

# Piccolo® Comprehensive Metabolic Panel-Reagenzdisk



Nur für die diagnostische In-vitro-Anwendung und  
nur für die Anwendung durch Fachpersonal  
Kunden- und technischer Service: 1-800-822-2947  
Kunden außerhalb der USA: +49 6155 780 210

Betrifft nur Kunden in den USA  
Von CLIA-Auflagen befreit: Lithium-Heparin-  
Vollblut verwenden, nur mittlere Komplexität:  
Lithium-Heparin-Vollblut, Lithium-Heparin-  
Plasma oder Serum verwenden



Abaxis, Inc.  
3240 Whipple Rd.  
Union City, CA 94587  
USA



ABAXIS Europe GmbH  
Bunsenstr. 9-11  
64347 Griesheim  
Germany

## 1. Verwendungszweck

Die Piccolo® Comprehensive Metabolic Panel-Reagenzdisk soll zusammen mit dem Piccolo-Blutchemie-Analysesystem oder dem Piccolo Xpress® Analysesystem für klinische Chemie eine *in vitro* quantitative Bestimmung von Alaninaminotransferase (ALT), Albumin (ALB), Alkalische Phosphatase (ALP), Aspartat-Aminotransferase (AST), Kalzium, Chlorid, Kreatinin, Glucose, Kalium, Natrium, Gesamtbilirubin, Gesamtkohlendioxid, Gesamtprotein und Harnstoffstickstoff (BUN) in heparinisiertem Vollblut, heparinisiertem Blutplasma oder Serum im klinischen Labor oder am Point-of-Care.

### Nur für Kunden in den USA

Die Analysen dieses Panels erfordern gemäß den CLIA-Vorschriften aus dem Jahr 1988 keine CLIA-Zertifizierung. Modifiziert ein Labor die Anweisungen für das Analysesystem, gelten die Analysen als Tests hoher Komplexität und unterliegen allen CLIA-Vorschriften. In nicht von CLIA zugelassenen Labors darf ausschließlich Lithiumheparin-Vollblut analysiert werden. In gemäß CLIA für Analysen mit mäßiger Komplexität zugelassenen Labors dürfen ausschließlich Lithiumheparin-Vollblut, Lithiumheparin-Plasma oder Serum verwendet werden.

Mit dem Zertifikat zur Befreiung von den CLIA-Vorschriften können Analysen, für die kein CLIA-Zertifikat benötigt wird, durchgeführt werden. Der Bescheid über die Freistellung von der CLIA-Zertifizierung ist bei den Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS, USA) erhältlich. Die Commission on Laboratory Accreditation (COLA) ist unter 1-800-981-9883 bei der Beantragung behilflich.

## 2. Zusammenfassung und Erläuterung der Tests

Die Piccolo Comprehensive Metabolic Panel-Reagenzdisk und das Piccolo-Blutchemie-Analysesystem stellen ein *in-vitro*-Diagnosesystem dar, das den Arzt bei der Diagnose folgender Störungen unterstützt:

Alaninaminotransferase (ALT):	Leberkrankungen einschließlich virale Hepatitis und Zirrhose.
Albumin:	Leber- und Nierenerkrankungen.
Alkalische Phosphatase (ALP):	Leber-, Knochen-, Schilddrüsen- und Darmerkrankungen.
Aspartat-Aminotransferase (AST):	Lebererkrankungen einschließlich Hepatitis und Virusgelbsucht sowie Schock.
Kalzium:	Schilddrüsen-, Knochen- und chronische Nierenerkrankungen, Tetanus.
Chlorid:	Dehydration, anhaltende Diarrhöe und Erbrechen, Nierentubuluserkrankungen, Hyperparathyreoidismus, Verbrennungen, Nierenerkrankungen mit Salzverlust, Hyperhydratation und Thiazidtherapie.
Kreatinin:	Nierenerkrankungen und Dialyseüberwachung.
Glucose:	Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels einschließlich Hypoglykämie bei Erwachsenen und Jugendlichen.
Kalium:	Nierenglomerulum- oder -tubuluserkrankungen, Nebennierenrindeninsuffizienz, diabetische Ketonkörperazidose, intravenöse Kaliumüberschusstherapie, Sepsis, Panhypopituitarismus, In-vitro-Hämolyse, Hyperaldosteronismus, Fehlernährung, Hyperinsulinismus, Stoffwechselalkalose und Magen-Darm-Schwund.

Natrium:	Dehydrierung, Diabetes insipidus, Verlust hypotonischer Magen-Darm-Flüssigkeiten, Salzvergiftung, selektive Unterdrückung des Durstgefühls, Hautverluste, Verbrennungen, Schweißausbrüche, Hyperaldosteronismus, ZNS-Störungen, Dilutions-, Auszehrungs- und Wahnhyponatriämie sowie Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.
Gesamtbilirubin:	Leberstörungen einschließlich Hepatitis und Obstruktion der Gallenblase; Gelbsucht.
Gesamtkohlendioxid:	Primäre Stoffwechselalkalose und -azidose sowie primäre respiratorische Alkalose und Azidose.
Gesamtprotein:	Leber-, Nieren- und Knochenmarkerkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.
Harnstoffstickstoff (BUN):	Nieren- und Stoffwechselerkrankungen.

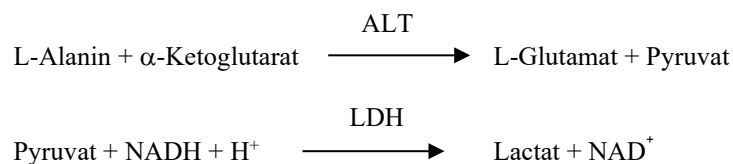
**Wie bei allen diagnostischen Prüfverfahren sind vor der abschließenden Diagnose sämtliche andere Prüfverfahren, einschließlich des klinischen Status des Patienten, in Betracht zu ziehen.**

### 3. Verfahrensprinzip

#### Alaninaminotransferase (ALT)

Die Alaninaminotransferase (ALT) wurde mit drei Methoden gemessen. Zwei dieser Verfahren, die kolorimetrische Dinitrophenylhydrazinkopplungstechnik<sup>1,2</sup> und der Fluoreszenzenzym-Assay, werden nur selten verwendet.<sup>3</sup> Ein auf der Arbeit von Wróblewski und LaDue<sup>4</sup> basierendes enzymatisches Verfahren ist die gebräuchlichste Methode für die Bestimmung von ALT-Konzentrationen im Serum. Ein modifiziertes Verfahren nach Wróblewski und LaDue wurde als empfohlenes Verfahren der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) vorgeschlagen.<sup>5</sup>

Die für die Piccolo-Analysesysteme entwickelte Methode ist eine Abwandlung des von der IFCC empfohlenen Verfahrens. Bei dieser Reaktion katalysiert ALT den Transfer einer Aminogruppe von L-Alanin zu  $\alpha$ -Ketoglutarat zur Bildung von L-Glutamat und Pyruvat. Lactatdehydrogenase katalysiert die Umwandlung von Pyruvat in Lactat. Damit einhergehend wird NADH wie im folgenden Reaktionsschema dargestellt zu  $\text{NAD}^+$  oxidiert.



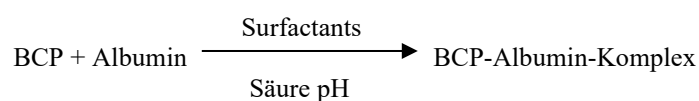
Die Änderungsgeschwindigkeit der Extinktionsdifferenz zwischen 340 nm und 405 nm hängt mit der Umwandlung von NADH zu  $\text{NAD}^+$  zusammen und ist direkt proportional zur Menge des in der Probe vorhandenen ALT.

#### Albumin (ALB)

In frühen Methoden wurde Albumin unter anderem mit Fraktionierungstechniken<sup>6,7,8</sup> und dem Tryptophangehalt von Globulinen gemessen.<sup>9,10</sup> Diese Methoden waren umständlich und nicht besonders spezifisch. Zwei immunochemische Techniken werden als Referenzmethoden in Betracht gezogen, sind jedoch teuer und zeitaufwendig.<sup>11</sup>

Farbstoffbindungstechniken sind am gebräuchlichsten für das Messen von Albumin. Bromcresolgrün (BCG) ist die am häufigsten verwendete Farbstoffbindungstechnik, kann jedoch zu einer Überschätzung der Albuminkonzentration führen, insbesondere am unteren Ende des Normalbereichs.<sup>12</sup> Bromcresolpurpur (BCP) hat unter den verwendeten Farbstoffen die höchste Spezifität.<sup>13,14</sup>

Bromcresolpurpur (BCP) wechselt bei Bindung mit Albumin seine Farbe von gelb zu blau. Der Extinktionshöchstwert ändert sich mit dem Farbwechsel.

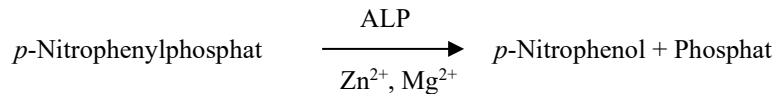


Gebundenes Albumin verhält sich proportional zur Albuminkonzentration in der Probe. Dies ist eine Umschlagpunktreaktion, die als Extinktionsdifferenz zwischen 600 nm und 550 nm gemessen wird.

### Alkalische Phosphatase (ALP)

Die ersten Techniken zur Messung von Alkaliphosphatase wurden vor über 60 Jahren entwickelt. Mehrere dieser Umschlagpunkt- oder Zweipunkt-Spektrophotometrierverfahren<sup>15,16</sup> werden heute als veraltet oder zu umständlich angesehen. Durch Verwendung von *p*-Nitrophenylphosphate (*p*-NPP) wurde die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht.<sup>17,18</sup> Die Zuverlässigkeit des Verfahrens wurde durch Verwendung eines Metallionenpuffers zur Aufrechterhaltung der Konzentration von Magnesium- und Zinkionen in der Reaktion stark verbessert.<sup>19</sup> Im Referenzverfahren der American Association for Clinical Chemistry (AACC)<sup>20</sup> wird *p*-NPP als Substrat und als Metallionenpuffer verwendet.

Das Piccolo-Verfahren ist eine Abwandlung der von AACC und IFCC<sup>21</sup> verwendeten Methoden. Alkalische Phosphatase hydrolysiert *p*-NPP in einem Metallionenpuffer und bildet *p*-Nitrophenol und Phosphat.

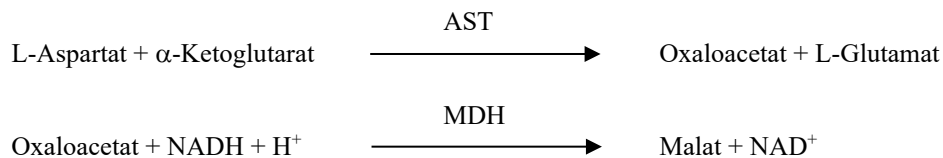


Die Menge an ALP in der Probe verhält sich proportional zur Anstiegsgeschwindigkeit der Extinktionsdifferenz zwischen 405 nm und 500 nm.

### Aspartat-Aminotransferase (AST)

Der Aspartat-Aminotransferase (AST)-Test beruht auf der von entwickelten Karmen-Geschwindigkeitsmethode<sup>22</sup> in der von Bergmeyer abgewandelten Form.<sup>23</sup> Die aktuelle Referenzmethode der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) verwendet die Karmen/Bergmeyer-Technik des Koppelns von Malatdehydrogenase (MDH) und reduziertem Nicotinamiddinucleotid (NADH) zum Nachweis von AST im Serum.<sup>23,24</sup> Lactatdehydrogenase (LDH) wird der Reaktion zugegeben, um die durch endogenes Pyruvat verursachten Interferenzen zu verringern.

AST katalysiert die Umsetzung von L-Aspartat und  $\alpha$ -Ketoglutarat in Oxaloacetat und L-Glutamat. Oxaloacetat wird in Malat umgewandelt und NADH wird durch den Katalysator MDH zu  $\text{NAD}^+$  oxidiert.

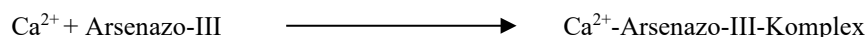


Die durch die Umwandlung von NADH in  $\text{NAD}^+$  bewirkte Extinktionsänderungsgeschwindigkeit bei 340 nm/405 nm ist direkt proportional zur in der Probe vorhandenen AST-Menge.

### Kalzium (CA)

Bei den ersten Verfahren zur Analyse von Kalzium wurde Kalzium mit einem Überschuss von Anionen ausgefällt.<sup>25,26,27</sup> Fällmethoden sind aufwendig und oft ungenau. Die Referenzmethode für Kalzium ist Atomabsorptionsspektroskopie. Diese Methode ist jedoch nicht für die routinemäßige Anwendung geeignet.<sup>28</sup> Spektrophotometrische Methoden unter Verwendung von entweder *o*-Cresolphthalein Complexone oder Arsenazo-III- Metallochromindikatoren sind am gebräuchlichsten.<sup>29,30,31</sup> Arsenazo-III besitzt eine hohe Affinität für Kalzium und ist im Gegensatz zu CPC nicht temperaturabhängig.

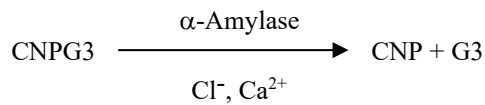
Das Kalzium in der Patientenprobe bindet an Arsenazo-III und bildet einen Kalzium-Farbstoffkomplex.



Die Umschlagpunktreaktion wird bei 405 nm, 467 nm und 600 nm überwacht. Die Kalziummenge in der Probe ist proportional zur Extinktion.

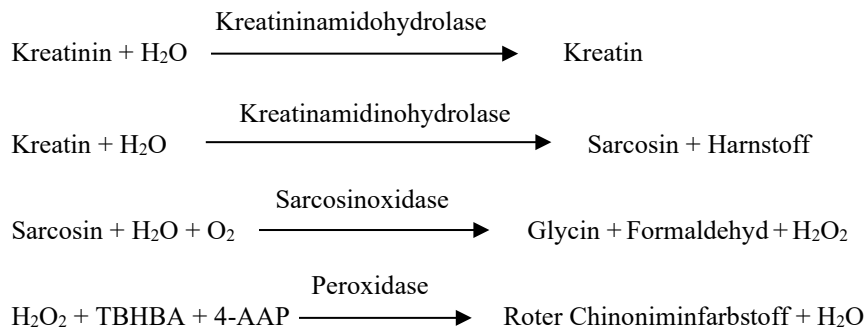
### Chlorid (CL<sup>-</sup>)

Die Methode beruht auf der Bestimmung der chloridabhängigen Aktivierung von  $\alpha$ -Amylaseaktivität. Deaktivierte  $\alpha$ -Amylase wird durch Zugabe des Chloridions reaktiviert und ermöglicht eine Reassoziierung von Kalzium und Enzym. Die Reaktivierung von  $\alpha$ -Amylaseaktivität ist proportional zur Konzentration der Chloridionen in der Probe. Die reaktivierte  $\alpha$ -Amylase wandelt das Substrat, 2-Chlor-*p*-nitrophenyl- $\alpha$ -D-maltotriosid (CNPG3) in 2-Chlor-*p*-Nitrophenol (CNP) um und produziert dabei Farbe und  $\alpha$ -Maltotriose (G3). Die Reaktion wird bichromatisch gemessen und die Erhöhung der Extinktion ist direkt proportional zur reaktivierten  $\alpha$ -Amylaseaktivität und der Konzentration des Chloridions in der Probe.<sup>32</sup>



### Kreatinin (CRE)

Die 1886 eingeführte Jaffe-Methode ist noch immer weit verbreitet bei der Bestimmung von Kreatininspiegeln im Blut. Die aktuelle Referenzmethode kombiniert die Verwendung von Fullererde (Floridin) mit der Jaffe-Technik, um die Spezifität der Reaktion zu erhöhen.<sup>33,34</sup> Es wurden außerdem enzymatische Methoden entwickelt, die spezifischer für Kreatinin sind als die verschiedenen Abwandlungen des Jaffe-Verfahrens.<sup>35,36,37</sup> Verfahren, die das Enzym Kreatininamidohydrolase verwenden, beseitigen das Problem der Interferenz von Ammoniumionen, das in Techniken unter Verwendung von Kreatininiminohydrolase auftritt.<sup>38</sup>



Die Konzentration von Kreatinin in der Probe wird mit zwei Küvetten bestimmt. Das endogene Kreatin wird in der Blindwertküvette gemessen und von der Gesamtsumme aus endogenem Kreatin und durch Enzymreaktionen in der Testküvette gebildetem Kreatin subtrahiert. Wenn das endogene Kreatin aus den Berechnungen entfernt ist, ist die Kreatinin-Konzentration proportional zur Intensität der produzierten roten Farbe. Die Umschlagpunktreaktion wird als die Extinktionsdifferenz zwischen 550 nm und 600 nm gemessen.

### eGFR (berechnet)

Serumcreatinin wird routinemäßig als Indikator der Nierenfunktion bestimmt. Da sich Alter, Geschlecht und Rasse auf Creatinin auswirken, ist der Nachweis eines chronischen Nierenleidens (CKD) ausschließlich auf der Grundlage des Serumcreatininwerts evtl. nicht möglich. Daher rät das US-amerikanische Nierenleidenaufklärungsprogramm (National Kidney Disease Education Program) eindringlich dazu, dass Laboratorien bei Serumcreatinin-Bestimmungen für Patienten ab 18 Jahren routinemäßig einen Schätzwert der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) berichten. Durch routinemäßiges Berichten der eGFR bei allen Serumcreatinin-Bestimmungen können Laboratorien die Identifizierung von Personen mit reduzierter Nierenfunktion sowie den Nachweis von chronischen Nierenerkrankungen unterstützen. Berechnete eGFR-Werte von <60 mL/Min. stehen im Allgemeinen mit einem erhöhten Risiko eines ungünstigen Nierenerkrankungsbefunds in Zusammenhang.

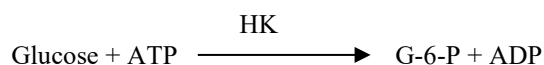
Die eGFR-Berechnung durch Piccolo erfolgt anhand des Alters, des Geschlechts und der Rasse des Patienten. Die Piccolo-Methode für Creatinin ist rückführbar auf die IDMS-Referenzmethode für Creatinin, so dass die folgende Form der MDRD-Gleichung für die eGFR-Berechnung eingesetzt werden kann.

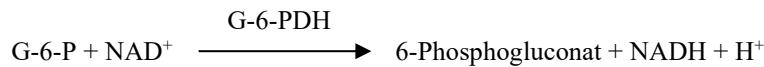
$$\text{GFR (mL/Min./1,73 m}^2) = 175 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ falls weiblich}) \times (1,212 \text{ falls afrikanischer Herkunft})$$

### Glucose (GLU)

Messungen der Glucosekonzentration wurden zuerst mit Kupferreduktionsmethoden (wie Folin-Wu<sup>39</sup> und Somogyi-Nelson<sup>40,41</sup>) vorgenommen. Die mangelnde Spezifität bei Kupferreduktionstechniken führte zur Entwicklung quantitativer Verfahren mit den Enzymen Hexokinase und Glucoseoxidase. Der in die Comprehensive Metabolic Panel-Reagenzdisk integrierte Glucosetest ist eine abgewandelte Version der Hexokinase-Methode, die als Basis für die Glucose-Referenzmethode vorgeschlagen wurde.<sup>42</sup>

Die durch Hexokinase (HK) katalysierte Umsetzung von Glucose mit Adenosintriphosphat (ATP) erzeugt Glucose-6-Phosphat (G-6-P) und Adenosindiphosphat (ADP). Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PDH) katalysiert die Umsetzung von G-6-P in 6-Phosphogluconat und die Reduktion von Nicotinamidadeninucleotid (NAD<sup>+</sup>) zu NADH.

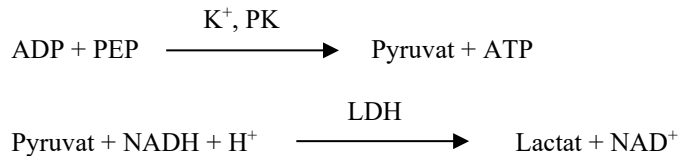




### Kalium (K<sup>+</sup>)

Es wurden spektrophotometrische Methoden entwickelt, die die Messung der Kaliumkonzentration mit Standardgeräten der klinischen Chemie ermöglichen. Die enzymatische Methode von Abaxis beruht auf der Aktivierung von Pyruvatkinase mit Kalium und zeigt eine hervorragende Linearität und vernachlässigbare Anfälligkeit gegen endogene Substanzen.<sup>43,44,45</sup> Interferenzen durch Natrium- und Ammoniumion werden durch Zugabe von Kryptofix bzw. Glutaminsynthetase minimiert.<sup>43</sup>

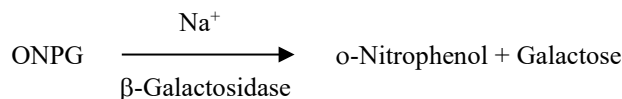
In der Reaktion mit gekoppelten Enzymen dephosphoryliert Pyruvatkinase (PK) Phosphoenolpyruvat (PEP) und bildet Pyruvat. Lactatdehydrogenase (LDH) katalysiert die Umwandlung von Pyruvat in Lactat. Damit einhergehend wird NADH zu NAD<sup>+</sup> oxidiert.



Die Änderungsgeschwindigkeit der Extinktionsdifferenz zwischen 340 nm und 405 nm hängt mit der Umwandlung von NADH zu NAD<sup>+</sup> zusammen und ist direkt proportional zur Menge des in der Probe vorhandenen Kaliums.

### Natrium (Na<sup>+</sup>)

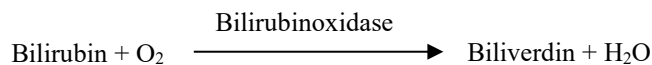
Es wurden kolorimetrische und enzymatische Methoden entwickelt, die die Messung der Natriumkonzentration mit Standardgeräten der klinischen Chemie ermöglichen.<sup>46,47,48</sup> In der Abaxis-Enzymreaktion wird β-Galactosidase durch das Natrium in der Probe aktiviert. Das aktivierte Enzym katalysiert die Umsetzung von o-Nitrophenyl-β-D-Galactopyranosid (ONPG) zu o-Nitrophenol und Galactose.



### Gesamtbilirubin (TBIL)

Die Gesamtbilirubinspiegel wurden üblicherweise durch Tests unter Verwendung von diazotierter Sulfanilsäure gemessen.<sup>49,50</sup> Eine neuere, spezifischere Methode wurde mit dem Enzym Bilirubinoxidase entwickelt.<sup>51,52,53</sup> Zusätzlich zur Verwendung der spezifischeren Bilirubintestmethode wird der photochemische Abbau des Analyts in der Piccolo-Blutchemie-Analysesystemen auf ein Minimum reduziert, da die Probe sofort nach der Entnahme getestet werden kann.

In dem enzymbasierten Verfahren wird Bilirubin durch Bilirubinoxidase zu Biliverdin oxidiert.

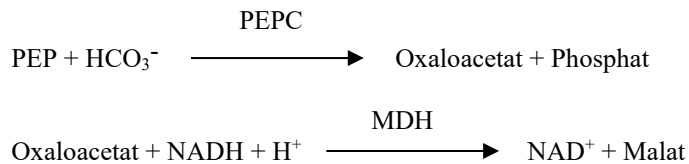


Bilirubin wird als Extinktionsdifferenz zwischen 467 nm und 550 nm quantitativ bestimmt. Die Anfangsextinktion dieser Umschlagpunktreaktion wird mit der Bilirubin-Blindwertküvette, die endgültige Extinktion mit der Bilirubin-Testküvette ermittelt. Die Bilirubinmenge in der Probe ist proportional zur Differenz zwischen diesen Messungen von Anfangs- und Endextinktion.

### Gesamtkohlendioxid (tCO<sub>2</sub>)

Die Gesamtkohlendioxid im Serum oder Plasma ist als gelöstes Kohlendioxid, Carbaminoderivaten von Proteinen, Bicarbonat und Carbonat-Ionen sowie Kohlensäure vorhanden. Sie kann durch pH-Wertindikator, CO<sub>2</sub>-Elektrode und spektrophotometrische enzymatische Methoden gemessen werden, die alle genaue Ergebnisse liefern.<sup>54,55</sup> Die enzymatische Methode eignet sich gut für den Einsatz in einem Routine-Blutchemieanalysiergerät, ohne das Verfahren komplizierter zu machen.

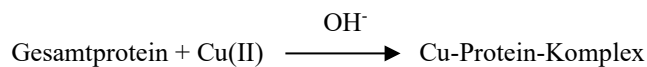
Bei der Enzym-Methode wird die Probe zunächst alkalisch gestellt, um alle Formen von Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) in Bicarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) umzuwandeln. Phosphoenolpyruvat (PEP) und HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> reagieren dann miteinander und bilden in Gegenwart von Phosphoenolpyruvatcarboxylase (PEPC) Oxalacetat und Phosphat. Malatdehydrogenase (MDH) katalysiert die Umsetzung von Oxaloacetat und reduziertem Nicotinamidadenindinucleotid (NADH) zu NAD<sup>+</sup> und Malat. Die Geschwindigkeit der Extinktionsänderung durch Umwandlung von NADH in NAD<sup>+</sup> ist direkt proportional zur Menge von tCO<sub>2</sub> in der Probe.



### Gesamtprotein (TP)

Die Gesamtproteinmethode ist eine Abwandlung der für ihre Präzision, Genauigkeit und Spezifität geschätzten Biuretreaktion.<sup>56</sup> Sie wurde zuerst von Riegler entwickelt und dann von Weichselbaum, Dumas et al. modifiziert. Die Biuretreaktion wird als mögliche Gesamtprotein-Referenzmethode angesehen.<sup>57,58,59</sup>

Bei der Biuretreaktion wird die Proteinlösung mit Kupfer(II)-Ionen in einem stark basischen Medium behandelt. Natriumkaliumtartrat und Kaliumiodid werden zugesetzt, um das Ausfällen von Kupferhydroxid bzw. eine Autoreaktion von Kupfer zu verhindern.<sup>58</sup> Die Cu(II)-Ionen reagieren mit Peptidbindungen zwischen den Carbonylsauerstoff- und Amidstickstoffatomen und bilden einen farbigen Cu-Protein-Komplex.

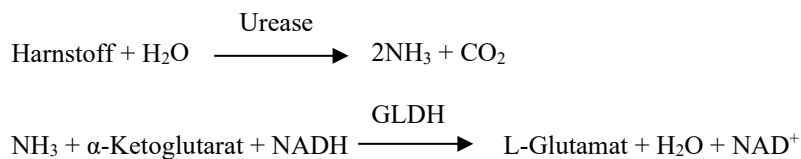


Die in der Probe vorhandene Menge an Gesamtprotein ist direkt proportional zur Extinktion des Cu-Protein-Komplexes. Der Gesamtproteintest ist eine Umschlagpunktreaktion, wobei die Extinktion als Extinktionsdifferenz zwischen 550 nm und 850 nm gemessen wird.

### Harnstoffstickstoff (BUN)

Harnstoff kann sowohl direkt als auch indirekt gemessen werden. Die Diacetylmonoximreaktion, die einzige direkte Methode zur Messung von Harnstoff, wird häufig angewendet, involviert jedoch gefährliche Reagenzien.<sup>60</sup> Indirekte Methoden messen den vom Harnstoff gebildeten Ammoniak; der Einsatz des Enzyms Urease hat die Spezifität dieser Tests erhöht.<sup>61</sup> Der Ammoniak wird auf verschiedene Weise quantitativ bestimmt, darunter Stickstoffbestimmung nach Neßler (Säuretitration), die Berthelot-Methode<sup>62,63</sup> und Reaktionen mit gekoppelten Enzymen.<sup>64,65</sup> Katalysierte Berthelot-Verfahren sind beim Messen von Ammoniak jedoch fehlerhaft.<sup>66</sup> Reaktionen mit gekoppelten Enzymen sind schnell, haben eine hohe Spezifität für Ammoniak und sind allgemein in Gebrauch. Eine solche Umsetzung wurde als Kandidat für eine Referenzmethode vorgeschlagen.<sup>67</sup>

Bei der Reaktion mit gekoppelten Enzymen hydrolysiert Urease den Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid. Wenn der Ammoniak mit  $\alpha$ -Ketoglutarat und reduziertem Nicotinamadeninucleotid (NADH) kombiniert wird, oxidiert das Enzym Glutamatdehydrogenase (GLDH) NADH zu NAD<sup>+</sup>.



Die Änderungsgeschwindigkeit der Extinktionsdifferenz zwischen 340 nm und 405 nm hängt mit der Umwandlung von NADH zu NAD<sup>+</sup> zusammen und ist direkt proportional zur Menge des in der Probe vorhandenen Harnstoffs.

## 4. Funktionsprinzip

Grundsätze und Grenzen des Verfahrens sind im Bedienungshandbuch für das Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie aufgeführt.

## 5. Beschreibung der Reagenzien

### Reagenzien

Jede Piccolo Comprehensive Metabolic Panel-Reagenzdisk umfasst trockene, testspezifische Reagenzienkapseln (Beschreibung folgt). Ein trockenes Blindwert-Probereagens (bestehend aus Puffer, Surfactants, Binde- und Konservierungsmitteln) ist den einzelnen Disks zur Berechnung der Konzentrationen von Alaninaminotransferase (ALT), Albumin (ALB), Alkalische Phosphatase (ALP), Aspartat-Aminotransferase (AST), Kalzium (CA), Chlorid (CL<sup>-</sup>), Glucose (GLU), Kalium (K<sup>+</sup>), Natrium (NA<sup>+</sup>), Gesamtkohlendioxid (tCO<sub>2</sub>), Gesamtprotein (TP) und Harnstoffstickstoff (BUN)

beigefügt. Spezielle Probenblindwerte befinden sich auf der Disk für Kreatinin (CRE), Gesamtbilirubin (TBIL). Jede Disk enthält auch ein aus Surfactants und Konservierungsmitteln bestehendes Verdünnungsmittel.

**Tabelle 1: Reagenzien**

<b>Komponente</b>	<b>Menge/Disk</b>
2,4,6-Tribrom-3-Hydroxybenzoesäure (TBHBA)	188µg
2-Chloro-4-Nitrophenyl- $\alpha$ -Maltotriosid (CNPG3)	53µg
2-Methyl-4-Isouthiazolin-3-on-Hydrochlorid (MIT)	4,2µg
4,7,13,16,21-Pentaoxa-1,10-Diazabicyclo[8.8.5]Tricosan (Kryptofix 221)	86µg
4-Aminoantipyrinhydrochlorid	13µg
Adenosin-5'-Diphosphat	36µg
Adenosin-5'-Triphosphat	22µg
$\alpha$ -Ketoglutarensäure	101µg
Amylase	0,036U
Arsenazo-III, Natriumsalz	1,7µg
Ascorbatoxidase ( <i>Cucurbita spp.</i> )	0,3U
Bilirubinoxidase	0,1U
Bromcresolpurpur	2,2µg
Kaliumacetat	25µg
Zitronensäure, Trinatriumsalz	567µg
Kreatinamidinohydrolase ( <i>Actinobacillus spp.</i> )	3U
Kreatininamidohydrolase ( <i>Pseudomonas spp.</i> )	1U
Kupfer(II)-Sulfat	134µg
Ethylenglycol-bis( $\beta$ -Aminoethylether)-N,N,N',N'-Tetraessigsäure (EGTA)	4µg
Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)	178µg
Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Dinatriumsalz	15µg
$\beta$ -Galactosidase	0,005U
Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (Hefe)	0,05U
Glutamatdehydrogenase (Rinderleber)	0.01U
Glutaminsynthetase	0,17U
Hexokinase (Hefe)	0,1U
Imidazol	29µg
Lactatdehydrogenase	0,27U
L-Alanin	874µg
L-Asparaginsäure	426µg
L-Glutaminsäure	9,2µg
Magnesiumchlorid	3µg
Magnesiumsulfat	33µg
Malate-Dehydrogenase (Schweineherz)	0,1U
Manganchlorid	10µg
N-Acetylcystein	60µg
$\beta$ -Nicotinamidadenindinucleotid (NAD )	40µg
$\beta$ -Nicotinamidadenindinucleotid, reduziert (NADH)	48µg
o-Nitrophenyl- $\beta$ -D-Galactopyranosid (ONPG)	22µg
Peroxidase (horseradish)	1U
Phosphoenolpyruvat	57µg
Phosphoenolpyruvatcarboxylase	0,001U
p-NPP	56µg
Kaliumferrocyanid	0,4µg
Kaliumiodid	28µg
Pyruvatkinase	0,01U

**Tabelle 1: Reagenzien (Fortsetzung)**

<b>Komponente</b>	<b>Menge/Disk</b>
Sarcosinoxidase (Mikroorganismus)	1U
Natriumkaliumtartrat	343µg
Urease (Jackbohne)	0,05U
Zinksulfat	3µg
Puffer, Surfactants, Binde- und Konservierungsmittel	

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- Für den Diagnostikeinsatz *in vitro*
- Der Verdünnungsbehälter in der Reagenzdisk wird beim Schließen des Schubfachs des Analysegeräts automatisch geöffnet. Eine Disk mit einem geöffneten Verdünnungsmittelbehälter kann nicht wieder verwendet werden. Prüfen Sie vor dem Schließen des Schubfachs, ob die Probe bzw. Kontrolle in die Disk eingesetzt wurde.
- Gebrauchte Reagenzdisks enthalten menschliche Körperflüssigkeiten. Befolgen Sie beim Umgang mit und beim Entsorgen von gebrauchten Disks die Arbeitsschutzbestimmungen für die Laborpraxis.<sup>68</sup> Anweisungen zum Aufnehmen von verschütteten biologischen Gefahrenstoffen sind im Bedienungshandbuch für das Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie aufgeführt.
- Die Reagenzdisks bestehen aus Kunststoff und können bei Aufschlag auf dem Boden Risse bekommen oder splintern. **Niemals** heruntergefallene Disks verwenden, da diese biologische Gefahrenstoffe überall im Innern des Analysegeräts versprühen können.
- Reagenzienkapseln können Säuren oder Basen enthalten. Bei Einhaltung der empfohlenen Verfahrensweisen kommt der Bediener nicht mit den Reagenzienkapseln in Berührung. Wenn Sie mit Kapseln umgehen müssen (z.B. beim Reinigen nach dem Fallenlassen und Zerschneiden einer Reagenzdisk), verhindern Sie ein Verschlucken oder Einatmen der Reagenzienkapseln sowie Hautkontakt mit ihnen.

### **Anweisungen zum Umgang mit Reagenzien**

Reagenzdisks sind sofort aus dem Kühlschrank heraus ohne Erwärmen einsatzbereit. Lassen Sie die in Folienbeutel eingeschweißten Disks nicht länger als 48 Stunden vor Gebrauch bei Raumtemperatur liegen. Den versiegelten Folienbeutel öffnen, die Disk entnehmen und gemäß den Anweisungen im Bedienungshandbuch für das Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie verwenden. Eine nicht innerhalb von 20 Minuten nach Öffnen des Beutels verwendete Disk ist zu entsorgen.

### **Lagerung**

Lagern Sie Reagenzdisks eingeschweißt in ihre Folienbeutel bei 2-8 °C (36-46 °F). Setzen Sie geöffnete oder ungeöffnete Disks keiner direkten Sonneneinstrahlung oder Temperaturen von über 32 °C (90 °F) aus. Reagenzdisks können bis zu dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum verwendet werden. Das Verfallsdatum ist auch in dem auf den Strichcodierung gedruckten Strichcode verschlüsselt. Bei Überschreiten des Verfallsdatums der Reagenzien erscheint auf der Anzeige des Piccolo Blutchemie-Analysesystems oder des Piccolo Xpress Analysesystems für klinische Chemie eine Fehlermeldung.

### **Anzeichen für instabile oder verdorbene Reagenzdisks**

Bei einem aufgerissenen oder anderweitig beschädigten Folienbeutel kann Feuchtigkeit zur unbenutzten Disk vordringen und die Leistung der Reagenzien negativ beeinflussen. Verwenden Sie keine Disks aus einem beschädigten Beutel.

## **6. Messgerät**

Vollständige Informationen zum Gebrauch des Analysegeräts sind im Bedienungshandbuch für das Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie aufgeführt.

## **7. Probenahme und Probenvorbereitung**

Probennahmeverfahren sind im Probennahme-Abschnitt des Bedienungshandbuchs für das Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie beschrieben.



- Die erforderliche Mindestprobengröße beträgt ~100 µL heparinisertes Vollblut, heparinisertes Blutplasma, Serum oder Kontrollmaterial. Die Probenkammer der Reagenzdisk kann eine Probenmenge von bis zu 120 µL aufnehmen.
- Durch Venenpunktion erhaltene Vollblutproben müssen homogen sein, bevor eine Probe auf die Reagenzdisk übertragen werden kann. Stülpen Sie das Sammelrohr vor dem Probentransfer einige Male sanft um. Schütteln Sie das Sammelrohr nicht, da es sonst zu Hämolyse kommen kann.
- Eine Hämolyse kann fehlerhaft hohe Ergebnisse bei Kaliumassays zur Folge haben. Dieses Problem wird beim Analysieren von Vollbluteventuell nicht bemerkt (Kaliumfreisetzung von nur 0,5 % der Erythrocyten kann den Kaliumspiegel im Serum um 0,5 mmol/L erhöhen). Außerdem können selbst nicht hämolysierte Proben, die nicht unverzüglich bearbeitet werden, aufgrund von intrazellulärem Kaliumauslauf erhöhte Kaliumkonzentrationen aufweisen.<sup>69</sup>
- Durch Venenpunktion erhaltene Vollblutproben müssen binnen 60 Minuten nach Entnahme bearbeitet werden.<sup>70</sup> **Glucose**konzentrationen werden von der Zeitdauer seit der letzten Nahrungsaufnahme des Patienten und durch die Art der vom Patienten genommenen Probe beeinflusst. Zur genauen Bestimmung der Glucoseergebnisse sind die Proben von einem Patienten zu nehmen, der mindestens 12 Stunden keine Nahrung zu sich genommen hat. Die Glucosekonzentration sinkt in nicht zentrifugierten, bei Raumtemperatur gelagerten Proben um etwa 5-12 mg/dL in 1 Stunde.<sup>71</sup>
- Das Kühlen von Vollblutproben kann die Konzentration an **Aspartat-Aminotransferase, Kreatinin** und **Glucose** stark verändern.<sup>72</sup> Die Probe kann in Plasma oder Serum aufgetrennt und in mit Kappen versehenen Röhrchen bei 2-8 °C (36-46°F) gelagert werden, wenn sie nicht binnen 60 Minuten bearbeitet werden kann.
- **Gesamtbilirubin**-Ergebnisse können durch photochemischen Abbau negativ beeinflusst werden.<sup>73</sup> Nicht sofort bearbeitete Vollblutproben sind höchstens 60 Minuten lang im Dunkeln zu lagern. Wenn die Probe in diesem Zeitraum nicht analysiert werden kann, ist sie in Plasma oder Serum aufzutrennen und in einem Probenröhrchen mit Kappe bei niedrigen Temperaturen im Dunkeln aufzubewahren.<sup>74</sup>
- Für Vollblut- oder Plasmaproben nur mit Lithiumheparin evakuierte Probesammelröhrchen (grüner Stopfen) verwenden. Ohne Zusatz evakuierte Probesammelröhrchen (roter Stopfen) oder Serumentrennröhrchen (roter oder rot/schwarzer Stopfen) für Serumproben verwenden.
- Beginnen Sie den Test binnen 10 Minuten nach Übertragung der Probe in die Reagenzdisk.
- Die Konzentration an Gesamtkohlendioxid lässt sich am genauesten bestimmen, wenn der Assay unmittelbar nach dem Öffnen des Röhrchens und so schnell wie möglich nach der Entnahme und Bearbeitung des Blutes im ungeöffneten Röhrchen erfolgt. Die Umgebungsluft enthält weit weniger Kohlendioxid als Plasma, und gasförmiges gelöstes Kohlendioxid entweicht von der Probe in die Luft, wodurch sich der Kohlendioxidwert binnen einer Stunde um bis zu 6 mmol/L verringert.<sup>75</sup>

## 8. Verfahren

### Lieferumfang

- Eine Piccolo Comprehensive Metabolic-Reagenzdisk, Art.-Nr. 400-1028 (ein Karton mit Disks, Art.-Nr. 400-0028)

### Benötigte Materialien, die nicht zum Lieferumfang gehören

- Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie
- Probentransferpipetten (Fixvolumen ca. 100 µL) und Spitzen werden mit jedem Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie geliefert und können bei Abaxis nachbestellt werden.
- Von Abaxis empfohlene, im Handel erhältliche Kontrollreagenzien (zugelassene Kontrollmaterialien und Erwartungswerte erfragen Sie bitte beim technischen Kundendienst von Abaxis).
- Zeitgeber

### Testparameter

Für den Betrieb des Piccolo Blutchemie-Analysesystems oder des Piccolo Xpress Analysesystems für klinische Chemie sind Umgebungstemperaturen zwischen 15 und 32 °C (59 und 90 °F) erforderlich. Die Analysedauer für eine Piccolo

Comprehensive Metabolic Panel-Reagenzdisk beträgt weniger als 14 Minuten. Das Analysegerät hält die Reagenzdisk über das Messintervall hinweg bei einer Temperatur von 37 °C (98,6 °F).

### **Testverfahren**

Das komplette Probennahmeverfahren sowie schrittweise Bedienungsanweisungen sind im Bedienungshandbuch für das Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie ausführlich beschrieben.

### **Kalibrierung**

Das Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie wird vor dem Versand vom Hersteller kalibriert. Der auf dem Strichcodierung aufgedruckte Strichcode liefert dem Analysegerät scheinenspezifische Kalibrierdaten. Siehe Bedienhandbuch des Piccolo-Blutchemie-Analysesystems.

### **Qualitätskontrolle**

Siehe Abschnitt 2.4 des Piccolo Bedienungshandbuchs oder Abschnitt 6 (Kalibrierung und Qualitätskontrolle) des Piccolo Xpress Bedienungshandbuchs. Die Leistung des Piccolo Blutchemie-Analysesystems oder des Piccolo Xpress Analysesystems für klinische Chemie kann durch die Analyse von Kontrollen überprüft werden. Um eine Liste zugelassener Qualitätskontrollmaterialien und der zulässigen Bereiche zu erhalten, wenden Sie sich bitte an den technischen Kundendienst von Abaxis. Andere auf menschlichem Serum oder Plasma basierende Kontrollmittel sind eventuell nicht kompatibel. Qualitätskontrollmaterialien müssen entsprechend den Anweisungen auf der Packungsbeilage gelagert werden.

Wenn die Kontrollergebnisse außerhalb des zulässigen Bereichs liegen, wiederholen Sie den Kontrollvorgang einmal. Liegen Sie weiterhin außerhalb des zulässigen Bereichs, wenden Sie sich an den technischen Kundendienst. Melden Sie die Ergebnisse nicht, wenn das aufgedruckte Haltbarkeitsdatum der Kontrollreagenzien überschritten ist. Im Piccolo oder Piccolo Xpress Bedienungshandbuch finden Sie eingehende Erläuterungen zur Durchführung, Aufzeichnung, Interpretation und Darstellung von Kontrollergebnissen.

**Freigestellte Labors:** Abaxis empfiehlt, folgende Kontrolltests durchzuführen:

- mindestens alle 30 Tage
- immer, wenn sich die Laborbedingungen erheblich geändert haben, z. B. wenn Piccolo an einen neuen Standort versetzt wurde oder Änderungen an der Regelung der Raumtemperatur vorgenommen wurden
- wenn Aus- oder Fortbildungsveranstaltungen des Personals geplant sind
- bei jeder neuen Charge (Tests, für die kein CLIA-Zertifikat erforderlich ist, in freigestellten Labors)

**Nicht freigestellte Labors:** Abaxis empfiehlt, bei den Kontrolltests überregionale und regionale Richtlinien zu beachten.

## **9. Ergebnisse**

Das Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie berechnet und druckt die Analytkonzentrationen der Probe automatisch aus. Einzelheiten zu den Berechnungen für die Endpunkt- und kinetischen Reaktionen sind im Bedienungshandbuch für das Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie enthalten.

Die Interpretation der Ergebnisse ist im Bedienhandbuch eingehend dargestellt. Die Ergebnisse werden auf von Abaxis gelieferte Ergebniskarten gedruckt. Die Ergebniskarten haben rückseitig eine Klebeschicht zur bequemen Anbringung in der Patientenakte.

## **10. Grenzen des Verfahrens**

Die allgemeinen Verfahrensgrenzen werden im Bedienungshandbuch des Piccolo Blutchemie-Analysesystems oder des Piccolo Xpress Analysesystems für klinische Chemie behandelt.

- Das einzige zur Verwendung mit dem Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder dem Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie **empfohlene** Antikoagulans ist **Lithiumheparin**. Abaxis hat in Studien demonstriert, dass EDTA, Fluorid, Oxalat und Ammoniumionen enthaltende Antikoaguliermittel zu Interferenzen mit mindestens einer in der Piccolo Comprehensive Metabolic Panel-Reagenzdisk enthaltenen Chemikalie führen. Kein Natriumheparin verwenden.
- Proben, deren Hämatokrit ein Erythrozytenkonzentratvolumen von 62-65 % (eine Volumenfraktion von 0,62-0,65) umfasst, können ungenaue Ergebnisse erbringen. Solche Proben mit hohen Hämatokriten können als hämolytisch

verzeichnet werden. Diese Proben können dann zum Erhalt von Plasma zentrifugiert und in einer neuen Reagenzdisk erneut getestet werden.

- **Jedes den Assaybereich überschreitende Ergebnis eines bestimmten Tests sollte dann mit einem anderen zugelassenen Testverfahren analysiert oder an ein Referenzlabor geschickt werden. Die Probe nicht verdünnen und erneut im Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder im Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie testen.**

**Achtung:** Umfassende Prüfungen des Piccolo-Blutchemie-Analysesystems haben ergeben, dass in sehr seltenen Fällen eine in die Reagenzdisk gegebene Probe nicht problemlos in die Probenkammer rinnt. Infolge irregulären Flusses kann eine unzureichende Probenmenge analysiert werden, und mehrere Ergebnisse können aus dem Referenzbereich herausfallen. Die Probe kann mit einer neuen Reagenzdisk erneut getestet werden.

### Interferenzen

Es wurden Substanzen als Interferenzen mit den Analyten getestet. Dann wurden Humanserum-Pools hergestellt. Die Konzentration zum Testen eines potenziellen Interferenzen basierte auf den Testspiegeln in NCCLS EP7-P.<sup>76</sup>

### Auswirkungen endogener Substanzen

- Physiologische Störsubstanzen (Hämolyse, Ikterus und Lipämie) verursachen Veränderungen in den ausgegebenen Konzentrationen mancher Analyten. Die Probenindizes werden unten auf jeder Ergebniskarte ausgedruckt, damit der Bediener weiß, in welcher Konzentration die Störsubstanzen in den einzelnen Proben auftreten.
- Das Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie unterdrückt alle Ergebnisse, die auf Grund von Hämolyse, Lipämie oder Ikterus Störungen von mehr als 10 % aufweisen. In solchen Fällen wird auf der Ergebniskarte an Stelle des Ergebnisses „HEM“ (Hämolyse), „LIP“ (Lipämie) oder „ICT“ (Ikterus) ausgedruckt.
- Extrem erhöhte Amylasespiegel (>9.000 U/L) haben einen signifikanten Effekt auf das Chloridergebnis (mehr als 10 % Erhöhung). Die Konzentration von Amylase wird vom Piccolo-System nicht für jede Probe bewertet.
- Der Kalium-Assay des Piccolo-Systems ist ein gekoppelter Pyruvatkinase- (PK) / Laktatdehydrogenase- (LDH) Assay. Bei extremem Muskeltrauma oder stark erhöhten Kreatinkinasewerten (CK) kann Piccolo daher fälschlich erhöhte Kaliumwerte (K<sup>+</sup>) messen. In diesen Fällen sind unerwartet hohe Kaliumwerte mit einer anderen Methode zu bestätigen.
- Angaben zu den maximalen Konzentrationen endogener Substanzen erhalten Sie beim technischen Kundendienst von Abaxis.

### Auswirkungen exogener und therapeutischer Substanzen

- Es wurden fünfunddreißig exogene und therapeutische Substanzen als potenzielle Interferenzen mit den Testmethoden von Abaxis nach den Empfehlungen von Young ausgewählt.<sup>77</sup> Eine signifikante Interferenz ist als eine Verschiebung des Ergebnisses um über  $\pm 10\%$  für eine Probe im Normalbereich definiert. Humanserum-Pools wurden mit einer bekannten Konzentration von Arzneimitteln oder Chemikalien ergänzt und dann analysiert. In Tabelle 2 finden Sie eine Liste von bewerteten exogenen und therapeutischen Substanzen. **In Tabelle 3 finden Sie eine Liste von Analyten, bei denen Interferenzen beobachtet wurden.**

**Tabelle 2: Analytierte exogene und therapeutische Substanzen**

Potenzielle Störsubstanz	Höchste getestete Konzentration (in mg/dL, wenn nicht anders angegeben)
Acetaminophen	100
Acetoacetat	102
Acetylsalicylsäure	50
Ampicillin	30
Ascorbinsäure	20
Koffein	10
Calciumchlorid	20
Cephalothin (Keflin)	400

Tabelle 2: Analytierte exogene und therapeutische Substanzen (Forts.)

Potenzielle Störsubstanz	Höchste getestete Konzentration (in mg/dL, wenn nicht anders angegeben)
Cimetidin	16
Dopamin	19
Epinephrin	1
Erythromycin	10
Glutathion	30
Hydrochlorothiazid	7,5
Ibuprofen	50
Isoniazid	4
$\alpha$ -Ketoglutarat	5
Ketoprofen	50
L-dopa	5
Lidocain	1
Lithiumlactat	84
Methicillin	100
Methotrexat	0,5
Metronidazol	5
Nafcillin	1
Nitrofurantoin	20
Oxacillin	1
Oxalacetat	132
Penicillin G	100
Phenytoin (5,5-Diphenylhydantion)*	3
Prolin	4
Rifampin	0,5
Salicylsäure	50
Sulfadiazin	150
Sulfanilamid	50
Theophyllin	20

In Tabelle 3 finden Sie eine Liste von Analyten, bei denen Interferenzen beobachtet wurden.

Tabelle 3: Die folgenden Substanzen wiesen eine mehr als 10-prozentige Ergebnisverschiebung bei einer Probe im Normalbereich auf.

	Konzentration mit Interferenz >10 %	% Interferenz <sup>A</sup> beobachtet
<b>Alaninaminotransferase</b>		
Ascorbinsäure	20	11 % erh.
Oxalacetat	132	843 % erh.
<b>Albumin</b>		
Acetoacetat	102	18 % ern
Ampicillin	30	12 % ern
Koffein	10	14 % ern
Kalziumchlorid	20	17 % ern
Cephalothin (Keflin)	400	13 % erh
Ibuprofen	50	28 % erh
$\alpha$ -Ketoglutarat	5	11 % ern
Nitrofurantoin	20	13 % ern
Prolin	4	12 % erh
Sulfadiazin	10	14 % ern
Sulfanilamid	50	12 % ern
Theophyllin	20	11 % ern

**Tabelle 3: Die folgenden Substanzen wiesen eine mehr als 10-prozentige Ergebnisverschiebung bei einer Probe im Normalbereich auf. (Fortsetzung)**

	Konzentration mit Interferenz >10 %	% Interferenz <sup>A</sup> beobachtet
<b>Alkalische Phosphatase</b>		
<b>Theophyllin</b>	20	42 % ern
<b>Kreatinin</b>		
Ascorbinsäure	20	11 % ern
Dopamin	19	80 % ern
L-dopa	5	71 % ern
Epinephrin	1	45 % ern
Glutathion	30	13 % ern
<b>Glucose</b>		
Oxalacetat	132	11 % ern
Pyruvat	44	13 % ern
<b>Kalium</b>		
Penicillin G	100	17 % erh
Sulfadiazin	150	12 % ern
<b>Natrium</b>		
Cephalothin	400	12 % erh
Methotrexat	0.5	11 % erh
Penicillin G	100	10 % erh
<b>Gesamtbilirubin</b>		
Dopamin	19	55 % ern
L-dopa	5	17 % ern
<b>Gesamtkohlendioxid</b>		
Acetaminophen	100	11 % erh
Ascorbinsäure	20	12 % ern
Cephalothin	400	13 % erh
Cimetidin	16	19 % ern
Erythromycin	10	21 % ern
Lidocain	1	23 % erh
Methotrexat	0,5	80 % ern
Nitrofurantoin	20	13 % erh
Salicylsäure	50	17 % ern
Sulfadiazin	150	25 % ern

<sup>A</sup> ern = erniedrigte Konzentration; erh = erhöhte Konzentration

- Beim Chlorid-Assay kann Bromid in toxischer Konzentration ( $\geq 15$  mmol/L) eine signifikante Wirkung ( $> 10$  % Erhöhung) auf das Chloridergebnis haben. Iodid hat auch bei sehr hohen Konzentrationen (30 mmol/L, max. getestete Konzentration) keine Auswirkungen. Normale physiologische Spiegel von Bromid und Iodid zeigen keine Interferenz mit dem Piccolo Chlorid-Testsystem.

## 11. Erwartungswerte

Zur Bestimmung des Referenzintervalls wurden Proben von 60-140 erwachsenen Männern und Frauen im Piccolo-Blutchemie-Analysesystem analysiert. Diese Bereiche wurden auf der Grundlage des 95 %-Referenzintervalls berechnet, das anhand der kombinierten, von den Testpersonen erhaltenen (Gesamt)werte, geschätzt wurde.<sup>78</sup> Diese Intervalle werden nur als Richtwerte angegeben. Die ALP-Spiegel von heranwachsenden Kindern schwanken stark.<sup>79</sup> Wir empfehlen jeder Praxis oder Einrichtung die Aufstellung von Normalbereichen für ihre Patientenpopulation.

**Tabelle 4: Piccolo-Referenzintervalle**

Analyt	Konventionelle Einheiten	SI-Einheiten
Alaninaminotransferase (ALT)	10-47 U/L	10-47 U/L
Albumin (ALB)	3,3-5,5 g/dL	33-55 g/L
Alkalische Phosphatase (ALP), Mann	53-128 U/L	53-128 U/L
Alkalische Phosphatase (ALP), Frau	42-141 U/L	42-141 U/L
Aspartat-Aminotransferase (AST)	11-38 U/L	11-38 U/L
Kalzium (CA)	8,0-10,3 mg/dL	2,0-2,58 mmol/L
Chlorid (CL <sup>-</sup> )	98-108 mmol/L	98-108 mmol/L
Kreatinin (CRE)	0,6-1,2 mg/dL	53-106 µmol/L
Glucose (GLU)	73-118 mg/dL	4,05-6,55 mmol/L
Kalium (K <sup>+</sup> )	3,6-5,1 mmol/L	3,6-5,1 mmol/L
Natrium (Na <sup>+</sup> )	128-145 mmol/L	128-145 mmol/L
Gesamtbilirubin (TBIL)	0,2-1,6 mg/dL	3,4-27,4 µmol/L
Gesamtkohlendioxid (tCO <sub>2</sub> )	18-33 mmol/L	18-33 mmol/L
Gesamtprotein (TP)	6,4-8,1 g/dL	64-81 g/L
Harnstoffstickstoff (BUN)	7-22 mg/dL	2,5-7,9 mmol urea/L

## 12. Leistungsmerkmale

### Linearität

Die chemischen Eigenschaften der einzelnen Analyten verhalten sich über dem unten angegebenen dynamischen Bereich linear, wenn das Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie nach dem empfohlenen Vorgehen eingesetzt wird (siehe Bedienungshandbuch zum Piccolo Blutchemie-Analysesystem oder zum Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie).

**Tabelle 5: Dynamische Bereiche für Piccolo**

Analyt	Konventionelle Einheiten	SI-Einheiten
Alaninaminotransferase (ALT)	5-2000 U/L	5-2000 U/L
Albumin (ALB)	1-6,5 g/dL	10-65 g/L
Alkalische Phosphatase (ALP)	5-2400 U/L	5-2400 U/L
Aspartat-Aminotransferase (AST)	5-2000 U/L	5-2000 U/L
Kalzium (CA)	4,0-16,0 mg/dL	1,0-4,0 mmol/L
Chlorid (CL <sup>-</sup> )	80-135 mmol/L	80-135 mmol/L
Kreatinin (CRE)	0,2-20 mg/dL	18-1768 µmol/L
Glucose (GLU)	10-700 mg/dL	0,56-38,9 mmol/L
Kalium (K <sup>+</sup> )	1,5-8,5 mmol/L	1,5-8,5 mmol/L
Natrium (Na <sup>+</sup> )	110-170 mmol/L	110-170 mmol/L
Gesamtbilirubin (TBIL)	0,1-30 mg/dL	1,7-513 µmol/L
Gesamtkohlendioxid (tCO <sub>2</sub> )	5-40 mmol/L	5-40 mmol/L
Gesamtprotein (TP)	2-14 g/dL	20-140 g/L
Harnstoffstickstoff (BUN)	2-180 mg/dL	0,7-64,3 mmol urea/L

Wenn die Analytkonzentration über dem Messbereich (dynamischen Bereich) aber unter dem Systembereich liegt, wird auf der Ergebniskarte an der oberen Grenze das Zeichen „>“ und nach dem Zahlenwert ein Sternchen eingesetzt. Beispiel: ALT >2000\* E/I. Wenn sie sich unterhalb des dynamischen Bereichs befindet, wird das Zeichen „<“ mit einem Sternchen gedruckt. Beispiel: ALT <5\* E/I. Bei Werten, die sehr weit unter dem Messbereich (Systembereich) liegen, wird anstelle eines Ergebnisses „~“ gedruckt. Immer wenn „~“ auf einer Ergebniskarte erscheint, muss eine neue Probe genommen und die Analyse wiederholt werden. Wenn auch für die zweite Probe kein Ergebnis gedruckt wird, rufen Sie bitte den technischen Kundendienst von Abaxis an.

### Empfindlichkeit (Nachweisgrenzen)

Die untere Grenze des zu meldenden (dynamischen) Bereichs für die einzelnen Analyten beträgt: Alaninaminotransferase 5 U/L; Albumin 1 g/dL (10 g/L); Alkalische Phosphatase 5 U/L; Aspartat-Aminotransferase 5 U/L; Kalzium 4,0 mg/dL (1,0 mmol/L); Chlorid 80 mmol/L; Kreatinin 0,2 mg/dL (18 µmol/L); Glucose 10 mg/dL (0,56 mmol/L); Kalium 1,5 mmol/L; Natrium 110 mmol/L; Gesamtbilirubin 0,1 mg/dL (1,7 µmol/L); Gesamtkohlendioxid 5 mmol/L; Gesamtprotein 2 g/dL (20 g/L) und Harnstoffstickstoff 2,0 mg/dL (0,7 mmol urea/L).

## Präzision

Präzisionsuntersuchungen wurden nach den Richtlinien des NCCLS EP5-A<sup>80</sup> mit Änderungen nach NCCLS EP18-P<sup>81</sup> für am Behandlungsort eingesetzte Geräte durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit zwei Stufen von handelsüblichen Kontrollmaterialien für die Wiederholpräzision und die Gesamtpräzision ermittelt. Bei den Untersuchungen wurden mehrere Messgeräte und zwei Lose von Reagenzdisks genutzt. Die Tests für Kalzium, Kreatinin, Glucose, Natrium und Harnstoffstickstoff wurden an einem Ort, Tests für Kalium und Gesamtkohlendioxid an zwei Orten über 20 Tagen, Tests für Chlorid an zwei Orten über einen Zeitraum von fünf Tagen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Präzisionsstudien sind in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Präzision**

Analyt	Probengröße	Wiederhol	Gesamt
<b>Alaninaminotransferase (U/L)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 80		
Mittelwert		21	21
SD		2,76	2,79
CV		13,4	13,5
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		52	52
SD		2,7	3,25
CV		5,2	6,2
<b>Albumin (g/dL)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 80		
Mittelwert		5,6	5,6
SD		0,09	0,11
CV		1,7	2,1
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		3,7	3,7
SD		0,07	0,11
CV		2,0	2,9
<b>Alkalische Phosphatase (U/L)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 80		
Mittelwert		39	39
SD		1,81	2,29
CV		4,6	5,8
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		281	281
SD		4,08	8,75
CV		1,5	3,1
<b>Aspartat-Aminotransferase (U/L)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 80		
Mittelwert		49	49
SD		0,98	0,98
CV		2,07	2,07
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		147	147
SD		1,83	1,83
CV		1,26	1,26
<b>Calcium (mg/dL)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 80		
Mittelwert		8,6	8,6
SD		0,21	0,25
CV		2,4	2,9
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		11,8	11,8
SD		0,39	0,40
CV		3,3	3,4

**Tabelle 6: Präzision (Fortsetzung)**

Analyt	Probengröße	Wiederhol	Gesamt
<b>Chlorid (mmol/L)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 160		
Mittelwert		97,8	97,8
SD		1,63	1,74
CV		1,7	1,7
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		113,6	113,6
SD		1,97	2,22
CV		1,7	2,0
<b>Creatinin (mg/dL)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 80		
Mittelwert		1,1	1,1
SD		0,14	0,14
CV		12,5	13,1
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		5,2	5,2
SD		0,23	0,27
CV		4,4	5,2
<b>Glucose (mg/dL)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 80		
Mittelwert		66	66
SD		0,76	1,03
CV		1,1	1,6
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		278	278
SD		2,47	3,84
CV		0,9	1,4
<b>Kalium (mmol/L)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 160		
Mittelwert		6,12	6,12
SD		0,32	0,32
CV		5,2	5,7
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		4,10	4,10
SD		0,24	0,26
CV		5,9	6,3
<b>Natrium (mmol/L)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 80		
Mittelwert		143,5	143,5
SD		2,28	2,28
CV		1,6	1,6
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		120,0	120,0
SD		2,13	2,13
CV		1,8	1,8
<b>Gesamtbilirubin (mg/dL)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 80		
Mittelwert		0,8	0,8
SD		0,06	0,07
CV		8,0	9,3
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		5,2	5,2
SD		0,09	0,15
CV		1,7	2,8



**Tabelle 6: Präzision (Fortsetzung)**

Analyt	Probengröße	Wiederhol	Gesamt
<b>Gesamtkohlendioxid (mmol/L)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 120		
Mittelwert		21,4	21,4
SD		2,29	2,29
CV		10,7	10,7
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		10,5	10,5
SD		0,90	0,90
CV		8,6	8,6
<b>Gesamtprotein (mg/dL)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 80		
Mittelwert		6,8	6,8
SD		0,05	0,08
CV		0,8	1,2
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		4,7	4,7
SD		0,09	0,09
CV		2,0	2,0
<b>Harnstoffstickstoff (mg/dL)</b>			
<u>Kontrolle 1</u>	N = 80		
Mittelwert		19	19
SD		0,35	0,40
CV		1,9	2,1
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		65	65
SD		1,06	1,18
CV		1,6	1,8

**Korrelation**

Es wurden Proben von heparinisiertem Vollblut und Serum genommen und im Piccolo-Blutchemie-Analysesystem sowie mit einem oder mehreren Vergleichsverfahren Assays durchgeführt. Die Vollblutproben wurden mit dem Piccolo-Blutchemie-Analysesystem am Behandlungsort und die Serumproben mit dem Piccolo-Blutchemie-Analysesystem und mit Vergleichsmethoden analysiert. In einigen Fällen wurden hohe und niedrige Ergänzungsproben zur Abdeckung des dynamischen Bereichs verwendet. Die Proben wurden unter Einhaltung der Verteilungswerte in der Richtlinie NCCLS EP9-A ausgewählt.<sup>82</sup> Repräsentative Korrelationsstatistiken sind in Tabelle 7 aufgeführt.

**Tabelle 7: Korrelation des Piccolo-Blutchemie-Analysesystems mit Vergleichsmethode(n)**

	Korrelationskoeffizient	Steigung	Schnittpunkt	SEE	N	Probenbereich (mmol/L)	Vergleichsmethode
<b>Alaninaminotransferase (U/L)</b>	0,981	0,905	1,3	3,21	86	10-174	Paramax
	0,985	0,946	-2,5	2,84	67	10-174	Technicon
<b>Albumin (g/dL)</b>	0,854	1,001	-0,3	0,22	261	1,1-5,3	Paramax
	0,896	0,877	-0,1	0,21	100	1,5-5,0	Beckman
<b>Alkalische Phosphatase (U/L)</b>	0,988	0,970	-5,9	3,97	99	27-368	Paramax
	0,929	1,136	-17,6	4,79	80	26-150	Technicon
<b>Aspartat-Aminotransferase (U/L)</b>	0,93	0,87	5,3	2,76	159	13-111	Paramax
	1,0	0,97	3,0	1,9	46	13-252	DAX™
<b>Kalzium (mg/dL)</b>	0,991*	0,990	-0,4	0,17	25	5,2-11,9	Paramax
	0,673	0,742	1,8	0,22	81	8,1-9,9	Beckman

**Tabelle 7: Korrelation des Piccolo-Blutchemie-Analysesystems mit Vergleichsmethode(n) (Fortsetzung)**

	Korrelationskoeffizient	Steigung	Schnittpunkt	SEE	N	Probenbereich (mmol/L)	Vergleichsmethode
<b>Chlorid (mmol/L)</b>	0,978	0,982	-1,1	1,84	120	71-118	Vitros 950
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,993	0,926	0,0	0,15	260	0,4-14,7	Paramax
	0,987	0,866	0,1	0,16	107	0,4-7,5	Beckman
<b>Glucose (mg/dL)</b>	0,987	1,009	-2,8	3,89	251	72-422	Paramax
	0,997	0,943	1,2	4,69	91	56-646	Beckman
<b>Kalium (mmol/L)</b>	0,969	0,863	0,6	0,14	58	2,0-6,8	Radiometer KNA™ 2
<b>Natrium (mmol/L)</b>	0,937	0,782	27,7	3,79	113	116-154	Radiometer KNA™ 2
<b>Gesamtbilirubin (mg/dL)</b>	0,974	0,901	0,0	0,07	250	0,2-3,7	Paramax
	0,98	1,113	-0,4	0,09	91	0,1-6,4	Beckman
<b>Gesamtkohlendioxid (mmol/L)</b>	0,947	0,903	2,4	0,84	60	6-39	Cobas Fara
<b>Gesamtprotein (g/dL)</b>	0,849	0,932	0,6	0,19	251	5,7-9,2	Paramax
	0,873	0,935	0,3	0,16	92	6,5-9,2	Beckman
<b>Harnstoffstickstoff (mg/dL)</b>	0,964	0,923	0,5	1,08	251	6-52	Paramax
	0,983	0,946	0,0	0,66	92	6-38	Beckman

\* Serumproben von stationären Patienten lieferten einen breiteren und möglicherweise nützlicheren Probenbereich als die Vollblutproben von ambulanten Patienten. Die Korrelationsstatistiken für den Piccolo-Kalziumtest stammen von diesen Serumproben.

**Ergebnisse der Studie mit ungeschulten Benutzern**

Bei einer Studie mit „ungeschulten Benutzern“ wurde den Teilnehmern nur die Gebrauchsanweisung zur Verfügung gestellt und ihnen die Aufgabe gestellt, 3 Disks mit randomisierten Blindproben zu analysieren. Die Proben bestanden aus Serumpools, die mit jeweils drei Konzentrationen von jedem der vierzehn Analyten präpariert waren: ALT, Albumin, ALP, AST, Kalzium, Chlorid, Kreatinin, Glucose, Kalium, Natrium, Gesamtbilirubin, Gesamtkohlendioxid, Gesamtprotein und Harnstoffstickstoff (BUN). Die Teilnehmer erhielten keinerlei Schulung für die Durchführung der Analyse. Insgesamt nahmen ca. 60 Teilnehmer von 3 verschiedenen Orten und mit unterschiedlichem Hintergrund (Ausbildung, Alter, Geschlecht etc.) an der Studie teil.

Die untenstehenden Tabellen zeigen eine Zusammenfassung der Leistung für jedes Analyt.

**Alaninaminotransferase (ALT)**

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	45,4 E/I	98,9 E/I	184,3 E/I
% VK	3,7 %	1,7 %	1,5 %
Ermittelter Bereich	42 – 53	96 – 103	175 – 191
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 15,0 %*	98,4 % 61/62 95 %-VI: 91,3 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

\* Dieser Prozentsatz basiert auf der Annahme, dass bei Fehlerausmaßen von mehr als einem Viertel des Normalbereichs nicht korrekt zwischen normalen und abnormalen Werten unterschieden werden kann. Der berücksichtigte Messbereich war 10 E/I–47 E/I.

#### Albumin (ALB)

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	3,0 g/dL	3,5 g/dL	4,2 g/dL
% VK	2,7 %	2,5 %	1,8 %
Ermittelter Bereich	2,9 – 3,2	3,3 – 3,7	4,0 – 4,4
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 12,5 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

#### Alkalische Phosphatase (ALP)

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	94,5 E/I	171,5 E/I	337,5 E/I
% VK	5,2 %	3,2 %	2,4 %
Ermittelter Bereich	85 – 106	160-184	287 – 388
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 15,0 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

#### Aspartataminotransferase (AST)

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	56,0	120,4	276,3
% VK	2,4 %	1,1 %	1,0 %
Ermittelter Bereich	54 – 60	117 – 124	266 – 285
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 15,0 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

#### Kalzium (CA)

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	8,0	10,5	13,1
% VK	1,7 %	1,5 %	1,4 %
Ermittelter Bereich	7,7 – 8,4	10,1 – 11,0	12,6 – 13,4
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 6,3 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

**Chlorid (CL-)**

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	94,6	106,0	115,5
% VK	1,8	1,4	1,5
Ermittelter Bereich	90 – 100	102 – 108	110 – 119
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 2,4 %	91,9 % 57/62 95 %-VI: 82,2 % bis 97,3 %	96,8% 60/62 95 %-VI: 88,8 % bis 99,6 %	95,2 % 59/62 95 %-VI: 86,5 % bis 99,0 %

**Kreatinin (CRE)**

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	0,89	2,07	6,89
% VK	11,0	5,0	1,6
Ermittelter Bereich	0,7 – 1,2	1,8 – 2,3	6,5 – 7,2
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 15,0 %	93,6 58/62 95 %-VI: 84,3 % bis 98,2 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

**Glucose (GLU)**

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	95,2	130,3	365,8
% VK	1,1 %	1,0 %	0,8 %
Ermittelter Bereich	93 – 98	125 – 133	351 – 373
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 10,4 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

**Kalium (K+)**

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	3,4	5,7	7,2
% VK	3,3	2,5	2,0
Ermittelter Bereich	3,2 – 3,7	5,2 – 5,9	6,7 – 7,5
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 8,6 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

**Natrium (NA<sup>+</sup>)**

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	122,1	140,8	157,5
% VK	1,0	0,8	1,0
Ermittelter Bereich	118 – 127	138 – 143	154 – 162
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 3,1 %	98,4 % 61/62 95 %-VI: 91,3 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

**Gesamtbilirubin (TBIL)**

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	0,86 mg/dL	2,5 mg/dL	5,7 mg/dL
% VK	6,1 %	2,6 %	1,8 %
Ermittelter Bereich	0,8 – 1,0	2,3 – 2,6	5,4 – 5,9
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 15,0 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

**Gesamtkohlendioxid (tCO<sub>2</sub>)**

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	20,3	27,6	34,4
% VK	5,1	4,6	3,7
Ermittelter Bereich	18 – 23	23 – 30	32 – 38
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 14,7 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	98,4 % 61/62 95 %-VI: 91,3 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

**Gesamtprotein (TP)**

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	4,8 g/dL	5,7 g/dL	7,1 g/dL
% VK	2,0 %	1,5 %	1,5 %
Ermittelter Bereich	4,6 – 5,3	5,3 – 5,9	6,7 – 7,5
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 5,9 %	98,4 % 61/62 95 %-VI: 91,3 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

**Harnstoffstickstoff (BUN)**

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	15,1	41,0	72,2
% VK	2,3	2,5	1,8
Ermittelter Bereich	14 – 16	37 – 43	68 – 75
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 15,0 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

### 13. Internationale Symbole



Verwendbar bis



Bestellnummer



Chargenbezeichnung



In-vitro-Diagnostikum



Bitte Gebrauchsanweisung  
beachten



Hersteller



Nur zum  
Einmalgebrauch



Inhalt ausreichend für  
X Tests



Fertigungsablauf



Seriennummer



Vorsichtsmaßnahmen  
und Warnhinweise  
beachten



Lagerungstemperatur



PN:  
Teilenummer

Europäischer  
Bevollmächtigter



Bezeugt die Konformität mit den  
angegebenen Europäischen  
Richtlinien



UDI-Barcode-Struktur im  
Standardformat Health  
Industry Bar Code (HIBC)



Unique Device Identifier  
(UDI) in menschen- und  
maschinenlesbarer Form zur  
adäquaten Identifizierung  
von Medizinprodukten  
während ihrer Verteilung und  
Verwendung



Getrennte Abfallsammlung für  
dieses angegebene  
elektronische Gerät; Geräte, die  
nach dem 13. August 2005  
hergestellt / in Verkehr gebracht  
wurden; kennzeichnet die  
Einhaltung von Artikel 14 Absatz  
4 der Richtlinie 2012/19/EU  
(WEEE) für die Europäische  
Union (EU).

## 14. Literaturverzeichnis

1. Tonhazy NE, White NG, Umbreit WW. A rapid method for the estimation of the glutamic-aspartic transaminase in tissues and its application to radiation sickness. *Arch Biochem* 1950; 28: 36-42.
2. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol* 1957; 28: 56-63.
3. Murray RL. Alanine aminotransferase In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2<sup>nd</sup> ed. Kaplan LA, Pesce AP, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 895-898.
4. Wróblewski F, LaDue JS. Serum glutamic-pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 91: 569-571.
5. Bergmeyer HU, M Horder. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 18: 521-534.
6. Howe PE. The use of sodium sulfate as the globulin precipitant in the determination of proteins in blood. *J Biol Chem* 1921; 49: 93-107.
7. Howe PE. The determination of proteins in blood — a micro method. *J Biol Chem* 1921; 49: 109-113.
8. Wolfson WQ, et al. A rapid procedure for the estimation of total protein, true albumin, total globulin, alpha globulin, beta globulin and gamma globulin in 10 ml of serum. *Am J Clin Pathol* 1948; 18: 723-730.
9. Saifer A, Gerstenfeld S, Vacsler F. Photometric microdetermination of total serum globulins by means of a tryptophan reaction. *Clin Chem* 1961; 7: 626-636.
10. Saifer A, Marven T. The photometric microdetermination of serum total globulins with a tryptophan reaction: a modified procedure. *Clin Chem* 1966; 12: 414-417.
11. Gendler SM. Albumin In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation* 2<sup>nd</sup> ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 1029-1033.
12. Webster D, Bignell AHC, Attwood EC. An assessment of the suitability of bromocresol green for the determination of serum albumin. *Clin Chim Acta* 1974; 53: 101-108.
13. Louderback A, MealeyEH, Taylor NA. A new dye-binding technic using bromocresol purple for determination of albumin in serum. *Clin Chem* 1968; 14: 793-794. (Abstract)
14. Pinnell AE, Northam BE. New automated dye-binding method for serum albumin determination with bromocresol purple. *Clin Chem* 1978; 24: 80-86.
15. King EJ and Armstrong AR. A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. *Can Med Assoc J* 1934; 31: 376-381.
16. Kind PRN, King EJ. Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino-antipyrine. *J Clin Pathol* 1954; 7: 322-326.
17. Ohmori Y. Über die Phosphomonoesterase. *Enzymologia* 1937; 4: 217-231.
18. Fujita H. Über die Mikrobestimmung der Blutphosphatase. *J Biochem, Japan* 1939; 30: 69-87.
19. Petitclerc C, Delisle M, Martel M. Mechanism of action of Mg<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> on rat placental alkaline phosphatase. I. Studies on the soluble Zn<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> alkaline phosphatase. *Can J Biochem* 1975; 53: 1089-1100.
20. Tietz NW, et al. A reference method for measurement of alkaline phosphatase activity in human serum. *Clin Chem* 1983; 29: 751-761.
21. Bowers GN Jr, et al. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part I. General considerations concerning the determination of the catalytic concentration of an enzyme in the blood serum or plasma of man. *Clin Chim Acta* 1979; 98: 163F-174F.
22. Karmen A. A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. *J Clin Invest* 1955; 34: 131-133.
23. Bergmeyer HU, et al. Provisional recommendations on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase. *Clin Chem* 1977; 23: 887-899.
24. Bergmeyer HU, et al. Provisional recommendations on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 2. Revised IFCC method for aspartate aminotransferase. *Clin Chem* 1978; 24: 720-721.
25. Kramer B, et al. A simple technique for the determination of calcium and magnesium in small amounts of serum. *J Biol Chem* 1921; 47: 475-481.
26. Clark EP, et al. A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with suggested modification. *J Biol Chem* 1925; 63: 461-464.
27. Katzman E, et al. The determination of serum calcium by titration with ceric sulfate. *J. Biol Chem* 1937; 118: 539-544.
28. Cali et al. A reference method for the determination of total calcium in serum. *In: Selected Methods of Clinical Chemistry*, Vol 8. Cooper GR, ed. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry. 1977: 3-8.
29. Kessler G, et al. An automated procedure for the simultaneous determination of calcium and phosphorus. *Clin Chem* 1964; 10: 686-703.
30. Michaylova V, et al. Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo III. *Anal Chim Acta* 1971; 53: 194-198.



#### 14. Literaturverzeichnis (Fortsetzung)

31. Scarpa A, et al. Metallochromic indicators of ionized calcium. *Ann NY Acad Sci* 1978; 307: 86-112.
32. Ono T, et al. A new enzymatic assay of chloride in serum. *Clin Chem* 1988; 34: 552-553.
33. Knoll VE, et al. Spezifische Kreatininbestimmung im Serum. *Z Klin Chemi Clin Biochem.* 1970; 8: 582-587.
34. Haeckel R, et al. Simplified determinations of the "true" creatinine concentration in serum and urine. *J Cklin Chem Clin Biochem.* 1980; 18: 385-394.
35. Moss GA, et al. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. 1975; 21: 1422-1426.
36. Jaynes PK, et al. An enzymatic, reaction-rate assay for serum creatinine with a centrifugal analyzer. 1982; 28: 114-117.
37. Fossati P, et al. Enzymatic creatinine assay: a new colorimetric method based on hydrogen peroxide measurement. 1983; 29: 1494-1496.
38. Whelton A, et al. Nitrogen metabolites and renal function. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994: 1513-1575.
39. Folin O, et al. A system of blood analysis. *J Biol Chem.* 1919; 38: 81-110.
40. Somogyi M. A reagent for the copper-iodometric determination of very small amounts of sugar. *J Biol Chem.* 1937; 117: 771-776.
41. Nelson N, et al. A photometric adaption of the Somogyi method for the determination of glucose. *J Biol.* 1944; 153: 375-380.
42. Kaplan LA. Glucose. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2<sup>nd</sup> ed. Kaplan LA, AJ Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 850-856.
43. Berry MN, et al. Enzymatic determination of potassium in serum. *Clin Chem* 1989; 35: 817-820.
44. Van Pelt J. Enzymatic determination of sodium, potassium and chloride in serum compared with determination by flame photometry, coulometry and ion selective electrodes. *Clin Chem* 1994; 40: 846-847.
45. Hubl W, et al. Enzymatic determination of sodium, potassium and chloride in abnormal (hemolyzed, icteric, lipemic, paraproteinemic, or uremic) serum samples compared with indirect determination with ion selective electrodes. *Clin Chem* 1994; 40: 1528-1531.
46. Helgerson RC, et al. Host-guest Complexation. 50. Potassium and sodium ion-selective chromogenic ionophores. *J Amer Chem Soc* 1989; 111: 6339-6350.
47. Kumar A, et al. Chromogenic ionophere-based methods for spectrophotometric assay of sodium and potassium in serum and plasma. *Clin Chem* 1988; 34: 1709-1712.
48. Berry MN, et al. Enzymatic determination of sodium in serum. *Clin Chem* 1988; 34: 2295-2298.
49. Malloy HT and Evelyn KA. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J Biol Chem* 1937; 119: 481-490.
50. Meites S. Bilirubin, direct reacting and total, modified Malloy-Evelyn method. In: *Selected Methods of Clinical Chemistry*, vol. 9. Faulkner WR, Meites S, eds. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry. 1982: 119-124.
51. Murao S, Tanaka N. A new enzyme "bilirubin oxidase" produced by *Myrothecium verrucaria* MT-1. *Agric Biol Chem* 1981; 45: 2383-2384.
52. Osaki S, Anderson S. Enzymatic determination of bilirubin. *Clin Chem* 1984; 30: 971. (Abstract)
53. Perry B, et al. Measurement of total bilirubin by use of bilirubin oxidase. *Clin Chem* 1986; 32: 329-332.
54. Skeggs LT Jr. An automatic method for the determination of carbon dioxide in blood plasma. *Am J. Clin Pathol* 1960; 33: 181-185.
55. Korzun WJ, Miller WG. Carbon Dioxide. In: *Clinical chemistry theory, analysis and correlation*, 2<sup>nd</sup> ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The CV Mosby Company. 1989: 869-872.
56. Koller A, Kaplan LA. Total serum protein. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2<sup>nd</sup> ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 1057-1060.
57. Reigler E. Eine kolorimetrische Bestimmungsmethode des Eiweisses. *Z Anal Chem* 1914; 53: 242-245.
58. Weichselbaum, TE. An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Am J Clin Path* 1946; 16: 40-49.
59. Dumas BT, et al. A candidate reference method for determination of total protein in serum. I. Development and validation. *Clin Chem* 1981; 27: 1642-1650.
60. Fales FW. Urea in serum, direct diacetyl monoxime method. In: *Selected Methods of Clinical Chemistry*, Vol 9. Faulkner WR, Meites S, eds. Washington, DC.: American Association for Clinical Chemistry. 1982: 365-373.
61. Van Slyke, et al. A permanent preparation of urease, and its use in the determination of urea. *J Biol Chem*, 1914; 19: 11-228.
62. Fawcett JK, et al. A rapid and Precise method for the determination of urea. *J Clin Pathol*, 1960; 13: 156-159.
63. Chaney, et al. Urea and ammonia determinations. *Clin Chem*, 1962; 8: 130-132.
64. Talke H, et al. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut und Serum im optischen Test nach Warburg. *Klin Wochensch*, 1965; 43: 174-175.

#### 14. Literaturverzeichnis (Fortsetzung)

65. Hallett, et al. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide-coupled reaction for emergency blood urea estimation. *Clin Chim Acta*, 1971; 35: 33-37.
66. Patton, et al. Spectrophotometric and kinetics investigation of the Berthelot reaction for the determination of ammonia. *Anal Chem*, 1977; 49: 464-469.
67. Sampson EJ, et al. A coupled-enzyme equilibrium method for the measuring urea in serum: optimization and evaluation of the AACC study group on Urea Candidate reference method. *Clin Chem*, 1980; 26: 816-826.
68. National Committee For Clinical Laboratory Standards. Physician's office laboratory guidelines, tentative guideline, 2<sup>nd</sup> ed. NCCLS Document POL1-T2. Wayne, PA: NCCLS, 1992.
69. Scott MG. Electrolytes and Blood Gases. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3<sup>rd</sup> ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999: 1058-1059.
70. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the handling and processing of blood specimens; tentative standard. NCCLS Document H18-A2. Wayne, PA: NCCLS, 1999.
71. Overfield CV, et al. Glycosis: a re-evaluation of the effect on blood glucose. *Clin Chim Acta* 1972; 39:35-40.
72. Rehak NN, Chiang BT. Storage of whole blood: effect of temperature on the measured concentration of analytes in serum. *Clin Chem* 1988; 34:2111-4.
73. Sherwin JE, Obernolte R. Bilirubin. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, Kaplan LA, Pesce AJ, comps. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 1009-1015.
74. Henry RJ, et al. *Clinical Chemistry: Principles and Technics*, 2nd ed. New York: Harper and Row, 1974: 417-421; 1058-1059.
75. Scott MG. Electrolytes and Blood Gases. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3<sup>rd</sup> ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999: 1065-1066.
76. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Interference testing in clinical chemistry; proposed guideline. NCCLS Document EP7-A. Wayne, PA: NCCLS, 2002.
77. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 3rd ed. Washington, DC: AACC Press, 1990.
78. National Committee for Clinical Laboratory Standards. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory, approved guidelines, 2<sup>nd</sup> ed. NCCLS Document C28-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2000.
79. Painter PC, Cope JY, Smith JJ. Reference Information for the clinical laboratory. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999 pp. 676-684.
80. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices; approved guideline. NCCLS Document EP5-A. Wayne, PA: NCCLS, 1999.
81. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Quality management for unit-use testing; proposed guideline. NCCLS Document EP18-A. Wayne, PA: NCCLS, 2002.
82. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline. NCCLS Document EP9-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2002.