

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

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



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



ABAXIS Europe GmbH
Bunsenstr. 9-11
64347 Griesheim
Germany

1. Verwendungszweck

Die Piccolo® General Chemistry 13 Reagenzscheibe und das Piccolo-Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress® Analysesystem für klinische Chemie dienen zur in vitro quantitativen Bestimmung von Alaninaminotransferase (ALT), Albumin, alkalischer Phosphatase (ALP), Amylase, Aspartat-Aminotransferase (AST), Calcium, Creatinin, Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Glucose, Gesamtbilirubin, Gesamtprotein, Harnstoffstickstoff (BUN) und Harnsäure in heparinisiertem Vollblut, heparinisiertem Plasma oder Serum im klinischen Labor oder am Point-of-Care.

Nur für Kunden in den USA

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

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

2. Zusammenfassung und Erklärung der Tests

Die Piccolo Gen Chem 13 Reagenzscheibe und das Piccolo-Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie stellen ein *In-vitro*-Diagnosesystem dar, das den Arzt bei der Diagnose folgender Störungen unterstützt:

Alanine aminotransferase (ALT):	Erkrankungen der Leber, einschließlich Virus Hepatitis und Zirrhose.
Albumin:	Leber- und Nierenkrankheiten.
Alkalische Phosphatase (ALP):	Leber-, Knochen-, Parathyroid-, und Darmkrankheiten.
Amylase:	Pankreatitis.
Aspartate aminotransferase (AST):	Erkrankungen der Leber sowie Hepatitis und Virus bedingte Gelbsucht, Schock.
Kalzium:	Parathyroidea, Knochen-, und chronische Nierenerkrankungen; Tetanie
Kreatinin:	Nierenerkrankungen, Dialyseüberwachung.
Gamma-Glutamyltransferase (GGT):	Erkrankungen der Leber, einschließlich Alkoholzirrhose und primärer sowie sekundärer Lebertumore.
Glukose:	Störungen des Carbohydrate Metabolismus, einschließlich Diabetes Mellitus Typ I und II und Hypoglykemie.
Gesamtbilirubin:	Erkrankungen der Leber, einschließlich Hepatitis und Obstruktion der Gallenblase; Gelbsucht.
Gesamteiweiß:	Erkrankungen der Leber, der Niere, des Knochenmarks; Metabolische Störungen und Fehler in der Nahrungsaufnahme.
Harnstoffstickstoff (BUN):	Nierenerkrankungen und Metabolische Erkrankungen.
Harnsäure:	Nieren- und Stoffwechselstörungen einschließlich Nierenversagen und Gicht.

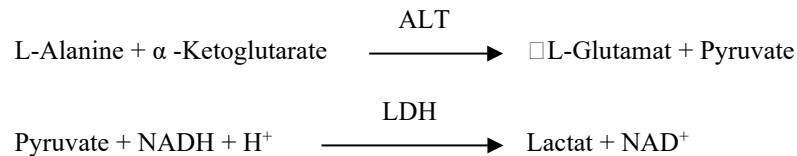
Wie bei allen diagnostischen Prüfverfahren sind vor der abschließenden Diagnose sämtliche andere Prüfverfahren, einschließlich des klinischen Status des Patienten, in Betracht zu ziehen.

3. Testprinzipien

Alanine aminotransferase (ALT)

Zur Bestimmung von Alanine aminotransferase (ALT) existieren drei unterschiedliche Methoden. Zwei der Methoden — die colorimetrische Dinitrophenylhydrazine coupling Technik^{1,2} und die fluoreszenz enzymatische Methode — werden selten genutzt.³ Die gebräuchlichste Methode zur Bestimmung von ALT Konzentrationen im Serum basiert auf der Arbeit von Wróblewski und LaDue⁴. Eine modifizierte Wróblewski and LaDue Methode wird von der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) empfohlen.⁵

Die zum Gebrauch auf dem Piccolo-Blutchemie-Analysesystem entwickelte Methode ist eine Modifizierung des IFCC empfohlenen Verfahrens. In dieser Reaktion katalysiert ALT die Wandlung einer Aminogruppe von L-Alanine zu α -Ketoglutarate zur Bildung von L-Glutamat und Pyruvate. Lactate Dehydrogenase katalysiert die Umwandlung von Pyruvate zu Lactat. Begleitend wird NADH zu NAD⁺ oxidiert, wie im folgenden Reaktionsschema erläutert.

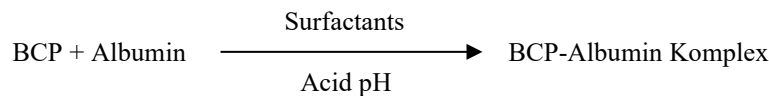


Die Rate der Änderung des Absorptionsunterschiedes zwischen 340 nm und 405 nm ist durch die Umwandlung von NADH in NAD⁺ verursacht. Diese ist direkt proportional zur Menge an ALT in der Probe.

Albumin (ALB)

Frühe Methoden zur Messung von Albumin basieren auf Fraktionstechniken^{6,7,8} der Tryptophananteile von Globulin.^{9,10} Diese Methoden sind unhandlich und nicht spezifisch. Zwei immunochemische Techniken werden als Referenzmethoden betrachtet, sind jedoch teuer und zeitaufwendig¹¹. Farbbindungstechniken sind die am häufigsten gebrauchten Methoden zur Bestimmung von Albumin. Bromcresol Grün (BCG) ist die am häufigsten verwendete Methoden, kann aber zu falsch erhöhten Werten führen.¹² Bromcresol Purpur (BCP) ist als Methode mit der besten Spezifität in Gebrauch.^{13,14}

An Albumin gebundenes Bromcresol Purpur (BCP) ändert die Farbe von Gelb in blaue Farbe. Das Absorptionsmaximum ändert sich mit der Farbänderung.

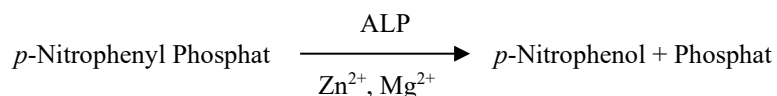


Gebundenes Albumin ist zur Konzentration von Albumin in der Probe proportional. Dies ist eine Endpunktreaktion, die als der Unterschied zwischen der Absorption zwischen 600 nm und 550 nm gemessen ist.

Alkalische Phosphatase (ALP)

Techniken, Alkalische Phosphatase zu messen, wurden erstmals vor über 60 Jahren entwickelt. Mehrere dieses Endpunkt- oder Zwei-Punkt spektrophotometrischen Methoden^{15,16} werden heute als veraltet oder zu hinderlich betrachtet. Die Verwendung von *p*-Nitrophenyl Phosphat (*p*-NPP) steigerte die Geschwindigkeit der Reaktion.^{17,18} Die Zuverlässigkeit dieser Technik wurde durch die Verwendung eines Metallionenpuffers deutlich verbessert, da die Konzentration von Magnesium- und Zinkionen in der Reaction nicht verändert wird.¹⁹ Die Referenzmethode²⁰ des amerikanischen Verband für klinische Chemie (AACC) verwendet *p*-NPP als Substrat und einen Metallionenpuffer.

Die Piccolo Methode ist eine modifizierte AACC und IFCC²¹ Methode. Alkalische Phosphatase hydrolysiert *p*-NPP in Metallionenpuffer und formt *p*-Nitrophenol und Phosphat.

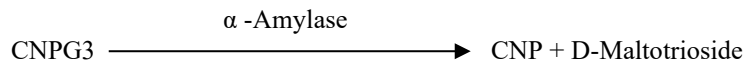


ALP in der Probe ist proportional zur Zuwachsrate des Absorptionsunterschiedes zwischen 405 nm und 500 nm.

Amylase (AMY)

Etwa 200 verschiedene Tests zur Bestimmung von Amylase wurden entwickelt. Die meisten Methoden verwenden eine gepufferte Polysaccharidelösung jedoch unterschiedliche Detektionsverfahren. Viscosimetrische Methoden liefern schlechte Präzision und Genauigkeit²², während turbidimetrische und iodometrische Methoden kompliziert zu standardisieren sind.^{23,24} Verbreitet werden Saccharogenic und Chromolytische Methoden verwendet. Klassisch ist die saccharogenic Methode²⁵, jedoch schwierig und zeitaufwendig.²⁶ Chromolytische Methoden welche *p*-Nitrophenyl-Glycosides als Substrat verwenden wurden entwickelt.²⁷ Diese Verfahren weisen eine höhere Spezifität für Pankreas-Amylase als für Speichelamylase auf und sind leicht zu bestimmen.²⁷

In der Piccolo Methode reagiert das Substrat 2-Chloro-*p*-Nitrophenyl- α -D-Maltotrioside (CNP3) mit der α -Amylase der Patientenprobe unter Freisetzung von 2-Chloro-*p*-Nitrophenol (CNP). Dies führt zu einer Farbänderung.

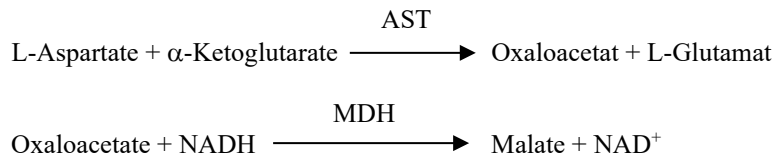


Die Reaktion wird bi-chromatisch bei 405 nm und 500 nm gemessen. Die durch die Bildung von CNP verursachte Änderung der Absorptionsrate ist direkt proportional zur α -Amylase Aktivität in der Probe.

Aspartate aminotransferase (AST)

Die Aspartate aminotransferase (AST) Bestimmung basiert auf der durch Bergmeyer²⁹ veränderten Karmen Rate Methode²⁸. Die gegenwärtige Referenzmethode der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) setzt die Methode der Karmen/Bergmeyer Technik um, Malatedehydrogenase (MDH) und reduziertes Nicotinamidedinucleotide (NADH) zu verbinden, um AST im Serum^{29,30} zu bestimmen. Lactatdehydrogenase (LDH) wird der Reaktion zugefügt um Interferenzen, verursacht durch Endogenes Pyruvat, zu vermindern.

AST katalysiert die Reaktion von L-Aspartate und α -Ketoglutarate in Oxaloacetat und L-Glutamat. Oxaloacetat wird umgesetzt zu Malate und NADH wird durch den Katalysator MDH zu NAD⁺ oxydiert.

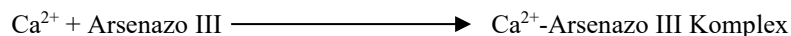


Die Änderung der Absorptionsrate bei 340 nm/405 nm, hervorgerufen durch die Umwandlung von NADH in NAD⁺, ist direkt proportional zur Menge an AST in der Probe.

Kalzium (CA)

Erste Methoden zur Bestimmung von Kalzium verwendeten Präzipitation von Kalzium durch Anionenüberschuss.^{31,32,33} Präzipitationsmethoden sind arbeitsaufwendig und oft ungenau. Die Atomabsorptionsspektroskopie als Referenzmethode für Kalzium ist für die Routine nicht geeignet.³⁴ Spektrophotometrische Methoden welche entweder *o*-Cresolphthalein Complexone (CPC) oder Arsenazo III Metallochromic als Indikatoren verwenden sind weit verbreitet.^{35,36,37} Arsenazo III hat eine höhere Affinität zu Kalzium und ist im Gegensatz zu CPC nicht temperaturabhängig.

Kalzium in der Patientenprobe bindet mit Arsenazo III und bildet einen Kalzium-Farb-Komplex.



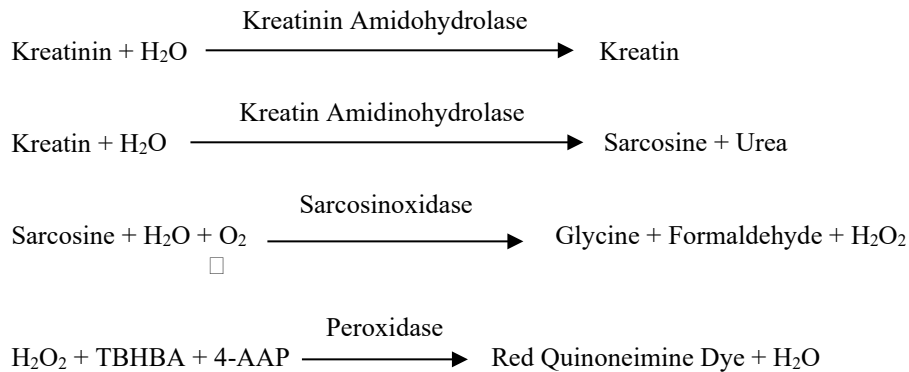
Die Endpunktreaktion wird bei 405 nm, 467 nm und 600 nm gemessen. Kalzium in der Probe ist proportional zur Absorption.

Kreatinin (CRE)

Die Jaffe Methode wurde 1886 entwickelt und ist die allgemein genutzte Methode zur Bestimmung von Kreatinin in Vollblut. Die heutige Referenzmethode verwendet Floridin in der Jaffe Technik zur Verbesserung der Spezifität.^{38,39} Enzymatische Methoden mit besserer Spezifität zu Kreatinin als die verschiedenen Änderungen der Jaffe Methode wurden entwickelt.^{40,41,42} Methoden mit dem Enzyme Kreatinin Amidohydrolase beseitigen das Problem der Ammonium Ionen Interferenz welches bei Verwendung von Kreatinin Iminohydrolase besteht.⁴³

In der gekoppelten Enzymreaktion wird Kreatinine mittels Kreatininamidohydrolase zu Kreatin hydrolysiert. Kreatinamidohydrolase, als zweites Enzym, katalysiert die Bildung von Sarcosine aus Sreatine. Sarcosinoxidase bewirkt die Oxidation von Sarcosine zu Glycine, Formaldehyde und Hydrogenperoxid (H₂O₂). Peroxidase beschleunigt die Reaktion unter

den hydrogenen Peroxide 2,4,6-tribromo-3-hydroxybenzoic acid (TBHBA) und 4-aminoantipyrine (4-AAAP)) zum roten Farbstoff Quinoneimine. Durch Zumischung von Potassium Ferrocyanide und Ascorbatoxidase werden mögliche Interferenzen zu Bilirubin und Ascorbic Acid vermindert.



Zur Bestimmung der Konzentration von Kreatinin in der Probe werden zwei Küvetten benötigt. In der Blank Küvette wird endogenes Kreatin gemessen, welches vorab aus der Testküvette aus der Mischung von endogenem Kreatin und dem in der enzymatischen Reaktion gebildeten Kreatin gelöst wird. Mit Beseitigung des endogenen Kreatin ist die Kreatininkonzentration proportional zur Intensität des produzierten roten Farbstoffes. Die Endpunktreaktion wird aus der Differenz der Absorptionsmessungen bei 550 nm und 630 nm berechnet.

eGFR (berechnet)

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

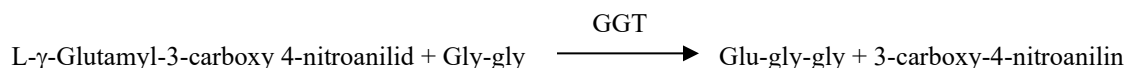
Die eGFR-Berechnung durch Piccolo erfolgt anhand des Alters, des Geschlechts und der Rasse des Patienten. Die Piccolo-Methode für Creatinin ist rückführbar auf die IDMS-Referenzmethode für Creatinin, so dass die folgende Form der MDRD-Gleichung für die eGFR-Berechnung eingesetzt werden kann.

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

Gamma-Glutamyltransferase (GGT)

Die ersten zur Bestimmung von Gamma-Glutamyltransferase (GGT) entwickelten quantitativen Methoden umfassten eine zweite Reaktion zur Bildung eines mit einem Chromophor kombinierten Azofarbstoffs.^{44,45} Der Wechsel zu L-γ-Glutamyl-p-nitroanilid als Trägermittel in der Reaktion hat den Farbstoffbildungsschritt überflüssig gemacht.⁴⁶ Infolge der schlechten Löslichkeit und geringen Stabilität von L-γ-Glutamyl-p-nitroanilid wurde es als Trägermittel bald durch L-γ-Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid ersetzt.⁴⁷ Das von der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) empfohlene GGT-Verfahren basiert auf letzterem Trägermittel, wobei Glycylglycin das andere Substrat darstellt.⁴⁸

Abaxis hat das IFCC-Verfahren so abgeändert, dass die Reaktion bei 37 °C erfolgt. Die Zugabe probenhaltiger Gamma-Glutamyltransferase zu den Trägermitteln L-γ-Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid und Glycylglycin (gly-gly) führt zur Bildung von L-γ-Glutamyl-glycylglycin (glu-gly-gly) und 3-Carboxy-4-nitroanilin.

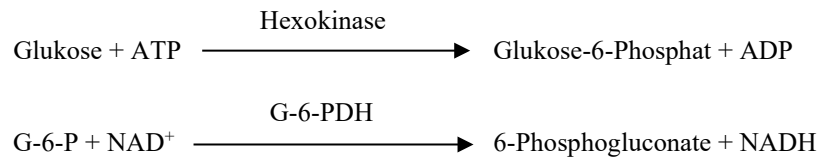


Die Extinktion dieser graduellen Reaktion wird bei 405 nm gemessen. Die Produktion von 3-carboxy-4-nitroanilin ist direkt proportional zur GGT-Aktivität in der Probe.

Glukose (GLU)

Erste Bestimmung von Glukosekonzentrationen wurden mittels Kupfer-Reduktionsmethoden durchgeführt (siehe Folin-Wu⁴⁹ und Somogyi-Nelson^{50,51}). Die geringe Spezifität der Kupfer-Reduktionsmethoden führte zur Entwicklung von quantitativen Verfahren mit den Enzymen Hexokinase und Glukoseoxidase. Der in der Piccolo-Reagenzdisk Allgemeine Chemie 13 verwendete Glukosetest ist eine modifizierte Version der Hexokinase Methode, welche der Grundlage der Glukose Referenzmethode entspricht.⁵²

Die Reaktion von Glukose mit Adenosinetriphosphate (ATP), katalysiert durch Hexokinase (HK), produziert Glukose-6-Phosphat (G-6-P) und Adenosinediphosphate (ADP). Glukose-6-Phosphatedehydrogenase (G-6-PDH) katalysiert die Reaktion von G-6-P zu 6-Phosphogluconate bei gleichzeitiger Reduktion von Nicotinamideadeninedinucleotide (NAD⁺) zu NADH.

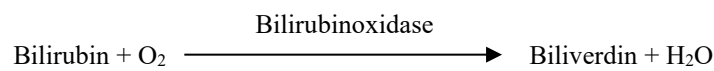


Die Absorptionsrate wird bi-chromatisch bei 340 nm und 850 nm gemessen. NADH ist direkt proportional zur Menge an Glukose in der Probe.

Gesamtbilirubin (TBIL)

Zur Bestimmung der Gesamtbilirubin-Spiegel wurden bisher meistens Tests eingesetzt, die diazierte Sulfanilsäure verwendeten.^{53,54} Eine neuere und spezifischere Methode verwendet das Enzym Bilirubinoxidase.^{55,56,57} Neben dem Vorteil einer spezifischeren Gesamtbilirubin-Testmethode wird am Piccolo-Analysesystem auch der fotochemische Abbau des Analyten minimiert, da die Probe sofort nach der Entnahme getestet werden kann.

In der enzymatischen Reaktion wird Bilirubin durch Bilirubinoxidase zu Biliverdin oxidiert.

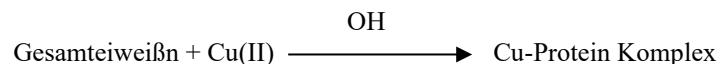


Bilirubin wird quantifiziert als die Differenz der Absorptionsraten zwischen 467 nm und 550 nm. Die erste Messung wird in der Bilirubin Blankküvette, die zweite Messung in der Bilirubin Testküvette durchgeführt. Die Menge an Bilirubin in der Probe ist proportional zur Differenz zwischen Anfangs- und Endabsorptionsmessung.

Gesamteiweiß (TP)

Die Gesamteiweiß Methode ist eine Modifikation der Biuret Reaktion, bekannt für ihre Genauigkeit, Richtigkeit und Spezifität.⁵⁸ Entwickelt von Riegler⁵⁹ und modifiziert von Weichselbaum⁶⁰, Dumas, et al.⁶¹, ist die Biuret Reaktion als Referenzmethode vorgeschlagen.

In der Biuret Reaktion wird die Proteinlösung im stark alkalischen Medium mit Kupfer 2 [Cu(II)] Ionen behandelt. Natriumkaliumtartrat und Kaliumiodid werden hinzugefügt um Präzipitation von Kupferhydroxid sowie Auto-Reduktion von Kupfer zu verhindern.⁶⁰ Die Cu(II) Ionen reagieren mit Peptidebrücken zwischen dem Carbonyloxygen und den Amide Nitrogen Atomen und bilden einen farbigen Cu-Protein Komplex.

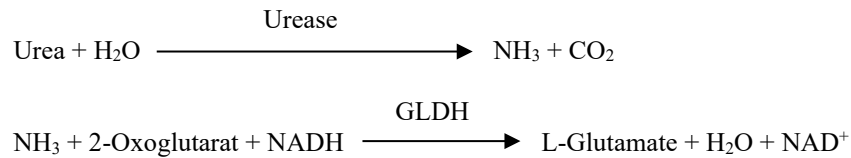


Gesamteiweiß in der Probe ist direkt proportional zur Absorptionsrate des Cu-Protein Komplexes. Der Gesamteiweißtest ist eine Endpunktreaktion bei der die Differenz aus den Absorptionsraten der Messungen bei 550 nm and 850 nm bestimmt wird.

Harnstoffstickstoff (BUN)

Harnstoff kann sowohl direkt als auch indirekt bestimmt werden. Die Diacetylmonoxim Reaktion als einzige direkte Bestimmungsmethode ist verbreitet, beinhaltet jedoch gefährliche Substanzen.⁶² Indirekt Methoden messen Ammonium gebildet durch Harnstoff; mit Einsatz von Urease wurde die Spezifität verbessert.⁶³ Ammonium wird auf verschiedene Arten quantifiziert, einschließlich der Berthelot Technik^{64,65} sowie gekoppelte Enzymreaktionen.^{66,67} Beschleunigte Berthelot Verfahren sind zum Teil unberechenbar zur Ammonium Bestimmung.⁶⁸ Gekoppelte Enzymreaktionen sind schnell, haben eine hohe Spezifität für Ammonium, und sind weit verbreitet. Eines dieser Verfahren wurde als Referenzmethode vorgeschlagen.⁶⁹

In der gekoppelten Enzymreaktion wird Urea mittels Urease zu Ammonium und CO₂ hydrolysiert. Durch die Koppelung von Ammonium mit 2-Oxoglutarat und reduziertem Nicotinamid Adenine Dinucleotide (NADH), oxidiert das Enzym Glutamatdehydrogenase (GLDH) NADH zu NAD⁺.

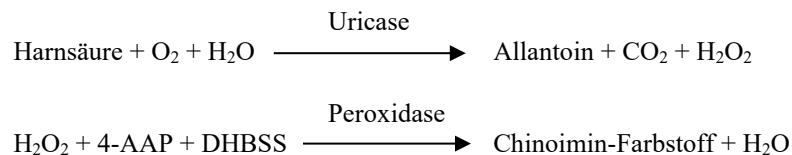


Die Oxidation von NADH to NAD⁺ führt zu einer Änderung des Absorptionsrateunterschied gemessen zwischen 340 nm and 405 nm. Diese Differenz ist direkt proportional zur Menge an Urea in der Probe.

Harnsäure (UA)

Frühe quantitative Verfahren zur Bestimmung von Harnsäurekonzentrationen im Blut basierten auf der Reduktion von Phosphorwolframsäure zu Wolframblau in alkalischen Harnsäurelösungen.^{70,71} Ein Harnsäuretest mit verbesserter Spezifität wurde unter Verwendung des harnsäurespezifischen Enzyms Uricase entwickelt. Dieses Verfahren wurde zur in der klinischen Chemie verwendeten Standardmethode für Harnsäure.⁷²

Die Uricase-Methode ist mit einer Trinder-Peroxidase-Nachbehandlung gekoppelt.⁷³ Dabei wirkt Uricase als Katalysator für die Oxidation von Harnsäure zu Allantoin und Wasserstoffperoxid. Peroxidase ist auch Katalysator bei der Umsetzung von Wasserstoffperoxid (H₂O₂), 4-Aminoantipyrin (4-AAP) und 3,5-Dichlor-2-hydroxybenzolsulfonsäure (DHBSS) zu einem roten Chinoinimin-Farbstoff. Natriumferrocyanid und Ascorbatoxidase werden dem Reaktionsgemisch beigegeben, um eine mögliche Interferenz von Bilirubin bzw. Ascorbinsäure auf ein Mindestmaß zu beschränken.



Die in der Probe enthaltene Harnsäuremenge verhält sich direkt proportional zur Extinktion des Chinoimin-Farbstoffs. Die letztendliche Extinktion dieser Umschlagpunktreaktion wird bichromatisch bei 500 nm und 600 nm gemessen.

4. Prinzipien des Verfahrens

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

5. Beschreibung der Reagenzien

Reagenzien

Jede Piccolo General Chemistry 13 Reagenzienscheibe umfasst trockene, testspezifische Reagenzienkapseln (Beschreibung folgt). Jeder Reagenzienscheibe ist eine trockene Blindprobenreagenz (bestehend aus Puffer, Tensiden, Hilfsstoffen und Konservierungsmitteln) zur Berechnung der Konzentrationen von Alanineaminotransferase (ALT), Albumin (ALB), alkalischer Phosphatase (ALP), Amylase (AMY), Aspartataminotransferase (AST), Kalzium (CA), Gamma Glutamyltransferase (GGT), Glukose (GLU), Harnstoffstickstoff (BUN) und Harnsäure (UA) beigegeben. Spezielle Probenblindwerte für Kreatinin (CRE), Gesamtbilirubin (TBIL) und Gesamteiweiß (TP) befinden sich auf jeder Scheibe. Jede Scheibe enthält auch ein aus Surfactants, Hilfsstoffen und Konservierungsmitteln bestehendes Verdünnungsmittel.

Tabelle 1: Reagenzien

Komponenten	Menge/Disk
Adenosin-5'-diphosphat	4 µg
Adenosin-5'-triphosphat	11 µg
L-Alanin	874 µg
4-Aminoantipyrin-HCl (4-AAP)	20 µg
Arsenazo-III, Natriumsalz	3 µg
Ascorbatoxidase (<i>Cucurbita spp.</i>)	0,5 U
L-Asparaginsäure	426 µg

Tabelle 1: Reagenzien (Fortsetzung)

Komponenten	Menge/Disk
Bilirubinoxidase	0,1 U
Bromcresol Purple	2 µg
2-Chlor-p-nitrophenyl- α -D-maltotriosid (NPG3)	40 µg
Kreatinamidinohydrolase (Actinobacillus spp.)	2 U
Kreatininamidohydrolase (Pseudomonas spp.)	1 U
Kupfer(II)-Sulfat	134 µg
3,5-Dichlor-2-hydroxybenzolsulfonsäure (DHBSA)	37 µg
Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (Hefe)	0,05 U
L-Glutaminsäuredehydrogenase (Rinderleber)	0,01 U
L-Glutaminsäure- γ -(3-carboxy-4-nitroanilid), Ammoniumsalz	30 µg
Glycylglycin	317 µg
Hexokinase (Hefe)	0,1 U
α -Ketoglutarat, Dinatriumsalz	28 µg
α -Ketoglutarsäure	72 µg
Lactatdehydrogenase (Hühnerherz)	0,002 U
Lactatdehydrogenase (LDH) (mikrobiell)	0,03 U
Lactatdehydrogenase (Staphylococcus epidermidis)	0,1 U
Magnesiumacetat	7 µg
Magnesiumchlorid	3 µg
Malatdehydrogenase (MDH) (Schweineherz)	0,01 U
Nicotinamidadenindinucleotid (NAD ⁺)	20 µg
Nicotinamidadenindinucleotid, reduziert (NADH)	18 µg
Peroxidase (Meerrettich)	0,8 U
p-Nitrophenylphosphat (p-NPP)	56 µg
Kaliumferrocyanid	0,4 µg
Kaliumiodid	56 µg
Sarcosinoxidase (Mikroorganismus)	0,6 U
Natriumferrocyanid	1 µg
Natriumkaliumtartrat	686 µg
2,4,6-Tribrom-3-hydroxybenzoesäure (TBHBA)	188 µg
Urease (Jackbohne)	0,05 U
Uricase (mikrobiell)	0,04 U
Zinksulfat	3 µg
Puffer, Tenside, Bindemittel und Konservierungsmittel	

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Für den *in vitro* Diagnostikeinsatz
- Der Verdünnungsbehälter im Reagenzdisk wird automatisch geöffnet, wenn die Lade des Gerätesystems schließt. Eine Disk mit einem einmal geöffneten Verdünnungsbehälter kann nicht wieder verwendet werden. Stellen Sie sicher, dass die Probe vor dem Schließen der Lade richtig und in vorgegebener Menge in die Disk gefüllt worden ist.
- Gebrauchte Reagenzscheiben enthalten menschliche Körperflüssigkeiten. Bei der Handhabung und Entsorgung von gebrauchten Scheiben die Arbeitsschutzbestimmungen der guten Laborpraxis einhalten.⁷⁴ Anweisungen zum Aufnehmen von verschütteten biologischen Gefahrenstoffen enthält das Bedienungshandbuch für das Piccolo-Blutchemie-Analysesystem oder dem Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie.
- Die Reagenzdisks bestehen aus Kunststoff und können bei Aufschlag auf dem Boden Risse erhalten oder splintern. **Niemals** heruntergefallene Disks verwenden, da diese biologische Gefahrenstoffe im Innern des Analysegeräts versprühen können.

- Reagenzkügelchen können Säuren oder andere ätzende Substanzen enthalten. Bei vorgesehenem Gebrauch entsteht kein Kontakt mit dem Anwender. Im nicht vorgesehenen Fall des direkten Kontakts (z.B. Reinigung und Beseitigung einer zerstörten Reagenzdisk) sind Hautkontakt, Inhalieren oder Verschlucken der Reagenzkügelchen unbedingt zu vermeiden.

Anweisungen zur Reagenzhandhabung

Reagenzdisk sind ohne Erwärmen sofort aus dem Kühlschrank heraus benutzbar. Vor Gebrauch dürfen die Disks nicht länger als 48 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Öffnen Sie den verschweißten Folienbeutel und nehmen Sie die Disk heraus. Achten Sie dabei darauf, dass Sie den Strichcode Ring auf der Oberseite der Disk nicht berühren. Verwenden Sie sie nach der Anleitung im Bedienungshandbuch des Piccolo-Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie. Eine nicht innerhalb von 20 Minuten nach Öffnen des Beutels verwendete Disk ist zu entsorgen.

Lagerung

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

Hinweise auf Instabilität einer Reagenzdisk/Verschlechterung

Ein beschädigter Verpackungsbeutel kann zum Eintritt von Feuchtigkeit in die Reagenzdisk führen. Diese führt zu Veränderungen der Leistungsfähigkeit der Reagenzien. Verwenden Sie niemals eine Disk deren Verpackungsbeutel beschädigt ist.

6. Gerätesystem

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

7. Probengewinnung und Vorbereitung

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

- Erforderliche Probenmenge ist Minimum ~100 µL an heparinisierem Vollblut, heparinisierem Plasma, Serum, oder Kontrollmaterial. Die Probenkammer in der Reagenzdisk kann bis zu 120 µL Probe aufnehmen.
- Vollblutproben aus venöser Abnahme müssen vor Einfüllen homogen sein. Schwenken Sie das Probengefäß vorsichtig vor dem Einfüllen. Starkes Schwenken oder Schütteln kann zu Hämolyse führen.
- Vollblutproben müssen innerhalb von 60 Minuten bestimmt werden.⁷⁵ **Glukosekonzentrationen** werden von der Zeitdauer seit der letzten Nahrungsaufnahme des Patienten und durch die Art der Probe, die vom Patienten genommen wurde, beeinflusst. Zur genauen Bestimmung der Glukoseergebnisse sind die Proben von einem Patienten zu nehmen, der mindestens 12 Stunden keine Nahrung zu sich genommen hat. Glukosekonzentrationen verringern sich um ca. 5-12 mg/dL pro Stunde bei Raumtemperatur in nicht zentrifugiertem Probenmaterial.⁷⁶
- Kühlung einer Vollblutprobe kann zu einer signifikanten Veränderung der Konzentrationen von **Aspartate aminotransferase, Kreatinin** und **Glukose** führen.⁷⁷ Falls keine Möglichkeit besteht die Probe innerhalb 60 Minuten zu bestimmen sollte diese in Serum oder Plasma separiert und in geschlossenen Probengefäßen bei 2-8 °C (36-46 °F) aufbewahrt werden.
- **Gesamtbilirubin** ist lichtaktiv.⁷⁸ Vollblutproben welche nicht sofort bestimmt werden sollten für maximal 60 Minuten dunkel gelagert werden. Proben, welche nicht in dieser Zeit bestimmt werden können, sollten in Plasma oder Serum separiert werden und dunkel bei niedrigen Temperaturen aufbewahrt werden.⁷⁹
- Für Vollblut- oder Plasmaproben nur mit Lithiumheparin evakuierte Probesammelröhrchen (grüner Stopfen) verwenden. Verwenden Sie nur ohne Zusatz evakuierte Probesammelröhrchen (roter Stopfen) oder Serumentrennröhrchen (roter oder rot/schwarzer Stopfen) für Serumproben.
- Beginnen Sie den Test binnen 10 Minuten nach Übertragung der Probe in die Reagenzdisk.

8. Testdurchführung

Gelieferte Materialien

- Eine Piccolo-Reagenzdisk Allgemeine Chemie 13, Art.-Nr. 400-1029 (ein Karton mit Disks, Art.-Nr. 400-0029)

Benötigte Materialien aber nicht mitgeliefert

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

Testbedingungen

Für den Betrieb des Piccolo-Blutchemie-Analysesystems oder des Piccolo Xpress Analysesystems für klinische Chemie sind Umgebungstemperaturen zwischen 15 und 32 °C (59 und 90 °F) erforderlich. Die Analysezeit für jede Piccolo-Reagenzdisk Allgemeine Chemie 13 beträgt weniger als 14 Minuten. Die Temperatur innerhalb des Gerätesystems beträgt während der gesamten Messung 37 °C (98,6 °F).

Testdurchführung

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

Kalibration

Das Piccolo-Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie wird vor dem Versand vom Hersteller kalibriert. Der auf dem Barcoding aufgedruckte Barcode enthält die scheibenspezifischen Kalibrierdaten für das Analysegerät. Anweisungen enthält das Bedienungshandbuch für das Piccolo-Blutchemie-Analysesystem oder dem Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie.

Qualitätskontrolle

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

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

Freigestellte Labors: Abaxis empfiehlt, folgende Kontrolltests durchzuführen:

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

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

9. Ergebnisse

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

Interpretation der Ergebnisse ist im Handbuch beschrieben. Ergebnisse werden auf Ergebniskarten ausgedruckt, welche Abaxis mit den Reagenzdisks liefert. Ergebniskarten haben eine haftende Rückseite. Sie können in die Patientenakte eingeklebt werden.

10. Grenzen des Verfahrens

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

- Das **einzige zur Verwendung** mit dem Piccolo-Blutchemie-Analysesystem oder dem Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie empfohlene Antikoagulans ist **Lithiumheparin**. Kein Natriumheparin verwenden.
- Abaxis hat in Studien demonstriert, dass EDTA, Fluorid, Oxalat und Ammoniumionen enthaltende Antikoaguliermittel zu Interferenzen mit mindestens einer in der Piccolo General Chemistry 13 Reagenzscheibe enthaltenen Chemikalie führen.
- Proben, deren Hämatokrit ein Erythrozytenkonzentratvolumen von 62-65 % (eine Volumenfraktion von 0,62-0,65) umfasst, können ungenaue Ergebnisse erbringen. Solche Proben mit hohen Hämatokritwerten können als hämolysiert berichtet werden. Diese Proben können dann zum Erhalt von Plasma zentrifugiert und in einer neuen Reagenzienscheibe erneut getestet werden.
- **Alle den Assaybereich überschreitenden Analyseergebnisse sollten mit einem anderen zugelassenen Testverfahren analysiert oder an ein Referenzlabor geschickt werden. Die Probe nicht verdünnen und erneut im Piccolo-Blutchemie-Analysesystem oder im Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie testen.**

Achtung: Umfassende Prüfungen des Piccolo-Blutchemie-Analysesystems oder des Piccolo Xpress Analysesystems für klinische Chemie haben ergeben, dass in sehr seltenen Fällen eine in die Reagenzscheibe gegebene Probe nicht problemlos in die Probenkammer rinnt. Infolge irregulären Flusses kann eine unzureichende Probenmenge analysiert werden, und mehrere Ergebnisse können außerhalb des Referenzbereichs fallen. Die Probe kann mit einer neuen Reagenzscheibe nochmals getestet werden.

Interferenzen

Es wurden Substanzen als Interferenzen mit den Analyten getestet. Dann wurden Humanserum-Pools hergestellt. Die Konzentration zum Testen eines potenziellen Interferenzen basierte auf den Testspiegeln in NCCLS EP7-P.⁸⁰

Effekte endogener Substanzen

- Physiologische Interferenzen (Hämolyse, Ikterus und Lipämie) verursachen Veränderungen in den gemeldeten Konzentrationen mancher Analyten. Die Probenindizes werden unten auf jeder Ergebniskarte ausgedruckt, damit der Bediener weiß, in welcher Konzentration die Störsubstanzen in den einzelnen Proben auftreten.
- Das Piccolo-Blutchemie-Analysesystem oder das Piccolo Xpress Analysesystem für klinische Chemie unterdrückt alle Ergebnisse, die auf Grund von Hämolyse, Lipämie oder Ikterus Störungen von mehr als 10 % aufweisen. In solchen Fällen wird auf der Ergebniskarte an Stelle des Ergebnisses „HEM“ (Hämolyse), „LIP“ (Lipämie) oder „ICT“ (Ikterus) ausgedruckt.
- Angaben zu den maximalen Konzentrationen endogener Substanzen erhalten Sie beim technischen Kundendienst von Abaxis.

Effekte exogener und therapeutischer Substanzen

- Fünfunddreißig exogene und therapeutische Substanzen wurden als potenzielle Interferenzen für Abaxis-Testverfahren auf Grund der Empfehlungen von Young ausgewählt.⁸¹ Eine signifikante Interferenz ist dabei als eine Ergebnisverschiebung ab 10 % bei einer Probe im Normalbereich definiert. Humanserum-Pools wurden mit einer bekannten Konzentration von Arzneimitteln oder Chemikalien ergänzt und dann analysiert.

Tabelle 2: Analyierte exogene und therapeutische Substanzen

	Physiologische oder therapeutischer Bereich ⁸⁰⁻⁸⁵ (mg/dL)	Höchste Konzentration Getestet (mg/dL)
Acetaminophen	1-2	100
Acetoacetat	0,05-3,60	102
Acetylsalicylsäure	2-10	50
Ampicillin	0,5	30
Ascorbinsäure	0,8-1,2	20
Kaffein	0,3-1,5	10
Kalziumchlorid	—	20
Cephalothin (Keflin)	10	400
Chloramphenicol	1-2,5	100
Cimetidin	0,1-1	16
L-dopa	—	5

Tabelle 2: Bewertung von exogenen & therapeutischen Substanzen (Fortsetzung)

	Physiologische oder therapeutischer Bereich ⁸⁰⁻⁸⁵ (mg/dL)	Höchste Konzentration Getestet (mg/dL)
Dopamin	—	19
Epinephrin	—	1
Erythromycin	0,2-2,0	10
Glutathion	—	30
Ibuprofen	0,5-4,2	50
Isoniazid	0,1-0,7	4
α -Ketoglutarat	—	5
Ketoprofen	—	50
Methicillin	—	100
Methotrexat	0,1	0,5
Methyldopa	0,1-0,5	0,5
Metronidazol	0,1	5
Nafcillin	—	1
Nitrofurantoin	0,2	20
Oxacillin	—	1
Oxaloacetat	—	132
Phenytoin	1-2	3
Prolin	—	4
Pyruvat	0,3-0,9	44
Rifampin	0,4-3	1,5
Salicylsäure	15-30	25
Sulfalazin	2-4	10
Sulfanilamid	10-15	50
Theophyllin	1-2	20

- Die folgenden Substanzen zeigten größer als 10 % Interferenzen. Signifikante Interference ist definiert als >10 % Veränderung im Ergebnis bei Normalwerten. Menschliche Seren Pools wurden mit bekannten Konzentrationen der Medikamente oder Chemikalien ergänzt und dann analysiert.

Tabelle 3: Substanzen mit signifikanter Interferenz >10 %

	Physiologische oder therapeutische Werte ⁸⁰⁻⁸⁵ (mg/dL)	Konzentration mit Interferenzen >10 % (mg/dL)	% Interferenzen
Alanine aminotransferase (ALT)			
Ascorbinsäure	0,8-1,2	20	11 % inc*
Oxaloacetat	—	132	843 % inc
Albumin (ALB)			
Acetoacetat	0,05-3,60	102	18 % dec*
Ampicillin	0,5	30	12 % dec
Kaffein	0,3-1,5	10	14 % dec
Kalziumchlorid	—	20	17 % dec
Cephalothin (Keflin)	10	400	13 % inc
Ibuprofen	0,5-4,2	50	28 % inc
α -Ketoglutarat	—	5	11 % dec
Nitrofurantoin	0,2	20	13 % dec
Prolin	—	4	12 % inc
Sulfalazin	2-4	10	14 % dec
Sulfanilamid	10-15	50	12 % dec
Theophyllin	1-2	20	11 % dec
Alkalische phosphatase (ALP)			
Theophyllin	1-2	20	42 % dec
Kreatinin (CRE)			
Ascorbinsäure	0,8-1,2	20	11 % dec
Dopamin	—	19	80 % dec
L-dopa	—	5	71 % dec
Epinephrin	—	1	45 % dec
Glutathion	—	30	13 % dec
Glukose (GLU)			
Oxaloacetat	—	132	11 % dec
Pyruvat	0,3-0,9	44	13 % dec
Gesamtbilirubin (TBIL)			
Dopamin	—	19	55 % dec
L-dopa	—	5	17 % dec
Harnsäure			
Ascorbinsäure	0,8-1,2	20	13 % inc
Epinephrin	—	1	14 % inc
L-dopa	—	5	78 % inc
Methyldopa	0,1-□0,5	0,5	12 % inc
Rifampin	0,4-3	1,5	14 % inc
Salicylsäure	15-30	25	20 % inc

* inc = Erhöhung; dec = Erniedrigung.

Zusätzliche Information über potentielle chemische Interferenzen, siehe Bibliographie.

11. Erwartete Werte

Proben von insgesamt 193 erwachsenen Männern und Frauen, die am Piccolo Blutchemie-Analysesystem analysiert wurden, wurden zur Bestimmung der Referenzintervalle für ALT, Albumin, ALP, Kalzium, Kreatinin, Glukose, Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß und BUN verwendet. Zur Bestimmung des Referenzbereichs für die AST und Harnsäure wurden von insgesamt 186 männlichen und weiblichen Erwachsenen Proben genommen. Zur Bestimmung des Referenzbereichs für die GGT wurden

von insgesamt 131 männlichen und weiblichen Erwachsenen Proben genommen. Diese Bereiche werden lediglich als Richtlinie bereit gestellt. Wir empfehlen jeder Praxis oder Einrichtung die Aufstellung von Normalbereichen für ihre Patientenpopulation.

Tabelle 4: Piccolo Referenzwerte

Analyte	Konventionelle Einheiten	SI Einheiten
Alanine Aminotransferase (ALT)	10-47 U/L	10-47 U/L
Albumin (ALB)	3,3-5,5 g/dL	33-55 g/L
Alkalische Phosphatase (ALP)		
Weiblich	42-141 U/L	42-141 U/L
Männlich	53-128 U/L	53-128 U/L
Amylase (AMY)	14-97 U/L	14-97 U/L
Aspartate Aminotransferase (AST)	11-38 U/L	11-38 U/L
Kalzium (CA)	8,0-10,3 mg/dL	2,0-2,58 mmol/L
Kreatinin (CRE)	0,6-1,2 mg/dL	53-106 µmol/L
Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	5-65 U/L	5-65 U/L
Glukose (GLU)	73-118 mg/dL	4,05-6,55 mmol/L
Gesamtbilirubin (TBIL)	0,2-1,6 mg/dL	3,4-27,4 µmol/L
Gesamteiweiß (TP)	6,4-8,1 g/dL	64-81 g/L
Harnstoffstickstoff (BUN)	7-22 mg/dL	2,5-7,9 mmol urea/L
Harnsäure (UA)		
Weiblich	2,2-6,6 mg/dL	0,13-0,39 mmol/L
Männlich	3,6-8,0 mg/dL	0,21-0,47 mmol/L

12. Leistungsmerkmale

Linearität

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

Tabelle 5: Piccolo Dynamische Bereiche

Analyt	Konventionelle Einheiten	SI Einheiten
Alanine aminotransferase (ALT)	5-2000 U/L	5-2000 U/L
Albumin (ALB)	1-6,5 g/dL	10-65 g/L
Alkalische phosphatase (ALP)	5-2400 U/L	5-2400 U/L
Amylase (AMY)	5-4000 U/L	5-4000 U/L
Aspartate aminotransferase	5-2000 U/L	5-2000 U/L
Kalzium	4,0-16,0 mg/dL	1,0-4,0 mmol/L
Kreatinin	0,2-20 mg/dL	18-1768 µmol/L
Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	5-3000 U/L	5-3000 U/L
Glukose	10-700 mg/dL	0,56-38,9 mmol/L
Gesamtbilirubin (TBIL)	0,1-30 mg/dL	1,7-513 µmol/L
Gesamteiweiß (TP)	2-14 g/dL	20-140 g/L
Harnstoffstickstoff (BUN)	2-180 mg/dL	0,7-64,3 mmol urea/L
Harnsäure	1-15 mg/dL	0,1-0,9 mmol/L

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

Empfindlichkeit (Nachweisgrenzen)

Die untere Grenze des Ergebnisbereichs (dynamischer Bereich) für jeden Analyten ist: Alaninaminotransferase 5 E/I; Albumin 1 g/dL (10 g/L); Alkalischer phosphatase 5 E/I; Amylase 5 E/I; Aspartat aminotransferase 5 E/I; Kalzium 4,0 mg/dL (1,0 mmol/L); Kreatinin 0,2 mg/dL (18 µmol/L); Gamma glutamyltransferase 5 E/I; Glukose 10 mg/dL (0,56 mmol/L) Gesamtbilirubin 0,1 mg/dL (1,7 µmol/L); Gesamteiweiß 2 g/dL (20 g/L); Harnstoffstickstoff 2,0 mg/dL (0,7 mmol urea/L); und Harnsäure 1 mg/dL (0,1 mmol/L).

Präzision

Präzisionsstudien wurden entsprechend der NCCLS EP5-T2 Bestimmungen durchgeführt.⁸⁶ Ergebnisse für within-run und Gesamtpräzision wurde mit Kontrollmaterial mit zwei unterschiedlichen Konzentrationen ermittelt. Kontrollen wurden in Doppelbestimmung zweimal pro Tag an 20 Tagen über eine Periode von vier Wochen gemessen. Ergebnisse der Präzisionsstudie siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Präzision (N=80)

Analyt	Während des Tests	Total
Alanine aminotransferase (U/L)		
<u>Kontrolle Level 1</u>		
Mean	21	21
SD	2,76	2,79
%CV	13,4	13,5
<u>Kontrolle Level 2</u>		
Mean	52	52
SD	2,70	3,25
%CV	5,2	6,2
Albumin (g/dL)		
<u>Kontrolle Level 1</u>		
Mean	5,6	5,6
SD	0,09	0,11
%CV	1,7	2,1
<u>Kontrolle Level 2</u>		
Mean	3,7	3,7
SD	0,07	0,11
%CV	2,0	2,9
Alkalische phosphatase (U/L)		
<u>Kontrolle Level 1</u>		
Mean	39	39
SD	1,81	2,29
%CV	4,6	5,8
<u>Kontrolle Level 2</u>		
Mean	281	281
SD	4,08	8,75
%CV	1,5	3,1
Amylase (U/L)		
<u>Kontrolle Level 1</u>		
Mean	46	46
SD	2,40	2,63
%CV	5,2	5,7
<u>Kontrolle Level 2</u>		
Mean	300	300
SD	11,15	11,50
%CV	3,7	3,8

Tabelle 6: Präzision (N=80) (Fortsetzung)

Analyt	Während des Tests	Total
Aspartate aminotransferase (U/L)		
<u>Kontrolle Level 1</u>		
Mean	47	49
SD	0,98	0,92
%CV	2,1	1,9
<u>Kontrolle Level 2</u>		
Mean	145	147
SD	1,83	1,70
%CV	1,3	1,2
Kalzium (mg/dL)		
<u>Kontrolle Level 1</u>		
Mittelwert	8,6	8,6
SD	0,21	0,25
%CV	2,4	2,9
<u>Kontrolle Level 2</u>		
Mittelwert	11,8	11,8
SD	0,39	0,40
%CV	3,3	3,4
Kreatinin (mg/dL)		
<u>Kontrolle Level 1</u>		
Mittelwert	1,1	1,1
SD	0,14	0,14
%CV	12,5	13,1
<u>Kontrolle Level 2</u>		
Mittelwert	5,2	5,2
SD	0,23	0,27
%CV	4,4	5,2
Gamma glutamyltransferase (E/l)		
<u>Kontrolle-Level 1</u>		
Mittelwert	25	25
SD	0,59	0,74
%CV	2,34	2,94
<u>Kontrolle-Level 2</u>		
Mittelwert	106	106
SD	1,52	2,29
%CV	1,43	2,15
Glukose (mg/dL)		
<u>Kontrolle Level 1</u>		
Mittelwert	66	66
SD	0,76	1,03
%CV	1,1	1,6
<u>Kontrolle Level 2</u>		
Mittelwert	278	278
SD	2,47	3,84
%CV	0,9	1,4
Gesamtbilirubin (mg/dL)		
<u>Kontrolle Level 1</u>		
Mittelwert	0,8	0,8
SD	0,06	0,07
%CV	8,0	9,3

Tabelle 6: Präzision (N=80) (Fortsetzung)

Analyt	Während des Tests	Total
<u>Kontrolle Level 2</u>		
Mittelwert	5,2	5,2
SD	0,09	0,15
%CV	1,7	2,8
Gesamteiweiß (g/dL)		
<u>Kontrolle Level 1</u>		
Mittelwert	6,8	6,8
SD	0,05	0,08
%CV	0,8	1,2
<u>Kontrolle Level 2</u>		
Mittelwert	4,7	4,7
SD	0,09	0,09
%CV	2,0	2,0
Harnstoffstickstoff (mg/dl)		
<u>Kontrolle Level 1</u>		
Mittelwert	19	19
SD	0,35	0,40
%CV	1,9	2,1
<u>Kontrolle Level 2</u>		
Mittelwert	65	65
SD	1,06	1,18
%CV	1,6	1,8
Harnsäure (mg/dL)		
<u>Kontroll-Level 1</u>		
Mittelwert	3,8	3,8
SD	0,15	0,18
%CV	4,0	4,8
<u>Kontroll-Level 2</u>		
Mittelwert	7,5	7,5
SD	0,24	0,29
%CV	3,2	3,9

Korrelation

Heparinisierte Vollblut- und Serumproben wurden an zwei unterschiedlichen Stellen gewonnen. Die Vollblutproben wurden vor Ort mit dem PiccoloBlutchemie-Analysesystem gemessen und die Serumproben wurden mit einem Piccolo Blutchemie-Analysesystem sowie der Vergleichsmethode bestimmt. In einigen Fällen wurden Proben mit hohen und niedrigen Konzentrationen ergänzt, um den gesamten dynamischen Bereich abzudecken. Alle Proben wurden an demselben Tag in Einzelbestimmung bestimmt. Repräsentative Korrelationsstatistiken in Tabelle 7.

Tabelle 7: Korrelation des Piccolo-Blutchemie-Analysesystems mit Vergleichsmethoden

	Korrelationskoeffizient	Steigung	Schnittpunkt	SEE	N	Probenbereich	Vergleichsmethode
Alanine aminotransferase (U/L)	0,981	0,905	1,3	3,21	86	10-174	Paramax®
	0,985	0,946	-2,5	2,84	67	10-174	Technicon
Albumin (g/dL)	0,854	1,001	-0,3	0,22	261	1,1-5,3	Paramax
	0,896	0,877	-0,1	0,21	100	1,5-5,0	Beckman
Alkalische phosphatase (U/L)	0,988	0,970	-5,9	3,97	99	27-368	Paramax
	0,929	1,136	-17,6	4,79	80	26-150	Technicon
Amylase (U/L)	0,979	0,692	-4,7	3,11	99	11-92	Paramax
	0,963	1,065	-4,1	3,47	80	19-118	Technicon
Aspartate aminotransferase (U/L)	0,93	0,87	5,3	2,76	159	13-111	Paramax
	1,0	0,97	3,0	1,9	46	13-252	DAX™
Kalzium (mg/dL)	0,991*	0,990	-0,4	0,17	25	5,2-11,9	Paramax
	0,673	0,742	1,8	0,22	81	8,1-9,9	Beckman
Kreatinin (mg/dL)	0,993	0,926	0,0	0,15	260	0,4-14,7	Paramax
	0,987	0,866	0,1	0,16	107	0,4-7,5	Beckman
Gamma glutamyltransferase (E/l)	1,0	0,98	-0,4	3,29	135	5-312	Paramax
	1,0**	1,60	3,1	18,57	49	27-1848	Beckman
Glukose (mg/dL)	0,987	1,009	-2,8	3,89	251	72-422	Paramax
	0,997	0,943	1,2	4,69	91	56-646	Beckman
Gesamtbilirubin (mg/dL)	0,974	0,901	0,0	0,07	250	0,2-3,7	Paramax
	0,980	1,113	-0,4	0,09	91	0,1-6,4	Beckman
Gesamteiweiß (g/dL)	0,849	0,932	0,6	0,19	251	5,7-9,	Paramax
	0,873	0,935	0,3	0,16	92	6,5-9,2	Beckman
Harnstoffstickstoff (mg/dL)	0,964	0,923	0,5	1,08	251	6 –52	Paramax
	0,983	0,946	0,0	0,66	92	6-38	Beckman
Harnsäure (mg/dL)	0,979	0,958	-0,3	0,20	159	1,4-7,6	Paramax
	0,975	0,908	-0,6	0,31	44	2,1-12,1	DAX

* Serumproben von stationären Patienten ergeben einen breiteren, und, möglicherweise nützlicheren, Probenbereich, als venöse Blutproben von ambulanten Patienten. Korrelation Statistiken für den Piccolo Kalzium Test wurden aus solchen Serumproben ermittelt.

** Ein Standort hat für die Gamma-Glutamyltransferase-Korrelation nur Serum auf dem Piccolo-Blutanalysegerät ausgeführt.

Ergebnisse der Studie mit ungeschulten Benutzern

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

Die unten stehenden Tabellen zeigen eine Zusammenfassung der Leistung für jedes Analyt.

Alanine aminotransferase (ALT)

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

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

Albumin

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

Alkalische phosphatase (ALP)

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

Amylase (AMY)

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	72,1 E/I	126,9 E/I	260,0 E/I
% VK	2,4 %	2,1 %	1,9 %
Ermittelter Bereich	67 – 75	120 – 133	248 – 273
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 15,0 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

Aspartat aminotransferase (AST)

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

Kalzium

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

Kreatinin

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

Gamma glutamyltransferase (GGT)

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	35,0 E/l	86,2 E/l	131,3 E/l
% VK	2,8 %	1,5 %	1,5 %
Ermittelter Bereich	33 – 38	83 – 90	123 – 135
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs $\pm 15,0$ %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

Glukose

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

** Es wurde der Bereich zwischen 65 mg/dL und 220 mg/dL herangezogen.

Gesamtbilirubin (TBIL)

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

Gesamteiweiß (TP)

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

Harnstoffstickstoff (BUN)

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

Harnsäure

	Konzentration 1	Konzentration 2	Konzentration 3
N	62	62	62
Mittelwert	2,96	4,92	11,10
% VK	4,7	3,1	2,8
Ermittelter Bereich	2,7 – 3,4	4,6 – 5,7	10,4 – 12,1
Prozentsatz der Ergebnisse innerhalb des Bereichs ± 15,0 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %	100 % 62/62 95 %-VI: 94,2 % bis 100 %

13. Internationale Symbole



Verwendbar bis



Bestellnummer



Chargenbezeichnung



In-vitro-Diagnostikum



Bitte Gebrauchsanweisung
beachten



Hersteller



Nur zum
Einmalgebrauch



Inhalt ausreichend für
X Tests



Fertigungsablauf



Seriennummer



Vorsichtsmaßnahmen
und Warnhinweise
beachten



Lagerungstemperatur



PN:
Teilenummer

Europäischer
Bevollmächtigter



Bezeugt die Konformität mit den
angegebenen Europäischen
Richtlinien



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



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



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

14. Literaturverzeichnis

1. Tonhazy NE, NG White, WW Umbreit. A rapid method for the estimation of the glutamic-aspartic transaminase in tissues and its application to radiation sickness. *Arch Biochem* 1950; 28: 36-42.
2. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol* 1957; 28: 56-63.
3. Murray RL. Alanine aminotransferase. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 895-898.
4. Wróblewski F, LaDue JS. Serum glutamic-pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 91: 569-571.
5. Bergmeyer HU, Horder M. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 18: 521-534.
6. Howe PE. The use of sodium sulfate as the globulin precipitant in the determination of proteins in blood. *J Biol Chem* 1921; 49: 93-107.
7. Howe PE. The determination of proteins in blood — a micro method. *J Biol Chem* 1921; 49: 109-113.
8. Wolfson WQ, et al. A rapid procedure for the estimation of total protein, true albumin, total globulin, alpha globulin, beta globulin and gamma globulin in 10 ml of serum. *Am J Clin Pathol* 1948; 18: 723-730.
9. Saifer A, Gerstenfeld S, Vacsler F. Photometric microdetermination of total serum globulins by means of a tryptophan reaction. *Clin Chem* 1961; 7: 626-636.
10. Saifer A, Marven T. The photometric microdetermination of serum total globulins with a tryptophan reaction: a modified procedure. *Clin Chem* 1966; 12: 414-417.
11. Gendler SM, Albumin. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 1029-1033.
12. Webster D, Bignell AHC, EC Attwood. An assessment of the suitability of bromocresol green for the determination of serum albumin. *Clin Chim Acta* 1974; 53: 101-108.
13. Louderback A, Mealey EH, NA Taylor. A new dye-binding technic using bromocresol purple for determination of albumin in serum. *Clin Chem* 1968; 14: 793-794. (Abstract)
14. Pinnell AE, Northam BE. New automated dye-binding method for serum albumin determination with bromocresol purple. *Clin Chem* 1978; 24: 80-86.
15. King EJ, Armstrong AR. A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. *Can Med Assoc J* 1934; 31: 376-381.
16. Kind PRN, King EJ. Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino-antipyrine. *J Clin Pathol* 1954; 7: 322-326.
17. Ohmori Y. Über die Phosphomonoesterase. *Enzymologia* 1937; 4: 217-231.
18. Fujita H. Über die Mikrobestimmung der Blutphosphatase. *J Biochem, Japan* 1939; 30: 69-87.
19. Petitclerc C, et al. Mechanism of action of Mg²⁺ and Zn²⁺ on rat placental alkaline phosphatase. I. Studies on the soluble Zn²⁺ and Mg²⁺ alkaline phosphatase. *Can J Biochem* 1975; 53: 1089-1100.
20. Tietz NW, et al. A reference method for measurement of alkaline phosphatase activity in human serum. *Clin Chem* 1983; 29: 751-761.
21. Bowers GN, Jr, et al. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part I. General considerations concerning the determination of the catalytic concentration of an enzyme in the blood serum or plasma of man. *Clin Chim Acta* 1979; 98: 163F-174F.
22. McNeely MDD. Amylase. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 906-909.
23. Zinterhofer L, et al. Nephelometric determination of pancreatic enzymes. I. Amylase. *Clin Chim Acta* 1973; 43: 5-12.
24. Centers for Disease Control (CDC). Alpha-amylase methodology survey I. Atlanta: US Public Health Service; Nov, 1975.
25. Somogyi M. Modifications of two methods for the assay of amylase. *Clin Chem* 1960; 6: 23-35.
26. Gillard BK, Markman HC, Feig SA. Direct spectro-photometric determination of α -amylase activity in saliva, with *p*-nitrophenyl α -maltoside as substrate. *Clin Chem* 1977; 23: 2279-2282.
27. Wallenfels K, et al. The enzymic synthesis, by transglucosylation of a homologous series of glycosidically substituted malto-oligosaccharides, and their use as amylase substrates. *Carbohydrate Res* 1978; 61: 359-368.
28. Karmen A. A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. *J Clin Invest* 1955; 34: 131-133.
29. Bergmeyer, HU, et al. Provisional recommendations on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase. *Clin Chem* 1977; 23: 887-899.
30. Bergmeyer HU, Horder M, Moss DW. Provisional recommendations on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 2. Revised IFCC method for aspartate aminotransferase. *Clin Chem* 1978; 24: 720-721.
31. Kramer B, Tisdall FF. A simple technique for the determination of calcium and magnesium in small amounts of serum. *J Biol Chem* 1921; 47: 475-481.

14. Literaturverzeichnis (Fortsetzung)

32. Clark EP, Collips JB. A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with suggested modification. *J Biol Chem* 1925; 63: 461-464.
33. Katzman E, Jacobi M. The determination of serum calcium by titration with ceric sulfate. *J Biol Chem* 1937; 118: 539-544.
34. Cali JP, et al. A reference method for the determination of total calcium in serum. In: GR Cooper, ed., *Selected Methods of Clinical Chemistry*, vol 8. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry. 1997: 3-8.
35. Kessler G, M Wolfman. An automated procedure for the simultaneous determination of calcium and phosphorus. *Clin Chem* 1964; 10: 686-703.
36. Michaylova V, Ilkova P. Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo III. *Anal Chim Acta* 1971; 53: 194-198.
37. Scarpa A, et al. Metallochromic indicators of ionized calcium. *Ann NY Acad Sci* 1978; 307: 86-112.
38. Knoll VE, Stamm D. Spezifische kreatininbestimmung im serum. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1970; 8: 582-587.
39. Haeckel R. Simplified determinations of the "true" creatinine concentration in serum and urine. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 18: 385-394.
40. Moss GA, Bondar RJL, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem* 1975; 21: 1422-1426.
41. Jaynes PK, Feld RD, Johnson GF. An enzymic, reaction-rate assay for serum creatinine with a centrifugal analyzer. *Clin Chem* 1982; 28: 114-117.
42. Fossati P, Prencipe L, and Berti G. Enzymic creatinine assay: a new colorimetric method based on hydrogen peroxide measurement. *Clin Chem* 1983; 29: 1494-1496.
43. Whelton A, Watson AJ, Rock RC. Nitrogen metabolites and renal function. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994: 1513-1575.
44. Ball, EG, Revel JP, Cooper O. The quantitative measurement of γ -glutamyl transpeptidase activity. *J Biol Chem* 1956; 221: 895-908.
45. Goldbarg JA, et al. The colorimetric determination of γ -glutamyl transpeptidase with a synthetic substrate. *Arch Biochem Biophys* 1960; 91: 61-70.
46. Orłowski M, Meister A. γ -Glutamyl-*p*-nitroanilide: a new convenient substrate for determination and study of L- and D- γ -glutamyltranspeptidase activities. *Biochim Biophys Acta* 1963; 73: 679-681.
47. Persijn JP, van der Slik W. A new method for the determination of γ -glutamyltransferase in serum. *J Clin Chem Clin Biochem* 1976; 14: 421-427.
48. Shaw LM, et al. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 4. IFCC method for γ -glutamyltransferase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 633-646.
49. Folin O, Wu H. A system of blood analysis. *J Biol Chem* 1919; 38: 81-110.
50. Somogyi M. A reagent for the copper-iodometric determination of very small amounts of sugar. *J Biol Chem* 1937; 117: 771-776.
51. Nelson N. A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. *J Biol Chem* 1944; 153: 375-380.
52. Kaplan LA. Glucose. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds., St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 850-856.
53. Malloy HT, Evelyn KA. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J Biol Chem* 1937; 119: 481-490.
54. Meites S. Bilirubin, direct reacting and total, modified Malloy-Evelyn method. In: *Selected Methods of Clinical Chemistry*, vol. 9. Faulkner WR, Meites S, eds. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry. 1982: 119-124.58.
55. Murao S Tanaka N. A new enzyme "bilirubin oxidase" produced by *Myrothecium verrucaria* MT-1. *Agric Biol Chem* 1981; 45: 2383-2384.
56. Osaki S, Anderson S. Enzymatic determination of bilirubin. *Clin Chem* 1984; 30: 971. (Abstract)
57. Perry B, et al. of total bilirubin by use of bilirubin oxidase. *Clin Chem* 1986; 32: 329-332.
58. Koller A Kaplan LA. Total serum protein. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds., St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 1057-1060.
59. Reigler E. Eine kolorimetrische Bestimmungsmethode des Eiweisses. *Z Anal Chem* 1914; 53: 242-245.
60. Weichselbaum TE. An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Am J Clin Path* 1946; 16: 40-49.
61. Doumas BT, et al. A candidate reference method for determination of total protein in serum. I. Development and validation. *Clin Chem* 1981; 27: 1642-1650.
62. Fales FW. Urea in serum, direct diacetyl monoxime method. In: *Selected Methods of Clinical Chemistry*, vol 9. Faulkner WR, Meites S, eds. Washington, D.C.: American Association for Clinical Chemistry. 1982: 365-373.
63. Van Slyke DD, Cullen GE. A permanent preparation of urease, and its use in the determination of urea. *J Biol Chem* 1914; 19: 211-228.
64. Fawcett JK, Scott JE. A rapid and precise method for the determination of urea. *J Clin Pathol* 1960; 13: 156-159.

14. Literaturverzeichnis (Fortsetzung)

65. Chaney AL, Marbach EP. Urea and ammonia determinations. *Clin Chem* 1962; 8: 130-132.
66. Talke H, Schubert GE. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut und Serum im optischen Test nach Warburg. *Klin Wochenschr* 1965; 43: 174-175.
67. Hallett CJ, Cook JGH. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide-coupled reaction for emergency blood urea estimation. *Clin Chim Acta* 1971; 35: 33-37.
68. Patton CJ, Crouch SR. Spectrophotometric and kinetics investigation of the Berthelot reaction for the determination of ammonia. *Anal Chem* 1977; 49: 464-469.
69. Sampson EJ, et al. A coupled-enzyme equilibrium method for measuring urea in serum: optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. *Clin Chem* 1980; 26: 816-826.
70. Folin O, Denis W. A new (colorimetric) method for the determination of uric acid in blood. *J Biol Chem* 1912-1913; 13: 469-475.
71. Brown H. The determination of uric acid in human blood. *J Biol Chem* 1945; 158: 601-608.
72. Feichtmeir TV, Wrenn HT. Direct determination of uric acid using uricase. *Am J Clin Pathol* 1955; 25: 833-839.
73. Fossati P, Prencipe L, Berti G. Use of 3,5-dichloro-2-hydroxy-benzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. *Clin Chem* 1980; 26: 227-231.
74. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Physician's office laboratory guidelines; tentative guideline – second edition. NCCLS Document POL1-T2 Wayne, PA: NCCLS, 1992.
75. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the handling and processing of blood specimens; approved guideline – second edition. NCCLS document H18-A2. Wayne, PA: NCCLS, 1999.
76. Overfield CV, Savory J, Heintges MG. Glycolysis: a re-evaluation of the effect on blood glucose. *Clin Chim Acta* 1972; 39: 35-40.
77. Rehak NN, Chiang BT. Storage of whole blood: effect of temperature on the measured concentration of analytes in serum. *Clin Chem* 1988; 34: 2111-2114.
78. Sherwin JE, Oberholte R. Bilirubin. In: *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St. Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 1009-1015.
79. Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW. *Clinical Chemistry: Principles and Technics*, 2nd ed. New York: Harper and Row. 1974: 417-421; 1058-1059
80. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Interference testing in clinical chemistry; proposed guideline. NCCLS Publication EP7-P. Wayne, PA: NCCLS, 1986.
81. Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*, 3rd ed. Washington, DC: AACC Press. 1990.
82. Benet LZ, Williams RL. Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed. Gilman AG, et al, eds. New York: McGraw-Hill, Inc. 1990: 1650-1735.
83. Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*. 1991 supplement to the third edition. Washington, DC: AACC Press. 1991.
84. Moss DW, Henderson AR. Enzymes. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994: 735-896.
85. Painter PC, Cope JY, Smith JL. Appendix. In: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994: 2161-2217.
86. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices; tentative guideline – second edition. NCCLS Document EP5-T2. Wayne, PA: NCCLS, 1992.