mit 13% anzusetzen.

Ausreichende Einarbeitung, sorgfältige Wartung und Bedienung des SMA12-Gerätes und die Qualität bzw. Stabilität der Kontroll- bzw. Standardsera wirken sich trotz vollmechanisierter Analysentechnik entscheidend auf die Präzision der Analysen aus. Sie ist im präparierten, laboreigenen Standard nicht schlechter als in fertiggekäuften Standardsera, wird in 7 von 9 Analysenkanälen durch bevorzugte Gerätebedienung und -wartung signifikant verbessert und liegt für einige Analysen besser, für andere so gut wie die Präzision in der Serie und von Tag zu Tag von manuellen bzw. 1-bis 4-Kanal-Autoanalyzermessungen.

Im SMA12 bestimmte Enzymaktivitäten lassen sich aus bekannten Gründen nicht mit den im optischen Test gemessenen vergleichen. Im Aspartat-Transaminase-Kanal messen wir deshalb — nach entsprechendem Umbau — Kreatinin, die Kanäle für alkalische Phosphatase und Lactatdehydrogenase bleiben ungenutzt. Das 12-Kanalsystem wird zu einer 10-Kanal-Meßeinheit. Sie garantiert mit weniger aufwendigem Reagenzienbedarf Werte für Glucose, Cholesterin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Bilirubin und (mit Vorbehalt) Werte für Gesamteiweiß, Albumin, Calcium und Phosphor, die sich nicht von denen mit konventioneller Technik, im Notdienst und bei Systemausfall gewonnenen Werten unterscheiden.

Observations on the use of the Technicon SMA 12

The analyzer SMA 12 type „Survey“ under routine conditions determines values for cholesterol, urea, total protein, albumin, calcium, phosphorus and bilirubin, which, in serial measurement, are subject to $V < 2\%$, for creatinine to 2.7% , for uric acid 3.9% . In the SMA 12, the replicate scatter for serum analyses (enzymes excepted) lies between 7 and 10% for creatinine and uric acid and is 5% for the other measurements.

The day to day precision for cholesterol, urea, uric acid, protein, albumin, calcium and phosphorus in the SMA 12 is characterised by variation coefficients of 3.0% or less. For creatinine they lie between 4.2 and 9.0% , for bilirubin between 1.6 and 6.7% . Over a period of $2\text{—}3$ weeks, most measurements on standard and pool serum in the SMA 12 show a replicate scatter of 10% or less, with 13% for creatinine.

Despite the fully mechanised analytical technique, the precision of the analyses are affected by appropriate training, careful servicing and maintenance of the SMA 12 apparatus, and by the quality and stability of the control and standard sera. Prepared laboratory standards give results equal to those with ready made commercial standards. Significant improvement is obtained in 7 out of the 9 analytical channels by special servicing and maintenance of the apparatus. The precision of some analyses is better and for others it is equal to that of serial and day to day manual analyses, or 1 to 4 channel autoanalyzer measurements.

It is clear that enzyme activities measured in the SMA 12 cannot be compared with those measured optically. Therefore, following an appropriate conversion, we measured creatinine in the aspartate transaminase channel, while the channels for alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase remained unused. The 12-channel system is used as a 10-channel measuring unit. The consumption of reagents is economical, and it guarantees values for glucose, cholesterol, creatinine, urea, uric acid, bilirubin and (with certain provision) values for total protein, albumin, calcium and phosphorus, which do not differ from those obtained by conventional methods, in the emergency routine, or in systemic failure.

Mit dem Technicon SMA 12 (Sequential Multiple Analyzer) Typ „Survey“ lassen sich Cholesterin, Calcium, Phosphor, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, Harnsäure, Harnstoff, Glucose, Lactatdehydrogenase, alkalische Phosphatase und Aspartat-Transaminase in $3,0\text{—}3,2$ ml Blutserum bestimmen. Die Kapazität beträgt 30 Proben pro Std., Eich- und Kontrollsera eingerechnet.

Das Analysensystem ist starr, Modifikationen — sofern überhaupt möglich —, verlangen Änderungen des Schlauchsystems und Eingriffe in die elektronischen Bauelemente.

1-, 2- bis 4-Kanal-Autoanalyser mit sequentiell oder simultanem Analysengang empfehlen wir, wenn für eine

bestimmte Untersuchung mehr als 40 Proben täglich anfallen. Das 12fach Analysengerät Typ „Survey“ läuft mit 40 Analysen pro Tag knapp 2 Std. Die mit dem Betrieb eines derartigen Apparates verbundene Organisation (Einarbeitung von Bedienungspersonal, Wartungsleistungen, Reagenzienbeschaffung, Prüfverfahren) scheint uns erst ab wenigstens 80 bis 120 Proben pro Tag angezeigt.

Simultan-Analysengeräte aktualisieren das Problem „indiskriminierte klinisch-chemische Diagnostik“ oder „klinisch-chemischer check up“, anstelle bisher üblicher „ausgewählter, indizierter“ Anforderungen von klinisch-chemischen Parametern. Hieraus erwachsen neuartige Wertungsmaßstäbe im ärztlichen, diagnostischen

Bereich (1—3), in der Rentabilitätsbeurteilung von Analysengeräten und in der Kalkulation klinisch-chemischer Analysenspektren. Diesen Erörterungen geht jedoch die Frage nach der Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit von SMA12-Resultaten voraus.

Methodische Angaben

In der Einarbeitungsphase wurden zunächst die Standardausführung des SMA12, Typ „Survey“, die vom Hersteller empfohlenen Flußdiagramme und Nachweisreaktionen, Reagenzien und Standardsera verwendet. Nach etwa dreimonatiger Routine haben wir die Schlauchsysteme des SMA12 weitgehend durch Glasrohre ersetzt. Der Aspartat-Transaminase-Kanal wurde von der Lieferfirma für den Nachweis von Kreatinin umgebaut.

Sämtliche Messungen beim SMA12 Typ „Survey“ erfolgen kolorimetrisch und werden auf ein von der Herstellerfirma geliefertes Standardserum bezogen. Wechselseitige Probeneinflüsse werden durch die zwischengeschalteten Spülungen weitgehend verhindert. Die Justierung erfolgt nach den Empfehlungen des Herstellers. Die Geräteeinstellung, „phasing“- und Driftkorrekturen verlangen das empfohlene bzw. ein erweitertes Beschickungsschema.

Seit Abschluß der hier mitgeteilten Prüfungen beachten wir folgenden Einstell-, Kontroll- und Beschickungsschema: in den Proben-teller kommen zunächst eine Leerprobe für die 100%-Transmissions-Kontrolle, 5 Proben mit beliebigem oder getestetem Poolserum zur phasing-Kontrolle, dann eine Leerprobe, 2 wäbr. Kreatininstandards und 2 frischangestellte Standards zur Eichung der einzelnen Meßkanäle des SMA12, danach 2 Proben mit Standard vom Vortag und eine Probe getestetes Poolserum zur Präzisionskontrolle. Jetzt folgen Patientensera. Jede 10. Probe enthält getestetes Poolserum, die 20. und 21. Wasser, die 22. und 23. Standard. Dann kommen wieder Sera. Evtl. erforderliche Nach-eichungen werden beim Durchlauf der 2. Wasser- bzw. 2. Standardprobe (also nicht während einer unmittelbar auf Serum folgenden Leerprobe und nicht während des direkt auf Wasser folgenden Standards) vorgenommen.

Diese Empfehlung sollte nicht starr übernommen, sie muß periodisch überprüft und variiert werden.

Gesamtholesterin wird mit der Liebermann-Burchard-Reaktion in der von HUANG und Mitarbeitern (4) beschriebenen Variation (ohne Dialyse, 37°) bestimmt. Als Reagenz dient ein Gemisch aus Eisessig, Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure. Der empfohlene Zusatz von wasserfreiem Natriumsulfat führt zu Verstopfungen im Schlauchsystem. Wir haben das Na_2SO_4 weglassen, setzen aber das Reagenz täglich frisch an. Kolorimetriert wird bei 630 nm. Bilirubinwerte über 1,5 mg/100 ml stören. Der Fehler soll sich korrigieren lassen, für jedes mg Bilirubin über 1,5 mg (bezogen auf 100 ml Serum) werden vom Cholesterinwert 10 mg/100 ml abgezogen.

Calcium und anorganisches Phosphat werden aus dem angesäuerten Serum bei 37° abdialysiert und Calcium als Farbkomplex mit Kresolphthalcin-Komplexon bei 580 nm bestimmt (5). Phosphat wird als Phosphormolybdänblau nach Reduktion mit Zinn-II-chlorid bei 660 nm gemessen.

Gesamtbilirubin reagiert in Coffein-Natriumbenzoat-Lösung mit diazotierter Sulfanilsäure, die Farbintensität des Azofarbstoffes wird — ohne Dialyse — bei 600 nm mit der des Standards verglichen (6).

Der *Albuminnachweis* beruht auf dem „selektiven“ Farbstoffbindevermögen des Albumins mit 2-(4-Hydroxyazobenzol)-benzoesäure. Geeicht wird gegen SMA 12 Standard bei 505 nm (7).

Für *Gesamteiweiß* dient eine modifizierte Biuretreaktion, photometriert wird bei 550 nm (8).

Harnsäure dialysiert im SMA12 gegen NaCl-Lösung, wird alkalisiert und reduziert bei Raumtemperatur zweiwertiges Kupfer. Ge-

bildetes Kupfer-I wird mit Bathocuproin bei 486 nm nachgewiesen. Glucose, Sulfhydrylgruppen, Ascorbinsäure und Kreatinin sollen unter den angegebenen Reaktionsbedingungen nicht stören (9).

Harnstoff reagiert nach Dialyse in saurem Milieu bei 95° mit Diacetylmonoxim in Gegenwart von FeCl_3 und Thiosemicarbazid. Dieses intensiviert die Farbbildung und ersetzt konzentrierte Säuren. Das gefärbte Reaktionsprodukt wird bei 520 nm gemessen (10).

Glucose dialysiert gegen Kochsalz und reduziert nach Na_2CO_3 -Zugabe unter den im SMA12 gegebenen Bedingungen (Inkubation bei 95°) Kupfer-II zu Kupfer-I, welches mit Neocuproin bei 460 nm nachgewiesen wird. Andere reduzierende Substanzen wie Kreatinin oder Harnsäure kommen im Scrumdialysat normalerweise nur in so geringen Konzentrationen vor, daß hierdurch bedingte Störungen vernachlässigt werden können. Durch das zugemischte Natriumcarbonat sollen Ascorbinsäure und Sulfhydrylgruppen weitgehend eliminiert werden.

Alkalische Phosphatase: Nach W. MARSH und Mitarbeiter (11) wird eine Modifikation der King-Armstrong-Methode durchgeführt. Aus Phenylphosphat durch alkalische Phosphatase freigesetztes Phenol wird mit 4-Aminoantipyrin kondensiert und mit Ferricyanid zu einem roten Farbstoff oxydiert, der bei 505 nm gemessen wird. Wertangabe in King-Armstrong-Einheiten (37°).

Bei der durch *Lactatdehydrogenase* katalysierten Oxydation von Lactat zu Pyruvat entsteht NADH, dieses reduziert mit Diaphorase versetztes 3-*p*-Nitrophenyl-1,2-*p*-Jodophenyl-5-Phenyltetrazoliumchlorid zu einem purpurroten Formazan (505 nm) (12, 13). Aktivitätsmaß in WACKER-Einheiten. Einer Einheit entspricht eine Extinktionsdifferenz (340 nm, $d = 1$ cm) von 0,001 pro Min. im Endvolumen von 3,0 ml (14).

Durch *Aspartat-Transaminase* aus Aspartat entstandenes Oxalacetat wird gegen Citratpuffer dialysiert und an Azoene Fast Red gekuppelt, bei 460 nm photometriert (15). Resultat in KARMEN-Einheiten. Einer Einheit entspricht eine Extinktionsdifferenz (340 nm, $d = 1$ cm) von 0,001 pro Min. bei 37° im Endvolumen von 2,8 ml (16).

Kreatinin reagiert im Scrumdialysat mit Pikrinsäure und NaOH (JAPPE'sche Reaktion) und wird bei 505 nm photometriert.

Fragestellung und Auswertung

Die Versuche galten

1. der *Wiederholbarkeit* (Präzision in der Serie) von Serumanalysen (Tab. 1 und 2) und Standardsera (Tab. 3),
 - a) in der Einarbeitungszeit,
 - b) in der Betriebsphase, verglichen mit
 - c) der Wiederholbarkeit bisher üblicher Serumanalysen (Tab. 1 und 2).
2. der *Reproduzierbarkeit* (Präzision von Tag zu Tag) von Serumanalysen (Tab. 4 und 5) und Standardsera (Tab. 6) in der Betriebsphase des SMA 12. Die Gerätebedienung erfolgte
 - a) durch eine erfahrene, geschulte MTA,
 - b) durch eine eingearbeitete, aber mit Laborarbeit zusätzlich belastete MTA.
 - c) Zum Vergleich werden die Vergleichsbereiche der bisherigen Methoden (Tab. 4 und 5) angegeben.
3. dem *Vergleich* von SMA12-Werten mit bisherigen und im Notdienst ferner üblichen *manuellen* Meßverfahren in Blutproben von nicht ausgewählten Patienten (Vergleiche von Stichproben — Tab. 7 und 8).

Tab. 1
Mittelwerte und Standardabweichungen für Serumuntersuchungen in der Serie mit dem SMA 12
(Grundwerte für den Wiederholstreubereich [n = 15] für SMA 12-Analysen in Sammelserum [P])
HM = manuelle Analysentechnik AA = im 1- oder 4-Kanal-Autoanalyser bestimmt

		a) Einarbeitungszeit (P ^a)		b) Betriebsphase (P ^b)		c) mit bisheriger Analysentechnik		n
		$\bar{x} \pm \sigma$	V%	$\bar{x} \pm \sigma$	V%	$\bar{x} \pm \sigma$	V%	
Cholesterin	mg/100 ml	225,6 ± 4,2	1,9	226,1 ± 3,8	1,7	210,5 ± 3,5 (HM)	1,7	20
Calcium	mVal/l	3,9 ± 0,175	4,5	6,54 ± 0,05	0,8	4,3 ± 0,18 (HM)	4,2—7,3	10
Phosphat	mg/100 ml	5,2 ± 0,24	4,6	4,44 ± 0,05	1,1	4,1 ± 0,3 (HM)	—	10
Bilirubin	mg/100 ml	0,78 ± 0,04	5,1	0,7 ± 0	0	5,3 ± 0,14 (AA)	—	10
Albumin	g/100 ml	3,97 ± 0,06	1,5	4,01 ± 0,06	1,5	6,5 ± 0,28 (HM)	—	10
Gesamt-Eiweiß	g/100 ml	7,49 ± 0,12	1,6	7,5 ± 0,11	1,5	—	—	—
Harnsäure	mg/100 ml	7,06 ± 0,47	6,7	7,22 ± 0,28	3,9	7,62 ± 0,04 (HM)	0,5	15
Harnstoff	mg/100 ml	64,5 ± 0,645	1,0	72,8 ± 0,56	0,8	5,5 ± 0,12 (AA)	2,2	10
Glucose	mg/100 ml	173,3 ± 4,9	2,8	—	—	5,17 ± 0,64 (HM)	12,4	10
Lactatdehydrogenase WE	—	122,3 ± 13,3	10,9	—	—	64,4 ± 2,0 (AA)	3,1	10
Alk. Phosphatase K-A-E	—	11,8 ± 1,1	9,3	—	—	69 ± 2,6 (HM)	3,8	10
Aspartat-Transaminase KE	—	25,5 ± 2,2	8,6	—	—	93 ± 4,7 (AA)	5,1	10
Kreatinin	mg/100 ml	—	—	3,3 ± 0,09	2,7	IE 101,6 ± 8,6 (HM)	8,5	50
						IE 23,0 ± 1,04 (HM)	4,5	12
						IE 9,5 ± 1,87 (HM)	19,7	50
						2,6 ± 0,1 (HM)	3,8	10
						2,6 ± 0,06 (AA)	2,3	10

4. dem Vergleich der in Standardsera und Poolserum erreichten Präzision

a) in der Serie und

b) von Tag zu Tag (Tab. 9).

Die Prüfungen erstreckten sich zunächst auf die 12 Original-SMA12-Kanäle. In der jetzigen Betriebsphase beschränken wir uns auf 9 bzw. 10 Serumanalysen:

Kreatinin	Bilirubin
Harnstoff	Cholesterin
Harnsäure	Calcium
Gesamteiweiß	Phosphor
Albumin	Glucose

Die Glucosebestimmung im SMA12 wird (aus organisatorischen Gründen) als „orientierende Information“ gewertet.

Tab. 2
F-Prüfung der Wiederholstreubereiche (S) für SMA 12 Analysen (n = 15) im Sammelserum a) bei Inbetriebnahme, b) nach ausreichenden Erfahrungen (Betriebsphase) und c) für „Konventionelle“ Meßverfahren

<; > F-Prüfung signifikant (P = 99%)
= F-Prüfung signifikant (P = 95%)
= F-Prüfung P < 95%

Wiederholstreubereich für	a und c	b und c	a und b
Cholesterin	a = c (HM)	b = c (HM)	a = b
Calcium	a = c	b < c	a > b
Phosphat	a = c (AA)	b < c (AA)	a > b
	a = c (HM)	b < c (HM)	
Bilirubin	—	—	a > b
Albumin	—	—	a = b
Gesamt-Eiweiß	a > c (HM)	b > c (HM)	a = b
Harnsäure	a > c (AA)	b > c (AA)	a = b
	a = c (HM)	b < c (HM)	
Harnstoff	a < c (AA)	b < c (AA)	a = b
	a < c (HM)	b < c (HM)	
Glucose	a = c (AA)	—	—
Lactatdehydrogenase	a = c	—	—
alkal. Phosphatase	a = c	—	—
Aspartat-Transaminase	a = c	—	—
Kreatinin	—	b = c (AA)	—
		b = c (HM)	

Tab. 3
Mittelwerte und Standardabweichungen für „Standard“-Untersuchungen in der Serie im SMA 12
(Grundwerte für den Wiederholstreubereich für SMA 12-Analysen [n = 15] in Standardsera [St₁ u. St₂])

		a) in der Einarbeitungszeit		b) Betriebsphase		Bewertung St ₁ u. St ₂		
		$\bar{x} \pm \sigma$	V%	$\bar{x} \pm \sigma$	V%			
Cholesterin	mg/100 ml	101,70 ± 3,10	3,0	207,30 ± 7,80	3,8	198,0 ± 0,30	0,15	a > b
Calcium	mVal/l	6,10 ± 0,08	1,3	5,25 ± 0,095	1,8	5,3 ± 0,15	2,80	a = b
Phosphat	mg/100 ml	3,00 ± 0,58	19,3	6,27 ± 0,300	4,8	5,8 ± 0,10	1,70	a > b
Bilirubin	mg/100 ml	1,93 ± 0,11	5,7	1,94 ± 0,12	6,2	2,0 ± 0,00	0,00	a > b
Albumin	g/100 ml	3,07 ± 0,06	2,0	4,38 ± 0,11	2,5	4,1 ± 0,00	0,00	a > b
Gesamt-Eiweiß	g/100 ml	5,11 ± 0,13	2,5	7,16 ± 0,22	3,1	6,9 ± 0,10	1,40	a > b
Harnsäure	mg/100 ml	5,97 ± 0,30	5,0	6,05 ± 0,40	6,6	5,5 ± 0,10	1,80	a > b
Harnstoff	mg/100 ml	60,10 ± 1,30	2,2	69,50 ± 1,90	2,7	69,3 ± 0,60	0,90	a > b
Glucose	mg/100 ml	288,30 ± 55,20	19,1	254,90 ± 8,20	3,2	278,3 ± 2,40	0,90	a > b
Lactatdehydrogenase WE	—	76,20 ± 20,50	26,9	203,20 ± 9,90	4,9	—	—	—
alk. Phosphatase K-A-E	—	4,50 ± 0,50	11,1	22,90 ± 0,90	3,9	24,0 ± 0,00	0,00	a > b
Aspartat-Transaminase KE	—	13,30 ± 2,40	18,0	80,70 ± 3,80	4,7	48,1 ± 2,20	4,60	a = b
Kreatinin	mg/100 ml	—	—	—	—	4,8 ± 0,22	4,60	—

Tab. 4
Mittelwerte und Standardabweichungen für Serumanalysen an verschiedenen Tagen im SMA 12 von 2 unterschiedlich belasteten MTA gemessen
(Grundwerte für die Präzision von Tag zu Tag für SMA 12-Analysen im Sammelserum [P])

		a) MTA ₁ (n = 8)		b) MTA ₂ (n = 9)		c) mit bisheriger Analysentechnik		n
		$\bar{x} \pm \sigma$	V%	$\bar{x} \pm \sigma$	V%	$\bar{x} \pm \sigma$	V%	
Cholesterin	mg/100 ml	216,50 ± 8,33	3,9	214,90 ± 15,83	7,4	217,00 ± 27,60 (HM)	12,7	15
Calcium	mVal/l	6,36 ± 0,17	2,7	6,06 ± 0,38	6,3	4,40 ± 0,20	4,5	30
Phosphat	mg/100 ml	4,51 ± 0,046	1,0	4,4 ± 0,18	4,1	4,80 ± 0,32 (AA)	6,7	30
						4,90 ± 0,36 (HM)	7,3	14
Bilirubin	mg/100 ml	0,76 ± 0,051	6,7	0,76 ± 0,11	14,5	—	—	—
Albumin	g/100 ml	4,01 ± 0,064	1,6	3,91 ± 0,17	4,3	—	—	—
Gesamt-Eiweiß	g/100 ml	7,40 ± 0,16	2,2	7,34 ± 0,31	4,2	—	—	—
Harnsäure	mg/100 ml	6,30 ± 0,19	3,0	7,66 ± 0,99	12,9	5,20 ± 0,31 (AA)	6,0	30
						5,60 ± 0,73 (HM)	13,0	14
Harnstoff	mg/100 ml	72,00 ± 1,51	2,1	72,11 ± 4,20	5,8	59,20 ± 0,80 (AA)	1,4	30
						55,20 ± 3,24 (HM)	5,9	14
Kreatinin	mg/100 ml	3,21 ± 0,16	5,0	3,12 ± 0,13	4,2	2,40 ± 0,11 (AA)	4,6	30
						2,29 ± 0,19 (HM)	8,3	14

Für die Versuche wurden Poolserum und 2 Standardsera verwendet, für den Vergleich — „SMA12-Resultate“ und „Ergebnisse manueller bzw. 1-, 2- oder 4-Kanal-Autoanalyserbestimmungen“ — unausgewählte Patientensera. Die Resultate der ersten Wochen — der „Einarbeitungsphase“ — werden späteren, aus dem Routinebetrieb — der „Betriebsphase“ — gegenübergestellt und mit der Präzision bisher üblicher Verfahren verglichen (3).

Die *Wiederholbarkeit*, — Präzision in der Serie, repeatability (17), der Wiederholstreubereich — wurde aus 15 in unmittelbarer Folge analysierten Proben, die *Reproduzierbarkeit* — Präzision von Tag zu Tag, reproducibility (17), der Vergleichsstreubereich (DIN 15849) — aus 8 bis 15 über 2 bis 3 Wochen verstreuten Einzelanalysen in Standardseren und Poolserum berechnet. Als Kriterium dient die Standardabweichung bzw. der daraus berechnete Streubereich und der Variationskoeffizient.

Vergleiche basieren auf dem Verhältnis der Varianzen (F-Prüfung, vgl. 1. c. (18)) oder auf der Prüfung der Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte.

Resultate und Diskussion

Die Resultate sind in den Tabellen 1—9 zusammengestellt.

1. Wiederholbarkeit

a) Während der „Einarbeitung“ beträgt der Variationskoeffizient V für eine unter *identischen* Bedingungen wiederholte Cholesterin-, Harnstoff-, Gesamteiweiß- und Albuminmessungen im Serum (Tab. 1, a) weniger als 2%, für Glucose knapp 3%, für Calcium, Phosphor, Bilirubin und Harnsäure zwischen 4,5 und 6,7%. Die Enzymaktivitätsmessungen weisen noch größere Standardabweichungen auf.

b) Mit längerem Einsatz des SMA12 lassen sich die Calcium-, Phosphor- und Bilirubinbestimmungen (Tab. 1, b, Tab. 2, a/b) signifikant verbessern. Schließlich werden für die „turnusmäßig“ ermittelten V der Cholesterin-, Harnstoff-, Gesamteiweiß-, Albumin-, Phosphor-, Calcium- und Bilirubinbestimmungen im Poolserum weniger als 2%, für Kreatinin 2,7% und Harnsäure 3,9% berechnet (Tab. 1, b).

Auch für Untersuchungen in *Standardsera* konnte die Präzision in der Serie bis zur Betriebsphase (Tab. 3) so verbessert werden, daß nur noch die Aspartattransaminase-, Kreatinin- und Calciumwiederholungen mit einem V über 2% belastet sind (Tab. 3, b).

c) Beim Vergleich mit den „konventionellen“ Meßverfahren schneiden Calcium, Phosphor und Harnstoff

Tab. 5
F-Prüfung der Tag zu Tag Streuung bei SMA12-Analysen im Sammelserum

Streuung von Tag zu Tag für	a) Betriebsphase mit MTA 1 (P ¹) b) Betriebsphase mit MTA 2 (P ²) c) „Konventionelle“ Meßverfahren		
	a und c	b und c	a und b
Cholesterin	a < c (HM)	b = c	a = b
Calcium	a = c	b > c	a < b
Phosphor	a < c (AA) (HM)	b = c	a < b
Bilirubin	—	—	a < b
Albumin	—	—	a < b
Gesamt-Eiweiß	—	—	a > b
Harnsäure	a < c (AA) a < c (HM) a = c (AA)	b > c (AA) b = c (HM) b > c (AA)	a < b a < b a < b
Harnstoff	a < c (HM) a = c (AA)	b = c (HM) b = c (AA)	a < b a = b
Kreatinin	a = c (AA) (HM)	b = c (AA) (HM)	a = b

Tab. 6
Mittelwerte und Standardabweichungen für Standardsera an verschiedenen Tagen im SMA 12 in verschiedenen Betriebsphasen gemessen (Grundwerte für die Präzision von Tag zu Tag für SMA 12-Analysen (n = 15) für Standardsera (St₁ u. St₂))

	a) In der Einarbeitungszeit						b) Betriebsphase			Bewertung St ₁ u. St ₂
	$\bar{x} \pm \sigma$	St ₁	V%	$\bar{x} \pm \sigma$	St ₂	V%	$\bar{x} \pm \sigma$	St ₃	V%	
Cholesterin mg/100 ml	111,60 ± 25,00	22,4	199,80 ± 6,30	3,2	120,83 ± 3,59	3,0	12	a > b		
Calcium mVal/l	4,04 ± 1,40	34,7	3,33 ± 1,23	36,9	3,58 ± 0,15	4,2	12	a > b		
Phosphat mg/100 ml	3,26 ± 1,14	35,0	5,79 ± 1,91	33,0	7,87 ± 0,18	2,3	12	a > b		
Bilirubin mg/100 ml	1,95 ± 0,14	7,2	1,91 ± 0,12	6,3	4,43 ± 0,07	1,6	12	a = b		
Albumin g/100 ml	2,92 ± 0,20	6,8	4,21 ± 0,13	3,1	2,60 ± 0,08	3,1	11	a > b		
Gesamt-Eiweiß g/100 ml	5,13 ± 0,37	7,2	7,21 ± 0,26	3,6	4,79 ± 0,17	3,5	12	a > b		
Harnsäure mg/100 ml	5,76 ± 0,77	13,4	5,83 ± 0,60	10,3	8,31 ± 0,52	6,3	12	a = b		
Harnstoff mg/100 ml	111,50 ± 33,30	29,9	128,80 ± 36,10	28,0	65,00 ± 1,04	1,6	12	a > b		
Glucose mg/100 ml	305,70 ± 17,90	5,9	267,00 ± 11,60	4,3	224,00 ± 15,29	6,8	9	a < b		
Lactatdehydrogenase WE	79,70 ± 43,40	54,5	155,30 ± 34,00	21,9	—	—	—	—		
alk. Phosphatase K-A-E	11,50 ± 5,30	46,1	58,10 ± 22,00	37,9	—	—	—	—		
Aspartat-Transaminase KE	8,10 ± 8,30	102,5	35,60 ± 34,60	97,2	—	—	—	—		
Kreatinin mg/100 ml	—	—	—	—	4,11 ± 0,38	9,2	12	—		

Tab. 7
Mittelwerte und Standardabweichung von im SMA 12 und mit „konventioneller“ Methode analysierten nicht ausgewählten Patientenseren Kursiv gedruckte Testquotienten kennzeichnen zufällige Unterschiede zwischen den zwei „Analyseverfahren“. Bei Testquotienten $\geq 2,0$ sprechen 0,05 > p > 0,01 für den Unterschied. Bei Testquotienten > 2,6 ist der geprüfte Unterschied signifikant (p ≤ 0,01)

	Mittelwert und Standardabweichung Anzahl der Wertepaare	SMA 12 (y)		Vergleichsmethode (x)		Testquotient
		$\bar{x} \pm \sigma$	$\bar{x} \pm \sigma$	$\bar{x} \pm \sigma$	$\bar{x} \pm \sigma$	
Cholesterin mg/100 ml	100	198,94 ± 55,35	189,11 ± 68,78	1,11		
Calcium mVal/l	266	4,76 ± 9,10	4,57 ± 8,52	2,58		
Phosphor mg/100 ml	218	5,03 ± 1,79	4,61 ± 2,16	2,20		
Bilirubin mg/100 ml	120	1,28 ± 0,89	1,68 ± 2,82	1,48*)		
Albumin g/100 ml	87	3,55 ± 7,10	3,30 ± 6,40	2,42		
Gesamt-Eiweiß g/100 ml	87	6,80 ± 1,09	6,45 ± 0,99	2,23		
Harnsäure mg/100 ml	216	6,89 ± 2,56	6,59 ± 2,54	1,21		
Harnstoff mg/100 ml	223	84,47 ± 59,29	85,50 ± 64,90	1,75		
Glukose mg/100 ml	74	201,90 ± 97,60	190,90 ± 93,90	0,70		
Kreatinin mg/100 ml	51	4,63 ± 6,35	4,17 ± 5,65	0,38		
alk. Phosphatase K-A-E	112	18,49 ± 8,65	41,63 ± 23,89 (1. E.)	9,63		
Lactatdehydrogenase WE	152	127,05 ± 47,19	180,31 ± 72,69 (1. E.)	7,57		
Aspartat-Transaminase KE	97	46,07 ± 39,86	18,13 ± 22,32 (1. E.)	4,68		

*) im parameterfreien Vorzeichenstest ermittelt

Tab. 8
Beziehungen zwischen SMA 12- und bisherigen Analysenergebnissen

Methode	Korrelationskoeffizient r		Regressionsgerade $y = bx + a$	
	$r \pm \sigma_r$	n	a	b
Calcium	0,7260 \pm 0,042	266	1,13	0,7966
Phosphat	0,8457 \pm 0,011	218	1,85	0,6928
Gesamt-Eiweiß	0,8632 \pm 0,055	87	1,11	0,9014
Albumin	0,9058 \pm 0,046	87	0,35	0,9612
Alk. Phosphatase	0,7375 \pm 0,064	112	7,38	0,2669
Lactatdehydrogenase	0,6731 \pm 0,060	152	48,26	0,4370
Aspartat-Transaminase	0,7185 \pm 0,071	97	38,77	0,4024

Tab. 9
F-Prüfung der Wiederhol- und Vergleichsstreubereiche für Standard- und Sammelserum in der Betriebsphase des SMA 12.

		Vergleich der Präzision i. d. Serie für Standard (St ₂ ^b) und Serum (P ^b)		Vergleich der Präzision von Tag zu Tag für Standard (St ₂ ^b) und Serum (P ¹ und P ²)*	
		St ₂ ^b :P ^b	St ₂ ^b :P ¹	St ₂ ^b :P ²	St ₂ ^b :P ²
Cholesterin	mg/100 ml	St < P	St < P ¹	St < P ²	St < P ²
Calcium	mVal/l	St > P	St = P ¹	St < P ²	St < P ²
Phosphat	mg/100 ml	St > P	St > P ¹	St = P ²	St = P ²
Bilirubin	mg/100 ml	St = P	St = P ¹	St = P ²	St = P ²
Albumin	g/100 ml	St < P	St = P ¹	St = P ²	St = P ²
Gesamt-Eiweiß	g/100 ml	St = P	St = P ¹	St = P ²	St = P ²
Harnsäure	mg/100 ml	St < P	St > P ¹	St = P ²	St = P ²
Harnstoff	mg/100 ml	St = P	St = P ¹	St < P ²	St < P ²
Kreatinin	mg/100 ml	St > P	St > P ¹	St > P ²	St > P ²

*) SMA 12 Bedienung durch MTA 1 bei P¹, durch MTA 2 bei P²

— am Wiederholstreubereich ($k(P) \times \sigma$) gemessen — im SMA 12 günstiger ab (Tab. 1, b/c, Tab. 2, b/c). Die Variationskoeffizienten für serielle Cholesterin-, Kreatinin-, Glucose-, Lactatdehydrogenase-, Aspartattransaminase- und alkalische Phosphatasebestimmungen im SMA 12 unterscheiden sich nicht von denen bisheriger Methoden (Tab. 1, b und a, Tab. 2, a/c, b/c).

Vergleichswerte für Bilirubin und Albumin fehlen, Ausnahmen bilden Harnsäure und Gesamteiweiß. Der Variationskoeffizient für die „Eiweißbestimmung in der Serie“ im SMA 12 stellt mit 1,4% (für Standard, Tab. 3, b) bzw. 1,5% (für Poolserum, Tab. 1, b) noch keine Belastung für die Präzision von Tag zu Tag (Tab. 4, a) dar, wohl aber ein V von 1,8% (Standard) bzw. 3,9% (Poolserum) bei der Harnsäure, die mit anderem Nachweisprinzip im 2-Kanal-Autoanalyser genauer gemessen wird (Tab. 1, c, 2, b/c, 3, b, 4 und 5, b/c).

2. Reproduzierbarkeit

a) Die Präzision von Tag zu Tag (Reproduzierbarkeit, reproducibility, Vergleichsstreubereich) für die „in der Routine“ verwendeten SMA 12-Meßwerte wurde an Standardsera und einem gespeicherten Sammelserum von 2 unterschiedlich mit Laboratoriumsarbeit belasteten medizinisch-technischen Assistentinnen (MTA) kontrolliert (Tab. 4).

MTA 1 konzentrierte ihre volle Arbeitskapazität und außergewöhnliche Erfahrung auf die Wartung und Bedienung des SMA 12. Ihre über 14 Tage verteilten Vergleichsmessungen von Cholesterin, Calcium, Phosphor, Albumin, Gesamteiweiß, Harnsäure, und Harnstoff in Poolserum sind mit einem Variationskoeffizienten $\leq 3,9\%$ oder mit einem Vergleichsstreubereich ($2,57 \times \sigma$) von weniger als 10% belastet. Kreatinin streut (bei einem V zwischen 4,2–5,0%) zwischen 10–13% (Tab. 4, a).

Der Streubereich für Serumbilirubinbestimmungen entspricht nicht den praktischen Erfahrungen, Kontrolle mit stabilen und höheren Bilirubinkonzentrationen (vgl. Tab. 6, a/b) liefern bessere Resultate.

Die von dieser MTA in Poolserum erreichten Vergleichsstreubereiche für die SMA 12-Analysen sind entweder besser oder so gut wie die von konventionellen Bestimmungen (Tab. 5, a/c). Günstiger liegen Cholesterin, Phosphor, Harnsäure und Harnstoff, während der Vergleichsstreubereich von flammenphotometrisch bestimmten Calcium, manuell erstelltem Kreatinin, für im 4-Kanal-Autoanalyser gemessenes Kreatinin, für Harnstoff und Harnsäure gleich groß ist wie für die entsprechenden SMA 12-Analysen.

b) MTA 2 (Tab. 4, b) erreicht bei mehrseitiger Belastung und ungünstigeren Wartungsbedingungen mit dem SMA 12 im Poolserum für Phosphor, Albumin, Gesamteiweiß, Harnstoff und Kreatinin einen $V \leq 5,8\%$ für Calcium und Cholesterin einen $V \leq 7,8\%$. Für Bilirubin und Harnsäure liegen die V-Werte sogar $\geq 10\%$.

Das bedeutet für die SMA 12-Messung von Serumphosphat, -albumin, -gesamteiweiß, -harnstoff und -kreatinin einen Vergleichsstreubereich von $\pm 15\%$, für Cholesterin und Calcium bis 20% (!) und mit den konventionellen Meßverfahren verglichen, eine nicht vertretbare Präzisionseinbuße bei der Calcium-, Harnsäure- und Harnstoffmessung (Tab. 4, b und c, Tab. 5, b/c). Unter gleich ungünstigen Bedingungen erreicht nach einer Einarbeitungszeit diese MTA in Standardsera für Cholesterin, Phosphor, Bilirubin, Albumin, Gesamteiweiß und Harnstoff einen Vergleichsstreubereich ($2,57 \times s$) von weniger als 10%, also einen $V \leq 3,9\%$. Für Calcium muß mit einem V von 4,2%, für Harnsäure mit 6,3%, für Glucose mit 6,8% und für Kreatinin mit einem V von 9,2% gerechnet werden (Tab. 6, b).

c) Die von dieser MTA unter ungünstigen Bedingungen für SMA 12-Analysen gefundenen Schwankungen von Tag zu Tag liegen damit — teilweise im Gegensatz zu den unter optimalen Meßbedingungen gefundenen Ergebnissen (vgl. 2, a u. Tab. 5, a/c) — nicht besser, aber auch nicht schlechter als bei manueller Serumaufarbeitung und -messung (Tab. 5, b/c).

3. Vergleich SMA 12 — Manuelle Methoden

Dem oben Gesagten entspricht der Paarvergleich einer Stichprobe, die im SMA 12, und mit bisher üblichem Verfahren analysiert wurde. Die im SMA 12 bestimmten Cholesterin-, Bilirubin-, Glucose-, Kreatinin-, Harnstoff- und Harnsäurewerte unterscheiden sich nicht von mit manueller Analysenaufbereitung nach WATSON (19) oder nach SCHOENHEIMER (20, 21) bzw. SPERRY (22) bestimmtem Cholesterin, nicht von „manuell“ ermitteltem Bilirubin (23) und nicht von im 1- oder 2-Kanal-Autoanalyser bestimmten Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und Glucose. Zwischen „SMA 12“-Phosphat-, -Calcium-, -Gesamteiweiß- und -Albumin- und den im 2-Kanal-Autoanalyser bestimmten Phosphatwerten, flammenphotometrisch gemessenem Calcium, dem „manuell“ bestimmten Gesamteiweiß und

den aus der elektrophoretischen Eiweißverteilung errechneten Albuminkonzentrationen bestehen ebenfalls keine Unterschiede, wenn man die Signifikanzschranke auf $P > 99\%$ oder einen Testquotienten von $= 2,64$ ($n = 70$) festlegt (Tab. 7). Bei noch größerem Stichprobenumfang sind für diese Messungen allerdings Differenzen möglich. Die Korrelationskoeffizienten und Regressionsfunktionen zwischen den im SMA 12 und mit bisherigen Methoden ermittelten Calcium-, Phosphor-, Albumin-, Gesamteiweiß-, Aspartat-Transaminase-, Lactatdehydrogenase- und alkalischen Phosphatasewerten sind deshalb in Tabelle 8 zusammengestellt. Keine Übereinstimmung besteht zwischen den im optischen Test bei fortlaufender Registrierung und den im SMA 12 erhaltenen Aktivitäten für Aspartat-Transaminase, alkalische Phosphatase und Lactatdehydrogenase. Das liegt an den unterschiedlichen Reaktionsbedingungen und an der Aktivitätsangabe in verschiedenen Einheiten (siehe oben), die nicht oder nur mit Vorbehalten umgerechnet werden können.

Aus diesem Grund haben wir den Aspartat-Transaminase-Kanal für eine Kreatininmessung umgerüstet und lassen die für die Bestimmung der alkalischen Phosphatase und für die Lactatdehydrogenase vorgesehenen Kanäle ungenutzt.

4. Vergleich der Präzision in Standard- und Poolsera

An den noch relativ weiten Vergleichsstreubereichen für die SMA 12-Messungen von Calcium, Glucose und Kreatinin (die Enzyme bleiben aus den genannten Gründen unberücksichtigt) mag die geringe Stabilität dieser Substanzen im Standard- und Poolserum mit Schuld tragen, zumal, wenn das Untersuchungsmaterial wiederholt auf Raumtemperatur aufgewärmt und dann wieder auf 4° abgekühlt wird. Über den Einfluß, den die *Qualität* des Untersuchungsmaterials auf den Wiederhol- und Vergleichsstreubereich nimmt, unterrichtet die Tabelle 9. Lagerungsbedingte Konzentrationsänderungen wirken sich auf serielle Untersuchungen kaum oder

nicht aus, weshalb für die Kontrolle der Präzision in der Serie Poolserum und Standardserum gleichermaßen geeignet sind.

Für die Ermittlung der *Präzision* von *Tag zu Tag* muß dagegen das Untersuchungsgut über 3—5 Wochen stabil bleiben. Das ist in richtig aufbereitetem „labor-eigenem“ Poolserum wie in Standardsera gewährleistet (Tab. 9 St^b/P^1). Jedoch scheint sich eine weniger sorgfältige Gerätewartung und Bedienung eher am Vergleichsstreubereich für Poolserumanalysen, weniger am Standard auszuwirken (Tab. 9 $St^b:P^1$; $St^b:P^2$). Aus dieser Abhängigkeit von einem „dauerhaften Standard“ erwachsen der Präzision von Tag zu Tag für relative Konzentrationsmessungen — wie sie in Technicon-Geräten üblich sind — die wichtigste, weil häufigste Störung.

Das von der Lieferfirma für den SMA 12 empfohlene Arbeitsschema, die den Serumuntersuchungen vorausgehenden Vergleiche zwischen Tages- und Vortagsstandard sind unbedingt erforderlich und als Minimum anzusehen. Wir haben das Einstell- und Kontrollschema für den Routinebetrieb inzwischen erweitert (siehe oben), denn auch bei identischen Werten in der *Serie* — garantiert durch das Analysenprinzip und zwischen-geschaltete Standards — bleibt die Präzision von Tag zu Tag kritisch. Hier ist man von einem exakt geeichten, stabilen, dem zu untersuchenden Material möglichst ähnlichen Standard, abhängig. Eine Gegenkontrolle mit getestetem Poolserum gehört zu unserem Kontroll- bzw. Einstellprogramm.

Möglichst geringe Wiederhol- und Vergleichsstreubereiche für die SMA-12-Daten sind in dem Maße vordringlich, in dem ein derartiges Gerät den Datenausstoß verzehnfacht, den klinisch-chemischen Befund für den Einzelfall verbreitert und die Zahl der damit untersuchten Patienten vergrößert (24). Auch die umfangreichen „Vorarbeiten“ implizieren, abgesehen von Rentabilitätsgründen, möglichst viele Serumanalysen, also einen vielstündigen Lauf des SMA 12 soweit es Reagenzienvorrat und Gerätewartung zulassen.

Literatur

1. THIERS, R. E. und K. M. OGLESBY, Clin. Chem. (New York) 10, 246 (1964). — 2. EGGSTEIN, M., Regensburger ärztl. Fortbildung. In Vorbereitung. — 3. EGGSTEIN, M., R. ALLNER, E. KUHLMANN und W. KNODEL, Klin. Wschr. 44, 424 (1966). — 4. HUANG, Analyt. Chem. 33, 1405 (1965). — 5. KESSLER, G. und M. WOLFMAN, Clin. Chem. (New York) 10, 686 (1964). — 6. GOMBINO, S. R. und H. SCHREIBER, Technicon Symposium, 1964, Vortrag Nr. 54. — 7. NESS, A. T., H. C. DICKERSON und J. V. PASTEWKA, Clin. chim. Acta (Amsterdam) 12, 532 (1965). — 8. WEICHSELBAUM, T. E., Amer. J. Clin. Pathol., 7, 40 (1946). — 9. LOFLAND, Technicon Automation Analytical, 1963, S. 356 zit.: Technicon SMA 12 Manual. — 10. MARSH, W. H., B. FINGERHUT und H. MILLER, Clin. Chem. (New York) 11, 624 (1965). — 11. MARSH, W. H., B. FINGERHUT und E. KIRSCH, Clin. Chem. (New York) 5, 119 (1959). — 12. HOCELLA, N. J. und S. WEINHOUSE, Analyt. biochem. 10, 304 (1965). — 13. HOCELLA, N. J. und S. WEINHOUSE,

Analyt. biochem. 13, 322 (1965). — 14. WACKER, W. E. C. und L. E. DORFMAN, J. Amer. Med. Ass. 181, 972 (1962). — 15. MORGENSTERN, S., M. OKLANDER, J. AUERBACH, J. KAUFMAN und B. KLEIN, Clin. Chem. (New York) 12, 95 (1966). — 16. KARMEN, A., J. Clin. Invest., 34, 126 (1955). — 17. HUGHES, H. K., Analyt. Chem. 24, 1349 (1962). — 18. DOERFFEL, K., Beurteilung von Analysenverfahren und -ergebnissen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, J. F. Bergmann München (1965). — 19. WATSON, D., Clin. chim. Acta (Amsterdam) 5, 637 (1950). — 20. SCHOENHEIMER, R. und W. M. SPERRY, J. biol. Chemistry 106, 745 (1934). — 21. SCHOENHEIMER, R. und W. M. SPERRY, J. biol. Chemistry 110, 655 (1935). — 22. SPERRY, W. M. und M. WEBB, J. biol. Chemistry 187, 97 (1950). — 23. JENDRASSIK, L. und P. GROF, Biochem. Z. 297, 81 (1938). — 24. BOCK, H. E. und M. EGGSTEIN, Dtsch. Med. Wschr. 93, 985 (1968).

Prof. Dr. M. Eggstein
74 Tübingen, Olfried-Müller-Str.