

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik  
Innere Medizin der Kleintiere und klinische  
Laboratoriumsdiagnostik  
Justus-Liebig-Universität Gießen

**Klinische Evaluierung des Analysesystems  
ABBOTT VISION® für die Tierarten Hund, Katze  
und Pferd anhand ausgewählter blutchemischer  
Parameter**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von  
**Alexandra Hock**

Gießen 2003

Aus der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik  
Innere Medizin der Kleintiere und klinische  
Laboratoriumsdiagnostik  
Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer:

HDoz Dr. med. vet. Andreas Moritz

**Klinische Evaluierung des Analysesystems  
ABBOTT VISION® für die Tierarten Hund, Katze  
und Pferd anhand ausgewählter blutchemischer  
Parameter**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
beim Fachbereich Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von  
**Alexandra Hock**  
Tierärztin aus Aschaffenburg

Gießen 2003

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

---

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. B. Hoffmann

1. Berichterstatter: HDoz. Dr. A. Moritz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Eigenbrodt

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2003

Meinen Eltern und Geschwistern

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>SCHRIFTTUM</b> .....	<b>7</b>
2.1	Das ABBOTT VISION® Analysesystem .....	7
2.1.1	Gerätebeschreibung .....	7
2.1.2	Qualitätssicherung .....	12
2.1.3	Meßmethoden.....	13
2.2	Klinische Bedeutung der evaluierten Parameter.....	28
2.2.1	Enzyme.....	28
2.2.1.1	Alpha-Amylase (EC 3.2.1.1) .....	31
2.2.1.2	Alanin-Amino-Transferase (ALT, EC 2.6.1.2) .....	32
2.2.1.3	Alkalische Phosphatase (AP, EC 3.1.3.1).....	33
2.2.1.4	Aspartat-Amino-Transferase (AST, EC 2.6.1.1).....	34
2.2.1.5	Kreatinkinase (CK, EC 2.7.3.2).....	35
2.2.1.6	Laktat-Dehydrogenase (LDH, EC 1.1.1.27) .....	36
2.2.2	Substrate .....	37
2.2.2.1	Albumin.....	38
2.2.2.2	Cholesterin .....	39
2.2.2.3	Gesamtbilirubin.....	40
2.2.2.4	Gesamtprotein .....	42
2.2.2.5	Glukose .....	43
2.2.2.6	Harnstoff-Stickstoff .....	44
2.2.2.7	Kreatinin .....	45
2.2.2.8	Triglyceride .....	46
<b>3</b>	<b>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</b> .....	<b>47</b>
3.1	Material und Methoden .....	47
3.1.1	Probanden .....	47
3.1.1.1	Geschlechtsverteilung .....	47
3.1.1.2	Altersverteilung .....	47
3.1.1.3	Rassenverteilung .....	49
3.1.2	Proben .....	51
3.1.3	Vergleichsgerät COBAS MIRA PLUS® .....	52
3.1.3.1	Reagenzien und Meßverfahren .....	52
3.1.4	Geräteevaluierung .....	62

---

3.1.4.1	Präzision .....	63
3.1.4.1.1	Präzision innerhalb der Serie .....	63
3.1.4.1.2	Präzision von Tag zu Tag .....	63
3.1.4.2	Methodenvergleich .....	63
3.1.4.3	Linearität .....	64
3.1.4.4	Vergleichsmessungen in Plasma, Serum und Vollblut .....	65
3.1.4.5	Einfluß von Lagerungsdauer und Temperatur .....	66
3.1.5	Statistische Auswertung .....	67
3.1.5.1	Beschreibung der Daten .....	67
3.1.5.2	Varianzanalysen .....	67
3.1.5.3	Korrelationsanalysen und Regressionsanalysen .....	68
3.1.5.4	Matched t-Test / Wilcoxon-Test .....	68
3.1.5.5	F-Test auf Linearität .....	68
3.2	Ergebnisse .....	69
3.2.1	Präzision .....	69
3.2.1.1	Präzision in der Serie .....	69
3.2.1.2	Präzision von Tag zu Tag .....	77
3.2.2	Methodenvergleich .....	80
3.2.3	Linearität .....	107
3.2.4	Vergleichsmessungen in Vollblut, Plasma und Serum .....	108
3.2.5	Einfluß von Lagerungsdauer und Temperatur .....	135
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>163</b>
4.1	Diskussion der Bedienbarkeit .....	163
4.2	Diskussion der Evaluationsmethoden .....	165
4.2.1	Präzision .....	165
4.2.1.1	Präzision in der Serie .....	165
4.2.1.2	Präzision von Tag zu Tag .....	166
4.2.2	Methodenvergleich .....	166
4.2.3	Linearität .....	167
4.2.4	Vergleichsmessungen in Vollblut, Plasma und Serum .....	167
4.2.5	Einfluß von Lagerungsdauer und Temperatur .....	168
4.3	Diskussion der evaluierten Parameter .....	169
4.3.1	alpha-Amylase .....	169
4.3.2	Alanin-Amino-Transferase .....	170
4.3.3	Albumin .....	171
4.3.4	Alkalische Phosphatase .....	172

---

4.3.5	Aspartat-Amino-Transferase.....	174
4.3.6	Cholesterin .....	175
4.3.7	Gesambilirubin.....	177
4.3.8	Gesamtprotein .....	179
4.3.9	Glukose .....	180
4.3.10	Harnstoff-Stickstoff .....	181
4.3.11	Kreatinin .....	182
4.3.12	Kreatinkinase .....	184
4.3.13	Laktat-Dehydrogenase .....	185
4.3.14	Triglyceride .....	187
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>190</b>
<b>6</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>193</b>
<b>7</b>	<b>SCHRIFTUMVERZEICHNIS .....</b>	<b>196</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>220</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>221</b>
9.1	Ergänzende Angaben zur Präzision in der Serie .....	221

---

## Im Text verwendete Abkürzungen

4-AAP	4-Aminophenazon
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AMP	Adenosinmonophosphat
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
b	Achsenabschnitt
BCP	Bromcresolpurpur
BUN	blood urea nitrogen
CHOD	Cholesterinoxidase
CK	Kreatinkinase
CV	Variationskoeffizient
D	Dalton
DCD	3,5 Dichlorphenyldiazonium-Tetrafluorborat
$\Delta \bar{x}$	Mittelwertunterschied
DGKC	Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie
EC	Enzyme Commission
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
EKH	Europäisch Kurzhaar
G3	Maltotriosid
G-6-PDH	Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase
GDH	Glukose-Dehydrogenase
GPO	Glycerinphosphat-Oxidase
Harnstoff-N	Harnstoffstickstoff
HCL	Salzsäure
HDCBS	2-Hydroxi-3,5-dichlorbenzolsulfonsäure
HK	Hexokinase
HKG	Hauptkomponentengeradengleichung
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
Konz.	Konzentration
LDH	Laktat-Dehydrogenase
m	Steigung
MDH	Malat-Dehydrogenase

---

MG	Molekulargewicht
Mg	Magnesium
n	Anzahl
NADH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinucleotidphosphat
p	Signifikanz
PAP	4-Aminoantipyrin
PNP	p-Nitrophenol
PNPG3	p-Nitrophenyl- $\alpha$ -D-maltotriosid
PNPG7	p-Nitrophenyl- $\alpha$ -D-maltoheptaosid
r	Korrelationskoeffizient
s	Standardabweichung
SCE	Committee of Enzymes, Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology
SFBC	Société Française de Biologie Clinique
TP	Gesamt(Total)-Protein
TRIS	Trishydroxymethylaminomethan
WH	Winkelhalbierende
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert
$x_{\text{geom}}$	geometrischer Mittelwert
$x_{\text{max}}$	Maximum
$x_{\text{min}}$	Minimum

## 1 EINLEITUNG

Präsenzdiagnostik (lat. praesentia = Gegenwart), d.h. Labordiagnostik in Gegenwart des Patienten, ist aus der tierärztlichen Praxis heutzutage nicht mehr wegzudenken. Nicht nur bei der Behandlung von Notfallpatienten, auch bei der Diagnosefindung zur Zeit der Erstuntersuchung und bei der Therapiekontrolle ist die Möglichkeit der unmittelbaren Bestimmung einiger Laborparameter vor Ort von unschätzbarem Wert. Hierfür stehen zahlreiche Systeme zur Auswahl. Die in der Tiermedizin zum Einsatz kommenden Geräte arbeiten entweder nach dem Prinzip der Trockenchemie, wobei die Reagenzien in trockener Form auf die Teststreifen aufgebracht sind und sich erst in der flüssigen Probe lösen, oder aber ihnen liegt ein naßchemisches Verfahren zugrunde, d.h. die Testkassetten beinhalten die reagierenden Chemikalien in flüssiger Form (KERR, 2001). Unabhängig von der Funktionsweise werden an die Geräte der heutigen Zeit wesentliche Anforderungen gestellt, wie THOMAS in einem Satz treffend beschreibt: „Präsenzdiagnostik in der Laboratoriumsmedizin ist die zuverlässige Erbringung von Laborbefunden in einer dem Krankheitszustand des Patienten angemessenen Zeit, unter wirtschaftlichen Bedingungen.“ (THOMAS, 1986) Unter „*zuverlässiger Erbringung*“ versteht man die Messung des „wahren“ Wertes, dessen Bestimmung wiederholbar sein muß, was einerseits die Evaluierung für die entsprechenden Tierarten voraussetzt - genannt seien hier die Überprüfung der Präzision (precision) und Richtigkeit (accuracy) - aber auch die Qualitätssicherung durch regelmäßige Kalibrierungen und Kontrollmessungen beinhaltet. „*Angemessene Zeit*“ besagt in der Regel die kürzestmögliche Zeit. Die Bedeutung der Präsenzdiagnostik liegt in der unmittelbaren Diagnosestellung. „*Wirtschaftliche Bedingungen*“ meint einerseits kostengünstige Geräte und Reagenzien, andererseits auch einfache und schnelle Bedienbarkeit, so daß weder eine spezielle Schulung des Personals noch eine zeitintensive Betreuung des Geräts notwendig sind.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Möglichkeit des Einsatzes des ABBOTT VISION<sup>®</sup> Analysesystems in der Veterinärmedizin anhand ausgewählter Parameter für die Tierarten Hund, Katze und Pferd zu prüfen.

## 2 SCHRIFTTUM

### 2.1 Das ABBOTT VISION® Analysesystem

#### 2.1.1 Gerätebeschreibung

Das ABBOTT VISION® System ist ein sehr einfach zu bedienendes blutchemisches Analysegerät für die Präsenzdiagnostik in der Praxis, das, anders als herkömmliche Verfahren, denen die Trockenchemie zugrunde liegt, nach einem naßchemischen Verfahren arbeitet. Herzstück des Systems sind die testspezifischen Einmalkassetten, die die entsprechenden Reagenzien bereits enthalten und in denen nach Pipettieren der Probe durch den Benutzer alle Arbeitsschritte ablaufen, wie das Trennen des Plasmas von den Blutzellen, das Abmessen der exakten Mengen von Probe und Reagenz, das Mischen der beiden Komponenten, das Inkubieren und das Überführen in den Küvettenteil. Im Anschluß daran wird die Extinktion in dem Gerät durch ein vollautomatisches Spektralphotometer gemessen, das Ergebnis errechnet und ausgedruckt. Die notwendigen Arbeitsschritte sind somit auf ein Minimum reduziert, nicht zuletzt durch den Vorteil, daß neben Serum und Plasma auch Vollblut gemessen werden kann (HOLEN et al., 1986; HÄMMERLING und STUTE, 1988).

Das VISION® System umfaßt neben dem eigentlichen Analysator die systemspezifischen Testkassetten, drei Kalibratorflüssigkeiten, Kontrollen in zwei verschiedenen Konzentrationen, Prüfpackungen, Thermopapier, Einmalpipetten und Benutzerhandbuch.

Das Analysegerät selbst setzt sich aus einer zweidimensionalen Zentrifuge, einem optischen System, einem Temperaturkontrollsystem, einem Softwaremodul und einem Drucker zusammen.

Die Zentrifuge bietet Platz für maximal zehn Testkassetten, es können aber auch weniger und eine ungerade Zahl an Kassetten gleichzeitig eingesetzt werden, da das System sich selbständig austariert. Während eines Arbeitsgangs können somit bis zu zehn verschiedene Parameter gleichzeitig bestimmt werden. Die Zentrifuge erreicht 1800 U/min, was einer Beschleunigung von 500 x G entspricht. Zusätzlich zu der Bewegung der

gesamten Zentrifugenplatte dreht sich jede Kassettenhalterung einzeln mehrmals um  $90^\circ$  gegen den Uhrzeigersinn und zurück, wodurch der Vektor der Zentrifugalkraft sich ständig ändert. Durch die Änderung der Schwerfelder kommt es innerhalb der Kassetten zur Flüssigkeitsbewegung (nämlich von Reagenz und Probe) und zum Ablauf aller Reaktionsschritte innerhalb der Kassette (SCHULZ et al., 1985; THOMAS, 1986; HÄMMERLING und STUTE, 1988; BILLS et al., 1989; SALLEE et al., 1990).

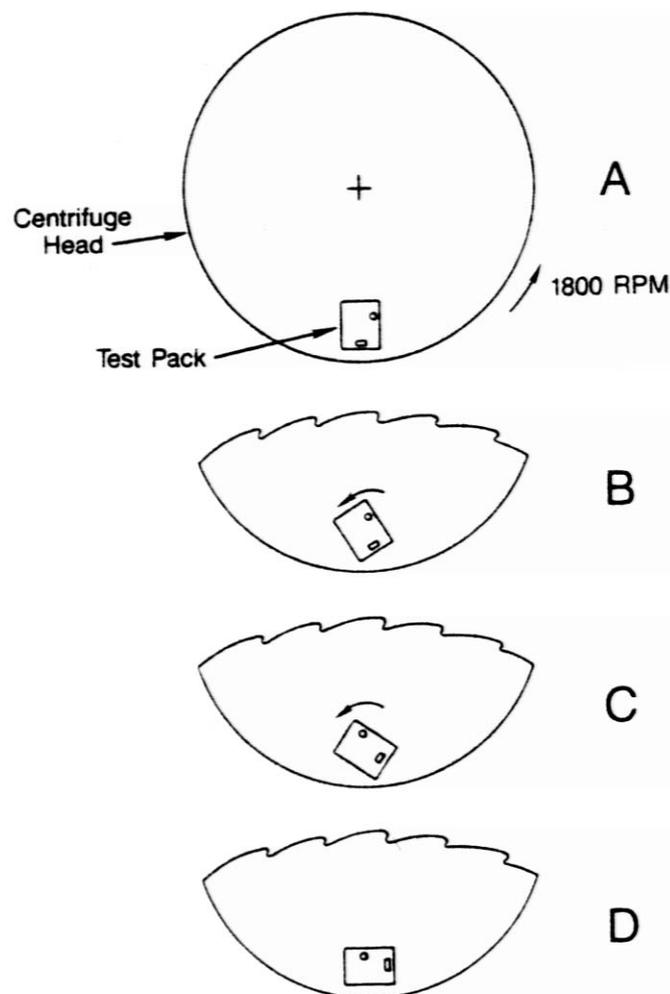


Abbildung 1: Schematische Darstellung der zweidimensionalen Zentrifugation. Zusätzlich zu der Drehung der Zentrifugenplatte mit 1800 U/min rotieren die Testkassetten mehrmals um  $90^\circ$  um die eigene Achse (nach STEVEN et al., 1985).

Das optische System verfügt über acht verschiedene Wellenlängen im Bereich von 340-633 nm (Bandbreite 10 nm). Je nach Test erfolgt eine mono- oder bichromatische Absorptionsmessung. Als Lichtquelle dient ein gepulster Xenonlichtbogen, mit einer besonders kurzen Pulsdauer von ca. 3  $\mu$ sec und 15 Impulsen pro Sekunde, wodurch 10 Testkassetten in 3,4 sec gemessen werden können. Das Blitzlicht durchtritt die Probe, wenn die Zentrifugenbahn die Lichtquelle mit dem Küvettenteil der Testkassette schneidet, so daß der Lichtstrahl durch zwei Linsen hindurch auf ein holographisches Gitter trifft und von dort schließlich den Photodetektor erreicht. Dieser besteht aus acht Schlitzen für den Lichteintritt, deren Lage und Weite die acht Wellenlängen bestimmen, aus Filtern und den Photodioden, die die Intensität der verschiedenen Wellenlängen aufnehmen und an den Mikroprozessor weiterleiten, der dann die Absorption errechnet. Man unterscheidet zwei Reaktionstypen: bei der Endpunktreaktion entsteht nach Ablauf der Reaktion eine stabile Farbe, deren Extinktion gemessen und entweder mit dem Reagenzleerwert (Extinktion des Reagenz) oder mit dem Probenleerwert (Extinktion von Reagenz und Probe bei Reaktionsbeginn) verglichen wird. Die Differenz der beiden gemessenen Extinktionen wird mit Hilfe einer gespeicherten Kalibrierungsgleichung in eine Konzentration umgerechnet. Bei der kinetischen Reaktion ändert sich die Extinktion kontinuierlich. Die Extinktionsänderung pro Minute wird gemessen und anhand einer linearen Regression (nach der Methode der kleinsten Quadrate) wird die Steigung errechnet, die durch die lineare Umsatzrate (gemessen vor der Probenzugabe) dividiert wird. Anhand der kinetischen Daten wird ebenfalls mittels einer gespeicherten Kalibrierungsgleichung ein Konzentrations- bzw. Aktivitätswert errechnet (SCHULZ et al., 1985; KELLER, 1987; ABBOTT DIAGNOSTICS, 1997).

Das Temperaturkontrollsystem sorgt für konstante Wärme im Zentrifugenraum und ermöglicht so das exakte Inkubieren der teilweise sehr temperatur-empfindlichen Tests bei 37° C. Das Heizsystem arbeitet zweistufig, zunächst wird der Innenraum des Rotors auf 37°C ( $\pm$  1°C) durch ein Luftbad erwärmt. Diese Art der Erwärmung reicht für relativ unempfindliche Tests aus. Muß jedoch die Temperatur konstant 37°C ( $\pm$  0,1°C) betragen, schaltet sich eine unter der Zentrifuge befindliche Wärmelampe ein, die jede Testkassette zusätzlich individuell mit Strahlung erwärmen kann. Diese Wärmelampe dient der Feinregulierung der Temperatur. Als Sensor dient ein in die Küvettenwand

der Testkassette eingelassener Liquidkristallfilm, dessen Fähigkeit, Licht zu reflektieren, temperaturabhängig ist. Wird dieser beleuchtet, kann durch Absorptionsmessung die exakte Temperatur bestimmt werden (SCHULZ et al., 1985; HÄMMERLING und STUTE, 1988)

Das Softwaremodul dient als übergeordnetes Kontrollsystem, das bei Veränderungen der Software und bei Erweiterung der Tests ausgetauscht werden kann. Nach Ablauf der Messungen werden die Ergebnisse mit der Testkassettennummer, dem Datum und den Referenzwerten ausgedruckt. Werte außerhalb des physiologischen Bereichs werden mit einer Warnmeldung versehen. Bei zu hohen Konzentrationen an interferierenden Substanzen erscheint anstelle eines Ergebnisses die Meldung „Probe hämolytisch“, „Probe lipämisch“ oder „Probe ikterisch“. Liegt die Konzentration des zu prüfenden Stoffes außerhalb des Meßbereichs, erfolgt die Meldung „hoch“ bzw. „ndrg“ (BÖHM et al., 1988; HICKS et al., 1991; SCHNEIDER et al., 1991).

Der labyrinthähnliche Aufbau der 6,4 x 5,6 x 1,0 cm großen Testkassetten aus Kunststoff ermöglicht im Zusammenspiel mit Zentrifuge, Temperaturkontrollsystem und optischem System den Ablauf aller naßchemischen Reaktionsschritte auf kleinstem Raum und ausschließlich innerhalb der Kassette. Somit sind sowohl proben- als auch reagenzienabhängige Verschleppungseffekte ausgeschlossen. Pro zu messendem Parameter wird eine Testkassette mit zwei Tropfen Patientenblut befüllt und in das Gerät eingelegt. Über einen Strichcode erhält die Software die benötigten Informationen über den vorliegenden Test (Parameter, Identifikationsnummer, Verfallsdatum) und die Zentrifuge startet. Das Einwirken der zentrifugalen Kräfte eröffnet Sollbruchstellen der Polypropylenhüllen des Reagenzkonzentrats und der Verdünnungslösung, die getrennt voneinander eingeschweißt sind, welche sich daraufhin in eine exakte Meßkammer ergießen, wobei eventuelle Überschüsse in einen Überlauf fließen. Gleichzeitig gelangt die Blutprobe in einen Bereich der Kassette, indem sich durch die Zentrifugation die zellulären Bestandteile vom Plasma trennen. Durch die zusätzliche Drehung der Kassettenhalterung um 90° entgegen dem Uhrzeigersinn ändert sich der Vektor der Zentrifugalkraft und Reagenz/Verdünnungslösung werden in eine Mischkammer überführt, parallel das Plasma in eine Wartekammer.

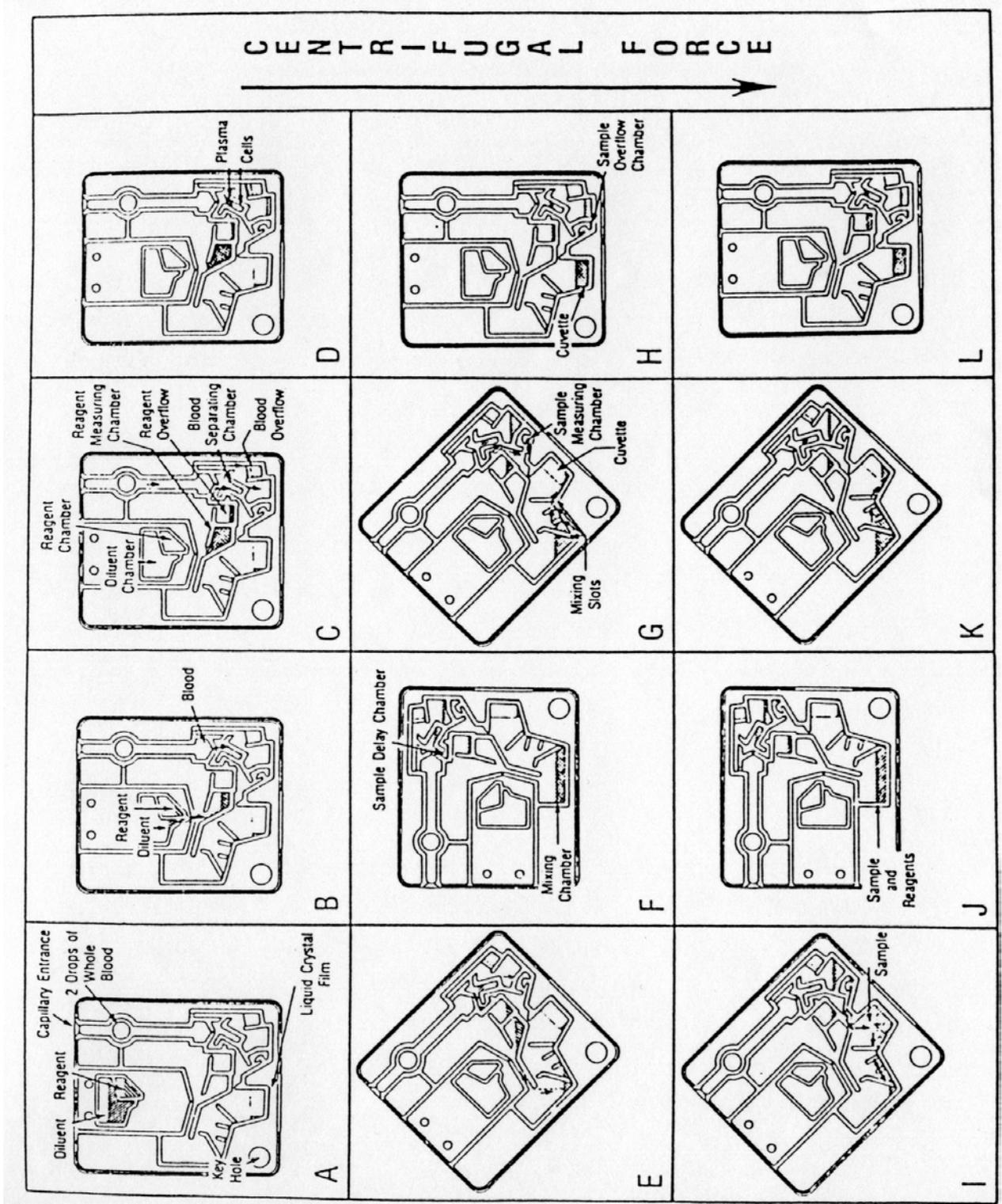


Abbildung 2: Weg von Reagenz und Probe in der Testkassette während der zweidimensionalen Zentrifugation (nach STEVEN et al., 1985).

Die Kassettenhalterung geht in die Ausgangsposition zurück, wodurch das nun fertige Reagenz in die kassetteneigene Küvette überführt wird, in der es von dem optischen System auf eventuelle Instabilität oder Zerfall geprüft und der Leerwert gemessen wird. Diese Position wird gehalten, um das Reagenz zu erwärmen. Der Weg des Plasmas führt zeitgleich in eine Meßkammer von exakt 4µl. Bei der zweiten Kassettenrotation fließen beide Komponenten zusammen, werden gemischt und wieder in die Küvette überführt, in der das Reaktionsgemisch auf interferierende Substanzen (Hämoglobin, Lipide, Bilirubin, etc.) überprüft wird. Es folgt die Inkubationsphase und die Absorptionsmessung je nach Reaktionstyp. Bei Endpunktreaktionen entsteht eine stabile Farbe, die mit dem Reagenzleerwert oder Probenleerwert verglichen wird. Bei kinetischen Reaktionen (Enzymen) ändert sich die Extinktion kontinuierlich und wird in ihrem Verlauf gemessen. Mittels einer gespeicherten Kalibrierungsgleichung errechnet die Software anhand der gemessenen Extinktionen Konzentrationswerte, welche kommentiert ausgedruckt werden (HICKS und IOSEFSOHN, 1987; BÖHM et al., 1988; DA FONSECA-WOLLHEIM, 1988; HÄMMERLING und STUTE, 1988; LUMSDEN und MULLEN, 1989; SCHNEIDER et al., 1991).

### 2.1.2            Qualitätssicherung

Dem unbedingten Anspruch an die Präsenzdiagnostik auf Zuverlässigkeit wird beim VISION<sup>®</sup> System durch ein eigenes Qualitätssicherungsprogramm genüge getan, das sich aus Kalibratoren und Kontrollflüssigkeiten zusammensetzt.

Nach der Aufstellung des VISION<sup>®</sup> Analysegerätes ist für alle Substrate und Elektrolyte eine Kalibration mit den systemeigenen Kalibratoren vorgeschrieben. Für Enzyme ist der Aktivitätsfaktor in der Software gespeichert, für diese entfällt daher dieser Arbeitsschritt. Es handelt sich um eine Dreipunktkalibrierung, die mittels dreier Kalibratorlösungen durchgeführt wird. Zusätzlich ist eine Kalibrierung immer dann vorgeschrieben, wenn die Messung der Kontrollen ein nicht akzeptables Ergebnis erbringt.

Kontrollen werden mittels zweier verschieden konzentrierter Kontrollflüssigkeiten zu Beginn eines jeden Arbeitstages durchgeführt. Die ermittelten Werte werden automatisch mit den gespeicherten Sollwerten verglichen und das Ergebnis ausgedruckt. Liegen die Werte innerhalb des vorgegebenen Bereichs,

ist die Qualitätskontrolle abgeschlossen. Bei Nichtbestehen muß neu kalibriert werden. Die Sollwerte für Kalibratoren und Kontrollen müssen per Hand in die Datenbank eingegeben werden. Diese sind bei Verwendung neuer Chargen zu überprüfen und gegebenenfalls zu ändern.

### 2.1.3 Meßmethoden

Pro Parameter beträgt das benötigte Probenvolumen jeweils zwei Tropfen heparinisieretes Vollblut, Heparin-Plasma oder Serum aus der VISION<sup>®</sup> Einmal-Pipette, was etwa 80 µl entspricht. Die Messungen wurden bei einer Temperatur von 37° C durchgeführt.

Tabelle 01 zeigt eine Aufstellung von allen für die Evaluierung des VISION<sup>®</sup>-Systems einbezogenen Parameter.

Tabelle 01: Darstellung der evaluierten Parameter des VISION<sup>®</sup>-Systems.

<b>Evaluierete Parameter</b>	
<b>Enzyme</b>	<b>Substrate</b>
α-Amylase*	Albumin
Alanin-Amino-Transferase*	Cholesterin*
Alkalische Phosphatase	Gesamtbilirubin
Aspartat-Amino-Transferase	Gesamtprotein
Kreatinkinase	Glukose
Laktat-Dehydrogenase	Harnstoff-Stickstoff
	Kreatinin
	Triglyceride*

*\*diese Parameter wurden nur für die Tierarten Hund und Katze evaluiert.*



**Alanin-Aminotransferase (ALT)**

Der Test ABBOTT VISION® ALT beruht auf einem von WROBLEWSKI et al. (1956) entwickelten und später von BERGMEYER et al. (1978) und der Skandinavischen Expertenkommission für Enzyme (1979) modifiziertem Verfahren. Allerdings wird statt des beschriebenen TRIS-Puffers der HEPES-Puffer verwendet.

Jede Testpackung enthält:

Lösungsmittel (ca. 238 µl):	L-Alanin	(590 mmol/l)
	EDTA	(1 mmol/l)
	Laktat-Dehydrogenase	(920 U/l)

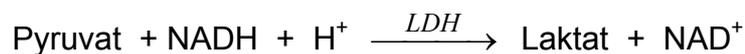
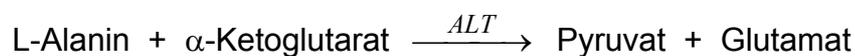
Weitere Bestandteile: HEPES-Puffer, Stabilisatoren, Natriumacid.

Reagenz-Konzentrat (ca.40 µl):	$\alpha$ -Ketoglutarat	(80 mmol/l)
	Pyridoxal-5-phosphat	(1,34 mmol/l)
	NADH, reduziert	(2,15 mmol/l)

Weitere Bestandteile: Borat-Puffer, Stabilisatoren und Natriumacid.

Prinzip:

ALT katalysiert die Transaminierung von Alanin und  $\alpha$ -Ketoglutarat zu Pyruvat und Glutamat. Pyruvat reagiert in der gekoppelten Laktat-Dehydrogenase-Reaktion zu Laktat. Infolge der NADH-Oxidation, die der ALT-Aktivität proportional ist, kommt es zu einer Extinktionsabnahme, die bei 340 nm photometrisch gemessen wird.



Eigenschaften:

Laut Hersteller beträgt die niedrigste Nachweisgrenze 3,2 U/l, der Test ist bis zu einer Konzentration von 264,6 U/l linear. Interferierende Substanzen stellen Triglyceride (ab 5,7 mmol/l), Hämoglobin (ab 0,12 mmol/l), Bilirubin (ab 239,5 µmol/l), Acetoacetat (ab 12 mg/dl), Laktat (ab 80 mg/dl) und Pyruvat (ab 3 mg/dl) dar.

## **Albumin**

Der Test ABBOTT VISION® Albumin beruht auf der Bromcresolpurpur-Methode (LOUDERBACK et al., 1968; PINNELL und NORTHAM, 1978).

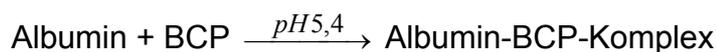
Jede Testpackung enthält:

Reagenz (ca.275 µl):                      Bromcresolpurpur    (119 µmol/l)

    Weitere Bestandteile: Natriumacetat, Netzmittel und ein Bacterizid

Prinzip:

Bromcresolpurpur bindet im sauren Milieu spezifisch an Albumin. Dabei entsteht ein grüner Farbkomplex, der monochromatisch bei 605 nm oder bichromatisch bei 605/633 nm gemessen wird. Seine Intensität ist der Albumin-Konzentration direkt proportional.



Eigenschaften:

Laut Hersteller beträgt die niedrigste Nachweisgrenze 1 g/l, der Test ist bis zu einer Konzentration von 60 g/l linear. Interferierende Substanzen stellen Triglyceride (ab 10,3 mmol/l), Hämoglobin (ab 0,62 mmol/l) und Bilirubin (ab 342,1 µmol/l) dar.

## **Alkalische Phosphatase (AP)**

Der Test ABBOTT VISION® Alkalische Phosphatase basiert auf einer von BESSEY et al. (1946) beschriebenen Methode. Allerdings wird hier ein Aminosalz des p-Nitrophenylphosphats anstelle des Dinatriumsalzes und 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol anstelle des Glycin-Puffers verwendet.

Jede Testpackung enthält:

    Lösungsmittel (ca. 265 µl):            2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol (1000 mmol/l)

    Weitere Bestandteile:                      Stabilisatoren, Natriumacid.

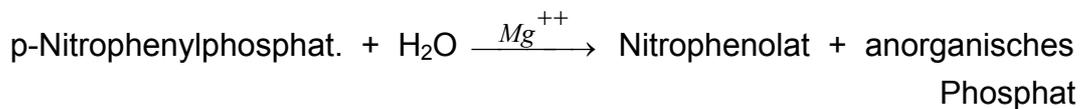
    Reagenz-Konzentrat (ca.20 µl): p-Nitrophenylphosphat                      (270 mmol/l)

Magnesiumaspartat (20,2 mmol/l)

Weitere Bestandteile: 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol-Puffer,  
Natriumacid, Stabilisatoren.

Prinzip:

Alkalische Phosphatase katalysiert im basischen Milieu die Hydrolyse von p-Nitrophenylphosphat. Dabei entsteht Nitrophenolat, das bei 418 nm eine stärkere Extinktion als p-Nitrophenylphosphat besitzt. Die Extinktionszunahme wird gemessen. Die Hydrolyserate ist direkt proportional zur Aktivität der Alkalischen Phosphatase.



Eigenschaften:

Laut Hersteller beträgt die niedrigste Nachweisgrenze 14,1 U/l, der Test ist bis zu einer Konzentration von 1692 U/l linear. Interferierende Substanzen stellen Bilirubin (ab 345,1 µmol/l), Triglyceride (ab 5,7 mmol/l) und Hämoglobin (ab 0,15 mmol/l) dar.

### **Aspartat-Amino-Transferase (AST)**

Der Test ABBOTT VISION® AST beruht auf einem von KARMEN et al. (1955) entwickelten Verfahren, und wurde später von HENRY et al. (1960), der Skandinavischen Expertenkommission für Enzyme (1974) sowie von BERGMEYER et al. (1978) modifiziert. Die reaktiven Bestandteile sind in der Testkassette voneinander getrennt. Außerdem wurde Oxaminsäure zugesetzt, um durch Hemmung der LDH-Aktivität Interferenzen durch Pyruvat zu vermindern. Die Zugabe von Pyridoxalphosphat dient der Stabilisierung der Enzymaktivität, da bei ungenügendem Vorhandensein von endogenem Pyridoxalphosphat falsch niedrige Aktivitäten gemessen würden.

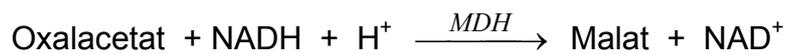
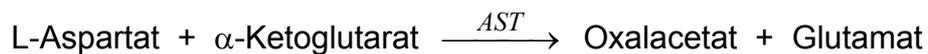
Jede Testpackung enthält:

Lösungsmittel (ca. 236 µl):	L-Asparaginsäure	(50 mmol/l)
	α-Ketoglutarat	(12 mmol/l)
	Pyridoxal-5-phosphat	(0,24 mmol/l)

	NADH	(0,23 mmol/l)
	Oxaminsäure	(12 mmol/l)
Weitere Bestandteile:	Borat-Puffer, Natriumacid	
Reagenz-Konzentrat (ca.40 µl):	L-Asparaginsäure	(400 mmol/l)
	Malat-Dehydrogenase	(6300 U/l)
Weitere Bestandteile:	HEPES-Puffer, Stabilisatoren und Natriumacid	

**Prinzip:**

AST katalysiert die Transaminierung von L-Aspartat und  $\alpha$ -Ketoglutarat zu Oxalacetat und Glutamat. Oxalacetat wird dann in Gegenwart von NADH durch die Malat-Dehydrogenase zu Malat reduziert.



Die AST Aktivität ist direkt proportional zur Bildungsrate von  $\text{NAD}^+$ , die Geschwindigkeit der  $\text{NADH}_2$ -Abnahme wird bei 340 nm gemessen.

**Eigenschaften:**

Laut Hersteller beträgt die niedrigste Nachweisgrenze 2,1 U/l, der Test ist bis zu einer Konzentration von 214 U/l linear. Interferierende Substanzen stellen Triglyceride (ab 7,1 mmol/l), Hämoglobin (ab 0,03 mmol/l), Bilirubin (ab 171,0 µmol/l), Acetoacetat (ab 12 mg/dl), Laktat (ab 80 mg/dl) und Pyruvat (ab 4 mg/dl) dar.

**Cholesterin**

Der Test ABBOTT VISION® Cholesterin basiert auf einer von ALLAIN et al. (1974) erstmals beschriebenen und später von ARTISS und ZAK (1980) modifizierten und verbesserten Methode.

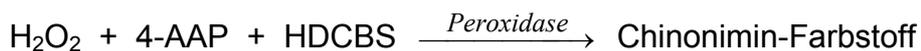
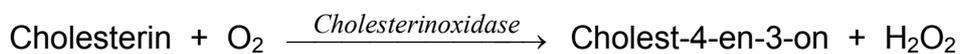
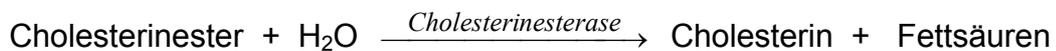
Jede Testpackung enthält:

Lösungsmittel (ca. 265 µl):	4-Aminophenazon	(1,25 mmol/l)
	Peroxidase	(2000 E/l)

Weitere Bestandteile:	Natriumphosphat-Puffer, inerte Stabilisatoren und Konservierungsmittel	
Reagenz-Konzentrat (ca.20 µl):	Cholesterin-Esterase	(12000 E/l)
	Cholesterin-Oxidase	(3000 E/l)
	2-Hydroxi-3,5-dichlorbenzolsulfonsäure (60 mmol/l)	
Weitere Bestandteile:	Natriumphosphat-Puffer, inerte Stabilisatoren und Konservierungsmittel	

**Prinzip:**

Die Cholesterin-Esterase spaltet die Cholesterinester der Probe in freies Cholesterin, welches zusammen mit dem der Probe dann durch eine Cholesterin-Oxidase zu Cholestenon und Wasserstoffperoxid umgesetzt wird. Das letztere wird in Gegenwart von Peroxidase an 4-Aminophenazon (4-AAP) und 2-Hydroxi-3,5-dichlorbenzolsulfonsäure (HDCBS) gekoppelt, wobei ein Chinonimin-Farbstoff entsteht. Die gebildete Farbstoffmenge ist dem Gesamtcholesteringehalt der Probe direkt proportional und wird bei 515 nm gemessen.

**Eigenschaften:**

Laut Hersteller beträgt die niedrigste Nachweisgrenze 0,13 mmol/l, der Test ist bis zu einer Konzentration von 12,95 mmol/l linear. Interferierende Substanzen stellen Bilirubin (ab 342,1 µmol/l), Triglyceride (ab 7,98 mmol/l), Hämoglobin (ab 124 µmol/l), Ascorbinsäure (ab 9 mg/dl) und L-Dopa (ab 5 md/dl) dar.

**Gesamtbilirubin**

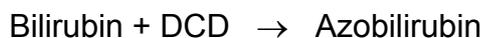
Der Test ABBOTT VISION® Gesamtbilirubin basiert auf einer Modifikation der Jendrassik-Grof Methode (DOUMAS et al., 1985).

Jede Testpackung enthält:

Lösungsmittel (ca. 198µl):	DCD	(0,54 mmol/l)
	HCL	(15 mmol/l)
Weitere Bestandteile:	Detergenz und Stabilisator	
Reagenz-Konzentrat (ca.80 µl):	Coffein	(101 mmol/l)
	Natrium-Benzoat	(151 mmol/l)
	Ammoniumsulfamat	(536 mmol/l)
Weitere Bestandteile:	Natriumacetat-Puffer, Stabilisatoren, Saponin	

**Prinzip:**

Bilirubin wird in Gegenwart von Coffein und Natriumbenzoat an 3,5-Dichlorphenyldiazonium-Tetrafluorborat (DCD) gebunden, wobei Azobilirubin entsteht. Dieses wird bichromatisch bei 500/633 nm gemessen, seine Konzentration ist proportional zu der Konzentration an Gesamtbilirubin.

**Eigenschaften:**

Laut Hersteller beträgt die niedrigste Nachweisgrenze 3,4 µmol/l, der Test ist bis zu einer Konzentration von 428 µmol/l linear. Interferierende Substanzen stellen Hämoglobin (ab 0,124 mmol/l), Triglyceride (ab 6,84 mmol/l) und Phenobarbital (ab 10mg/dl) dar. Die Proben müssen lichtgeschützt aufbewahrt werden.

**Gesamtprotein**

Der Test ABBOTT VISION<sup>®</sup> Gesamteiweiß basiert auf der Biuret-Methode (WEICHSELBAUM, 1946).

Jede Testpackung enthält:

Reagenz (ca.275 µl):	Kupfersulfat	(12 mmol/l)
	Lithiumhydroxid	(200 mmol/l)
	Kaliumjodid	(30 mmol/l)

Kaliumnatriumtartrat (43mmol/l)

Weitere Bestandteile:    Netzmittel

Prinzip:

Die Kupferionen des Biuret-Reagenz lagern sich im alkalischen Bereich an die Stickstoffatome der Peptidbindungen der Proteine an. Dabei entsteht ein violetter Farbkomplex, dessen Intensität proportional der Zahl der Peptidbindungen, und somit der Proteinkonzentration ist. Voraussetzung für die Reaktion ist das Vorhandensein von mindestens zwei Peptiden. Das Reaktionsprodukt wird bei 555/633 nm bichromatisch gemessen.



Eigenschaften:

Laut Hersteller beträgt die niedrigste Nachweisgrenze 3 g/l, der Test ist bis zu einer Konzentration von 120 g/l linear. Interferierende Substanzen stellen Triglyceride (ab 11,4 mmol/l), Hämoglobin (ab 0,16 mmol/l), Bilirubin (ab 256,6 µmol/l), und Dextran (ab 10mg/ml) dar.

## Glukose

Der Test ABBOTT VISION® Glukose arbeitet nach der Hexokinase-Methode, die von BARTHELMAI und CZOK (1962) erstmals beschrieben und von KÖNIG et al. (1971) modifiziert wurde.

Jede Testpackung enthält:

Lösungsmittel(ca. 265 µl):Nicotinamid-adenin-dinukleotid, red.	(3,0 mmol/l)
Adenosintriphosphat (ATP)	(1,5 mmol/l)
Magnesiumchlorid	(3,5 mmol/l)
Kaliumoxalat	(10 mmol/l)

Weitere Bestandteile: Triethanolamin-Puffer, Natriumazid, und Stabilisatoren

Reagenz-Konzentrat (20 µl): Magnesiumchlorid	(3,0 mmol/l)
Hexokinase	(27000 U/l)
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase	(60000 U/l)

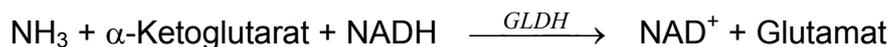
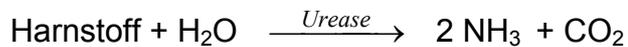


---

Lösungsmittel (ca. 236 µl):	reduziertes NADH	(0,44 mmol/l)
	α-Ketoglutarat	(12,0 mmol/l)
	Kaliumoxalat	(10,0 mmol/l)
Weitere Bestandteile:	N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-3-Propansulfonsäurepuffer, Natriumazid, inerte Stabilisatoren.	
Reagenz-Konzentrat (ca. 40 µl):	Urease	(900000 U/l)
	Glutamat-Dehydrogenase	(900 U/l)
Weitere Bestandteile:	Morpholinoethansulfonatpuffer, Natriumazid, inerte Stabilisatoren.	

**Prinzip:**

Urease katalysiert spezifisch die Umwandlung von Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid. Ammoniak reagiert anschließend mit α-Ketoglutarat und NADH unter Anwesenheit von Glutamat-Dehydrogenase, wobei Glutamat und NAD<sup>+</sup> entstehen. Die Abnahme von NADH wird bei 340 nm gemessen und ist der Ammoniak-Menge proportional.

**Eigenschaften:**

Laut Hersteller beträgt die niedrigste Nachweisgrenze 1,78 mmol/l, der Test ist bis zu einer Konzentration von 21,37 mmol/l linear. Interferierende Substanzen stellen Triglyceride (ab 5,81 mmol/l), Hämoglobin (ab 0,045 mmol/l), Bilirubin (ab 359,2 µmol/l), Pyruvat (ab 4 mg/dl) und LDH (ab 2000 U/l) dar. Als Antikoagulanzen darf kein Ammoniumheparin verwendet werden.

## Kreatinin

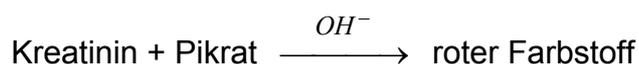
Der Test ABBOTT VISION® Kreatinin basiert auf der Jaffé-Methode (HEINEGARD und TIDERSTRÖM, 1973; NARAYANAN und APPLETON, 1980).

Jede Testpackung enthält:

Lösungsmittel (ca. 236 µl):	Pikrinsäure	(48,32 mmol/l)
	Borax	(20 mmol/l)
Weitere Bestandteile:	Netzmittel	
Reagenz-Konzentrat (ca.40 µl):	Lithiumhydroxid	(1,08 mol/l)
	Borax	(40 mmol/l)

Prinzip:

Kreatinin reagiert mit alkalischem Pikrat, wobei ein roter Farbstoff entsteht. Dieser wird monochromatisch bei 510 nm oder bichromatisch bei 500/600 nm gemessen. Die Extinktion wird erstmals nach Zugabe der Probe und ein zweites Mal gemessen, wenn die Reaktion nahezu abgeschlossen ist. Der Netto-Extinktionswert ist direkt proportional zur Kreatinin-Konzentration der Probe.



Eigenschaften:

Laut Hersteller beträgt die niedrigste Nachweisgrenze 26,52 µmol/l, der Test ist bis zu einer Konzentration von 1768 µmol/l linear. Interferierende Substanzen stellen u.a. Bilirubin (ab 51,3 µmol/l), Hämoglobin (ab 0,372 mmol/l), und Triglyceride (ab 6,87 mmol/l) dar. Pro 10 µmol/l Bilirubin liegt der gemessene Kreatininwert 0,21 µmol/l unter dem wahren Wert.

## Kreatinkinase (CK)

Der Test ABBOTT VISION® Kreatinkinase basiert auf der Methode nach SZASZ et al. (1976), der ein von OLIVER (1955) entwickeltes und von ROSALKI (1967) modifiziertes Verfahren zugrunde liegt.

Jede Testpackung enthält:

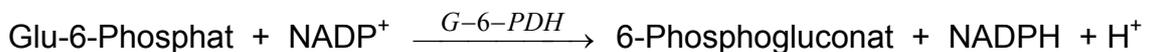
Ein Lösungsmittel (ca. 246 µl) und ein Reagenz-Konzentrat (ca. 25 µl), die nach ihrer Vermischung zum fertigen Reagenz folgende Zusammensetzung haben:

NADP <sup>+</sup>	(2 mmol/l)
N-Acetyl-Cystein	(20 mmol/l)
Glukose	( 20 mmol/l)
G-6-PDH	(≥ 2000 IE/l)
Hexokinase	(≥ 3000 IE/l)
Kreatinphosphat	(30 mmol/l)
ADP	(2 mmol/l)
AMP	(5 mmol/l)

Weitere Bestandteile:      Natriumacid und Stabilisatoren.

Prinzip:

Die Kreatinkinase der Probe katalysiert die Übertragung einer Phosphorylgruppe von Kreatinphosphat auf ADP, wobei ATP entsteht. Anschließend wird durch das Enzym Hexokinase Glukose phosphoryliert. Das entstehende Glukose-6-Phosphat wird mit Hilfe der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu 6-Phosphogluconat oxidiert, gleichzeitig NADP<sup>+</sup> zu NADPH reduziert. Die Menge an NADPH ist proportional der Aktivität der Kreatinkinase und wird photometrisch bei 340 nm gemessen.



Eigenschaften:

Laut Hersteller beträgt die niedrigste Nachweisgrenze 4,3 U/l, der Test ist bis zu einer Konzentration von 646,4 U/l linear. Interferierende Substanzen stellen Bilirubin (ab 256,6 µmol/l), Hämoglobin (ab 124,1 µmol/l) und Triglyceride (ab 6,84 mmol/l) dar.



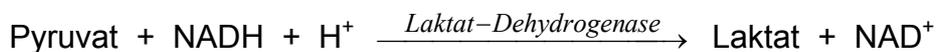
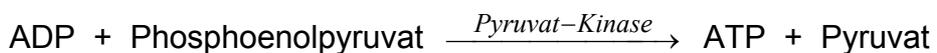
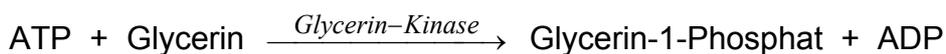
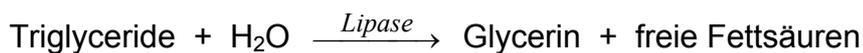
Weitere Bestandteile: Borat-Puffer, Natriumacid, und Stabilisatoren

Reagenz-Konzentrat (ca.40 µl): Lipase (1725 U/l)  
Glycerin-Kinase (6900 U/l)  
Pyruvat-Kinase (13800 U/l)  
Laktat-Dehydrogenase (6900 U/l)

Weitere Bestandteile: Morpholinoethansulfonat-Puffer, Natriumacid und Stabilisatoren.

Prinzip:

Eine bakterielle Lipase spaltet die Triglyceride hydrolytisch in freie Fettsäuren und Glycerin. Glycerin wird dann über die folgenden Reaktionsschritte enzymatisch bestimmt (EGGSTEIN und KREUTZ, 1966).



Die Oxidation von NADH ist als Extinktionszunahme bei 340 nm meßbar und ist direkt proportional zur Triglyceridkonzentration der Probe.

Eigenschaften:

Laut Hersteller beträgt die niedrigste Nachweisgrenze 0,11 mmol/l, der Test ist bis zu einer Konzentration von 5,7 mmol/l linear. Interferierende Substanzen stellen Bilirubin (ab 342,1 µmol/l), Hämoglobin (ab 497 µmol/l) und Äthylenglycol (ab 950 mg/dl) dar.

## 2.2            Klinische Bedeutung der evaluierten Parameter

### 2.2.1          Enzyme

Enzyme (griech. εν = in, ζυμη = Sauerteig) sind in allen lebenden Organismen vorkommende Proteine, die als Biokatalysatoren chemische Reaktionen beschleunigen, indem sie die Aktivierungsenergie herabsetzen und somit den Reaktionsablauf unter physiologischen Bedingungen erst ermöglichen. Man unterscheidet nach ihrer Funktion Zellenzyme, die intrazellulär am Intermediärstoffwechsel beteiligt sind, und Sekretionsenzyme, deren Wirkungsort entweder im Plasma (z.B. Enzyme der Blutgerinnung) oder im Verdauungstrakt liegt (z.B. Pankreasenzyme) (LÖFFLER, 1999).

Alle Enzyme entstammen ursprünglich den Körperzellen, dennoch sind geringe Enzymaktivitäten auch bei gesunden Individuen im Plasma nachweisbar. Zellmauserung und physiologische Zellpermeabilitätsänderungen infolge von hormonellen Einflüssen, zirkulatorischen Effekten, Stoffwechselfvorgängen und körperlicher Aktivität führen zu dem normalen Plasmaenzymmuster. Bestimmte Enzymaktivitäten unterliegen einer gewissen Altersabhängigkeit. Zellwachstum und Umstellung, Anpassung und Ausdifferenzierung des Stoffwechsels und der Organe bis zur Geschlechtsreife sind hier als Ursache für die unterschiedlichen Plasmaenzymaktivitäten zu nennen. Generell nehmen die Enzymaktivitäten beim heranwachsenden Hund eher ab, nur bei der Amylase kommt es zu einem Aktivitätsanstieg bis zum Alter von 12 Wochen (PLONAIT, 1980; KELLER und WALL, 1982; KELLER, 1986).

Die Enzymdiagnostik beruht auf der Tatsache, daß Enzyme bei Membranschäden aus den Körperzellen austreten, unter bestimmten Bedingungen von Gewebezellen an das Blut abgegeben, sowie infolge von Krankheiten in gesteigertem oder vermindertem Ausmaß von einem Organ synthetisiert werden und sich somit das Plasmaenzymmuster verändert. Die Plasmaenzymaktivität ist immer nur eine Momentaufnahme, denn Enzymbestimmungen geben eine Information über den aktuellen Zustand der Zellen, da Enzyme schnell aus dem Plasma eliminiert werden. Ihre Halbwertszeit beträgt meist weniger als 20 Stunden. Das Wissen über die Lokalisation der Enzyme innerhalb der Zelle – zytoplasmatisch (z.B. CK, ALT, LDH),

mitochondrial (z.B. GLDH), mikrosomal (z.B. AP) oder bilokulär (z.B. AST) - ermöglichen eine Aussage über den Schweregrad einer Erkrankung (NAGODE und ED, 1966; SCHMIDT et al., 1966; KELLER, 1981; KELLER, 1986; KELLER und KRAFT, 1988).

Das Ausmaß der Erhöhung der Plasmaenzymaktivität hängt nicht nur vom Schweregrad der Zellschädigung ab, sondern auch von physikalisch-chemischen Faktoren wie dem Konzentrationsgefälle zwischen intra- und extrazellulärem Raum, dem Molekulargewicht, der intrazellulären (in der Leber auch intralobulären) Lokalisation und der Syntheserate des Enzyms. Außerdem ist es von Bedeutung, ob ein Organ in unmittelbarem Kontakt mit der Blutbahn steht, ob die Enzyme über die Lymphe und den Ductus thoracicus ins Blut gelangen oder ob sie direkt in die ableitenden Wege abgegeben werden (Darmlumen, Nierentubuli, Gallenkapillaren) (SCHMIDT et al., 1966; POSEN, 1970; BÄR und ED, 1972; SCHIMKE, 1973; BOYD, 1983; KELLER, 1986).

Eine gesteigerte Plasmaenzymaktivität kommt nicht nur durch Enzymfreisetzung infolge von Membranschädigungen zustande. Auch eine vermehrte Enzymbildung durch erhöhte Aktivität von Gewebezellen (genannt sei hier die gesteigerte Synthese der AP bei Jungtieren infolge der Vermehrung und Aktivitätserhöhung der Osteoblasten) und Enzyminduktion (z.B. gesteigerte Synthese der AP durch Barbiturate) führen zu messbaren Erhöhungen der Enzymaktivität im Plasma (THOMAS, 1998).

Oft existieren multiple Formen eines Enzyms, sogenannte Isoenzyme. Dabei handelt es sich um Enzyme mit gleicher Substratspezifität, die sich jedoch in Proteinstruktur und physikalischen Eigenschaften unterscheiden. Sie entstehen dadurch, daß mehrere Genloci für die Struktur eines Enzyms kodieren, welche sich im Laufe der Evolution verändert haben und somit keine einheitliche Struktur mehr aufweisen. Isoenzyme unterscheiden sich in ihrer elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit, in ihrem isoelektrischen Punkt und in ihrer Substrataffinität. Die Verteilung der Isoenzyme ist meist organspezifisch, ihre Differenzierung kann man sich diagnostisch zur Hilfe machen. Typische Isoenzyme sind die CK und die LDH (KREUTZIG, 1992; PSCHYREMBEL, 1994; THOMAS, 1998; KERR, 2001).

Zur Bestimmung von Enzymaktivitäten bedient man sich kinetischer Tests, wobei die photometrisch gemessene Absorptionsänderung eines Indikators pro

Zeiteinheit als Maß für die Reaktionsgeschwindigkeit gilt. Als Indikatoren finden z.B. die Coenzyme NADH<sub>2</sub> bzw. NADPH<sub>2</sub> (optischer Test) Verwendung, oder es werden die abnehmende bzw. zunehmende Absorption des verwendeten Substrats bzw. des resultierenden Produkts direkt gemessen (kolorimetrischer Test). Dabei sind die Ergebnisse nur dann vergleichbar, wenn die Reaktionsbedingungen identisch sind. Daher wurden von zahlreichen Gremien (IFCC, ECCLS, NCCLS, DGKC, SCE) auf nationaler und internationaler Ebene Referenz- und Standardmethoden erarbeitet (THOMAS, 1998).

Maßeinheiten: international unit (U); 1U katalysiert den Substratumsatz von 1µmol pro Minute.

katal; 1 katal katalysiert den Substratumsatz von 1 mol pro Sekunde.

Die Klassifizierung der Enzyme erfolgt nach der Enzyme Commission (EC) in einem Dezimalklassensystem. Man unterscheidet sechs Hauptgruppen:

1. Oxidoreduktasen (Oxidation bzw. Reduktion des Substrats)
2. Transferasen (Gruppen übertragende Enzyme)
3. Hydrolasen (hydrolytische Spaltung des Substrats)
4. Lyasen (Eliminierungsreaktion bzw. Additionsreaktion)
5. Isomerasen (Umlagerungen innerhalb des Substrats)
6. Ligasen (Bindungsknüpfung unter ATP-Spaltung)

Die Hauptgruppen werden weiter unterteilt, je nach beteiligtem Substrat und Coenzym. Die Benennung der Enzyme erfolgt durch Kombination ihres Substrats, ihrer Wirkungsspezifität und der Endsilbe –ase.

### 2.2.1.1        Alpha-Amylase (EC 3.2.1.1)

Die diagnostische Bedeutung der  $\alpha$ -Amylase liegt in der Aufdeckung akuter Pankreaserkrankungen wie z. B. Entzündungen und Nekrosen und in der Erkennung akuter Schübe im Verlauf chronischer Pankreatitiden, jedoch sind erst Erhöhungen über das dreifache des Referenzbereichs verdächtig. Auch kommen Aktivitätserhöhungen bei Niereninsuffizienz vor. Sie ist vor allem aussagekräftig für die Pankreasdiagnostik des Hundes, bei der Katze ist ihre Bestimmung nicht hilfreich (ZIEVE, 1963; GARVEY und ZAWIE, 1984; KELLER und KRAFT, 1988; RADIN, 1991).

Die  $\alpha$ -Amylase ist ein Verdauungsenzym und dient im tierischen und menschlichen Organismus der Kohlenhydratspaltung. Als typisches Sekretionsenzym wird sie nach der Synthese in den Ribosomen des endoplasmatischen Retikulums der Azinuszellen des Pankreas in aktiver Form in das Duodenum abgegeben. Ihre Substrate sind die Nahrungspolysaccharide Glycogen und Stärke, die sie durch die Spaltung der 1,4- $\alpha$ -glycosidischen Bindung in die Disaccharide Maltose und Isomaltose spaltet, welche dann von Disaccharidasen in Glukose gespalten werden. Außerdem entsteht  $\alpha$ -Amylase in den Speicheldrüsen, in der Leber und im Dünndarm. Die  $\alpha$ -Amylase wird aufgrund ihres niedrigen Molekulargewichts über die Nieren vollständig glomerulär filtriert, deshalb ist bei herabgesetzter renaler Exkretion infolge einer Niereninsuffizienz mit einem Aktivitätsanstieg des Enzyms im Serum zu rechnen (KELLER und KRAFT, 1988; KERR, 2001).

Die  $\alpha$ -Amylase hat ein sehr geringes Molekulargewicht von ca. 40000-50000 D, eine sehr niedrige Halbwertszeit im Plasma von 3-6 Stunden und ist aus mehreren Isoenzymen zusammengesetzt, wovon das wichtigste die Isoamylase ist (BUDDECKE, 1985; KELLER, 1986).

### 2.2.1.2        Alanin-Amino-Transferase (ALT, EC 2.6.1.2)

Die ALT (früher GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase) ist ein sehr empfindlich reagierendes Enzym zur Diagnostik von primären und sekundären Leberschäden bei Hund und Katze. Obwohl sie auch in anderen Organen (Herzmuskel, Niere, Skelettmuskel) nachweisbar ist, gilt sie bei diesen Tierarten als leberspezifisch. Beim Pferd ist sie zur Diagnose von Lebererkrankungen ungeeignet (KELLER, 1979; BLASSING et al., 1982; KRAFT et al., 1983; KRAFT, 1987).

Im Gegensatz zur AST ist die ALT ausschließlich im Zytoplasma lokalisiert, ihre Konzentration im Serum ist schon bei geringer Membranschädigung der Hepatozyten erhöht. Innerhalb eines Leberläppchens ist ihre Aktivität nicht in allen Zellen gleich, sondern überwiegt in den periportalen Hepatozyten gegenüber den zentrilobulären. Deshalb kommt es bei Membranschäden der periportalen Zellen, wie sie z.B. durch Toxine aus der Pfortader ausgelöst werden, die wiederum aus dem Darm resorbiert werden, zu einem Aktivitätsanstieg (KRAFT, 1987; KRAFT und DÜRR, 1995).

Die ALT spielt eine bedeutende Rolle im Eiweißstoffwechsel, ihre Funktion ist wie die der AST die Transaminierung, d.h. die Übertragung einer  $\alpha$ -Aminogruppe einer Aminosäure auf eine  $\alpha$ -Ketosäure. Sie katalysiert die Reaktion von Glutamat und Pyruvat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat und Alanin, und dient somit dem Aufbau einer neuen, nicht essentiellen Aminosäure (Alanin) durch die Verschiebung einer  $\alpha$ -Aminogruppe auf eine  $\alpha$ -Ketosäure. Die Rückreaktion findet ebenfalls statt und dient dem Aminosäurenkatabolismus. Als prosthetische Gruppe dient Pyridoxalphosphat, die wirksame Form des Vit. B<sub>6</sub>. Die ALT hat ein Molekulargewicht von 114000 D und eine Halbwertszeit im Plasma von ca. 47 Stunden. Ihre Aktivität ist altersabhängig, bei Hunde- und Katzenwelpen werden deutlich niedrigere Werte gefunden (KARLSON, 1977; KELLER, 1986; KREUTZIG, 1992; KRAFT et al., 1995; THOMAS, 1998).

### 2.2.1.3        Alkalische Phosphatase (AP, EC 3.1.3.1)

Die AP ist ein beinahe ubiquitäres Enzym, ihre Isoenzyme kommen mit unterschiedlicher Aktivität in zahlreichen Geweben vor, besonders in Osteoblasten, Darmschleimhaut, Plazenta, Nierentubuluszellen, Gallengangsepithelien und der Leber. Diagnostisch von Bedeutung ist die vermehrte AP-Synthese in Osteoblasten und Leber. Physiologisch ist sie im Wachstumsalter erhöht, pathologisch bei Hepatopatien mit und ohne Cholestasen, bei Hyperthyreose, Hyperkortisolismus, Diabetes mellitus und bei Knochenkrankheiten. Iatrogen kann eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase durch Kortikosteroide ausgelöst werden, da es nicht nur durch Zellzerstörung sondern auch durch Enzyminduktion der hitzestabilen Fraktion der AP zu einem Aktivitätsanstieg kommen kann (KELLER, 1979; KELLER, 1986; KRAFT, 1987; EIKMEIER, 1993; KRAFT und DÜRR, 1995).

Die Alkalische Phosphatase gehört zu der Gruppe der Hydrolasen, ihre Aufgabe ist die hydrolytische Spaltung von Phosphorsäureester in anorganisches Phosphat. Sie gehört demnach zu den Hydrolasen und ist wenig substratspezifisch. Die Namensgebung bezieht sich auf ihr pH-Optimum in vitro zwischen pH 9 und pH 10. Sie ist ein zinkhaltiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 70000 – 180000 und ist an Membranen gebunden (KANEKO, 1980; KRAFT und DÜRR, 1995; KERR, 2001).

Die Aktivierung der Osteoblasten während des Wachstums bringt eine erhöhte Synthese der AP mit sich. Dadurch ist die AP stark altersabhängig und somit auch rasseabhängig, da große Rassen sich erheblich länger in der Wachstumsphase befinden als kleine (KRAFT et al., 1995; KRAFT und DÜRR, 1995).

#### 2.2.1.4        Aspartat-Amino-Transferase (AST, EC 2.6.1.1)

Das Enzym AST (früher GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) hat eine gewisse Aussagekraft in der Diagnostik von Hepatopathien, Myokardiopathien und Skelettmuskelerkrankungen. Es kommt in den meisten größeren Geweben vor, seine relative Organverteilung ist speziesspezifisch. Während bei Hund und Pferd die größte Aktivität in Herz- und Skelettmuskulatur auftritt, nimmt bei der Katze die Leber diesen Platz ein. Die AST ist ein bilokuläres Enzym, das sowohl im Zytoplasma als auch in den Mitochondrien vorkommt, daher ist ihre Konzentration im Plasma bei Zellnekrosen stärker erhöht, als bei Membranschädigungen (PREISWERK, 1969; KELLER, 1979; KRAFT und DÜRR, 1995; SUTER, 2000).

Die katalytische Aktivität der AST dient dem Eiweißstoffwechsel, sie gehört in die Klasse der Gruppen-übertragenden Enzyme. Ihre Funktion besteht in der Transaminierung, wobei durch die reversible Verschiebung einer  $\alpha$ -Aminogruppe von Glutamat auf Oxalacetat die Aminosäure Asparaginsäure und  $\alpha$ -Ketoglutarat entsteht (THOMAS, 1998; DÖRNER, 1999).

Das Molekulargewicht des mitochondrialen Isoenzym beträgt 90000 D, das des im Zytoplasma gelösten 110000 D. Ihre Halbwertszeit beträgt 17 Stunden (BOYD, 1983; KELLER, 1986; THOMAS, 1998).

Anzumerken ist, daß auch Hämolyse die AST-Plasmakonzentration beeinflusst, da die Konzentration der Transferase in den Erythrozyten etwa 40fach höher ist als im Plasma. Dadurch wird deutlich, daß die alleinige AST Bestimmung nicht sinnvoll ist. Zur Differentialdiagnose von Leber-, Herzmuskel- oder Skelettmuskelerkrankungen müssen weitere Enzyme bestimmt werden (KELLER, 1979; SONNTAG, 1986).

### 2.2.1.5        Kreatinkinase (CK, EC 2.7.3.2)

Die Bedeutung der CK in der Veterinärmedizin liegt in der Diagnostik von Muskelerkrankungen. Massive Konzentrationsanstiege ergeben sich bei Skelettmuskelschäden (Traumen, Belastungsmiopathien, Mangelmyopathien, Myositiden, Trombembolien) und Tetanus, mäßige Anstiege bei körperlicher Anstrengung, tiefgreifenden Magen-Darmulzera und bei Hyperaktivität der Skelettmuskulatur infolge zerebraler Erkrankungen. Durch ihre Bestimmung ist eine Differenzierung von Hämoglobinurie und Myoglobinurie möglich (KELLER und KRAFT, 1988; AKTAS et al., 1993; KRAFT und DÜRR, 1995).

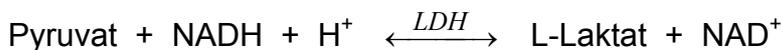
Die Kreatinkinase ist ein zytoplasmatisches Enzym aus der Gruppe der Transferasen und ist in größeren Aktivitäten in Skelettmuskulatur, im Herzmuskel und im Gehirn nachzuweisen. Sie gewährleistet die rasche Resynthese von ATP, der einzigen direkten Energiequelle der Muskulatur, indem sie bei niedrigem pH-Wert die Übertragung des Phosphatrestes von Kreatinphosphat auf ADP katalysiert. Bei pH-Anstieg ist das Gleichgewicht der reversiblen Reaktion zugunsten der Kreatinphosphat-Synthese aus ATP und Kreatin verschoben, wodurch ein schnell verfügbarer Energiespeicher entsteht. Es werden drei im Zytoplasma vorkommende, dimere Isoenzyme unterschieden (CK-MM, CK-MB, CK-BB), welche durch Kombinationen der beiden Untereinheiten M (muscle) und B (brain) entstehen. Das Isoenzym MiMi ist in den Mitochondrien lokalisiert. CK-MM wird als Muskeltyp, CK-MB als Myokardtyp und CK-BB als Gehirntyp bezeichnet, wobei dies nur die Lokalisation der jeweils höchsten Konzentrationen angibt. Niedrigere Enzymaktivitäten sind in sehr vielen Organen nachzuweisen. Dennoch gilt die CK als muskelspezifisch (KELLER, 1979; BUDDECKE, 1985; AKTAS et al., 1993; THOMAS, 1998).

Die CK ist ein Holoprotein, d.h. sie besteht nur aus Aminosäuren, ihr Molekulargewicht beträgt etwa 84000 D. Die Aktivität der CK ist nicht geschlechtsabhängig, ist im Plasma von jungen Tieren aber höher als bei älteren. Sie verlässt die Muskulatur über den Lymphweg, ihre Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa zwei Stunden (KELLER, 1979; AKTAS et al., 1993).

### 2.2.1.6        Laktat-Dehydrogenase (LDH, EC 1.1.1.27)

Die Bestimmung der Laktat-Dehydrogenase kann als Hilfe zur Diagnose von Lebererkrankungen, Skelettmuskelschäden, bei Tumoren und Hämolysen verwendet werden. Sie gilt jedoch nicht als Suchenzym. Sie ist ein zytoplasmatisches Enzym, das in unterschiedlicher Aktivität in den Zellen aller Gewebe vorkommt. Ihre Organverteilung ist speziesabhängig (KELLER, 1979; SCHMIDL und VON FORSTNER, 1985; KERR, 2001).

Das in die Gruppe der Oxidoreduktasen gehörende Enzym LDH katalysiert in den Zellen den letzten Schritt der anaeroben Glycolyse, die Umsetzung von Pyruvat zu Laktat. Als Coenzym dient NAD. Die Reaktion ist reversibel, das Gleichgewicht ist jedoch bei physiologischem pH zugunsten der Laktatbildung verschoben, wobei die LDH 1 eine maximale Aktivität bei einer niedrigen Pyruvatkonzentration zeigt und LDH 5 im Gegenteil eine hohe Pyruvatkonzentration bevorzugt.



Das Laktat wird dann in der Leber verstoffwechselt. Diese Art der Energiegewinnung ist für die Skelettmuskulatur bei hoher Arbeitsbelastung wie für Erythrozyten wichtig. Man unterscheidet fünf Isoenzyme, die durch die Kombination der Untereinheiten H (heart) und M (muscle) entstehen, welche jeweils ein Tetramer bilden (4H, 3H1M, 2H2M, 1H3M, 4M) und, geordnet nach ihrer elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit als LDH 1 bis 5 bezeichnet werden. LDH 1 (4H) und 2 kommen hauptsächlich in Herzmuskelzellen, Erythrozyten und Niere vor, LDH 3 in Granulozyten, LDH 4 und LDH 5 (4M) in Leber, Skelettmuskel, Milz und Lunge. Die Verteilungsmuster der Isoenzyme in den Organen sind spezifisch, deren quantitative Bestimmung dient der weiterführenden Diagnostik. Die Messung der Gesamtaktivität der LDH alleine läßt keine Organzuordnung zu. Hohe spezifische Enzymaktivitäten kommen im Skelett- und Herzmuskel, in der Leber, der Niere und im Gehirn vor (KANEKO, 1980; THOMAS, 1998; DÖRNER, 1999; HOFMANN, 1999).

Die Laktatdehydrogenase hat ein Molekulargewicht von ca. 135000 D und eine Halbwertszeit von 53 – 173 Stunden (LDH 1) bzw. 8 – 12 Stunden (LDH 5) (KELLER, 1986; KREUTZIG, 1992).

### 2.2.2        Substrate

Substrate (lat. substernere: unterbreiten, unterlegen) sind im engeren Sinne diejenigen Substanzen, die bei Enzymreaktionen umgesetzt werden.

Enzymaktivitäten im Plasma verändern sich schon bei geringen Zellmembranschädigungen, daher läßt ihre Bestimmung nur eine Abschätzung des momentanen Zustands eines Organs zu. Im Gegensatz hierzu gibt die Bestimmung von Substraten Auskunft über die Gesamtleistungsfähigkeit der betreffenden Organe, die an deren Umsetzung beteiligt sind oder ermöglicht einen Einblick in allgemeine Stoffwechselfvorgänge. Während auch bei kleineren Gewebedefekten bereits Enzymaktivitäten enorm ansteigen können (z.B. Anstieg der Kreatinkinase bei intramuskulären Injektionen), kommt es bei organabhängigen Substraten erst zu einem Anstieg oder auch Abfall der Konzentration im Serum, wenn das betroffene Organ in größerem Ausmaß geschädigt ist und die Stoffwechselfvorgänge wesentlich beeinträchtigt sind.

Somit geben Enzymaktivitätsbestimmungen eher Auskunft über strukturelle Organschäden, während die Substratbestimmungen einen Einblick über funktionelle Organbeeinträchtigungen gibt. Substratkonzentrationen ändern sich also in der Regel langsamer als Enzymaktivitäten, bestehen aber länger. Bei chronischen Erkrankungen, wenn momentan keine Zellen geschädigt sind, können die Enzymaktivitäten im Referenzbereich liegen, aber das Organ ist bereits so sehr in seiner Stoffwechselfunktion eingeschränkt, daß Substratveränderungen vorliegen (KARLSON, 1977; SCHMIDL und VON FORSTNER, 1985; KELLER und KRAFT, 1988; PSCHYREMBEL, 1994).

### 2.2.2.1        Albumin

Die Albumine bilden bei Hund, Katze und Pferd mit 45 – 60% den größten Anteil des Gesamtproteingehaltes im Blut. Sie werden in der Leber synthetisiert. Ihre Konzentration im Plasma ist abhängig vom Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau bzw. Verlust. Während Hyperalbuminämien nur als Pseudohyperalbuminämien aufgrund von Dehydratation vorkommen, gibt es mannigfaltige Gründe für Hypoalbuminämien. Gestörte Synthese aufgrund von Mangelernährung, Malassimilationssyndrom oder Bildungsstörungen in der Leber oder Verluste über die Nieren (nephrotisches Syndrom) oder den Darm (exsudative Enteropathie), Verbrennungen oder auch Blutungen können zu erniedrigten Albuminwerten führen. Die Bestimmung ist indiziert bei Durchfall, Erbrechen, Nephropathien und Hepatopathien (KANEKO, 1980; KRAFT und DÜRR, 1995; KERR, 2001).

Hauptaufgabe des Albumins ist die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks und Bindung und Transport von Stoffen wie Metaboliten, verschiedenen Hormonen, Metallionen, Bilirubin und Cortisol sowie Pharmaka. Außerdem stellt Albumin eine Proteinreserve dar. Aufgrund seiner geringen Größe und seiner Struktur kann es viel Wasser binden und ansonsten schlecht wasserlösliche Substanzen im Plasma transportieren (Vehikelfunktion). Auch verhindert die Bindung an Albumin den Verlust von bestimmten Stoffen über die Nieren (z.B. Fettsäuren) (KREUTZIG, 1992; KRAFT und DÜRR, 1995; KERR, 2001).

Die Albumine sind gut wasserlöslich und haben ein Molekulargewicht von ca. 66000 D. Die Halbwertszeit beträgt speziesabhängig ca. 19 Tage. Zu Verlusten kommt es über den Darm und über die Nieren, außerdem sind viele Gewebe fähig, Albumin zu katabolisieren. Thyroxin, Glukokortikoide und anabole Steroide haben eine stimulierende Wirkung auf die Albuminsynthese (THOMAS, 1986; KREUTZIG, 1992).

### 2.2.2.2        Cholesterin

Die Bestimmung des Cholesterins als Fettstoffwechselfparameter ist für die Diagnostik einer Hypothyreose, eines Diabetes mellitus, eines Morbus Cushing, einer Cholestase, Pankreatitis oder eines nephrotischen Syndroms sinnvoll. Der Patient muß unbedingt nüchtern sein, da es auch nach Nahrungsaufnahme zu erhöhten Cholesterinwerten kommen kann. Im Unterschied zum Menschen gilt Cholesterin bei unseren Haustieren nicht als Risikofaktor für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (KRAFT et al., 1994; KRAFT und DÜRR, 1995; HOFMANN, 1999; KERR, 2001).

Das zu der Stoffklasse der Lipide gehörende Cholesterin ist Grundsubstanz der Steroidhormone, der Gallensäuren sowie von Vitamin D<sub>3</sub> und stellt außerdem einen wichtigen Bestandteil biologischer Membranen dar. Ihm liegt ein tetrazyklischer Kohlenwasserstoff, das Steran, bestehend aus drei Cyclohexanringen und einem Cyclopentanring, zugrunde. Cholesterin besitzt an dem Steranring eine Seitenkette mit acht Kohlenstoffatomen und eine Hydroxylgruppe. Neben der Aufnahme in den Organismus über Nahrung tierischer Herkunft wird es auch im Körper selbst gebildet, wobei grundsätzlich alle Körperzellen (mit Ausnahme derer des ZNS) dazu befähigt sind. Hauptsyntheseort ist die Leber, ferner wird es in der Dünndarmmucosa und in den Nebennieren synthetisiert, wobei als Ausgangsstoff Acetyl-CoA dient (BUDDECKE, 1985; KREUTZIG, 1992; KERR, 2001).

Es kommt im Organismus sowohl in freier als auch in veresterter Form vor, im Blut wird es aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit an Lipoproteine gebunden transportiert. Die Konzentration des Cholesterins im Blut wird über die Schilddrüse geregelt. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Galle, als Gallensäuren und -salze, wobei die Gallensäuren einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen, d.h. sie werden aus dem Darmlumen resorbiert und über die Pfortader erneut der Leber zugeführt. Teilweise wird es auch von den Darmbakterien zu Koprosterin reduziert und über die Faeces ausgeschieden (THOMAS, 1998; HOFMANN, 1999).

### 2.2.2.3        Gesamtbilirubin

Die Bestimmung des Bilirubins ist für die Diagnostik der Schwere eines Ikterus von Bedeutung. Der Ikterus, Gelbfärbung der Haut durch Bindung des Bilirubins an die elastischen Fasern der Haut und der Schleimhäute, ist das klinische Anzeichen einer Hyperbilirubinämie, einer Störung des Bilirubinstoffwechsels. Die Referenzbereiche der verschiedenen Tierarten unterscheiden sich ganz erheblich. Während bei den Tierarten Hund und Katze ein Gesamtbilirubin-gehalt von max. 3,4 µmol/l physiologisch ist, kommen beim Pferd bis zu 59,9 µmol/l im Serum vor, wobei bei dieser Tierart erhebliche Rasseunterschiede bestehen. Nach SOMMER und STYRIE (1990) kommt es mit steigendem „Blutanteil“ der Rassen zu zunehmenden Bilirubinkonzentrationen (KELLER und KRAFT, 1988; HARTMANN, 1990; KRAFT und DÜRR, 1995; STARK, 1995).

Bilirubin entsteht größtenteils beim Abbau von Hämoglobin, ferner aus Hämhaltigen Proteinen wie Myoglobin, Katalasen und Cytochromen. Das retikuloendotheliale System ( RES - Milz, Kupffersche Zellen, Knochenmark ) entfernt überalterte Erythrozyten aus dem Blutstrom. Der Globinanteil und das Eisenmolekül des Hämoglobins werden abgespalten und nach der Aufspaltung des Hämrings entsteht zunächst Biliverdin, nach dessen Reduktion unkonjugiertes (primäres), wasserunlösliches Bilirubin. Dieses gelangt an Albumin gebunden über den Blutstrom in die Leber. Dort wird es nach Abspaltung des Albumins in die Hepatozyten aufgenommen, wo es mit Glucuronsäure konjugiert wird. Es entsteht wasserlösliches (konjugiertes) Bilirubindiglucuronid, das über die Gallenkapillaren ausgeschieden werden kann. Im Dünndarm wird Bilirubinglucuronid durch Bakterien zu Urobilinogen reduziert, welches nach teilweiser Rückresorption in die Blutbahn auch im Urin ausgeschieden wird. Der größere Anteil jedoch wird weiter zu Stercobilinogen und Stercobilin abgebaut, den typischen Stuhlfarbstoffen (KANEKO, 1980; DÖRNER, 1999; HOFMANN, 1999).

Es kann an mehreren Stellen zu Störungen im Bilirubinstoffwechsel kommen:

*Prähepatischer Ikterus:* bei Hämolysen kommt es durch erhöhten Hämoglobinanfall und dessen gesteigerten Abbaus zu vermehrtem Anfall von

primärem Bilirubin, wodurch die Konjugationsfähigkeit der Leber überschritten wird.

*Hepatischer Ikterus:* in der Leber selbst kann der Transport von primärem Bilirubin in die Hepatozyten, die Konjugation selbst oder die Sekretion in die Gallenkanälchen gestört sein, wobei letzteres am häufigsten auftritt. Es kommt zur intrahepatischen Cholestase und damit zu einem Übertritt von konjugiertem Bilirubin ins Blut, welches teilweise auch wieder dekonjugiert wird. Somit steigt sowohl das primäre als auch das sekundäre Bilirubin im Blut an.

*Posthepatischer Ikterus (Verschlussikterus):* Der Abfluß der Galle ist behindert, es kommt wiederum zur Regurgitation von sekundärem Bilirubin ins Blut, welches teilweise dekonjugiert wird (RADIN, 1991; KRAFT und DÜRR, 1995).

Erwähnenswert ist auch der Anstieg von Bilirubin im Blut von Pferden bei Hungerzuständen. Der Anstieg von freien Fettsäuren im Blut führt zu einer kompetitiven Verdrängung des Bilirubins bei der Aufnahme in die Hepatozyten und somit zu einem Konzentrationsanstieg von primärem Bilirubin (KANEKO, 1980; KERR, 2001).

#### 2.2.2.4      Gesamtprotein

Die diagnostische Bedeutung der Bestimmung von Gesamtprotein liegt in der Aufdeckung von Hyper- und Hypoproteinämien. Bei einer Erhöhung handelt es sich entweder um eine Pseudohyperproteinämie infolge einer Dehydratation (relative Hyperproteinämie), oder um eine Hyperglobulinämie oder Hyperfibrinogenämie infolge chronischer Infektionskrankheiten. Eine absolute Hyperalbuminämie kommt nicht vor. Hypoproteinämien treten entweder bei verminderter Synthese (bei Hepatopathien, chronischen Enteropathien, Malassimilation und generalisierter Tumorse) oder bei Proteinverlusten (nephrotisches Syndrom, exsudative Enteropathie, Verbrennungen, Blutungen) auf. Die Proteinkonzentration im Blut ist immer im Verhältnis zum Wasserhaushalt zu bewerten. Wichtiges Hilfsmittel ist hierbei der Hämatokritwert, welcher die Unterscheidung von relativen und absoluten Hypo- bzw. Hyperproteinämien erlaubt. Jungtiere haben einen niedrigeren Gesamtproteingehalt im Blut als ausgewachsene Tiere (DERESER, 1989; HARTMANN, 1990; BICKHARDT, 1992; GRIMMINGER-HEIGL, 1993; KRAFT und DÜRR, 1995; KERR, 2001).

Das Gesamtprotein des Plasmas besteht aus über 100 Proteinen, zum größten Teil aus Albuminen und Globulinen, außerdem aus Fibrinogen, welches aber im Serum nicht mehr enthalten ist. Proteine werden mit Ausnahme der Immunglobuline, die in den Plasmazellen entstehen, in der Leber aus Aminosäuren synthetisiert. Die Funktionen der Plasmaproteine sind vielfältig. Als Immunglobuline haben sie Abwehrfunktion, sie stellen die Komponenten des Komplementsystem dar, sind an der Blutgerinnung beteiligt und dienen als Transportsystem, sie haben als Enzyme katalytische Wirkung und als Hormone regulatorische und erhalten den kolloidosmotischen Druck aufrecht (KARLSON, 1977; KANEKO, 1980; BUDDECKE, 1985; DÖRNER, 1999; LÖFFLER, 1999).

Proteine können in allen Zellen des Körpers abgebaut werden, wobei die freigesetzten Aminosäuren der Neusynthese von Proteinen dienen. Einen wesentlichen Anteil am Proteinkatabolismus haben die Hepatozyten, die Tubuluszellen der Niere und die Kapillarendothelzellen. Die verschiedenen Proteine unterliegen sehr verschiedenen Halbwertszeiten, die von wenigen Stunden bis Wochen betragen (KANEKO, 1980; THOMAS, 1998).

### 2.2.2.5        Glukose

Die Glukose, einer der meist bestimmten Parameter, stellt das wichtigste Monosaccharid des Kohlenhydratstoffwechsels dar. Hyperglykämien treten bei Diabetes mellitus, bei Insulinresistenz und verstärkter Glukoneogenese infolge einer Glukokortikosteroiderhöhung, (bei Streß, Hyperadrenokortizismus, iatrogen durch Kortikosteroide), bei Hyperthyreose, bei Konvulsionen und nach Nahrungsaufnahme auf. Hypoglykämien kommen infolge von Insulinomem, bei schweren Hepatopathien (durch herabgesetzte Insulinclearance und Glukoneogenesekapazität), Glykogenspeicherkrankheit, Malassimilationssyndrom, Hypoadrenokortizismus und Hypothyreose und bei längerer Nahrungskarenz vor (KELLER und KRAFT, 1988; RADIN, 1991; KRAFT und DÜRR, 1995).

Der „Blutzucker“ dient hauptsächlich der Energiegewinnung, ist aber auch Bestandteil komplexer Kohlenhydrate und wird im Pentosephosphatzyklus verstoffwechselt, dessen Zweck nicht die Energiegewinnung, sondern die Bereitstellung des Coenzym NADPH ist. Die Glukose wird bei pflanzlicher Ernährung in Form von Kohlenhydraten (Stärke, Saccharose) aufgenommen. Diese werden im Darm enzymatisch in Monosaccharide gespalten und resorbiert. Bei fleischlicher Ernährung ist die Aufnahme von Kohlenhydraten gering, Glukose wird daher über den Weg der Gluconeogenese aus glucoplastischen Aminosäuren bereitgestellt. Die Glukose-Homöostase wird in engen Grenzen gehalten, was von den Hormonen Insulin, Glukagon und den Katecholaminen unmittelbar reguliert wird, wobei alleine das Insulin Blutzucker senkend wirkt. Die Konstanthaltung der Blutglukose ist jedoch ein sehr komplexes Geschehen, das weiteren Einflußfaktoren unterliegt. Aufgrund dieser Regulationsmechanismen wird auch bei Hunger die Versorgung der absolut glukoseabhängigen Strukturen wie Erythrozyten und Gehirn mit Glukose gewährleistet (KARLSON, 1977; BUDDECKE, 1985; LÖFFLER, 1999).

Bei der Bestimmung der Glukose muß beachtet werden, daß die im Serum und Plasma gemessene Konzentration immer höher ist als im Vollblut, da die Erythrozyten intrazellullär relativ glukosearm sind, sodaß mit steigendem Hämatokritwert die Vollblutglukose gegenüber der Serumglukose erniedrigt ist (GREILING und GRESSNER, 1989; KRAFT und DÜRR, 1995; KERR, 2001).

### 2.2.2.6        Harnstoff-Stickstoff

Die Harnstoffbestimmung ist bedeutungsvoll für die Nieren- und Leberdiagnostik. Die Leber bildet aus dem beim Aminosäureabbau anfallenden Ammoniak Harnstoff, der anschließend über die Nieren ausgeschieden wird. Hieraus läßt sich ableiten, daß die Harnstoffkonzentration im Blut abhängig ist von der Nahrungsaufnahme und –zusammensetzung. Erniedrigte Harnstoffkonzentrationen treten bei eiweißarmer Nahrung, aber auch bei schweren Lebererkrankungen oder Lebermißbildungen wie dem portosystemischen Shunt auf. Erhöhte Werte findet man bei exzessiver Eiweißaufnahme oder bei Niereninsuffizienz. Hierfür wären als prärenale Ursachen Dehydratation, Schock oder Herzinsuffizienz zu nennen, was eine mangelhafte Perfusion zufolge hat. Renale Ursachen sind Nephritis, Nephropathie, Tumoren und Traumen. Postrenal führt eine Verlegung oder Ruptur der Harnwege zu einer Azotämie. Außerdem kann es durch endogenen Proteinkatabolismus zu einem Anstieg kommen (ausgelöst durch Fieber, Darmblutungen und Gewebszerfall) und bei Kortikosteroid- bzw. Thyroxinapplikation (SCHMIDL und VON FORSTNER, 1985; KRAFT und DÜRR, 1995; SUTER, 2000; KERR, 2001).

Harnstoff- und Harnstoff-Stickstoffwerte (engl. BUN=blood urea nitrogen) werden häufig synonym verwendet. Zu beachten ist aber, daß bei Angaben in mg/dl eine Umrechnung [Harnstoff-N x 2,14 = Harnstoff] erfolgen muß, da 1 Mol Harnstoff (MG 60,06) 2 Stickstoffatome (MG 28,02) enthält. Bei Angaben in SI-Einheiten [mmol/l] entfällt die Umrechnung (KRAFT und DÜRR, 1995).

Harnstoff ist das Endprodukt des Protein- und Aminosäurestoffwechsels. In der Leber wird im sog. Harnstoffzyklus unter Energieverbrauch aus dem toxischen Ammoniak Harnstoff synthetisiert. Seine Elimination erfolgt über die Niere durch glomeruläre Filtration, 40-60% des filtrierte Harnstoffs diffundieren im proximalen Tubulus zurück. Die Harnstoffausscheidung ist im wesentlichen ein passiver Vorgang, abhängig von der Fließgeschwindigkeit im Tubulussystem. Die Blutkonzentration ist somit abhängig von der renalen Perfusion (bei Diurese ist die Harnstoffrückdiffusion im Tubulus gering), von der Harnstoffbildung (beeinflusst durch die Proteinzufuhr mit dem Futter und vom endogenen Eiweißabbau) und von der glomerulären Filtrationsrate (BUDDECKE, 1985; HOFMANN, 1999; LÖFFLER, 1999).

### 2.2.2.7      Kreatinin

Die diagnostische Bedeutung des Kreatinins liegt wie die des Harnstoffs in der Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Nieren, wobei das Kreatinin den Vorteil hat, daß seine Konzentration im Blut nicht nahrungsabhängig ist. Es gilt als guter Indikator für die renale Filtrationsrate und wird wegen seiner einfachen Bestimmbarkeit stellvertretend für harnpflichtige Stoffe im Plasma gemessen. Seine Konzentration im Blut steigt erst dann an, wenn die glomeruläre Filtrationsrate auf weniger als 50% reduziert ist (KELLER und KRAFT, 1988; FREUDIGER, 1993; KRAFT und DÜRR, 1995; DÖRNER, 1999).

Kreatinin ist ein stickstoffhaltiges Endprodukt des Muskelstoffwechsels. Es entsteht endogen im Muskel aus Kreatinphosphat, das in der Leber synthetisiert wird und über das Blut in die Muskulatur gelangt, der es als schnell verfügbare Energiereserve dient. Durch die spontane, nichtenzymatische, irreversible Bildung eines  $\beta$ -Lactamrings wird Kreatinphosphat nach der Übertragung des anorganischen Phosphats auf ATP zu Kreatinin, welches dann in den Nieren hauptsächlich glomerulär filtriert wird. Daher gibt die Kreatininkonzentration v.a. Auskunft über die Funktionsfähigkeit der Glomerula. Die Entstehungsrate von Kreatinin aus Kreatin beträgt ca. 1,6% – 2%. Geringe Mengen Kreatinin werden auch mit fleischlicher Nahrung aufgenommen (KARLSON, 1977; KANEKO, 1980; SCHMIDL und VON FORSTNER, 1985; LÖFFLER, 1999).

Beim Menschen ist die Muskelmasse maßgebend für die Größe des Kreatininpools, der somit abhängig ist von Alter und Geschlecht. Auch bei unseren Haustieren weisen muskelkräftigere Individuen einen höheren Wert auf, was aber nur eingeschränkt in Bezug auf Rassebesonderheiten gilt. Obwohl mit dem Futter Kreatin aufgenommen wird und bei mangelnder Proteinzufuhr die Aminosäuren Arginin und Glycin als Vorläufer der Kreatinsynthese fehlen, beeinflusst der Eiweißgehalt der Nahrung den Serumkreatininspiegel im Vergleich zu Harnstoff beim Tier relativ wenig. Auch eine eiweißarme Diät oder Nahrungskarenz ergeben nicht fälschlicherweise physiologische Werte. Beim gesunden Menschen beträgt die Halbwertszeit der Elimination des Kreatinins ca. 2,5 h (SCHMIDL und VON FORSTNER, 1985; KRAFT und DÜRR, 1995; THOMAS, 1998).

### 2.2.2.8        Triglyceride

Fettsäuren sind die wichtigste Speicherform von Energie. Die Ester aus drei langkettigen Fettsäuren und dem Alkohol Glycerin werden als Triglyceride oder Neutralfette bezeichnet. Physiologisch sind sie postprandial erhöht. Den Referenzwert übersteigende Konzentrationen findet man außerdem bei einigen Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Hypothyreose, Cushing-Syndrom), Cholestasen, Pankreatitiden, beim nephrotischen Syndrom, bei der hepatischen Lipidose der Katze und bei der Ponyhyperlipidämie (SCHMIDL und VON FORSTNER, 1985; MEYER, 1990; KRAFT und DÜRR, 1995).

Die Triglyceride werden mit der Nahrung aufgenommen und nach einer kohlenhydratreichen Fütterung auch in der Leber und im Fettgewebe synthetisiert. Für ihre Zirkulation im Blut müssen sie dann aufgrund ihres apolaren Charakters an Proteine gekoppelt sein, wobei exogene Triglyceride in Chylomikronen, endogene vor allem in den VLDLs gebunden transportiert werden. Die Speicherung erfolgt im Depotfettgewebe, wo sie bei Bedarf durch das Enzym Lipase hydrolytisch in Fettsäuren und Glycerin gespalten werden. Fettsäuren werden vor allem in der Leber, im Skelett- und Herzmuskel und im Fettgewebe auf dem Wege der  $\beta$ -Oxidation verstoffwechselt. In den Mitochondrien der entsprechenden Körperzellen werden von den Fettsäuren durch einen Multienzymkomplex jeweils zwei C-Atome abgespalten. Die hieraus entstehenden Acetyl-CoA Moleküle werden dann zum Endabbau in den Citratzyklus eingeschleust. Synthese und Abbau der Triglyceride sind hormonell gesteuert. Adrenalin, Noradrenalin, ACTH und Glukokortikoide, Glukagon und STH steigern die Lipolyse, Insulin und TSH wirken positiv auf die Lipogenese (SCHMIDL und VON FORSTNER, 1985; GREILING und GRESSNER, 1989; STÜNZI und WEISS, 1990; HOFMANN, 1999).

## 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 3.1 Material und Methoden

#### 3.1.1 Probanden

Insgesamt gelangten 305 Proben der Tierarten Hund, Katze und Pferd zur Auswertung. Das Untersuchungsmaterial stammte überwiegend von Patienten der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I, ein kleiner Teil der Proben wurde von Tieren der Chirurgischen Klinik entnommen, ferner wurden Pferde privater Halter für die Blutentnahme zur Verfügung gestellt. Untersucht wurden Vollblut, Plasma und Serum gesunder und kranker Tiere beider Geschlechter und verschiedener Rassen.

##### 3.1.1.1 Geschlechtsverteilung

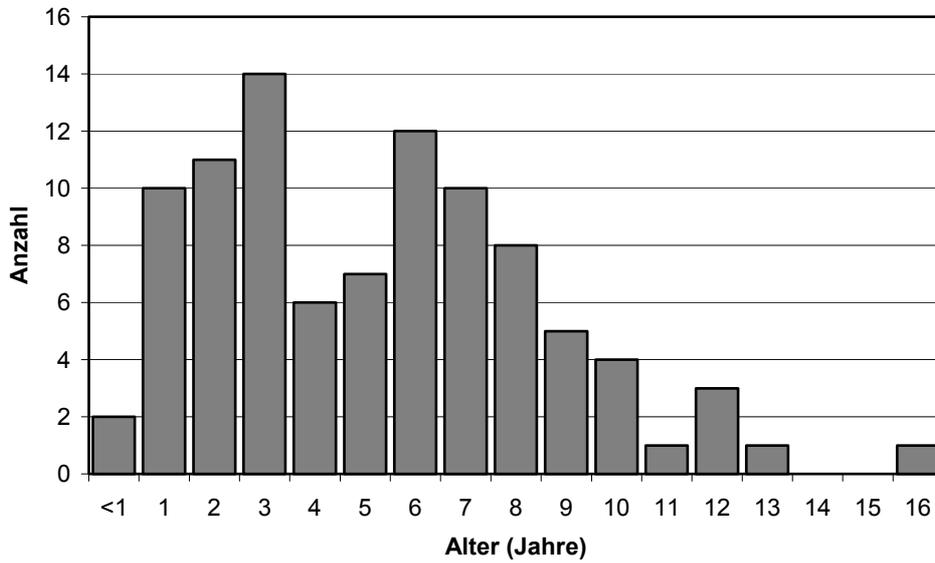
Tabelle 02: Anzahl der Probanden und Geschlechtsverteilung

Tierart	Anzahl n=305	Geschlecht	
		männlich	weiblich
Hund	100	64	36
Katze	104*	56	28
Pferd	101	56	45

\* 84 Proben von Katzen und 20 Pool-Plasmen, die bei der Alters- und Geschlechtsverteilung nicht berücksichtigt wurden.

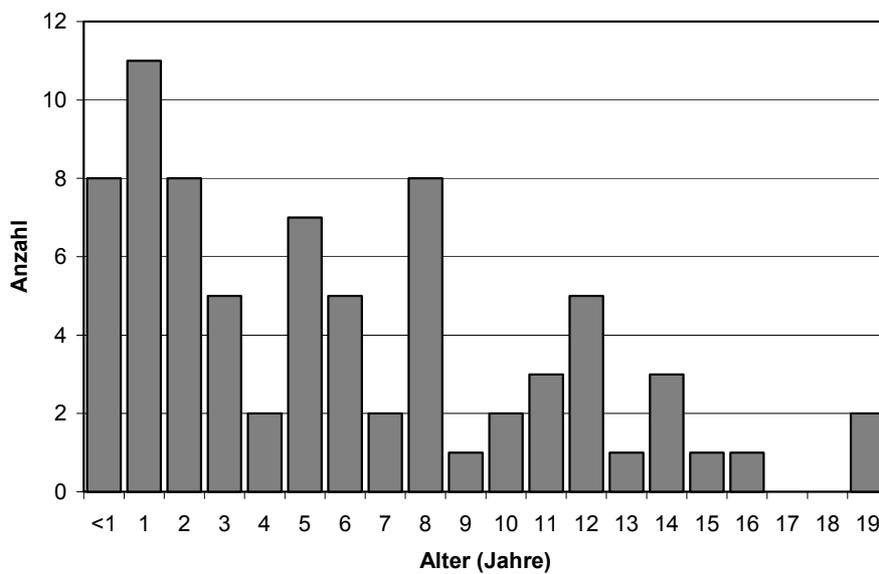
##### 3.1.1.2 Altersverteilung

Die folgenden Abbildungen zeigen die Häufigkeitsverteilung hinsichtlich des Alters der verschiedenen Tierarten.



\* fünf Tiere waren ohne Altersangabe.

Abbildung 3: Altersverteilung der Probanden, Tierart Hund (n=100).



\* neun Tiere waren ohne Altersangabe. 20 Proben waren gepoolte Plasmen, und sind in der Abbildung nicht berücksichtigt.

Abbildung 4: Altersverteilung der Probanden, Tierart Katze (n=104).

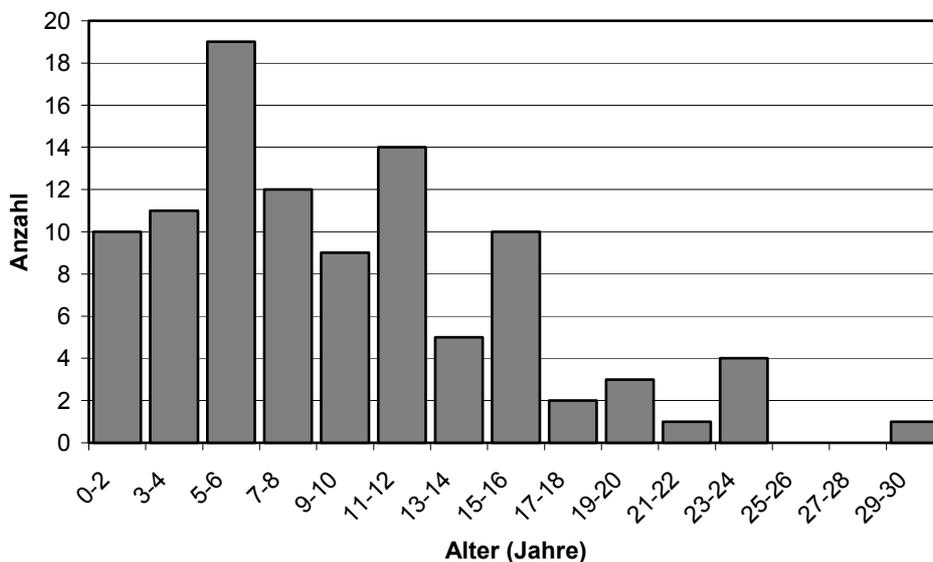


Abbildung 05: Altersverteilung der Probanden, Tierart Pferd (n=101).

### 3.1.1.3 Rassenverteilung

Die Rassenverteilungen der untersuchten Patienten sind in den Tabellen 3 - 5 dargestellt. Am häufigsten kam bei der Tierart Hund der Mischling vor, bei der Tierart Katze die Rasse Europäisch Kurzhaar und bei der Tierart Pferd das Warmblut.

Tabelle 03: Rassenverteilung der Tierart Hund

<b>Rasse</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Rasse</b>	<b>Anzahl</b>
Mix	27	Bernhardiner	1
Beagle	9	Briard	1
DSH	6	Bullmastif	1
BSH	4	Dalmatiner	1
Foxhound	4	Deutsch Drahthaar	1
Golden Retriever	4	Deutsch Kurzhaar	1
Hovawart	4	English Setter	1
Rottweiler	4	Flat-coated Retriever	1
Boxer	2	Jack Russel	1
Collie	2	Langhaardackel	1
Dobermann	2	Neufundländer	1
Deutsche Dogge	2	Pudel	1
Husky	2	Rhodesian Ridgeback	1
Irischer Wolfshund	2	Riesenschnauzer	1
Irish Setter	2	Russischer Terrier	1
Kleiner Münsterländer	2	Sloughi	1
Kuvasz	2	Staffordshire Bull Terrier	1
Pointer	2	West Highland White	1

Tabelle 4: Rassenverteilung der Tierart Katze

Rasse	Anzahl	Rasse	Anzahl
EKH	59	Karthäuser	4
POOL	20	Main Coon	4
Perser	11	Birma	1
Siam	5		

Tabelle 5: Rassenverteilung der Tierart Pferd

Rasse	Anzahl	Rasse	Anzahl
Warmblut	75	Vollblut	3
Pony	13	Araber	3
Kleinpferd	5	Kaltblut	2

### 3.1.2 Proben

Als Untersuchungsmaterial diente je nach Fragestellung mit Lithium-Heparin versetztes Vollblut, Plasma oder Serum. Die Blutentnahme erfolgte mittels steriler Einmalkanüle durch die Punktion einer angestauten Vene, nämlich bei der Tierart Pferd ausschließlich aus der Vena jugularis, bei der Tierart Hund aus der Vena cephalica antebrachii, der Vena saphena parva oder der Vena jugularis und bei der Tierart Katze aus der Vena cephalica antebrachii, der Vena femoralis oder aus der Vena jugularis. Es wurde darauf geachtet, daß das Blut frei an der Gefäßwand entlang in das Röhrchen floß.

Für die Gewinnung von Vollblut und Plasma dienten 10 ml Lithium-Heparin Röhrchen der Firma Sarstedt, die mit Antikoagulans benetztes Kunststoffgranulat enthielten. Um eine vollständige Vermischung mit dem Gerinnungshemmer zu gewährleisten, wurde das Auffanggefäß unmittelbar nach der

Probenentnahme mehrmals vorsichtig geschwenkt. Danach wurde das Blut für die Herstellung von Plasma bei 3000 U/min 5 min zentrifugiert und der Überstand vorsichtig abpipettiert. Für die Gewinnung von Serum wurden Glasröhrchen benutzt, die keine zusätzlichen Gerinnungshilfsstoffe enthielten. Nach Ablauf des Gerinnungsprozesses (je nach Tierart 20-30 min) und vorsichtiger Ablösung des Blutkuchens vom Rand wurden die Röhrchen bei 3000 U/min 5-10 min zentrifugiert. Danach wurde das überstehende Serum abpipettiert.

Die Proben wurden in der Regel am Entnahmetag innerhalb kurzer Zeit gemessen. War dies nicht möglich, wurden sie vorübergehend bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren. Ebenso wurde mit den Restseren bzw. -plasmen aller Proben verfahren.

### 3.1.3 Vergleichsgerät COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup>

Als Vergleichsgerät diente der vollautomatische, naßchemische Analysator COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup> (Firma Roche) mit den im Folgenden näher beschriebenen Reagenzien. Dieses System erweist sich seit Jahren als sehr zuverlässig in der Diagnostik klinisch-chemischer Parameter in verschiedenen veterinärmedizinischen Laboratorien. Auch andere Autoren wählten dieses System als Bezugsmethode zur Evaluierung neuer Methoden (RUEDI et al., 1988; LANEVSCHI und KRAMER, 1996). Um die Qualitätssicherung in vollem Umfang zu gewährleisten, wurden vor Beginn jeden Arbeitstages die erforderlichen Kontrollmessungen und Kalibrierungen durchgeführt.

#### 3.1.3.1 Reagenzien und Meßverfahren

##### **$\alpha$ -Amylase**

Als Reagenz wurde der Test UNIMATE 3 Amylase EPS der Firma Hoffmann-La Roche verwendet. Dabei handelt es sich um ein kolorimetrisches Verfahren, unter Verwendung von blockiertem 4,6-Ethyliden(G7)-p-nitrophenyl(G1)- $\alpha$ ,D-maltoheptaosid (Ethyliden-G7-PNP) als Substrat (RAUSCHER et al., 1985).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Reagenz I (12 ml)	HEPES-Puffer, pH 7,15	(76 mmol/l)
	Natriumchlorid	(143 mmol/l)
	Magnesiumchlorid	(20 mmol/l)
	Glucosidase (mikrobiell)	(13 kU/l)
	Detergens, Stabilisatoren	
Reagenz II (20 ml)	Hepes-Puffer, pH 7,15	(76 mmol/l)
	Ethyliden-G7-PNP	(21 mmol)
	Detergens, Stabilisatoren	

Die Methode beruht auf demselben Reaktionsprinzip wie die VISION<sup>®</sup> Methode, als Substrat für die Amylasereaktion dient hier 4,6-Ethyliden(G7)-p-nitrophenyl-(G1)- $\alpha$ -D-maltoheptaosid, das entstehende p-Nitrophenol wird bei 405 nm gemessen.

Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 2000 U/l, die Nachweisgrenze bei 3 U/l.

### Alanin-Aminotransferase (ALT)

Als Reagenz wurde der Test UNIMATE 5 ALT Alanin-Aminotransferase (Hoffmann-La Roche) verwendet, ein kinetischer UV-Test nach den Empfehlungen der IFCC (SOCIÉTÉ FRANCAISE DE BIOLOGIE CLINIQUE, 1982; BERGMAYER et al., 1986b).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Reagenz I (30 ml)	TRIS	(100 mmol/l)
	L-Alanin	(500 mmol/l)
	NADH	(0,18 mmol/l)
	LDH	( $\geq 28$ $\mu$ kat/l)
	Natriumacid 0,3%	

---

Reagenz II, Startreagenz (100 ml)	2-Oxoglutarat	(15 mmol/l)
	Natriumacid < 0,1%	

Die Methode beruht auf demselben Reaktionsprinzip wie die VISION<sup>®</sup> Methode und wird bei 340 nm gemessen.

Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 300 U/l .

### Albumin

Als Reagenz wurde der Test <MPR 3 Albumin> (Boehringer Mannheim) verwendet, dem die Bromcresolgrün-Methode zugrunde liegt (DOUMAS et al., 1971).

Das Reagenz enthält folgende Komponenten:

Gebrauchsfertige Lösung (100 ml):	Succinat-Puffer	(75 mmol/l)
	Bromcresolgrün	(0,15 mmol/l)

Bromcresolgrün bildet bei pH 4,2 mit Albumin einen Farbkomplex. Seine Intensität ist der Albumin-Konzentration direkt proportional. Die Extinktion wird bei Wellenlänge 630 nm gegen den Reagenzienleerwert gemessen.

### Alkalische Phosphatase (AP)

Als Reagenz wurde der Test UNIMATE 3 AP DGKC der Firma Hoffmann-La Roche verwendet, wobei es sich um einen kinetischen Farbttest nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie handelt (LORENZ und KLAUKE, 1994).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Reagenz I = Puffer (20ml):	N-Methylglucamin	(1 mol/l)
	Magnesiumacetat	(1 mmol/l)

	NaCl	(220 mmol/l)
	pH (20°C) 10,5	
Reagenz II = Substat:	4-Nitrophenylphosphat	(80 mmol)

4-Nitrophenylphosphat wird unter Verwendung des N-Methylglucaminpuffers in anorganisches Phosphat und 4-Nitrophenol gespalten.



Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 1500 U/l .

### Aspartat-Amino-Transaminase (AST)

Als Reagenz wurde der Test UNIMATE 5 AST Aspartat-Aminotransferase der Firma Hoffmann-La Roche verwendet, ein kinetischer UV-Test nach den Empfehlungen der IFCC (BERGMEYER et al., 1986).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Reagenz I (30 ml)	TRIS	(80 mmol/l)
	L-Aspartat	(240 mmol/l)
	NADH	(200 mmol/l)
	LDH	(≥ 15 µkat/l)
	MDH	(≥ 10 µkat/l)
	Natriumacid 0,3%	
Reagenz II, Startreagenz (100 ml)	2-Oxoglutarat	(12 mmol/l)
	Natriumacid < 0,1%	

Die Methode beruht auf demselben Reaktionsprinzip wie die VISION<sup>®</sup> Methode und wird bei 340 nm gemessen.

Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 300 U/l .

### Cholesterin

Als Reagenz wurde der Test UNIMATE 5 Cholesterin der Firma Hoffmann-La Roche verwendet, ein enzymatischer Farbtest, dem die CHOD/PAP-Methode zugrunde liegt (ALLAIN et al., 1974).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Reagenz	Phosphatpuffer, pH 7,2	(150 mmol/l)
	Natriumphenolat	(7,8 mmol/l)
	4-Aminoantipyrin	(0,4 mmol/l)
	Cholesterinesterase	( $\geq 1,7 \mu\text{kat}$ )
	Cholesterinoxidase	( $\geq 1,0 \mu\text{kat}$ )
	Peroxidase	( $\geq 20 \mu\text{kat}$ )
	Reagenz mit 30 ml destilliertem Wasser auffüllen.	

Zunächst werden, wie bei der VISION<sup>®</sup>-Methode, die Cholesterinester durch die Cholesterinesterase gespalten, dann das freie Cholesterin durch die Cholesterinoxidase zu Cholestenon und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidiert. Das entstandene Wasserstoffperoxid bildet mit 4–Aminotipyrin und Phenol unter der katalytischen Wirkung der Peroxidase ein rotes Chinoniminderivat. Die Intensität des Farbstoffs ist der Cholesterinkonzentration direkt proportional und wird photometrisch gemessen.

Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 18 mmol/l.

### Gesamtbilirubin

Als Reagenz wurde der Bilirubin-Test<Roche> der Firma Hoffmann-La Roche verwendet, dem die Jendrassik-Grof Reaktion zugrunde liegt (JENDRASSIK und GROF, 1938).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Diazoreagenz I (40 ml)	4-Amino-benzolsulfonsäure	(30 mmol/l)
	Salzsäure	(200 mmol/l)
Diazoreagenz II (7 ml)	Natriumnitrit	(25 mmol/l)
Accelerator (23 g)	Coffein	(14 mmol)
	Na-Benzoat	(28 mmol)
	Na-Acetat	(200 mmol)
Fehling II	K-Na-Tartrat	(1 mol/l)
	Natriumhydroxid	(1,5 mol/l)

Bilirubin wird mit 4-Sulfobenzoldiazoniumchlorid zu Azobilirubin. Die Farbintensität ist der Bilirubinkonzentration direkt proportional und wird photometrisch bei 578 nm gemessen.

Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 340 µmol/l Bilirubin.

### Gesamtprotein

Als Reagenz wurde der Test UNIMATE 7 TP Gesamteiweiß der Firma Hoffmann-La Roche verwendet, basierend auf der Biuret-Methode (WEICHSELBAUM, 1946).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Reagenz I (500 ml)	Kaliumnatriumtartrat	(28 mmol/l)
	Kaliumjodid	(10 mmol/l)
	Natriumhydroxid 0,8% w/w	(200 mmol/l)
Reagenz II (9 ml)	Kupfer(II)-sulfat	(612 mmol/l)
	Schwefelsäure 2%	(180 mmol)

Die Methode beruht auf demselben Reaktionsprinzip wie die VISION® Methode und wird bei 530 – 560 nm gemessen.

Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 140 g/l .

### Glukose

Als Reagenz wurde der Test UNIMATE der Firma Hoffmann-La Roche verwendet, ein enzymatischer UV-Test, dem die Glukose-Dehydrogenase-Methode zugrunde liegt (BANAUCH et al., 1975).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Reagenz (10 ml)	Phosphat-Puffer pH 7,6	(120 mmol/l)
	NAD	(2,2 mmol/l)
	Glukose-Dehydrogenase	( $\geq 70 \mu\text{kat}$ )
	Mutarotase	( $\geq 1,5 \mu\text{kat}$ )

Die in der Probe vorhandene Glukose wird in Gegenwart von NAD durch das Enzym Glukose-Dehydrogenase (GDH) in D-Gluconat überführt, wobei NADH entsteht, welches bei 340 nm photometrisch gemessen wird. Die Konzentration von NADH ist der Glukosekonzentration der Probe proportional. Mutarotase beschleunigt die Reaktion.



Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 27,8 mmol/l.

### Harnstoff

Als Reagenz wurde der Test UNIMATE 5 UREA der Firma Hoffmann-La Roche verwendet, ein enzymatischer UV-Test nach der Urease / GLDH-Methode (TALKE und SCHUBERT, 1965; TIFFANY et al., 1972).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Reagenz (30ml):	TRIS-Puffer, pH 8,0	(50 mmol/l)
	2-Oxoglutarat	(7 mmol/l)

---

Adenosindiphosphat (ADP)	(0,5 mmol)
NADP	(0,3 mmol/l)
Urease	( $\geq 140 \mu\text{kat/l}$ )
Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)	( $\geq 5,5 \mu\text{kat/l}$ )

Prinzip:

Die Methode beruht auf demselben Reaktionsprinzip wie die VISION<sup>®</sup> Methode und wird bei 340 nm gemessen.

Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 50 mmol/l Harnstoff.

### Kreatinin

Als Reagenz wurde der Test UNIMATE 7 CREA der Firma Hoffmann-La Roche verwendet, ein kinetischer, gepufferter Farbttest, basierend auf der Jaffé-Methode (JAFFE, 1886; BARTELS und BOHMER, 1971; FABINY und ERTINGSHAUSEN, 1971).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Puffer (80ml):

Boratpuffer, pH 12,4	(85 mmol/l)
Lithiumhydroxid 1,2%	(500mmol/l)

Pikrat:

Pikrinsäure	(32 mmol)
-------------	-----------

Kreatinin bildet in alkalischer Lösung mit Pikrinsäure einen gelbroten Farbkomplex. Die Geschwindigkeit der Farbentwicklung ist der Kreatinin-konzentration direkt proportional, die Extinktionsmessung erfolgt bei 500 nm.

Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 1800  $\mu\text{mol/l}$  Kreatinin.

### Kreatinkinase

Als Reagenz wurde der Test UNIMATE 3 CK der Firma Hoffmann-La Roche verwendet, ein kinetischer UV-Test nach den Empfehlungen der DGKC, IFCC, SFBC und SCE (DGKG, 1977; HORDER et al., 1979; SCANDINAVIAN SOCIETY FOR CLINICAL CHEMISTRY AND CLINICAL PHYSIOLOGY, 1979; SOCIÉTÉ FRANCAISE DE BIOLOGIE CLINIQUE, 1982; KLAUKE et al., 1993).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Reagenz I (6 ml)	Kreatinphosphat	(30 mmol/l)
	D-Glukose	(20 mmol/l)
	N-Acetylcystein	(20 mmol/l)
	Diadenosinpentaphosphat	(10 $\mu$ mol/l)
	Adenosinmonophosphat	(5 mmol/l)
	EDTA	(2 mmol/l)
	NADP	(2 mmol/l)
	Adenosindiphosphat	(2 mmol/l)
	Hexokinase	( $\geq 50 \mu$ kat/l)
	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase	( $\geq 33 \mu$ kat/l)
Reagenz II (123 ml)	Imidazolpuffer pH 6,7	(100 mmol/l)

Das Reaktionsprinzip entspricht dem der VISION<sup>®</sup>-Methode.

Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 1200 U/l.

### Laktat-Dehydrogenase (LDH)

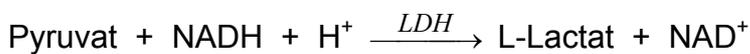
Als Reagenz wurde der Test UNIMATE 3 LDH SFBC der Firma Hoffmann-La Roche verwendet, ein kinetischer UV-Test, basierend auf den Empfehlungen der Société Française de Biologie Clinique (SFBC) (SOCIÉTÉ FRANCAISE DE BIOLOGIE CLINIQUE, 1982).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Reagenz I (6 ml):	NADH	0,20 mmol/l)
Reagenz II (Puffer):	TRIS-Puffer, pH 7,2	(80 mmol)
	Pyruvat	(1,6 mmol/l)
	Natriumchlorid	(200 mmol/l)
	Natriumacid < 0,15	

Prinzip:

Die Bestimmungsmethode ist die Rückreaktion des bei der VISION<sup>®</sup>-Methode beschriebenen Reaktionsprinzips.



Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 1000 U/l LDH.

### Triglyceride

Als Reagenz wurde der Test UNIMATE 5 TRIG der Firma Hoffmann-La Roche verwendet, ein enzymatischer Farbtest, dem die GPO/PAP-Methode zugrunde liegt (FOSSATI und PRENCIPE, 1982; MCGOWAN et al., 1983; LEDAIN et al., 1988).

Das Reagenz wird aus folgenden Komponenten hergestellt:

Reagenz (30 ml)	PIPES-Puffer pH 7,5	(42 mmol/l)
	Adenosintriphosphat	(1 mmol/l)
	4-Aminoantipyrin	(0,5 mmol/l)
	Lipoproteinlipase	(≥ 50 µkat)
	Glycerinkinase	(≥ 13 µkat)
	Glycerinphosphatoxidase	(≥ 25 µkat)
	Peroxidase	(≥ 5 µkat)
	4-Chlorphenol	(6 mmol/l)
	Reagenz mit 30 ml destilliertem Wasser auffüllen.	

Wie bei der VISION<sup>®</sup>-Methode werden zunächst die Triglyceride durch das Enzym Lipase gespalten. Das entstandene Glycerin und ATP werden unter Einwirkung der Glycerinkinase zu Glycerin-3-Phosphat und ADP. In Gegenwart von Sauerstoff katalysiert das Enzym Glycerinphosphatoxidase die Reaktion von Glycerin-3-Phosphat zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid. Das Letztere bewirkt dann in Gegenwart von Peroxidase die Kupplung von 4-Chlorphenol und 4-Aminoantipyrin zu einem roten Chinonimin-Derivat, welches photometrisch gemessen werden kann. Seine Farbintensität ist der Konzentration an Triglyceriden proportional.

Eigenschaften:

Die Linearitätsgrenze liegt bei 8 mmol/l .

### 3.1.4 Geräteevaluierung

Die Einsatzfähigkeit des VISION<sup>®</sup>-Analysensystems in der Veterinärmedizin wurde nach den im Folgenden näher beschriebenen Kriterien geprüft.

Tabelle 06: Darstellung der durchgeführten Tests je Tierart.

Kriterium	Tierart		
	Hund	Katze	Pferd
<b>Präzision, innerhalb der Serie</b>	X	-	X
<b>Präzision, außerhalb der Serie</b>	*	*	*
<b>Methodenvergleich</b>	X	X	X
<b>Linearität</b>	X	-	-
<b>Einfluß der Lagerung</b>	X	-	X
<b>Vergleichsmessung in Plasma, Serum und Vollblut</b>	X	X	X

\* die Präzision außerhalb der Serie wurde mit den systemeigenen Kontrollseren bestimmt.

Wie Tabelle 6 zeigt, wurde die Präzision in der Serie für die Tierarten Hund und Pferd durchgeführt. Hierbei waren keine tierartspezifischen Unterschiede zu erkennen, weshalb auf die Durchführung bei der Katze verzichtet wurde, da die Gewinnung des benötigten Blutvolumens bei dieser Tierart problematisch gewesen wäre. Die Linearität wurde beispielhaft für die Tierart Hund gemessen.

#### 3.1.4.1 Präzision

Wie von verschiedenen Autoren gefordert (HAECKEL, 1981; EISENWIENER et al., 1984), wurde zunächst die Meßgenauigkeit sowohl des VISION<sup>®</sup> Analysesystems als auch der Vergleichsmethode überprüft.

##### 3.1.4.1.1 Präzision innerhalb der Serie

Zur Bestimmung der Präzision innerhalb der Serie wurden für jeden Parameter an drei aufeinanderfolgenden Tagen Messungen (n=20) in Heparin-Plasma mit Konzentrationen im jeweils unteren, mittleren und oberen Meßbereich durchgeführt.

##### 3.1.4.1.2 Präzision von Tag zu Tag

Die Präzision von Tag zu Tag wurde anhand der systemeigenen Kontrollseren ermittelt, indem diese an 20 aufeinanderfolgenden Arbeitstagen bestimmt wurden. Für das VISION<sup>®</sup> System wurde jeweils ein Kontrollserum mit niedriger und hoher Konzentration bestimmt, für das Vergleichsgerät COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup> stand nur eine Kontrollflüssigkeit zu Verfügung.

#### 3.1.4.2 Methodenvergleich

Der Methodenvergleich erfolgte durch Parallelbestimmungen von ca. 100 Plasmaproben pro Tierart (Pferd: n=101, Hund: n=100, Katze: n=104) am VISION<sup>®</sup>-Analysesystem und am Vergleichsgerät COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup>. Die Messungen fanden zeitgleich statt und waren innerhalb von zwei Stunden abgeschlossen. Die Konzentrationen der zu bestimmenden Parameter erstreckten sich sowohl über den physiologischen als auch den pathologischen

Bereich, lagen teilweise aber auch außerhalb des Meßbereichs, weshalb nicht für jeden Parameter 100 Proben ausgewertet werden konnten.

Um absolut identisches Untersuchungsgut für die Messungen an den verschiedenen Analysegeräten zu erhalten, wurde das entnommene heparinisierte Blut zentrifugiert, der Überstand abpipetiert und das Plasma erst unmittelbar vor den Bestimmungen in die Probenbehälter überführt. Somit wurde vermieden, daß das zu untersuchende Material unterschiedlichen Einflüssen unterlag.

#### 3.1.4.3 Linearität

Die Linearität wurde an bei  $-18^{\circ}\text{C}$  tiefgefrorenen Plasmaproben der Tierart Hund überprüft. Hierfür wurden zunächst Proben mit möglichst hohen, im oberen Meßbereich liegenden Konzentrationen bzw. Aktivitäten gesammelt. Aus diesen wurden dann Verdünnungsstufen in den Schritten 1:2, 1:4, 1:8 und 1:16 mit Hilfe von physiologischer Natrium-Chloridlösung hergestellt, die jeweils dreifach bestimmt wurden. Der Parameter Albumin wurde keiner Linearitätsprüfung unterzogen, da bei der Tierart Hund alle Werte im unteren Meßbereich lagen.

Tabelle 07: Darstellung des vom Hersteller angegebenen Meßbereichs und des in diesem Versuchsabschnitt überprüften Linearitätsbereichs.

Parameter	Meßbereich	Überprüfter Linearitätsbereich*
$\alpha$ -Amylase (U/l)	10,0 – 1200,0	74,5 - 1180,0
Alanin-Amino-Transferase(U/l)	3,2 – 264,6	16,3 - 232,1
Alkalische Phosphatase (U/l)	14,1 – 1692,0	101,0 - 1691,6
Aspartat-Amino-Transferase(U/l)	2,1 – 214,0	13,5 - 206,9
Cholesterin (mmol/l)	0,13 – 12,9	0,6 - 9,3
Gesamtbilirubin ( $\mu$ mol/l)	0 – 427,5	17,7 - 277,8
Gesamtprotein (g/l)	3,0 – 120,0	5,9 - 113,9
Glukose (mmol/l)	0,5 – 27,8	1,7 - 26,1
Harnstoff-Stickstoff (mmol/l)	1,8 – 21,4	2,8** - 20,0
Kreatinin ( $\mu$ mol/l)	26,5 – 1768,0	79,8 - 1679,5
Kreatinkinase (U/l)	4,3 – 646,4	39,7 - 637,9
Laktat-Dehydrogenase (U/l)	17,1 – 1142,8	61,5 - 883,1
Triglyceride (mmol/l)	0,11 – 5,7	0,31 - 4,7

\* Angegeben ist jeweils der kleinste gemessene Wert der niedrigsten Verdünnungsstufe und der höchste Wert der unverdünnten Probe.

\*\* Bei Harnstoff-Stickstoff lagen die Messwerte der Verdünnungsstufe 1:16 außerhalb des Meßbereichs. Der angegebene Wert entspricht der Verdünnungsstufe 1:8.

#### 3.1.4.4 Vergleichsmessungen in Plasma, Serum und Vollblut

Wie bereits erwähnt, ist bei dem VISION® System neben Plasma und Serum auch die Verwendung von Vollblut als Untersuchungsmaterial möglich. Um zu überprüfen, inwieweit die Meßergebnisse bei den verschiedenen Substraten vergleichbar sind, wurde während der Durchführung des Methodenvergleichs bei 20 Proben pro Tierart zusätzlich zu den Parallelbestimmungen im Plasma

an VISION<sup>®</sup> und COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup> die entsprechenden Parameter auch im Vollblut und Serum bestimmt. Dafür wurde zusätzlich ein Serumröhrchen mit Blut gefüllt.

Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden zunächst die Analysen im Vollblut durchgeführt, im Anschluß daran wurde die Probe sofort zentrifugiert und der Überstand abpipetiert, worauf die Vergleichsmessungen an VISION<sup>®</sup> und COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup> folgten. Nach Gewinnung des Serums wurden nun auch die Parameter im Serum bestimmt, wobei darauf geachtet wurde, die Messungen möglichst zeitgleich durchzuführen.

#### 3.1.4.5 Einfluß von Lagerungsdauer und Temperatur

Von großem Interesse ist die Stabilität der Meßergebnisse des VISION<sup>®</sup> im zeitlichen Verlauf. Daher wurde in einem zweiteiligen Versuch der Einfluß der Lagerungsdauer bei Kühlschranktemperatur (4° Celsius) und Raumtemperatur (22° Celsius) bei Verwendung von Vollblut, Plasma oder Serum überprüft. Für diesen Versuchsabschnitt wurden große Probenvolumina benötigt, weshalb bei der Tierart Katze auf eine Überprüfung der Lagerfähigkeit verzichtet wurde.

Für Vollblut, Plasma und Serum wurden zunächst die Veränderungen im Verlauf von 72 h untersucht. Dafür wurden jeweils fünf Proben der Tierarten Hund und Pferd direkt nach der Entnahme und bei entsprechender Lagerung nach 24, 48, und 72 Stunden gemessen.

Für Vollblut wurden anschließend die Veränderungen im Verlauf von 12 h untersucht, da sich hier für einige Parameter bereits nach 24 h große Abweichungen vom Ausgangswert zeigten. Dafür wurden jeweils fünf Proben der Tierarten Hund und Pferd direkt nach der Entnahme und nach 3, 6, 9 und 12 Stunden gemessen.

Die Blutproben wurden wie oben beschrieben entnommen und verschlossen im Kühlschrank bzw. bei Zimmertemperatur vor Licht geschützt aufbewahrt. Vor jeder Messung wurden die Probenröhrchen durch mehrmaliges Schwenken durchmischt.

### 3.1.5 Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Instituts für Veterinärphysiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen ausgewertet. Sämtliche Berechnungen wurden unter Verwendung der Statistiksoftware BMDP / Dynamic Release 7.0 (Dixon 1993) und des Programms Microsoft® Excel 97 durchgeführt. Die grafischen Abbildungen wurden mit dem Programm PlotIT für Windows, Version 3.2 erzeugt.

#### 3.1.5.1 Beschreibung der Daten

Um die ermittelten Daten zu beschreiben, wurden arithmetische Mittelwerte ( $\bar{x}$ ), Standardabweichungen ( $s$ ), Minima ( $x_{\min}$ ), Maxima ( $x_{\max}$ ) und Stichprobenumfänge berechnet und tabellarisch wiedergegeben. Bei rechtsschiefer Verteilung positiver quantitativer Merkmale wurde eine logarithmische Transformation der Daten durchgeführt und die Datenbeschreibung mit Hilfe von geometrischen Mittelwerten ( $\bar{x}_g$ ) und Streufaktoren vorgenommen.

#### 3.1.5.2 Varianzanalysen

Einfaktorielle Varianzanalysen wurde zur statistischen Prüfung der Präzision in der Serie und der Präzision von Tag zu Tag mit dem Programm BMDP7D durchgeführt. Angegeben sind jeweils der arithmetische Mittelwert ( $\bar{x}$ ), die Standardabweichung ( $s$ ) und der Variationskoeffizient in Prozent (CV in%). Der Variationskoeffizient gilt als Maß für die Streuung der Meßwerte um den Mittelwert. Ferner bediente man sich der Varianzanalyse zur Berechnung der Linearität.

Zweifaktorielle Varianzanalysen wurden zur Untersuchung der Einflüsse von Lagerungstemperatur und –dauer auf die verschiedenen Parameter mit dem Programm BMDP2V berechnet.

### 3.1.5.3 Korrelationsanalysen und Regressionsanalysen

Korrelationsanalysen und Regressionsanalysen erfolgten im Rahmen des Methodenvergleichs, der Berechnung der Linearität und des Vergleichs der Meßwerte in Vollblut, Plasma und Serum mit dem Programm BMDP6D. Beim Methodenvergleich wurde die Hauptkomponentengeradengleichung für gleichberechtigte Variablen errechnet, deren Gleichung  $y = mx + b$  lautet ( $m$  = die Steigung der Geraden,  $b$  = der Achsenabschnitt). Wenn die Originaldaten keiner Normalverteilung unterlagen, erfolgte eine logarithmische Transformation, in diesen Fällen lautet die Formel der Hauptkomponentengeradengleichung  $\lg(x) = m \lg(y) + b$ . Die Darstellungen der Ergebnisse erfolgte außerdem als Punktwolke in einem Korrelationsdiagramm (LORENZ, 1996).

### 3.1.5.4 Matched t-Test / Wilcoxon-Test

Die Auswertung der Mittelwertdifferenzen zur Erkennung signifikanter Unterschiede zwischen den Methoden erfolgte mittels t-Test für verbundene Stichproben bei normalverteilten Differenzen, mittels Wilcoxon-Test bei nicht-normalverteilten Differenzen (SACHS, 1984). Mittelwertunterschiede wurden beim Methodenvergleich und beim Vergleich von Vollblut, Plasma und Serum errechnet und auf ihre Signifikanz überprüft.

### 3.1.5.5 F-Test auf Linearität

Der F-Test auf Linearität wurde mit Hilfe eines Eigenprogramms der AG Biomathematik und Datenverarbeitung zur Überprüfung der Linearität durchgeführt.

## 3.2 Ergebnisse

### 3.2.1 Präzision

Die Präzisionsdaten des VISION<sup>®</sup> und des Vergleichsgerätes wurden innerhalb der Serie und von Tag zu Tag für die Tierarten Hund und Pferd überprüft. Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung dargestellt.

#### 3.2.1.1 Präzision in der Serie

Für die Messung der Präzision in der Serie wurde pro Parameter und Tierart Plasma mit Konzentrationen jeweils an der unteren Meßgrenze, im mittleren Bereich und, soweit möglich, an der oberen Meßgrenze an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 20 mal gemessen.

In den folgenden, nach Parametern geordneten Tabellen werden jeweils die Resultate des VISION<sup>®</sup>-Systems und des Vergleichsgerätes COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup> für die Tierarten Hund und Pferd dargestellt.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden an dieser Stelle nur die Gesamtpräzision der drei Konzentrationsniveaus über die Tage hinweg aufgelistet. Angaben über Mittelwerte ( $\xi$ ), Standardabweichungen ( $s$ ) sowie kleinste ( $x_{\min}$ ) und größte ( $x_{\max}$ ) Meßwerte der einzelnen Tage befinden sich im Anhang (Tabelle 27 – 40).

Tabelle 08:  $\alpha$ -Amylase (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwerts ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	44,13 U/l	2,06 U/l	4,66%	56,07 U/l	0,87 U/l	1,54%
	2	813,21 U/l	11,33 U/l	1,39%	917,28 U/l	9,32 U/l	1,02%
	3	1120,9 U/l	18,69 U/l	1,67%	1241,4 U/l	14,49 U/l	1,17%

Tabelle 09: Alanin-Amino-Transferase (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	5,63 U/l	0,71 U/l	12,67%	7,82 U/l	0,63 U/l	8,01%
	2	17,48 U/l	0,88 U/l	5,05%	19,37 U/l	0,56 U/l	2,89%
	3	238,25 U/l	3,41 U/l	1,43%	230,33 U/l	1,32 U/l	0,57%

Tabelle 10: Albumin (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	2,30 g/l	0,06 g/l	2,42%	17,10 g/l	0,31 g/l	1,82%
	2	6,40 g/l	0,06 g/l	0,87%	29,48 g/l	0,52 g/l	1,78%
	3	-	-	-	-	-	-
Pferd	1	9,09 g/l	0,13 g/l	1,48%	11,59 g/l	0,42 g/l	3,58%
	2	13,80 g/l	0,16 g/l	1,19%	20,65 g/l	0,23 g/l	1,14%
	3	32,33 g/l	0,39 g/l	1,21%	34,40 g/l	0,47 g/l	1,36%

Tabelle 11: Alkalische Phosphatase (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	19,58 U/l	1,59 U/l	8,12%	15,30 U/l	2,22 U/l	14,51%
	2	217,81 U/l	3,41 U/l	1,57%	266,52 U/l	5,83 U/l	2,19%
	3	1094,80 U/l	15,29 U/l	1,40%	1539,00 U/l	44,48 U/l	2,89%
Pferd	1	24,38 U/l	1,34 U/l	5,51%	11,27 U/l	1,32 U/l	11,68%
	2	277,92 U/l	6,87 U/l	2,47%	272,42 U/l	3,21 U/l	1,18%
	3	358,76 U/l	9,52 U/l	2,65%	329,50 U/l	8,08 U/l	2,45%

Tabelle 12: Aspartat-Amino-Transferase (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	4,14 U/l	0,51 U/l	12,37%	4,00 U/l	0,63 U/l	15,71%
	2	36,58 U/l	0,86 U/l	2,35%	32,40 U/l	0,39 U/l	1,21%
	3	185,91 U/l	2,55 U/l	1,37%	260,02 U/l	5,11 U/l	1,96%
Pferd	1	8,02 U/l	0,64 U/l	7,98%	8,62 U/l	0,43 U/l	4,99%
	2	153,20 U/l	3,03 U/l	1,98%	149,73 U/l	0,95 U/l	0,63%
	3	194,33 U/l	3,43 U/l	1,76%	198,97 U/l	1,32 U/l	0,67%

Tabelle 13: Cholesterin, (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	0,37 mmol/l	0,01 mmol/l	3,86%	0,21 mmol/l	0,04 mmol/l	20,11%
	2	6,43 mmol/l	0,07 mmol/l	1,03%	6,73 mmol/l	0,08 mmol/l	1,23%
	3	11,54 mmol/l	0,43 mmol/l	3,75%	11,16 mmol/l	0,22 mmol/l	1,99%

Tabelle 14: Gesamtbilirubin (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	3,93 $\mu\text{mol/l}$	1,01 $\mu\text{mol/l}$	25,73%	2,08 $\mu\text{mol/l}$	1,17 $\mu\text{mol/l}$	56,17%
	2	9,15 $\mu\text{mol/l}$	1,52 $\mu\text{mol/l}$	16,63%	35,97 $\mu\text{mol/l}$	1,19 $\mu\text{mol/l}$	3,32%
	3	150,0 $\mu\text{mol/l}$	1,32 $\mu\text{mol/l}$	0,88%	317,0 $\mu\text{mol/l}$	3,40 $\mu\text{mol/l}$	1,07%
Pferd	1	0,34 $\mu\text{mol/l}$	0,30 $\mu\text{mol/l}$	86,44%	2,47 $\mu\text{mol/l}$	0,13 $\mu\text{mol/l}$	5,20%
	2	2,16 $\mu\text{mol/l}$	0,11 $\mu\text{mol/l}$	5,07%	37,23 $\mu\text{mol/l}$	0,62 $\mu\text{mol/l}$	1,67%
	3	142,1 $\mu\text{mol/l}$	3,18 $\mu\text{mol/l}$	2,24%	287,4 $\mu\text{mol/l}$	2,42 $\mu\text{mol/l}$	0,84%

Tabelle 15: Gesamtprotein (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	5,55 g/l	0,29 g/l	5,25%	5,78 g/l	0,27 g/l	4,66%
	2	55,65 g/l	0,73 g/l	1,31%	48,54 g/l	0,54 g/l	1,12%
	3	110,31 g/l	1,33 g/l	1,21%	94,94 g/l	1,62 g/l	1,70%
Pferd	1	29,11 g/l	0,54 g/l	1,84%	26,33 g/l	0,29 g/l	1,12%
	2	71,08 g/l	1,01 g/l	1,42%	59,19 g/l	0,81 g/l	1,37%
	3	79,54 g/l	0,80 g/l	1,00%	67,72 g/l	0,89 g/l	1,31%

Tabelle 16: Glukose (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	0,65 mmol/l	0,03 mmol/l	4,89%	0,69 mmol/l	0,05 mmol/l	7,70%
	2	6,38 mmol/l	0,08 mmol/l	1,27%	6,54 mmol/l	0,11 mmol/l	1,61%
	3	25,23 mmol/l	0,32 l mmol/l	1,28%	26,05 mmol/l	0,23 mmol/l	0,87%
Pferd	1	1,19 mmol/l	0,05 mmol/l	3,95%	1,27 mmol/l	0,05 mmol/l	4,18%
	2	2,37 mmol/l	0,08 mmol/l	3,18%	2,49 mmol/l	0,05 mmol/l	2,01%
	3	5,06 mmol/l	0,05 mmol/l	0,95%	5,40 mmol/l	0,07 mmol/l	1,35%

Tabelle 17: Harnstoff-Stickstoff (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	2,07 mmol/l	0,07 mmol/l	3,35%	2,21 mmol/l	0,13 mmol/l	5,66%
	2	5,38 mmol/l	0,12 mmol/l	2,26%	5,56 mmol/l	0,26 mmol/l	4,68%
	3	17,06 mmol/l	0,30 mmol/l	1,76%	17,44 mmol/l	0,45 mmol/l	2,56%
Pferd	1	2,19 mmol/l	0,08 mmol/l	3,53%	2,24 mmol/l	0,11 mmol/l	5,10%
	2	5,86 mmol/l	0,21 mmol/l	3,51%	6,29 mmol/l	0,10 mmol/l	1,66%
	3	12,25 mmol/l	0,36 mmol/l	2,92%	12,71 mmol/l	0,15 mmol/l	1,18%

Tabelle 18: Kreatinin (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	88,52 µmol/l	7,37 µmol/l	8,33%	47,56 µmol/l	4,56 µmol/l	9,60%
	2	464,54 µmol/l	14,64 µmol/l	3,15%	94,23 µmol/l	4,63 µmol/l	4,91%
	3	965,14 µmol/l	18,80 µmol/l	1,95%	143,97 µmol/l	6,12 µmol/l	4,25%
Pferd	1	86,11 µmol/l	1,62 µmol/l	1,88%	30,43 µmol/l	1,13 µmol/l	3,70%
	2	401,43 µmol/l	4,25 µmol/l	1,06%	98,63 µmol/l	1,53 µmol/l	1,55%
	3	816,10 µmol/l	11,87 µmol/l	1,45%	272,05 µmol/l	3,16 µmol/l	1,16%

Tabelle 19: Kreatinkinase, (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	55,39 U/l	2,41 U/l	4,36%	52,03 U/l	0,59 U/l	1,14%
	2	273,14 U/l	4,81 U/l	1,76%	244,05 U/l	3,31 U/l	1,36%
	3	573,12 U/l	13,84 U/l	2,42%	479,17 U/l	5,83 U/l	1,22%
Pferd	1	10,84 U/l	1,72 U/l	15,88%	7,88 U/l	0,76 U/l	9,65%
	2	97,74 U/l	1,89 U/l	1,94%	84,07 U/l	1,26 U/l	1,49%
	3	578,76 U/l	7,39 U/l	1,28%	486,88 U/l	4,11 U/l	0,84%

Tabelle 20: Laktat-Dehydrogenase (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	35,16 U/l	1,64 U/l	4,66%	14,65 U/l	17,56 U/l	119,89%
	2	250,28 U/l	3,83 U/l	1,53%	177,92 U/l	2,40 U/l	1,35%
	3	1048,23 U/l	13,78 U/l	1,31%	820,87 U/l	6,60 U/l	0,80%
Pferd	1	44,33 U/l	2,08 U/l	4,69%	29,05 U/l	1,63 U/l	5,60%
	2	327,66 U/l	4,15 U/l	1,27%	316,03 U/l	3,31 U/l	1,05%
	3	633,36 U/l	13,21 U/l	2,09%	619,42 U/l	7,78 U/l	1,26%

Tabelle 21: Triglyceride (n=60), Präzision in der Serie mit Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s) und des Variationskoeffizienten (CV in %).

Tierart	Niveau	VISION®			COBAS MIRA PLUS®		
		$\bar{x}$	s	CV	$\bar{x}$	s	CV
Hund	1	0,15 mmol/l	0,01 mmol/l	9,37%	0,67 mmol/l	0,02 mmol/l	2,57%
	2	1,72 mmol/l	0,09 mmol/l	5,29%	1,83 mmol/l	0,02 mmol/l	1,09%
	3	3,51 mmol/l	0,25 mmol/l	6,99%	3,59 mmol/l	0,02 mmol/l	0,56%

Aus den Tabellen 8 - 21 ist ersichtlich, daß teilweise die Präzisionsmessungen im unteren Meßbereich unbefriedigende Variationskoeffizienten ergeben. Dies erklärt sich durch die extrem niedrigen Zahlenwerte, die rein rechnerisch zu hohen CVs führen. Die Schwankung der Meßwerte ist jedoch tatsächlich klinisch nicht relevant, da es sich um kleinste Konzentrationen bzw. niedrigste Aktivitäten handelt. Im mittleren und oberen Meßbereich sind die CVs < 5%. Ausnahmen sind hier nur Bilirubin beim Hund (Niveau II 16,63%) und Triglyceride beim Hund (Niveau III 6,99%).

## 3.2.1.2 Präzision von Tag zu Tag

Die Ergebnisse der Wiederholungsmessungen von Tag zu Tag sind in den Tabellen 22 - 24 dargestellt. Es wurden Kontrollseren verwandt, die an 20 aufeinanderfolgenden Arbeitstagen jeweils einfach bestimmt wurden.

Tabelle 22: Präzision des VISION® (gemessen mit dem Kontrollmaterial "Chem Controll 1"), unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s), des Variationskoeffizienten (CV in %), des kleinsten ( $x_{\min}$ ) und größten ( $x_{\max}$ ) Wertes sowie der Spannweite (range).

Parameter	$\bar{x}$	s	CV(%)	$x_{\min}$	$x_{\max}$	range
$\alpha$ -Amylase (U/l)	87,51	2,34	2,67	83,4	90,9	7,5
Alanin-Amino-Transferase(U/l)	22,57	0,97	4,31	20,9	25,1	4,1
Albumin (g/l)	18,36	0,68	3,70	17,6	19,4	1,8
Alkalische Phosphatase (U/l)	84,35	1,98	2,35	81,1	88,8	7,6
Aspartat-Amino-Transf. (U/l)	17,04	0,58	3,39	16,0	18,3	2,4
Cholesterin (mmol/l)	2,52	0,11	4,29	2,4	2,7	0,3
Gesamtbilirubin ( $\mu$ mol/l)	40,33	1,36	3,38	37,5	42,6	5,1
Gesamtprotein (g/l)	43,96	0,70	1,60	42,8	45,7	2,9
Glukose (mmol/l)	4,98	0,05	0,93	4,9	5,1	0,2
Harnstoff-Stickstoff (mmol/l)	5,80	0,16	2,81	5,6	6,4	0,8
Kreatinin ( $\mu$ mol/l)	114,14	8,81	7,72	94,4	125,4	31,0
Kreatinkinase (U/l)	127,60	3,58	2,80	119,9	133,5	13,6
Laktat-Dehydrogenase (U/l)	171,40	4,65	2,71	162,5	177,1	14,6
Triglyceride (mmol/l)	1,70	0,05	3,08	1,6	1,8	0,3

Tabelle 23: Präzision des VISION® (gemessen mit dem Kontrollmaterial "Chem Controll 2"), unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s), des Variationskoeffizienten (CV in %), des kleinsten ( $x_{\min}$ ) und größten ( $x_{\max}$ ) Wertes, sowie der Spannweite (range).

Parameter	$\bar{x}$	s	CV(%)	$x_{\min}$	$x_{\max}$	range
<b><math>\alpha</math>-Amylase (U/l)</b>	254,83	4,98	1,95	244,2	264,9	20,7
<b>Alanin-Amino-Transferase(U/l)</b>	70,93	1,15	1,62	69,0	73,5	4,5
<b>Albumin (g/l)</b>	40,64	0,88	2,16	39,5	42,4	2,9
<b>Alkalische Phosphatase (U/l)</b>	355,15	5,17	1,46	345,3	366,3	20,9
<b>Aspartat-Amino-Transf. (U/l)</b>	73,67	0,85	1,16	72,1	75,1	3,0
<b>Cholesterin (mmol/l)</b>	6,80	0,37	5,43	6,4	8,0	1,5
<b>Gesamtbilirubin (<math>\mu</math>mol/l)</b>	317,14	5,56	1,75	310,2	336,0	25,7
<b>Gesamtprotein (g/l)</b>	77,11	1,28	1,66	75,1	79,3	4,2
<b>Glukose (mmol/l)</b>	17,69	0,10	0,55	17,5	17,8	0,3
<b>Harnstoff-Stickstoff (mmol/l)</b>	16,75	0,32	1,91	16,0	17,1	1,2
<b>Kreatinin (<math>\mu</math>mol/l)</b>	562,86	22,25	3,95	526,9	595,6	68,7
<b>Kreatinkinase (U/l)</b>	260,89	8,69	3,33	242,1	271,4	29,2
<b>Laktat-Dehydrogenase (U/l)</b>	411,57	11,53	2,80	391,2	431,4	40,2
<b>Triglyceride (mmol/l)</b>	3,47	0,12	3,37	3,3	3,8	0,5

Tabelle 24: Präzision des COBAS MIRA PLUS® (gemessen mit dem Kontrollmaterial „Roche N“), unter Angabe des arithmetischen Mittelwertes ( $\bar{x}$ ), der Standardabweichung (s), des Variationskoeffizienten (CV in %), des kleinsten ( $x_{\min}$ ) und größten ( $x_{\max}$ ) Wertes sowie der Spannweite (range).

Parameter	$\bar{x}$	s	CV(%)	$x_{\min}$	$x_{\max}$	range
$\alpha$ -Amylase (U/l)	54,65	2,03	3,72	52,0	59,0	7,0
Alanin-Amino-Transferase(U/l)	18,50	1,32	7,12	15,0	21,0	6,0
Albumin (g/l)	39,17	1,27	3,23	37,4	42,3	4,9
Alkalische Phosphatase (U/l)	119,25	4,71	3,95	112,0	128,0	16,0
Aspartat-Amino-Transf. (U/l)	15,65	0,59	3,75	15,0	17,0	2,0
Cholesterin (mmol/l)	5,30	0,15	2,74	5,1	5,5	0,4
Gesamtbilirubin ( $\mu$ mol/l)	37,56	2,18	5,80	34,5	42,6	8,1
Gesamtprotein (g/l)	63,85	1,54	2,41	61,7	66,9	5,2
Glukose (mmol/l)	4,72	0,21	4,49	4,3	5,1	0,8
Harnstoff-Stickstoff (mmol/l)	8,13	0,22	2,52	7,7	8,5	0,8
Kreatinin ( $\mu$ mol/l)	119,28	3,01	2,52	114,2	124,5	10,3
Kreatinkinase (U/l)	53,45	1,61	3,00	49,0	56,0	7,0
Laktat-Dehydrogenase (U/l)	149,65	4,65	3,11	143,0	161,0	18,0
Triglyceride (mmol/l)	1,10	0,04	3,80	1,0	1,2	0,1

In den Tabellen 22 – 24 sind die mit den Kontrollmaterialien gemessenen Präzisionsdaten von Tag zu Tag dargestellt, die CVs sind in der Regel < 5%. Ausnahmen sind Kreatinin (7,72%), gemessen mit dem Kontrollmaterial „Chem Controll 1“, Cholesterin (5,43%), gemessen mit dem Kontrollmaterial „Chem Controll 2“ und ALT (7,12%) und Gesamtbilirubin (5,80%), gemessen mit dem Kontrollmaterial „Roche N“.

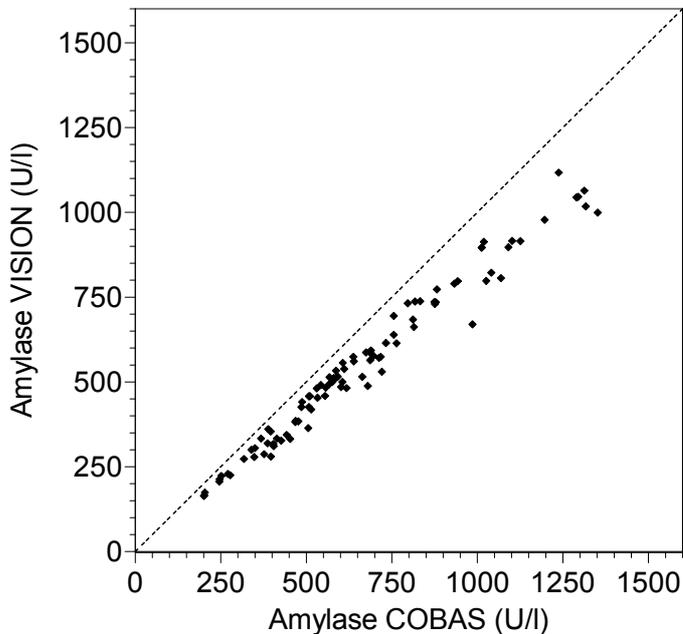
### 3.2.2 Methodenvergleich

Neben der Ermittlung der Präzision ist die Überprüfung der Richtigkeit (accuracy) der ermittelten Werte ein wichtiges Kriterium bei der Evaluation klinisch-chemischer Analyseverfahren. Im Folgenden werden die Ergebnisse des Methodenvergleichs anhand der Korrelationsanalyse, der Errechnung der Hauptkomponentengeraden und des Mached t-Test / Wilcoxon-Test dargestellt.

In den Plasmaproben wurden zeitgleich alle in die Evaluation einbezogenen Parameter bestimmt, jedoch lagen einige Ergebnisse entweder außerhalb des Meßbereichs oder die Probe enthielt interferierende Substanzen, was hierfür empfindliche Meßverfahren beeinflusste und dazu führte, daß das System nur eine Fehlermeldung ausdrückte. Somit konnten nicht alle Messungen statistisch ausgewertet werden, wodurch sich die unterschiedliche Probenanzahl erklärt.

In den Abbildungen 6 bis 43 werden nach Parametern geordnet für jede Tierart getrennt jeweils die Korrelationsanalysen als Grafiken dargestellt, indem die Wertepaare in einem X/Y-Diagramm aufgetragen werden, wobei die Werte der Abszisse dem Vergleichsgerät COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup> und diejenigen der Ordinate dem zu evaluierenden VISION<sup>®</sup> System entsprechen. In der so entstandenen Punktwolke ist zusätzlich die Winkelhalbierende (WH, gestrichelte Linie) eingezeichnet. Rechts neben der Abbildungen ist jeweils der Korrelationskoeffizient (r), die Hauptkomponentengeradengleichung ( $y = mx + b$ ), die Signifikanz (p) und der relative Mittelwertunterschied ( $\Delta \xi$ ) mit t-Test/Wilcoxon Test angegeben. Bei (nicht zu erwartender) vollkommener Übereinstimmung beider Methoden würden alle Wertepaare auf der Winkelhalbierenden liegen, die Hauptkomponentengerade würde dieser entsprechen [( $y = x$ ), Steigung (m) = 1, Achsenabschnitt (b) = 0] und der Korrelationskoeffizient wäre  $r = 1,00$ .

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter  $\alpha$ -Amylase.



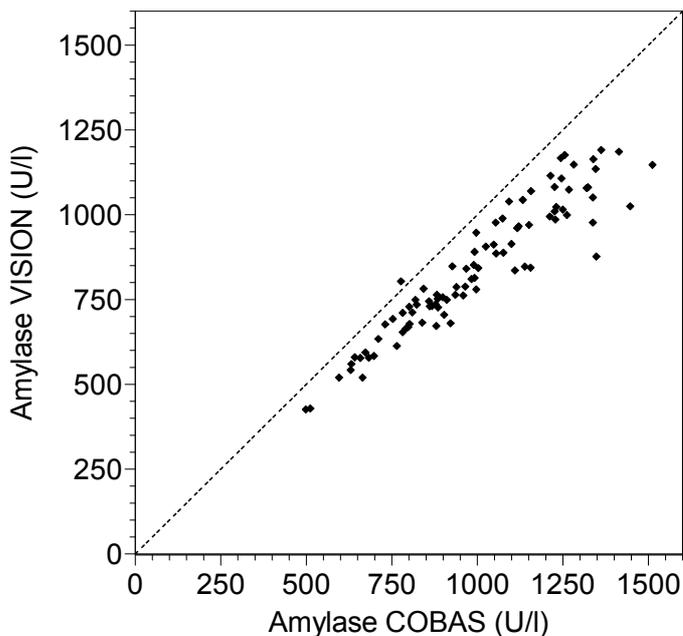
$$r = 0,986 \quad p < 0,001$$

$$y = 0,81 x + 12,44$$

$$\Delta \xi : 16,7\%$$

Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$

Abbildung 6: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 95)



$$r = 0,942 \quad p < 0,001$$

$$y = 0,80 x + 40,13$$

$$\Delta \xi : 15,5$$

Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$

Abbildung 7: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 92)

Wie in den Abbildungen 6 und 7 zu erkennen ist, liegen die Meßwerte des VISION<sup>®</sup> für den Parameter  $\alpha$ -Amylase sowohl für die Tierart Katze als auch für die Tierart Hund durchweg unter denen der Vergleichsmethode. Die Korrelationskoeffizienten sind hoch signifikant ( $p < 0,001$ ) und betragen 0,986 für den Hund bzw. 0,942 für die Katze. Die Steigungen der HKG stimmen bei beiden Tierarten beinahe überein, diese unterscheiden sich nur in ihrem Achsenabschnitt. Für beide Tierarten ergeben sich hochsignifikante relative Mittelwertunterschiede von 16,7% (Hund) bzw. 15,5% (Katze).

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Alanin-Amino-Transferase.

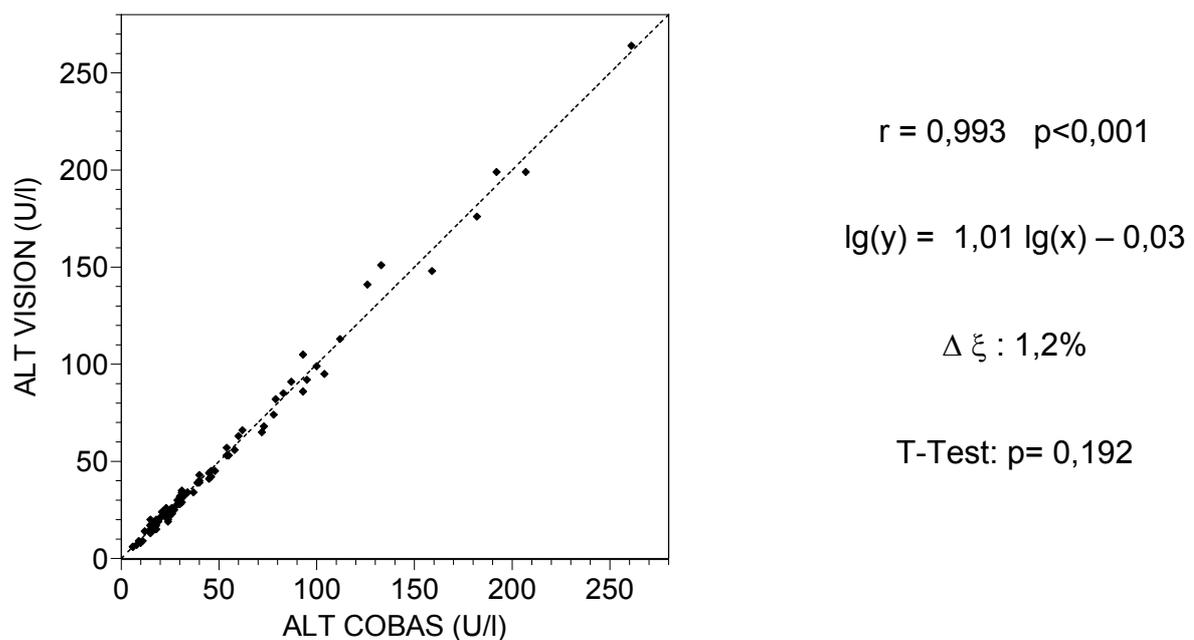


Abbildung 8: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 96)

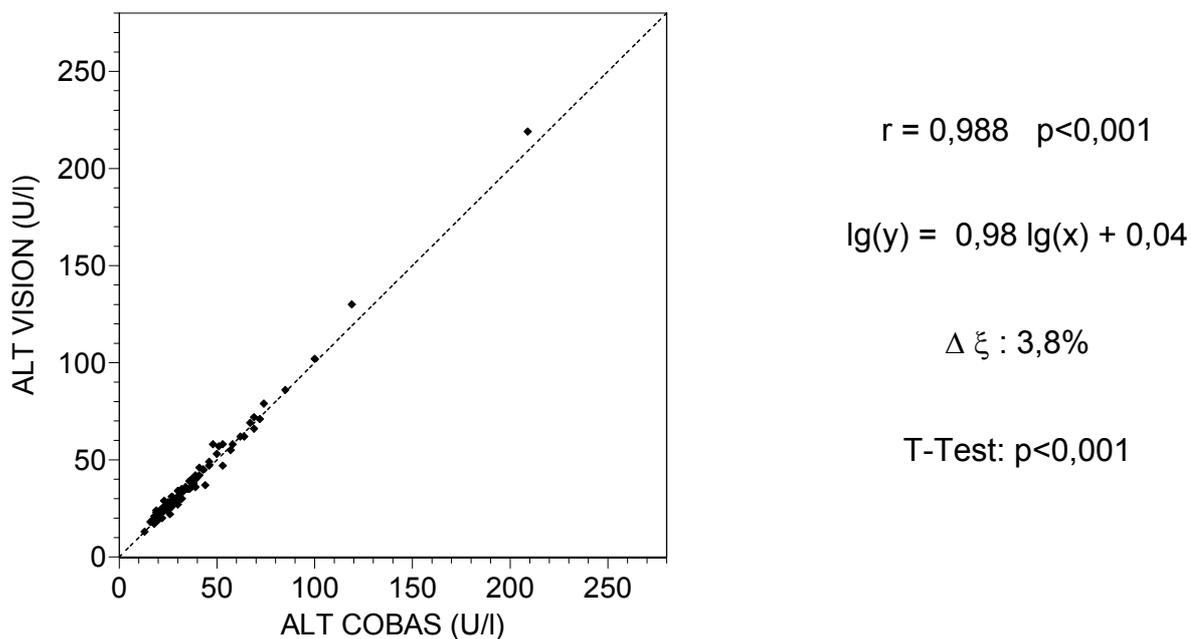
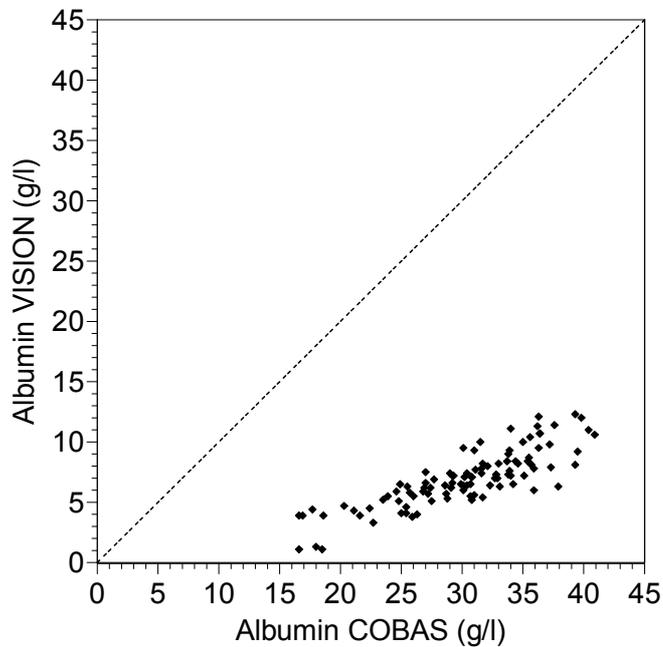


Abbildung 9: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 102)

Wie in den Abbildungen 8 und 9 zu erkennen ist, stimmen die Meßwerte des VISION® gut mit denen der Vergleichsmethode überein, die Meßpunkte liegen alle nahe an der WH und die Gleichung der HKG ist mit dieser beinahe identisch. Die Korrelationskoeffizienten betragen 0,993 für den Hund bzw. 0,988 für die Katze und sind hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Für die Tierart Hund ergibt sich kein signifikanter Mittelwertunterschied, wohl aber für die Katze, welcher für diese Tierart 3,8% beträgt.

Die Abbildungen 10 bis 12 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Albumin.



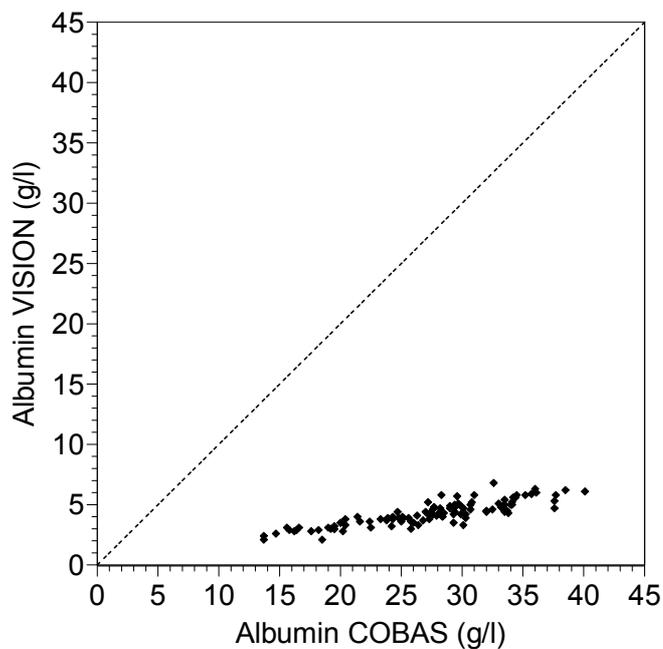
$$r = 0,827 \quad p < 0,001$$

$$y = 0,35x - 3,58$$

$$\Delta \xi : 76,8\%$$

$$\text{T-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 10: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 100)



$$r = 0,853 \quad p < 0,001$$

$$y = 0,14x + 0,40$$

$$\Delta \xi : 84,4\%$$

$$\text{T-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 11: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 103)

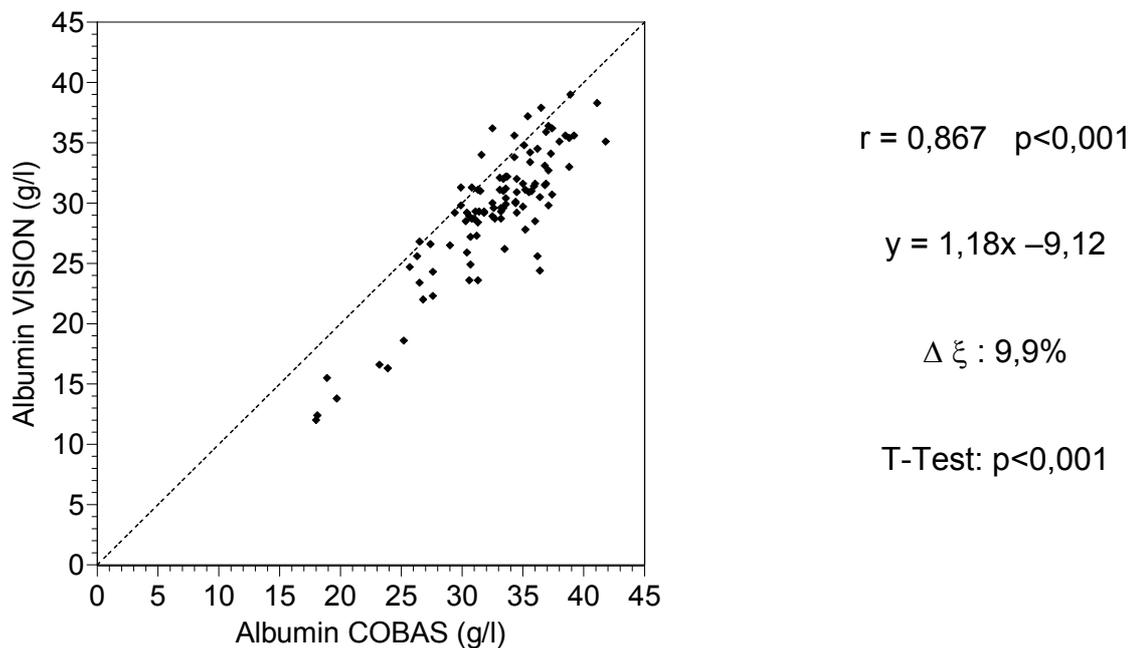


Abbildung 12: Korrelationsdiagramm für die Tierart Pferd (n = 101)

Wie aus den Abbildungen 10 bis 12 deutlich wird, sind die Ergebnisse für die drei Tierarten recht unterschiedlich. Die hochsignifikanten Korrelationen ( $p < 0,001$ ) sind mit  $r = 0,827$  für den Hund,  $r = 0,853$  für die Katze und  $r = 0,867$  für das Pferd vergleichbar. Die Punktwolke jedoch zeigt, daß die Ergebnisse des VISION<sup>®</sup> für die Tierarten Hund und Katze viel niedriger liegen, als die des Vergleichsgerätes COBAS<sup>®</sup>, während die der Tierart Pferd nur wenig unterhalb der WH liegt. Somit ergeben sich auch für die drei Tierarten hochsignifikante relative Mittelwertunterschiede von 76,8% (Hund), 84,4% (Katze) und nur 9,9% (Pferd).

Die Abbildungen 13 bis 15 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Alkalische Phosphatase.

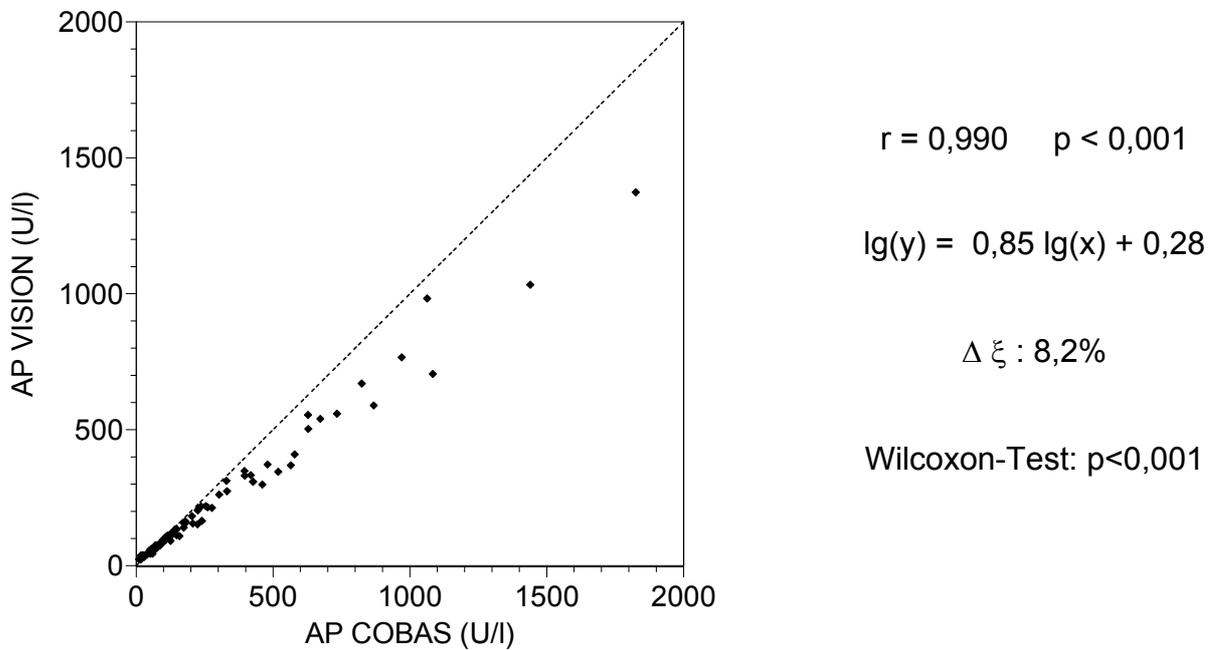


Abbildung 13: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 99)

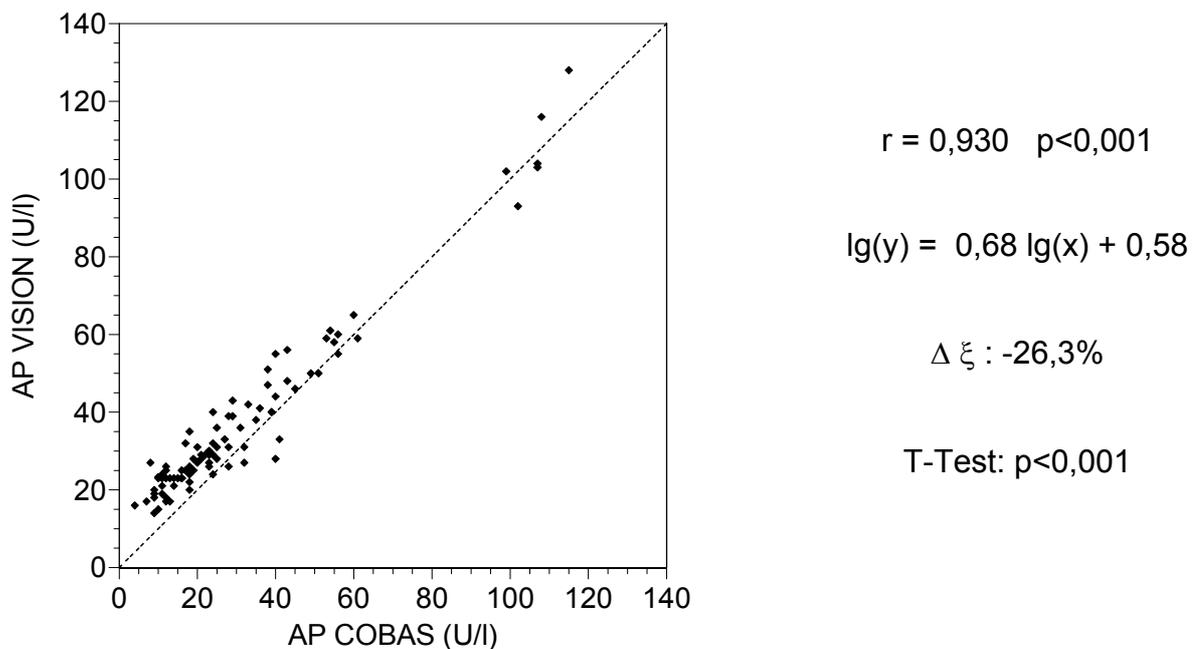


Abbildung 14: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 93)

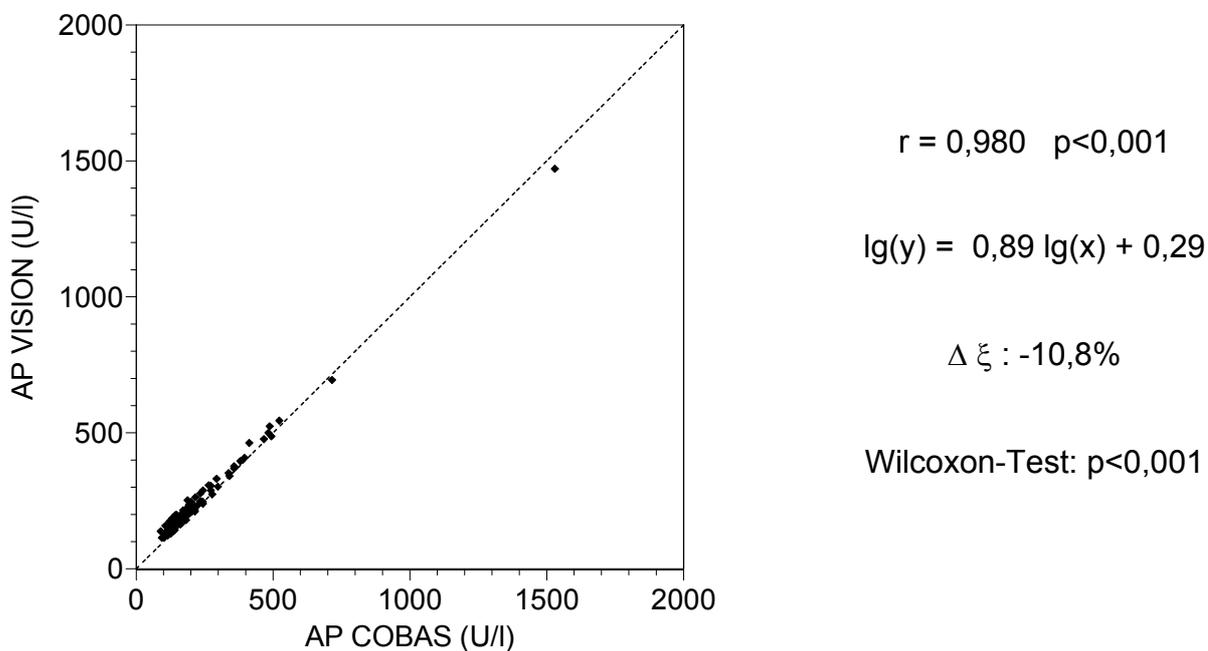
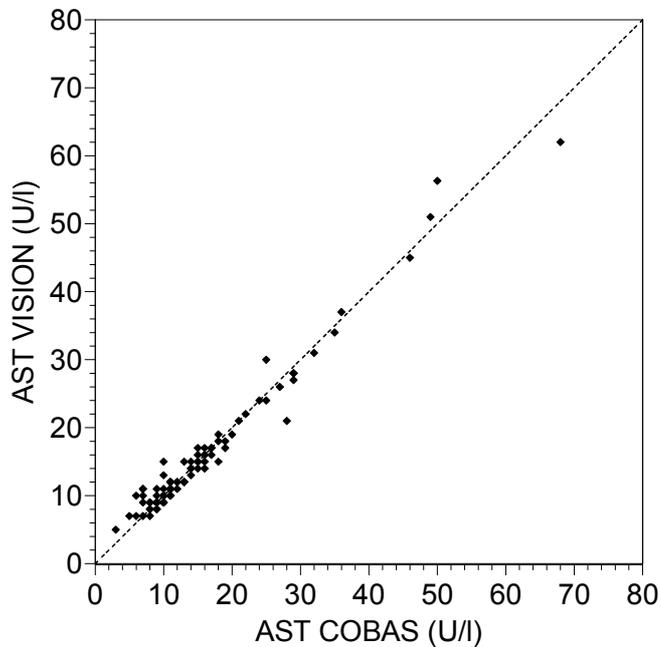


Abbildung 15: Korrelationsdiagramm für die Tierart Pferd (n = 101)

Die Abbildungen 13 bis 15 zeigen für alle drei Tierarten gute bis sehr gute, hochsignifikante Korrelationen. Die Meßergebnisse des VISION<sup>®</sup> sind bei der Tierart Hund niedriger als die des Vergleichsgeräts, bei Katze und Pferd jedoch höher. Dies wird auch beim Vergleich der hochsignifikanten relativen Mittelwertunterschiede deutlich, die unterschiedliche Vorzeichen haben.

Die Abbildungen 16 bis 18 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Aspartat-Amino-Transferase.



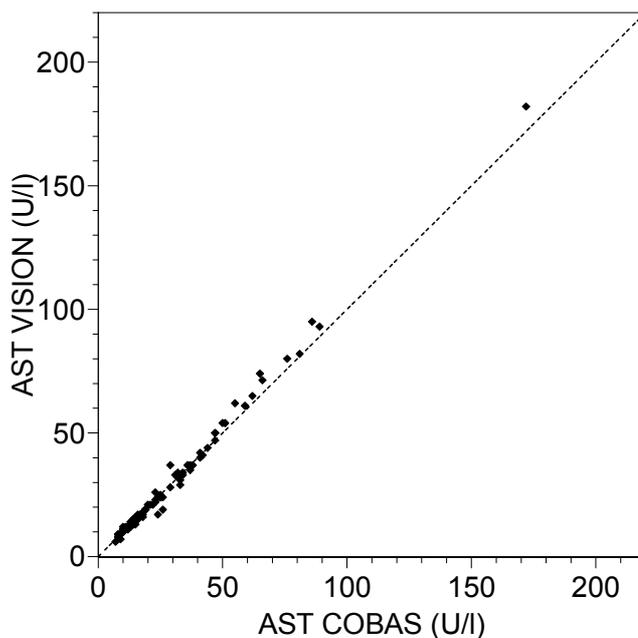
$$r = 0,964 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 0,91 \lg(x) + 0,11$$

$$\Delta \xi : -2,7\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p = 0,344$$

Abbildung 16: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 94 )



$$r = 0,993 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 1,03 \lg(x) - 0,03$$

$$\Delta \xi : 0,2\%$$

$$\text{T-Test: } p = 0,830$$

Abbildung 17: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 101)

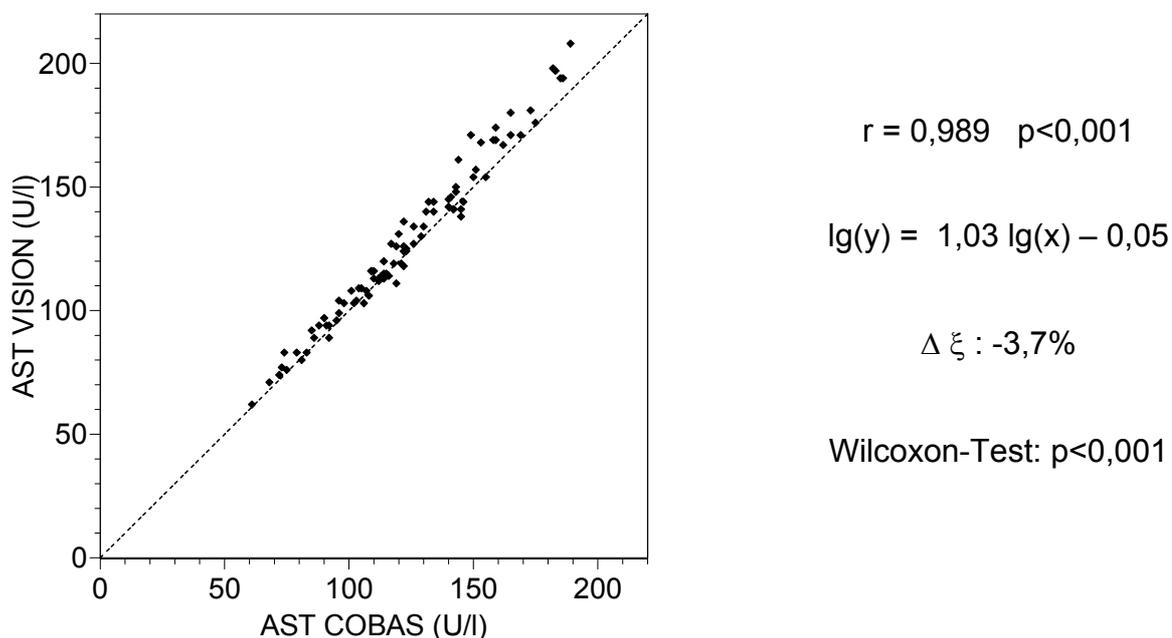


Abbildung 18: Korrelationsdiagramm für die Tierart Pferd (n = 90)

Die Abbildungen 16 bis 18 zeigen mit  $r=0,964$  (Hund),  $r=0,993$  (Katze) und  $r=0,989$  (Pferd) für alle drei Tierarten gute bis sehr gute, hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) Korrelationen. Während Steigung und Achsenabschnitt der Ausgleichsgeraden bei den Tierarten Katze und Pferd beinahe identisch sind, weicht die Gleichung der HKG des Hundes von den beiden anderen ab. Die unterschiedliche Skalierung der Achsen ist bei der Interpretation zu beachten. Nur bei der Tierart Pferd ergibt sich ein signifikanter relativer Mittelwertunterschied, der  $-3,7\%$  beträgt.

Die Abbildungen 19 und 20 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Cholesterin.

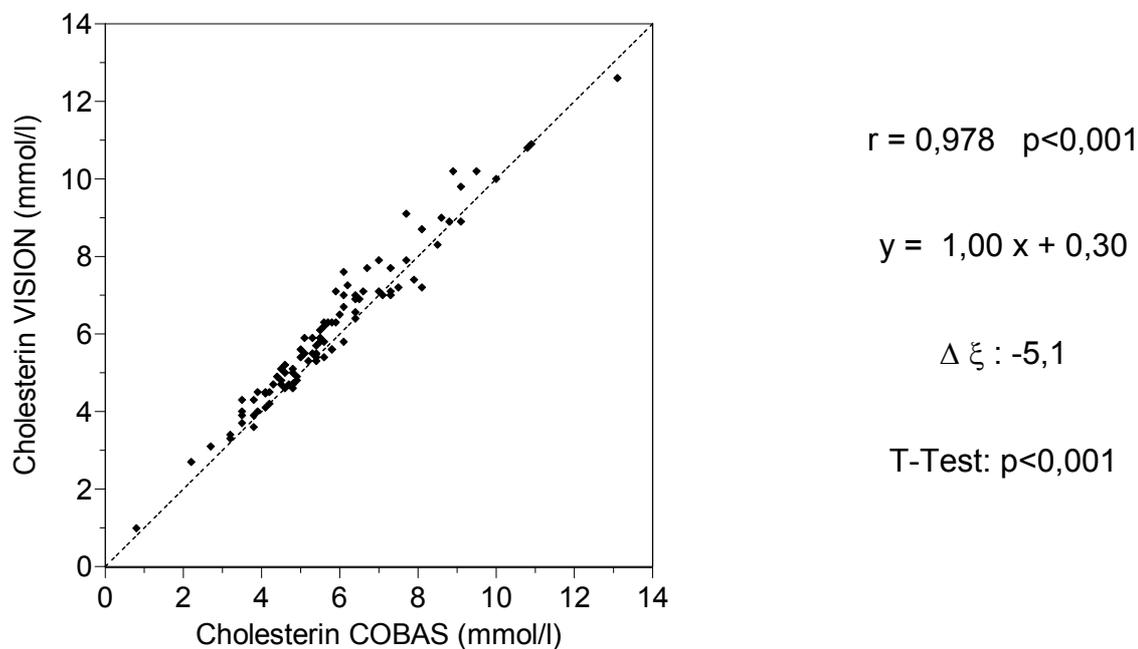


Abbildung 19: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 97)

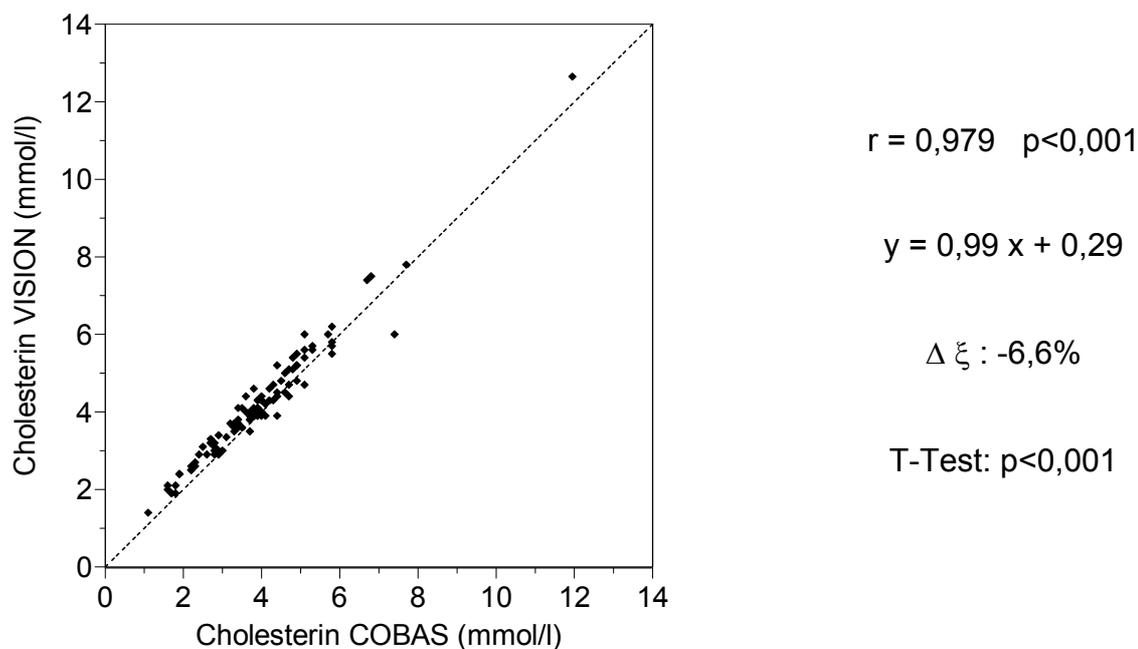
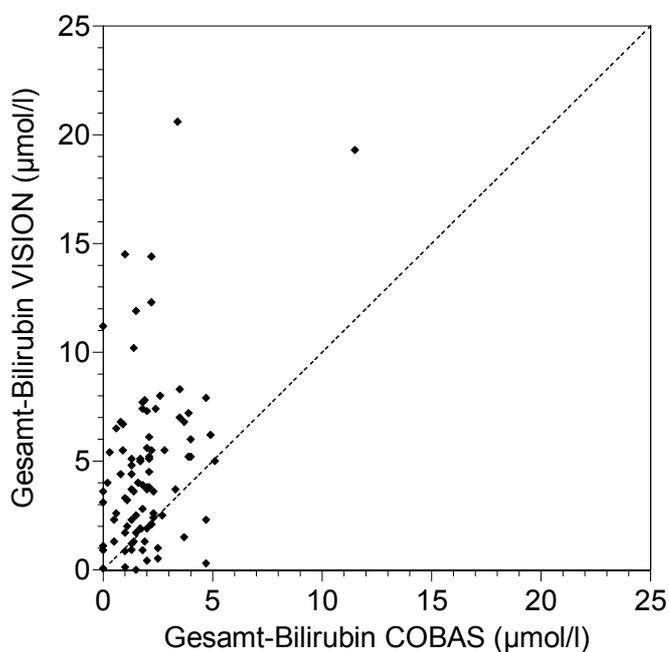


Abbildung 20: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 103)

Wie in den Abbildungen 19 und 20 zu sehen ist, sind die hochsignifikanten Korrelationen mit 0,978 für die Tierart Hund und 0,979 für die Tierart Katze sehr gut. Außerdem sind auch die Hauptkomponentengeraden fast identisch. Es ergeben sich sowohl für den Hund als auch für die Katze hochsignifikante Mittelwertunterschiede.

Die Abbildungen 21 bis 23 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Gesamtbilirubin.



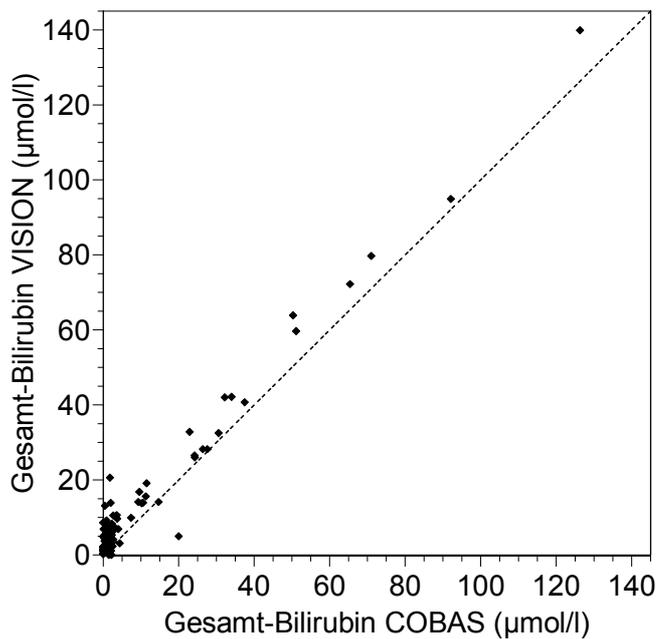
$$r = 0,247 \quad p < 0,02$$

$$\lg(y) = 1,18 \lg(x) + 0,30$$

$$\Delta \xi : -53,8\%$$

$$T\text{-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 21: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 89)



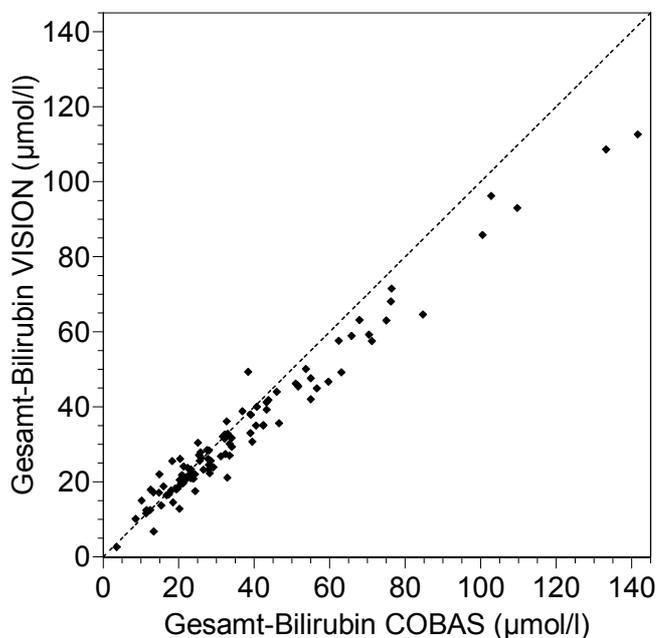
$$r = 0,766 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 0,66 \lg(x) + 0,57$$

$$\Delta \xi : -65,1\%$$

$$\text{T-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 22: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 92)



$$r = 0,963 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 0,94 \lg(x) + 0,07$$

$$\Delta \xi : 7,6\%$$

$$\text{T-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 23: Korrelationsdiagramm für die Tierart Pferd (n = 101)

In den Abbildungen 21 bis 23 sind die recht unterschiedlichen Ergebnisse für den Parameter Gesamtbilirubin dargestellt. Die schlechteste Korrelation zeigt sich mit  $r=0,247$  für die Tierart Hund. Das Ergebnis ist nur schwach signifikant. Bei der Tierart Katze ist die Korrelation mit  $r=0,766$  auch nicht befriedigend. In der graphischen Darstellung fällt auf, daß die Daten vermehrt höhere Werte enthalten. Nur beim Pferd ergibt sich eine befriedigende Korrelation mit  $r=0,963$ . Da die Serum-Bilirubin-Konzentrationen bei dieser Tierart aus physiologischen Gründen höher liegen, gelangten hier vor allem höhere Werte zur Auswertung. Für alle drei Tierarten ergeben sich hochsignifikante relative Mittelwertunterschiede, die aber bei den schlechten Korrelationen bei Hund und Katze bedeutungslos sind.

Die Abbildungen 24 bis 26 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Gesamtprotein.

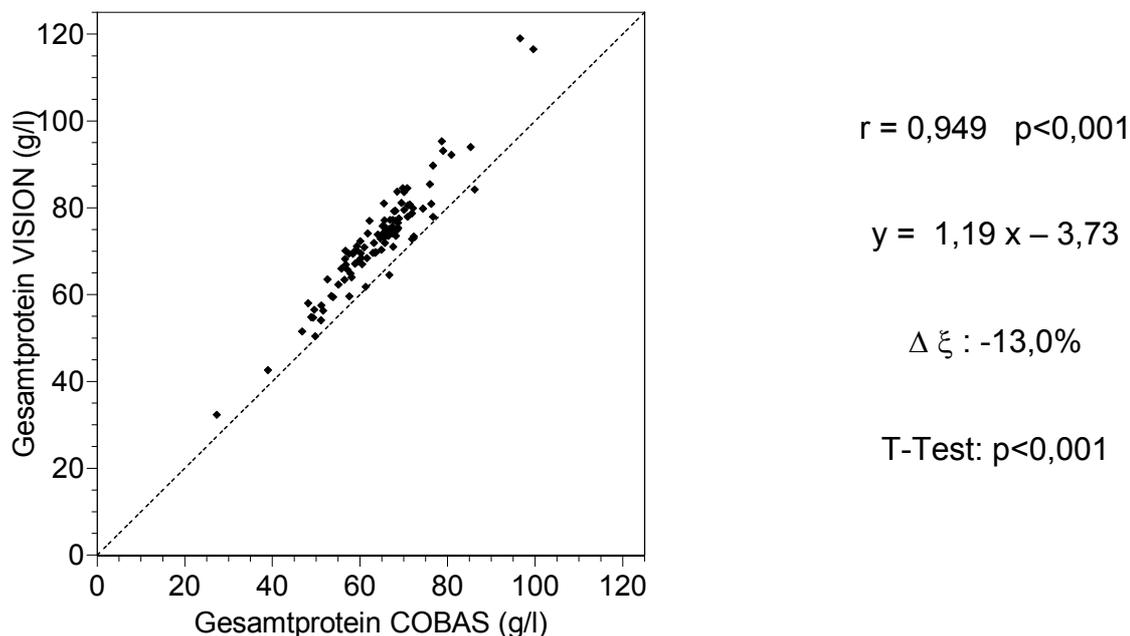


Abbildung 24: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 99)

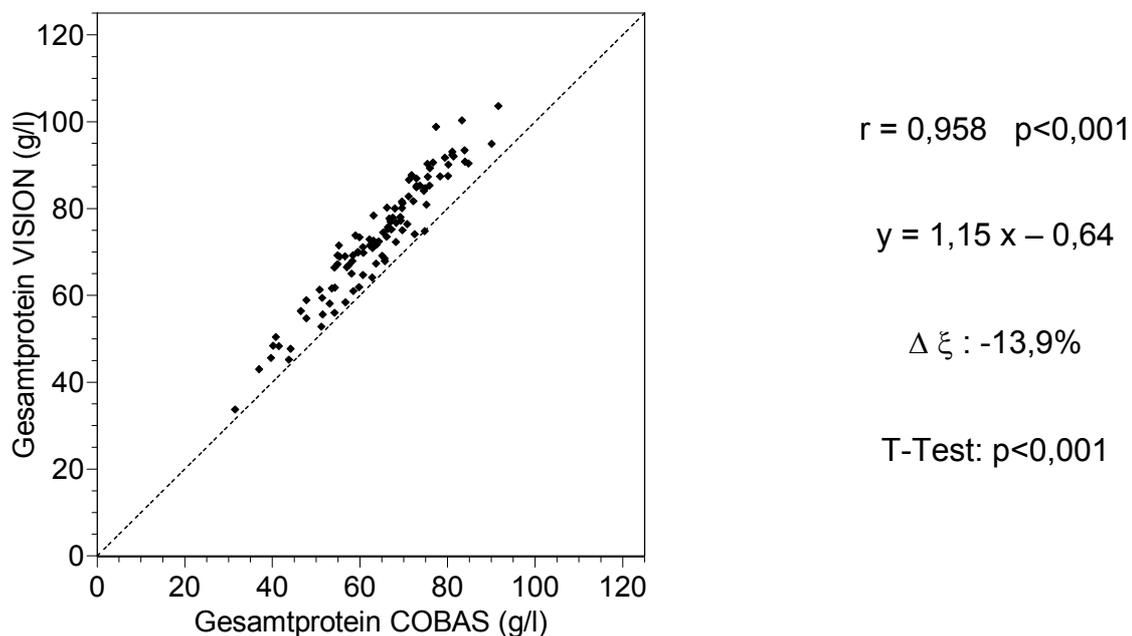


Abbildung 25: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 104 )

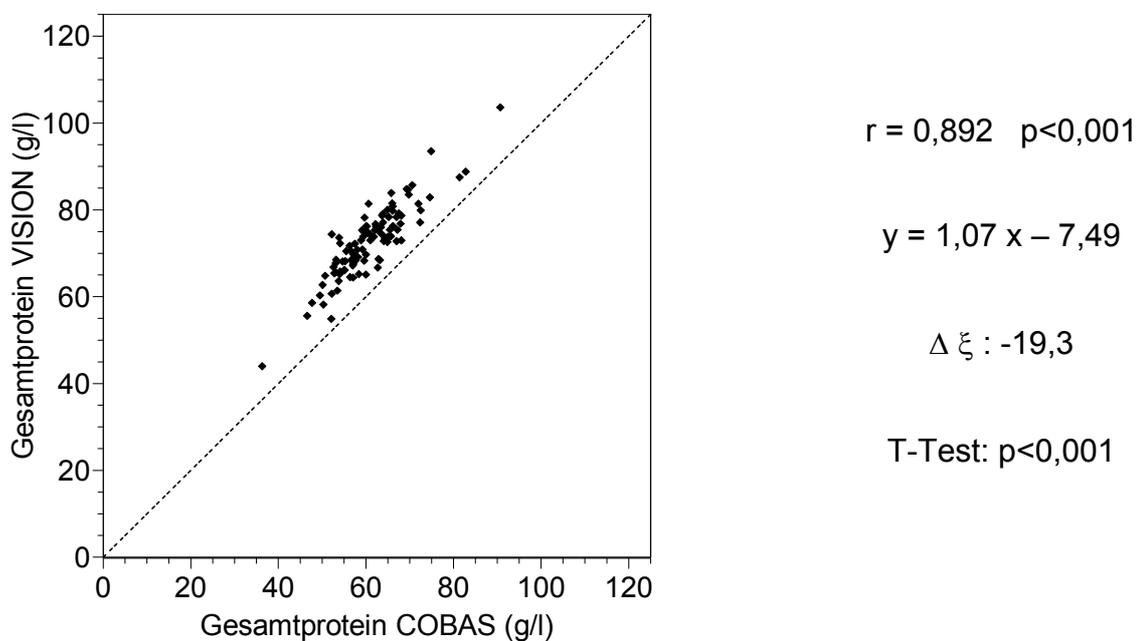


Abbildung 26: Korrelationsdiagramm für die Tierart Pferd (n = 101)

Wie die Abbildungen 24 bis 26 zeigen, bestehen mit  $r=0,949$  für die Tierart Hund,  $r=0,958$  für die Tierart Katze und  $r=0,892$  für die Tierart Pferd gute bis befriedigende, hochsignifikante ( $p<0,001$ ) Korrelationen für den Parameter Gesamtprotein. Aus der graphischen Darstellung ist ersichtlich, daß die Meßwerte des VISION<sup>®</sup> beinahe ausnahmslos höher als die der Vergleichsmethode liegen, da die Punktwolken oberhalb der WK abgebildet sind. Dies bestätigen auch die hochsignifikanten relativen Mittelwertunterschiede mit durchweg negativen Vorzeichen.

Die Abbildungen 27 bis 29 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Glukose.

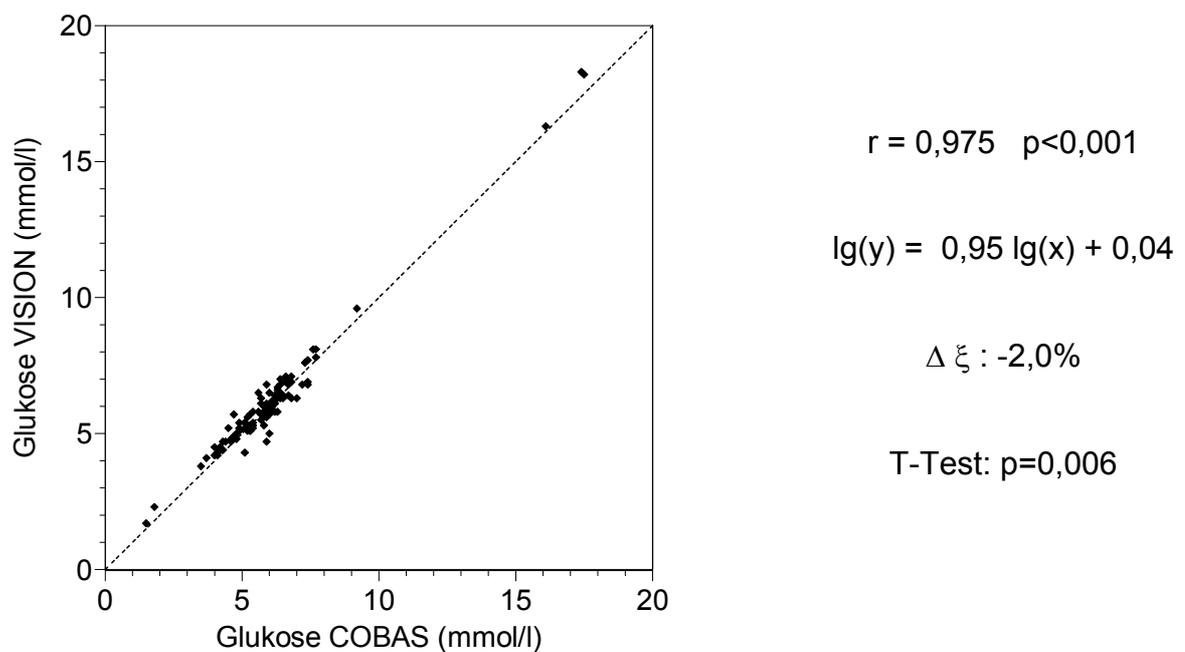
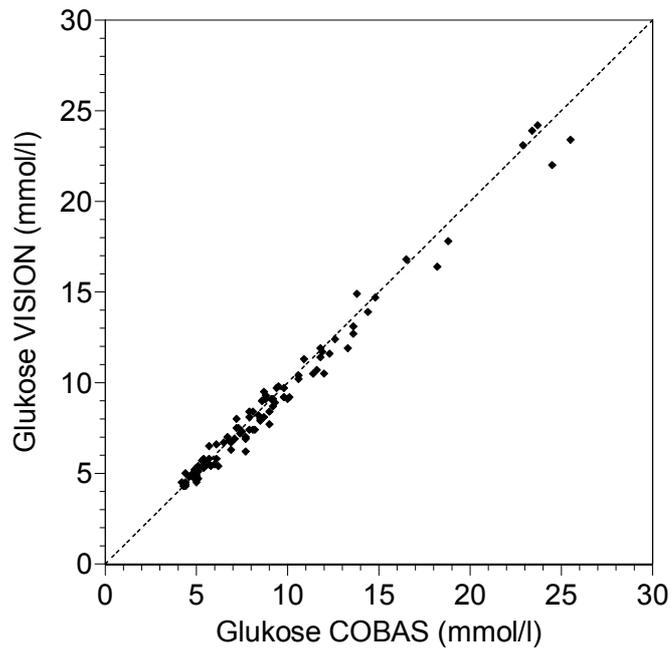


Abbildung 27: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 98)



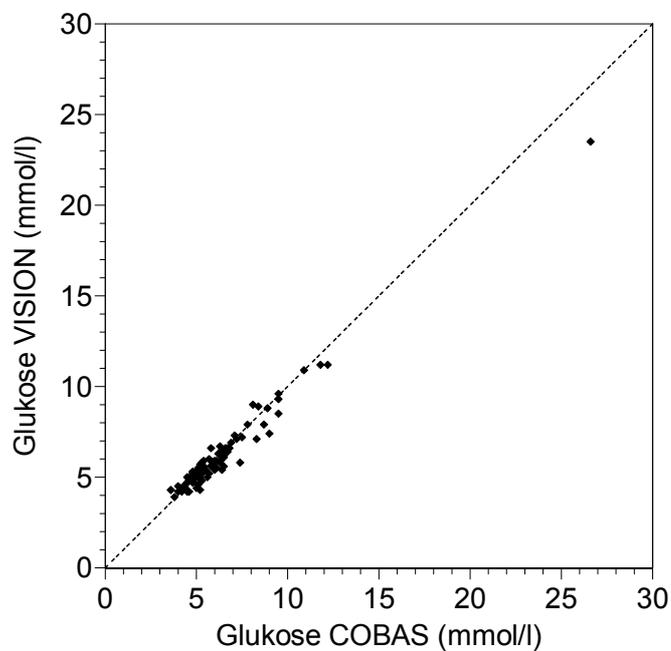
$$r = 0,989 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 0,97 \lg(x) + 0,02$$

$$\Delta \xi : -1,8\%$$

$$\text{T-Test: } p = 0,007$$

Abbildung 28: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 100)



$$r = 0,984 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 0,88 \lg(x) + 0,64$$

$$\Delta \xi : 2,0\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p = 0,100$$

Abbildung 29: Korrelationsdiagramm für die Tierart Pferd (n = 101)

Wie aus den Abbildungen 27 bis 29 ersichtlich, ergeben sich für den Parameter Glukose sehr gute, hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) Korrelationen, nämlich  $r = 0,975$  (Hund),  $r = 0,989$  (Katze) und  $r = 0,984$  (Pferd). Die Meßwerte liegen alle nahe der WH, wodurch auch die Hauptkomponentengeraden beinahe deckungsgleich mit der WH sind. Nur bei den Tierarten Hund und Katze zeigen sich signifikante geringe Mittelwertunterschiede.

Die Abbildungen 30 bis 32 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Harnstoff-Stickstoff.

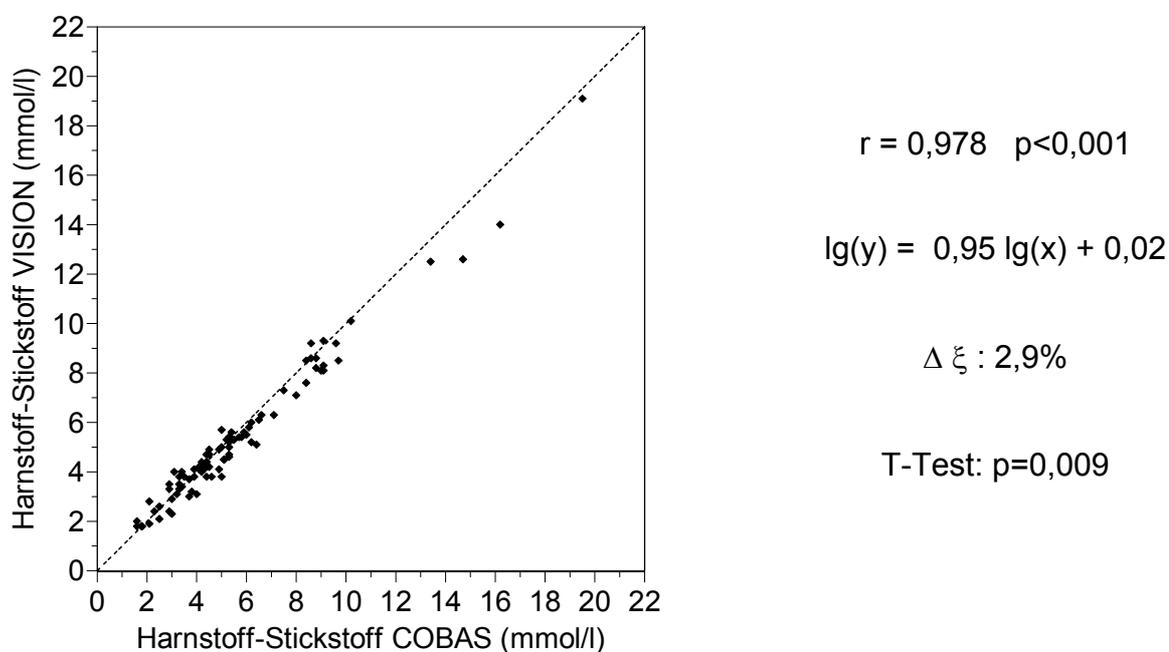
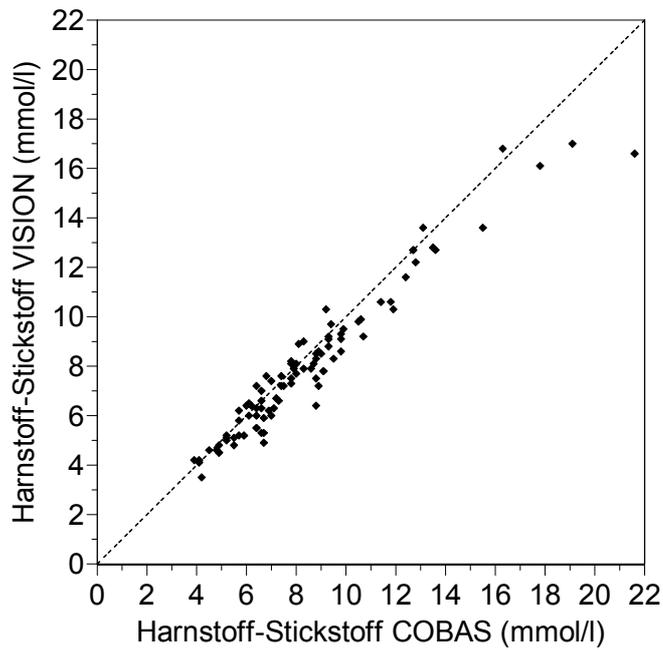


Abbildung 30: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 97)



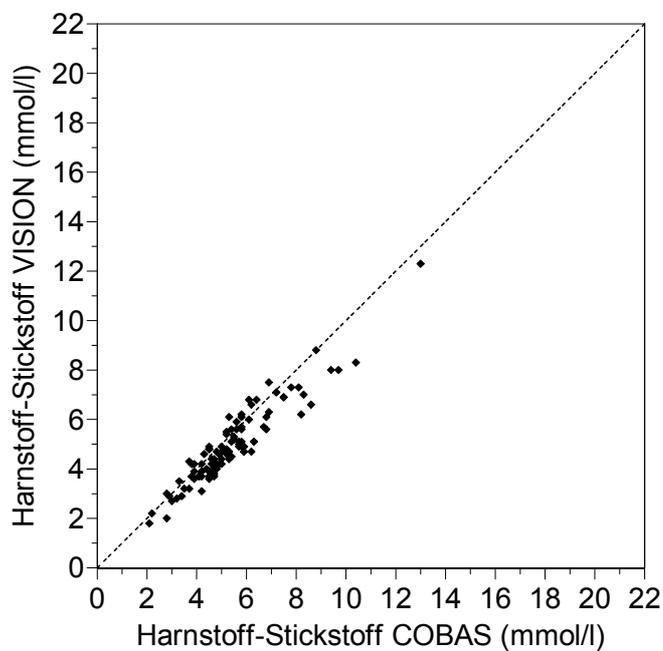
$$r = 0,967 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 0,98 \lg(x) - 0,01$$

$$\Delta \xi : 5,8\%$$

$$\text{T-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 31: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 92)



$$r = 0,942 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 1,01 \lg(x) - 0,05$$

$$\Delta \xi : 8,7\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 32: Korrelationsdiagramm für die Tierart Pferd (n = 101)

Auch die Korrelationen des Parameters Harnstoff-Stickstoff zeigen mit  $r=0,978$  (Hund),  $r=0,967$  (Katze) und  $r=0,942$  (Pferd) gute, hochsignifikante ( $p>0,001$ ) Ergebnisse. Die Formeln der Hauptkomponentengeraden zeigen alle eine Steigung nahe 1 und einen kleinen Achsenabschnitt nahe 0, wodurch deren Lage nahe der WH zustande kommt. Dennoch ergeben sich für alle drei Tierarten hochsignifikante Mittelwertunterschiede.

Die Abbildungen 33 bis 35 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Kreatinin.

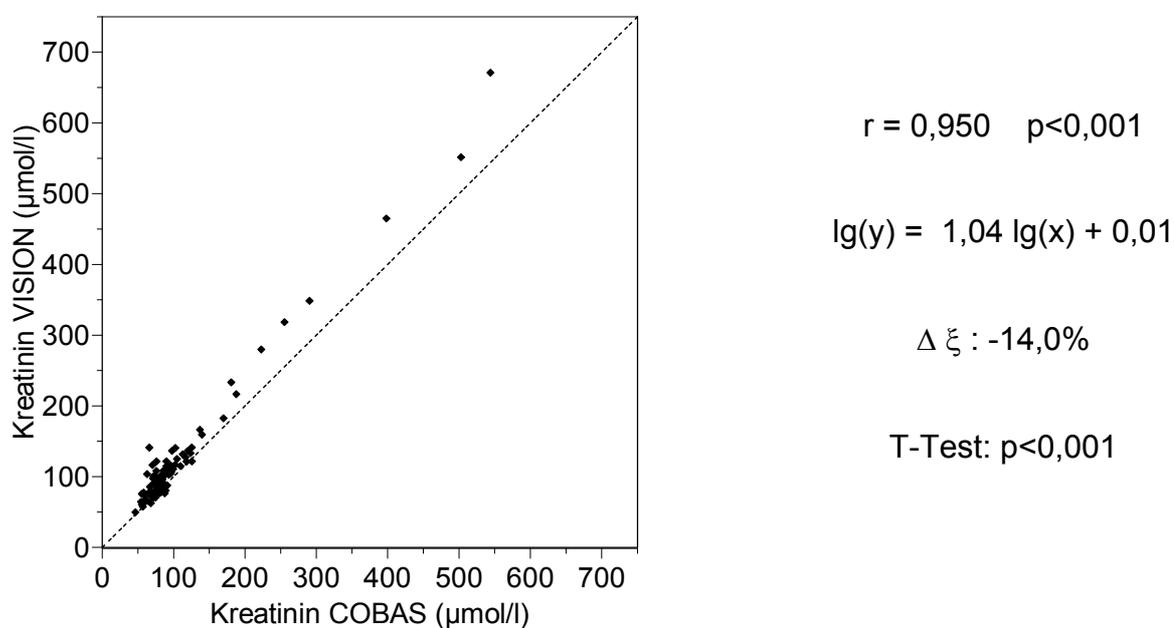
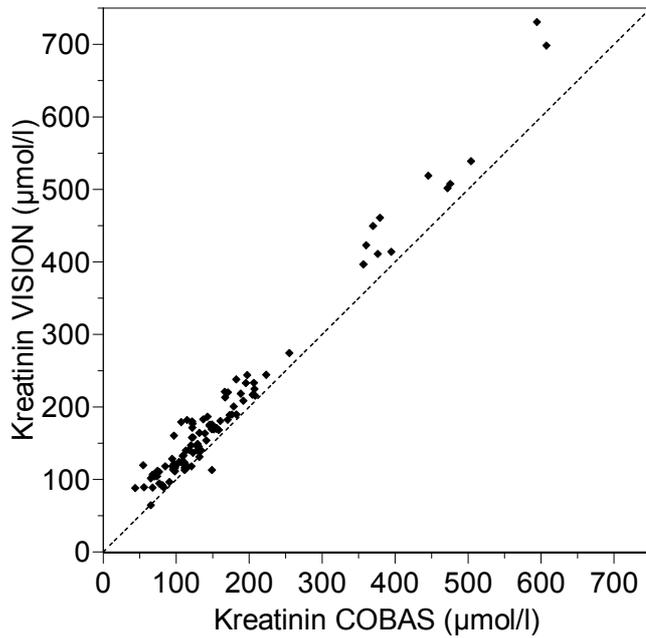


Abbildung 33: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 100)



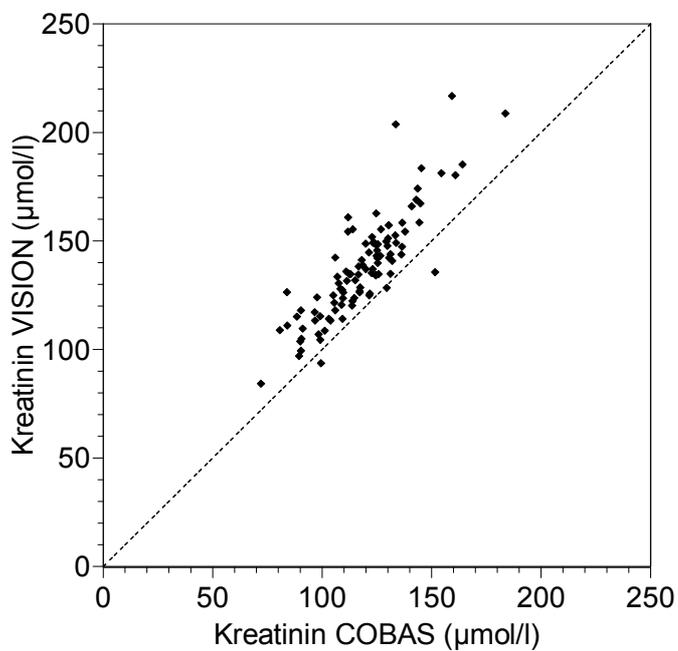
$$r = 0,960 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 0,91 \lg(x) + 0,27$$

$$\Delta \xi : -16,6\%$$

$$\text{T-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 34: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 104)



$$r = 0,862 \quad p < 0,001$$

$$y = 1,27 x - 13,6$$

$$\Delta \xi : -16,0\%$$

$$\text{T-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 35: Korrelationsdiagramm für die Tierart Pferd (n = 101)

Die Resultate für den Parameter Kreatinin sind recht unterschiedlich. Während die Korrelationskoeffizienten bei der Tierart Hund mit  $r=0,950$  und  $r=0,960$  bei der Tierart Katze noch als gut zu bezeichnen sind, ist das Ergebnis bei der Tierart Pferd mit  $r=0,862$  nicht mehr akzeptabel. Auch aus der graphischen Darstellung ist zu entnehmen, daß die Meßwerte bei der Tierart Pferd stärker streuen als bei den anderen beiden Tierarten. Bei der Interpretation ist die unterschiedliche Skalierung der Achsen zu beachten. Es ergeben sich für alle Tierarten hochsignifikante Mittelwertunterschiede.

Die Abbildungen 36 bis 38 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Kreatinkinase.

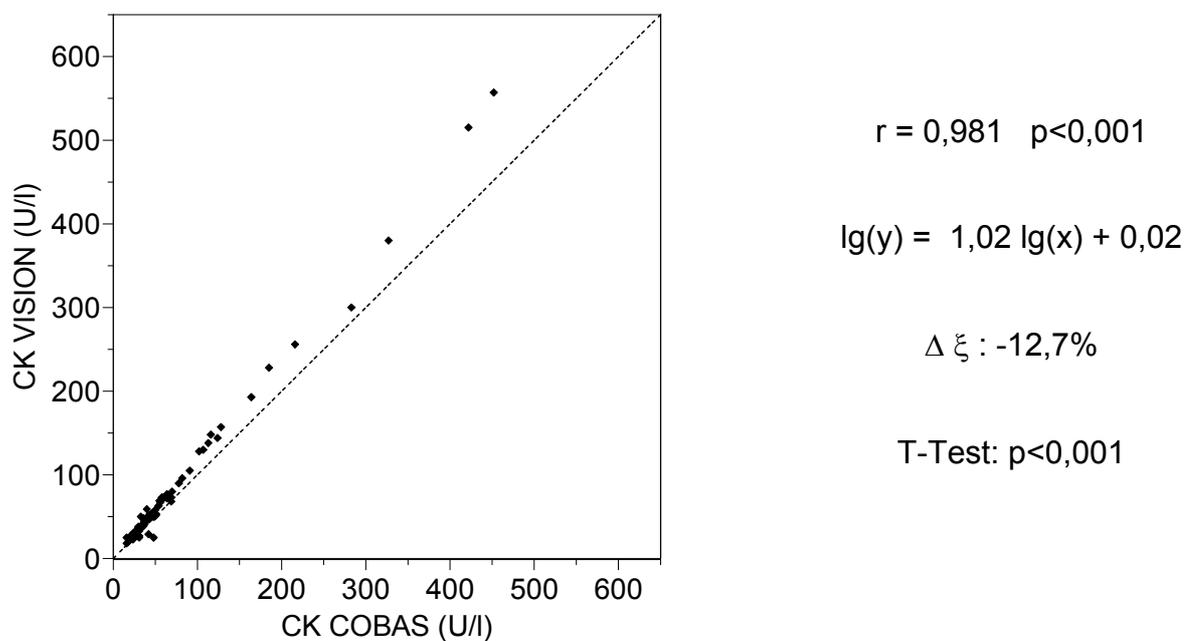
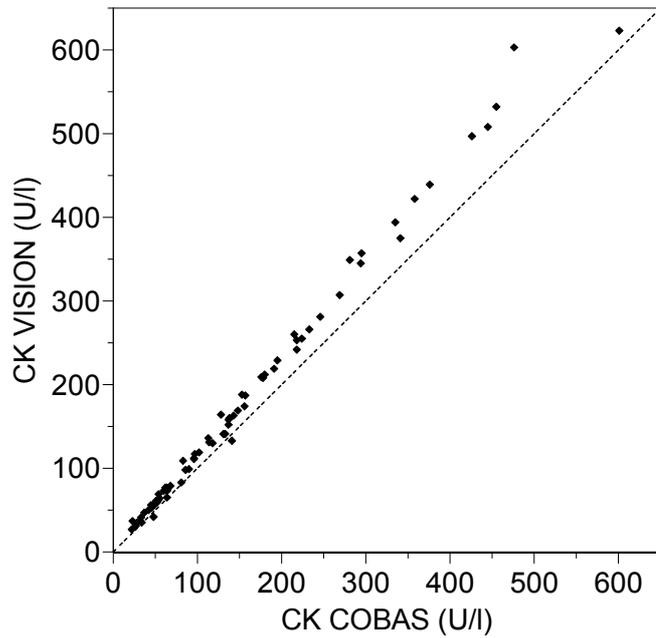


Abbildung 36: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 95)



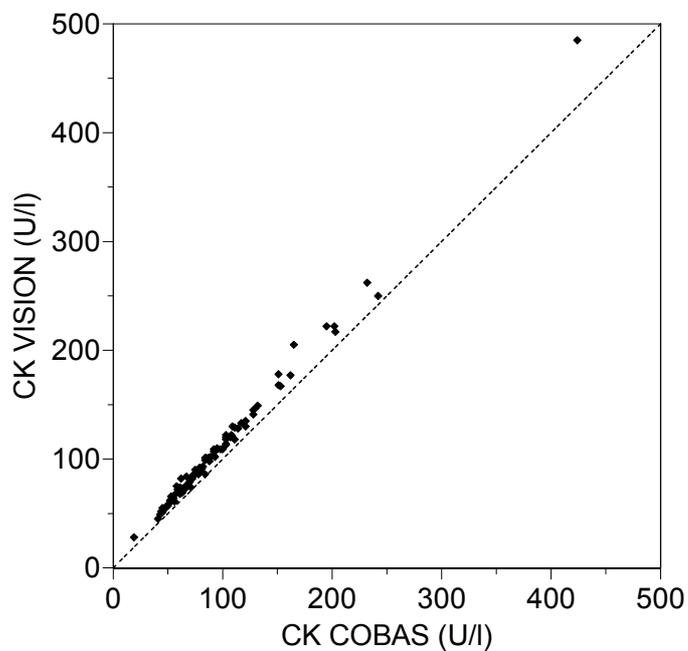
$$r = 0,996 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 0,99 \lg(x) + 0,09$$

$$\Delta \xi : -13,9\%$$

$$\text{T-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 37: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 73)



$$r = 0,995 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 0,96 \lg(x) + 0,14$$

$$\Delta \xi : -12,8\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 38: Korrelationsdiagramm für die Tierart Pferd (n = 98)

Die Korrelationskoeffizienten für den Parameter Kreatinkinase sind mit Werten von  $r=0,981$  (Hund),  $r=0,996$  (Katze) und  $r=0,995$  (Pferd) sehr gut. Die Ergebnisse sind hochsignifikant ( $p<0,001$ ). Bei der graphischen Darstellung fällt auf, daß alle Meßwerte oberhalb der WH liegen. Dies bestätigen auch die hochsignifikanten relativen Mittelwertunterschiede mit negativen Vorzeichen.

Die Abbildungen 39 bis 41 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Laktat-Dehydrogenase.

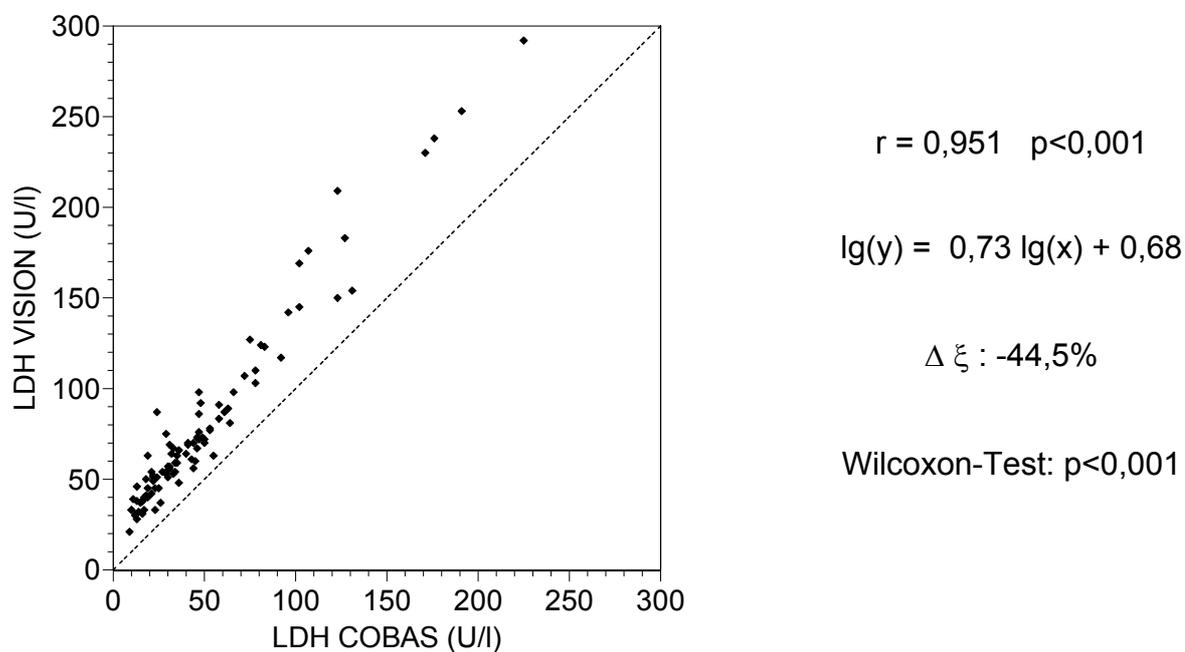
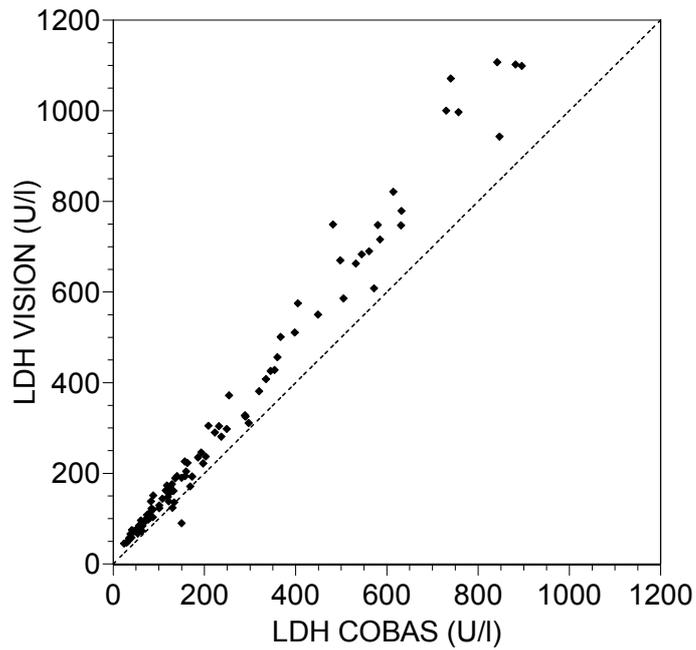


Abbildung 39: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 94)



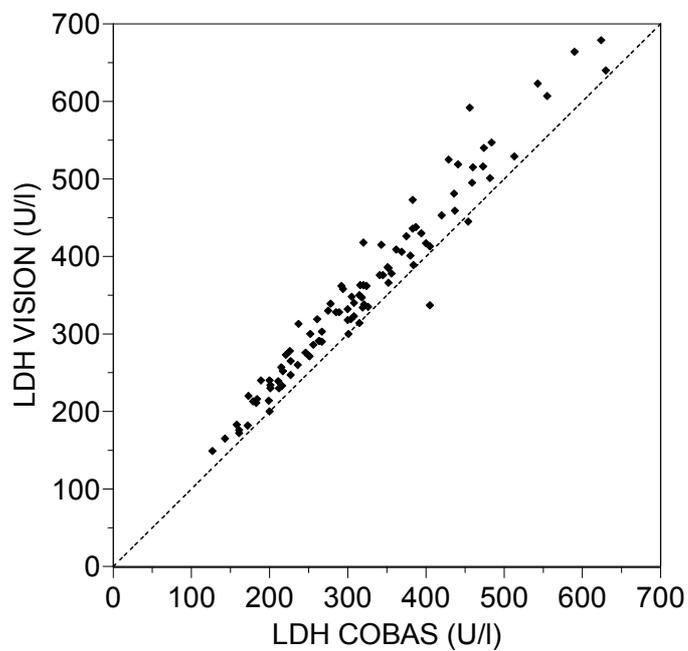
$$r = 0,992 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 0,95 \lg(x) + 0,23$$

$$\Delta \xi : -23,4$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 40: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 99)



$$r = 0,976 \quad p < 0,001$$

$$y = 1,08 x + 11,00$$

$$\Delta \xi : -11,6\%$$

$$\text{T-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 41: Korrelationsdiagramm für die Tierart Pferd (n = 98)

Die Korrelationsanalyse des Parameters Laktat-Dehydrogenase ergibt mit Werten von  $r=0,951$  für die Tierart Hund,  $r=0,992$  für die Tierart Katze und  $r=0,976$  für die Tierart Pferd gute bis sehr gute, hochsignifikante ( $p<0,001$ ) Ergebnisse. Die graphische Darstellung zeigt, daß die Meßwerte beinahe ausnahmslos über der WH liegen. Daher ergeben sich auch hochsignifikante relative Mittelwertunterschiede mit negativen Vorzeichen.

Die Abbildungen 42 und 43 zeigen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Triglyceride.

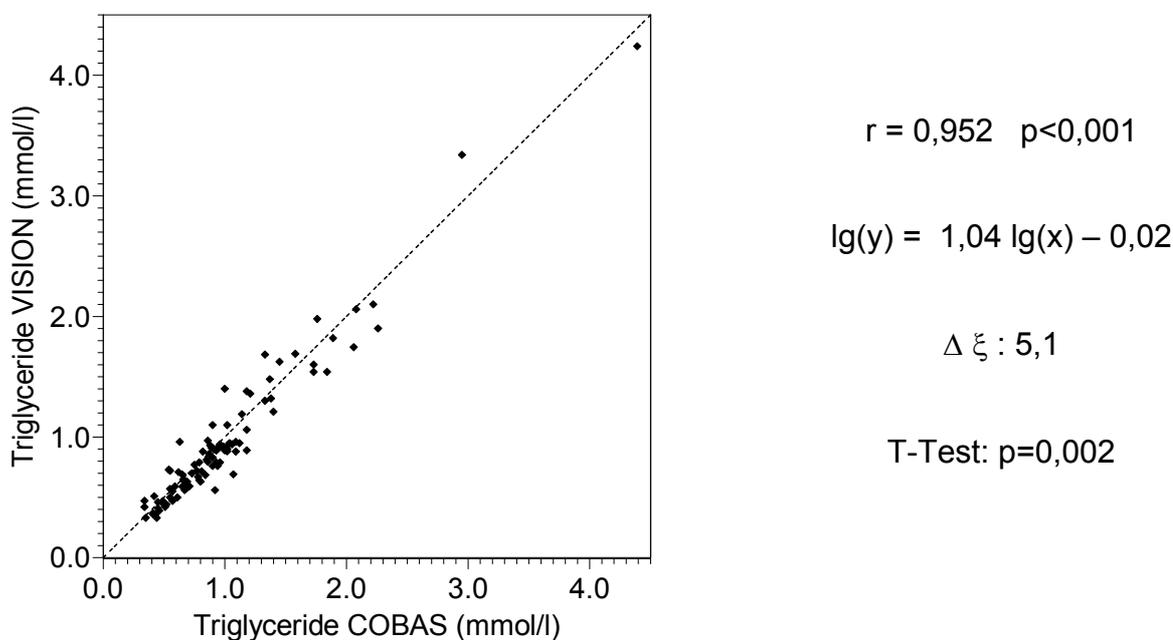
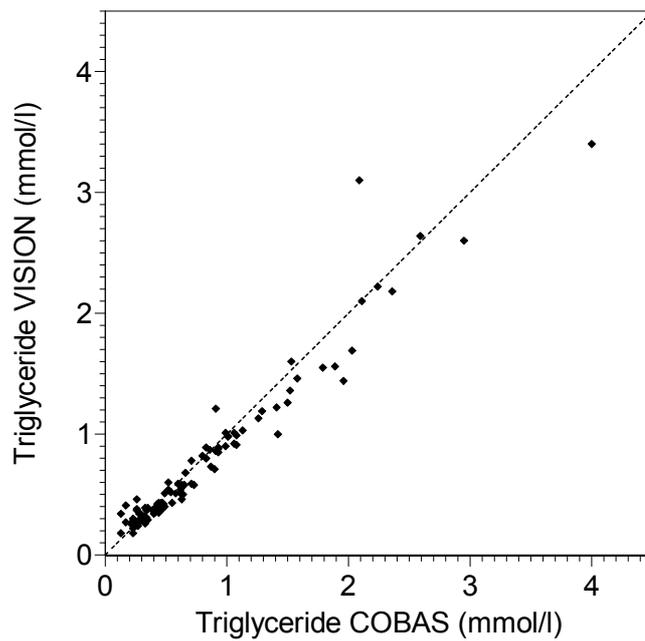


Abbildung 42: Korrelationsdiagramm für die Tierart Hund (n = 99)



$$r = 0,957 \quad p < 0,001$$

$$\lg(y) = 0,91 \lg(x) - 0,03$$

$$\Delta \xi : 2,3\%$$

$$\text{Wilcoxon -Test: } p = 0,002$$

Abbildung 43: Korrelationsdiagramm für die Tierart Katze (n = 103)

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für den Parameter Triglyceride sind mit Werten von  $r=0,952$  (Hund) und  $r=0,957$  (Katze) als gut zu bezeichnen. Für beide Tierarten ergeben sich signifikante Mittelwertunterschiede.

## 3.2.3 Linearität

Zur Überprüfung der Linearität der Messungen in Abhängigkeit von der Verdünnungsstufe wurde eine Regressionsanalyse erstellt und in Anlehnung an das Protocol for evaluation of automated blood cell counters (ICSH, 1984) eine statistische Überprüfung mit Hilfe des F-Tests auf Linearität unter Verwendung eines Eigenprogramms der AG Biomathematik und Datenverarbeitung durchgeführt. Im F-Test ergaben sich in vier Fällen (Parameter Alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Glukose, Aspartat-Amino-Transferase) formal signifikante Abweichungen von der Linearität, welche jedoch so gering waren, daß trotzdem von Linearität ausgegangen werden kann. Dies äußert sich in Werten der gefundenen Korrelationskoeffizienten von  $\geq 0,999$ .

Tabelle 25: Ergebnisse der Linearitätsbestimmung des VISION<sup>®</sup> für die evaluierten Parameter. Angegeben sind die Fallzahl (n), der Korrelationskoeffizient (r), (Signifikanz für alle Parameter  $p < 0,001$ ), die Regressionsgerade ( $y=mx+b$ ) und die Signifikanz des F-Tests (p).

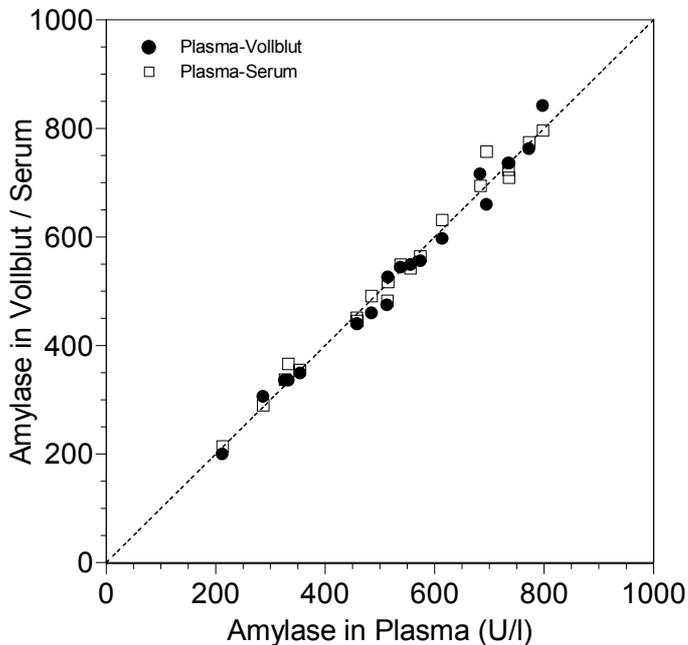
Test	$\alpha$ -Amylase	ALT	AP	AST	Cholesterin	Bilirubin	Protein
n	15	15	15	15	15	15	15
r	1,000	0,999	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000
y=mx+b	y=11,4x+16,8	y=2,3x-0,73	y=16,9x-12,9	y=2,04x+3,00	y=0,09x-0,06	y=2,76x-1,44	y=1,14x-0,70
F-Test	p=0,456	p=0,010	p<0,001	p=0,001	p=0,763	p<0,001	p=0,790
	Glukose	Harnst.-N	Kreatinin	CK	LDH	Triglyceride	
n	15	12	15	15	15	15	
r	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	0,999	
y=mx+b	y=0,26x+0,25	y=0,19x+0,53	y=17,0x-22,4	y=6,30x+0,42	y=8,6x+15,3	y=0,04x+0,02	
F-Test	p=0,002	p=0,150	p=0,770	p=0,636	p=0,040	p=0,658	

### 3.2.4 Vergleichsmessungen in Vollblut, Plasma und Serum

Laut Hersteller können alternativ Plasma, Serum und Vollblut für die Messungen im VISION<sup>®</sup> System verwendet werden. Die Möglichkeit des direkten Einsatzes von Vollblut bedeutet einen großen Vorteil. Die Überprüfung, ob alle drei Substrate vergleichbare Resultate ergeben, war Ziel dieses Untersuchungsabschnittes. Zu diesem Zweck wurden Parallelmessungen in Plasma, Vollblut und Serum durchgeführt, deren Ergebnisse in den folgenden Graphiken dargestellt sind.

In einer Graphik sind jeweils die Korrelationen von Plasma-Vollblut (Wertepaare der Originaldaten mit „●“ markiert) und Plasma-Serum (Wertepaare der Originaldaten mit „Y“ markiert) und die Winkelhalbierende (WH) als gestrichelte Linie dargestellt. Rechts daneben sind die Korrelationen ( $r$ ) mit Signifikanzen ( $p$ ), die Hauptkomponentengeraden (HKG), die relativen Mittelwertunterschiede ( $\Delta \xi$ ) und deren Signifikanzen ( $p$ , ermittelt durch T-Test bzw. Wilcoxon-Test) beschrieben. Die relativen Mittelwertunterschiede beziehen sich auf die Meßwerte im Plasma, ein negatives Vorzeichen bedeutet niedrigere Meßwerte im Plasma als im Vollblut bzw. Serum.

In den Abbildungen 44 und 45 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters  $\alpha$ -Amylase in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,993 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,02 x - 17,34$$

$$\Delta \xi : 0,9\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,243$$

γ Plasma – Serum:

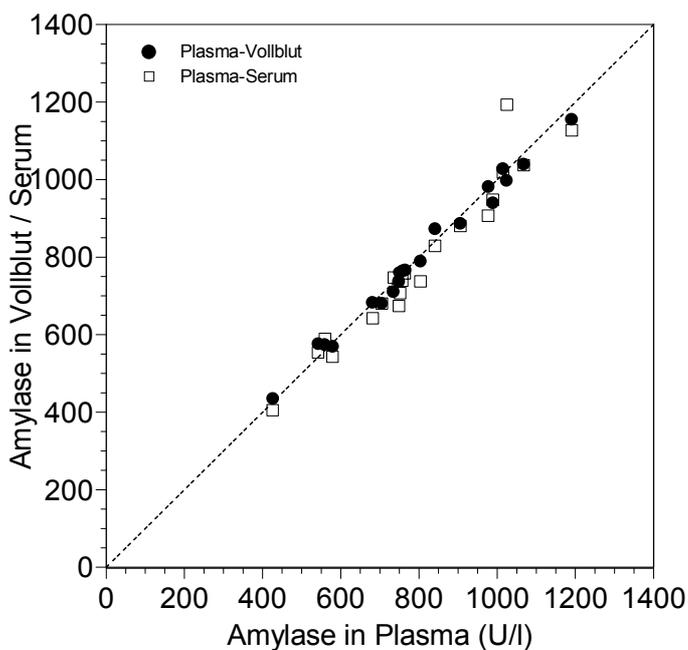
$$r=0,993 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,00 x + 1,81$$

$$\Delta \xi : -0,4\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,667$$

Abbildung 44: Tierart Hund (n=20)



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,995 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 0,95 x + 35,41$$

$$\Delta \xi : 0,8\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,227$$

γ Plasma – Serum:

$$r=0,967 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,04 x - 48,01$$

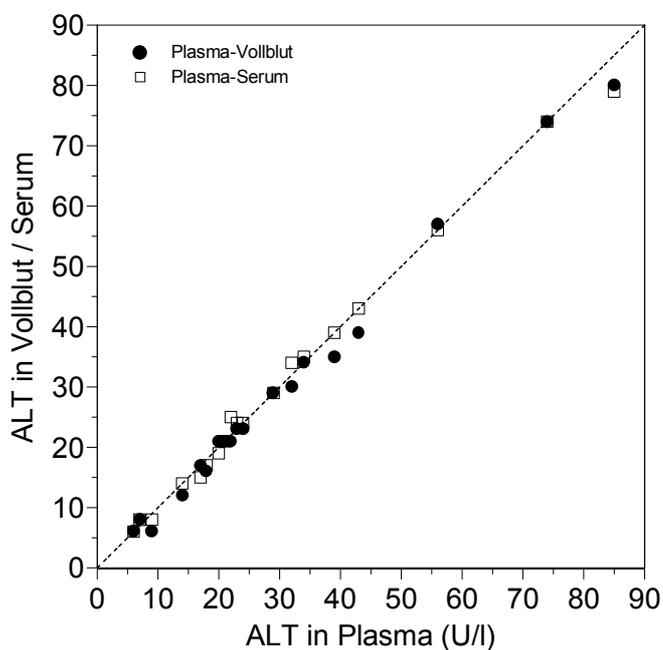
$$\Delta \xi : 2,2\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,013$$

Abbildung 45: Tierart Katze (n=20)

Bei beiden Tierarten korrelieren die Meßergebnisse der Vergleiche Plasma-Vollblut bzw. Plasma-Serum sehr gut. Nur bei der Katze ergibt sich ein signifikanter Mittelwertunterschied ( $p=0,013$ ) von 2,2%.

In den Abbildungen 46 und 47 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Alanin-Amino-Transferase in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,991 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,03 \lg x - 0,06$$

$$\Delta \xi : 4,6\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,069$$

γ Plasma – Serum:

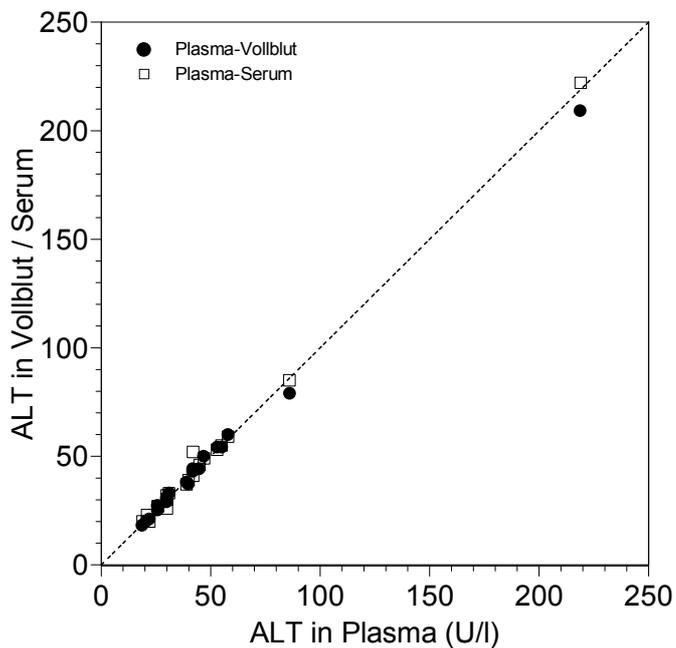
$$r=0,996 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,00 \lg x - 0,00$$

$$\Delta \xi : 0,25\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,866$$

Abbildung 46: Tierart Hund (n=20)

● Plasma – Vollblut:

$$r=0,997 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,00 \lg x - 0,00$$

$$\Delta \xi : 0,9\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,387$$

y Plasma – Serum:

$$r=0,992 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,00 \lg x - 0,00$$

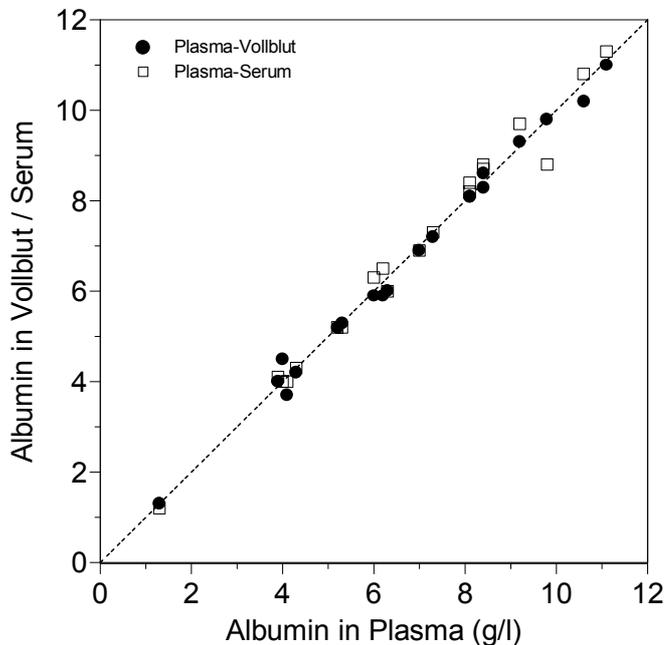
$$\Delta \xi : -1,5\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,364$$

Abbildung 47: Tierart Katze (n=20)

Die Ergebnisse der Paralleluntersuchungen korrelieren mit  $r > 0,990$  bei beiden Tierarten sehr gut. Die Hauptkomponentengeraden sind mit Ausnahme des Vergleichs Plasma-Vollblut beim Hund sogar mit der Winkelhalbierenden identisch. Die Mittelwertunterschiede liegen unter 2% und sind nicht signifikant.

In den Abbildungen 48 bis 50 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Albumin in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,997 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 0,99 x + 0,01$$

$$\Delta \xi : 0,8\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,248$$

γ Plasma – Serum:

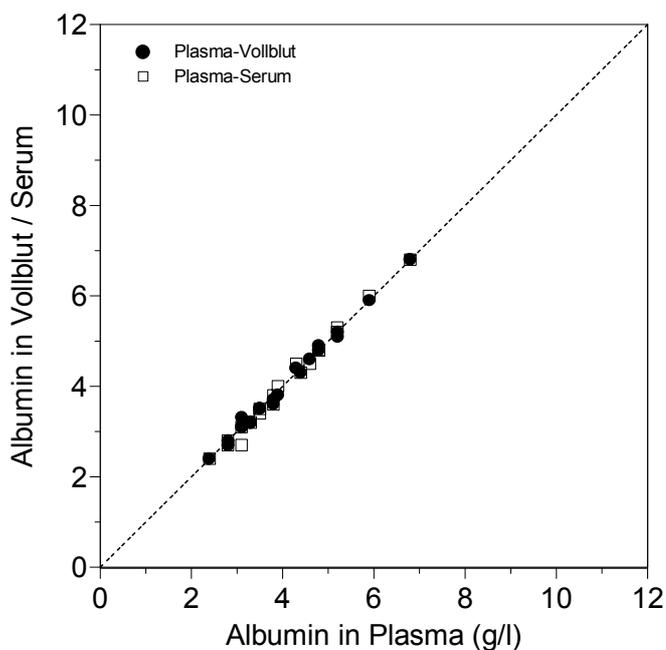
$$r=0,992 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,02 x - 0,09$$

$$\Delta \xi : -2,2\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,131$$

Abbildung 48: Tierart Hund (n=20)



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,997 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,01 x - 0,04$$

$$\Delta \xi : 0,5\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,330$$

γ Plasma – Serum:

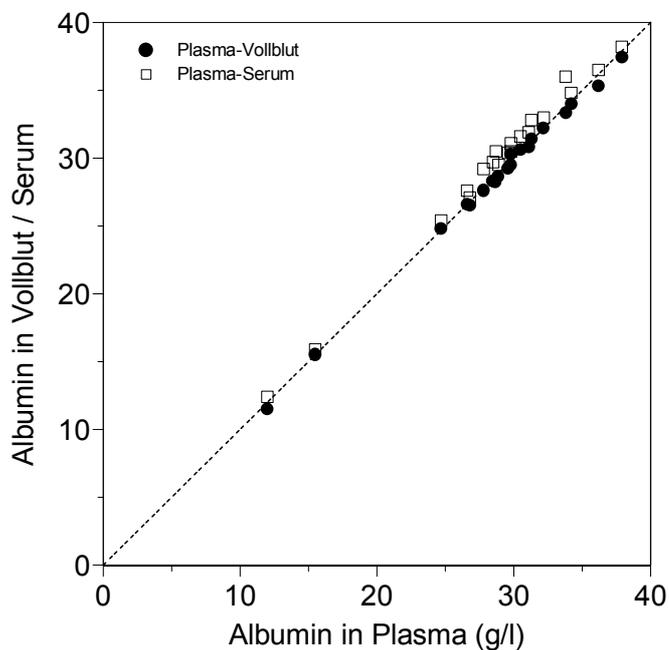
$$r=0,995 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,05 x - 0,22$$

$$\Delta \xi : 0,7\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,301$$

Abbildung 49: Tierart Katze (n=20)



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,999 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 0,99 x + 0,01$$

$$\Delta \xi : 0,8\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,006$$

γ Plasma – Serum:

$$r=0,997 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,02 x + 0,3$$

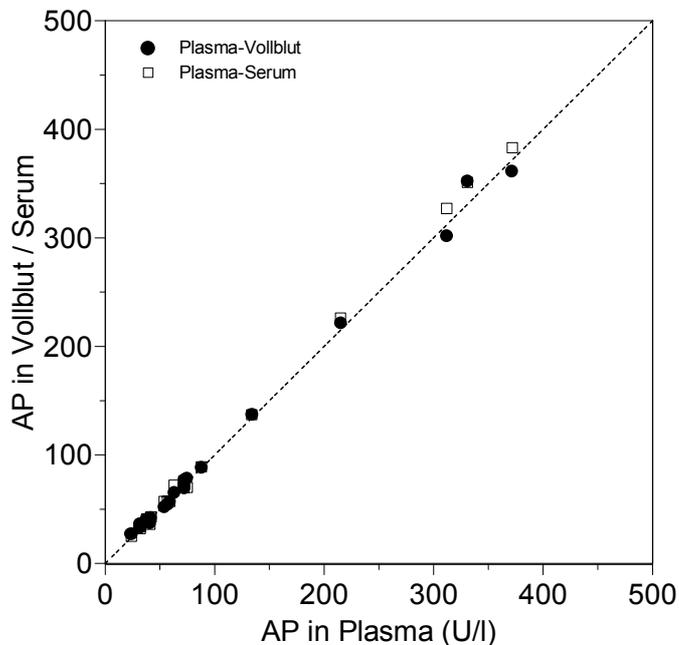
$$\Delta \xi : -3,2\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p<0,001$$

Abbildung 50: Tierart Pferd (n=20)

Bei allen drei Tierarten korrelieren die Meßergebnisse mit  $r>0,990$  sehr gut. Während bei den Tierarten Hund und Katze keine signifikanten Mittelwertunterschiede bestehen, liegen beim Pferd die Meßwerte im Vollblut um 0,7% niedriger ( $p=0,006$ ), und im Serum um 3,2% höher ( $p<0,001$ ) als im Plasma. Dies wird auch aus der Graphik deutlich.

In den Abbildungen 51 bis 53 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Alkalische Phosphatase in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,998 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,99 \lg x + 0,03$$

$$\Delta \xi : -1,2\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,446$$

γ Plasma – Serum:

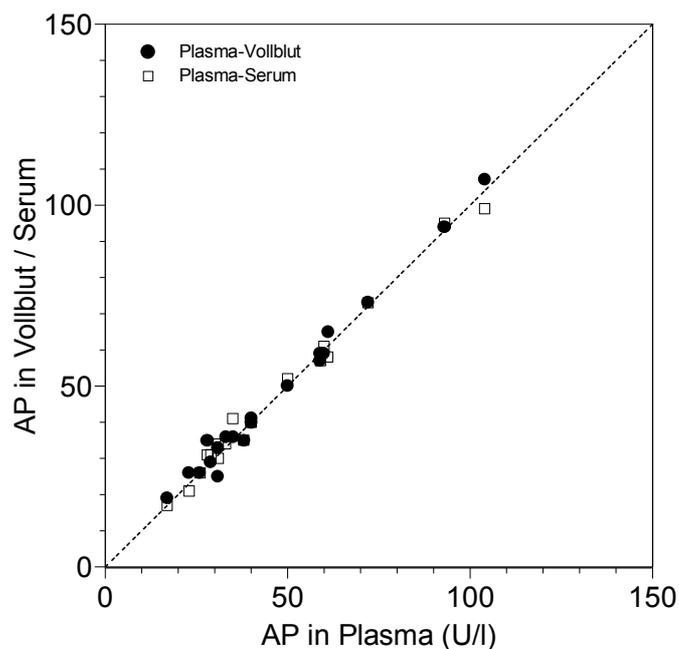
$$r=0,998 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,01 \lg x - 0,02$$

$$\Delta \xi : -2,0\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,131$$

Abbildung 51: Tierart Hund (n=20)



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,983 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,97 \lg x + 0,05$$

$$\Delta \xi : 2,2\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,281$$

γ Plasma – Serum:

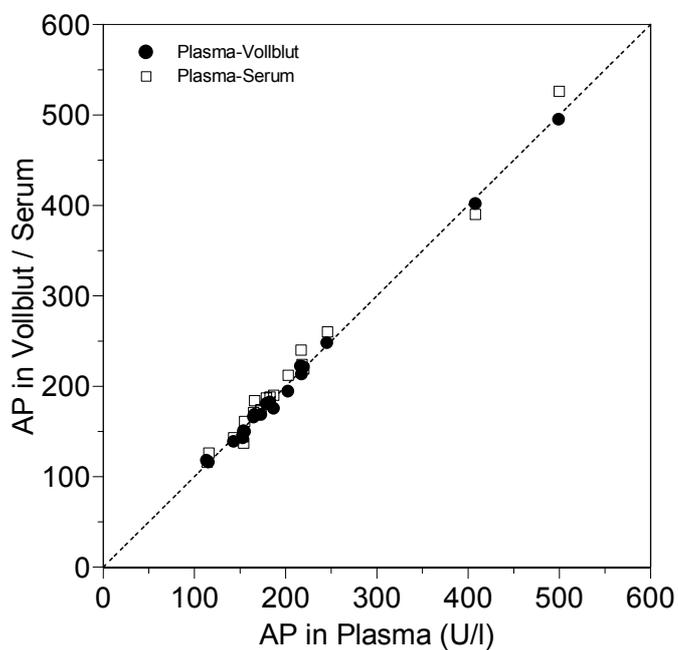
$$r=0,991 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,98 \lg x - 0,03$$

$$\Delta \xi : -0,9\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,517$$

Abbildung 52: Tierart Katze (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,998 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,00 \lg x - 0,01$$

$$\Delta \xi : 1,3\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,056$$

- γ Plasma – Serum:

$$r=0,994 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,01 \lg x - 0,01$$

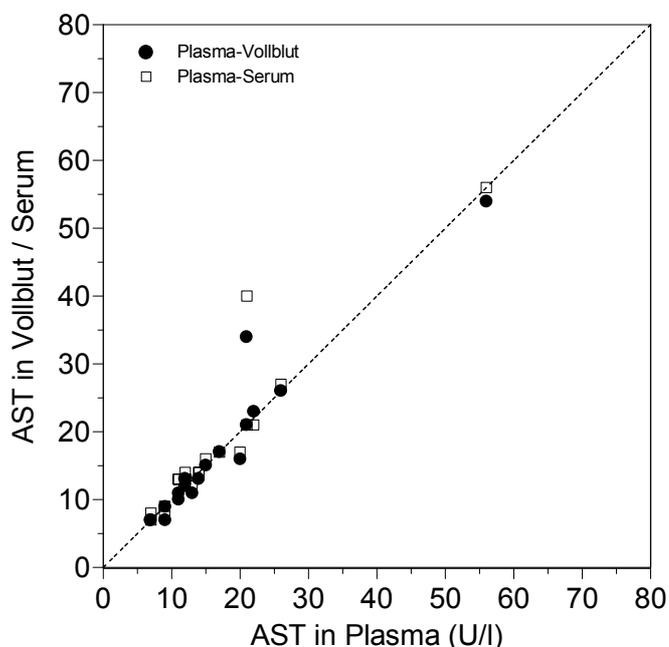
$$\Delta \xi : -2,2\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,053$$

Abbildung 53: Tierart Pferd (n=20)

Die Meßergebnisse korrelieren sowohl für den Vergleich Plasma-Vollblut als auch für den Vergleich Plasma-Serum bei allen drei Tierarten mit  $r > 0,980$  sehr gut, die Mittelwertunterschiede betragen maximal 2,2% und sind bei keiner Tierart signifikant.

In den Abbildungen 54 bis 56 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Aspartat-Amino-Transferase in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,962 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,09 \lg x - 0,11$$

$$\Delta \xi : 1,2\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,423$$

γ Plasma – Serum:

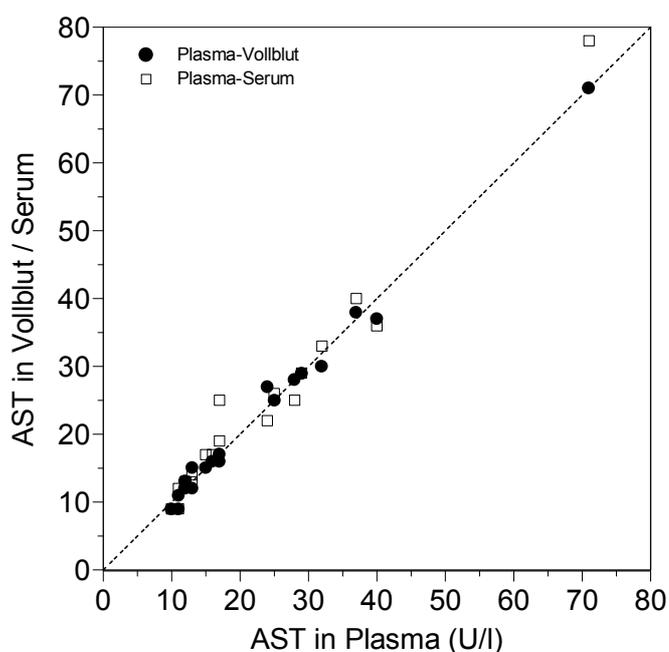
$$r=0,948 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,06 \lg x - 0,05$$

$$\Delta \xi : -5,4\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,1324$$

Abbildung 54: Tierart Hund (n=20)



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,990 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,02 \lg x - 0,04$$

$$\Delta \xi : 1,1\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,524$$

γ Plasma – Serum:

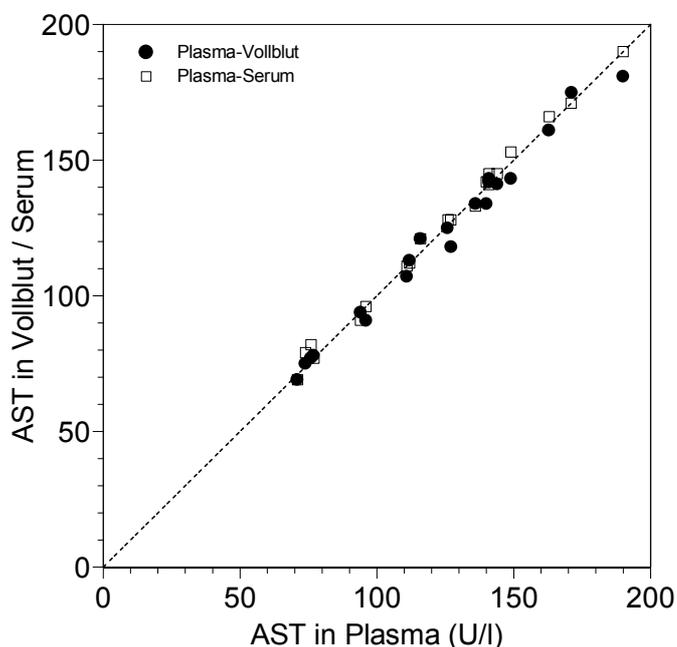
$$r=0,974 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,02 \lg x - 0,01$$

$$\Delta \xi : -3,5\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,210$$

Abbildung 55: Tierart Katze (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,994 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 0,97 x + 1,69$$

$$\Delta \xi : 1,3\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,089$$

- γ Plasma – Serum:

$$r=0,997 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,00 x + 1,13$$

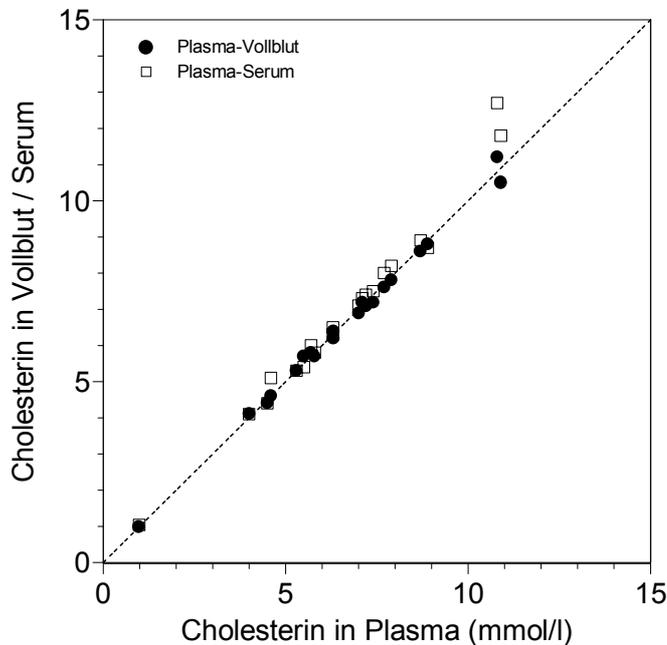
$$\Delta \xi : -1,0\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,054$$

Abbildung 56: Tierart Pferd (n=20)

Die Meßergebnisse korrelieren bei den einzelnen Tierarten etwas unterschiedlich. Während die Korrelationen des Vergleichs Plasma-Vollblut bei den Tierarten Katze und Pferd über 0,990 betragen, erreicht diese beim Hund nur 0,962. Auch bei der Gegenüberstellung von Plasma und Serum liegt die Korrelation beim Hund mit  $r=0,948$  niedriger als bei der Katze ( $r=0,974$ ) und beim Pferd ( $r=0,997$ ). Bei der Betrachtung der Graphiken fällt bei der Tierart Hund jedoch jeweils ein Wertepaar auf, das weit entfernt von der Winkelhalbierenden liegt. Wird dieses als Ausreißer behandelt und bei der Berechnung der Korrelation nicht berücksichtigt, erreicht man auch bei der Tierart Hund sowohl für den Vergleich Plasma-Vollblut als auch für den Vergleich Plasma-Serum eine Korrelation von  $r=0,983$ . Die Mittelwertunterschiede sind nicht signifikant.

In den Abbildungen 57 und 58 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Cholesterin in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,997 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 0,99 x + 0,03$$

$$\Delta \xi : 0,4\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,498$$

γ Plasma – Serum:

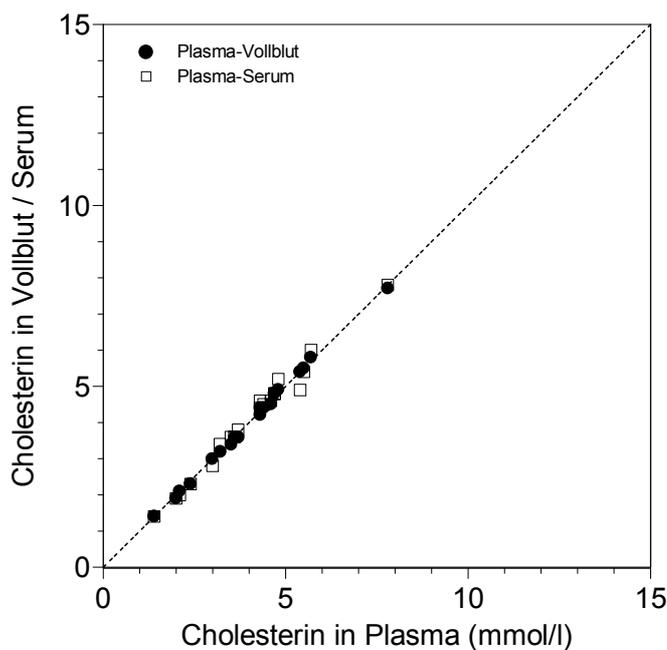
$$r=0,989 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,12 x - 0,57$$

$$\Delta \xi : -3,7\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,005$$

Abbildung 57: Tierart Hund (n=20)



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,999 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,01 x - 0,05$$

$$\Delta \xi : 0,2\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,564$$

γ Plasma – Serum:

$$r=0,992 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,03 x - 0,07$$

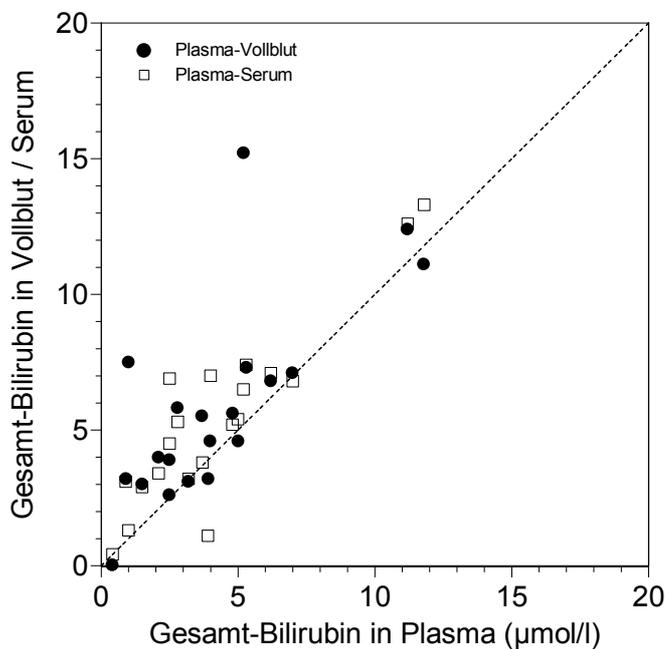
$$\Delta \xi : -0,9\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,439$$

Abbildung 58: Tierart Katze (n=20)

Die Ergebnisse des Parameters Cholesterin korrelieren mit  $r > 0,980$  bei beiden Tierarten sehr gut. Bei der Tierart Hund ergibt sich für den Vergleich Plasma-Serum ein signifikanter Mittelwertunterschied von  $-3,7\%$  ( $p=0,005$ ). Bei der Katze weichen die Ergebnisse weniger als  $1\%$  voneinander ab und sind nicht signifikant.

In den Abbildungen 59 bis 61 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Gesamtbilirubin in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,737 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,31 \lg x - 0,03$$

$$\Delta \xi : -26,3\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,015$$

γ Plasma – Serum:

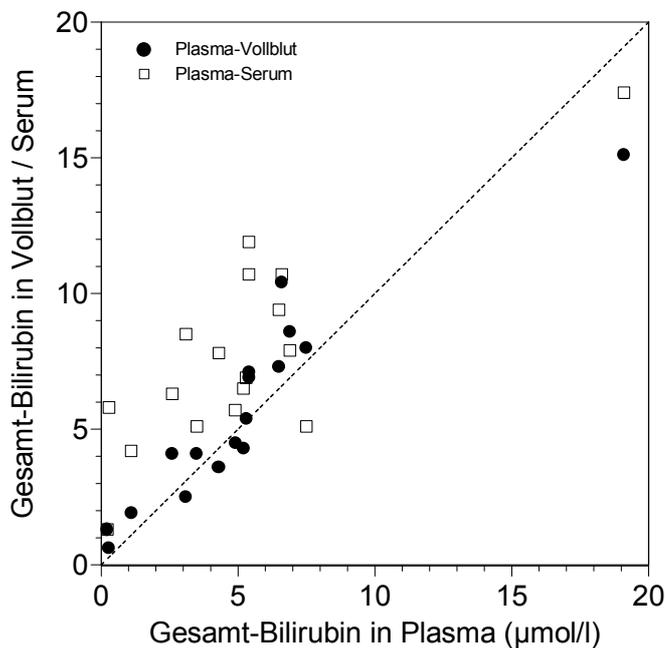
$$r=0,815 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,99 \lg x + 0,11$$

$$\Delta \xi : -22,5\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,004$$

Abbildung 59: Tierart Hund (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,962 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,82 \lg x + 0,21$$

$$\Delta \xi : -17,5\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,037$$

- γ Plasma – Serum:

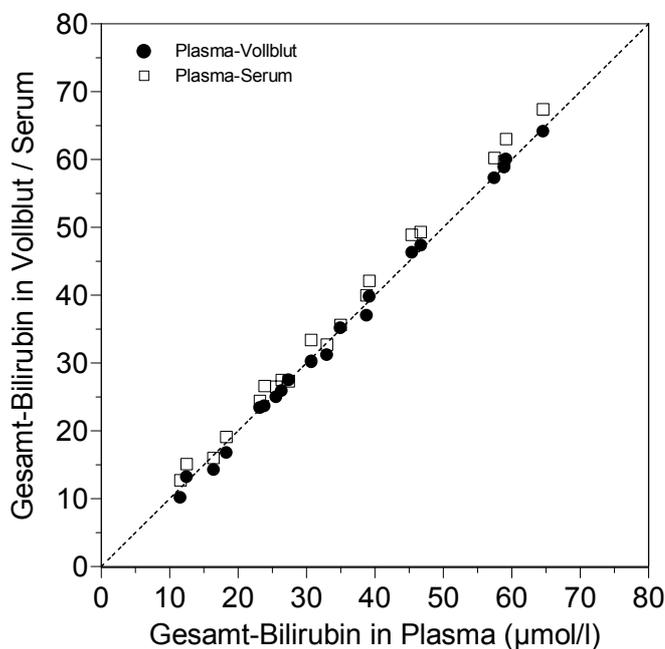
$$r=0,869 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,56 \lg x + 0,54$$

$$\Delta \xi : -41,1\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,002$$

Abbildung 60: Tierart Katze (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,997 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,05 \lg x - 0,08$$

$$\Delta \xi : 2,0\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,081$$

- γ Plasma – Serum:

$$r=0,996 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,98 \lg x - 0,06$$

$$\Delta \xi : -4,9\%$$

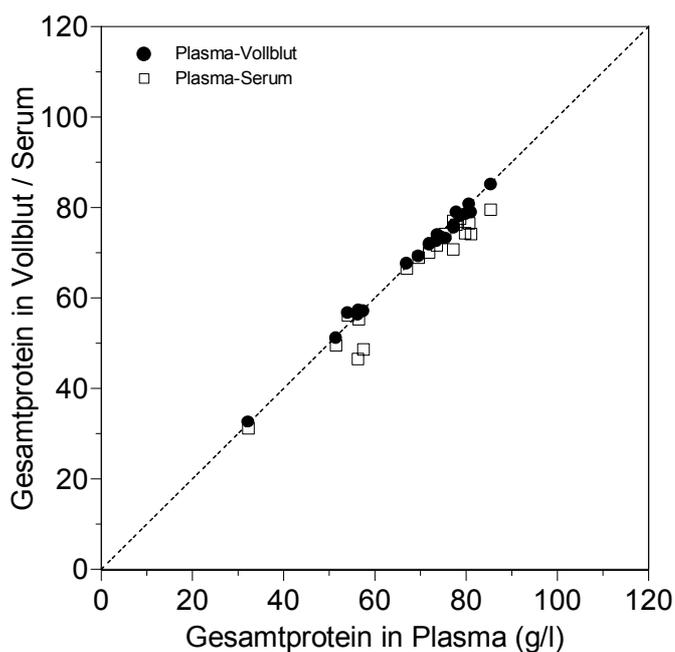
$$\text{Wilcoxon-Test: } p<0,001$$

Abbildung 61: Tierart Pferd (n=20)

Schon bei der Betrachtung der Grafiken werden die unterschiedlichen Ergebnisse bei den drei Tierarten deutlich: nur bei der Tierart Pferd verteilen

sich die Meßwerte nahe der Winkelhalbierenden, was sich auch in den sehr guten Korrelationen widerspiegelt ( $r > 0,990$ ). Eine gute Korrelation ergibt sich noch für den Vergleich Plasma-Vollblut bei der Katze mit  $r = 0,962$ . Für den Vergleich Plasma-Serum und generell beim Hund sind die Korrelationen nicht mehr zufriedenstellend. Die Mittelwertunterschiede sind signifikant bei den Tierarten Hund und Katze und betragen  $-26,3\%$  (Plasma-Vollblut) bzw.  $-22,5\%$  (Plasma-Serum) beim Hund und bei der Katze  $-17,5\%$  (Plasma-Vollblut) bzw.  $-41,1\%$  (Plasma-Serum). Bei der Tierart Pferd ergibt sich nur beim Vergleich Plasma-Serum ein hochsignifikanter Unterschied von  $-4,9\%$ .

In den Abbildungen 62 bis 64 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Gesamtprotein in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r = 0,997 \quad p = 0,001$$

$$\text{HKG: } y = 0,96 x + 2,25$$

$$\Delta \xi : 0,5\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p = 0,169$$

γ Plasma – Serum:

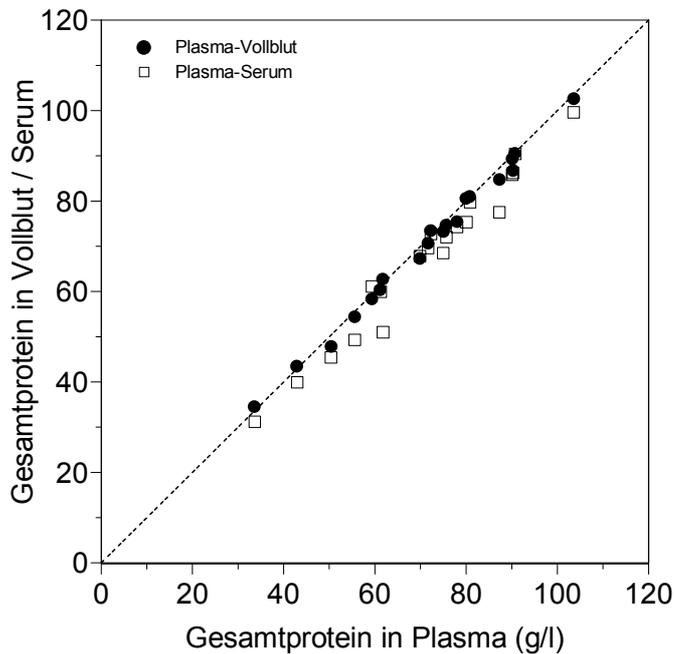
$$r = 0,971 \quad p = 0,001$$

$$\text{HKG: } y = 0,99 x - 2,60$$

$$\Delta \xi : 4,4\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p < 0,001$$

Abbildung 62: Tierart Hund (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,997 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 98 x + 0,37$$

$$\Delta \xi : 1,4\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,003$$

- γ Plasma – Serum:

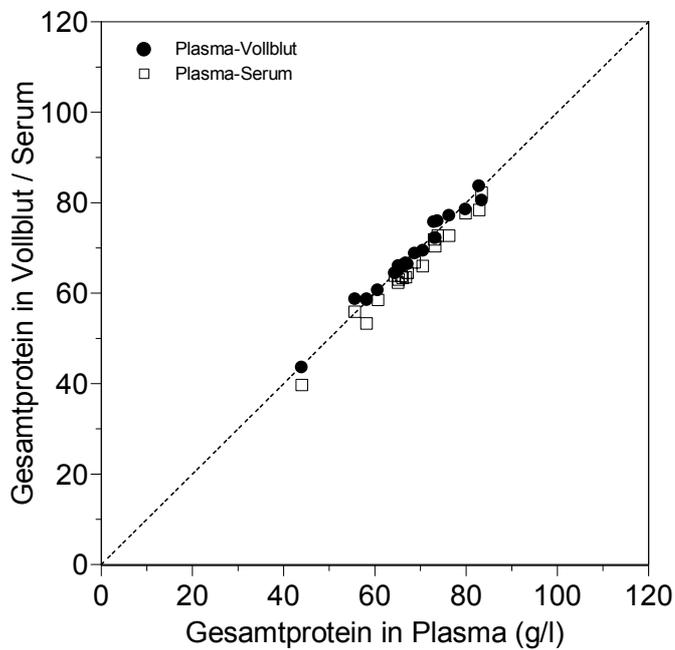
$$r=0,985 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,00 x - 3,95$$

$$\Delta \xi : 5,2\%$$

$$\text{T-Test: } p<0,001$$

Abbildung 63: Tierart Katze (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,989 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 0,97 x + 1,94$$

$$\Delta \xi : -0,3\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,544$$

- γ Plasma – Serum:

$$r=0,989 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,02 x - 3,90$$

$$\Delta \xi : 3,7\%$$

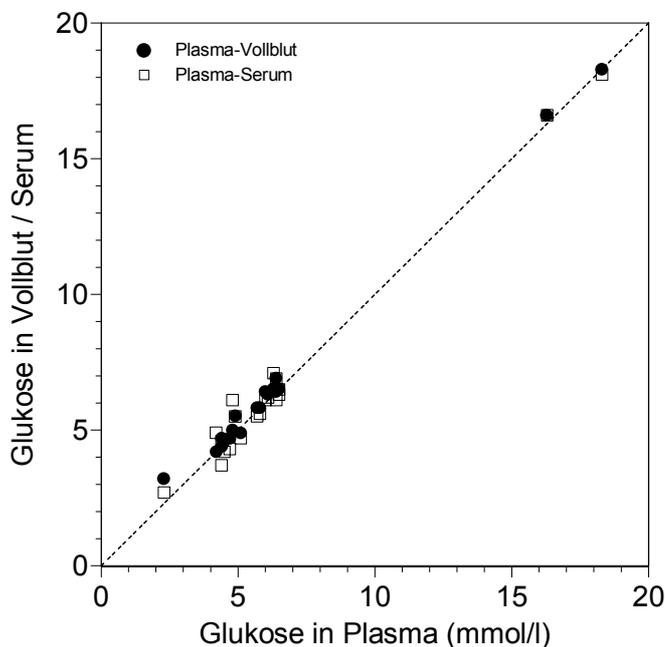
$$\text{Wilcoxon-Test: } p<0,001$$

Abbildung 64: Tierart Pferd (n=20)

Die Meßergebnisse des Parameters Gesamteiweiß korrelieren bei allen Tierarten mit  $r>0,97$  sehr gut. Beim Vergleich Plasma-Vollblut ergibt sich nur bei

der Katze ein signifikanter Mittelwertunterschied von 1,4% ( $p=0,003$ ), während die Differenz bei Hund und Pferd weniger als 1% beträgt und nicht signifikant ist. Der Vergleich Plasma-Serum zeigt für alle Tierarten hochsignifikante Mittelwertunterschiede ( $p<0,001$ ). Das im Serum nicht mehr vorhandene Fibrinogen ergibt um 3,7% - 5,2% erniedrigte Werte im Vergleich zum Plasma.

In den Abbildungen 65 bis 67 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Glukose in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,987 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,93 \lg x + 0,07$$

$$\Delta \xi : -3,8\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,010$$

γ Plasma – Serum:

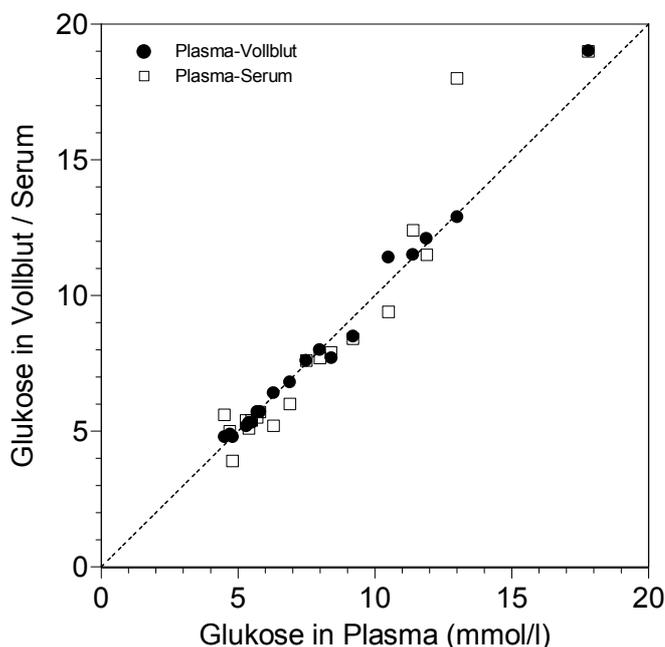
$$r=0,974 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,98 \lg x + 0,02$$

$$\Delta \xi : -1,9\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,573$$

Abbildung 65: Tierart Hund (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,996 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,02 \lg x - 0,02$$

$$\Delta \xi : -0,2\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,803$$

- γ Plasma – Serum:

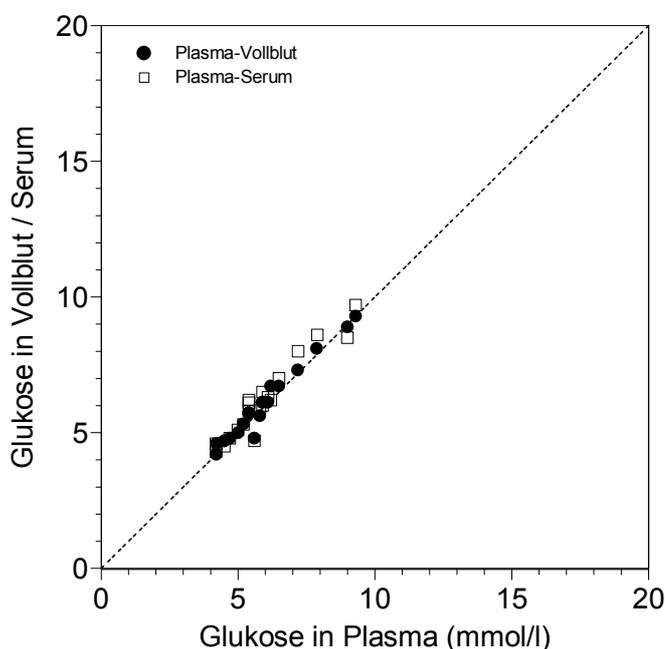
$$r=0,97 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,09 \lg x - 0,09$$

$$\Delta \xi : 1,1\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,710$$

Abbildung 66: Tierart Katze (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,982 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 0,99 x + 0,15$$

$$\Delta \xi : -1,7\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,029$$

- γ Plasma – Serum:

$$r=0,960 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,06 x - 0,1$$

$$\Delta \xi : -3,9\%$$

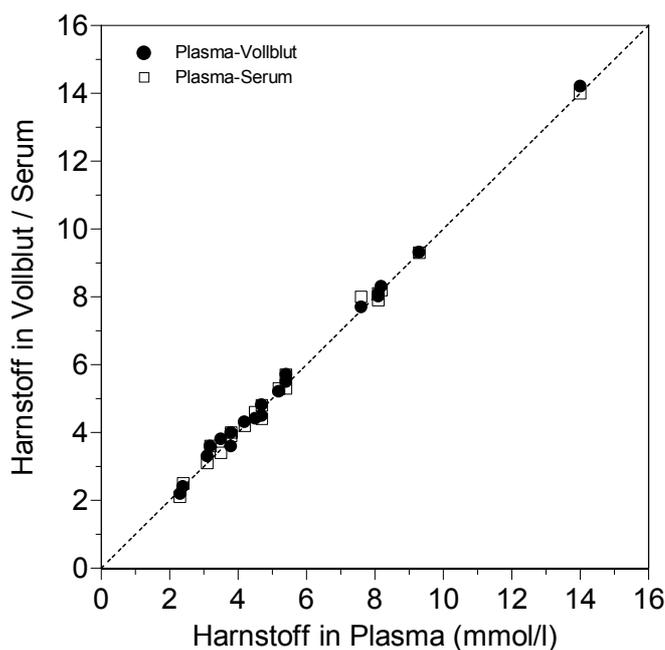
$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,014$$

Abbildung 67: Tierart Pferd (n=20)

Die Ergebnisse der Parallelbestimmungen der Glukose korrelieren gut bis sehr gut. Beim Vergleich Plasma-Vollblut würde man erwarten, daß die Konzentrationen der Glukose im Vollblut niedriger sind als im Plasma

(GREILING und GRESSNER, 1989; KRAFT und DÜRR, 1995), da jedoch im VISION® System auch bei der Verwendung von Vollblut die eigentliche Bestimmung der Glukose in Plasma stattfindet (nach Zentrifugation im Gerät), ist davon auszugehen, daß die Ergebnisse identisch oder aber im Plasma niedriger sind (Glukoseverbrauch der Erythrozyten bis zur Abtrennung der zellulären Bestandteile). Die Ergebnisse zeigen durchweg Mittelwertunterschiede mit niedrigeren Konzentrationen im Plasma, (Hund -3,8%, Katze -0,2% und Pferd -1,7%), diese sind nur bei den Tierarten Hund und Pferd signifikant. Der Vergleich Plasma-Serum ergibt nur bei der Tierart Pferd einen signifikanten Unterschied ( $p=0,014$ ) von -3,9%.

In den Abbildungen 68 bis 70 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Harnstoff-Stickstoff in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,996 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,99 \lg x + 0,01$$

$$\Delta \xi : -1,5\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,144$$

γ Plasma – Serum:

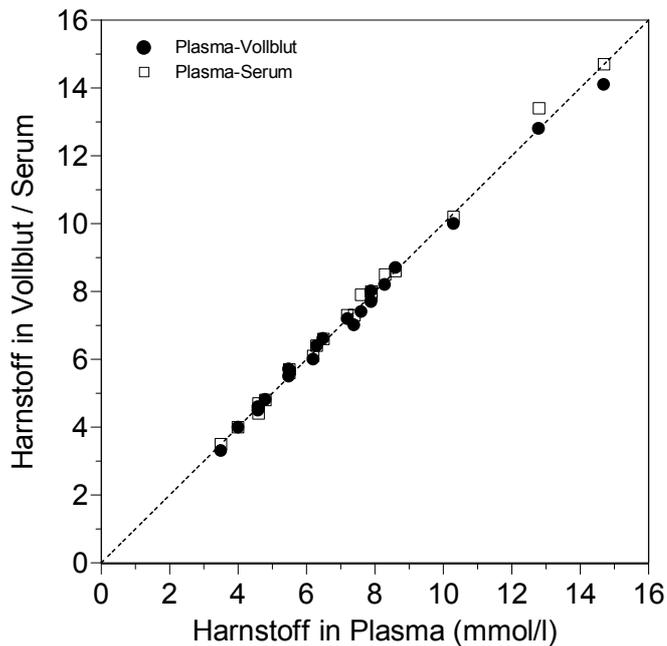
$$r=0,995 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,00 \lg x + 0,00$$

$$\Delta \xi : -0,9\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,400$$

Abbildung 68: Tierart Hund (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,998 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,00 \lg x - 0,00$$

$$\Delta \xi : 1,1\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,072$$

- Y Plasma – Serum:

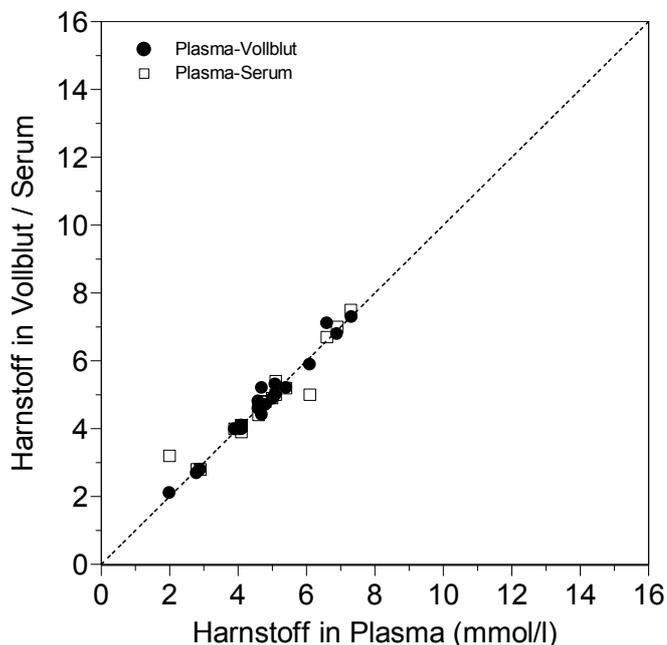
$$r=0,999 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,01 \lg x + 0,01$$

$$\Delta \xi : -0,8\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,111$$

Abbildung 69: Tierart Katze (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,991 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,01 \lg x - 0,01$$

$$\Delta \xi : -0,1\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,796$$

- Y Plasma – Serum:

$$r=0,928 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,83 \lg x + 0,12$$

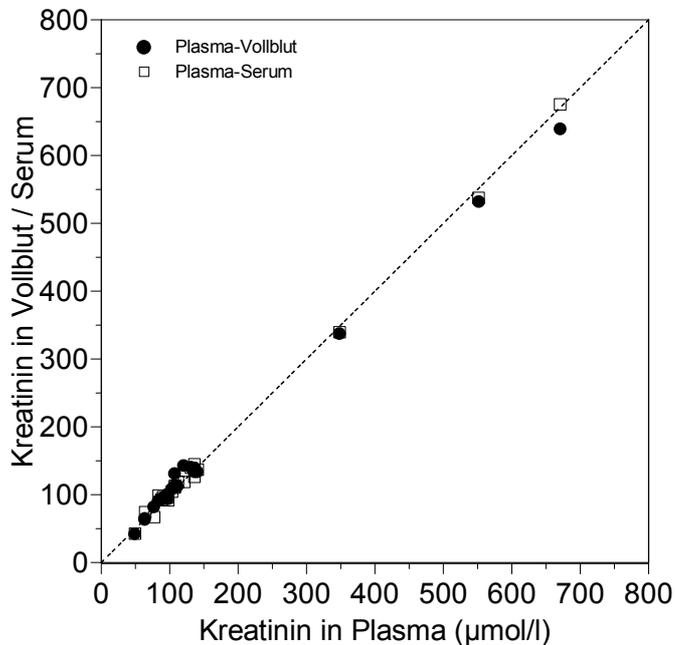
$$\Delta \xi : -1,3\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,624$$

Abbildung 70: Tierart Pferd (n=20)

Die Korrelationen des Parameters Harnstoff-Stickstoff sind (mit Ausnahme des Vergleichs Plasma-Serum beim Pferd [ $r=0,928$ ]) mit  $r>0,990$  exzellent. Die Mittelwertunterschiede von weniger als 2% sind bei keiner Tierart signifikant.

In den Abbildungen 71 bis 73 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Kreatinin in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,993 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,99 \lg x + 0,03$$

$$\Delta \xi : -0,4\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,331$$

γ Plasma – Serum:

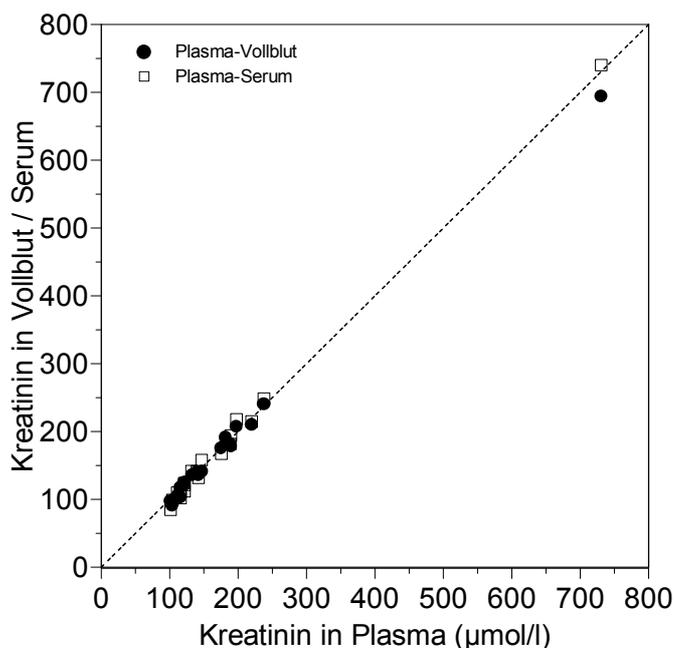
$$r=0,993 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,00 \lg x + 0,00$$

$$\Delta \xi : -0,6\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,759$$

Abbildung 71: Tierart Hund (n=20)



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,994 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,02 \lg x - 0,06$$

$$\Delta \xi : 2,2\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,070$$

γ Plasma – Serum:

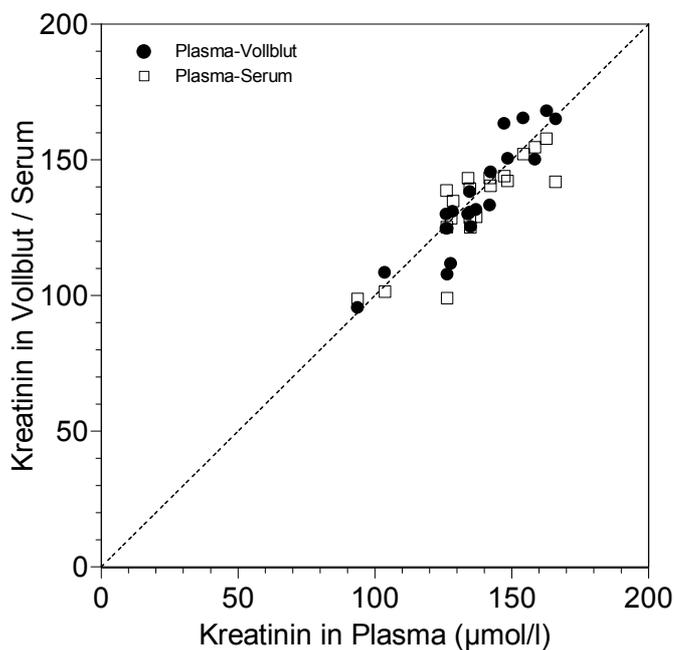
$$r=0,991 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,94 \lg x + 0,16$$

$$\Delta \xi : 1,7\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,351$$

Abbildung 72: Tierart Katze (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,914 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 1,17 x - 0,12$$

$$\Delta \xi : 0,9\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,528$$

- γ Plasma – Serum:

$$r=0,849 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 0,95 x + 3,32$$

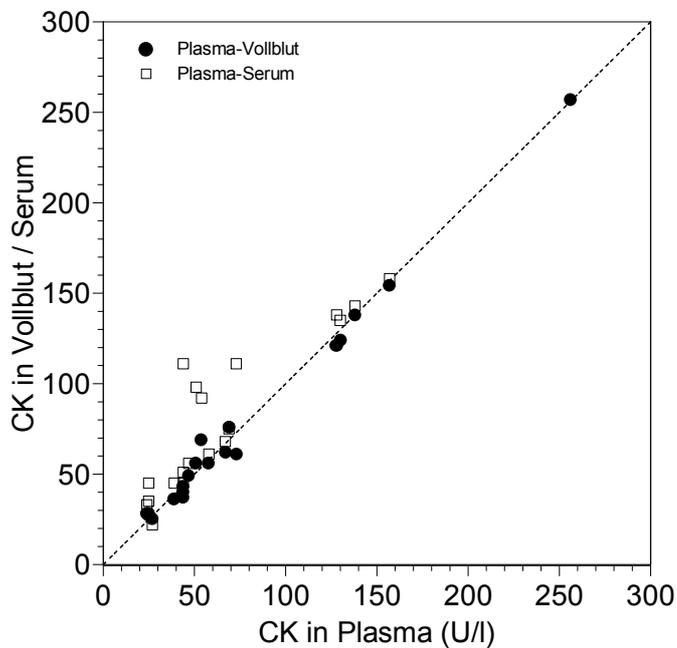
$$\Delta \xi : 2,3\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,204$$

Abbildung 73: Tierart Pferd (n=20)

Die Korrelationen für den Parameter Kreatinin sind bei den Tierarten Hund und Katze mit  $r > 0,990$  sehr gut, für die Tierart Pferd mit  $r=0,914$  (Vergleich Plasma-Vollblut) und  $r=0,849$  (Vergleich Plasma-Serum) nur ausreichend. Die tierartlichen Unterschiede werden auch bei der Betrachtung der Grafiken deutlich. Signifikante Mittelwertunterschiede ergeben sich für keine der Tierarten.

In den Abbildungen 74 bis 76 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Kreatinkinase in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,987 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,98 \lg x + 0,04$$

$$\Delta \xi : 0,2\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,856$$

γ Plasma – Serum:

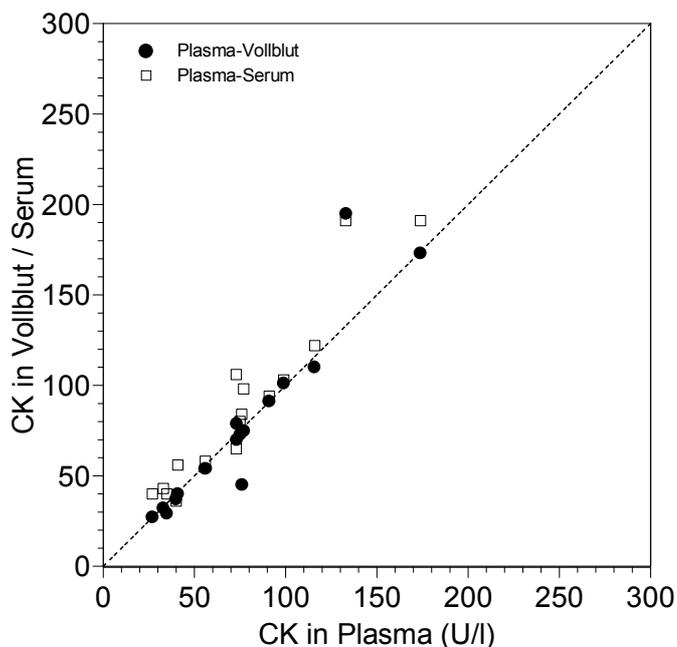
$$r=0,915 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,00 \lg x - 0,10$$

$$\Delta \xi : -21,1\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,001$$

Abbildung 74: Tierart Hund (n=20)



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,988 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,02 \lg x - 0,06$$

$$\Delta \xi : 3,8\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,302$$

γ Plasma – Serum:

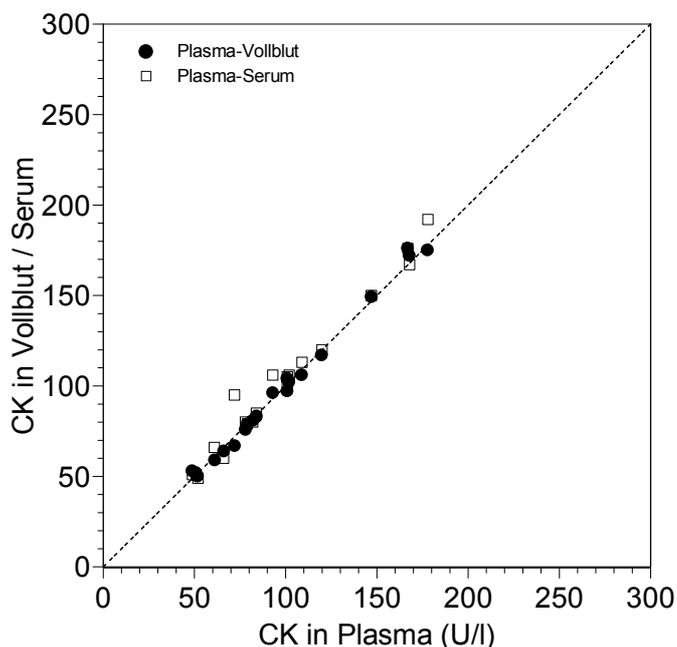
$$r=0,987 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,94 \lg x + 0,16$$

$$\Delta \xi : -10,9\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,006$$

Abbildung 75: Tierart Katze (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,996 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,02 \lg x - 0,03$$

$$\Delta \xi : 0,4\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,592$$

- γ Plasma – Serum:

$$r=0,983 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,03 \lg x - 0,05$$

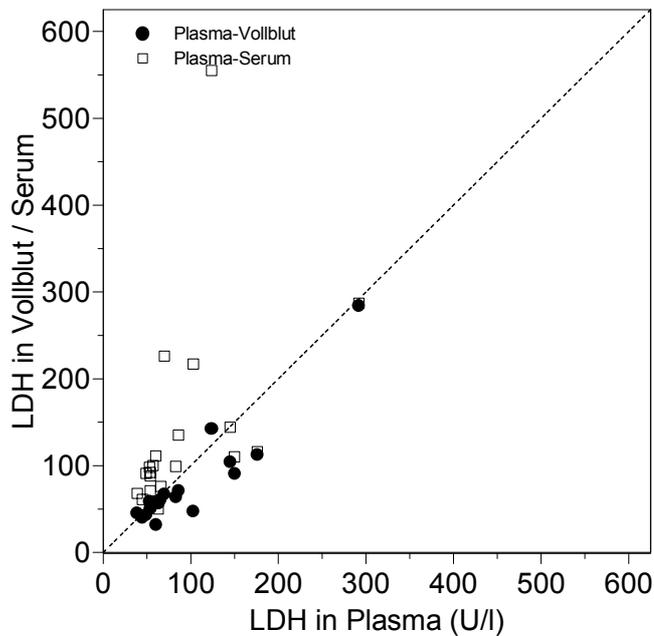
$$\Delta \xi : -3,1\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,079$$

Abbildung 76: Tierart Pferd (n=20)

Die Ergebnisse des Parameters Kreatinkinase korrelieren bei allen Tierarten mit  $r > 0,980$  sehr gut, einzige Ausnahme ist der Vergleich Plasma-Serum beim Hund, bei dem die Werte im Serum aus nicht erklärbarem Grund ungleich höher liegen als im Plasma und so nur eine Korrelation von  $r = 0,915$  erreichen. Die Mittelwertunterschiede sind nur beim Vergleich Plasma-Serum und nur bei den Tierarten Hund und Katze signifikant.

In den Abbildungen 77 bis 79 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Laktat-Dehydrogenase in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



● Plasma – Vollblut:

$$r=0,879 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,94 \lg x + 0,05$$

$$\Delta \xi : 18,2\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,014$$

γ Plasma – Serum:

$$r=0,641 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,14 \lg x - 0,09$$

$$\Delta \xi : -32,2\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,002$$

Abbildung 77: Tierart Hund (n=20)

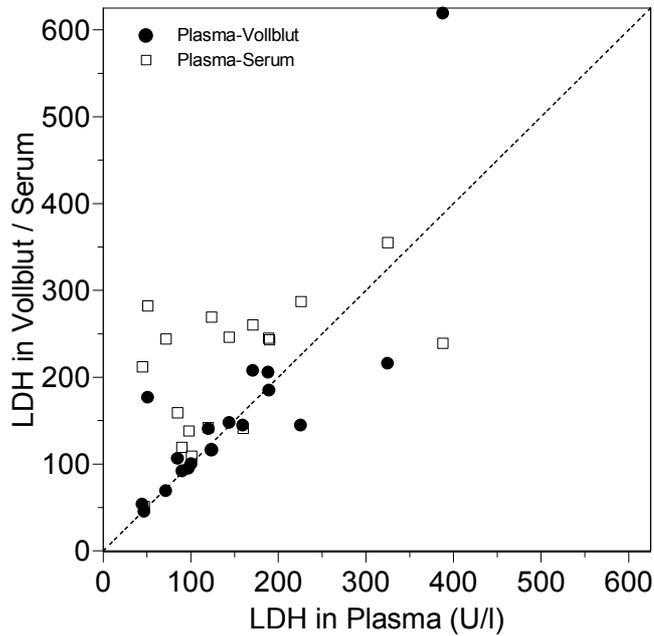


Abbildung 78: Tierart Katze (n=20)

● Plasma – Vollblut:

$$r=0,915 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,96 \lg x - 0,11$$

$$\Delta \xi : -6,9\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,502$$

y Plasma – Serum:

$$r=0,756 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,73 \lg x + 0,76$$

$$\Delta \xi : -33,5\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,002$$

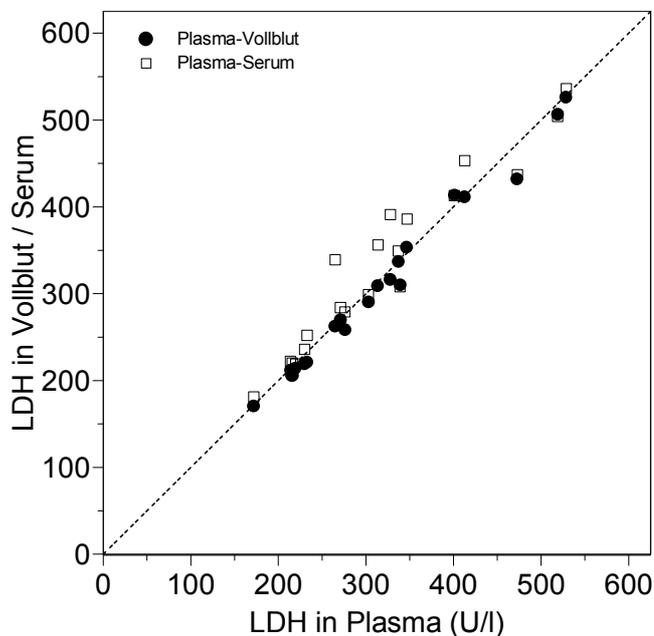


Abbildung 79: Tierart Pferd (n=20)

● Plasma – Vollblut:

$$r=0,994 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } y = 0,99 x - 4,30$$

$$\Delta \xi : 2,6\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,005$$

y Plasma – Serum:

$$r=0,964 \quad p=0,001$$

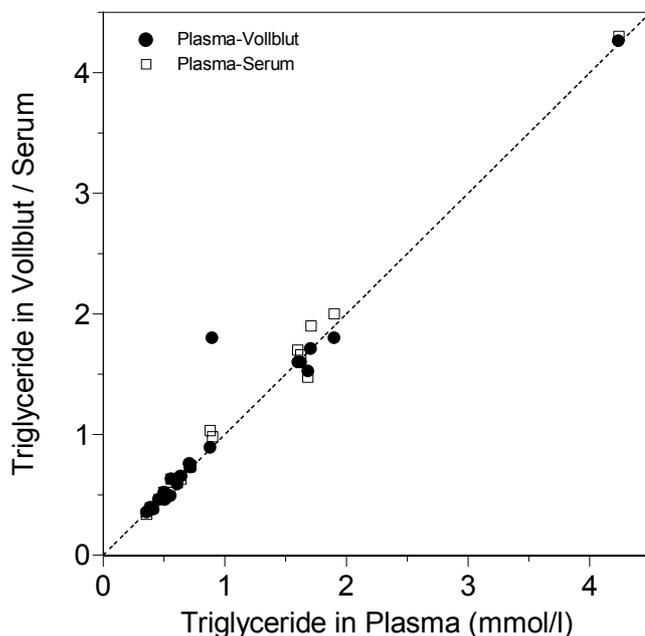
$$\text{HKG: } y = 0,98 x + 19,33$$

$$\Delta \xi : -4,1\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,045$$

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind sehr unterschiedlich. Während der Vergleich Plasma-Vollblut bei den Tierarten Hund und Katze nur mäßige und beim Pferd sehr gute Korrelationen ergeben, korrelieren die Meßwerte beim Vergleich Plasma-Serum beim Pferd noch gut ( $p=0,964$ ), bei Hund und Katze aber nicht mehr ausreichend. Beim Vergleich Plasma-Vollblut sind die Mittelwertunterschiede von 18,2% bei der Tierart Hund schwach signifikant, von -6,9% bei der Katze nicht signifikant und von 2,6% beim Pferd signifikant. Bei den Messungen in Plasma und Serum ergeben sich für alle drei Tierarten signifikante Unterschiede, wobei die Meßwerte im Plasma im Mittel immer niedriger sind. Die Abweichung beträgt bei Hund und Katze über -30%, beim Pferd jedoch nur -4,1%.

In den Abbildungen 80 und 81 sind die Ergebnisse der Parallelbestimmungen des Parameters Triglyceride in Vollblut, Plasma und Serum dargestellt.



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,970 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,04 \lg x + 0,01$$

$$\Delta \xi : -1,9\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,642$$

- γ Plasma – Serum:

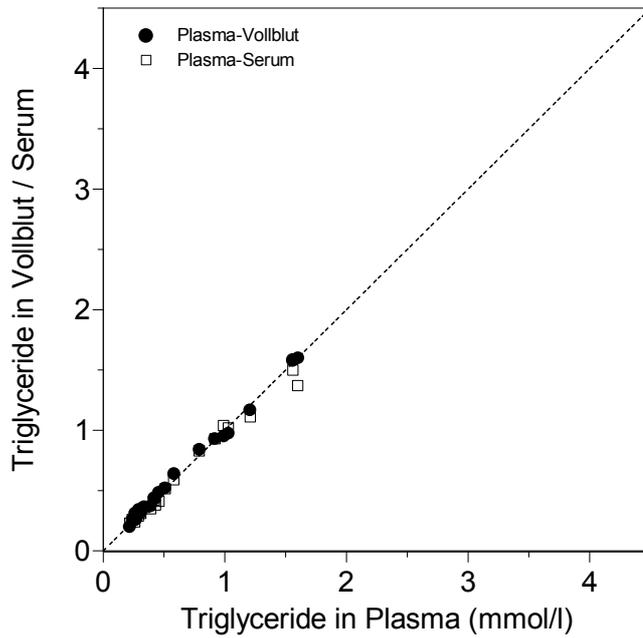
$$r=0,995 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 1,03 \lg x + 0,01$$

$$\Delta \xi : -1,6\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,312$$

Abbildung 80: Tierart Hund (n=20)



- Plasma – Vollblut:

$$r=0,994 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,98 \lg x + 0,00$$

$$\Delta \xi : -2,2\%$$

$$\text{T-Test: } p=0,175$$

- γ Plasma – Serum:

$$r=0,994 \quad p=0,001$$

$$\text{HKG: } \lg y = 0,97 \lg x - 0,02$$

$$\Delta \xi : 1,4\%$$

$$\text{Wilcoxon-Test: } p=0,507$$

Abbildung 81: Tierart Katze (n=20)

Die Korrelationen des Parameters Triglyceride sind mit  $r > 0,97$  sehr gut. Die geringen Mittelwertunterschiede sind bei keiner der beiden Tierarten signifikant.

### 3.2.5 Einfluß von Lagerungsdauer und Temperatur

Im folgenden Kapitel wird die Beeinflussung der Meßergebnisse durch Aufbewahrungsdauer und Lagerungstemperatur abhängig von der Verwendung von Vollblut, Plasma oder Serum erläutert. Die Veränderungen der Parameter werden jeweils beschrieben, an ausgewählten Beispielen grafisch dargestellt und es werden die Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse wiedergegeben. Bei den Messungen von Vollblutproben über 72 Stunden traten insbesondere beim Hund viele Fehlermeldungen auf (Hämolyse/interferierende Substanzen), sodaß bei dieser Tierart wegen fehlender Werte nur bei den Parametern Hanstoff und Albumin eine zweifaktorielle Varianzanalyse möglich war.

#### **$\alpha$ -Amylase**

Für den Parameter  $\alpha$ -Amylase ergaben sich bei der Messung von Vollblut über 12 Stunden signifikante Unterschiede in den Ergebnissen, die Abweichung betrug im Mittel aber weniger als 5%. Bei der anschließenden Messung über 72 Stunden waren bei der Lagerung bei Zimmertemperatur bereits nach 24 Stunden, bei der Aufbewahrung im Kühlschrank nach 48 Stunden wegen interferierender Substanzen nicht alle Proben meßbar. Wegen fehlender Werte war daher keine zweifaktorielle Varianzanalyse möglich. Bei den Bestimmungen in Plasma und Serum blieben die Resultate stabil, die Differenz zum Ausgangswert blieb unter 2% und war nicht signifikant.

Bei der Bestimmung der  $\alpha$ -Amylase in Vollblut bestehen hinsichtlich der Lagertemperatur und der Wechselwirkungen zwischen Temperatur und Aufbewahrungsdauer hochsignifikante Unterschiede ( $p$  jeweils  $<0,001\%$ ). Der Einfluß der Lagerdauer war nicht signifikant.

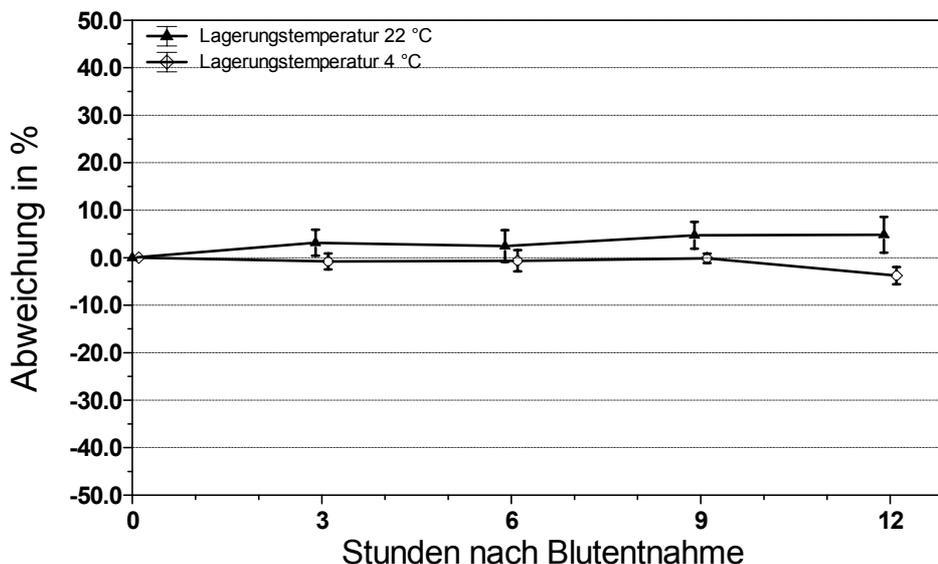


Abbildung 82: Tierart Hund; Abweichung des Enzyms  $\alpha$ -Amylase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung)

Wie aus Abbildung 82 ersichtlich, blieb das Enzym  $\alpha$ -Amylase unabhängig von der Aufbewahrungstemperatur im Vollblut relativ stabil. Die maximale Abweichung betrug 5%.

### Alanin-Amino-Transferase

Bei der Aufbewahrung von Vollblut zeigten sich bei der Tierart Hund innerhalb der ersten 12 Stunden Veränderungen von maximal 8% vom Ausgangswert. Die Unterschiede sind nur hinsichtlich der Lagerdauer signifikant ( $p=0,0038$ ). Bei der Aufbewahrung über 72 Stunden war bei den bei Zimmertemperatur gelagerten Proben die Konzentration des Enzyms bereits nach 24 Stunden wegen Fehlermeldungen des Gerätes nicht mehr meßbar. Bei den Proben die im Kühlschrank aufbewahrt wurden, waren nach 24 Stunden nur noch 3 Proben, nach 48 und 72 Stunden nur noch 2 Proben meßbar. In diesen betrug die Abweichung weniger als 5%.

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Lagerdauer gab es auch bei der Messung von Plasma ( $p=0,0038$ ) und von Serum ( $p<0,001$ ), die Abweichungen betragen bei Plasma maximal 7,2 %, bei Serum maximal 14,7%.

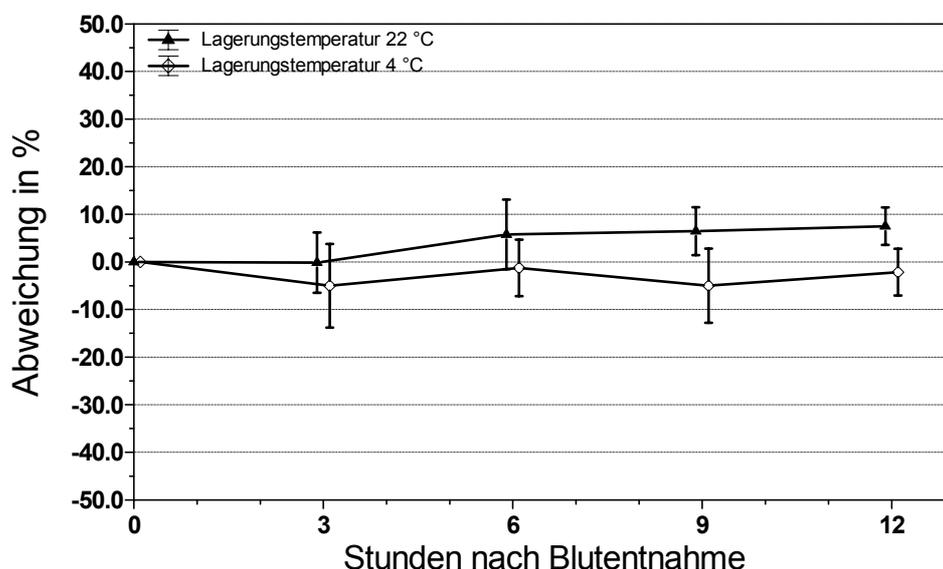


Abbildung 83: Tierart Hund; Abweichung des Enzyms Alanin-Amino-Transferase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. ( $n=5$ ; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Wie aus der Abbildung 83 zu entnehmen ist, liegen die Abweichungen in Vollblut bis zu 12 Stunden unter 10 %.

### Albumin

Der Parameter Albumin erwies sich als sehr stabil. Für beide Tierarten waren im Vollblut auch nach 72 Stunden noch alle Proben messbar (Ausnahme war eine Messung bei der Tierart Hund). Für die Tierart Hund ergaben sich nur signifikante Unterschiede bei der Messung von Vollblut über 72 Stunden, die maximal 14% betragen. Diese waren hochsignifikant hinsichtlich der Lagertemperatur ( $p<0,001$ ), signifikant hinsichtlich der Lagerdauer ( $p=0,0136$ ) und der Wechselwirkungen zwischen Lagertemperatur und –dauer ( $p=0,0022$ ). Bei der Aufbewahrung von Vollblut bis maximal 12 Stunden, von Plasma und von Serum lagen die Abweichungen vom Ausgangswert unter 5% und waren

nicht signifikant. Auffällig war bei beiden Tierarten ein Absinken der Plasmakonzentration innerhalb von 24 Stunden und anschließendem allmählichem Anstieg. Bei der Tierart Pferd lagen die Unterschiede zum Ausgangswert bei Vollblut und Plasma unter 5%, bei Serum bei maximal 5,5%. Die Ergebnisse waren nur signifikant in Bezug auf die Lagerdauer ( $p < 0,001$  bei Vollblut über 12 Stunden und Serum,  $p = 0,02$  bei Vollblut über 72 Stunden,  $p = 0,0013$  bei Plasma).

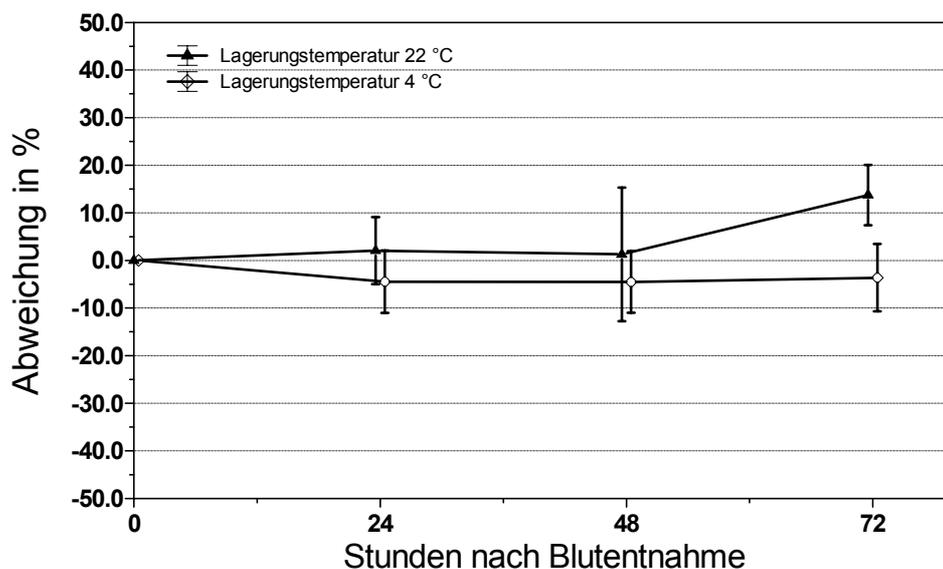


Abbildung 84: Tierart Hund; Abweichung des Albumins vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. ( $n=5$ ; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Aus der Grafik wird deutlich, daß die Abweichungen vom Ausgangswert nur bei der Aufbewahrung bei Zimmertemperatur und erst nach 48 Stunden zunehmen.

### Alkalische Phosphatase

Für die Alkalische Phosphatase ergaben sich bei den Tierarten Hund und Pferd bei den Messungen in Vollblut unterschiedliche Ergebnisse. Während die Aktivität des Enzyms bei dem Versuch über 12 Stunden bei der Tierart Hund eher konstant blieben (maximale Abweichung 3%), stieg die Aktivität bei der Tierart Pferd kontinuierlich.

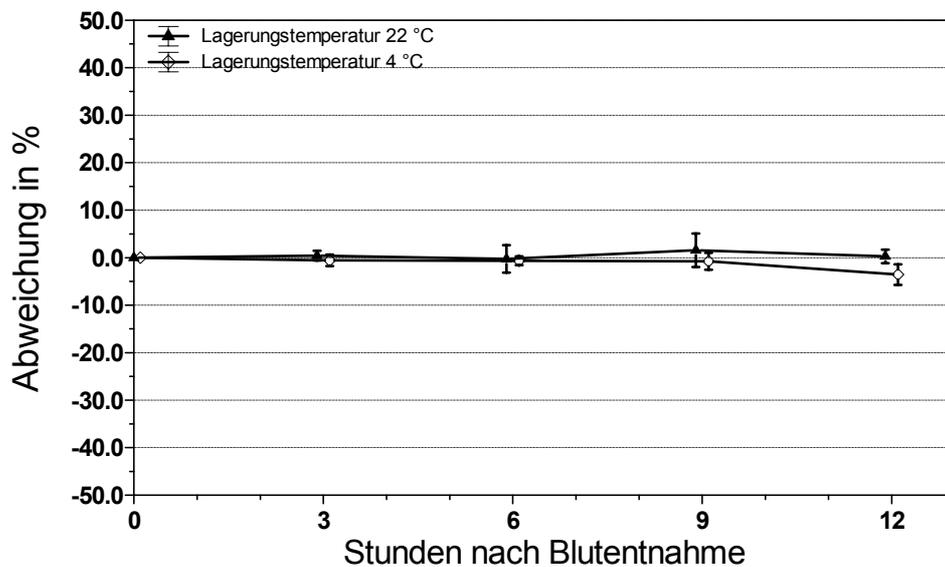


Abbildung 85: Tierart Hund; Abweichung des Enzyms Alkalische Phosphatase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

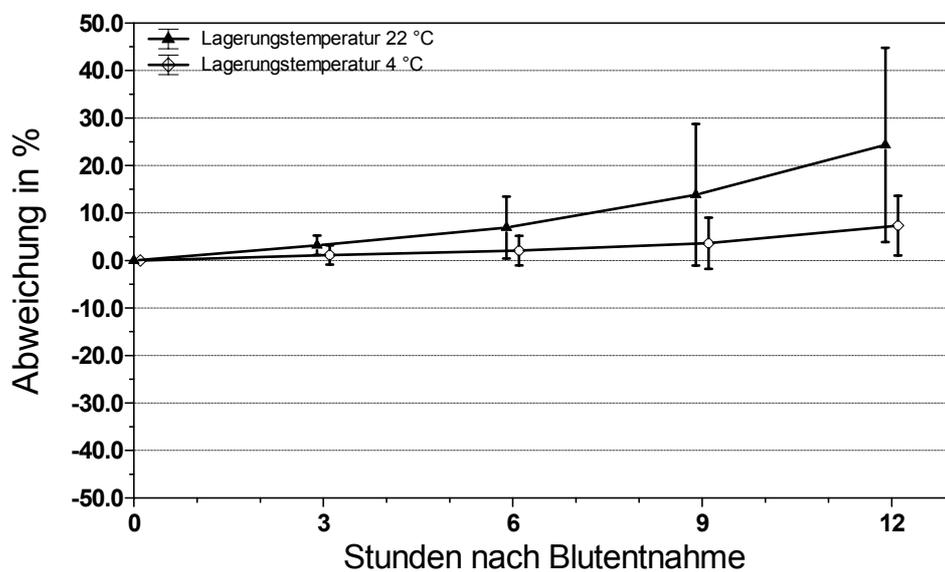


Abbildung 86: Tierart Pferd; Abweichung des Enzyms Alkalische Phosphatase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

In den Abbildungen 85 und 86 wird der unterschiedliche Verlauf bei beiden Tierarten deutlich. Während sich die Meßergebnisse beim Hund nur in Bezug auf die unterschiedlichen Aufbewahrungstemperaturen signifikant unterschieden ( $p=0,0019$ ), führten beim Pferd die Messungen sowohl über die Zeit als auch bei verschiedenen Temperaturen mit  $p<0,001$  zu hochsignifikanten Unterschieden. Auch die Wechselwirkungen von Zeit und Temperatur sind mit  $p=0,0171$  signifikant.

Im zweiten Teil des Versuchs, bei der Lagerung über 72 Stunden, waren beim Pferd die Messungen aller Proben möglich, während beim Hund bei der Aufbewahrung bei Zimmertemperatur bereits nach 24 Stunden eine und nach 48 Stunden drei Fehlermeldungen auftraten. Nach 72 Stunden ergaben keine der fünf Messungen ein Ergebnis. Bei 4° C sanken die Messwerte kontinuierlich und lagen nach 72 Stunden 19% niedriger als der Ausgangswert. Beim Pferd waren die Unterschiede für keinen der Faktoren signifikant und betrug maximal 4%.

Überraschend waren der Vergleich der Resultate bei Plasma und Serum. Während die Aktivitäten des Enzyms im Plasma um bis zu 9% beim Hund und bis zu 6% beim Pferd abnahmen und die Unterschiede bei beiden Tierarten mit  $p<0,001$  sowohl im zeitlichen Verlauf als auch bei den unterschiedlichen Aufbewahrungstemperaturen als auch bei den Wechselwirkungen zwischen den beiden Faktoren hochsignifikant (bzw. schwach signifikant bei Wechselwirkungen Tierart Hund,  $p=0,0113$ ) waren, blieben die Meßergebnisse im Serum bei beiden Tierarten konstant, die maximale Abweichung betrug 2%. Die Unterschiede waren für keinen der Faktoren signifikant.

### **Aspartat-Amino-Transferase**

Auch für die Aspartat-Amino-Transferase ergab die Prüfung der Stabilität der Meßergebnisse für beide Tierarten unterschiedliche Ergebnisse. Bei der Tierart Hund betrug die Abweichung bei der Messung von Vollblut nach 12 Stunden bereits 31% (Unterschiede sind hochsignifikant für den zeitlichen Verlauf [ $p<0,001$ ], jedoch nicht signifikant für die unterschiedlichen Temperaturen), die Messungen beim Pferd wichen weniger als 1% vom Ausgangswert ab (die Unterschiede waren nicht signifikant).

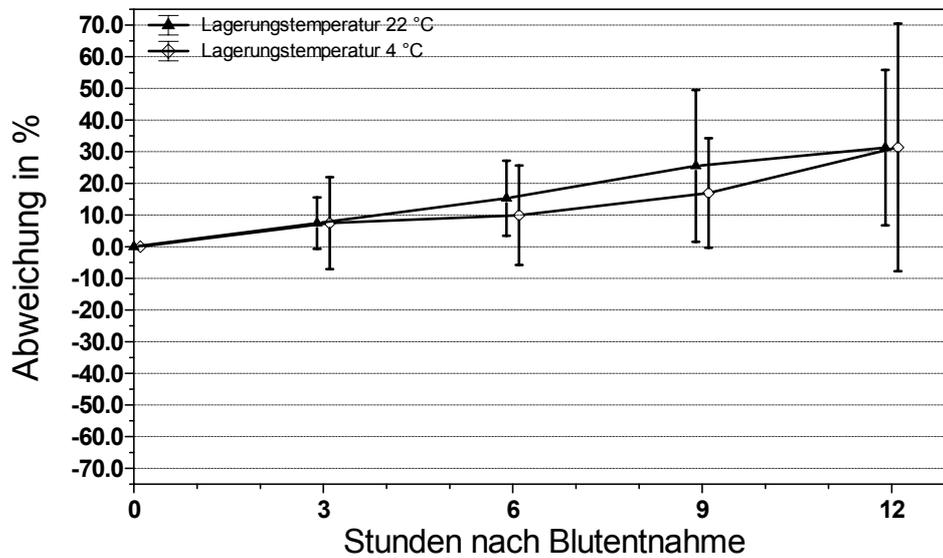


Abbildung 87: Tierart Hund; Abweichung des Enzyms Aspartat-Amino-Transferase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

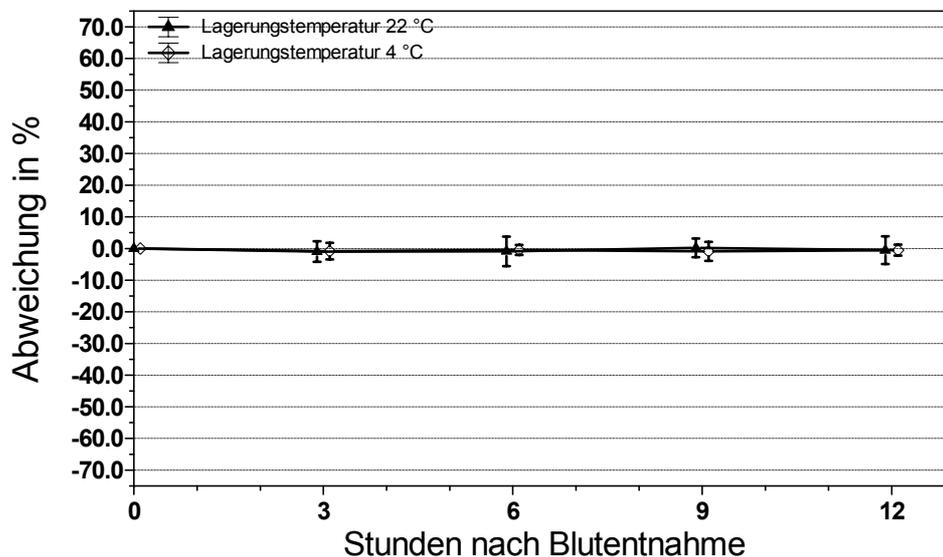


Abbildung 88: Tierart Pferd; Abweichung des Enzyms Aspartat-Amino-Transferase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Beim Vergleich der Abbildungen 87 und 88 fällt auf, daß neben den unterschiedlichen zeitlichen Verläufen auch die Standardabweichungen bei der Tierart Hund um ein vielfaches höher sind als beim Pferd.

Im Verlauf über 72 Stunden ergaben beim Hund nur 2 Proben ein Meßergebnis (nach 12 und 24 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank), während beim Pferd nur nach 72 Stunden drei Fehlermeldungen auftraten (bei der Lagerung im Kühlschrank). Die Abweichung beim Pferd betrug maximal 7%, und war mit  $p < 0,001$  hochsignifikant in Bezug auf die Zeit und mit  $p = 0,0151$  schwach signifikant bezüglich der Wechselwirkung der beiden Faktoren. Hinsichtlich der Aufbewahrungstemperaturen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Bei den Bestimmungen von AST in Plasma und Serum betrug die Abweichungen bei beiden Tierarten weniger als 5% (Ausnahme 7,9% nach 72 Stunden bei der Tierart Hund und Lagerung bei Zimmertemperatur). Die Unterschiede waren nur bei der Tierart Pferd im zeitlichen Verlauf mit  $p < 0,001$  hochsignifikant.

### **Cholesterin**

Die Messungen von Cholesterin in Vollblut über 12 Stunden ergaben mit  $p < 0,001$  hochsignifikante Unterschiede sowohl für die verschiedenen Aufbewahrungstemperaturen, als auch über den zeitlichen Verlauf als auch für die Wechselwirkungen zwischen den beiden Faktoren. Die maximale Abweichung betrug 10,3 % bei der Lagerung bei Zimmertemperatur.

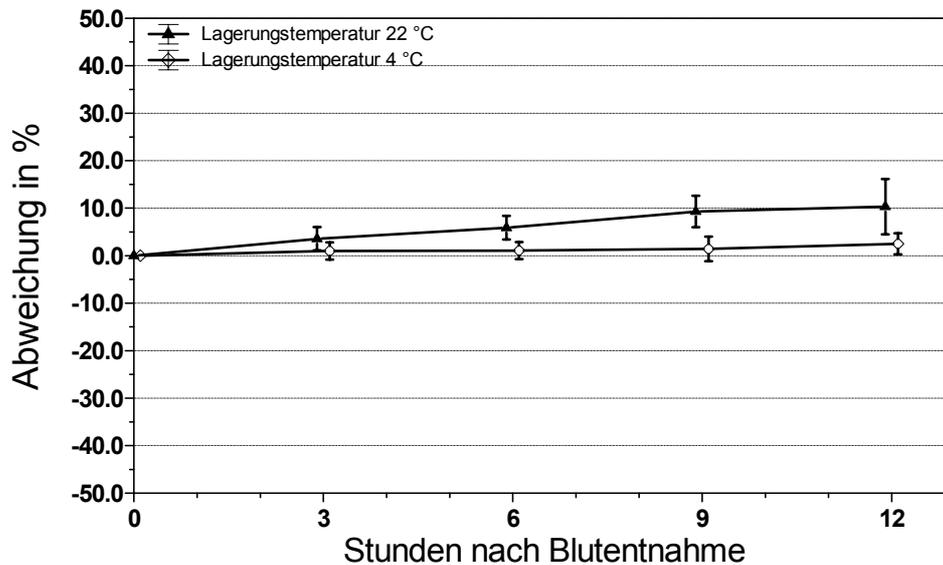


Abbildung 89: Tierart Hund; Abweichung des Parameters Cholesterin vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Aus der Abbildung 89 geht hervor, daß die Konzentrationsänderungen von Cholesterin über die Zeit temperaturabhängig sind.

Bei der Aufbewahrung von Vollblutproben über 72 Stunden bei Zimmertemperatur konnte nur nach 24 Stunden in vier von fünf Proben ein Meßergebnis erzielt werden (Abweichung 9,3%), bereits nach 48 Stunden ergaben die Meßversuche nur noch Fehlermeldungen. Bei der Lagerung im Kühlschrank waren auch nach 72 Stunden in vier Fällen Konzentrationsbestimmungen möglich, die maximale Abweichung betrug 8,6%.

Bei der Messung von Plasma- und Serumproben blieben die Konzentrationen unabhängig von der Lagerungstemperatur stabil. Die maximale Abweichung betrug 1,5%. Die Unterschiede waren nur bezüglich der Aufbewahrungsdauer von Serum schwach signifikant ( $p=0,0464$ ).

### Gesamtbilirubin

Bei der Lagerung von Vollblutproben zur Bestimmung von Gesamtbilirubin waren die Ergebnisse für die beiden Tierarten sehr verschieden. Beim Hund traten schon bei der Lagerung über 12 Stunden insgesamt 16 Fehlermeldungen auf, bei der Lagerung über 72 Stunden traten bei 4°C acht Fehlermeldungen auf, während bei 22°C keine der Proben mehr meßbar war.

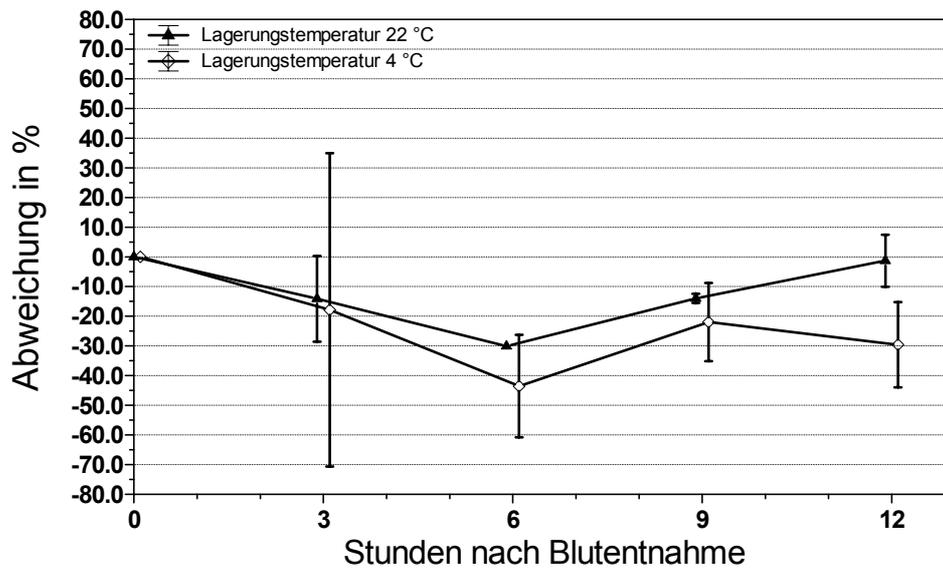


Abbildung 90: Tierart Hund; Abweichung des Parameters Gesamtbilirubin vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung).

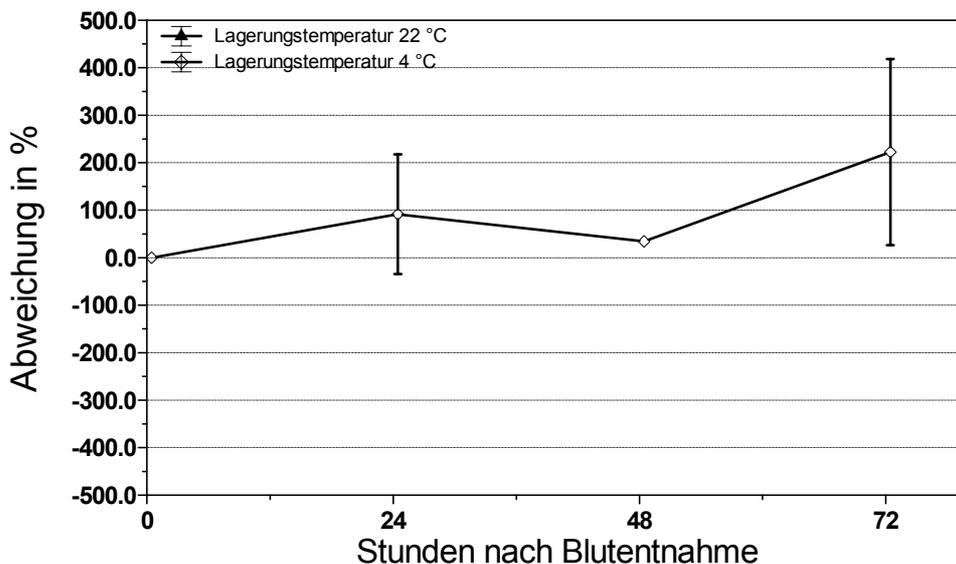


Abbildung 91: Tierart Hund; Abweichung des Parameters Gesamtbilirubin vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Bei der Messung über 12 Stunden betrug die maximale Abweichung 44% (nach 6 Stunden bei 4°C), das Ergebnis ist mit  $p=0,0041$  signifikant für den Faktor Zeit, während die Abweichung nach 72 Stunden sogar 222% erreicht hat.

Ganz anders bei der Tierart Pferd: die Ergebnisse schwankten innerhalb von 12 Stunden nur um 2% und sind nicht signifikant, nach 72 Stunden nur um max. 12,3%. Hier bestand ein hochsignifikanter Unterschied für den zeitlichen Verlauf ( $p<0,001$ ).

Ähnlich waren die Verhältnisse in Plasma und Serum. Beim Hund bestanden mit  $p<0,001$  hochsignifikante Unterschiede hinsichtlich der Zeit und der Lagertemperatur. Nach 72 Stunden wichen die Meßwerte der gekühlt gelagerten Proben um 172% vom Ausgangswert ab, die der bei Zimmertemperatur aufbewahrten sogar um 255%. Beim Pferd betrug die maximale Abweichung 2,4%, die Ergebnisse waren für keinen der Faktoren signifikant. Im Serum stiegen die Ergebnisse beim Hund auf maximal 138% an und waren wie im Plasma hochsignifikant, während beim Pferd auch im Serum keine signifikanten Ergebnisse auftraten, die Abweichungen betrugten nur max. 2,7%.

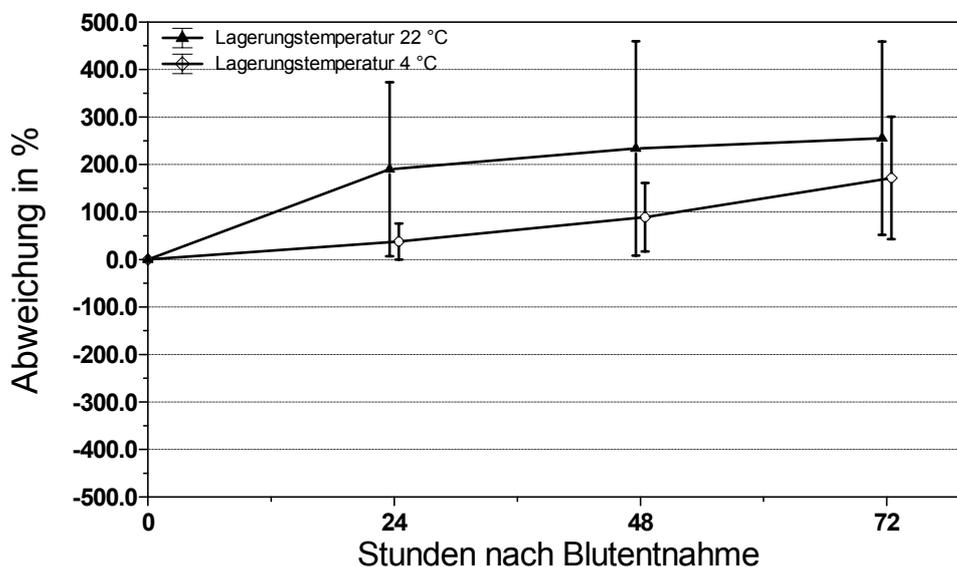


Abbildung 92: Tierart Hund; Abweichung des Parameters Gesamtbilirubin vom Ausgangswert bei der Lagerung von Plasma über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Abbildung 92 macht deutlich, daß beim Hund die Bilirubinkonzentration auch im Plasma abhängig von der Lagertemperatur um ein Vielfaches ansteigt.

### Gesamtprotein

Der Parameter Gesamtprotein erwies sich für beide Tierarten als sehr stabil. Während bei der Messung von Vollblut beim Hund die maximale Abweichung nach 12 Stunden 8% (22°C) betrug und mit  $p > 0,001$  sowohl für den Faktor Lagertemperatur als auch für den Faktor Lagerdauer hochsignifikant war, unterschieden sich die Meßwerte beim Pferd nur um maximal 2% und waren für keinen der Faktoren signifikant. Bei der Aufbewahrung über 72 Stunden waren beim Hund bei 4°C bis auf eine Ausnahme alle Proben meßbar, bei Zimmertemperatur nach 24 Stunden nur noch drei, nach 48 Stunden nur eine und nach 72 Stunden keine der Proben. Im Gegensatz dazu traten beim Pferd gar keine Fehlermeldungen auf, die maximale Abweichung betrug weniger als 4%, die Unterschiede waren nicht signifikant.

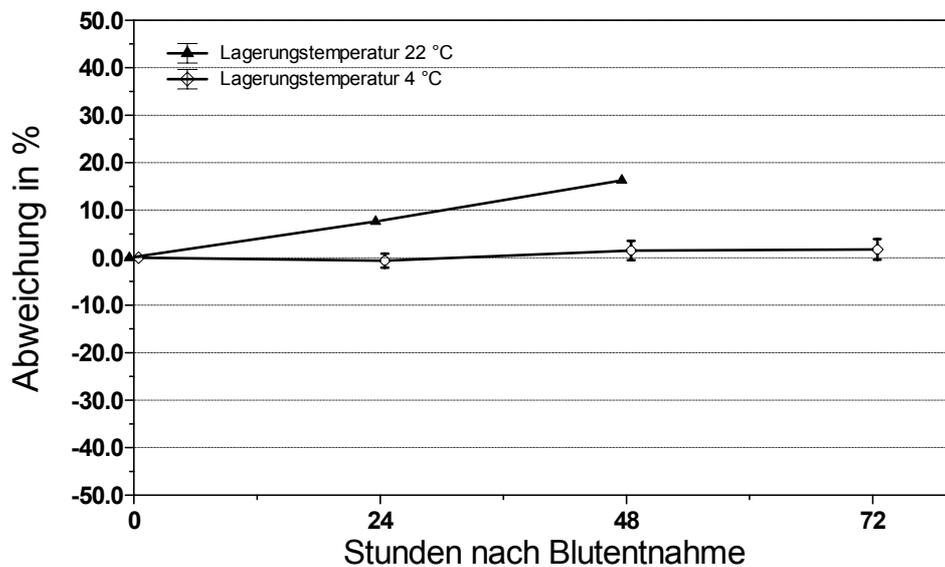


Abbildung 93: Tierart Hund; Abweichung des Parameters Gesamteiweiß vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung).

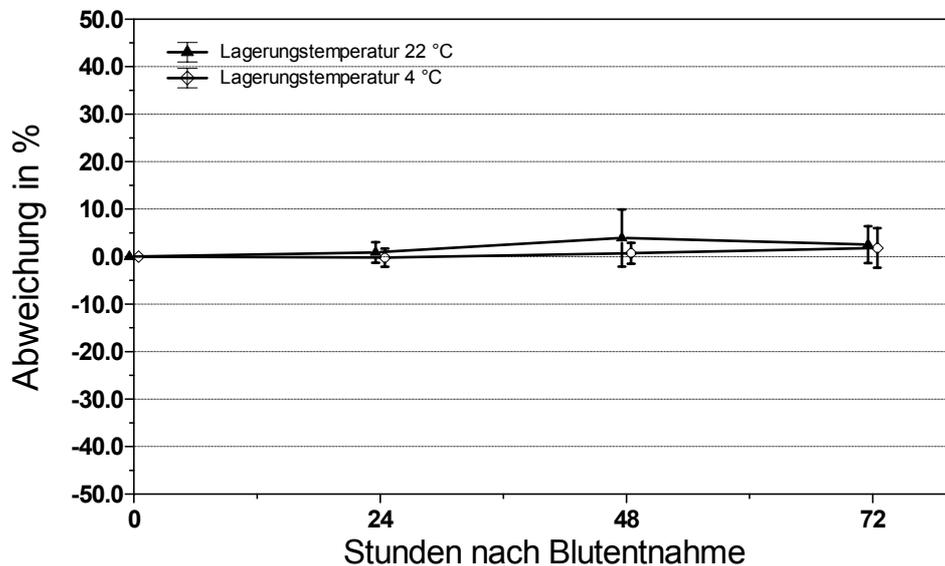


Abbildung 94: Tierart Pferd; Abweichung des Parameters Gesamteiweiß vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Aus den Abbildungen 93 und 94 wird der unterschiedliche Verlauf der Konzentrationsänderungen von Gesamteiweiß über die Zeit bei beiden Tierarten deutlich.

Bei der Lagerung von Plasma und Serum über 72 Stunden ergaben sich nur Abweichungen unter 2%. Diese waren im Plasma für keine der Tierarten signifikant. Im Serum waren die geringen Veränderungen beim Hund schwach signifikant mit  $p=0,0392$  im zeitlichen Verlauf und beim Pferd mit  $p=0,0115$  für die unterschiedlichen Aufbewahrungstemperaturen.

### Glukose

Der Parameter Glukose unterlag bei der Lagerung von Vollblut ganz erheblichen Veränderungen. Die Abweichungen vom Ausgangswert waren bei beiden Tierarten mit  $p<0,001$  hochsignifikant sowohl im zeitlichen Verlauf als auch zwischen den beiden Temperaturgruppen als auch bezüglich der Wechselwirkungen der beiden Faktoren.

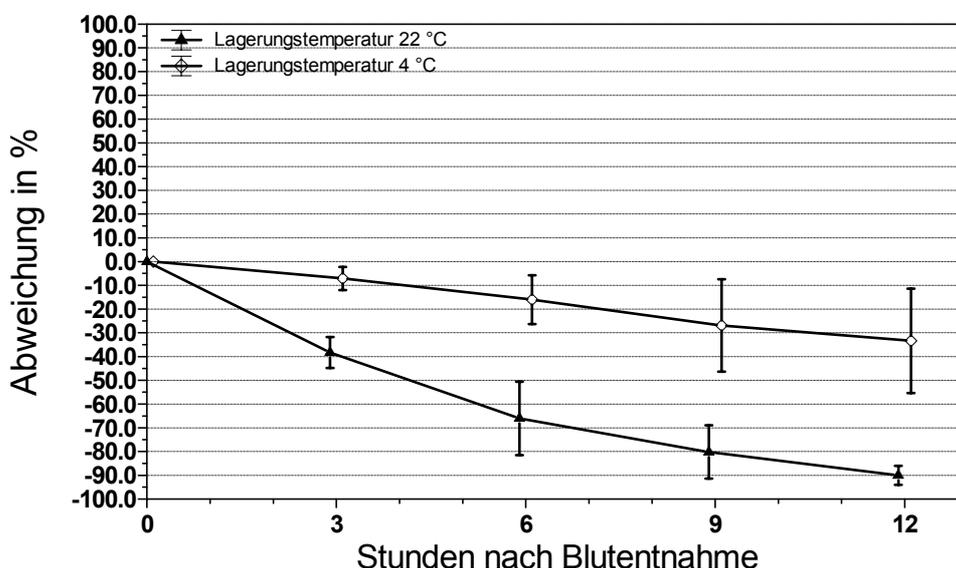


Abbildung 95: Tierart Hund; Abweichung der Glukose vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. ( $n=5$ ; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

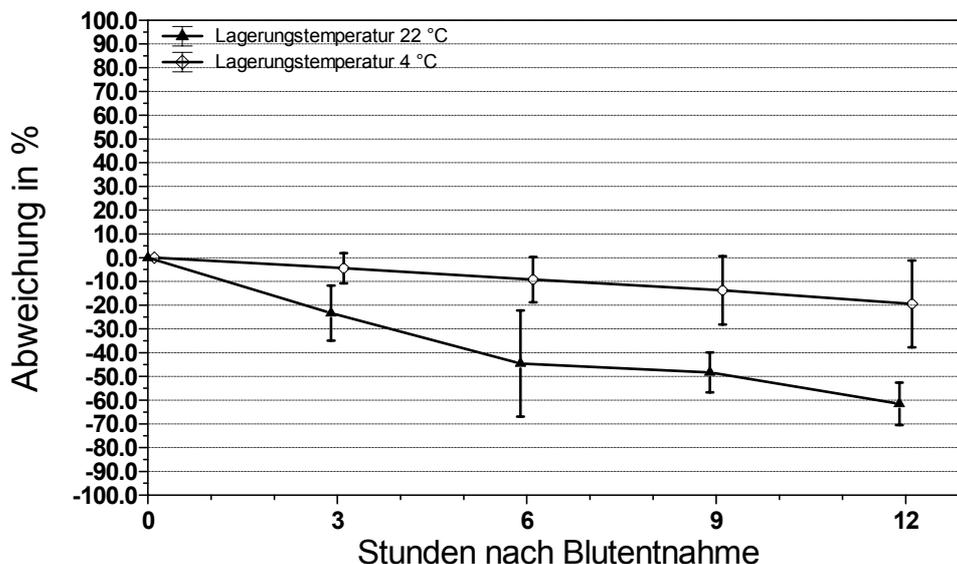


Abbildung 96: Tierart Pferd; Abweichung der Glukose vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Bei der Betrachtung der beiden Grafiken wird deutlich, daß die Konzentration der Glukose bei der Tierart Hund weit mehr abnimmt (max. 90%) als bei der Tierart Pferd (max. 62%). Beim Hund war die Konzentration der Glukose in zwei Proben bereits nach 9 Stunden und in einer weiteren Probe nach 12 Stunden unterhalb des Meßbereichs gefallen.

Bei der Messung über 72 Stunden lagen bei der Tierart Hund nur nach 24 Stunden und Aufbewahrung im Kühlschrank alle Konzentrationen innerhalb des Meßbereich. Bei 22°C oder längerer Lagerung sank der Gehalt an Glukose in einigen Proben unter die Nachweisgrenze. Ähnlich waren die Verhältnisse beim Pferd, wo allerdings auch bei Zimmertemperatur nach 24 Stunden noch alle Proben oberhalb der Nachweisgrenze lagen. Eine zweifaktorielle Varianzanalyse war nur beim Pferd möglich. Diese ergab für alle Faktoren hochsignifikante Unterschiede.

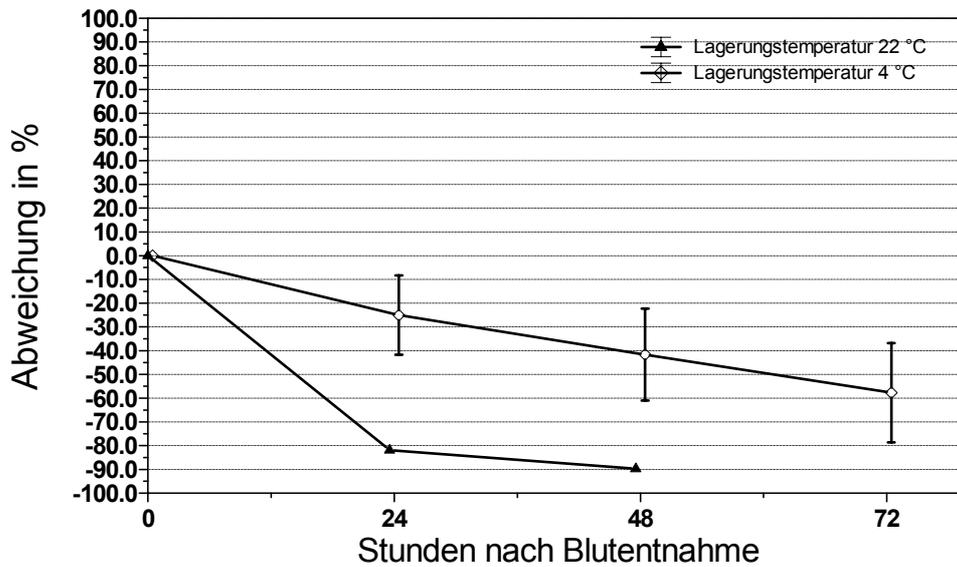


Abbildung 97: Tierart Hund; Abweichung der Glukose vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

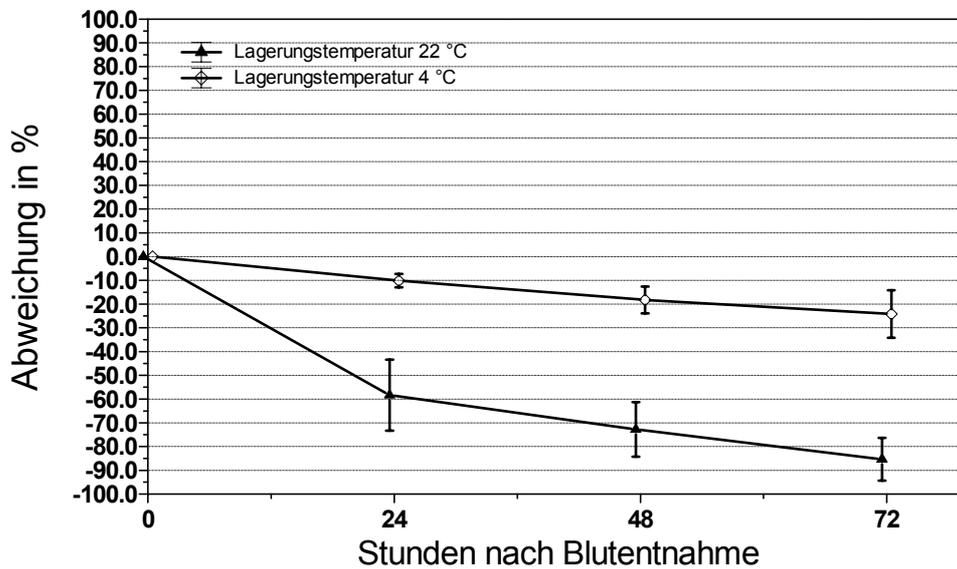


Abbildung 98: Tierart Pferd; Abweichung der Glukose vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Wie aus den Abbildungen 97 und 98 ersichtlich, lagen beim Hund bei 22°C nach 72 Stunden alle Meßwerte unterhalb der Nachweisgrenze. Beim Pferd waren dies nur zwei. Bei 4°C lagen bei beiden Tierarten nur jeweils ein Wert unterhalb der Nachweisgrenze.

Bei Plasma und Serum lagen die Abweichungen für beide Tierarten unter 4%. Signifikant waren die Unterschiede nur beim Plasma der Tierart Hund im zeitlichen Verlauf (schwach signifikant,  $p=0,0167$ ).

### Harnstoff-Stickstoff

Bei der Bestimmung von Harnstoff-Stickstoff in Vollblut über 12 Stunden waren die Unterschiede der Meßergebnisse für beide Tierarten im zeitlichen Verlauf mit  $p<0,001$  hochsignifikant, während die Temperaturunterschiede keinen signifikanten Einfluß hatten.

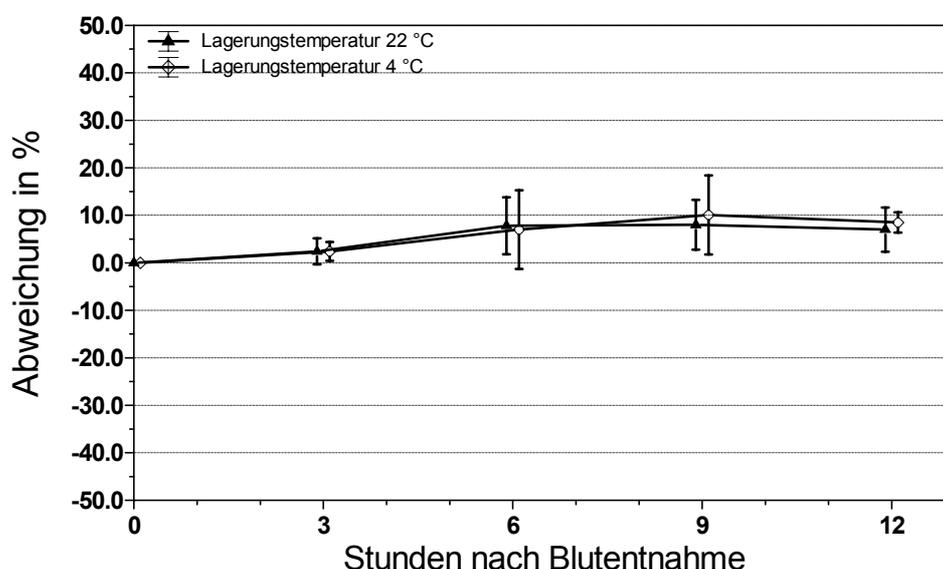


Abbildung 99: Tierart Hund; Abweichung von Harnstoff-Stickstoff vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Wie in der Abbildung 99 zu erkennen ist, war die maximale Abweichung bereits nach 9 Stunden erreicht und betrug bei 4°C 10%, bei 22°C 8%.

Beim Pferd blieb der Parameter Harnstoff-Stickstoff mit einer maximalen Abweichung von 5,3% (4°C) bzw. 5,1% (22°C) stabiler als beim Hund. Auch im weiteren Verlauf über 72 Stunden waren die Unterschiede bei dieser Tierart geringer. Während beim Hund die maximale Abweichung 25% betrug, und bei Lagerung bei Zimmertemperatur zwei (nach 24 und 48 Stunden) bzw. drei Proben (nach 72 Stunden) Fehlermeldungen ergaben, wichen beim Pferd die Meßergebnisse maximal 11% vom Ausgangswert ab, ohne daß Fehlermeldungen auftraten.

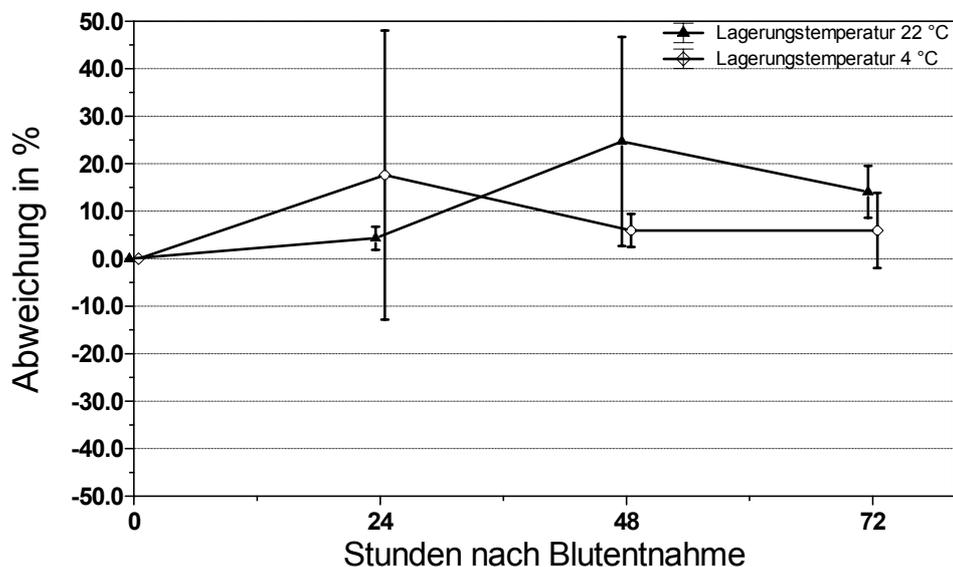


Abbildung 100: Tierart Hund; Abweichung von Harnstoff-Stickstoff vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

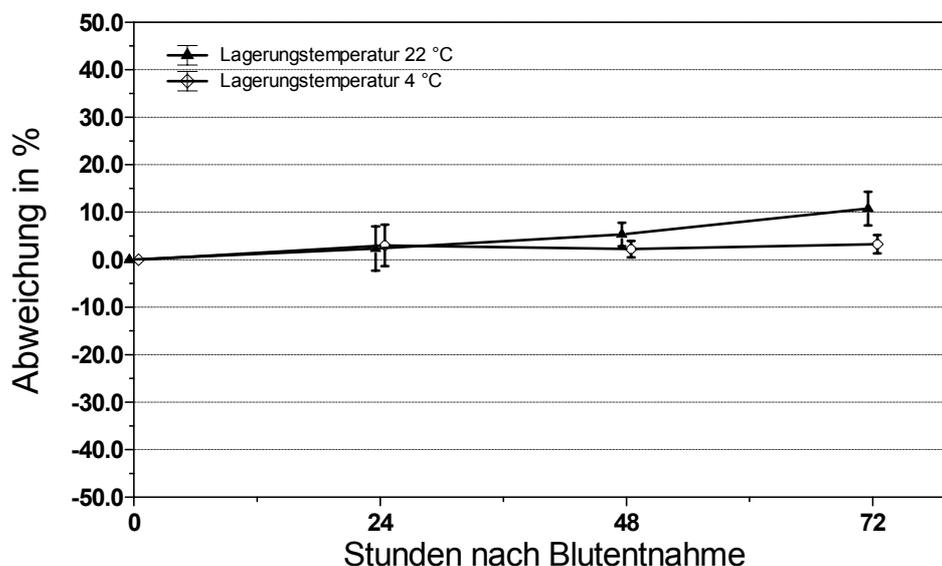


Abbildung 101: Tierart Pferd; Abweichung von Harnstoff-Stickstoff vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Die in den Abbildungen 100 und 101 dargestellten Veränderungen waren bei der Tierart Hund signifikant für den zeitlichen Verlauf ( $p=0,0054$ ), und für die Wechselwirkungen zwischen Temperatur und Zeit ( $p=0,0118$ ). Diese Faktoren waren bei der Tierart Pferd hochsignifikant ( $p<0,001$ ). Keine signifikanten Unterschiede ergab bei beiden Tierarten der Temperatureinfluß.

Geringer waren die Abweichungen in Plasma (max. 5,7% beim Hund, max. 6,8% beim Pferd) und Serum (max. 2,3% beim Hund, max. 2,9% beim Pferd). Die Unterschiede im Plasma waren bei beiden Tierarten mit  $p<0,001$  hochsignifikant über die Zeit und beim Pferd mit  $p=0,0319$  schwach signifikant für den Temperatureinfluß. Die Veränderungen im Serum waren nicht signifikant.

### Kreatinin

Auch für Kreatinin waren die Ergebnisse tierartspezifisch unterschiedlich. Bei den Messungen in Vollblut über 12 Stunden war bei der Tierart Hund der Einfluß der Temperatur hochsignifikant ( $p<0,001$ ), während beim Pferd die Ergebnisse von keinem der untersuchten Faktoren signifikant beeinflusst wurde.

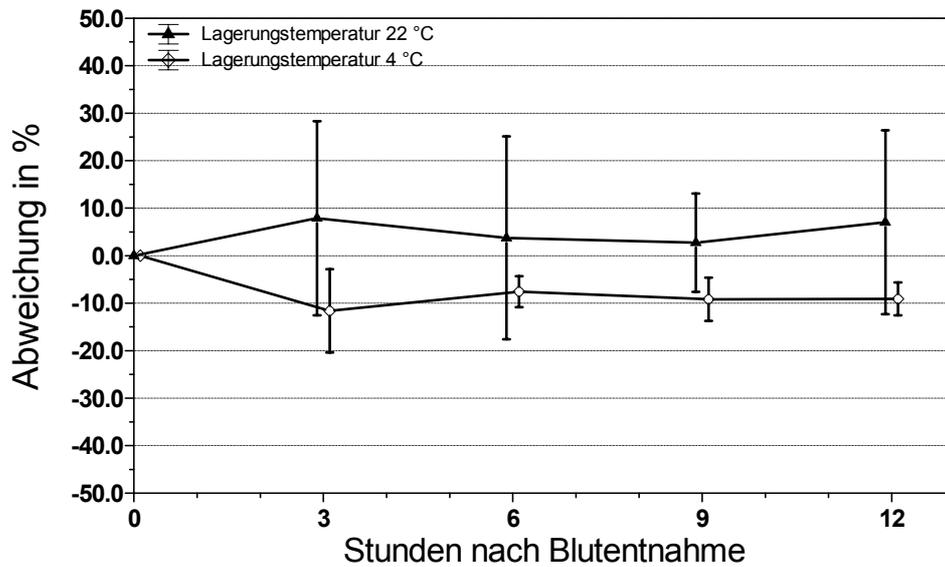


Abbildung 102: Tierart Hund; Abweichung von Kreatinin vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

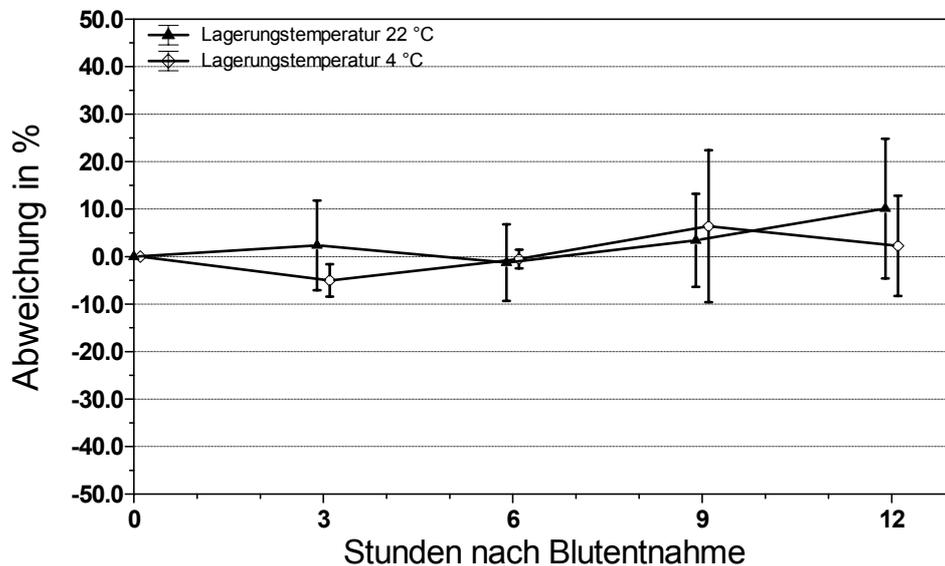


Abbildung 103: Tierart Pferd; Abweichung von Kreatinin vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Während aus der Abbildung 102 hervorgeht, daß beim Hund die Abweichung der Meßwerte von der Temperatur abhängen, ist beim Pferd (Abbildung 103) der Verlauf der Kurven unabhängig von Zeit und Temperatur.

Bei der anschließenden Messung über 72 Stunden traten bei der Tierart Hund bei 4°C nach 72 Stunden drei Fehlermeldungen auf, die gemessenen Werte wichen jedoch nicht mehr als 9% vom Ausgangswert ab. die gleiche Anzahl trat bei 22°C bereits nach 24 Stunden auf (max. Abweichung 60%), während ab dem dritten Meßzeitpunkt (48 Stunden) wegen interferierender Substanzen keine Ergebnisse mehr erzielt wurden. Bei der Tierart Pferd sind alle Proben meßbar, jedoch ist der Einfluß von Temperatur und Zeit nun erheblich.

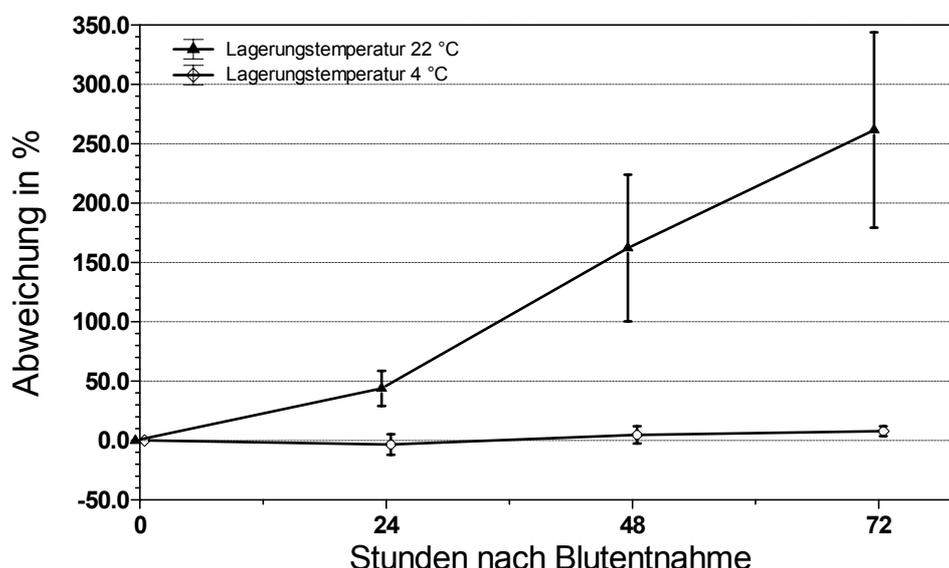


Abbildung 104: Tierart Pferd; Abweichung von Kreatinin vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Die Grafik 66 zeigt, daß während der Aufbewahrung der Proben im Kühlschrank die Abweichung auch nach 72 Stunden weniger als 8% betrug, bei Lagerung bei 22°C jedoch stiegen sie bis auf 262%. Die Unterschiede sind hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) sowohl im zeitlichen Verlauf als auch zwischen den beiden Lager-temperaturen, als auch für die Wechselwirkungen zwischen den zwei Faktoren.

In Plasma und Serum blieb das Kreatinin weitgehend stabil. Im Plasma betrug die Abweichung maximal 3,3% beim Hund und 6,1% beim Pferd und war nur

beim Hund für den Faktor Zeit signifikant ( $p=0,0022$ ). Im Serum war der maximale Unterschied 6,3% (Hund) bzw. 6,0% (Pferd). Signifikant waren die Ergebnisse für den Faktor Zeit mit  $p=0,0044$  (Hund) bzw.  $p=0,0053$  (Pferd) bei beiden Tierarten und für den Faktor Temperatur beim Hund ( $p=0,0035$ ).

### Kreatinkinase

Bei der Aufbewahrung von Vollblut wich das Enzym Kreatinkinase bei der Tierart Hund signifikant vom Ausgangswert ab, während es bei der Tierart Pferd mit einer maximalen, für keinen der Faktoren signifikanten Abweichung von 4% stabil blieb.

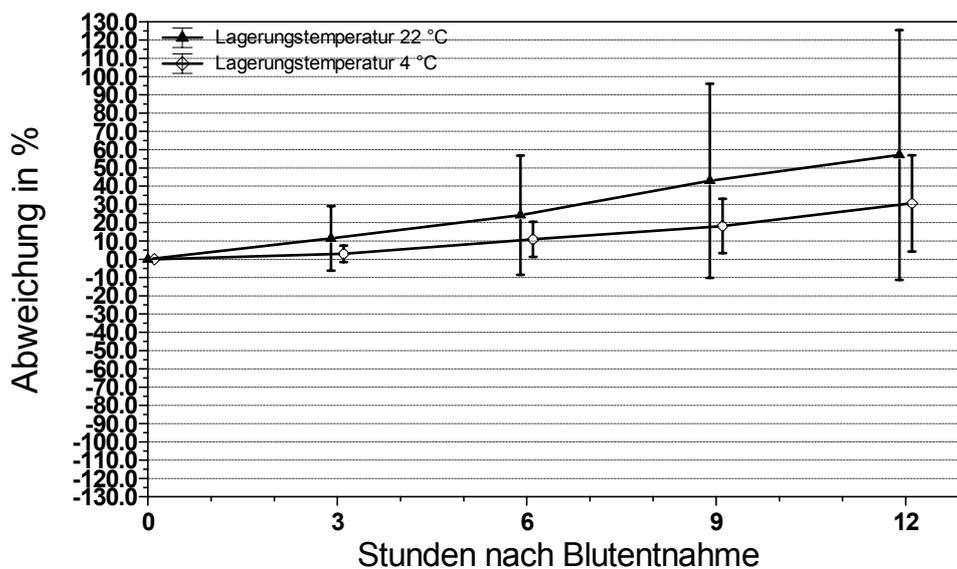


Abbildung 105: Tierart Hund; Abweichung des Enzyms Kreatinkinase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. ( $n=5$ ; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Aus der Abbildung 105 wird deutlich, daß bei der Tierart Hund die Aktivität des Enzyms sowohl von der Temperatur als auch von der Lagerdauer beeinflusst wird. Die Abweichung vom Ausgangswert betragen maximal 57% bei 22°C und 31% bei 4°C und waren mit  $p=0,0266$  signifikant für die Temperaturunterschiede und mit  $p<0,001$  hochsignifikant für den zeitlichen Verlauf.

Im Verlauf über 72 Stunden erhöhte sich die Abweichung bei der Tierart Hund bei 4°C kontinuierlich auf max. 61% (nach 72 Stunden), während bei Zimmer-temperatur die max. Abweichung bereits nach 48 Stunden 161% betrug und nach 72 Stunden alle Messungen nur Fehlermeldungen ergaben. Bei der Tierart Pferd zeigten sich auch bei den Messungen über 72 Stunden mit max. 10% (4°C) bzw. 11% (22°C) nur geringe Unterschiede, die für den Faktor Temperatur mit  $p < 0,001$  hochsignifikant und für die Wechselwirkungen zwischen Temperatur und Zeit mit  $p = 0,0055$  signifikant waren.

Auch bei der Aufbewahrung von Plasma und Serum ergaben sich bei beiden Tierarten hochsignifikante Ergebnisse ( $p < 0,001$ ) für die unterschiedlichen Lagertemperaturen. Während in Plasma und Serum bei Kühlschranktemperaturen die Aktivität des Enzyms um max. 4% variierte, nahm diese bei 22°C im Plasma kontinuierlich um 13,1% (Hund) bzw. 12,2% (Pferd) ab und verminderte sich im Serum sogar um max. 26,2% (Hund) bzw. 24% (Pferd). Auch der Faktor Zeit beeinflusste die Ergebnisse signifikant: (Plasma/Hund [ $p = 0,0048$ ], Plasma/Pferd [ $p = 0,0172$ ], Serum/Hund [ $p = 0,012$ ], Serum/Pferd [ $p = 0,001$ ]).

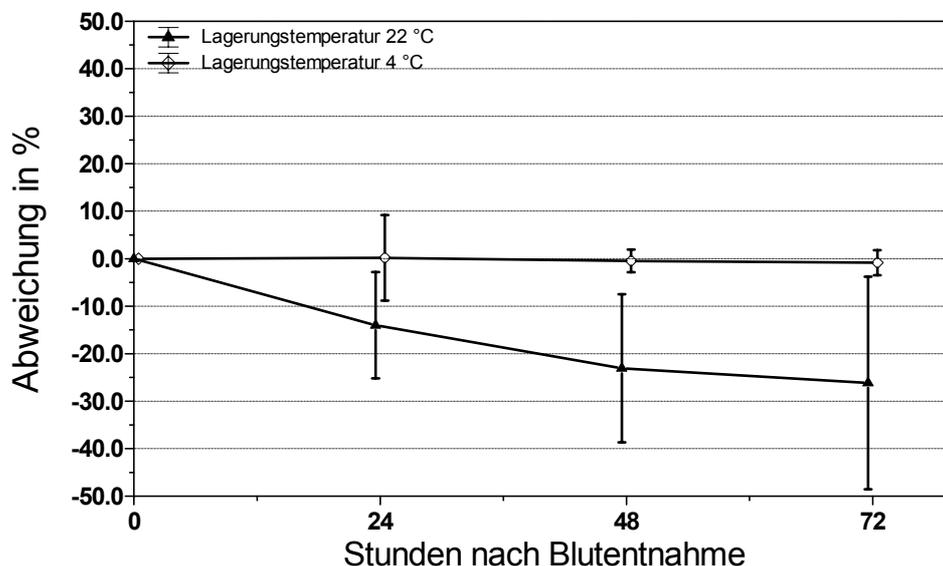


Abbildung 106: Tierart Hund; Abweichung des Enzyms Kreatinkinase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Serum über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

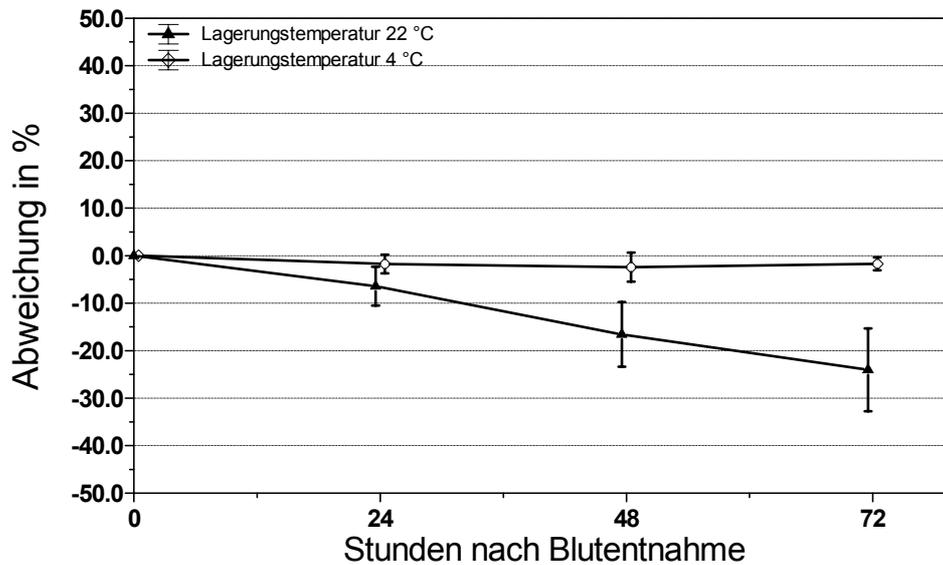


Abbildung 107: Tierart Pferd; Abweichung des Enzyms Kreatinkinase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Serum über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung).

In den Abbildungen 106 und 107 ist der gleichsinnige Verlauf der Enzymaktivitäten beider Tierarten dargestellt.

### Laktat-Dehydrogenase

Das Enzym Laktat-Dehydrogenase bleibt bei der Aufbewahrung von Vollblut nicht stabil. Sowohl die Temperatur als auch die Lagerdauer beeinflussen die Ergebnisse signifikant.

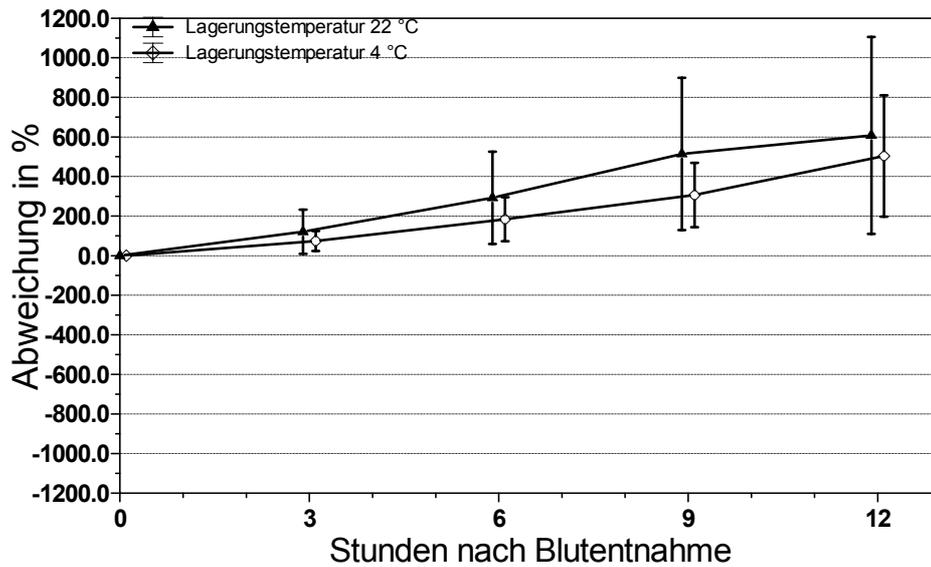


Abbildung 108: Tierart Hund; Abweichung der Laktat-Dehydrogenase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

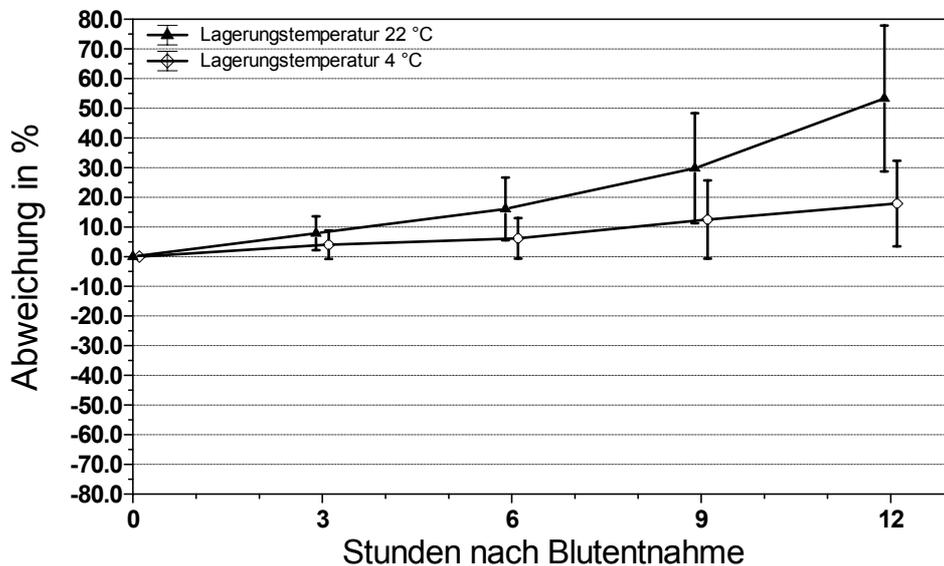


Abbildung 109: Tierart Pferd; Abweichung der Laktat-Dehydrogenase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 12 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Aus den Abbildungen 108 und 109 werden die extremen tierartlichen Unterschiede deutlich. Während die maximale Abweichung beim Pferd nach 12 Stunden nur 53,3% betrug (bei 22°C), wichen beim Hund bereits nach drei Stunden selbst die bei 4°C gelagerten Proben im Mittel um 73% ab. Die Enzymaktivität war nach 12 Stunden um 600% angestiegen (bei 22°C).

Über 72 Stunden stieg die Aktivität beim Hund noch weiter an, bei der Lagerung bei 4°C waren nach 48 Stunden zwei, und nach 72 Stunden drei Proben nicht mehr meßbar, bei 22°C ergaben die Messungen nach 24 Stunden eine, nach 48 Stunden drei und nach 72 Stunden fünf Fehlermeldungen. Beim Pferd waren nach 72 Stunden bei beiden Temperaturen jeweils eine Probe nicht mehr meßbar. Die Unterschiede waren beim Pferd für alle Faktoren hochsignifikant.

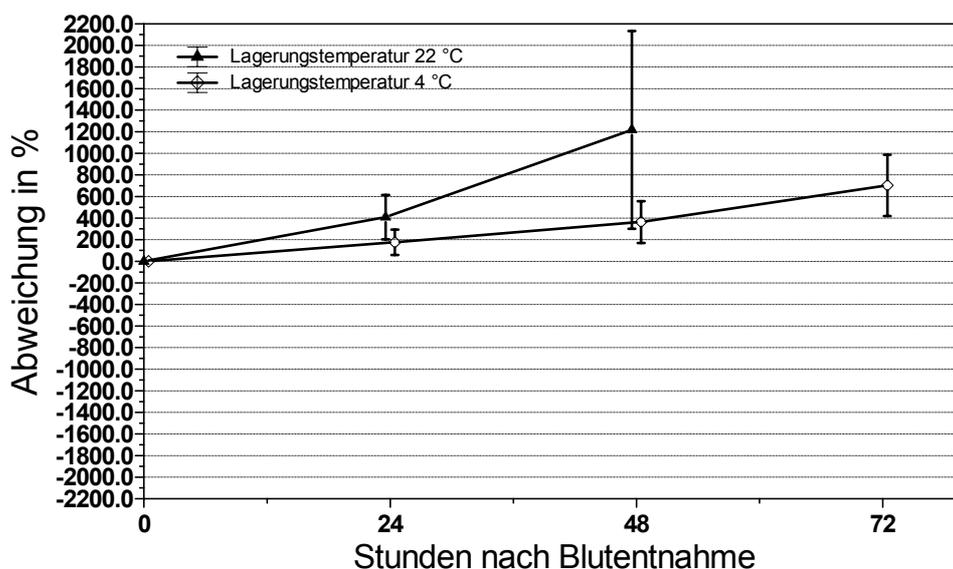


Abbildung 110: Tierart Hund; Abweichung der Laktat-Dehydrogenase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

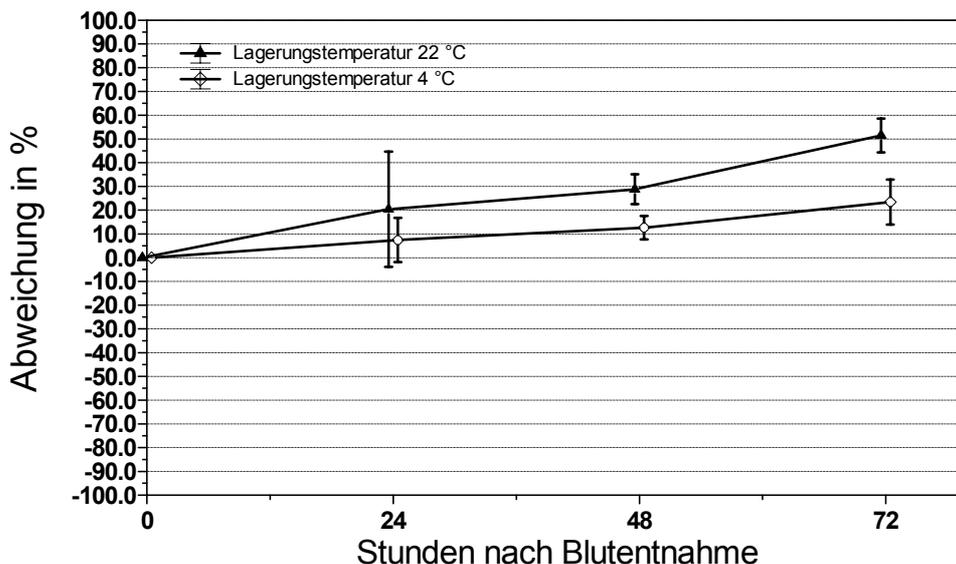


Abbildung 111: Tierart Pferd; Abweichung der Laktat-Dehydrogenase vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\bar{x} \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Die unterschiedlichen Maßstäbe der Ordinaten sind bei der Interpretation der Grafiken zu beachten.

Bei der Lagerung von Plasma und Serum waren die Veränderungen weniger gravierend. Die Veränderungen im Plasma betragen beim Hund max. 11,5% und beim Pferd max. 1,1% und waren nicht signifikant. Im Serum fiel auf, daß die Aktivität des Enzyms bei beiden Tierarten abnahm, beim Hund um max. 9,8% und beim Pferd um 5,7%. Signifikant waren die Veränderungen bei beiden Tierarten über die Zeit (Hund  $p=0,0024$ , Pferd  $p<0,001$ ).

### Triglyceride

Der Parameter Triglyceride blieb bei der Bestimmung im Vollblut relativ konstant, die maximale Veränderung betrug bei 22°C und kontinuierlichem Anstieg nach 12 Stunden 7,1%, während die Meßwerte bei 4°C nur um 1,7% schwankten. Die Ergebnisse waren mit  $p<0,001$  hochsignifikant für die Temperaturunterschiede.

Auch bei der weiteren Untersuchung über 72 Stunden wichen die Werte der im Kühlschrank gelagerten Proben mit max. 7,4% nur wenig vom Ausgangswert ab und nur eine Probe war wegen interferierender Substanzen nach 72 Stunden nicht meßbar. Die Zahl der nicht meßbaren Proben betrug bei 22°C insgesamt sechs, die maximale Abweichung belief sich auf 106,5%.

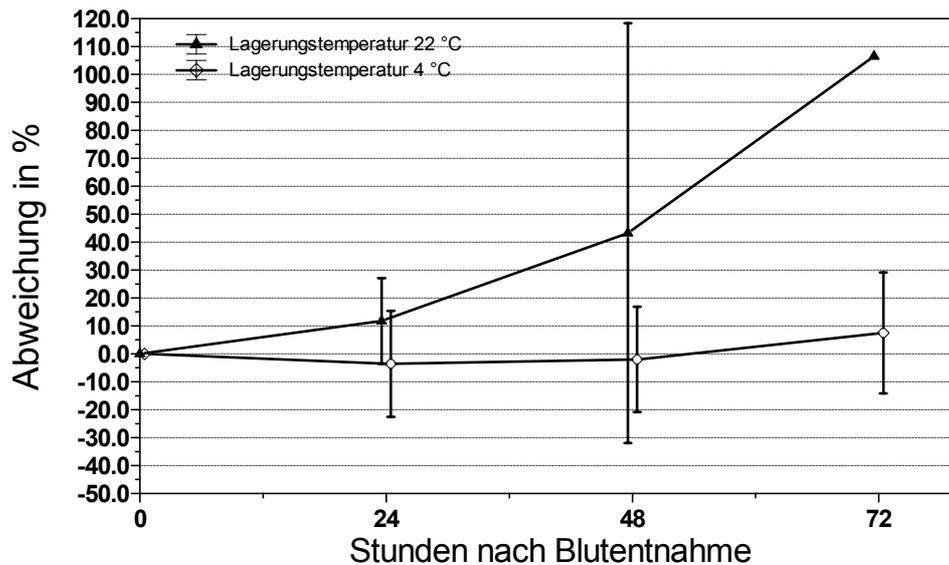


Abbildung 112: Tierart Hund; Abweichung der Triglyceride vom Ausgangswert bei der Lagerung von Vollblut über 72 Stunden. (n=5; Angabe von  $\xi \pm s$  der prozentualen Abweichung).

Im Plasma betrug die max. Abweichung 11,2%, wobei der Einfluß der Temperatur mit  $p=0,001$  hochsignifikant war. Im Serum erfolgte ein Anstieg von max. 8,2%, hier waren die Unterschiede mit  $p=0,003$  signifikant für den Einfluß der Temperatur und mit  $p=0,0302$  schwach signifikant für den zeitlichen Verlauf.

## 4 DISKUSSION

Ziel der durchgeführten Untersuchung war es, die Zuverlässigkeit der Meßwerte des VISION<sup>®</sup> Analysesystems beim Routineeinsatz im veterinärmedizinischen Labor für die Tierarten Hund, Katze und Pferd zu prüfen. Zusätzlich wird im Folgenden auch die Bedienbarkeit sowohl hinsichtlich der Anforderungen an das Personal als auch an die Wartungsintensität beurteilt, wodurch indirekt auch die Wirtschaftlichkeit des Systems bewertet wird.

### 4.1 Diskussion der Bedienbarkeit

Obwohl das VISION<sup>®</sup> Analysesystem auf der Technologie der Naßchemie beruht, ist die Bedienung des klinisch-chemischen Vollautomaten sehr einfach, was von mehreren Autoren als Vorteil betont wird (HÄMMERLING und STUTE, 1988; BÖHM et al., 1988; SCHNEIDER et al., 1991). BÖHM et al. (1988) schätzen die Einarbeitungszeit auch für einen Ungeübten auf etwa eine Stunde, während HÄMMERLING und STUTE (1988) für die Bedienung labor-technisches Verständnis voraussetzen. NANJI et al. (1988) zeigen, daß die Meßergebnisse von ungeübtem Personal vergleichbar sind mit denen von ausgebildeten Laborkräften. Bei der Präzisionsstudie werden selbst von Ungeübten Variationskoeffizienten erreicht, die 3% nicht überschreiten, der Methodenvergleich zeigt, daß die Ergebnisse bis maximal 10% differieren. Die exzellenten Ergebnisse sehen NANJI et al. (1988) in der extrem einfachen Bedienung des VISION<sup>®</sup> Systems.

Der Arbeits- und somit auch Zeitaufwand zur Messung von Patientenproben ist minimal. Es müssen lediglich pro zu bestimmenden Parameter mit den systemeigenen Einmalpipetten zwei Tropfen der Patientenprobe in eine Testkassette eingebracht werden, ohne daß genaues Pipettieren erforderlich ist, was Messungen für ungeübtes Personal vereinfacht (HICKS und IOSEFSOHN, 1987; SALLEE et al., 1990; HICKS et al., 1991). Neben Serum und Plasma kann auch Vollblut verwendet werden, wodurch der Arbeitsschritt des Zentrifugierens entfällt und somit Zeit eingespart wird (HICKS und IOSEFSOHN, 1987; KELLER, 1987). Die Kassetten werden in das Gerät eingelegt (pro Arbeitsgang bis zu zehn Parameter) und die Messung per Knopfdruck gestartet. Nach maximal 20 Minuten werden die Ergebnisse mit Datum, Uhrzeit, Referenzbereich, Kassettensnummer, Halterungsnummer und

eventuellen Warnmeldungen ausgedruckt. Allerdings eignet sich der Ausdruck nicht zur Archivierung, da die Schrift auf dem Thermopapier verbleicht. Nach Entfernung der benutzten Kassetten ist das Gerät für die nächsten Messungen bereit.

Für die Aufstellung des VISION<sup>®</sup> Analysesystems ist nur wenig Raum notwendig, allerdings müssen Kalibratoren und Kontrollen, teilweise auch die Testkassetten im Kühlschrank aufbewahrt werden, wodurch die Vorratshaltung limitiert wird. Das relativ laute und somit störende Arbeitsgeräusch macht eventuell die Unterbringung in einem extra Raum notwendig (KELLER, 1987; HÄMMERLING und STUTE, 1988).

Das VISION<sup>®</sup> System ist mit einem Qualitätssicherungsprogramm ausgestattet, wodurch die Richtigkeit der Meßergebnisse gewährleistet werden soll. Dabei handelt es sich um ein dreiteiliges Kalibratorensatz, zwei Kontrollflüssigkeiten unterschiedlicher Konzentrationen und Prüfkassetten zur Selbstüberprüfung. Alle Komponenten sind gebrauchsfertig, wodurch potentielle Fehlerquellen vermieden werden (NG et al., 1986). Die bei der Messung der Kalibratoren und Kontrollen gefundenen Werte werden mit im Gerät gespeicherten Sollwerten verglichen. Diese müssen vom Benutzer per Hand eingegeben werden und sind bei jeder neuen Charge zu überprüfen und gegebenenfalls zu ändern. Dies stellt eine erhebliche Schwachstelle dar.

Eine Kalibration ist nach der erstmaligen Inbetriebnahme des Geräts und bei Nichtbestehen der täglichen Kontrollen nötig. (Enzyme müssen nicht kalibriert werden, da deren Aktivitätsfaktoren in der Software gespeichert sind.) Einmal täglich ist pro Parameter die Durchführung mindestens einer Kontrolle mit Hilfe der Kontrollflüssigkeiten vor der Messung von Patientenproben vorgeschrieben, wobei zwischen Kontrollflüssigkeit I und II abgewechselt werden soll. Ferner müssen beide Kontrollen für jeden Test nach der Kalibrierung und bei jeder neuen Charge Testpackungen gemessen werden. Diese Notwendigkeit ist sehr zeit- und kostenintensiv, da eine Kalibrierung drei Testkassetten „verbraucht“ und für die anschließend durchzuführende Messung beider Kontrollen nochmals zwei Kassetten nötig sind. Hinzu kommt, daß Kontrollen und Kalibratoren nur sehr begrenzte Zeit haltbar sind, die teuren Komponenten mußten oft, kaum angewandt, wegen Überschreitung des Haltbarkeitsdatums verworfen werden. Mit Hilfe der Prüfpäckchen überprüft sich das System selbst auf einwandfreien Betrieb. Die Selbstüberprüfung ist nach Aufstellung

des Geräts und einmal monatlich durchzuführen und gibt zusätzliche Sicherheit über den einwandfreien Zustand des Geräts.

## 4.2 Diskussion der Evaluationsmethoden

### 4.2.1 Präzision

Die Präzision wird als eine der wichtigsten Kenngrößen für die Zuverlässigkeit einer Methode erachtet, daher wird auf eine Bestimmung und Berechnung in allen Empfehlungen für einen Methodenvergleich besonders hingewiesen (BÜTTNER et al., 1980; EISENWIENER et al., 1983). Sie ist definiert als der Grad der Übereinstimmung zwischen voneinander unabhängigen Meßergebnissen unter vorgeschriebenen Bedingungen (HAECKEL, 1982; HAECKEL, 1993). Sie sollte grundsätzlich zuerst geprüft werden, da systematische Abweichungen nur erkannt werden können, wenn die zufälligen Fehler hinreichend klein sind. Zu ihrer Beurteilung ist die Angabe des Mittelwertes, der Anzahl verwendeter Werte, des Variationskoeffizienten sowie des kleinsten und des größten Wertes nötig (HAECKEL, 1982; STAMM, 1988).

Zur Bestimmung der Messgenauigkeit wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl die Präzision innerhalb der Serie als auch von Tag zu Tag überprüft. Dieser Versuchsabschnitt wurde parallel dazu am Vergleichsgerät COBAS MIRA PLUS® durchgeführt.

#### 4.2.1.1 Präzision in der Serie

Zur Bestimmung der Präzision innerhalb der Serie wurden tiefgefrorene Heparinplasmen verwendet. Wie von der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie empfohlen (HAECKEL et al., 1980), wurden diese an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 20 mal gemessen. Die Präzision jedes Parameters wurde an der unteren Meßbereichsgrenze, im mittleren Meßbereich und, soweit möglich, an der oberen Meßbereichsgrenze bestimmt (HAECKEL, 1982). Für den unteren Meßbereich ergaben sich in einigen Fällen relativ hohe Variationskoeffizienten, was rein rechnerisch durch den Umstand des Rundens

extrem niedriger Zahlenwerte zustande kam. Bei der Betrachtung der tatsächlichen Variationsbreite wurde jedoch deutlich, daß diese sehr gering ist. Wegen der großen Mengen an benötigtem Plasma war eine Präzisionsbestimmung bei der Tierart Katze nicht möglich. Da die Ergebnisse der Tierarten Hund und Pferd aber ähnliche Ergebnisse erbrachten, können diese auch für die Katze angenommen werden.

#### 4.2.1.2 Präzision von Tag zu Tag

Bei der Präzision von Tag zu Tag wurde auf die systemeigenen Kontrollseren zurückgegriffen. Diese wurden an 20 aufeinanderfolgenden Arbeitstagen bestimmt. Dadurch wird die Beeinflussung der Präzisionsdaten durch probenbezogene Faktoren, etwa durch die Probenalterung, minimiert, da die Substratkonzentrationen und Enzymaktivitäten in den Kontrollen bis zum Erreichen des Haltbarkeitsdatums stabil bleiben (EISENWIENER et al., 1983).

#### 4.2.2 Methodenvergleich

Der Sinn des Methodenvergleichs besteht in der Überprüfung der Richtigkeit (accuracy) der gemessenen Werte. Diese wurde in der vorliegenden Arbeit durch Parallelmessungen von Patientenproben an dem zu evaluierenden Gerät und einem bereits etablierten Analysator anhand der graphischen Darstellung der Wertepaare, der Ermittlung des Korrelationskoeffizienten, der Hauptkomponentengeraden und des relativen Mittelwertunterschieds überprüft, wobei der Korrelationskoeffizient nur ein Maß für den linearen Zusammenhang zwischen zwei Methoden ist, nicht aber für ihre Übereinstimmung (FELDMANN et al., 1981; HAECKEL, 1981; HAECKEL und PASSING, 1985; BLAND und ALTMAN, 1986). Eine weitere Möglichkeit der Überprüfung der Richtigkeit ist die Bestimmung von Sollwerten, d.h. die Messung von Richtigkeitskontrollen mit definierten Konzentrationen (BUNDESÄRZTEKAMMER, 1987; FRASER et al., 1992). Darauf wurde in diesem Fall verzichtet, da gerade die Beeinflussung der Ergebnisse durch die Matrixeigenschaften der Proben der verschiedenen Tierarten von Interesse war.

### 4.2.3 Linearität

Das Vorhandensein von Linearität ist eine essentielle Eigenschaft einer Methode und wichtiger Teil einer Evaluation. Die alleinige visuelle Überprüfung ist sehr subjektiv. Daher wurden in der Literatur mehrere Methoden zu ihrer Überprüfung beschrieben (KROUWER und SCHLAIN, 1993; KROLL und EMANCIPATOR, 1993). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde ein statistisches Verfahren angewandt. Der Linearitätsbereich einer Methode ist abhängig von der Linearität und dem Meßbereich des Photometers, der Qualität und der Stabilität der Reagenzien und den systemspezifischen Arbeitsvorschriften (KALTWASSER et al., 1989).

### 4.2.4 Vergleichsmessungen in Vollblut, Plasma und Serum

Da für die Messungen am VISION<sup>®</sup> laut Herstellerangaben auch Vollblut verwendet werden kann, war ein Ziel der vorliegenden Arbeit, die Vergleichbarkeit der Meßergebnisse in Vollblut, Plasma und Serum zu überprüfen. Der Einsatz von Vollblut erspart Zeit und Material, da die Arbeitsschritte Zentrifugieren und Pipetieren entfallen. Auch das Vorhandensein einer Zentrifuge ist nicht nötig. Die visuelle Überprüfung der Probe auf interferierende Substanzen, wie etwa durch Hämolyse, Lipämie oder Bilirubinämie ist bei der Verwendung von Vollblut problematisch, allerdings wird durch das optische System des VISION<sup>®</sup> eine Überprüfung der Proben durchgeführt. Eine Erhöhung des Hämatokritwertes beeinflusste in dieser Untersuchung die Meßergebnisse nicht, Extremwerte könnten jedoch zu der Fehlermeldung „ndrg“ (ndrg = niedrig) führen, da nach der geräteinternen Zentrifugation zu wenig Plasma ins Küvettenteil der Testkassette überführt wird. Unterschiedliche Ergebnisse in Plasma und Serum entstehen einerseits durch das Antikoagulanzen (DOUMAS et al., 1989; DONNELLY et al., 1995), andererseits durch den Austritt von Enzymen aus den zellulären Bestandteilen während der Gerinnungsphase vor der Gewinnung des Serums (LADENSON et al., 1974; TASKER, 1978; DOUMAS et al., 1989; LINDNER, 1991).

#### 4.2.5 Einfluß von Lagerungsdauer und Temperatur

Auch in der Präsenzdiagnostik kann die Aufbewahrung von Blutproben eine Rolle spielen, wenn die sofortige Messung der Proben aus Zeitgründen nicht möglich ist. Es zeigte sich, daß neben Temperatur und Lagerdauer die Stabilität der Proben vor allem abhängig ist von dem Substrat (Vollblut, Plasma oder Serum), das aufbewahrt wird. Während die Ergebnisse in Plasma und Serum relativ konstant sind, kommt es in Vollblutproben schnell zu Erhöhung oder Erniedrigung der Meßwerte. Grund ist die Hämolyse der Proben, welche auf verschiedenen Wegen zu Interferenzen führen kann. Wenn die zu bestimmende Substanz in höherer bzw. niedriger Konzentration in den hämolysierenden Erythrozyten vorliegt, kommt es zu einem Anstieg bzw. zu einer Verdünnung in dem umgebenden Plasma. Zusätzlich führt Hämolyse zu einem erheblichen Absorptionsanstieg im Wellenlängenbereich von 300-500nm und kann bestimmte chemische Reaktionen beeinflussen. Aber auch ohne die Anwesenheit von Erythrozyten kommt es zu Meßwertunterschieden, z.B. durch Nachlassen der Enzymaktivität. Daneben ergeben sich auch tierartliche Unterschiede (FONTAINE et al., 1986; SONNTAG, 1986; FONTAINE et al., 1987; LINDNER, 1991; HEINS et al., 1995)

## 4.3 Diskussion der evaluierten Parameter

### 4.3.1 alpha-Amylase

Die Überprüfung der Wiederholbarkeit für den Parameter  $\alpha$ -Amylase ergibt für das VISION<sup>®</sup>-System sehr gute Ergebnisse. Sowohl die Präzision in der Serie (gemessen nur für die Tierart Hund) mit Variationskoeffizienten von 1,39% bis 4,66% als auch die Präzision von Tag zu Tag mit 2,67% (niedrige Konz.) bzw. 1,95% (hohe Konz.) sind sehr gut.

Beim Methodenvergleich ergibt sich eine gute, hoch signifikante Korrelation von 0,986 (Hund) bzw. 0,942 (Katze), jedoch zeigt die graphische Darstellung, daß alle Meßwerte des Vision niedriger sind als am Vergleichsgerät. Damit ergibt sich auch eine geringere Steigung der HKG (0,81 beim Hund 0,80 bei der Katze) und ein Achsenabschnitt von 12,44 (Hund) bzw. 40,13 (Katze). Die Mittelwertunterschiede von 16,7% (Hund) bzw. 15,5% (Katze) sind signifikant. Das VISION<sup>®</sup>-System unterliegt einer anderen Meßmethode als das Vergleichsgerät. Eine Anpassung der Referenzbereiche oder aber eine Umrechnung (Faktorisierung) mittels Softwareeinstellung wären hier sinnvoll. Klinisch ist eine Abweichung um ca. 16% jedoch nicht relevant, da nur eine Abweichung um das Dreifache aussagekräftig ist. Auch SASSE und EDWARDS (1987) fanden im Vergleich mit einer nicht näher definierten Methode um 25% niedrigere Werte des VISION<sup>®</sup>. Die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden der  $\alpha$ -Amylase bedingen unterschiedliche Referenzwerte (SKURK und THOMAS, 1988). Die Überprüfung der Linearität zeigt ein positives Ergebnis.

Vollblut, Plasma und Serum können bei den Tierarten Hund und Katze alternativ verwendet werden.

Bei der Fragestellung der Lagerfähigkeit zeigen sich für Vollblut signifikante Änderungen der Meßergebnisse über 12 Stunden, die jedoch unter 5% lagen und somit vernachlässigbar sind, bei der Aufbewahrung über 72 Stunden tritt jedoch zunehmend die Meldung „interferierende Substanzen“ auf, so daß auf die Lagerung von Vollblut über 12 Stunden hinaus verzichtet werden sollte. In Plasma und Serum bleiben die Meßwerte über 72 Stunden stabil.

Die Bestimmung der  $\alpha$ -Amylase ist mit dem VISION<sup>®</sup>-System sehr gut möglich, jedoch müssen wegen der generell niedriger gemessenen Werte entweder gerätespezifische Referenzwerte bestimmt oder aber eine Softwareadaption vorgenommen werden.

#### 4.3.2 Alanin-Amino-Transferase

Die Bestimmungsmethode für ALT weist beim Hund eine gute Präzision in der Serie auf (CV 5,05% bzw. 1,43%), mit Ausnahme der Messungen im unteren Konzentrationsbereich (CV 12,67%), die vom Zahlenwert eigentlich nicht zu tolerieren wären. Bei niedrigen Konzentrationen ergeben jedoch bereits geringe Schwankungen hohe Variationskoeffizienten. Betrachtet man die Standardabweichung  $s$  mit 0,71U/l wird deutlich, daß die Schwankungen klinisch nicht von Bedeutung sind. Auch die Vergleichsmethode liegt im niedrigen Konzentrationsbereich mit einem Variationskoeffizienten von 8,01% über den geforderten 7% (BUNDESÄRZTEKAMMER, 1987). Die Präzision von Tag zu Tag ist sehr gut (CV von 4,31% bzw. 1,62%) und übertrifft die Vergleichsmethode (CV 7%).

Der Methodenvergleich ergibt eine sehr gute Übereinstimmung, beide Systeme messen im wesentlichen nach der gleichen Methode, das VISION<sup>®</sup>-System verwendet jedoch einen HEPES-Puffer anstelle des TRIS-Puffers. Die Korrelationen sind bei beiden Tierarten sehr gut (0,993 und 0,988), die beiden Hauttkomponentengeraden stimmen beinahe mit den Winkelhalbierenden überein und die Mittelwertunterschiede liegen unter 4%. Es zeigt sich außerdem, daß die Meßmethode im angegebenen Bereich linear ist.

Der Vergleich der Meßergebnisse in Vollblut, Plasma und Serum ergibt eine sehr gute Übereinstimmung. Da keine signifikanten Mittelwertunterschiede feststellbar sind, können die drei Substrate alternativ verwendet werden.

Die Möglichkeit der Aufbewahrung der Proben ist für den Parameter ALT begrenzt, da die Meßmethode anfällig für interferierende Substanzen ist. Bereits Hämoglobinkonzentrationen  $>3,4$  g/l ergeben fälschlich zu hohe Werte (SONNTAG, 1986). Bei Messungen in Vollblut zeigen sich nach 12 Stunden Abweichungen von 8%, bereits nach 24 Stunden sind keine der bei Zimmertemperatur und wenige der im Kühlschrank gelagerten Proben meßbar.

Bei der Messung in Plasma und Serum treten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Lagerdauer auf, bei Plasma ergibt sich ein Abweichung von maximal 7,2 %, bei Serum von maximal 14,7%. Bei HEINS et al. (1995) wird ein Aktivitätsverlust des Enzyms in Vollblut erst nach sieben Tagen deutlich, CUCCHERINI et al. (1983) zeigt, daß der Aktivitätsverlust in pathologisch veränderten Proben höher ist als in physiologischen.

Vergleichbare Ergebnisse ergaben sich auch bei anderen Evaluationen. SALLE et al. (1990) erreicht in niedrigen Konzentrationsbereich ebenfalls nur CVs von 7,1% bzw. 6,6%, bei der höheren Konzentration Werte von 2,2% bzw. 3,2%. Die Korrelationen waren  $>0,995$ . SCHNEIDER et al. (1991) ermitteln CVs von 7,93% und 9,63% und eine Korrelation von  $r = 0,991$ . HÄMMERLING und STUTE (1988) errechnen CVs von 1,41% bzw. 4,13% und eine Korrelation von 0,996.

Die Bestimmung der Alanin-Amino-Transferase der Tierarten Hund und Katze ist am VISION®-System aufgrund sehr guter Ergebnisse bei der Präzisionsprüfung und beim Methodenvergleich sehr gut möglich.

### 4.3.3 Albumin

Die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse des Albumins sind mit Variationskoeffizienten von maximal 2,42% in der Serie und 3,70% von Tag zu Tag sehr gut. Allerdings kann für die Tierart Hund keine Probe mit Werten im oberen Konzentrationsbereich gefunden werden, daher werden nur der mittlere und untere Bereich überprüft.

Erhebliche Unterschiede ergibt der Methodenvergleich, da den beiden Geräten verschiedene Verfahren zugrunde liegen. Während das VISION®-System nach der Bromcresolpurpur-Methode mißt, arbeitet der COBAS MIRA PLUS® auf der Basis der Bromcresolgrün-Methode. Die Meßwerte des VISION® sind generell zu niedrig. Auch die Korrelationen sind mit 0,827 (Hund), 0,853 (Katze) und 0,867 (Pferd) nicht befriedigend. Die HKG der Tierarten Hund und Katze haben eine sehr geringe Steigung von 0,35 bzw. 0,14, während die Steigung beim Pferd 1,18 beträgt. Es ergeben sich hoch signifikante relative Mittelwertunterschiede von 76,8% (Hund), 84,4% (Katze) jedoch nur 9,9% beim

Pferd. Auch bei anderen Autoren treten eine deutliche Differenz der Ergebnisse beim Vergleich dieser unterschiedlichen Farbbindungsreaktionen auf (PINNELL und NORTHAM, 1978; KLEIN und MISCHKE, 1998). Eine Überprüfung der Linearität ist nicht möglich, da bei der Tierart Hund nur Werte im unteren Meßbereich gemessen werden.

Vollblut, Plasma und Serum können alternativ verwendet werden. Die Ergebnisse korrelieren mit  $>0,99$  sehr gut. Nur beim Pferd ergeben sich signifikante Mittelwertunterschiede von allerdings nur 0,7% (Plasma-Vollblut) bzw. -3,2% (Plasma-Serum).

Bei der Lagerung der Proben erweist sich der Parameter Albumin als sehr stabil. In Vollblut sind nur die Veränderungen beim Hund nach 72 Stunden signifikant und liegen bei 14%. Im Plasma fallen die Werte in den ersten Stunden geringgradig ab, und steigen dann wieder an. LINDNER (1991) beobachtet das gleiche Phänomen. Die Veränderungen in Plasma und Serum sind bei beiden Tierarten nicht signifikant.

Albumin wurde in der Veterinärmedizin bisher nicht evaluiert. Für humane Proben ergibt sich eine sehr gute Korrelation ( $r=0,99$ ,  $n=58$ ), die Ergebnisse sind wenig niedriger als die des Vergleichsgerät Beckman Astra. Die CVs der Präzisionen, gemessen mit den VISION<sup>®</sup> Kontrollen waren  $<2,5\%$  (SASSE und EDWARDS, 1987).

Aufgrund der schlechten Ergebnisse im Methodenvergleich ist die Messung von Albumin mit dem VISION<sup>®</sup>-System trotz sehr guter Ergebnisse im Präzisionstest bei den Tierarten Hund und Katze nicht sinnvoll, bei der Tierart Pferd jedoch möglich.

#### 4.3.4 Alkalische Phosphatase

Die Präzision der AP ist in der Serie im mittleren und hohen Konzentrationsbereich und für beide Tierarten sehr gut. Im unteren Meßbereich ergeben sich CVs von 8,12% (Hund) und 5,51% (Pferd), wobei die geforderten 7% (BUNDESÄRZTEKAMMER, 1987) beim Hund nicht mehr erreicht werden. Allerdings werden die Ergebnisse der Vergleichsmethode übertroffen (14,51%

bzw. 11,68%). Die Präzision von Tag zu Tag sind mit Variationskoeffizienten von 2,35% bzw. 1,46% sehr gut.

Der Methodenvergleich zeigt gute Korrelationen der Ergebnisse bei allen drei Tierarten ( $r = 0,930 - 0,990$ ). Die Mittelwertunterschiede variieren bei den Tierarten: während die Ergebnisse des Vision bei Katze und Pferd im Mittel höher liegen als beim Vergleichsgerät (Katze -26,3%, Pferd -10,8%), liegen die Ergebnisse beim Hund mit 8,2% niedriger. Dies erklärt sich daraus, daß sich die gemessenen Werte über unterschiedliche Enzymaktivitätsbereiche erstrecken, (die Werte der Tierart Hund liegen höher als bei Katze und Pferd). Bei der Betrachtung der Formel der HKG wird deutlich, daß niedrige Werte höher, höhere Werte jedoch niedriger als die Vergleichsmethode gemessen werden. Jedoch ist die Meßmethode im angegebenen Bereich linear, so daß das Problem mit einer Softwareadaption zu beheben ist.

Der Vergleich der Meßergebnisse in Vollblut, Plasma und Serum zeigt, daß alle drei Substrate alternativ verwendet werden können. Es ergeben sich sehr gute Korrelationen von  $>0,980$ , signifikante Mittelwertunterschiede zeigen sich nicht.

Bei der Tierart Hund zeigen sich die Meßergebnisse in Vollblut bis 12 Stunden stabil, danach ergeben sich mehr und mehr Fehlermeldungen und die Enzymaktivitäten steigen an. Beim Pferd ergeben sich im Vollblut in den bei Zimmertemperatur gelagerten Proben schon nach 9 Stunden Abweichungen  $>10\%$ . Im zweiten Teil des Versuchs über 72 Stunden sind alle Proben meßbar, die Abweichungen liegen bei maximal 3,9%. Die Aktivitätsänderungen hängen vom Grad der Hämolyse der Proben ab (SONNTAG, 1986). Zink, dessen Konzentration in den Erythrozyten zehnfach höher ist als im Plasma, kann die AP hemmen, während Magnesium, dessen Gehalt in roten Blutkörperchen ebenfalls höher ist, eine Aktivierung des Enzyms bewirken kann (REJ und BRETAUDIÈRE, 1980; THOMPSON et al., 1981; REJ et al., 1981). Im Plasma nehmen bei beiden Tierarten die Enzymaktivitäten über 72 Stunden nur wenig aber kontinuierlich ab, bei Zimmertemperatur mehr (9% Hund, 6% Pferd) als bei Aufbewahrung im Kühlschrank. Im Serum bleiben die Ergebnisse bei beiden Tierarten konstant (HEINS et al., 1995).

SALLE et al. (1990) finden für die Tierarten Hund, Katze und Pferd exzellente Präzisionen ( $CVs < 3,0\%$ ), die allerdings mit Kontrollseren bestimmt werden und deren Mittelwerte höher liegen. Auch die Korrelationen sind sehr gut,

jedoch sind die Meßwerte der Vergleichsmethode (Hitachi 705) etwa 1,8 fach höher. Mit Pferdeseren ergeben sich bei SCHNEIDER et al. (1991) Präzisionen von 7,9% (in der Serie) und 9,0% (von Tag zu Tag) und inakzeptable Korrelationen von 0,486 (Vergleichsgerät Compur M 2000 CS) und 0,818 (Vergleichsgerät Abbott Spectrum). Mit einem tiefgefrorenen Hundeserumpool erreichen HÄMMERLING und STUTE (1988) eine sehr gute Präzision ( $CV < 2,2\%$ ) und eine sehr gute Korrelation (0,990), aber auch hier sind die Werte des VISION<sup>®</sup> niedriger als die der Vergleichsmethode. Einzig BÖHM et al. findet bei guter Präzision und guter Korrelation einen höheren Mittelwert der Meßwerte des VISION<sup>®</sup> als bei der Vergleichsmethode (Abbott Spektrum). Auch bei Verwendung von Humanseren ergeben sich beim Methodenvergleich Mittelwertunterschiede, welche die Autoren mit unterschiedlichen Puffern und pH-Werten der Reagenzien erklären. Die Korrelationen sind jedoch mit  $r=0,99$  sehr gut (HICKS und IOSEFSOHN, 1987; STAVLJENIC et al., 1987).

Die trotz bestehender Mittelwertunterschiede guten Korrelationen bei allen drei Tierarten und die sehr guten Präzisionen lassen eine Messung der AP am VISION<sup>®</sup>- System nach einer Softwareanpassung zu.

#### 4.3.5 Aspartat-Amino-Transferase

Die Wiederholbarkeit der Meßergebnisse der AST in der Serie sind im unteren Konzentrationsbereich mit CVs von 12,37% (Hund) und 7,98% (Pferd) unbefriedigend, im mittleren und oberen Bereich mit CVs von  $< 2,5\%$  für beide Tierarten, ebenso wie die Präzision von Tag zu Tag mit 3,39% bzw. 1,16% sehr gut.

Die Überprüfung der Richtigkeit der gemessenen Werte ergibt bei der Gegenüberstellung mit dem Vergleichsgerät gute Korrelationen und nahe der Winkelhalbierenden liegende HKGs für alle drei Tierarten. Beim Pferd zeigt sich ein signifikanter, jedoch geringer relativer Mittelwertunterschied von 3,7%. Die Methode ist im überprüften Bereich linear.

Bei dem Vergleich der Meßwerte in Vollblut, Plasma und Serum sind die Korrelationen sehr gut (Ausnahme Hund, bei dem ein Meßwertepaar als Ausreißer einzustufen ist). Da sich auch keine Mittelwertunterschiede ergeben,

können für die Sofortbestimmung alle drei Substrate alternativ verwendet werden.

Bei der Lagerung von Vollblut unterscheiden sich für die Tierarten Hund und Pferd die Ergebnisse. Während die Verwendung von Vollblut beim Hund nicht zu empfehlen ist, da es bereits nach sechs Stunden selbst bei der Aufbewahrung im Kühlschrank zu Abweichungen von im Mittel 10% kommt, bleiben die Ergebnisse beim Pferd bis 72 Stunden relativ stabil. Die Abweichungen betragen nach 72 Stunden 7,5%, allerdings treten auch beim Pferd Fehlermeldungen auf. Abhängig vom Grad der Hämolyse kommt es ab einer Hämoglobinkonzentration von 1,5 g/l zu einem Anstieg der Enzymaktivität, da die Konzentration von AST in Erythrozyten 40fach höher ist als im Serum (GUDER und WISSER, 1986; SONNTAG, 1986; YÜCEL und DALVA, 1992). In Plasma und Serum weichen die Meßwerte weniger als 5% vom Ausgangswert ab (Ausnahme Hund, Abweichung nach 72 Stunden im Serum bei 22°C 7,2%). Andere Autoren beobachten allerdings eine Enzymaktivitätsabnahme bei Zimmertemperatur (CUCCHERINI et al., 1983; HEINS et al., 1995).

SALLEE et al. (1990) finden Präzisionen mit CVs zwischen 2,7% und 7,4% (gemessen mit Kontrollseren) und ebenfalls eine sehr gute Korrelation ( $r=0,998$ ), die nur für die Tierart Pferd bestimmt wurde. Auch bei SCHNEIDER et al. (1991), die ebenfalls nur Pferdeseren untersuchten, sind die Ergebnisse der Präzision mit CVs  $<2,5\%$  und einer Korrelation von  $r=0,963$  sehr gut. STARK (1991) erreicht mit Rinderseren Präzisionen von 1,9% – 2,63% und eine Korrelation von  $r=0,9476$ .

Die Bestimmung der Aspartat-Amino-Transferase ist am VISION®-System für alle drei Tierarten sehr gut möglich.

#### 4.3.6 Cholesterin

Die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse des Parameters Cholesterin sind sehr gut. Bei der Präzision in der Serie betragen die Variationskoeffizienten maximal 3,86%. Von Tag zu Tag liegen diese mit 4,29% bzw. 5,43% etwas höher.

Der Methodenvergleich ergibt für die Tierarten Hund und Katze beinahe identische Ergebnisse mit guten Korrelationen, die HKG hat eine der WH gleichende Steigung mit einem geringen positiven Achsenabschnitt. Daraus ergibt sich auch ein signifikanter relativer Mittelwertunterschied von  $-5,5\%$  (Hund) bzw.  $-6,6\%$  (Katze), d.h. die Ergebnisse des VISION<sup>®</sup> liegen im Mittel höher als die des Vergleichsgeräts. Die Überprüfung der Linearität zeigt ein positives Ergebnis.

Vollblut, Plasma und Serum können alternativ verwendet werden, die Ergebnisse korrelieren mit  $r > 0,980$  sehr gut.

Bei der Aufbewahrung von Vollblut sollten die Proben unbedingt im Kühlschrank gelagert werden. Sonst kommt es bereits nach 9 Stunden zu Abweichungen von im Durchschnitt  $10\%$ . Der Anstieg des Cholesterins ist auf einen Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase abhängigen Transport aus den Blutzellen zurückzuführen (HANKINSON, 1989; RÜHLING et al., 1992; HEINS et al., 1995). Aber auch Hämolyse führt aufgrund einer Absorptionszunahme zu einem Konzentrationsanstieg (ALLAIN et al., 1974; BORNER und KLOSE, 1977; SONNTAG, 1986). Die Ergebnisse in Plasma und Serum bleiben über 72 Stunden stabil (JUNG et al., 1986).

Der Parameter wurde für die Anwendung in der Tiermedizin bisher nicht evaluiert. REID et al. (1991) erzielen mit humanen Vollblutproben sehr gute Ergebnisse. Für die Präzision in der Serie, gemessen mit den Kontrollen, ergibt sich ein CV von  $2,5\%$  ( $n=10$ ). Auch die Korrelation ist mit  $0,98$  sehr gut, es zeigt sich auch hier ein Mittelwertunterschied von  $-0,17$  mmol/l. Die Vergleichsmethode wurde nicht näher beschrieben. NG et al. (1986) erreichen mit den VISION<sup>®</sup> Kontrollen Präzisionen mit CVs von  $2,4\%$  bzw.  $1,7\%$  und eine Korrelation mit einer ebenfalls nicht näher bestimmten Vergleichsmethode von  $0,997$  ( $n=40$ ), eine Steigung von  $0,970$  und einem Achsenabschnitt von  $14$  mg/l. BILLS et al. (1989) bestätigen diese Ergebnisse sowohl mit Messungen der Kontrollen als auch mit Patientenproben, wobei alle CVs Werte  $< 2,5\%$  einnehmen. BURKE und FISCHER (1988) vergleichen die Ergebnisse des VISION<sup>®</sup> mit einer definierten Referenzmethode (standardized Lipid Research Clinic) und erzielen eine Korrelation von  $0,98$  ( $n=83$ ) und einen Mittelwertunterschied von  $3,9\%$ . KOCH et al. (1987) erhalten mit Serum-Pools CVs von  $1,5\%$ - $1,9\%$ , im Vergleich Serum, Vollblut und Plasma liegen die Ergebnisse der beiden letztgenannten niedriger als die im Serum. Dieses

Ergebnis bestätigt sich bei NG et al. (1986) für den Vergleich Plasma –Vollblut, der Unterschied sei aber klinisch nicht relevant. SACHS et al. (1987) vergleichen die Meßergebnisse von Vollblut (y) und Plasma (x) und erreichen eine Korrelation von 0,998 (n=10), eine Steigung von 0,993 und einen kleinen positiven Achsenabschnitt (1,24 mg/l).

Somit ist die Bestimmung von Cholesterin mit dem VISION<sup>®</sup>-System aufgrund guter Ergebnisse in der Präzisionsprüfung und sehr guten Korrelationen im Methodenvergleich problemlos möglich.

#### 4.3.7 Gesambilirubin

Die Präzision in der Serie des Parameters Gesamtbilirubin ist für die Tierart Hund im unteren und mittleren Meßbereich nicht akzeptabel (CVs von 25,73% bzw. 16,63%). Für die Tierart Pferd ergibt sich im unteren Meßbereich ein schlechter Variationskoeffizient von 56,17%. Im oberen Meßbereich beim Hund sowie im mittleren und oberen Meßbereich beim Pferd ist die Präzision mit CVs von 0,88%, 3,32% und 1,07% sehr gut, ebenfalls die Ergebnisse von Tag zu Tag, die 3,38% bzw. 1,75% betragen.

Der Vergleich der Meßmethoden, die bei beiden Geräten nicht identisch sind, zeigt bei den Tierarten Hund und Katze nicht akzeptable, für das Pferd jedoch gute Ergebnisse. Bei Hund und Katze sind die Korrelationen schlecht und die Mittelwertunterschiede liegen über 50%. In der graphische Darstellung wird deutlich, daß vor allem im niedrigen Konzentrationsbereich keine Übereinstimmung der Methoden erreicht werden kann. Daraus erklären sich auch die guten Ergebnisse bei der Tierart Pferd, die physiologisch eine höhere Bilirubinkonzentrationen hat als Hund und Katze. Für diese Tierart ergibt sich eine gute Korrelation von 0,963, und ein signifikanter relativer Mittelwertunterschied von 7,6%. Während der COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup> nach der Jendrassik/Grof-Reaktion misst, liegt dem Verfahren des VISION<sup>®</sup> eine Modifizierung dieses Verfahrens zugrunde, wobei für Konzentrationen bis 3,4 µmol/l andere Reagenzvolumina empfohlen werden, als sie in den Testkassetten enthalten sind (DOUMAS et al., 1985). Die Meßergebnisse sind im überprüften Bereich linear, jedoch wird für das Verfahren eine Konzentration

von 3,4  $\mu\text{mol/l}$  als untere Nachweisgrenze angegeben (ABBOTT DIAGNOSTICS, 1997). Beim Vergleich mit den Referenzwerten für Bilirubin von Hund und Katze wird deutlich, daß dieses Verfahren somit für diese Tierarten völlig ungeeignet ist.

Auch beim Vergleich Vollblut, Plasma und Serum ergeben sich für die Tierarten Hund und Katze wiederum nicht akzeptable Ergebnisse, bei der Tierart Pferd zeigen sich sehr gut korrelierende Werte, im Serum liegen die Meßwerte im Mittel um 4,9% signifikant höher. Bei Hund und Katze sind die Korrelationen schlecht, in der graphischen Darstellung streuen die Meßwerte sehr stark um die Ausgleichsgerade und die Mittelwertunterschiede sind nicht akzeptabel.

Daher ergibt auch eine Aufbewahrung der Proben bei der Tierart Hund sowohl in Vollblut als auch in Plasma und Serum inakzeptable Ergebnisse. Bei der Tierart Pferd bleiben die Meßwerte in Vollblut bis 48 Stunden und in Plasma und Serum bis 72 Stunden stabil, unabhängig von der Aufbewahrungstemperatur (KELLER, 1975; GUDER und WISSER, 1986; SONNTAG, 1986). Jedoch ist eine Lagerung in Dunkelheit unbedingt notwendig, da es durch Photooxidation zu einer Abnahme von Bilirubin kommen kann (HEINS et al., 1995).

Der Parameter Gesamtbilirubin wurde bisher in der Veterinärmedizin nur für das Rind evaluiert. STARK (1991) erreicht auch für diese Tierart nur unbefriedigende Präzisionen in der Serie mit CVs von 17,44% ( $s = 14,71 \mu\text{mol/l}$ ) und 37,22% ( $s = 5,87 \mu\text{mol/l}$ ) und eine schlechte Korrelation im Methodenvergleich mit  $r=0,4512$  ( $n=46$ ). Auch für humane Proben sind die Präzisionen für den niedrigen Konzentrationsbereich unbefriedigend: der CV der Präzision in der Serie für Vollblutproben beträgt 15,7% ( $s=3,0 \text{mg/l}$ ), für Plasma 11,8% ( $s=8,0 \text{mg/l}$ ) und für Serum 14,6% ( $s=4,0 \text{mg/l}$ ). Für höhere Konzentrationen sind die Präzisionen sehr gut. Der Vergleich mit dem Ektachem 400 und 700 zeigt sehr gute Korrelationen von 0,991 und keine signifikanten Unterschiede (KUBASIK et al., 1988).

Somit ist eine Bestimmung von Gesamtbilirubin mit dem VISION<sup>®</sup>-System nur für die Tierart Pferd sinnvoll.

### 4.3.8 Gesamtprotein

Die Präzisionen sowohl in der Serie als auch von Tag zu Tag sind für diesen Parameter sehr gut. Die CVs sind <2,0%, einzige Ausnahme ist die Präzision im unteren Konzentrationsbereich bei der Tierart Hund, welche mit einem Variationskoeffizienten von 5,25% noch akzeptabel ist.

Der Methodenvergleich ergibt mit  $r > 0,890$  ausreichende Korrelationen, jedoch wird bei der graphischen Darstellung deutlich, daß bei allen drei Tierarten die Ergebnisse des VISION<sup>®</sup> generell höher liegen als die des Vergleichgerätes. Das bestätigt auch die Errechnung der relativen Mittelwertunterschiede, die Meßwerte des VISION<sup>®</sup>-Systems liegen bei den Tierarten Hund und Katze um etwa 13%, beim Pferd sogar um 19% höher. Zwar messen beide Geräte nach der Biuretmethode, jedoch sind die Konzentrationen der einzelnen Bestandteile der Reagenzien unterschiedlich, was eventuell die verschiedenen Ergebnisse erklärt. Es zeigt sich, daß die Meßmethode im angegebenen Bereich linear ist.

Beim Vergleich Vollblut, Plasma und Serum korrelieren die Meßwerte sehr gut, beim Vergleich Plasma-Vollblut ergibt sich nur für die Tierart Katze ein signifikanter, jedoch vernachlässigbarer Mittelwertunterschied von 1,4%. Beim Vergleich Plasma-Serum zeigen sich signifikante Mittelwertunterschiede, die Meßwerte im Serum sind erwartungsgemäß niedriger, da in diesem die Gerinnungsfaktoren fehlen. In der Regel sind die Konzentrationen im Serum um ca. 2-4 g/l erniedrigt, vor allem durch den Verlust von Fibrinogen (LADENSON et al., 1974; LUM und GAMBINO, 1974; TASKER, 1978; OSHIMA et al., 1989).

Bei der Aufbewahrung der verschiedenen Probenarten ist der Parameter Gesamtprotein sehr stabil. Alleine bei der Tierart Hund sind bei der Lagerung der Vollblutproben bei Zimmertemperatur relevante Abweichungen vom Ausgangswert meßbar. Dies ist auf einsetzende Hämolyse zurückzuführen, da bei der Biuretmethode der Proteinanteil des Chromoproteids Hämoglobin mitbestimmt wird (LAESSIG et al., 1976; FRANK et al., 1978; THOMAS, 1998).

Der Parameter Protein wurde bisher für die Tiermedizin nicht evaluiert. SASSE und EDWARDS (1987) erreichen mit den VISION<sup>®</sup> Kontrollen Präzisionen mit CVs von 1,3% bzw. 0,8%. Die Ergebnisse von humanen Proben korrelieren sehr gut mit dem Vergleichsgerät Beckman Astra. Die Korrelation beträgt 0,995 (n=57), jedoch sind die Werte des VISION<sup>®</sup> auch hier geringfügig höher.

Die Bestimmung von Gesamtprotein ist mit dem VISION<sup>®</sup>-System aufgrund sehr guter Präzisionsdaten, ausreichender Korrelation, jedoch erheblichen Mittelwertunterschieden nach einer Softwareanpassung für alle drei Tierarten möglich.

#### 4.3.9 Glukose

Die Wiederholbarkeit der Meßergebnisse des Parameters Glukose sind sehr befriedigend. Sowohl in der Serie als auch von Tag zu Tag werden sehr gute Variationskoeffizienten im Bereich von 0,55% bis 4,89% erreicht.

Auch bei der Überprüfung der Richtigkeit der Meßwerte ergeben sich für alle drei Tierarten gute Korrelationen und nur geringe relative Mittelwertunterschiede. Während das VISION<sup>®</sup>-System nach der Hexokinase-Methode arbeitet, unterliegt das im COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup> verwendete Reagenz UNIMATE 7 der Glukose-Dehydrogenase-Methode. Trotz der unterschiedlichen Methodik sind die Ergebnisse direkt miteinander vergleichbar. Die Überprüfung der Linearität zeigt für den gemessenen Bereich ein positives Ergebnis.

Der Vergleich Vollblut, Plasma und Serum ergibt gute Korrelationen. Beim Vergleich Plasma-Vollblut ergeben sich geringe, signifikante Mittelwertunterschiede für die Tierarten Hund und Pferd, beim Vergleich Plasma-Serum nur für das Pferd. Eigentlich würde man bei der Bestimmung von Glukose in Vollblut um 10-15% niedrigere Werte erwarten (GREILING und GRESSNER, 1989; KRAFT et al., 1995; THOMAS, 1998), letztendlich geschieht aber beim VISION<sup>®</sup>-System auch bei der Verwendung von Vollblut die Messung im Plasma, da die Probe durch das Gerät vor der Analyse zentrifugiert wird.

Erwartungsgemäß ergibt die Aufbewahrung von Vollblutproben wegen des Verbrauchs der Glukose durch die zellulären Bestandteile enorme Abweichungen vom Ausgangswert, die bei Zimmertemperatur am größten sind (REHAK und CHIANG, 1988). Auch zeigten sich tierartige Unterschiede. Bei der Aufbewahrung von Vollblut soll daher Natriumfluorid als Gerinnungshemmer eingesetzt werden (KRAFT et al., 1995), wenn noch andere Parameter bestimmt werden sollen besser D-Mannose (LISS, 1989). In Plasma und Serum bleiben die Werte über 72 Stunden konstant.

SALLEE et al. (1990) erreichen bei ähnlichem Versuchsaufbau und den gleichen Tierarten Präzisionen von 1,8% - 2,6%, Korrelationen von 0,954 - 0,990 (Hund: n=51, Katze: n=54, Pferd: n=83) und auch vergleichbare Resultate beim Vergleich der Meßwerte in Vollblut, Plasma und Serum. BÖHM et al. (1988) finden bei Hund und Katze (die Tierarten wurden nicht getrennt ausgewertet) Präzisionen von 1,69% – 2,58% und Korrelationen von 0,847 (n=42) bzw. 0,933 (n=24). HÄMMERLING und STUTE (1988) messen bei Hund und Katze (auch hier erfolgte keine getrennte Auswertung) Präzisionen von 1,41% – 4,04% und eine Korrelation von 0,991 (n=46).

Die Messung von Glukose ist mit dem VISION®-System aufgrund guter Präzisionsdaten und guter Korrelationen im Methodenvergleich für alle drei Tierarten möglich.

#### 4.3.10 Harnstoff-Stickstoff

Die Präzision des Parameters Harnstoff-Stickstoff ist sehr gut und übertrifft die Ergebnisse der Bezugsmethode in den meisten Fällen. Die CVs der Präzisionen in der Serie und von Tag zu Tag liegen zwischen 3,53% und 1,76%.

Beim Methodenvergleich, beide Geräte arbeiten nach dem gleichen Prinzip, ergeben sich mit  $r=0,978$  (Hund),  $r=0,967$  (Katze) und  $r=0,942$  (Pferd) gute Korrelationen. Die Gleichungen der HKGs haben eine Steigung zwischen 0,95 und 1,01 und einen geringen Achsenabschnitt. Somit kann man von vergleichbaren Ergebnissen ausgehen. Es zeigen sich jedoch für alle drei Tierarten signifikante relative Mittelwertunterschiede zwischen 2,9% und 8,7%, was bedeutet, daß die Meßergebnisse des VISION®-Systems generell etwas niedriger liegen als die der Vergleichsmethode. Die Überprüfung der Linearität zeigt ein positives Ergebnis.

Die Parallelbestimmungen in Vollblut, Plasma und Serum zeigen sehr gut übereinstimmende Ergebnisse mit Korrelationen  $r>0,990$  und ohne signifikante Mittelwertunterschiede. Die drei Substrate können somit alternativ verwendet werden.

Bei der Lagerung von Vollblutproben fällt auf, daß der Parameter in Pferdeblut wesentlich stabiler bleibt, als in Proben des Hundes. Während diese bereits nach neun Stunden um bis zu 10% und im weiteren Verlauf um bis zu 25% vom Ausgangswert abweichen, differieren die Ergebnisse beim Pferd auch nach 72 Stunden nur um maximal 11%. Wenn Proben gelagert werden müssen, ist bei diesem Parameter auf Plasma oder Serum zurückzugreifen. Hier sind die Abweichungen mit maximal 6,8% bzw. 2,9% geringer (HEINS et al., 1995).

Andere Autoren finden Präzisionen von 2,2% – 6,7%, gemessen in Kontrollseren (SALLEE et al., 1990), 3,8% (in der Serie) und 4,4% (von Tag zu Tag) (SCHNEIDER et al., 1991), von 1,06% - 4,84% (BÖHM et al., 1988) und von 2,34% – 3,86% (HÄMMERLING und STUTE, 1988). SALLEE et al. (1990) findet Korrelationen von 0,997 (Hund), 0,972 (Katze) und 0,953 (Pferd), BÖHM et al. (1988) von 0,979 und 0,996 und HÄMMERLING und STUTE (1988) von 0,993. SCHNEIDER et al. (1991) findet im Vergleich mit Compur M 2000 CS nur eine Korrelation von  $r=0,170$ , bei der Überprüfung mit einer dritten Methode (Abbott Spectrum) jedoch eine Korrelation von  $r=0,953$ .

Die Messung von Harnstoff-Stickstoff ist mit dem VISION<sup>®</sup>-System aufgrund sehr guter Präzisionen und sehr guten Korrelationen im Methodenvergleich für alle Tierarten möglich.

#### 4.3.11 Kreatinin

Die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse bei der Bestimmung der Präzision in der Serie im unteren Konzentrationsbereich sind mit CVs von 8,33% (Hund) und 9,60% (Pferd) nicht befriedigend. Im mittleren und oberen Meßbereich werden jedoch gute Ergebnisse erreicht (1,06% - 3,15%). Auch bei der Präzision von Tag zu Tag ist der Wert der niedrigen Kontrolle schlechter als der Wert der höheren (7,72% und 3,95%).

Der Methodenvergleich ergibt für die Tierarten Hund und Katze gute Korrelationen, aus der graphischen Darstellung und bei der Berechnung des relativen Mittelwertunterschieds wird jedoch deutlich, daß die Ergebnisse des VISION<sup>®</sup> um 14% (Hund) und 16,6% (Katze) höher liegen als die der Vergleichsmethode. Die Korrelation beim Pferd ist mit  $r=0,862$  weniger

befriedigend, die Meßwerte streuen sehr stark, und auch bei dieser Tierart liegen die Meßwerte im Mittel 16,0% höher. Beide Verfahren basieren auf der Jaffé-Methode (JAFFE, 1886), die jedoch auf unterschiedliche Weise modifiziert wurde. Während der Abbott Test eine Endpunktreaktion ist, mißt der COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup> nach einer kinetischen Methode. Dies bedingt eine unterschiedliche Spezifität der Methoden, wobei in unterschiedlicher Menge sogenannte Nicht-Creatininchromogene mitbestimmt werden (THOMAS, 1998). Dies könnte die Mittelwertunterschiede erklären. Ferner beeinflussen Faktoren wie Temperatur, Konzentration der Pikrinsäure, pH-Wert und interferierenden Substanzen die Jaffé-Methode (SOLDIN et al., 1978; NARAYANAN und APPLETON, 1980). Die Methode zeigte sich im überprüften Meßbereich linear.

Vollblut, Plasma und Serum können alternativ verwendet werden, die Korrelationen bei den Tierarten Hund und Katze sind jedoch auffallend besser als beim Pferd.

Bei der Aufbewahrung von Vollblut kommt es bei Kühlschranktemperaturen auch nach 72 Stunden nur zu Abweichungen von maximal 11%, bei Zimmertemperaturen übersteigen bis 12 Stunden die Abweichungen ebenfalls nicht 10%. Bereits nach 24 Stunden liegen die Meßwerte jedoch 60,5% (Hund) bzw. 43,9% (Pferd) höher als die Ausgangswerte und nach 48 Stunden sind bei der Tierart Hund keine Proben mehr meßbar, beim Pferd weichen die Ergebnisse nach 72 Stunden um über 250% ab, Vollblutproben sollten daher nur sehr kurzfristig gelagert werden. In Plasma und Serum bleiben die Ergebnisse relativ stabil, die Abweichungen betragen maximal 6,1% (HEINS et al., 1995).

Auch bei SALLEE et al. (1990) ist die Präzision gemessen mit den VISION<sup>®</sup> Kontrollen im niedrigen Bereich schlechter als im oberen Konzentrationsbereich (in der Serie 5,9% bzw. 1,4%, von Tag zu Tag 6,5% bzw. 2,8%). Der Methodenvergleich zeigt ebenfalls eine schlechtere Korrelation beim Pferd ( $r=0,861$ ) als bei den Tierarten Hund ( $r=0,988$ ) und Katze ( $r=0,991$ ) und auch der Vergleich von Vollblut, Plasma und Serum zeigt keine klinisch relevanten Unterschiede. SCHNEIDER et al. (1991) allerdings finden beim Methodenvergleich für die Tierart Pferd eine gute Korrelation ( $r=0,9809$ ). Auch bei BÖHM et al. (1988), die eine Evaluation für die Tierarten Hund und Katze durchführten, korrelieren die Ergebnisse gut mit den Vergleichsgeräten (RIELE Photometer, Typ MK 45,  $r=0,982$  und ABBOTT Spektrum,  $r=0,974$ ), auch hier liegt der Mittelwert der Meßwerte des VISION<sup>®</sup> höher. HÄMMERLING und STUTE

(1988) weisen ebenfalls darauf hin, daß die Variationskoeffizienten bei niedrigeren Konzentrationen höher sind als bei höheren und bringen dies u. a. auch mit dem rechnerischen Vorgang des Auf- und Abrundens der Ergebnisse in Zusammenhang.

Aufgrund von erheblichen Mittelwertunterschieden im Methodenvergleich ist die Messung von Kreatinin mit dem VISION<sup>®</sup>-System für Hund, Katze und bedingt auch für die Tierart Pferd erst nach einer Softwareadaption möglich.

#### 4.3.12 Kreatinkinase

Die Präzisionen in der Serie und von Tag zu Tag sind sehr gut. Ausnahme ist die Präzision bei der Tierart Pferd im unteren Meßbereich mit einem CV von 15,88%. Allerdings schwanken die Ergebnisse um weniger als 7 U/l bei einem Mittelwert von 10,84 U/l, weshalb der schlechte CV klinisch nicht relevant ist.

Der Methodenvergleich ergibt sehr gute Korrelationen mit  $r > 0,980$  für alle drei Tierarten. Die HKGs haben eine Steigung nahe 1,00 und einen geringen Achsenabschnitt. Jedoch zeigen sich relative Mittelwertunterschiede von etwa -13%, was bedeutet, daß die Meßwerte des VISION<sup>®</sup> höher liegen als die der Vergleichsmethode. Die Methode zeigt sich im überprüften Meßbereich linear.

Die Messungen in Vollblut, Plasma und Serum ergeben weitestgehend gleiche Werte. Die Korrelationen sind sehr gut, einzig beim Hund beim Vergleich Plasma-Serum ist der Korrelationskoeffizient nur 0,915 und es zeigt sich ein signifikanter Mittelwertunterschied von -21,1%. Bei der graphischen Darstellung wird deutlich, daß vier Meßwerte extrem weit von der WH entfernt liegen. Auch bei der Katze ergibt sich ein signifikanter Mittelwertunterschied von -10,9%. Ein Enzymaktivitätsanstieg im Serum kann durch Austritt der CK aus Thrombozyten erklärt werden (AUGUSTE, 1992).

Bei der Aufbewahrung der Vollblutproben ergeben sich für beide Tierarten unterschiedliche Ergebnisse. Während beim Hund die Enzymaktivitäten über die Zeit kontinuierlich ansteigen (nach 12 Stunden 31% Abweichung bei 4°C, 57% Abweichung bei 22°C, maximale Abweichung nach 48 Stunden bei 22°C 161,6%), bleiben die Meßwerte beim Pferd über 12 Stunden stabil und auch im

Verlauf über 72 Stunden kommt es zu Abweichungen von maximal 11,3%. Grund hierfür ist wohl die einsetzende Hämolyse, ab Konzentrationen von 2,5g/l kommt es indirekt durch Freisetzung von Adenylatkinase aus Erythrozyten zu einem Enzymaktivitätsanstieg (THOMAS, 1998). In Plasma und Serum bleiben die Meßwerte bei 4°C stabil, bei Zimmertemperaturen nimmt die Enzymaktivität kontinuierlich ab, und zwar im Serum im Mittel um das doppelte als im Plasma (nach 72 Stunden im Plasma 13,1% [Hund] und 12,2% [Pferd], im Serum 26,2% [Hund] und 24% [Pferd]) (SCHMIDT und SCHMIDT, 1981).

SCHNEIDER et al. (1991) finden bei der Präzision in der Serie mit frischen Pferdeseren CVs von 1,46% - 3,72% (n=5, an fünf Tagen gemessen).

Die Kreatinkinase ist mit dem VISION®-System aufgrund sehr guter Präzisionen und Korrelationen, jedoch signifikanten Mittelwertsunterschieden erst nach einer Softwareadaption für alle drei Tierarten sehr gut bestimmbar.

#### 4.3.13 Laktat-Dehydrogenase

Die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse für die LDH sind sehr gut. Sowohl die Variationskoeffizienten der Präzisionen in der Serie als auch von Tag zu Tag sind < 5%.

Der Methodenvergleich ergibt mit Korrelationen  $r > 0,950$  gute Ergebnisse, die graphische Darstellung zeigt, daß die Meßergebnisse des VISION® generell höher liegen als die der Vergleichsmethode. Die Hauptkomponentengerade bei der Tierart Hund hat nur eine geringe Steigung (0,73 x) und einen relativen Mittelwertunterschied von - 44,5%, die Steigung der HKG der Katze ist mit 0,95x akzeptabel, jedoch wird auch bei dieser Tierart die Enzymaktivität um 23,4% zu hoch bestimmt. Bei der Tierart Pferd liegen die Ergebnisse nur um 11,6% zu hoch. Die Geräte verwenden unterschiedliche Meßmethoden. Während das Vergleichsgerät COBAS MIRA PLUS® die Oxidation von NADH zu NAD mißt (Umwandlung von Pyruvat zu Laktat), liegt dem VISION® die Umkehrreaktion zugrunde. Die Meßmethode ist im überprüften Bereich linear.

Bei den Tierarten Hund und Katze korrelieren die Meßwerte sowohl beim Vergleich Plasma-Vollblut als auch beim Vergleich Plasma-Serum nur

unbefriedigend, bei der Tierart Hund ergeben sich auch inakzeptable Mittelwertunterschiede. Die graphische Darstellung macht deutlich, daß die Ergebnisse sehr stark streuen. Bei der Tierart Pferd ist eine Verwendung aller drei Substrate möglich, da die Ergebnisse gut korrelieren und die Mittelwertunterschiede zwar signifikant aber gering sind. Auch hier erklären sich die Unterschiede durch die erhöhte Konzentration des Enzyms in den Thrombozyten, welches beim Gerinnungsprozeß zur Gewinnung des Serums aus den Blutplättchen austritt. Auch im Plasma kann es zu erhöhten LDH-Aktivitäten kommen, wenn es nach ungenügender Zentrifugation mit Thrombozyten kontaminiert ist (LADENSON et al., 1974; ROTHWELL und JENDRZEJCZAK, 1976; TASKER, 1978; PAEKE et al., 1984; HEINS et al., 1995). Eine Evaluation des Parameters LDH für das VISION<sup>®</sup>-System ist in der Literatur nicht beschrieben.

Extreme tierartliche Unterschiede ergeben sich bei der Lagerung von Vollblut. Beim Hund beträgt die Abweichung vom Ausgangswert nach 12 Stunden 503% bei den im Kühlschrank gelagerten Proben und 600% bei den bei Zimmertemperatur aufbewahrten. Beim Pferd steigen die Enzymaktivitäten um 17,9% (4°C) bzw. 53,3% (22°C), sodaß auf eine Lagerung von Vollblutproben unbedingt verzichtet werden sollte. Hämolyse verursacht erhöhte Werte, da die Konzentration der LDH in den Erythrozyten 360-fach höher ist als in Plasma. Auch Thrombozyten besitzen eine erhöhte LDH-Aktivität, durch diese kann es ebenfalls abhängig von der Meßmethode zu einem Konzentrationsanstieg kommen (ONO und KITAGUCHIE, 1981; PAEKE et al., 1984; SONNTAG, 1986; THOMAS, 1998). Auch in Serum und Plasma zeigen sich die Ergebnisse beim Pferd mit maximalen Enzymaktivitätsabnahmen von 1,1% (Plasma) bzw. 5,8% (Serum) stabiler als beim Hund, wo die Abweichungen -11,5% im Plasma und -9,8% im Serum betragen, wobei LDH bei 4°C stärker absinkt als bei Zimmertemperatur, aufgrund einer Kälteabilität einiger Isoenzyme (JACOBS et al., 1986; HEINS et al., 1995). Daher sollte die Lagerung von Serum bei Raumtemperatur erfolgen (HENDERSON, 1974).

Die Messung des Enzyms LDH mit dem VISION<sup>®</sup>-System aufgrund sehr guter Präzisionen und Korrelationen, jedoch signifikanten Mittelwertsunterschieden erst nach einer Softwareadaption für alle Tierarten möglich.

#### 4.3.14 Triglyceride

Die Präzision des Parameters Triglyceride ist für den mittleren und oberen Meßbereich in der Serie und von Tag zu Tag ausreichend, für den unteren Konzentrationsbereich in der Serie nicht befriedigend (CV 9,37%). Allerdings kommt der ungünstige CV durch die extrem niedrige Konzentration mit einem Mittelwert von 0,15 mmol/l zustande (maximale Abweichung 0,05 mmol/l) und ist somit für die diagnostische Aussage nicht von Bedeutung.

Die Überprüfung der Richtigkeit der Meßergebnisse des Parameters Triglyceride zeigt bei den Tierarten Hund und Katze im Methodenvergleich gute Korrelationen, die relativen Mittelwertunterschiede liegen mit 5,1% (Hund) und 2,3% (Katze) im akzeptablen Bereich. Beide Geräte messen nach dem gleichen Prinzip: Hydrolyse der Triglyceride mit anschließender enzymatischer Messung des Glycerins. Die Methoden sind allerdings nicht absolut identisch. Das Verfahren des VISION® erweist sich im überprüften Bereich als linear.

Auch kann alternativ Vollblut, Serum und Plasma verwendet werden. Die Meßergebnisse korrelieren gut und es zeigen sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede.

Bei der Aufbewahrung der Vollblutproben zeigen sich die Ergebnisse der im Kühlschrank gelagerten Proben bis 72 Stunden stabil, während es bei Zimmertemperatur zunehmend zu Fehlermeldungen kommt. Obwohl von einer Störung durch Hämolyse erst ab einer Hämoglobinkonzentration von 6,6 g/l auszugehen ist (SONNTAG, 1986), sind interferierende Substanzen für die Störungen verantwortlich. Die Aufbewahrung von Plasma- und Serumproben ist bis 72 Stunden möglich. Zwar kommt es im Plasma zu Abweichungen von 11,2%, allerdings fällt dies wegen der niedrigen gemessenen Konzentrationen nicht ins Gewicht. Eine Konzentrationszunahme über die Zeit erklärt sich durch die Messung von bei Spontanhydrolyse von Phospholipiden frei werdendem Glycerin. Somit wird Glycerin, das nicht aus Triglyceriden stammt, fälschlich mitbestimmt (RIESEN, 1998).

Der Parameter Triglyceride wurde bisher in der Veterinärmedizin nicht evaluiert. MCKENNEY et al. (1993) finden mit humanen Serumpools vergleichbare Ergebnisse, Präzisionen in der Serie mit CVs von 2,9% und 2,7% und eine Präzision von Tag zu Tag von 5,8% (Mittelwert 206 mg/dl) und 2,9% (Mittelwert

324 mg/dl) und einen relativen Mittelwertunterschied von 4,0%. NG et al. (1986) erreichen mit den Kontrollen des VISION<sup>®</sup>-Systems sogar Präzisionen von 2,4% ( $\bar{x}$  =1635mg/l) und 1,7% ( $\bar{x}$  =2809mg/l) und eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Vergleichsgerät Technicon RA-1000 ( $r=0,995$ , Steigung 0,995 x, Achsenabschnitt 117,  $n=40$ ). SACHS et al. (1987) erreichen eine sehr gute Korrelation von 0,999 beim Vergleich Vollblut – Plasma mit einer Steigung von 1,007 und einem Achsenabschnitt von  $-19,31$  ( $n=12$ ). Auch NG et al. (1989) und MATUREN et al. (1987) können keine signifikanten Unterschiede bei den Vergleichsmessungen feststellen.

Somit ist die Messung der Triglyceride mit dem VISION<sup>®</sup>-System aufgrund guter Ergebnisse bei der Überprüfung der Präzision und der Korrelation für die Tierarten Hund und Katze sehr gut möglich.

Tabelle 26: Meßbarkeit der evaluierten Parameter am VISION®-System

<b>Parameter</b>	<b>Evaluation am VISION®-System</b>
<b>α-Amylase</b>	Gute Präzision und Korrelation, signifikante Mittelwertunterschiede, Messung nach Softwareadaption möglich.
<b>Albumin</b>	Gute Präzision, schlechte Korrelation, enorme Mittelwertunterschiede. Messung für Hund und Katze nicht, für Pferd nur bedingt möglich.
<b>ALT</b>	Gute Präzision und Korrelation, keine signifikanten Mittelwertunterschiede, Messung direkt möglich.
<b>AP</b>	Gute Präzision und Korrelation, signifikante Mittelwertunterschiede, Messung nach Softwareadaption möglich.
<b>AST</b>	Gute Präzision (Ausnahme unterer Bereich) und Korrelation, keine signifikanten Mittelwertunterschiede, Messung direkt möglich.
<b>Cholesterin</b>	Gute Präzision und Korrelation, keine signifikanten Mittelwertunterschiede, Messung direkt möglich.
<b>Gesamtbilirubin</b>	Schlechte Präzision im unteren Bereich (Hund auch mittlerer Bereich), Korrelation nur bei Pferd ausreichend. Messung nur beim Pferd.
<b>Gesamtprotein</b>	Gute Präzision und Korrelation, signifikante Mittelwertunterschiede, Messung nach Softwareadaption möglich.
<b>Glukose</b>	Gute Präzision und Korrelation, keine signifikanten Mittelwertunterschiede, Messung direkt möglich.
<b>Harnstoff-N</b>	Gute Präzision und Korrelation, keine signifikanten Mittelwertunterschiede, Messung direkt möglich.
<b>Kreatinin</b>	Gute Präzision, gute Korrelation bei Hund und Katze, Pferd nur mäßig, signifikante Mittelwertunterschiede, Softwareanpassung nötig.
<b>Kreatinkinase</b>	Gute Präzision und Korrelation, signifikante Mittelwertunterschiede, Messung nach Softwareadaption möglich.
<b>LDH</b>	Gute Präzision und Korrelation, signifikante Mittelwertunterschiede, Messung nach Softwareadaption möglich.
<b>Triglyceride</b>	Gute Präzision und Korrelation, keine signifikanten Mittelwertunterschiede, Messung direkt möglich.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war die klinische Evaluierung des ABBOTT VISION<sup>®</sup> Analysesystems für die Tierarten Hund, Katze und Pferd. Dabei lagen die Schwerpunkte sowohl auf der Beurteilung der Praktikabilität des Systems im Hinblick auf die Präsenzdiagnostik, als auch auf der Bewertung der qualitativen Merkmale wie Präzision, Richtigkeit und Linearität der Meßmethoden. Darüber hinaus wurde die Beeinflussung der Meßwerte durch die Lagerdauer bei verschiedenen Temperaturen untersucht und die alternative Verwendbarkeit von Vollblut, Plasma und Serum überprüft. Die Evaluierung umfaßte die Parameter  $\alpha$ -Amylase, Alanin-Amino-Transferase (ALT) (jeweils nur Tierart Hund und Katze), Albumin, Alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (AST), Cholesterin (nur Tierart Hund und Katze), Gesamtbilirubin, Gesamtprotein, Glukose, Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Kreatinkinase (CK), Laktat-Dehydrogenase (LDH) und Triglyceride (nur Tierart Hund und Katze). Als Vergleichsgerät diente der vollautomatische Analysator COBAS MIRA PLUS<sup>®</sup>.

Das VISION<sup>®</sup> Gerät erwies sich als sehr einfach zu bedienendes Präsenzdiagnosesystem, mit welchem Messungen mit geringem Arbeits- und Zeitaufwand durchgeführt werden können. Ein integriertes Qualitätssicherungsprogramm und die Möglichkeit zur Selbstüberprüfung gewährleisteten ein hohes Maß an Zuverlässigkeit.

Die Ergebnisse der Präzisionen in der Serie, durchgeführt mit Plasmaproben der Tierarten Hund und Pferd (pro Parameter für einen niedrigen, mittleren und hohen Konzentrations-/ Aktivitätsbereich), waren in den meisten Fällen sehr gut (CVs <5,00%). Im oberen Konzentrationsbereich ergab sich hiervon nur eine Ausnahme (Triglyceride mit CV 6,99%), im mittleren Bereich waren es die Parameter ALT (CV 5,05% Tierart Hund), Bilirubin (CV 16,63% Tierart Hund, CV 5,07% Tierart Pferd) und Triglyceride (CV 5,29% Tierart Hund). Durch die teilweise extrem niedrigen Meßwerte im unteren Konzentrationsbereich waren hier einige der Variationskoeffizienten > 5,00%, nämlich der Parameter ALT (CV 12,67%, Tierart Hund), AP (CV 8,12% Tierart Hund, CV 5,51% Tierart Pferd), AST (CV 12,37% Tierart Hund, CV 7,98% Tierart Pferd), Bilirubin (CV 25,73% Tierart Hund, CV 86,44% Tierart Pferd), Protein (CV 5,25% Tierart Hund), Kreatinin (CV 8,33% Tierart Hund) Kreatinkinase (CV 15,88% Tierart

Pferd) und Triglyceride (CV 9,37% Tierart Hund). Die Ergebnisse der Präzision von Tag zu Tag, durchgeführt mit den VISION<sup>®</sup> Kontrollen I und II, waren ebenfalls sehr gut, die Variationskoeffizienten waren < 5,00%, Ausnahmen ergaben sich für Kreatinin (7,72% Kontrolle I) und Cholesterin (5,43% Kontrolle II).

Im Methodenvergleich korrelierten die Meßergebnisse des VISION<sup>®</sup> in den meisten Fällen gut bis sehr gut mit denen des Vergleichsgerätes. Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen 0,930 und 0,996. Ausnahmen bildeten der Parameter Albumin, bei dem die Korrelationen mit  $r=0,827$  (Hund),  $r=0,853$  (Katze) und  $r=0,867$  (Pferd) unbefriedigend waren, der Parameter Gesamtbilirubin, hier zeigten die Tierarten Hund ( $r=0,247$ ) und Katze ( $r=0,766$ ) schlechte Ergebnisse, Kreatinin bei der Tierart Pferd mit  $r=0,862$ , die Meßwerte streuten bei dieser Tierart mehr als bei Hund und Katze, und Protein bei der Tierart Pferd, hier war der Korrelationskoeffizient mit  $r=0,892$  nur knapp befriedigend. Signifikante Mittelwertunterschiede > 5,00% zeigten sich bei beinahe allen Parametern (Ausnahmen waren Alanin-Amino-Transferase, Aspartat-Amino-Transferase und Glukose bei allen Tierarten, Harnstoff-Stickstoff bei der Tierart Hund und Triglyceride bei der Tierart Katze), sodaß die Softwareeinstellungen geändert oder aber für den VISION<sup>®</sup> andere Referenzbereiche erstellt werden müßten.

Für alle Parameter bestätigte sich die Linearität der Methoden im überprüften Bereich.

Vollblut, Plasma und Serum können für die Messungen mit dem VISION<sup>®</sup> alternativ verwendet werden. Die Korrelationen der Vergleichsmessungen waren gut bis sehr gut und es zeigten sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede >5%. Ausnahmen bildeten die Parameter Gesamtbilirubin, Kreatinkinase und Laktat-Dehydrogenase, für die sich bei den Tierarten Hund und Katze keine vergleichbaren Ergebnisse zeigten.

Die Meßwerte wurden sowohl von der Aufbewahrungsdauer als auch von der Aufbewahrungstemperatur beeinflußt. Die Veränderungen waren bei der Verwendung von Vollblut am höchsten. Bereits nach 12 Stunden wichen die Ergebnisse bei vielen Parametern um mehr als 10% vom Ausgangswert ab, in der Regel blieben die im Kühlschrank gelagerten Proben länger stabil. Die Parameter  $\alpha$ -Amylase, Albumin, Alanin-Amino-Transferase (bei 4°C), Alkalische

Phosphatase (nur Hund), Aspartat-Amino-Transferase (nur Pferd), Cholesterin (bei 4°C), Gesamtbilirubin (nur Pferd), Protein, Kreatinkinase und Triglyceride (bei 4°C) wichen über 12 Stunden nicht mehr als 5% vom Ausgangswert ab. Im Verlauf über 72 Stunden traten vermehrt Fehlermeldungen auf. Bei der Tierart Pferd waren nach 72 Stunden nur die Parameter Albumin, Alkalische Phosphatase (bei 22°C), Gesamtprotein und Harnstoff-Stickstoff (bei 4°C) stabil und alle Proben meßbar, bei der Tierart Hund war es nur der Parameter Albumin (bei 4°C). In Plasma und Serum blieben die Werte über 72 Stunden stabiler, auch hier zeigte sich eine Abhängigkeit von der Aufbewahrungstemperatur. Im Plasma zeigten sich signifikante Veränderungen > 5% bei den bei 4°C gelagerten Proben nur für den Parameter Gesamtbilirubin, Harnstoff-Stickstoff und Triglyceride (jeweils nur Hund). Im Serum zeigten sich signifikante Abweichungen >5% bei den im Kühlschrank aufbewahrten Proben nur bei den Parametern Alanin-Amino-Transferase, Gesamtbilirubin (nur Hund) und Laktat-Dehydrogenase. Bei 22°C traten sowohl im Plasma als auch im Serum öfter Veränderungen auf.

## 6 SUMMARY

In this thesis, the ABBOTT VISION<sup>®</sup> analyser has been clinically evaluated for dogs, cats and horses. The evaluation focused on both practicability of the system regarding near –patient testing as to the quality specifications precision, accuracy and linearity of the methods. Moreover the influence of storage time at different temperatures on the results was tested and the alternative use of whole blood, plasma and serum was checked. The evaluation comprised the parameters  $\alpha$ -amylase, alanine aminotransferase (ALT), (only for the species dogs and cats), albumin, alkaline phosphatase (AP), aspartate aminotransferase (AST), cholesterol (only for the species dogs and cats), bilirubins, proteins, glucose, urea, creatinine, creatin kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and triglycerides (only for the species dogs and cats). The results were compared to those obtained by the automatic analyser COBAS MIRA PLUS.

The VISION<sup>®</sup> analyser proved to be a very easy to operate near-patient diagnosis system, measurements don't need much work nor time. The built-in quality assurance system and the possibility of auto-control ensure high reliability.

Whole blood, plasma and serum can be used alternatively for measurements with the VISION<sup>®</sup>. The correlations between the results of the comparison measurements ranged from good to very good and there were no significant divergences in the mean values >5% except for the parameters bilirubins, creatin kinase and lactate dehydrogenase, which didn't yield adequate results for.

The results of the precision within day, that were carried out with samples of serum from dogs and horses (for each parameter for a lower, middle and upper range) were excellent in most cases (CV < 5,00%) the only exception in the upper range was the parameter triclycerides (CV 6,99%), In the middle range the parameters ALT (CV 5,05% species dogs), bilirubins (CV 16,63%, species dogs, CV 5,07% species horses) and triclycerides (CV 5,29%, species dogs). Because of the partly extremely low concentrations in the lower range there were more parameters > 5,00% [ALT (CV 12,67%, species dogs), AP (CV 8,12% species dogs, CV 5,51% species horses), AST(CV 12,37% species dogs, CV 7,98% species horses), bilirubins (CV 25,73% species dogs, CV 86,44% species horses), proteins (CV 5,25% species dogs), creatinine (CV

8,33% species dogs), creatin kinase (CV 15,88% species horses) and triglycerides (CV 9,37% species dogs)]. The results of the measurements between day, carried out with VISION controls I and II were equally very good, the coefficients of variation were smaller than 5,00%, exceptions were creatinine (CV 7,72% control I) and cholesterol (CV 5,43%, control II).

The correlations with results by the comparison instrument were in the most cases very good. The coefficients of correlation ranged between 0,930 and 0,996 with the exception of the parameter albumin, whose correlations with  $r = 0,827$  (dogs),  $r = 0,853$  (cats) and  $r = 0,867$  (horses) were unsatisfying and the parameter bilirubins which revealed bad results for dogs ( $r = 0,247$ ) and cats ( $r = 0,766$ ). Creatinine showed bad results with horses ( $r = 0,862$ ), results varied more with this species than with dogs and cats. Proteins with horses which, with a coefficient of correlation of  $r = 0,892$ , were just satisfying. Significant divergence of the mean value  $> 5\%$  occurred with almost all parameters (except for alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and glucose for all species, urea with dogs and triglycerides for cats), therefore the software should be adjusted or the reference intervals for the VISION<sup>®</sup> should be redefined.

The linearity of methods proved to be consistent for all parameters in the tested area.

The results were influenced by both the time and temperature of storage. Changes were most significant when whole blood was used. After only 12 hours results differed more than 10% from the initial reading with many parameters. Samples stored in the refrigerator usually stayed stable for a longer time. The parameters  $\alpha$ -amylase, albumin, alanine aminotransferase (4°C), alkaline phosphatase, only dogs), aspartate aminotransferase (only horses), cholesterol (4°C), bilirubins (only horses), proteins, creatinine kinase and triglycerides (4°C) didn't differ more than 5% from the initial value within 12 hours. Within 72 hours more errors occurred. With horses only the parameters albumin, alkaline phosphatase (22°C), proteins and urea (4°C) had stayed stable after 72 hours and all the samples could be measured. With dogs, it was only the parameter albumin at 4°C. Results stayed more stable for 72 hours in plasma and serum, equally dependent on temperature. In plasma, there were significant changes  $> 5\%$  in the samples stored at 4°C only in the parameter bilirubins, urea and triglycerides (only dogs). In serum significant changes  $> 5\%$  in the samples stored in the refrigerator only occurred in the parameters alanine

aminotransferase, bilirubins (only dogs) and lactate dehydrogenase. At 22°C changes occurred more often in serum and plasma.

---

## 7 SCHRIFTUMVERZEICHNIS

ABBOTT DIAGNOSTICS (1997):

ABBOTT VISION Benutzerhandbuch.  
Abbott GmbH Diagnostika, Wiesbaden

AKTAS, M.; AUGUSTE, D.; LEFEBVRE, H.P.; TOUTAIN, P.L.; BRAUN, J.P.  
(1993):

Creatine kinase in the dog: a review.  
Veterinary Research Communications, 17, 353-369.

ALLAIN, C.C.; POON, L.S.; CHAN, C.S.; RICHMOND, W.; FU, P.C. (1974):

Enzymatic determination of total serum cholesterol.  
Clin.Chem., 20, 470-475.

ARTIS, J.D.; ZAK, B. (1980):

A sensitive reaction for dilute cholesterol determinations.  
Microchem J, 25, 535-542.

AUGUSTE, D. (1992):

Utilisation pratique de la créatine-kinase plasmatique chez le chien: étapes préanalytique et analytique, disposition, valeurs usuelles et variations physiologiques, variations pathologiques et significations diagnostique.  
Vetmed Dissertation, Toulouse,

BANAUCH, D.; BRUMMER, W.; EBELING, W.; METZ, H.; RINDFREY, H.;  
LANG, H.; LEYBOLD, K.; RICK, W.; STAUDINGER, H.J. (1975):

Eine Glukose-Dehydrogenase für die Glukose Bestimmung in  
Körperflüssigkeiten.  
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem., 13, 101-107.

BARTELS, H.; BOHMER, M. (1971):

Eine Mikromethode zur Kreatininbestimmung.  
Clin.Chim.Acta, 32, 81-85.

BARTHELMAI, W.; CZOK, R. (1962):

Enzymatische Bestimmung der Glucose in Blut, Liquor und Harn.  
Klin.Wochenschr., 40, 585-589.

BÄR, U.; ED, A. (1972):

Studies on enzyme elimination.  
Enzyme, 14, 133-156.

BERGMEYER, H.U.; HORDER, M.; REJ, R. (1986):

International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Scientific Committee,  
Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the  
measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 2. IFCC method for  
aspartate aminotransferase (L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC  
2.6.1.1).  
J.Clin.Chem.Clin.Biochem., 24, 497-510.

BERGMEYER, H.U.; HORDER, M.; REJ, R. (1986):

International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Scientific Committee,  
Analytical Section: approved recommendation (1985) on IFCC methods for the  
measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for  
alanine aminotransferase (L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC  
2.6.1.2).  
J.Clin.Chem.Clin.Biochem., 24, 481-495.

BERGMEYER, H.U.; SCHEIBE, P.; WAHLEFELD, A.W. (1978):

Optimization of methods for aspartate aminotransferase and alanine  
aminotransferase.  
Clin.Chem., 24, 58-73.

BESSEY, O.A.; LOWRY, O.H.; BROCK, M.J. (1946):

A method for the rapid determination of Alkaline Phosphatase with five cubic  
millimeters of serum.  
Journal of Biological Chemistry, 164, 321-329.

BICKHARDT, K. (1992):

Kompendium der allgemeinen Inneren Medizin und Pathophysiologie für

Tierärzte.

Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg

BILLS, J.K.; SCHAEFGEN, K.E.; PLATNER, M.L.; BRIEN, B.C.; KARNI, K.R.  
(1989):

Comparison of four chemistry analyzers for physican office and clinic  
laboratories.

Clinical Laboratory Science, 2, 111-115.

BLAND, J.M.; ALTMAN, D.G. (1986):

Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical  
measurement.

Lancet, 1, 307-310.

BLASSING, E.M.; KRAFT, W.; HEGNER, D. (1982):

Enzymaktivitätsbestimmungen in Organen des Pferdes.

Berl.Münch.Tierärztl.Wochenschr., 95, 281-284.

BORNER, K.; KLOSE, S. (1977):

Enzymatic determination of cholesterol with the Greiner Selective Analyzer  
(GSA II).

J Clin Chem Clin Biochem, 15, 121-130.

BOYD, W.J. (1983):

The mechanisms relating to increasis in plasma enzymes and isoenzymes in  
diseases of animals.

Vet.Clin.Path., 12, 9-24.

BÖHM, A.; NIEHAUS, B.; VICK, K.P.; STUTE, I. (1988):

Die Evaluation des Abbott-Vision System in der veterinärmedizinischen  
Laboratoriumsdiagnostik.

Kleintierpraxis, 33, 263-272.

BUDDECKE, E. (1985):

Grundriß der Biochemie, 7.Auflage.

Walter De Gruyter, Berlin, New York

- BUNDESÄRZTEKAMMER (1987):  
Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen  
Laboratorien.  
Lab.med, 12, B519-B529.
- BURKE, J.J.; FISCHER, P.M. (1988):  
A clinician's guide to the office measurement of cholesterol.  
Jama, 259, 3444-3448.
- BÜTTNER, J.; BORTH, R.; BOUTWELL, J.H.; BROUGHTON, P.M.G.;  
BOWYER, R.C. (1980):  
Approved recommendation on quality control in clinical chemistry. Part 2.  
Assessment of analytical methods for routine use.  
J Clin Chem Clin Biochem, 18, 78-88.
- CUCCHERINI, B.; NUSSBAUM, S.J.; SEEFF, L.B.; LUKACS, L.;  
ZIMMERMANN, H.J. (1983):  
Stability of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase  
activities.  
J.Lab.Clin.Med., 102, 370-376.
- DA FONSECA-WOLLHEIM, F. (1988):  
Systeme zur Präsenzdiagnostik im ärztlichen Laboratorium.  
Ärztl.Lab., 5, 171-176.
- DERESER, R. (1989):  
Blutchemische Referenzbereiche in der Labordiagnostik des Hundes.  
Med.Vet.Diss., München
- DGKC (1977):  
Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie (DGKC).  
J Clin Chem Clin Biochem, 15, 249-254.
- DIXON, W.J. (1993):  
BMDP Statistical Software Manual.  
University of California Press; Berkeley, Los Angeles, London

- DONNELLY, J.G.; SOLDIN, S.J.; NEALON, D.A.; HICKS, J.M. (1995):  
Is heparinized plasma suitable for use in routine biochemistry?  
Pediatric Pathology And Laboratory Medicine, 15, 555-559.
- DOUMAS, B.T.; HAUSE, L.L.; SIMUNCAK, D.M.; BREITENFELD, D. (1989):  
Differences between values for plasma and serum in tests performed in the  
Ektachem 700 XR analyzer, and evaluation of "plasma separator tubes  
(PST)".  
Clin Chem, 35, 151-153.
- DOUMAS, B.T.; KWOK-CHEUNG, P.; PERRY, B.W.; JENDRZEJCZAK, B.;  
MCCOMB, R.B.; SCHAFFER, R.; HAUSE, L.L. (1985):  
Candidate reference method for determination of total bilirubin in serum:  
development and validation.  
Clin.Chem., 31, 1779-1789.
- DOUMAS, B.T.; WATSON, W.A.; BIGGS, H.G. (1971):  
Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromcresol  
green.  
Clin.Chim.Acta, 31, 87-96.
- DÖRNER, K. (1999):  
Klinische Chemie und Hämatologie, 3.Auflage.  
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- EGGSTEN, M.; KREUTZ, F.H. (1966):  
Eine neue Bestimmung der Neutralfette in Blutserum und Gewebe.  
Klin.Wochenschr., 44, 262-267.
- EIKMEIER, H. (1993):  
Leber.  
In: Freudiger, U., Grünbaum, E.-G. and Schimke, E.: Klinik der  
Hundekrankheiten, 2.Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, 551-  
559.
- EISENWIENER, H.G.; BABLOK, W.; BARDORFF, W.; BENDER, R.;  
MARKOWETZ, D.; PASSING, H.; SPAETHE, R.; SPECHT, W. (1983):

Präzisionsangaben beim Methodenvergleich.  
Lab.med, 7, 273-281.

EISENWIENER, H.G.; BABLOK, W.; BARDORFF, W.; BENDER, R.;  
MARKOWETZ, D.; PASSING, H.; SPAETHE, R.; SPECHT, W.; VÖLKERT, E.  
(1984):  
Statistische Auswertung beim Methodenvergleich.  
Lab.med, 8, 232-244.

FABINY, D.L.; ERTINGSHAUSEN, G. (1971):  
Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the  
CentrifiChem.  
Clin.Chem., 17, 696-700.

FELDMANN, U.; SCHNEIDER, B.; KLINKERS, H.; HAECKEL, R. (1981):  
A multivariate approach for the biometric comparison of analytical methods in  
clinical chemistry.  
J Clin Chem Clin Biochem, 19, 121-137.

FONTAINE, M.; HAMERLIN, N.; PARADIS, M. (1986):  
Stabilité des parametres sanguins en fonction du temps des conditions  
d'entreposage et de transport chez le chien.  
Med.Vet.Quebec, 16, 157-164.

FONTAINE, M.; HAMERLIN, N.; VRINS, A. (1987):  
Stabilité des parametres sanguins en fonction du temps des conditions  
d'entreposage et de transport chez le cheval.  
Med.Vet.Quebec, 17, 167-173.

FOSSATI, P.; PRENCIPE, L. (1982):  
Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces  
hydrogen peroxide.  
Clin Chem, 28, 2077-2080.

FRANK, J.J.; BERMES, E.W.; BICKEL, M.J.; WATKINS, B.F. (1978):  
Effect of in vitro hemolysis on chemical values for serum.  
Clin Chem, 24, 1966-1970.

- FRASER, C.G.; PETERSEN, P.H.; RICOS, C.; HAECKEL, R. (1992):  
Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry.  
Eur J Clin Chem Clin Biochem, 30, 311-317.
- FREUDIGER, U. (1993):  
Nieren und Harnwege.  
In: Freudiger, U., Grünbaum, E.-G. and Schimke, E.: Klinik der Hundekrankheiten, 2.Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, 575-623.
- GARVEY, M.S.; ZAWIE, D.A. (1984):  
Feline pancreatic disease.  
Small Animal Practice, 14, 1231-1246.
- GREILING, H.; GRESSNER, A.M. (1989):  
Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie.  
Schattauer, Stuttgart, New York
- GRIMMINGER-HEIGL, G. (1993):  
Referenzbereiche in der Labordiagnostik beim Pferd (Blutglucose, Gesamteiweiß, CK, AST, AP, LDH,  $\alpha$ -HBDH, G-GT, GLDH).  
Med.Vet.Diss., München
- GUDER, W.; WISSER, H. (1986):  
Haemolysis as an influence and interference factor in clinical chemistry.  
J Clin Chem Clin Biochem, 24, 125-126.
- HAECKEL, R. (1981):  
Erprobung und Bewertung von Geräten der Laboratoriumsmedizin.  
Lab.med, 5, 1-6.
- HAECKEL, R. (1981):  
Statistical procedures in the comparison of methods.  
Med Lab, 34, 8-14.

HAECKEL, R. (1982):

Empfehlungen zur Anwendung statistischer Methoden beim Vergleich klinisch-chemischer Analysenverfahren.

J Clin Chem Clin Biochem, 20, 107-110.

HAECKEL, R. (1993):

Evaluation methods in laboratory medicine.

VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, New York

HAECKEL, R.; KELLER, H.; KNEDEL, M. (1980):

Recommendations for multi-centre evaluation of analytical instruments in clinical chemistry.

Mitt.Dt.Ges.Klin Chem, 11, 184-194.

HAECKEL, R.; PASSING, H. (1985):

Statistische Probleme beim Vergleich klinisch-chemischer Analysenverfahren.

J Clin Chem Clin Biochem, 23, 307-318.

HANKINSON, S.E. (1989):

Effect of transport on the stability of biochemical markers in blood.

Clin Chem, 35, 2313-2316.

HARTMANN, K. (1990):

Referenzbereiche in der Labordiagnostik der Katze.

Med.Vet.Diss., München

HÄMMERLING, R.; STUTE, I. (1988):

Verfahrenstechnischer und ökonomischer Vergleich zweier

Photometersysteme zur Präsenzdiagnostik in der Kleintierpraxis: Ektachem DT60 (Kodak) und Vision (Abbott).

Kleintierpraxis, 33, 419-432.

HEINEGARD, D.; TIDERSTRÖM, G. (1973):

Determination of serum creatinine by a direct colorimetric method.

Clin.Chim.Acta, 43, 305-310.

HEINS, M.; HEIL, W.; WITHOLD, W. (1995):

Storage of serum or whole blood samples? Effects of time and temperature on 22 serum analytes.

Eur J Clin Chem Clin Biochem, 33, 231-238.

HENDERSON, L. (1974):

Isoenzymes of lactate dehydrogenase.

In: Bergmeyer, H. U.: Methods of enzymatic analysis, Weinheim, 138-138.

HENRY, R.J.; CHIOMORI, N.; GOLUB, O.J.; BERKMAN, S. (1960):

Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase.

Am J Clin Pathol, 34, 381-398.

HICKS, J.M.; IOSEFSOHN, M. (1987):

Another physician's office analyzer: the Abbott "Vision" evaluated.

Clin Chem, 33, 817-819.

HICKS, J.M.; IOSEFSOHN, M.; GREENBERG, L. (1991):

A comparison of three desktop chemistry analyzers for the pediatric practice.

Clin Pediatr Phila, 30, 217-224.

HOFMANN, E. (1999):

Medizinische Biochemie systematisch, 2. Auflage.

UNI-MED Verlag AG, Bremen

HOLEN, J.T.; SCHULZ, S.G.; WONG, S.T. (1986):

The application of two-dimensional centrifugation to clinical chemistry testing.

Upsala J Med Sci, 91, 151-154.

HORDER, M.; MAGID, E.; PITKANEN, E.; HARKONEN, M.; STROMME, J.H.;  
THEODORSEN, L.; GERHARDT, W.; WALDENSTROM, J. (1979):  
Recommended method for the determination of creatine kinase in blood  
modified by the inclusion of EDTA. The Committee on Enzymes of the  
Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology (SCE).  
Scand.J.Clin.Lab.Invest., 39, 1-5.

ICSH (1984):

Protocol for evaluation of automated blood cell counters.  
Clin.Lab.Haemat., 69-84.

JACOBS, E.; HISSIN, P.J.; PROPPER, W.; MAYER, L.; SARKOZI, L. (1986):  
Stability of lactate dehydrogenase at different storage temperatures.  
Clin Biochem, 19, 183-188.

JAFFE, M. (1886):

Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und  
über eine neue Reaktion des Kreatinins.  
Z Physiol.Chem., 10, 391-400.

JENDRASSIK, I.; GROF, P. (1938):

Vereinfachte photometrische Methode zur Bestimmung des Bilirubins.  
Biochem Zschr, 297, 81-89.

JUNG, K.; BLANK, W.; SCHOLZ, D. (1986):

Stability of subfractions of highdensity lipoproteins in stored sera.  
Clin Chem, 32, 1986-1986.

KALTWASSER; BÖHM, B.; KATTERMANN; HAUX, P. (1989):

Erprobung des Analysensystems Boehringer Mannheim Hitachi 717 bei 25 °C.  
Lab.med, 13, 277-286.

KANEKO, J.J. (1980):

Clinical biochemistry of domestic animals.  
Academic Press, London

KARLSON, P. (1977):

Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 10. Auflage.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

KARMEN, A.; WROBLEWSKI, F.; LADUE, J.S. (1955):

Transaminase activity in human blood.  
J of Clin Investigation, 34, 126-133.

KELLER, H. (1975):

Lagerungsbedingte Fehler bei der Bestimmung von 11 Parametern in  
heparinisiertem Vollblut.  
Z Klin Chem Klin Biochem, 13, 217-224.

KELLER, H. (1987):

Das Vision-System. Ein Evaluationsbericht.  
Lab.med, 11, 7-19.

KELLER, P. (1979):

Enzymaktivitäten bei kleinen Haus- und Laboratoriumstieren: Organanalysen,  
Plasmaspiegel und intrazelluläre Verteilung.  
Kleintierpraxis, 24, 51-68.

KELLER, P. (1981):

Enzyme activities in the dog: tissue analyses, plasma values, and intracellular  
distribution.  
Am.J.Vet.Res., 42, 575-582.

KELLER, P. (1986):

Enzymaktivitäten in Organen, Zellfraktionen und Körperflüssigkeiten des  
Hundes unter spezieller Berücksichtigung klinisch-diagnostischer Aspekte.  
Schweiz.Arch.Tierheilkd., 128, 1-25.

KELLER, P.; KRAFT, W. (1988):

Klinische Chemie. Einsatz der klinischen Chemie als Hilfsmittel zur Diagnose  
von Erkrankungen kleiner Haustiere.  
Tierärztl.Prax., 16, 307-315.

KELLER, P.; WALL, M. (1982):

Plasmaenzymaktivitäten beim Hund: Einfluss von Alter und Geschlecht.  
Schweiz.Arch.Tierheilkd., 124, 83-95.

KERR, M.G. (2001):

Veterinary laboratory medicine: clinical biochemistry and heamatology.  
Blackwell Scientific Publications, Oxford

KLAUKE, R.; SCHMIDT, E.; LORENTZ, K. (1993):

Recommendations for carrying out standard ECCLS procedures (1988) for the catalytic concentrations of creatine kinase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase at 37 degrees C. Standardization Committee of the German Society for Clinical Chemistry, Enzyme Working Group of the German Society for Clinical Chemistry. Eur.J.Clin.Chem.Clin.Biochem., 31, 901-909.

KLEIN, A.; MISCHKE, R. (1998):

Klinische Prüfung des naßchemischen Analysegerätes VetScan beim Hund. Praktischer Tierarzt, 79, 1100-1111.

KOCH, T.R.; MEHTA, U.; LEE, H.; AZIZ, K.; TEMEL, S.; DONLON, J.A.; SHERWIN, R. (1987):

Bias and precision of cholesterol analysis by physician's office analyzers. Clin Chem, 33, 2262-2267.

KÖNIG, R.; DAUWALDER, H.; RICHTERICH, R. (1971):

Vergleichende Bestimmungen der Uringlucosekonzentration mit der Polarimetrie und einer enzymatischen Methode (Hexokinase/glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase. Schweiz.Med.Wochenschr., 101, 860-866.

KRAFT, W. (1987):

Diagnostik von Leberkrankheiten bei Hund, Katze und Pferd. Tierärztl.Prax. 15, 343-347.

KRAFT, W.; DÜRR, U. (1995):

Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 3. Auflage.  
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York

KRAFT, W.; GHERMAI, A.K.; WINZINGER, H.; KNOLL, L. (1983):

Der Vergleich der Serumaktivitäten von AST, ALT, GLDH, AP und GGT in der  
Diagnostik von Lebererkrankungen des Hundes.  
BMTW, 96, 421-431.

KRAFT, W.; HARTMANN, K.; DERESER, R. (1995):

Altersabhängigkeiten von Laborwerten bei Hund und Katze. Teil I:  
Enzymaktivitäten im Blutserum.  
Tierärztl Prax. 23, 502-508.

KRAFT, W.; KLEE, W.; BOSTEDT, H.; HEINRITZI, K. (1995):

Klinische Endokrinologie.  
In: Kraft, W. and Dürr, U.: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin,  
Stuttgart, New York, 186-200.

KRAFT, W.; WESKAMP, M.; DIETL, A. (1994):

Untersuchungen zum Serum-Cholesterin des Hundes.  
Tierärztl Prax. 4, 392-397.

KREUTZIG, T. (1992):

Biochemie.  
Jungjohann Verlagsgesellschaft, Neckarsulm-Stuttgart.

KROLL, M.H.; EMANCIPATOR, K. (1993):

A theoretical evaluation of linearity.  
Clin Chem, 39, 405-413.

KROUWER, J.S.; SCHLAIN, B. (1993):

A method to quantify deviations from assay linearity.  
Clin Chem, 39, 1689-1693.

- KUBASIK, N.P.; CORDY, P.A.; MURRAY, C.; D'SOUZA, J.P. (1988):  
Total bilirubin determined in blood of adults with Abbott's "Vision System".  
Clin Chem, 34, 770-771.
- LADENSON, J.H.; TSAI, L.M.B.; MICHAEL, J.H.; KESSLER, G.; JOIST, J.H.  
(1974):  
Serum versus heparinized plasma for eighteen common chemistry tests.  
Am J Clin Pathol, 62, 545-552.
- LAESSIG, R.H.; HASSEMER, D.J.; PASKEY, T.A.; SCHWARTZ, T.H. (1976):  
The effects of 0.1 and 1.0 per cent erythrocytes and hemolysis on serum  
chemistry values.  
Am J Clin Pathol, 66, 639-644.
- LANEVSCI, A.; KRAMER, J.W. (1996):  
Comparison of two dry chemistry analyzers and a wet chemistry analyzer  
using canine serum.  
Veterinary Clinical Pathology, 25, 10-13.
- LEDAIN, M.Y.; FERRAT, R.; HARTMANN, T. (1988):  
Evaluation of a new triglyceride reagent based on glycerophosphate oxidase.  
J Clin Chem Clin Biochem, 29, 756-757.
- LINDNER, A. (1991):  
Comparison of clinical chemical variables in blood plasma and serum of  
horses.  
Eur J Clin Chem Clin Biochem, 11 ref.,
- LINDNER, A. (1991):  
Einfluß von unterschiedlicher Lagerungstemperatur, -dauer und  
Probenausgangsmaterial auf klinisch-chemische Blutvariablen beim Pferd.  
J.Vet.Med, A 38, 433-440.
- LISS, E. (1989):  
Reduzierung des Glucoseabfalls beim Aufbewahren von Blutproben.  
Lab.med, 13, 43-45.

- 
- LORENZ, K.; KLAUKE, R. (1994):  
Empfehlungen zur Bestimmung der katalytischen Konzentration der Enzyme AP, Cholinesterase, GLDH und LDH bei 37°C.  
Klinische Chemie Mitteilungen, 25, 17-24.
- LORENZ, R.J. (1996):  
Grundbegriffe der Biometrie.  
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- LOUDERBACK, A.; MEALY, E.H.; TAYLOR, N.A. (1968):  
A new dye-binding technic using bromcresol purple for determination of albumin in serum.  
Clin Chem, 14, 793-794.
- LÖFFLER, G. (1999):  
Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie, 3.Auflage.  
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
- LUM, G.; GAMBINO, S.R. (1974):  
A comparison of serum versus heparinized plasma for routine chemistry tests.  
Am J Clin Pathol, 61, 108-113.
- LUMSDEN, J.H.; MULLEN, K. (1989):  
Clinical chemistry. In-clinic analysis, quality control, reference values and system selection.  
Small Animal Practice, 19, 875-897.
- MATUREN, A.; FRANCOEUR, T.A.; WYNN, A.L.; REID, D.L.; ANDERSON, C.P. (1987):  
Clinical performance of the Abbott "Vision System": reference intervals and specimen type comparisons.  
Clin Chem, 33, 1078-1079.

MCGOWAN, M.W.; ARTISS, J.D.; STRANDBERGH, D.R.; ZAK, B. (1983):  
A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides.

Clin.Chem., 29, 538-542.

MCKENNEY, J.M.; FARY, D.F.; MILLER, G.; PROCTOR, J.D.; CHINCHILI, V.M. (1993):

An evaluation of two compact analyzers used for lipid analysis.

J Fam Pract, 36, 526-533.

MEYER, J.G. (1990):

Labormedizin, 4.Auflage.

Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

NAGODE, L.A.; ED, A. (1966):

Enzyme activities of canine tissues.

Am.J.Vet.Res., 27, 1385-1393.

NANJI, A.A.; POON, R.; HINBERG, I. (1988):

A physician office analyzer. Evaluation of quality of results obtained by technical and nontechnical personnel.

Arch Pathol Lab Med, 112, 242-244.

NANJI, A.A.; POON, R.; HINBERG, I. (1988):

Near-patient testing. Quality of laboratory test results obtained by non-technical personnel in a decentralized setting.

Am J Clin Pathol, 89, 797-801.

NARAYANAN, S.; APPLETON, H.D. (1980):

Creatinine: a review.

Clin.Chem., 26, 1119-1126.

NG, R.H.; ALTAFFER, M.; STATLAND, B.E. (1986):

Analytical performance of the Abbott Vision System.

Clin Chem, 32, 1413-1413.

- 
- NG, R.H.; ALTAFFER, M.; STATLAND, B.E. (1986):  
Effects of various interferences on the Abbott Vision System.  
Clin Chem, 32, 1989-1990.
- OLIVER, I.T. (1955):  
A spectrophotometric method for the determination of Creatine Phosphokinase  
and Myokinase.  
Biochem J, 61, 116-121.
- ONO, T.; KITAGUCHIE, K. (1981):  
Serum constituents analysis: Effect of duration and temperature of storage  
blood.  
Clin Chem, 27, 35-38.
- OSHIMA, T.; HASEGAWA, T.; JOHNI, I.; KITAZAWA, S. (1989):  
Variations in protein binding of drugs in plasma and serum.  
Clin Chem, 35, 1722-1725.
- PAEKE, M.J.; PEJAKOVIC, M.; ALDERMAN, M.J.; PENBERTHY, L.A.;  
WALMSLEY, R.N. (1984):  
Mechanism of platelet interference with measurement of lactate  
dehydrogenase activity in plasma.  
Clin Chem, 30, 518-520.
- PINNELL, A.E.; NORTHAM, B.E. (1978):  
New automated dye-binding method for serum albumin determination with  
bromcresol purple.  
Clin.Chem., 24, 80-86.
- PLONAIT, H. (1980):  
Labordiagnostik für die Tierärztliche Praxis.  
Paul Parey Verlag, Berlin, Hamburg
- POSEN, S. (1970):  
Turnover of circulating enzymes.  
Clin Chem, 16, 71-84.

PREISWERK, L. (1969):

Über die Transaminase- und alkalische Phosphatase-Aktivitäten in den Organen bei der Katze.

Med.Vet.Diss., Bern

PSCHYREMBEL, W. (1994):

Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage.

de Gryter, Berlin; New York

RADIN, M.J. (1991):

Interpretation von Laborwerten.

In: Fenner, W. R.: Kleintierkrankheiten, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 783-798.

RAUSCHER, E.; NEUMANN, U.; SCHAICH, E.; VON-BULOW, S.;

WAHLEFELD, A.W. (1985):

Optimized conditions for determining activity concentration of alpha-amylase in serum, with 1,4-alpha-D-4-nitrophenylmaltoheptaoside as substrate.

Clin.Chem., 31, 14-19.

REHAK, N.N.; CHIANG, B.T. (1988):

Storage of whole blood: effect of temperature on the measured concentrations of analytes in serum.

Clin Chem, 34, 2111-2114.

REID, C.M.; JENNINGS, G.L.; LEONARD, R.F.; CONYERS, R.A. (1991):

Measuring blood cholesterol outside the pathology laboratory: issues of accuracy and reliability.

Aust J Public Health, 15, 142-146.

REJ, R.; BRETAUDIÈRE, J.P. (1980):

Effects of metal ions on the measurement of alkaline phosphatase activity.

Clin Chem, 26, 423-428.

REJ, R.; BRETAUDIÈRE, J.P.; JENNY, R.W.; JACKSON, K.Y. (1981):

Measurement of alkaline phosphatase activity: characterization and

identification of an activator in 2-amino-2-methyl-1-propanolol.  
Clin Chem, 27, 1401-1409.

RIESEN, W.F. (1998):  
Fettstoffwechsel.  
In: Thomas, L.: Labor und Diagnose, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH,  
Frankfurt, 171-189.

ROSALKI, S.B. (1967):  
An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination.  
J.Lab.Clin.Med., 69, 696-705.

ROTHWELL, D.J.; JENDRZEJCZAK, B. (1976):  
Lactate dehydrogenase activities in serum and plasma.  
Clin Chem, 22, 1024-1026.

RUEDI, R.; FORRER, R.; EGGENBERGER, E.; ARNOLD, P.; LUTZ, H. (1988):  
Evaluation of the Kodak Ektachem DT 60 dry chemistry analysis system for its  
suitability in veterinary medicine.  
Praktischer Tierarzt, 2, 16-26.

RÜHLING, K.; LANG, A.; HOLTZ, H.; WINKLER, L.; SCHLAG, B.; TILL, U.  
(1992):  
Increase in plasma total and lipoprotein cholesterol during incubation of whole  
blood samples at 37°C.  
Clin Chim Acta, 205, 205-212.

SACHS, E.; SACHS, B.; BERNSTEIN, L.H. (1987):  
Correlation studies for whole blood vs plasma with the "Vision" analyzer.  
Clin Chem, 33, 1268-1268.

SACHS, L. (1984):  
Angewandte Statistik, Anwendung statistischer Methoden.  
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio

SALLEE, S.; RIPPEL, R.; HOFFMANN, W.E. (1990):  
Evaluation of an automated tabletop blood biochemical analyzer for the

veterinary clinical pathology laboratory.

Journal of the American Veterinary Medical Association, 196, 307-312.

SARBER, R.L.; LIVSHIN, L.; RASMUSSEN, J.; BLAIR, H.E.; ROUSH, W.  
(1986):

Rapid measurement of serum amylase with a stable chromagenic substrate.

Clin Chem, 32, 1136-1137.

SASSE, E.A.; EDWARDS, J.B. (1987):

Serum amylase and gamma-glutamyltransferase assay in the Abbott "Vision" system.

Clin Chem, 33, 722-723.

SASSE, E.A.; EDWARDS, J.B. (1987):

Total protein, albumin, calcium, and hemoglobin determined with the Abbott "Vision" system.

Clin Chem, 33, 711-711.

SCANDINAVIAN SOCIETY FOR CLINICAL CHEMISTRY AND CLINICAL  
PHYSIOLOGY, C.O.E.S. (1979):

Scan J Clin Lab Invest, 39, 1-5.

SCHIMKE, R.T. (1973):

Control of enzyme levels in mammalian tissues.

Adv.Enzymol., 37, 135-187.

SCHMIDL, M.; VON FORSTNER, D. (1985):

Veterinärmedizinische Laboruntersuchungen für die Diagnose und  
Verlaufskontrolle, 3.Auflage.

Böhringer Mannheim GmbH, Mannheim

SCHMIDT, E.; SCHMIDT, F.W. (1981):

Kleine Enzym-Fibel.

Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim

SCHMIDT, E.; SCHMIDT, F.W.; HERFARTH, C.; OPITZ, K.; VOGELL, W.  
(1966):

Studien zum Austritt von Zell-Enzymen am Modell der isolierten, perfundierten Ratten-Leber.

Enzymol.Biol.Clin., 7, 185-202.

SCHNEIDER, C.; MÜLLER, F.P.; BERTSCHI, I. (1991):

Das vollautomatische Analysensystem Vision in der Pferdepraxis im Vergleich mit Compur M 2000 CS.

Tierärztl Prax, 19, 216-221.

SCHULZ, S.G.; HOLEN, J.T.; DONOHUE, J.P.; ET, A. (1985):

Two dimensional centrifugation for desk-top clinical chemistry.

Clin Chem, 31, 1457-1463.

SKURK, A.; THOMAS, L. (1988):

$\alpha$ -Amylase: Vergleich zweier Bestimmungsmethoden.

Lab.med, 12, 116-117.

SOCIÉTÉ FRANCAISE DE BIOLOGIE CLINIQUE (1982):

Ann Biol Clin, 40, 154-159.

SOCIÉTÉ FRANCAISE DE BIOLOGIE CLINIQUE (1982):

Recommendations for measuring the catalytic concentration of creatine kinase in humanserum at +30°C.

Ann Biol Clin, 40, 138-149.

SOCIÉTÉ FRANCAISE DE BIOLOGIE CLINIQUE (1982):

Recommendations for determining the catalytic concentration of lactate dehydrogenase in human serum at +30°C.

Ann Biol Clin, 40, 160-164.

SOLDIN, S.J.; HENDERSON, L.; HILL, J.G. (1978):

The effect of billirubin and ketons on reaction rate methods for measurement of creatinine.

Clin Biochem, 11, 82-86.

SOMMER, H.; STYRIE, J. (1990):

Bestimmung der Referenzbereiche einiger Enzyme, Stoffwechselmetaboliten

und Mineralstoffe im Blutplasma von Pferden unterschiedlicher Rassen und Nutzungsformen. 2. Mitteilung: Stoffwechselmetaboliten.  
Tierärztliche Umschau, 45, 860-866.

SONNTAG, O. (1986):

Haemolysis as an interference factor in clinical chemistry.  
J.Clin.Chem.Clin.Biochem., 24, 127-139.

STAMM, D. (1988):

Qualitätssicherung der quantitativen Bestimmungen im Laboratorium. Neue Richtlinien der Bundesärztekammer.  
Dt.Ärzteblatt, 85, B517-530.

STARK, B. (1991):

Evaluierung der Präsenzdiagnosesysteme "Reflotron", "Seralyzer" und "Vision" anhand verschiedener Blutparameter beim Rind.  
Med.Vet.Diss. Berlin

STARK, B. (1995):

Referenzbereiche in der Labordiagnostik beim Pferd (Bilirubin, Sekundäres Bilirubin, Cholesterin, Triglyceride, Lipase, alpha-Amylase, Cholinesterase).  
Med.Vet.Diss., München

STAVLJENIC, A.; VRKIC, N.; HERAK, C.; KUMMAR, K.; TOPIC, E. (1987):

Analytical performance of the Vision system evaluated.  
Clin Chem, 33, 1672-1673.

STÜNZI, H.; WEISS, E. (1990):

Allgemeine Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin  
8.Auflage.  
Parey-Verlag, Berlin

SUTER, P.F. (2000):

Harnapparat.  
In: Niemand, G. and Suter, P. F.: Praktikum der Hundeklinik, 8. Auflage,  
Parey Buchverlag, Berlin, 569-598.

SUTER, P.F. (2000):

Leber- und Gallengangserkrankungen, Aszites.

In: Niemand, H. G. and Suter, P. F.: Praktikum der Hundeklinik, Parey Verlag, Berlin, 539-557.

SZASZ, G.; GRUBER, W.; BERNT, E. (1976):

Creatine kinase in serum: 1. Determination of optimum reaction conditions.

Clin.Chem., 22, 650-656.

TALKE, H.; SCHUBERT, G.E. (1965):

Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut und Serum im optischen Test nach Warburg.

Klin.Wochenschr., 43, 174-175.

TASKER, J.B. (1978):

Studies on the use of coulter chemistry in the veterinary laboratory.

Cornell Vet., 68, 480-505.

THE COMMITTEE ON ENZYMES OF THE SCANDINAVIAN SOCIETY FOR CLINICAL PHYSIOLOGY (1974):

Rekommended methods for the determination of four enzymes in blood.

Scan J Clin Lab Invest, 33, 291-306.

THOMAS, L. (1986):

Neue Entwicklungen und Techniken auf dem Gebiet der Präsenzdiagnostik.

Lab.med, 10, 153-159.

THOMAS, L. (1998):

Labor und Diagnose.

TH-Books VerlagsgesellschaftmbH, Frankfurt/Main

THOMPSON, J.C.; HODGES, C.T.; DOBLER, G.L.; WILLIAMSON, J.A. (1981):

Response-surface-optimized, zinc-enhanced assay for serum alkaline phosphatase.

Clin Chem, 27, 1171-1175.

---

TIFFANY, T.O.; JANSEN, J.M.; BURTIS, C.A.; OVERTON, J.B.; SCOTT, C.D.  
(1972):

Enzymatic kinetic rate and end-point analyses of substrate, by use of a  
GeMSAEC fast analyzer.  
Clin.Chem., 18, 829-840.

WACKER, W.E.C.; ULMER, D.D.; VALLEE, B.L. (1956):

Metalloenzymes and myocardial Infarction.  
New England Journal of Medicine, 255, 449-456.

WEICHSELBAUM, T.E. (1946):

An accurate and rapid method for the determination of proteins in small  
amounts of blood serum and plasma.  
Am J Clin Pathol, 16, 40-49.

WROBLEWSKI, F.; LADUE, J.S. (1956):

Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease.  
Proceedings of the Society for Experimental Biologie and Medicine, 91, 569-  
571.

YÜCEL, D.; DALVA, K. (1992):

Effect of in vitro hemolysis on 25 common biochemical tests.  
Clin Chem, 38, 575-577.

ZIEVE, L.W.E.A. (1963):

Species differences in pancreatic lipolytic and amylolytic enzymes.  
J.Appl.Pysiol., 18, 77-82.

## 8 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. E.-G. Grünbaum danke ich für die Überlassung des Themas und der Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Besonders danken möchte ich Herrn HDoz. Dr. A. Moritz für die fachliche Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Arbeit und seiner jeder Zeit gewährten Hilfsbereitschaft bei der Lösung von Problemen.

Ein herzliches Dankeschön allen Kollegen und Praktikanten der MVK I und der chirurgischen Veterinärklinik für ihre immerwährende Bereitschaft, mich beim Sammeln der Blutproben zu unterstützen. Ohne ihre freundschaftliche und kollegiale Hilfe wäre das Gelingen der Arbeit nicht möglich gewesen.

Meine Dankbarkeit gilt auch den Mitarbeitern der MVK I, besonders Frau I. Klein, Frau H. Schulte, Frau C. Bender und Frau U. Weiß für die unermüdliche Unterstützung beim Messen der Proben.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Abteilung Biomathematik und Datenverarbeitung Herrn Dr. K. Failing und Herrn H. Heiter für ihre unverzichtbare Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein Dank gilt auch der Firma Abbott Diagnostics für die freundliche Bereitstellung der Geräte zur Durchführung der Studie.

Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen meiner Familie für ihre Anteilnahme, ihre Geduld und für alle Unterstützung.

---

## 9 ANHANG

### 9.1 Ergänzende Angaben zur Präzision in der Serie

Im Folgenden sind ergänzende Angaben zur Präzision in der Serie des VISION<sup>®</sup> und des Vergleichsgerätes dargestellt. Angegeben sind jeweils Mittelwerte( $\bar{x}$ ), Standardabweichungen( $s$ ) sowie kleinste( $x_{\min}$ ) und größte( $x_{\max}$ ) Meßwerte der einzelnen Tage innerhalb einer Probe bei 20facher Wiederholungsmessung.

Tabelle 27:  $\alpha$ -Amylase: Präzision innerhalb der einzelnen Tage. (Angegeben sind jeweils Mittelwert [ $\bar{x}$ ], Standardabweichung [s], kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ] und Anzahl der Messungen [n]).

Gerät Niveau Tag			Hund (U/l)				
			$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n
Vision	1	1	44,32	2,69	39,83	51,10	20
		2	45,21	1,95	41,93	50,64	20
		3	42,86	1,30	40,15	45,53	20
	2	1	803,38	13,06	775,45	823,77	20
		2	807,15	10,13	793,14	830,22	20
		3	829,09	10,56	810,86	852,13	20
	3	1	1134,0	19,95	1106	1188	20
		2	1123,1	16,46	1090	1155	20
		3	1105,5	19,46	1077	1143	20
Cobas	1	1	57,75	0,85	56	59	20
		2	58,45	1,10	57	62	20
		3	52,00	0,56	51	53	20
	2	1	844,2	6,84	832	859	20
		2	945,5	10,90	932	983	20
		3	962,15	9,75	948	989	20
	3	1	1329,3	19,85	1308	1384	20
		2	1118,8	8,74	1099	1140	20
		3	1276,1	12,63	1253	1292	20

Die Präzision der  $\alpha$ -Amylase wurde nur für die Tierart Hund bestimmt.

Tabelle 28: **Alanin-Amino-Transferase**: Präzision innerhalb der einzelnen Tage. (Angabe sind jeweils Mittelwert [̄], Standardabweichung [s], kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ] und Anzahl der Messungen [n]).

Gerät Niveau Tag			Hund (U/l)				
			$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n
Vision	1	1	5,04	0,57	4,01	5,82	20
		2	6,20	0,70	4,91	7,50	20
		3	5,66	0,84	4,26	7,50	20
	2	1	18,32	0,83	16,99	19,78	20
		2	17,20	1,04	15,60	19,85	20
		3	16,92	0,75	15,55	18,33	20
	3	1	236,61	1,19	234,87	239,52	20
		2	234,49	3,76	227,52	241,54	20
		3	243,65	4,41	236,43	256,70	20
Cobas	1	1	6,35	0,86	5	7	20
		2	8,00	0,73	7	10	20
		3	9,1	0,55	8	10	20
	2	1	19,35	0,59	18	20	20
		2	19,35	0,59	18	20	20
		3	19,40	0,50	19	20	20
	3	1	233,95	1,10	232	236	20
		2	231,20	1,47	228	234	20
		3	225,85	1,35	223	229	20

Die Präzision der Alanin-Amino-Transferase wurde nur für die Tierart Hund bestimmt.

Tabelle 29: **Albumin**: Präzision innerhalb der einzelnen Tage. (Angegeben sind jeweils Mittelwert [ $\bar{x}$ ], Standardabweichung [s], kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ] und Anzahl der Messungen [n]).

Gerät Niveau Tag			Hund (g/l)					Pferd (g/l)				
			$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n
Vision	1	1	2,29	0,08	2,19	2,39	20	9,28	0,15	9,01	9,56	19
		2	2,34	0,04	2,28	2,43	20	9,00	0,11	8,83	9,19	20
		3	2,28	0,05	2,23	2,41	20	9,00	0,14	8,68	9,26	20
	2	1	6,50	0,07	6,34	6,64	20	14,14	0,14	13,75	14,35	20
		2	6,34	0,05	6,24	6,43	20	13,66	0,18	13,35	13,99	20
		3	6,37	0,05	6,28	6,48	20	13,61	0,17	13,34	13,91	20
	3 *	1	-	-	-	-	-	32,25	0,46	31,21	33,02	20
		2	-	-	-	-	-	32,53	0,41	32,43	33,22	20
		3	-	-	-	-	-	32,21	0,29	31,69	32,63	20
Cobas	1	1	17,67	0,26	17,1	18,0	20	11,89	0,44	10,3	12,4	20
		2	16,85	0,33	15,8	17,2	20	11,38	0,53	10,2	12,0	20
		3	16,78	0,34	16,3	17,6	20	11,52	0,21	11,1	11,8	20
	2	1	29,95	0,59	28,9	31,0	20	20,54	0,26	20,1	21,1	20
		2	29,45	0,62	28,4	30,8	20	21,45	0,22	21,0	22,0	20
		3	29,05	0,30	28,5	29,6	20	19,95	0,22	19,4	20,4	20
	3 *	1	-	-	-	-	-	34,99	0,51	34,0	36,0	20
		2	-	-	-	-	-	33,37	0,45	32,5	34,2	20
		3	-	-	-	-	-	34,84	0,44	33,6	35,7	20

\*Das VISION-Analysesystem misst Albumin zu niedrig, daher erfolgen keine Präzisionsangaben für das Niveau 3 (hohe Konzentration).

Tabelle 30: **Alkalische Phosphatase**: Präzision innerhalb der einzelnen Tage.  
 (Angabe sind jeweils Mittelwert [̄], Standardabweichung [s],  
 kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ]  
 und Anzahl der Messungen [n]).

Gerät Niveau Tag			Hund (U/l)					Pferd (U/l)				
			̄	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	̄	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n
Vision	1	1	19,13	1,76	15,83	21,67	20	25,11	1,64	21,39	28,00	20
		2	20,61	1,56	17,50	23,66	20	25,45	1,20	23,56	27,55	20
		3	18,99	1,44	16,73	21,53	20	22,47	1,13	20,04	24,82	20
	2	1	219,64	3,17	214,02	225,66	20	281,58	7,99	270,01	300,87	20
		2	217,49	2,95	213,06	224,17	20	374,15	5,43	262,91	281,69	20
		3	216,32	4,02	204,13	221,89	20	279,01	6,94	265,73	294,75	20
	3	1	1080,1	13,10	1054	1102	20	350,51	9,13	337,29	374,99	20
		2	1106,6	20,96	1074	1147	20	366,09	9,87	350,01	386,37	20
		3	1097,8	9,72	1082	1126	20	359,68	9,54	347,19	380,92	20
Cobas	1	1	14,10	1,80	12	21	20	9,00	1,08	7	11	20
		2	15,30	1,66	11	18	20	14,05	1,32	12	16	20
		3	16,50	2,97	14	28	20	10,75	1,52	9	14	20
	2	1	263,25	6,38	254	277	20	270,95	3,19	266	279	20
		2	268,60	4,49	263	276	20	265,05	3,50	258	271	20
		3	267,70	6,42	257	279	20	281,25	2,92	276	286	20
	3	1	1544,9	29,75	1460	1586	20	325,75	4,48	319	334	20
		2	1494,2	56,55	1277	1560	20	328,65	9,53	317	346	20
		3	1577,9	43,05	1502	1690	20	334,10	9,22	299	344	20

Tabelle 31: **Aspartat-Amino-Transferase**: Präzision innerhalb der einzelnen Tage. (Angabe sind jeweils Mittelwert [ $\bar{x}$ ], Standardabweichung [s], kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ] und Anzahl der Messungen [n]).

Gerät Niveau Tag			Hund (U/l)					Pferd (U/l)				
			$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n
Vision	1	1	4,24	0,53	3,23	5,41	20	8,11	0,39	7,09	8,65	20
		2	3,96	0,58	2,85	5,16	20	7,92	0,75	6,20	9,17	20
		3	4,23	0,41	3,65	4,95	20	8,01	0,72	6,88	9,40	20
	2	1	38,14	0,75	36,70	39,64	20	149,85	1,20	148,00	151,77	20
		2	35,99	0,90	34,72	37,37	20	158,24	2,37	149,37	160,92	20
		3	35,60	0,92	33,95	37,43	20	151,50	4,53	143,31	157,19	20
	3	1	185,84	1,53	183,79	189,66	20	195,41	2,63	192,03	203,01	19
		2	183,25	3,81	170,63	187,19	20	191,71	4,07	186,78	199,83	20
		3	188,64	1,65	186,35	193,95	20	195,94	3,39	190,46	202,41	20
Cobas	1	1	3,75	0,64	2	5	20	8,65	0,49	8	9	20
		2	3,75	0,72	1	4	20	8,30	0,47	8	9	20
		3	4,50	0,51	4	5	20	8,90	0,31	8	9	20
	2	1	32,75	0,44	32	33	20	150,35	0,99	149	153	20
		2	33,00	0,0	33	33	20	149,25	0,79	148	151	20
		3	31,45	0,51	31	31	20	149,60	1,05	148	152	20
	3	1	262,95	1,67	260	266	20	196,20	1,58	194	199	20
		2	248,55	8,58	239	267	20	201,25	1,29	198	203	20
		3	268,55	1,40	266	271	20	199,45	1,05	198	201	20

Tabelle 32: **Cholesterin**: Präzision innerhalb der einzelnen Tage. (Angegeben sind jeweils Mittelwert [ $\bar{x}$ ], Standardabweichung [s], kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ] und Anzahl der Messungen [n]).

Gerät Niveau Tag			Hund (mmol/l)				
			$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n
Vision	1	1	0,38	0,004	0,37	0,39	20
		2	0,40	0,004	0,39	0,41	20
		3	0,32	0,02	0,29	0,35	20
	2	1	6,37	0,06	6,24	6,47	20
		2	6,48	0,09	6,39	6,71	20
		3	6,45	0,05	6,34	6,52	20
	3	1	11,46	0,68	10,67	12,29	20
		2	11,15	0,29	10,78	11,60	20
		3	12,01	0,10	11,89	12,22	20
Cobas	1	1	0,20	0,05	0,1	0,3	20
		2	0,19	0,03	0,1	0,2	20
		3	0,23	0,04	0,2	0,3	20
	2	1	6,58	0,09	6,4	6,7	20
		2	6,88	0,07	6,7	7	20
		3	6,74	0,09	6,5	6,9	20
	3	1	11,16	0,24	10,6	11,8	20
		2	11,41	0,25	10,8	11,8	20
		3	10,93	0,17	10,7	11,2	20

\* Die Präzision des Cholesterins wurde nur für die Tierart Hund bestimmt.

Tabelle 33: **Gesamtbilirubin:** Präzision innerhalb der einzelnen Tage.  
 (Angabe sind jeweils Mittelwert [8], Standardabweichung [s],  
 kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ]  
 und Anzahl der Messungen [n]).

Gerät Niveau Tag			Hund ( $\mu\text{mol/l}$ )					Pferd ( $\mu\text{mol/l}$ )				
			8	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	8	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n
Vision	1	1	6,25	0,89	4,07	4,68	20	1,95	1,32	0,17	3,93	16
		2	1,66	1,25	0,57	6,54	20	2,38	1,08	0,66	4,24	20
		3	3,88	0,84	2,15	5,50	20	0,73	0,54	0,11	1,09	3
	2	1	8,39	1,08	6,54	9,92	20	35,68	1,33	33,55	39,64	20
		2	9,56	1,33	7,37	11,78	20	35,37	1,10	33,19	37,88	20
		3	9,50	2,00	7,02	12,67	20	36,87	1,14	33,61	38,18	20
	3	1	150,65	1,73	148,29	155,60	20	317,90	4,13	312,55	323,88	20
		2	150,27	1,13	148,49	152,27	20	316,69	2,92	311,86	320,95	20
		3	149,18	0,98	147,51	151,38	20	316,25	2,99	309,88	321,01	20
Cobas	1	1	0,33	0,11	0,2	0,6	20	2,29	0,13	2,0	2,5	19
		2	0,34	0,49	0,1	2,4	20	2,51	0,12	2,2	2,7	20
		3	0,37	0,09	0,3	0,6	20	2,61	0,14	2,3	2,9	20
	2	1	2,20	0,14	2,0	2,5	20	36,38	1,04	32,2	37,1	19
		2	2,35	0,61	2,2	2,4	20	37,05	0,30	36,6	28,1	20
		3	1,94	0,12	1,7	2,2	20	38,21	0,14	37,9	38,5	20
	3	1	140,84	1,03	139,4	143,7	20	291,45	2,88	286,1	296,2	20
		2	143,88	0,74	142,2	145,1	20	286,26	2,33	282,3	290,5	20
		3	141,71	5,36	123,9	145,9	20	284,59	1,97	281,4	288,1	20

Tabelle 34: **Gesamtprotein:** Präzision innerhalb der einzelnen Tage.  
 (Angabe sind jeweils Mittelwert [̄], Standardabweichung [s],  
 kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ]  
 und Anzahl der Messungen [n] ).

Gerät Niveau Tag			Hund (g/l)					Pferd (g/l)				
			̄	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	̄	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n
Vision	1	1	5,36	0,27	4,90	5,96	20	29,82	0,74	28,30	30,93	20
		2	5,84	0,28	5,32	6,42	20	28,73	0,38	28,26	29,73	20
		3	5,45	0,32	4,59	5,88	20	28,79	0,40	27,90	29,38	20
	2	1	56,76	0,64	55,40	57,74	20	71,22	0,99	69,39	73,61	20
		2	55,06	0,74	54,24	56,78	20	70,53	1,04	68,05	72,47	20
		3	55,14	0,80	53,95	56,70	20	71,49	1,00	70,06	73,32	20
	3	1	109,26	1,29	106,98	112,66	20	79,84	0,70	78,19	81,65	20
		2	110,42	1,30	107,81	112,94	20	79,56	0,67	78,42	80,57	20
		3	111,26	1,41	109,11	113,94	20	79,22	0,99	77,62	81,63	20
Cobas	1	1	5,59	0,36	4,9	6,5	20	26,31	0,34	25,8	27,1	20
		2	6,23	0,24	6,0	7,0	20	26,23	0,26	25,8	26,7	20
		3	5,54	0,18	5,0	5,8	20	26,44	0,28	25,9	27,0	20
	2	1	48,41	6,16	47,1	49,6	20	59,63	0,50	58,4	60,6	20
		2	49,40	0,51	48,5	50,7	20	57,95	0,95	56,0	59,4	20
		3	47,82	0,49	46,8	48,8	20	60,00	0,90	58,4	61,6	20
	3	1	94,46	1,93	91,4	98,0	20	66,07	0,65	65,2	68,2	20
		2	94,22	1,40	91,3	96,7	20	69,78	0,69	68,7	71,5	20
		3	96,16	1,48	93,8	98,5	20	67,31	1,22	65,0	70,6	20

Tabelle 35: **Glukose**: Präzision innerhalb der einzelnen Tage. (Angegeben sind jeweils Mittelwert [ $\bar{x}$ ], Standardabweichung [ $s$ ], kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ] und Anzahl der Messungen [ $n$ ]).

Gerät Niveau Tag			Hund (mmol/l)					Pferd (mmol/l)				
			$\bar{x}$	$s$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	$n$	$\bar{x}$	$s$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	$n$
Vision	1	1	0,68	0,03	0,64	0,72	20	1,20	0,05	1,12	1,28	20
		2	0,64	0,04	0,59	0,75	20	1,12	0,06	1,02	1,24	20
		3	0,61	0,03	0,56	0,67	20	1,24	0,03	1,17	1,30	20
	2	1	6,25	0,10	6,06	6,46	20	2,37	0,08	2,20	2,48	20
		2	6,42	0,07	6,31	6,60	20	2,31	0,05	2,22	2,44	20
		3	6,48	0,08	6,33	6,64	20	2,43	0,09	2,22	2,55	20
	3	1	26,13	0,14	25,86	26,39	20	5,08	0,05	4,97	5,16	20
		2	25,12	0,26	24,48	25,44	20	5,03	0,05	4,92	5,15	20
		3	24,43	0,48	23,51	25,09	20	5,08	0,04	4,99	5,13	20
Cobas	1	1	0,69	0,07	0,5	0,8	20	1,26	0,05	1,2	1,3	20
		2	0,71	0,02	0,7	0,8	20	1,30	0,05	1,2	1,4	20
		3	0,67	0,06	0,5	0,7	20	1,25	0,06	1,2	1,4	20
	2	1	6,72	0,09	6,6	6,9	20	2,47	0,07	2,4	2,6	20
		2	6,61	0,12	6,5	6,8	20	2,49	0,03	2,4	2,5	20
		3	6,30	0,11	5,9	6,4	20	2,5	0,05	2,4	2,6	20
	3	1	25,72	0,19	25,5	26,3	20	5,22	0,11	5,0	5,5	20
		2	25,79	0,22	25,3	26,1	20	5,69	0,05	5,6	5,8	20
		3	26,66	0,27	26,3	27,3	20	5,29	0,05	5,2	5,4	20

Tabelle 36: **Harnstoff-Stickstoff**: Präzision innerhalb der einzelnen Tage.  
 (Angabe sind jeweils Mittelwert  $[\bar{x}]$ , Standardabweichung  $[s]$ ,  
 kleinster gemessener Wert  $[x_{\min}]$ , größter gemessener Wert  $[x_{\max}]$   
 und Anzahl der Messungen  $[n]$  ).

Gerät Niveau Tag			Hund (mmol/l)					Pferd (mmol/l)				
			$\bar{x}$	$s$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	$n$	$\bar{x}$	$s$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	$n$
Vision	1	1	2,10	0,07	1,95	2,24	20	2,22	0,07	2,09	2,35	20
		2	2,04	0,06	1,97	2,17	20	2,20	0,08	2,08	2,34	20
		3	2,06	0,07	1,89	2,20	20	2,15	0,08	2,00	2,30	20
	2	1	5,39	0,13	5,10	5,67	20	5,76	0,17	5,44	6,00	20
		2	5,32	0,13	5,15	5,55	20	5,74	0,13	5,44	6,03	20
		3	5,44	0,11	5,29	5,75	20	6,08	0,28	5,60	6,46	20
	3	1	16,68	0,29	16,29	17,15	20	12,62	0,36	11,82	13,30	20
		2	17,12	0,39	16,50	17,82	20	12,12	0,36	11,33	12,68	20
		3	17,37	0,19	17,14	17,79	20	12,00	0,35	11,42	12,65	20
Cobas	1	1	2,03	0,11	1,8	2,2	20	2,31	0,15	2,1	2,6	20
		2	2,60	0,10	2,5	2,8	20	2,24	0,09	2,1	2,4	20
		3	2,02	0,16	1,7	2,2	20	2,17	0,09	1,9	2,3	20
	2	1	5,80	0,13	5,5	6,0	20	5,87	0,09	5,7	6,1	20
		2	5,57	0,35	4,8	6,0	20	6,15	0,12	6,0	6,4	20
		3	5,31	0,25	4,9	5,7	20	6,85	0,11	6,7	7,1	20
	3	1	17,43	0,46	16,6	18,2	20	12,46	0,09	12,3	12,6	20
		2	16,50	0,57	15,6	17,5	20	12,94	0,23	12,6	13,3	20
		3	18,39	0,24	18,1	19,0	20	12,75	0,10	12,6	12,9	20

Tabelle 37: **Kreatinin**: Präzision innerhalb der einzelnen Tage. (Angegeben sind jeweils Mittelwert [ $\bar{x}$ ], Standardabweichung [s], kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ] und Anzahl der Messungen [n]).

Gerät Niveau Tag			Hund ( $\mu\text{mol/l}$ )					Pferd ( $\mu\text{mol/l}$ )				
			$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n
Vision	1	1	86,70	8,57	71,18	95,50	20	41,78	5,34	32,39	50,03	20
		2	84,50	8,21	72,82	103,17	20	49,94	3,48	43,89	57,15	20
		3	94,34	4,73	82,46	103,72	20	50,96	4,68	44,11	60,98	20
	2	1	478,85	10,59	457,86	499,17	20	94,09	5,08	87,17	106,13	20
		2	468,67	21,22	434,52	502,57	20	92,87	3,72	85,09	99,01	20
		3	446,10	8,98	428,61	458,96	20	95,74	4,98	88,49	106,46	20
	3	1	959,7	20,0	913,7	992,7	20	140,83	4,46	131,55	150,73	20
		2	954,8	19,1	917,2	992,0	20	142,05	3,66	133,41	149,96	20
		3	980,9	17,3	949,0	1003,2	20	149,02	8,89	132,21	164,64	20
Cobas	1	1	89,19	1,35	86,6	91,2	20	29,12	1,04	27,2	30,8	20
		2	86,27	1,90	81,1	88,6	20	28,74	0,90	26,9	30,3	20
		3	82,88	1,56	80,8	88,4	20	33,44	1,38	31,2	36,2	20
	2	1	406,77	5,03	398,2	415,5	20	96,76	1,32	94,9	99,1	20
		2	405,04	3,98	400,0	413,7	20	98,45	1,54	93,9	101,0	20
		3	392,49	3,61	387,6	400,8	20	100,69	1,70	97,9	104,5	20
	3	1	838,23	13,28	820,4	860,9	20	270,68	2,50	266,4	274,9	20
		2	815,33	13,65	780,7	835,9	20	272,54	3,80	262,5	278,1	20
		3	794,75	7,74	774,9	810,6	20	272,92	3,02	267,6	277,7	20

Tabelle 38: **Kreatinkinase**: Präzision innerhalb der einzelnen Tage. (Angabe sind jeweils Mittelwert [̄], Standardabweichung [s], kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ] und Anzahl der Messungen [n]).

Gerät Niveau Tag			Hund (U/l)					Pferd (U/l)				
			$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n
Vision	1	1	57,26	2,29	52,64	62,08	20	10,28	1,74	6,37	12,74	20
		2	56,08	2,02	51,70	59,49	20	11,09	1,74	7,76	14,27	20
		3	52,84	2,85	49,09	59,80	20	11,15	1,68	8,62	13,92	19
	2	1	266,60	4,16	259,58	276,94	20	97,79	2,25	92,43	100,98	20
		2	274,10	6,52	264,18	288,36	20	98,25	1,96	93,94	101,15	20
		3	278,72	3,10	272,42	285,09	20	97,18	1,36	93,56	98,76	20
	3	1	570,05	11,46	552,42	595,13	20	576,33	4,63	567,51	586,01	20
		2	578,53	7,46	566,58	597,58	20	575,83	6,48	568,11	590,49	20
		3	570,78	19,70	546,00	597,97	20	584,13	10,02	574,31	619,26	20
Cobas	1	1	53,65	0,75	52	55	20	6,40	0,88	6	9	20
		2	52,60	0,50	52	53	20	9,20	0,95	8	13	20
		3	49,85	0,49	49	51	20	8,05	0,22	8	9	20
	2	1	241,60	1,19	240	244	20	84,50	0,95	83	87	20
		2	240,55	1,67	237	244	20	83,80	0,95	82	85	20
		3	250,00	5,36	235	256	20	83,90	1,71	82	89	20
	3	1	473,55	4,95	463	481	20	489,90	4,29	483	499	20
		2	473,90	7,64	454	487	20	483,20	4,09	473	487	20
		3	490,00	4,40	481	497	20	487,55	3,95	480	494	20

Tabelle 39: **Laktat-Dehydrogenase**: Präzision innerhalb der einzelnen Tage.  
 (Angabe sind jeweils Mittelwert [̄], Standardabweichung [s],  
 kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ]  
 und Anzahl der Messungen [n]).

Gerät Niveau Tag			Hund (U/l)					Pferd (U/l)				
			̄	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	̄	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n
Vision	1	1	35,31	1,67	32,52	38,18	20	44,64	1,03	42,85	46,64	20
		2	35,48	1,55	32,89	39,27	20	45,97	3,12	40,76	52,36	20
		3	34,67	1,69	31,28	37,13	20	42,38	1,47	39,76	45,49	20
	2	1	251,79	4,13	242,58	259,47	20	289,35	5,44	280,64	297,76	20
		2	250,75	4,27	242,00	258,08	20	343,61	3,94	335,56	350,02	20
		3	248,30	2,94	243,04	253,36	20	350,03	2,56	345,29	355,38	20
	3	1	1057,1	14,69	1030,0	1080,0	20	714,96	7,84	702,45	736,70	20
		2	1052,6	13,66	1030,0	1072,0	20	559,02	19,02	530,68	589,70	20
		3	1035,1	12,94	1009,0	1059,0	20	626,11	10,00	611,15	642,30	20
Cobas	1	1	17,95	30,39	10	147	20	29,80	1,64	27	35	20
		2	14,45	0,61	13	15	20	27,10	1,07	25	29	20
		3	11,55	1,32	10	15	20	30,25	2,02	23	33	20
	2	1	178,30	2,11	172	181	20	315,55	4,12	305	322	20
		2	177,60	2,87	173	187	20	312,55	3,62	305	319	20
		3	177,85	2,46	173	182	20	320,00	1,69	317	323	20
	3	1	822,80	7,12	811	840	20	671,95	6,68	660	683	20
		2	808,40	7,04	792	824	20	637,00	4,45	627	647	20
		3	831,40	5,51	818	840	20	549,30	10,83	526	564	20

Tabelle 40: **Triglyceride**: Präzision innerhalb der einzelnen Tage. (Angegeben sind jeweils Mittelwert [ $\bar{x}$ ], Standardabweichung [ $s$ ], kleinster gemessener Wert [ $x_{\min}$ ], größter gemessener Wert [ $x_{\max}$ ] und Anzahl der Messungen [ $n$ ]).

Gerät Niveau		Tag	Hund (mmol/l)				
			$\bar{x}$	$s$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	$n$
Vision	1	1	0,15	0,02	0,13	0,20	20
		2	0,16	0,02	0,12	0,19	20
		3	0,14	0,01	0,12	0,17	20
	2	1	1,75	0,02	1,70	1,77	20
		2	1,97	0,03	1,92	2,03	20
		3	1,78	0,01	1,76	1,80	20
	3	1	3,40	0,29	2,96	3,96	20
		2	3,65	0,21	3,09	3,96	20
		3	3,47	0,23	3,04	3,92	20
Cobas	1	1	0,73	0,02	0,70	0,77	20
		2	0,71	0,03	0,66	0,73	20
		3	0,58	0,01	0,55	0,59	20
	2	1	1,71	0,12	1,54	1,86	20
		2	1,75	0,10	1,61	1,90	20
		3	1,71	0,02	1,67	1,75	20
	3	1	3,49	0,01	3,46	3,51	20
		2	3,61	0,02	3,56	3,64	20
		3	3,67	0,03	3,61	3,71	20

Die Präzision der Triglyceride wurde nur für die Tierart Hund bestimmt.