



**Qualitätsbericht zur NAKO-Sofortanalytik für die
Basiserhebung [NAKO-473]**

**Teil II – Sofortanalytik frischer Blutproben in den lokalen
Laboratorien**

Version 1.1: Erstelldatum 19.11.2024

Dr. A. Hannemann¹, Dr. S. Zylla¹, S. Bollmann¹, Dr. T. Winter¹, Prof. Dr. A. Petersmann^{1,2}, M.Sc. C. Schäfer¹, M.Sc. C. Böttcher¹, Dr. J. Schöpfel¹, Prof. Dr. N. Friedrich¹, Dr. K. Budde¹, F. Diekhoff³, Prof. Dr. W. Rathmann⁴, Prof. Dr. W. Lieb⁵, Prof. Dr. A. von Eckardstein⁶, PD Dr. P. Sekula⁷, Prof. Dr. A. Köttgen⁷, Dr. A. Hörlein⁸, J. Six-Merker⁸, Prof. Dr. W. März⁹, Prof. Dr. A. Nieters¹⁰, Dr. K. Günther¹¹, Prof. Dr. M. Nauck¹

¹ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald

² Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universität Oldenburg

³ Clinical Trial Office, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Germany

⁴ Institut für Biometrie und Epidemiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Düsseldorf

⁵ Institut für Epidemiologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

⁶ Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich

⁷ Institut für genetische Epidemiologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

⁸ Institut für Epidemiology, Helmholtz Zentrum München

⁹ Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Universitätsklinikum Graz

¹⁰ Centrum für chronische Immundefizienz (CCI), Universitätsklinikum Freiburg und Medizinische Fakultät Zentrum für Biobanking (FREEZE-Biobank)

¹¹ Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH, Bremen

Änderungen im Vergleich zur Vorgängerversion 1.0 vom Oktober 2024:

Aufnahme eines zusätzlichen Kapitels

- Im neu integrierten Kapitel „5. Überblick und Zusammenfassung qualitätsrelevanter Ergebnisse aus den zentralen und lokalen Daten“ wurden in zwei zusätzlichen Tabellen wesentliche Ergebnisse zur Stabilität und Vergleichbarkeit der einzelnen Messgrößen dargestellt. Darüber hinaus werden Gründe für ein hohes Aufkommen an fehlenden Messwerten gesammelt aufgelistet. Die beiden zusätzlichen Tabellen finden sich in identischer Form auch in Teil I dieses Berichts.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Sofortanalytik in den lokalen Laboratorien.....	7
1.1.1 Berichtszeitraum und einbezogene Studienzentren.....	8
1.1.2 Blutabnahmesets und Probenprozessierung.....	9
2 Dokumentation der Qualitätssicherung	11
2.1 Schematischer Überblick.....	11
2.2 Harmonisierung der Datensätze.....	11
2.3 Messgrößen.....	13
2.4 Einbezogene Messwerte und ProbandInnen.....	15
2.5 Plausibilitätsprüfungen.....	16
2.5.1 Rechtliche Grundlagen der Qualitätssicherung von Laboruntersuchungen.....	16
2.5.2 Plausibilitätsprüfungen im IKCL.....	17
2.5.2.1 Prüfung der Verteilung der Messwerte.....	17
2.5.2.2 Prüfung der Stabilität der Messgrößen über den Berichtszeitraum und Prüfung der Wertelage der Messgrößen im Vergleich zu den Daten aus dem zentralen Studienlabor	18
2.5.2.3 Gezielte Prüfung der Messwerte des Glukosestoffwechsels.....	19
2.6 Datensatz Sofortanalytik – lokale Laboratorien.....	21
3 Fazit	26
4 Qualitätsrelevante Analysen getrennt nach Messgröße	27
4.1 Leukozyten (wbc).....	30
4.2 Erythrozyten (rbc).....	35
4.3 Hämoglobin (hb).....	40
4.4 Hämatokrit (hk).....	45
4.5 Mittlerer Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten (mch).....	50
4.6 Mittleres Volumen eines Erythrozyten (mcv).....	55
4.7 Mittlere Hämoglobinkonzentration aller Erythrozyten (mchc).....	60
4.8 Erythrozytenverteilungsbreite (rdw).....	65
4.9 Thrombozyten (plt).....	69
4.10 Mittleres Thrombozytenvolumen (mpv).....	74
4.11 Thrombozytenverteilungsbreite (pdw).....	79
4.12 Thrombokrit (tk).....	82
4.13 Eosinophile (eo).....	85
4.14 Basophile (ba).....	88
4.15 Neutrophile (ne).....	92
4.16 Lymphozyten (ly).....	95
4.17 Monozyten (mo).....	98

4.18	HbA1c (hba1c)	101
4.19	Natrium (na)	108
4.20	Kalium (pot)	111
4.21	Albumin (alb)	116
4.22	Glukose (gluk)	120
4.23	Kreatinin (crea)	126
4.24	Harnsäure (urate)	131
4.25	ASAT (asat)	136
4.26	ALAT (alat)	142
4.27	Alkalische Phosphatase (ap)	148
4.28	Gamma-GT (ggt)	152
4.29	Bilirubin, gesamt (bilit)	158
4.30	Bilirubin, direkt (bilid)	161
4.31	Lactat-Dehydrogenase (ldh)	164
4.32	Triglyceride (trig)	170
4.33	Cholesterin, gesamt (chol)	174
4.34	LDL-Cholesterin (ldlc)	180
4.35	HDL-Cholesterin (hdlc)	186
4.36	CRP, hochsensitiv (hscrp)	191
4.37	oGTT Glukose 0 h (ogtt0)	195
4.38	oGTT Glukose 2 h (ogtt2)	204
4.39	LDL-Cholesterin, berechnet (ldlc_calc)	211
4.40	Non-HDL-Cholesterin, berechnet (nonhdlc_calc)	214
5	Überblick und Zusammenfassung qualitätsrelevanter Ergebnisse zu den zentralen und lokalen Daten	218
	Tabelle 5.1 Messgrößen mit Angaben zum Messort, zur Stabilität nach Probenalter sowie über den Berichtszeitraum und im Vergleich zum zentralen Studienlabor und Angaben zum Vorhandensein von Nachmessungen lokal gemessener Proben im zentralen Studienlabor.	218
	Tabelle 5.2 Messgrößen mit Hinweisen zu gehäuft auftretenden fehlenden Messwerten....	221
6	Anhang.....	223
	Tabelle 6.1 Umrechnungsfaktoren für die Messgrößen	223

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
CEA	Carcinoembryonales Antigen
FT3	freies Trijodthyronin
FT4	freies Thyroxin
hsCRP	C-reaktives Protein, hochsensitiv
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EFQM	European Foundation for Quality Management
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HDL-Cholesterin	high-density lipoprotein Cholesterin
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IKCL	Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (Universitätsmedizin Greifswald)
ISE	Ionenselektive Elektrode
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LDL-Cholesterin	low-density lipoprotein Cholesterin
LIMS	Laborinformationssystem
MTL	Medizinische TechnologInnen für Laboratoriumsanalytik
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
Rili-BÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
SOP	Standard Operating Procedure
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon
UMG	Universitätsmedizin Greifswald

1 Einleitung

Die Sammlung und Messung von Biomaterialien stellt einen wesentlichen Bestandteil der NAKO-Gesundheitsstudie dar. Allen einwilligenden ProbandInnen wurden Blut- und Urinproben entnommen, aus denen im Rahmen der sogenannten „Sofortanalytik“ im kooperierenden Labor des jeweiligen Studienzentrums eine Reihe unterschiedlicher Messgrößen bestimmt wurden.

Im ersten Teil des Qualitätsberichts zur Sofortanalytik der NAKO-Basiserhebung wurden ausschließlich die im zentralen Studienlabor in Greifswald aus frischen Blutproben (d.h. ohne Frier-Tauzyklus) durchgeführten Labormessungen sowie die zugehörigen Daten beschrieben. Im vorliegenden zweiten Teil dieses Qualitätsberichts werden nun die in den lokalen Laboratorien aus frischen Blutproben durchgeführten Labormessungen sowie die zugehörigen Daten beschrieben. Dabei steht die nachvollziehbare Dokumentation der Prüfung der laboranalytischen Messqualität der Messgrößen sowie der vorgenommenen Schritte zur Harmonisierung der Daten im Vordergrund. Darüber hinaus werden im Rahmen dieses Berichts alle relevanten Informationen zu den einzelnen Messgrößen zusammengetragen, die die DatennutzerInnen für die Analyse dieser Forschungsdaten benötigen. Um einen Vergleich zwischen lokal und zentral erhobenen Messwerten zu ermöglichen, werden in diesem Bericht zusätzlich ausgewählte Kennzahlen zu den zentral erhobenen Messgrößen wiedergegeben. Darüber hinaus findet sich in diesem Bericht eine Zusammenstellung qualitätsrelevanter Ergebnisse zu den einzelnen Messgrößen aus den zentralen und lokalen Daten.

Die Qualitätssicherung der Daten von Blutproben der Nachmessungen im zentralen Studienlabor (d.h. mit Frier-Tauzyklus) sowie der Urinanalytik und von TeilnehmerInnen der Kalibrationsstudie wird in nachfolgenden Berichten beschrieben.

1.1 Sofortanalytik in den lokalen Laboratorien

Die Sofortanalytik aus frischen Blutproben für die NAKO-Basiserhebung wurde im kooperierenden Labor des jeweiligen Studienzentrums durchgeführt. Sechs der insgesamt 18 Studienzentren (Augsburg, Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg, Halle, Hamburg, Leipzig) ließen die Sofortanalytik während der gesamten Basiserhebung in lokalen Laboratorien durchführen. Die anderen 12 Studienzentren wechselten während der Basiserhebung von der Messung im lokalen Labor zur Messung im zentralen Studienlabor im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IKCL) der Universitätsmedizin Greifswald (UMG). Der Zeitpunkt des Laborwechsels unterscheidet sich allerdings zwischen den unterschiedlichen Studienzentren.

Die lokalen Laboratorien führten die Sofortanalytik mit den jeweils eigenen Geräten und Methoden durch und bereiteten die erhobenen Messwerte in unterschiedlichen Datenformaten auf. Die Qualitätssicherung der Sofortanalytik-Daten der lokalen Laboratorien erforderte daher eine Harmonisierung der Daten und eine anschließende Plausibilitätsprüfung. Für zwei der 18 Studienzentren (Münster und Saarbrücken) fand keine

Aufbereitung der Sofortanalytik-Daten der lokalen Laboratorien statt. In beiden Studienzentren war die Anzahl der betreffenden TeilnehmerInnen gering (Münster ca. 250 TeilnehmerInnen, Saarbrücken ca. 130 TeilnehmerInnen). Diese beiden Studienzentren werden daher in den folgenden Auswertungen nicht berücksichtigt.

1.1.1 Berichtszeitraum und einbezogene Studienzentren

Die Messungen im Rahmen der Sofortanalytik fanden in den lokalen Laboratorien je nach Studienzentrum über den gesamten Zeitraum oder bis zum Wechsel in das zentrale Studienlabor statt. Daher unterscheidet sich der Berichtszeitraum, definiert anhand des vom zentralen Datenmanagement übermittelten Datums der Blutabnahme, je nach Studienzentrum stark. Die jeweiligen Berichtszeiträume der Sofortanalytik in den lokalen Laboratorien für die hier betrachteten 16 Studienzentren sowie für die zentrale Sofortanalytik ist in Tabelle 1 vermerkt.

Studienzentrum/Labor		Berichtszeitraum
zentrale Sofortanalytik		
HGW	Greifswald	25.06.2014 - 08.10.2019
lokale Sofortanalytik		
A	Augsburg*	02.06.2014 - 30.09.2019
B-M	Berlin-Mitte	24.04.2014 - 31.05.2016
B-N	Berlin-Nord*	16.06.2014 - 30.04.2019
B-S	Berlin-Süd/Brandenburg*	15.09.2014 - 05.04.2019
B	Bremen	28.03.2014 - 28.03.2015
D	Düsseldorf	05.04.2014 - 23.10.2014
E	Essen	22.04.2014 - 12.05.2015
FR	Freiburg	16.06.2014 - 17.04.2015
HL	Halle*	12.05.2014 - 21.03.2019
HH	Hamburg*	03.11.2014 - 20.07.2019
H	Hannover	01.10.2014 - 10.03.2015
KI	Kiel	25.04.2014 - 10.11.2014
L	Leipzig*	11.08.2014 - 05.04.2018
MA	Mannheim	14.05.2014 - 20.12.2017
NB	Neubrandenburg	31.03.2014 - 30.10.2014
R	Regensburg	14.04.2014 - 10.07.2015

Tabelle 1. Berichtszeitraum für die Sofortanalytik in den lokalen Laboratorien nach Studienzentrum getrennt und im zentralen Studienlabor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

1.1.2 Blutabnahmesets und Probenprozessierung

Der Prozess der Blutabnahme und der präanalytische Umgang mit den gesammelten Bioproben wurde in Standard Operating Procedures (SOP) definiert. In diesen wurden u.a. die folgenden Vorgaben für die Sofortanalytik gemacht:

- Alle Studienzentren senden pro ProbandIn ein Set aus jeweils einem EDTA-Vollblut- und einem Serumröhrchen in das kooperierende Labor ein.
- Das Serumröhrchen wird im Studienzentrum zentrifugiert (10 min bei 2500 x g bei 15°C). Es beinhaltet ein Trenngel, welches nach der Zentrifugation eine stabile Barriere zwischen dem Serum und den Blutzellen bildet. Die Zentrifugation erfolgt 30 min nach der Blutabnahme.
- Das EDTA-Vollblutröhrchen (K₂EDTA) wird bis zum Versand bei Raumtemperatur gelagert; es erfolgt keine weitere Bearbeitung im Studienzentrum.
- Im EDTA-Vollblut wird das Blutbild sowie der HbA1c gemessen. Alle weiteren Messgrößen der Sofortanalytik werden im Serum gemessen.

Abweichend von diesem Vorgehen wurde für die Messungen im lokalen Labor des Studienzentrums Kiel anstelle von einem Serumröhrchen ein Lithium-Heparin-Röhrchen verwendet. Dies beeinflusst die Messergebnisse nicht.

Für ProbandInnen, die am oralen Glukosetoleranztest (oGTT) teilnehmen, sendeten die Studienzentren zwei weitere Röhrchen für die Messung der 0 h- sowie der 2 h- Glukosekonzentration in das lokale Labor ein. Hier wurden folgende Vorgaben getätigt:

- Verwendung von Terumo Venosafe® Glycaemia Tubes [Terumo Deutschland GmbH] bis zum Rückzug vom deutschen Markt im Jahr 2016, dann Wechsel auf VACUETTE® FC Mix Röhrchen [Greiner Bio-One International GmbH].
- Beide Röhrchen enthalten ein Additiv, das die Glukosekonzentration im Vollblut stabilisiert und somit längere Transport- und Lagerungszeiten ermöglicht.
- Die Röhrchen werden im Studienzentrum bei Raumtemperatur gelagert. Die Zentrifugation erfolgt im Analyselabor.

Die Probenprozessierung in den Studienzentren wurde von einem zentralen Laborinformationsmanagementsystem (LIMS) gesteuert und dokumentiert. Im Rahmen der Qualitätssicherung wurde abgefragt, welches Untersuchungsmaterial, welche Messgeräte/-methoden und welche Röhrchen für die Sofortanalytik und die oGTTs in den verschiedenen lokalen Laboratorien verwendet wurden. Die Informationen konnten allerdings in Einzelfällen nicht vollständig zusammengetragen werden. Der Zeitstempel der Blutentnahme wurde zusätzlich vom zentralen Datenmanagement der NAKO an das IKCL übergeben. Das Probenalter in Stunden wurde als Differenz zwischen dem Zeitpunkt des Probeneingangs und dem Zeitpunkt der Blutentnahme berechnet. Aufgrund fehlender Zeitstempel zum Probeneingang im Studienlabor konnte das Probenalter jedoch nur für wenige Studienzentren (Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg, Freiburg, Halle, Kiel, Neubrandenburg) ermittelt

werden. Lag das Blutentnahmedatum nach dem Laboreingangsdatum wurde das Probenalter als missing value definiert.

Durch die geringere räumliche Distanz zu den Studienzentren ist das Probenalter bei Messungen in den lokalen Studienlaboren im Mittel niedriger (zwischen 2,3 h und 14,0 h) als im zentralen Studienlabor (42 h). Im Unterschied zum zentralen Studienlabor kann man daher bei einzelnen sehr hohe Probenaltern ($n = 3$ Proben mit einem Alter ≥ 120 h) davon ausgehen, dass es sich um fehlerhafte Angaben in den berichteten Zeitstempeln handelt. Diese Angaben und die darauf basierenden Messwerte wurden bei einem Probenalter < 8 Tage unverändert beibehalten ($n = 2$). Bei größeren Ausreißern im Probenalter wurden die betreffenden Messwerte in die Missing-Kategorie „Probe zu alt“ (111111) überführt ($n = 1$). Darüber hinaus zeigte sich, dass die Glukosekonzentration aus dem oGTT bei Proben mit einem Alter ≥ 84 h deutlich absank. Alle 0 h und 2 h oGTT Glukosemesswerte mit einem Alter ≥ 84 h wurden daher in die Missing-Kategorie „durch Expertengruppe eliminiert“ (666666) umcodiert.

2 Dokumentation der Qualitätssicherung

2.1 Schematischer Überblick

In Abbildung 1 wurden alle Schritte der Qualitätssicherung, die in Zusammenarbeit mit Mitarbeitenden der Studienzentren, des zentralen Datenmanagements, der Expertengruppe „Biomaterialien und Laboranalysen“, der Expertengruppe „Diabetes“ sowie Fachpersonal aus der Laboratoriumsmedizin und ExpertInnen der Industrie durchgeführt wurden, illustriert. Details zu den einzelnen Schritten finden sich in den Abschnitten 2.2 – 2.6 dieses Berichts.

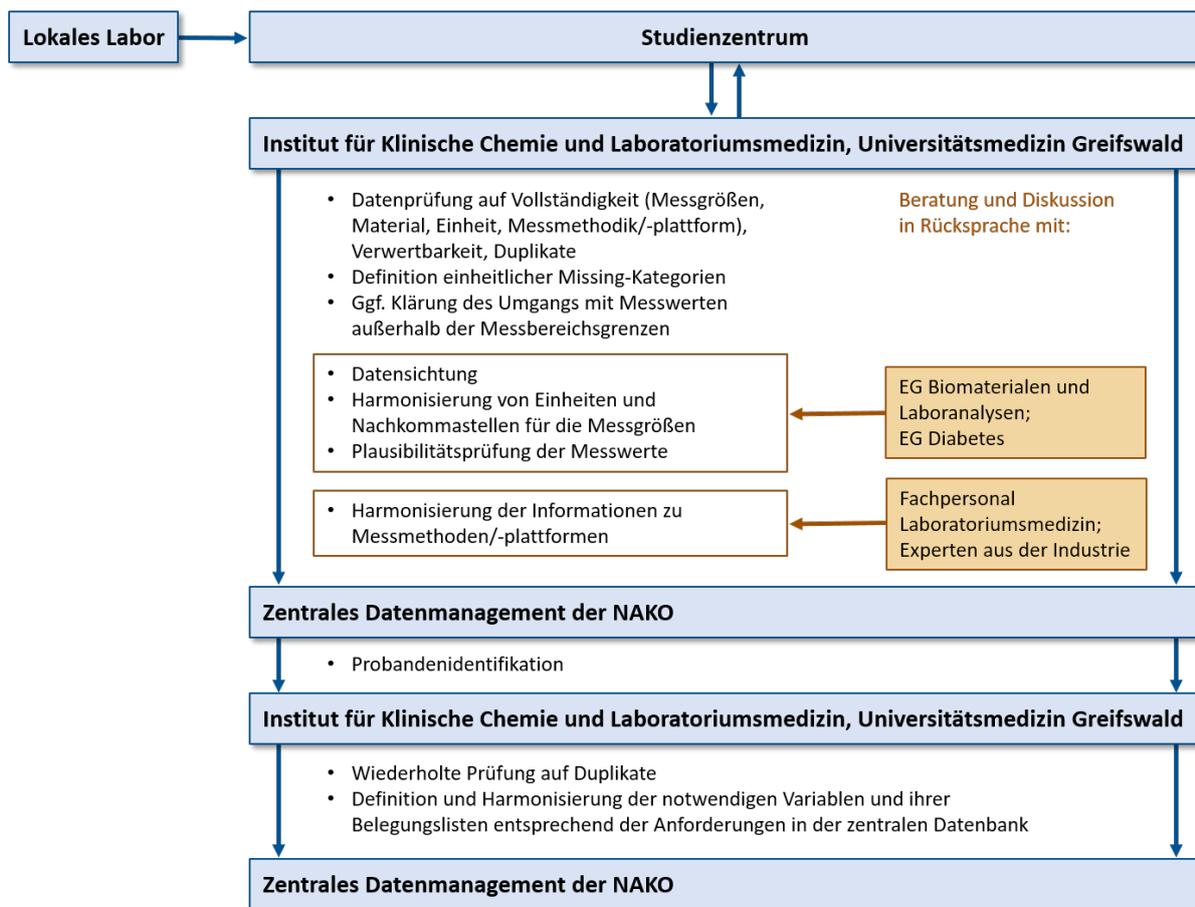


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Schritte der Qualitätssicherung der Sofortanalytik-Daten der lokalen Laboratorien durch das IKCL. EG, Expertengruppe

2.2 Harmonisierung der Datensätze

Ein wesentlicher Schritt im Rahmen der Qualitätssicherung der Daten und ebenso in erheblichem Maße relevant für die Verwendung der Sofortanalytik-Daten in der Forschung ist die Harmonisierung der Datensätze der lokalen Laboratorien. Die Harmonisierung der Datensätze bezieht sich einerseits auf die Vereinheitlichung der vorliegenden Informationen zu den Messgrößen und andererseits auf das Datenformat an sich. So haben die einzelnen

Studienzentren die lokalen Sofortanalytik-Daten von den Laboratorien in unterschiedlichsten Dateiformaten und in unterschiedlicher Anzahl erhalten und an das IKCL übergeben. Die Daten wurden, wenn nötig, zunächst lesbar gemacht und in einen Datensatz pro Labor und Studienzentrum zusammengeführt. Anschließend erfolgte die Vereinheitlichung und Prüfung der vorliegenden Informationen zu den Messgrößen. In einem ersten Schritt wurden dazu einheitliche Variablennamen für gleiche Messgrößen festgelegt. Darüber hinaus wurde die Vollständigkeit der vorliegenden Informationen zum Untersuchungsmaterial, der Einheit, der Messmethodik und –plattform geprüft. Bei fehlenden Angaben wurden die Studienzentren kontaktiert und gebeten, die Informationen zu vervollständigen. Die Datensätze konnten auf diese Weise zum Großteil vervollständigt werden. Es war allerdings nicht in jedem Fall möglich, die noch fehlenden Informationen einzuholen. So liegen für die Studienzentren Düsseldorf und Regensburg keine Angaben zum jeweiligen Untersuchungsmaterial, der Messmethodik und –plattform vor.

Nach dem Festlegen von einheitlichen Variablennamen war es zwingend notwendig, die verwendeten Einheiten der Messgrößen zwischen den Laboratorien zu vereinheitlichen. Dies war eine Voraussetzung, um anschließende Plausibilitätskontrollen vornehmen zu können. Außerdem erleichtert es den DatennutzerInnen die Analyse und reduziert Fehler bei der Datenauswertung. Für jede Messgröße wurde in Rücksprache mit der Expertengruppe „Biomaterialien & Laboranalysen“ jeweils eine Standard-Einheit definiert und die Messwerte entsprechend umgerechnet. Eine Übersicht zu den Umrechnungsfaktoren findet sich in Tabelle 5.1 im Anhang dieses Berichts. Nach erfolgter Umrechnung weisen die Messwerte in der Regel eine Vielzahl an Nachkommastellen auf, während die Originalmesswerte vom jeweiligen Labor mit einer definierten, kleineren Nachkommastellenanzahl ausgegeben wurden. Dies könnte eine falsche Messpräzision suggerieren. Daher wurde im Rahmen der Datenharmonisierung nach Umrechnung der Einheiten die Anzahl der Nachkommastellen pro Messgröße vereinheitlicht.

Anschließend wurde der Umgang mit Messwerten außerhalb der Messbereichsgrenzen standardisiert. Analog zum Vorgehen bei den Daten aus dem zentralen Studienlabor wurden alle Messergebnisse außerhalb der jeweiligen Messbereichsgrenze auf den entsprechenden Grenzwert gesetzt. Mit Hilfe einer Infovariablen können die DatennutzerInnen identifizieren, ob es sich um den exakten Messwert handelt oder ob der angegebene Wert die untere oder die obere Bestimmungsgrenze darstellt (siehe Abschnitt 2.6). Hierbei gilt es zu beachten, dass nicht für alle Messgrößen entsprechende Messbereichsgrenzen vorliegen bzw. übermittelt wurden.

Weiterhin wurde eine einheitliche Definition fehlender Messwerte vorgenommen. Dafür wurden die definierten Missing-Kategorien der Sofortanalytik-Daten aus dem zentralen Studienlabor übernommen (siehe Abschnitt 2.6). Da eine genaue Zuordnung zu den Missing-Kategorien nur dann erfolgen konnte, wenn entsprechende Informationen vorlagen, ist ein Großteil der fehlenden Messwerte der Kategorie „999999“ (Fehlender Wert, keine gültigen Angaben vorhanden) zugeordnet worden.

In einem letzten Schritt wurden die von den Studienzentren gelieferten Informationen zu den verwendeten Messmethoden und -plattformen sowie zu eventuellen Methoden- und Plattformwechseln während der Basiserhebung vereinheitlicht. Dazu fanden Rücksprachen mit Fachpersonal aus der Laboratoriumsmedizin sowie ExpertInnen aus der Industrie statt. Waren entsprechende Informationen nicht verfügbar, wurde eine einheitliche Kennzeichnung als missing value vorgenommen.

2.3 Messgrößen

Im Rahmen der NAKO-Sofortanalytik wurde ein Standardpanel bestehend aus 21 Messgrößen definiert, die für alle ProbandInnen ermittelt werden sollten (Tabelle 2). Darüber hinaus stand es den einzelnen Studienzentren frei, weitere Messgrößen für ihre ProbandInnen in den lokalen Laboratorien analysieren zu lassen. Daher hat jedes lokale Labor Daten für eine unterschiedliche Anzahl an Messgrößen übermittelt. Der Umgang mit diesen erfolgte anhand folgender Kriterien:

- Messgrößen, die nur bei einzelnen ProbandInnen bestimmt wurden, z.B. manuelle Auszählungen von Leukozyten bei auffälligem Blutbild, wurden nicht aufbereitet.
- Von den Laboratorien berechnete Variablen, z.B. die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), wurden nicht aufbereitet. Ursache sind die unterschiedlichen Berechnungsweisen in den einzelnen Laboratorien und die unvollständige Dokumentation dessen. Berechnete Variablen sollten idealerweise für alle ProbandInnen der unterschiedlichen Studienzentren standardisiert und nachvollziehbar angelegt werden. Die Expertengruppe „Nierenerkrankungen und -physiologie“ ist z.B. für die einheitliche Berechnung der eGFR verantwortlich und stellt den DatenanwenderInnen im Zuge dessen eine Reihe von Variablen unter Anwendung verschiedener etablierter Formeln bereit.
- Für alle Studienzentren einheitlich wurden im Zuge der Datenaufbereitung zwei Variablen durch das IKCL berechnet: die LDL-Cholesterin-Konzentration nach der Friedewald Formel und das non-HDL-Cholesterin (siehe Thomas, L (Hrsg). Labor und Diagnose 2020; https://www.labor-und-diagnose-2020.de/k04.html#_idTextAnchor1948; letzter Zugriff: 07.02.2024).

$$LDL\text{-Cholesterin} = \text{Gesamt-Cholesterin} - (\text{HDL-Cholesterin} + \text{Triglyceride}/2,22)$$

Alle Angaben in mmol/l. In Fällen, in denen die Triglyceridkonzentration > 4,6 mmol/l lag oder wenn die Blutabnahme im nicht-nüchternen Zustand erfolgte, ist das Ergebnis nicht zuverlässig und es wurde keine Berechnung vorgenommen. Entsprechende Werte wurden als missing values („999999“) codiert. In Fällen, in denen einer der drei Messwerte fehlte, wurde ebenfalls ein entsprechendes missing value („999999“) codiert.

$$Non\text{-HDL-Cholesterin} = \text{Gesamt-Cholesterin} - \text{HDL-Cholesterin}$$

Alle Angaben in mmol/l. In Fällen, in denen einer der beiden Messwerte fehlte, wurde ein entsprechendes missing value („999999“) codiert.

EDTA-Vollblut	Variablenname	Serum	Variablenname
Leukozyten	wbc	Cystatin C	cysc
Erythrozyten	rbc	Harnstoff	urea
Hämoglobin	hb	Harnsäure	urate
Hämatokrit	hk	ASAT	asat
Mittlerer Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten	mch	ALAT	alat
Mittleres Volumen eines Erythrozyten	mcv	Alkalische Phosphatase	ap
Mittlere Hämoglobinkonzentration aller Erythrozyten	mchc	Gamma-GT	ggt
Erythrozytenverteilungsbreite	rdw	Bilirubin, gesamt	bilit
Thrombozyten	plt	Bilirubin, direkt	bilid
Mittleres Thrombozytenvolumen	mpv	Cholinesterase	che
Thrombozytenverteilungsbreite	pdw	Lipase	lipa
Thrombokrit	tk	Lactat-Dehydrogenase	ldh
Eosinophile	eo	Triglyceride	trig
Basophile	ba	Cholesterin, gesamt	chol
Neutrophile	ne	LDL-Cholesterin	ldlc
Lymphozyten	ly	HDL-Cholesterin	hdlc
Monozyten	mo	TSH	tsh
HbA1c (IFCC)	hba1c	freies Trijodthyronin	ft3
Serum		freies Thyroxin	ft4
Natrium	na	CRP, hochsensitiv	hscrp
Kalium	pot	CEA	cea
Calcium	ca	PSA	psa
Chlorid	cl	oGTT*	
Magnesium	mg	Glukose, 0 h - Wert	ogtt0
Protein, gesamt	prot	Glukose, 2 h - Wert	ogtt2
Albumin	alb	Berechnet	
Glukose	gluk	LDL-Cholesterin	ldl_calc
Kreatinin	crea	Non-HDL-Cholesterin	nonhdl_calc

Tabelle 2. Übersicht über die Messgrößen der NAKO-Sofortanalytik mit Variablennamen. Die Messgrößen des NAKO-Standardpanels sind fett markiert.

ALAT, Alanin-Aminotransferase; ASAT, Aspartat-Aminotransferase; CEA, Carcinoembryonales Antigen; CRP, C-reaktives Protein; Gamma-GT, Gamma-Glutamyl-Transferase; HbA1c (IFCC), glykiertes Hämoglobin nach International Federation for Clinical Chemistry; HDL-Cholesterin, high-density lipoprotein Cholesterin; LDL-Cholesterin, low-density lipoprotein Cholesterin; oGTT, oraler Glukosetoleranztest; PSA, Prostataspezifisches Antigen; TSH, Thyreoidea-stimulierendes Hormon; *Die Glukosekonzentration für den oGTT wurde im Fluorid-Citrat Plasma gemessen

Unabhängig von den hier vorgenommenen Berechnungen liegt es in der Verantwortung der DatennutzerInnen, Berechnungen mit geeigneten Formeln eigenständig durchzuführen. Eine detaillierte Übersicht über die inkludierten Messgrößen mit Material, Einheit, Messmethode und Messplattform, die in den jeweiligen lokalen Laboratorien verwendet wurden, findet sich in Abschnitt 4 dieses Berichts.

2.4 Einbezogene Messwerte und ProbandInnen

Im Zuge der Qualitätssicherung im IKCL wurden die von den einzelnen Studienzentren übergebenen Variablen der Probandenidentifikation in Zusammenarbeit mit den verantwortlichen Mitarbeitenden im zentralen Datenmanagement der NAKO auf ihre Vollständigkeit, Eindeutigkeit und Zuordenbarkeit geprüft. Bei auftretenden Unklarheiten in diesen Punkten erfolgten direkte Rücksprachen mit den verantwortlichen Mitarbeitenden im jeweiligen Studienzentrum oder im zentralen Datenmanagement. Messwerte, die folgende Kriterien erfüllten, wurden im Rahmen der Datenbereinigung verworfen:

- Aufträge, die für den vorliegenden Bericht nicht relevant sind. Dies betrifft im Wesentlichen Daten der ersten Folgeuntersuchung und Daten der Kalibrierungsstudie, sowie zwei Probanden der Leipziger „Fußballerkohorte“, die im Jahr 2021 untersucht wurden.
- Ungültige Probanden- oder SOFA-ID
- Duplikate bei Fall- oder Auftragsnummern, die sich nicht aufklären ließen
- Aufträge, die vom zentralen Datenmanagement nicht eindeutig einem Probanden zugeordnet werden konnten
- Aufträge von ProbandInnen, für die keine Sofortanalytik vorgesehen war, bzw. die kein Einverständnis für die Sofortanalytik erteilt hatten oder es widerrufen haben
- Aufträge von ProbandInnen, die ihr Einverständnis zur Verarbeitung ihrer Daten zurückgezogen haben
- Aufträge von ProbandInnen, für die die Sofortanalytik zusätzlich im zentralen Studienlabor vorgenommen wurde
- Aufträge von ProbandInnen, bei denen ausschließlich Urinmesswerte vorliegen aber keine Blutentnahme stattfand

Nach Abschluss der angeführten Datenbereinigung sind für insgesamt 83.583 NAKO-ProbandInnen der Basiserhebung Messwerte für die Sofortanalytik aus den lokalen Laboratorien verfügbar. Diese Messwerte stellen die Grundlage für den vorliegenden Qualitätsbericht dar. In Tabelle 3 ist die Anzahl der einbezogenen ProbandInnen separiert nach Studienzentrum/Labor aufgelistet. Bei 113.235 weiteren ProbandInnen der NAKO-Basiserhebung wurde die Sofortanalytik im zentralen Studienlabor in Greifswald vorgenommen. Diese Messwerte sind ausführlich im ersten Teil des Qualitätsberichts zur Sofortanalytik der NAKO-Basiserhebung beschrieben und werden hier nur für die Einordnung und Vergleichbarkeit der Messwerte mitgeführt.

Studienzentrum/Labor		Anzahl an ProbandInnen
zentrale Sofortanalytik		
HGW	Greifswald	113.235
lokale Sofortanalytik		
A	Augsburg*	20.255
B-M	Berlin-Mitte	4.237
B-N	Berlin-Nord*	9.919
B-S	Berlin-Süd/Brandenburg*	9.755
B	Bremen	1.219
D	Düsseldorf	205
E	Essen	424
FR	Freiburg	450
HL	Halle*	9.888
HH	Hamburg*	9.566
H	Hannover	326
KI	Kiel	208
L	Leipzig*	9.811
MA	Mannheim	5.806
NB	Neubrandenburg	360
R	Regensburg	1.154
Gesamt lokal		83.583
Gesamt lokal und zentral		196.818

Tabelle 3. Anzahl der berücksichtigten ProbandInnen der NAKO-Sofortanalytik aus den lokalen Laboratorien getrennt nach Studienzentrum/Labor und Anzahl der ProbandInnen mit zentraler Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

2.5 Plausibilitätsprüfungen

2.5.1 Rechtliche Grundlagen der Qualitätssicherung von Laboruntersuchungen

Alle in Deutschland im Rahmen der Krankenversorgung durchgeführten Laboruntersuchungen müssen die Mindestanforderungen an die präanalytische und analytische Qualität gemäß der jeweils gültigen Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) erfüllen. Hierzu zählen definierte Prüfungsschritte zur Präanalytik, Analytik und Postanalytik. So sind die Laboratorien unter anderem dazu verpflichtet, das erhaltene Untersuchungsmaterial hinsichtlich präanalytischer Fehler, z.B. fehlender Zentrifugation, zu inspizieren und den rechtzeitigen Eingang der Proben im Labor zu überwachen. Weiterhin dürfen laut Rili-BÄK nur validierte Analysemethoden eingesetzt werden und jeder erhobene Messwert muss technisch und medizinisch validiert werden. Die NAKO-Sofortanalytik fand ausschließlich in medizinischen Laboratorien statt. Im Rahmen der Qualitätssicherung der lokal gemessenen Daten der Sofortanalytik wurde daher die Einhaltung

der in der Rili-BÄK definierten Anforderungen an die Messqualität als gegeben erachtet. Eine Prüfung dieser Anforderungen war zudem nicht möglich.

Die aktuell gültige Version der Rili-BÄK (Rili-BÄK 2022) kann unter folgendem Link eingesehen werden (letzter Zugriff 06.05.2024):

https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Qualitaetssicherung/_Bek_BAEK_RiLi_QS_laboratoriumsmedizinischer_Untersuchungen.pdf

2.5.2 Plausibilitätsprüfungen im IKCL

Die im IKCL durchgeführten Plausibilitätsprüfungen umfassten:

1. die Beurteilung der Verteilung der Messwerte,
2. die Beurteilung der Stabilität der Analytik der einzelnen Messgrößen über den Berichtszeitraum,
3. die Beurteilung der Wertelage im Vergleich zu den Sofortanalytik-Daten aus dem zentralen Studienlabor.

Diese Prüfungen werden im Folgenden näher erläutert. Weitere Prüfungen, z.B. die Beurteilung der Daten der Qualitätskontrollen bzw. der Ringversuche waren nicht möglich, da entsprechende Angaben aus den unterschiedlichen Laboratorien nicht dokumentiert bzw. nicht an das IKCL übergeben wurden.

2.5.2.1 Prüfung der Verteilung der Messwerte

Die Verteilungen aller Messgrößen wurden in Form von Boxplots für jedes Studienzentrum/Labor dargestellt und gemeinsam mit den statistischen Kennzahlen (Minimum, Median, Maximum) ausgegeben. Für Messgrößen, die auch im zentralen Studienlabor erhoben wurden, fand eine Gegenüberstellung mit diesen Werten statt. Anschließend wurden alle Verteilungen geprüft. Messwerte, die als unplausibel eingeschätzt wurden, wurden mit der Expertengruppe „Biomaterialien & Laboranalysen“ diskutiert. Dazu zählten einerseits Messwerte, die als nicht-vereinbar mit dem Leben bzw. der Teilnahme an einer freiwilligen epidemiologischen Studie gelten und andererseits Messwerte, die in Zusammenschau mit anderen zugehörigen Messgrößen als unplausibel erschienen. Letzteres betraf die Cholesterin-Messung. Bei ProbandInnen, bei denen die Konzentration des Gesamt-Cholesterins mehr als 0,5 mmol/l niedriger war als die Summe aus LDL- und HDL-Cholesterin wurde das LDL-Cholesterin als unplausibel eingeschätzt, da hier die Messung am fehleranfälligen ist. Die als unplausibel eingeschätzten Messwerte wurden entsprechend einheitlich definierter Kriterien in Missings umcodiert („666666 – durch Expertengruppe eliminiert“). Die entsprechenden Kriterien sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Alle weiteren auffälligen Messwerte, z.B. Extremwerte in einzelnen Messgrößen, die nur mit detaillierten Informationen über den Gesundheitszustand der jeweiligen Person abzuklären sind, blieben unverändert im Datensatz erhalten. Es liegt in der Verantwortung der

DatennutzerInnen, einen geeigneten Umgang mit diesen Fällen zu wählen. Informationen zu den im Einzelnen vorgenommenen Umcodierungen finden sich bei den jeweiligen Messgrößen im Hauptteil des Berichts.

Messgröße	Kriterium
Unvereinbar mit dem Leben bzw. mit der Teilnahme an einer freiwilligen epidemiologischen Studie	
Glukose	< 2,0 mmol/l
Hämatokrit	> 75 %
Kalium	> 7,4 mmol/l
Natrium	> 160 mmol/l
Harnsäure	> 850 µmol/l
Cholesterin, gesamt	< 1,5 mmol/l
Unplausibel bei gemeinsamer Betrachtung mit zugehörigen Messgrößen	
LDL-Cholesterin	Cholesterin, gesamt – (LDL-Cholesterin + HDL-Cholesterin) < -0,5 mmol/l; in diesen Fällen wird die Messung für LDL-Cholesterin als unzuverlässig angesehen

Tabelle 4. Kriterien, die Messwerte anzeigen, die als unplausibel eingeschätzt wurden und die in die Missing-Kategorie „666666“ (durch Expertengruppe eliminiert) umcodiert wurden.

2.5.2.2 Prüfung der Stabilität der Messgrößen über den Berichtszeitraum und Prüfung der Wertelage der Messgrößen im Vergleich zu den Daten aus dem zentralen Studienlabor

Die Stabilität der Analytik über den Berichtszeitraum und die Wertelage im Vergleich zum zentralen Studienlabor wurden anhand von eigens dafür erstellen Abbildungen separat für jede Messgröße beurteilt. In diesen Abbildungen wurde für jede Messgröße die lokal erfasste Mediankonzentration pro Woche über den Berichtszeitraum (der „Moving Average“) des jeweiligen Studienzentrums/Labors dargestellt. Die Darstellung erfolgte für jedes Studienzentrum/Labor einzeln. Bei Messgrößen, die auch im zentralen Studienlabor quantifiziert wurden, konnte in den Abbildungen ein Vergleich mit dem „Moving Average“ dieser Messwerte erfolgen. Die Bewertung der Stabilität der Analytik bzw. der Wertelage im Vergleich zum zentralen Studienlabor erfolgte unabhängig durch zwei Wissenschaftlerinnen des IKCL. Bei Nicht-Übereinstimmung in der Beurteilung wurde ein dritter Wissenschaftler hinzugezogen und die entsprechende Problematik gemeinsam diskutiert. Folgende Grundsätze wurden dabei eingehalten:

- Die Messanalytik wurde als nicht stabil klassifiziert, wenn im Zeitverlauf der Basiserhebung starke Schwankungen, ein systematischer Anstieg oder ein systematisches Absinken im „Moving Average“ beobachtet wurde. Ausreißer im „Moving Average“ zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen und gehen nicht in die Bewertung ein.

- Die Wertelage wurde als unterschiedlich zum zentralen Studienlabor klassifiziert, wenn im Vergleich systematisch höhere oder niedrigere Messwerte im lokalen Studienlabor beobachtet wurden. Unterschiede in der Wertelage können durch die Laboranalytik aber auch durch „echte“ Unterschiede zwischen den ProbandInnen der jeweiligen Studienzentren bedingt sein.
- Um eine Überinterpretation von Abweichungen in der Stabilität bzw. der Wertelage zu vermeiden, wurden diese nur bei eindeutigen Beobachtungen als solche bewertet. Bei Studienzentren, die nur eine geringe Anzahl an Messungen in den lokalen Laboratorien durchgeführt haben, konnten die Zeitverläufe in der Regel nicht sinnvoll interpretiert werden.

Wurden bei der Sichtung der Grafiken Auffälligkeiten beobachtet, wurden diese protokolliert, betroffene Messwerte identifiziert und mit der NAKO-Expertengruppe „Biomaterialien & Laboranalysen“ diskutiert. In zwei Fällen wurden die als unplausibel bzw. fehlerhaft eingeschätzten Messwerte in entsprechende Missings umcodiert („666666 – durch Expertengruppe eliminiert“). Dies betraf die Messungen der ALAT-Aktivität in den lokalen Laboratorien der Studienzentren Hamburg zwischen dem 04.01.-16.05.2016 und Mannheim zwischen dem 15.02.-16.05.2016. Bei beiden Laboratorien wurde mit der gleichen Methodik wie im zentralen Studienlabor in Greifswald gearbeitet und während der genannten Zeiträume wurden in beiden Fällen auffällig niedrige ALAT-Aktivitäten beobachtet. Vermutlich gab es in diesen Zeiträumen Probleme mit der Stabilität der Laboranalytik. Alle weiteren Auffälligkeiten in Hinblick auf die Stabilität und Vergleichbarkeit der Wertelage werden im Hauptteil dieses Berichts beschrieben. Dort finden sich ebenso die zugehörigen Abbildungen. Abseits der hier genannten Umkodierungen wurden keine weiteren Änderungen in den Daten basierend auf diesen Ergebnissen vorgenommen.

2.5.2.3 Gezielte Prüfung der Messwerte des Glukosestoffwechsels

Im Rahmen der Aufbereitung der Daten der zentralen und lokalen Sofortanalytik wurde in Zusammenarbeit mit der Expertengruppe „Diabetes“ eine besonders intensive Prüfung der Messwerte der Serum-Glukose sowie der beiden Glukosewerte aus dem oGTT vorgenommen. Die Hintergründe und Ergebnisse dieser intensiven Prüfung sind im Folgenden aufgelistet.

Serum-Glukose:

In Serum-Röhrchen findet im Zeitraum zwischen Blutabnahme und Zentrifugation *in-vitro* Glykolyse statt. Nach erfolgter Zentrifugation bleibt die Glukosekonzentration stabil. Bereits die laut SOP definierten 30 min. Wartezeit bis zur Zentrifugation führen jedoch zu einem Absinken der Glukosekonzentration in der Probe. Eigene Vorarbeiten zeigen einen Verlust von rund 0,2 mmol/l Glukose in dieser Zeitspanne (Fischer et al. Relative Efficacy of Different Strategies for Inhibition of in Vitro Glycolysis. Clinical Chemistry. 2021. 67(7): 1032-1034). Dies bedeutet, dass die Glukosekonzentration aus den Serum-Röhrchen den wahren Wert leicht unterschätzt. Dies betrifft alle Studienzentren sowie die zentrale und lokale Analytik

gleichsam. Es erfolgte eine Prüfung auf Unterschiede in der Serum-Glukosekonzentration zwischen lokaler und zentraler Analytik sowie zwischen den lokalen Laboratorien. Es zeigte sich, dass die Messwerte der unterschiedlichen Studienzentren und Labore sehr gut miteinander vergleichbar sind. Umcodierungen wurden daher nicht vorgenommen.

Serum-Glukose vs. Nüchtern-Glukose aus oGTT:

Für den oGTT wurden Röhrchen mit Glykolyseinhibition verwendet, die die *in-vitro* Glykolyse sofort unterbinden und somit eine zuverlässige Glukosemessung erlauben. Es ist somit zu erwarten, dass die zeitgleich mit den Serum-Röhrchen entnommenen Röhrchen zur Bestimmung der Nüchtern-Glukose höhere Messwerte liefern. Es erfolgte eine Prüfung auf entsprechende Unterschiede zwischen lokaler und zentraler Analytik, zwischen den lokalen Laboratorien, sowie mit dem Probenalter. Bei diesem Abgleich zeigten sich verschiedene Auffälligkeiten.

- **Auffällige Werteverteilung in den lokalen Daten des Studienzentrums Berlin-Mitte:**
Die Messwerte des lokalen Labors des Studienzentrums Berlin-Mitte zeigen im Vergleich zu allen anderen Studienzentren eine ungewöhnliche Wertelage und große Abweichungen zwischen Serum-Glukose und Nüchtern-Glukose. Auffällig viele ProbandInnen hatten sehr hohe bzw. sehr niedrige Nüchtern-Glukosewerte und deutlich höhere Nüchtern- im Vergleich zu 2 h-Glukosewerte. Diese auffälligen Werte deuten möglicherweise auf Verwechslungen der Nüchtern- und 2h-Glukosewerte hin. Es bleibt allerdings unklar, ob diese Erklärung, die zudem nicht die auffällig vielen ungewöhnlich niedrigen (< 4,0 mmol/l) Nüchtern-Glukosewerte erklärt, zutrifft. In Konsequenz wurde beschlossen, die oGTT Messwerte aus Berlin-Mitte für wissenschaftliche Analysen nicht zu verwenden und die Messwerte wurden deshalb durch das IKCL in missing values („666666 – durch Expertengruppe eliminiert“) umcodiert.
- **Unterschiede zwischen lokaler und zentraler Messung:**
Im Schnitt liegen die Nüchtern-Glukosemesswerte des oGTT aus lokaler Messung, wie erwartet, über jenen der Serumwerte. Es existieren jedoch Unterschiede zwischen den lokalen Laboratorien. So liegen die Unterschiede zwischen der mittleren Nüchtern-Glukose aus dem oGTT und der mittleren Serum-Glukose zwischen +0,0 und +0,4 mmol/l. Bei zentraler Messung sind die Messwerte hingegen vergleichbar (im Mittel +0,0 mmol/l). Die möglichen Ursachen für die identifizierten Unterschiede zwischen lokaler und zentraler Analytik sind vielfältig. So könnten die längere Transportdauer der Proben bei zentraler Messung oder eine unterschiedliche präanalytische Handhabung der Serum- und oGTT-Röhrchen in den Untersuchungszentren für die Messunterschiede verantwortlich sein. Keine dieser Erklärungsansätze konnte abschließend geprüft werden bzw. hielt entsprechenden Prüfungen stand. Daher wurden keine Datenkorrekturen vorgenommen. Es bleibt aber festzustellen, dass eine gemeinsame Betrachtung von zentral und lokal gemessenen oGTT-Werten zu erheblichen Fehlinterpretationen führen könnte und regionale Unterschiede suggerieren könnte, die keine sind bzw. echte regionale

Unterschiede maskiert. Die Empfehlung der Expertengruppe „Diabetes“ lautet daher, bei Betrachtung regionaler Prävalenzen ausschließlich auf die Daten der zentralen Laboranalytik zurückzugreifen. Die Begründung für diese Entscheidung beruht auf den Vorteilen eines zentralen, standardisierten Messverfahrens bei einheitlicher Präanalytik.

- Glukosemesswerte aus dem oGTT nach Probenalter:

Im Rahmen der zentralen Sofortanalytik wurden alle oGTT Messwerte von Proben ≥ 84 h durch das IKCL in missing values umcodiert, da sich ein Absinken der Messwerte bei Proben in diesem Altersbereich zeigte. Bei der lokalen Sofortanalytik gab es keine oGTT Messwerte von Proben mit einem Alter ≥ 84 h. Entsprechende Umcodierungen waren an dieser Stelle daher nicht notwendig.

In Hinblick auf die oGTT-Daten hat die Expertengruppe „Diabetes“ darüber hinaus eine umfangreiche Prüfung mit Fokus auf die SOP-konforme Durchführung des oGTTs vollzogen und einen Abgleich mit weiteren Angaben der ProbandInnen zum Diabetes-Status vorgenommen. Im Rahmen dieser Prüfung wurde eine Variable zur Gültigkeit des oGTT abgeleitet, ebenso wie Variablen zum Diabetes-Status der ProbandInnen. Details dazu können dem entsprechenden NAKO QS-Bericht (NAKO-431) entnommen werden.

2.6 Datensatz Sofortanalytik – lokale Laboratorien

Nach Abschluss der Qualitätssicherungsmaßnahmen wurden die Daten zur Sofortanalytik der lokalen Laboratorien in separaten Datensätzen an das zentrale Datenmanagement der NAKO übergeben. Jeder Datensatz enthält für alle NAKO-TeilnehmerInnen die in Tabelle 5 aufgelisteten Angaben zur ProbandInnenidentifikation und Beschreibung der Proben sowie, wenn vorhanden, Angaben zum Datum und dem Probenalter bei Eingang im lokalen Studienlabor.

Variable	Erläuterung
<i>sa_lab</i>	Verantwortliches Labor 1 = Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald 20 = Institut für Labormedizin und Mikrobiologie, Universitätsklinikum Augsburg 21 = MVZ hospital Laborverbund Brandenburg-Berlin, Henningsdorf 22 = Zentrallabor, Universitätsklinikum Halle 23 = Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsmedizin Hamburg-Eppendorf 24 = Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig 25 = Labor Berlin, Charité Vivantes GmbH 26 = LADR Laborzentrum Bremen 27 = Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Universitätsklinikum Düsseldorf 28 = Zentrallabor, Universitätsklinikum Essen 29 = Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Freiburg 30 = LADR GmbH, Medizinisches Versorgungszentrum Hannover

Weiter Tabelle 5.

Variable	Erläuterung
<i>sa_lab</i>	Verantwortliches Labor 31 = Institut für Klinische Chemie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein 32 = Institut für Klinische Chemie, Universitätsmedizin Mannheim 33 = Institut für Laboratoriumsdiagnostik, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin, Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg 34 = Synlab MVZ, Regensburg
<i>sa_sz</i>	Studienzentrum 11 = Augsburg 12 = Regensburg 21 = Mannheim 22 = Freiburg 23 = Saarbrücken 31 = Essen 32 = Münster 33 = Düsseldorf 41 = Halle 42 = Leipzig 51 = Berlin-Nord 52 = Berlin-Mitte 53 = Berlin-Süd/Brandenburg 61 = Hannover 62 = Hamburg 63 = Bremen 71 = Kiel 81 = Neubrandenburg 0 = nicht zugeordnet
<i>id_prob</i>	Probanden-ID (10-stellig)
<i>sa_auftragnr</i>	SOFA-ID (8-stellig)
<i>id_untw</i>	Studienwelle 30 = Baseline-Untersuchung 40 = Kalibrierungsuntersuchung 60 = 1. Follow-up
<i>sa_matstat</i>	Zustand der Blutprobe 0 = frisch (ohne Frier-Tauzyklus)
wenn vorhanden	
<i>sa_labdate</i>	Datum des Probeneingangs im Labor (DD.MM.YYYY) 01.01.1900 = Fehlender Wert, keine gültigen Angaben vorhanden
<i>sa_sampleage</i>	Alter der Blutprobe bei Eingang im Labor in h 999999 = Fehlender Wert, keine gültigen Angaben zum Probenalter vorhanden

Tabelle 5. Datensätze zur Sofortanalytik der lokalen Laboratorien – verwendete Variablen für die Probenidentifikation und –beschreibung.

Die Messergebnisse der verschiedenen Messgrößen sind für alle ProbandInnen in jeweils zwei separaten Variablen aufbereitet worden. Zusätzlich sind für jede Messgröße Informationen zu Material, Messmethodik und Messplattform, soweit vorhanden, dokumentiert worden (Tabelle 6). Die erste der beiden Variablen zur Messgröße (*sa_messgröße*, z.B. *sa_alat*) enthält immer den Messwert. Messergebnisse außerhalb der Messbereichsgrenzen wurden in der Variable (*sa_messgröße*) auf den entsprechenden Grenzwert gesetzt. Mit Hilfe der zweiten Variable (*sa_messgröße_info*, z.B. *sa_alat_info*) lässt sich identifizieren, ob es sich um den exakten Messwert handelt (z.B. *sa_alat_info* = 900000) oder ob der angegebene Wert die untere Bestimmungsgrenze (z.B. *sa_alat_info* = 900001) oder die obere Bestimmungsgrenze (z.B. *sa_alat_info* = 900002) darstellt.

Zum Beispiel liegt die untere Messgrenze für die ALAT-Aktivität im Studienzentrum Berlin-Nord bei 0,05 µkatal/l. Bei zwei ProbandInnen aus dem Studienzentrum Berlin-Nord lag die ALAT-Aktivität unterhalb dieses Grenzwertes. Diese Werte sind in der Variable *sa_alat* mit dem Wert „0,05“ hinterlegt. Die Variable *sa_alat_info* enthält in diesen Fällen den Wert „900001“, um kenntlich zu machen, dass es sich bei dem Messwert in der Variable *sa_alat* um einen Messwert unterhalb der angeführten Bestimmungsgrenze handelt. Es liegt nun im Ermessen der DatennutzerInnen, mit diesen Werten auf geeignete Art und Weise in statistischen Analysen umzugehen. Zu beachten ist, dass sich die Messbereichsgrenzen zwischen den Laboratorien unterscheiden und nicht für jede Messgröße bzw. nicht für jedes Labor entsprechende Grenzen übermittelt wurden.

Fehlende Werte bei den Messgrößen wurden in den Variablen *sa_messgröße* und *sa_messgröße_info* in sechs verschiedene Kategorien (definierte Missings) zusammengefasst, die ebenfalls in Tabelle 6 näher erläutert sind. Die angegebenen Missings wurden analog zu den definierten Kategorien aus der Qualitätssicherung der Sofortanalytik-Daten des zentralen Studienlabors festgelegt.

Variable	Erläuterung
<i>sa_messgröße</i>	numerischer Messwert oder definiertes Missing (Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen wurden auf den Grenzwert gesetzt): 111111 = Probe zu alt 222222 = Hämolytische Probe 333333 = Lipämische Probe 444444 = Technisch nicht möglich 555555 = Planmäßig nicht bestimmt 666666 = Durch Expertengruppe eliminiert 999999 = Fehlender Wert, keine gültigen Angaben vorhanden

Weiter Tabelle 6.

Variable	Erläuterung
sa_messgröße_info	<p>Information zum Messwert oder definiertes Missing:</p> <p>900000 = exakter Messwert 900001 = Messwert unterhalb der angeführten Bestimmungsgrenze 900002 = Messwert oberhalb der angeführten Bestimmungsgrenze 111111 = Probe zu alt 222222 = Hämolytische Probe 333333 = Lipämische Probe 444444 = Technisch nicht möglich 555555 = Planmäßig nicht bestimmt 666666 = Durch Expertengruppe eliminiert 999999 = Fehlender Wert, keine gültigen Angaben vorhanden</p>
sa_messgröße_mat	<p>Probenmaterial</p> <p>1 = EDTA-Plasma 2 = Serum 3 = Fluorid-Citrat-Plasma 4 = Lithium-Heparin-Plasma 99 = Fehlender Wert, keine gültigen Angaben vorhanden</p>
sa_messgröße_plat	<p>Plattform auf der die Messung stattfand</p> <p>10 = Dimension Vista 1500 (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) 11 = Advia 2120i (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) 12 = Advia 2400 (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) 20 = Tosoh G8 HPLC Analyzer (Tosoh Bioscience, Inc., San Francisco, USA) 21 = Tosoh G11 HPLC Analyzer (Tosoh Bioscience, Inc., San Francisco, USA) 30 = Sysmex XN-9000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) 31 = Sysmex XN-10 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) 32 = Sysmex XE-2100 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) 33 = Sysmex XE-5000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) 40 = AU5800 (Beckman Coulter, Brea, USA) 41 = AU5822 (Beckman Coulter, Brea, USA) 42 = AU680 (Beckman Coulter, Brea, USA) 43 = DxC 800 (Beckman Coulter, Brea, USA) 44 = UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, Brea, USA) 50 = Cobas 6000 Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) 51 = Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) 52 = Cobas 8100 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) 53 = Cobas c502 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) 54 = Cobas c701 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) 60 = Capillarys (Sebia, Lisses, Frankreich) 70 = D-100 Hemoglobin Testing System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA) 71 = VariantTM II Hemoglobin Testing System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA) 72 = VariantTM II TURBO Hemoglobin Testing System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA) 99 = Fehlender Wert, keine gültigen Angaben vorhanden</p>

Weiter Tabelle 6.

Variable	Erläuterung
sa_messgröße_meth	Verwendete Messmethode 10 = HPLC 11 = Kapillarelektrophorese 12 = Immunturbidimetrie 30 = ISE - indirekte Potentiometrie 40 = Chemilumineszenz-Immunoassay 41 = Immunoassay 50 = Nephelometrie 60 = Photometrie 61 = Photometrie (Bromcresolgrün) 62 = Photometrie (Bromcresolpurpur) 63 = Photometrie (Cyanmethämoglobin-Methode) 64 = Photometrie (Diazo-Methode) 65 = Photometrie (enzymatisch) 66 = Photometrie (Jaffé) 67 = Photometrie (SLS-Methode) 70 = Impedanz 80 = Fluoreszenz-Durchflusszytometrie 85 = Optisch/Laser-Streulicht 90 = Berechnung 91 = Berechnung (Absolutwerte basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie) 92 = Berechnung (Absolutwerte basierend auf Impedanz und VCS-Technologie) 99 = Fehlender Wert, keine gültigen Angaben vorhanden

Tabelle 6. Datensätze zur Sofortanalytik der lokalen Laboratorien – verwendete Variablen für die Messgrößen. „messgröße“ steht als Platzhalter für den Variablennamen der jeweiligen Messgröße.

3 Fazit

Die Qualitätssicherung der Sofortanalytik-Daten der NAKO-Basiserhebung, die in den lokalen Laboratorien aus frischen Blutproben erhoben wurden, ist abgeschlossen. Die bereinigten Daten können somit für wissenschaftliche Analysen freigegeben werden. Es gilt allerdings bei jeder Analyse zu beachten, dass unterschiedliche Labore, Messmethoden und Messplattformen einen Einfluss auf die Messwerte haben können. Eine gemeinsame Datenanalyse ohne Berücksichtigung dieser Faktoren kann zu Fehlinterpretationen, z.B. bei der Ermittlung von regionalen Unterschieden, führen und muss vermieden werden. Daher sollte vor jeder Analyse geprüft werden, ob entsprechende Daten aus lokalen Laboratorien im zentralen Studienlabor nachgemessen wurden und für die Analysen zur Verfügung stehen (siehe auch Tabelle 5.1). Die Verwendung von einheitlich gemessenen Sofortanalytik-Daten ist jederzeit der Kombination aus zentral und lokal gemessenen Daten vorzuziehen. Ist dies nicht möglich, sind die DatennutzerInnen aufgefordert den Einfluss der Messmethoden und Messplattformen auf ihre Analysen zu kontrollieren. Es liegt in der Verantwortung der DatennutzerInnen zu prüfen, ob eine gemeinsame Analyse von Daten aus verschiedenen Laboratorien untereinander bzw. eine Kombination von Daten aus den lokalen und dem zentralen Studienlabor für ihre jeweilige Fragestellung möglich ist.

Datenübergabe: 11.09.2024

Empfänger: Zentrales Datenmanagement NAKO Gesundheitsstudie

Berichtsversion: 1.1

4 Qualitätsrelevante Analysen getrennt nach Messgröße

Insgesamt wurden 40 Messgrößen im Rahmen dieses Berichts für die DatennutzerInnen aufbereitet und auf ihre Plausibilität geprüft. Die einzelnen Messgrößen werden im Hauptteil des Qualitätsberichts näher vorgestellt.

In Abbildung 2 findet sich eine Übersicht, der entnommen werden kann, welche Messgrößen für welche Studienzentren in den lokalen Laboratorien gemessen wurden. Ebenso wird hier ersichtlich, ob die jeweilige Messgröße auch im zentralen Studienlabor bestimmt wurde. In Form einer Heatmap sind dabei die Anteile der gültigen Messwerte pro Messgröße separat für die unterschiedlichen Studienlabore angegeben. Im oberen Abschnitt finden sich die im EDTA-Vollblut bestimmten Messgrößen des kleinen und großen Blutbildes sowie der HbA1c. Die Messgrößen des kleinen Blutbildes und der HbA1c waren Bestandteil des NAKO-Standardpanels (fett gedruckt) und sind in den lokalen Studienlaboren fast vollständig erhoben worden. Die Messgrößen des großen Blutbildes wurden zusätzlich von einigen wenigen lokalen Studienlaboren bestimmt. Im zentralen Studienlabor konnten aufgrund der präanalytischen Bedingungen dagegen nur wenige dieser Messgrößen quantifiziert werden. Im mittleren Bereich von Abbildung 2 finden sich die Serum-Messgrößen. Auch hier zeigt sich, dass die Messgrößen des NAKO-Standardpanels überwiegend vollständig in den unterschiedlichen Laboren erhoben wurden. Die Teilnahme am oGTT war zu Beginn der Basiserhebung im Rahmen eines Level-2-Projektes auf eine Subgruppe von ca. 20 % der NAKO-TeilnehmerInnen beschränkt. Im Jahr 2017 wurde bei Optimierungsmaßnahmen des Untersuchungsprogramms eine Reduktion auf 10 % der Level-2 TeilnehmerInnen beschlossen. Dies spiegelt sich im geringen Anteil der gültigen Messwerte der beiden Messgrößen des oGTT wieder. Im unteren Abschnitt der Abbildung finden sich zudem die Angaben zu den beiden im IKCL einheitlich berechneten Messgrößen (LDL-Cholesterin nach Friedewald Formel, non-HDL-Cholesterin). Da beim berechneten LDL-Cholesterin nach Friedewald die Nüchternzeit der Probanden berücksichtigt werden musste, findet sich hier nur eine vergleichsweise geringe Anzahl an gültigen Werten.

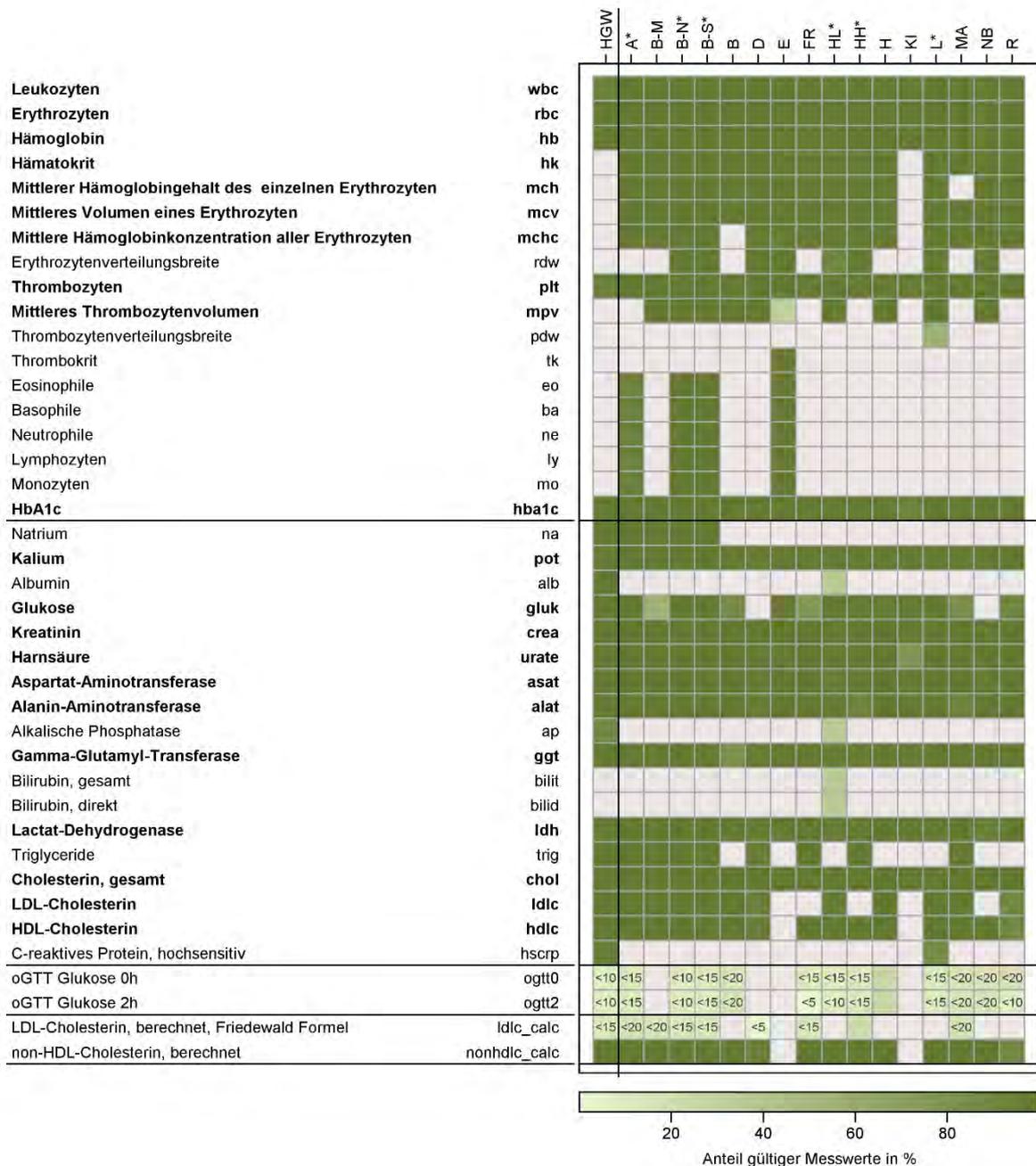


Abbildung 2. Heatmap für den Anteil der gültigen Messwerte je Messgröße für das zentrale Studienlabor in Greifswald (HGW) und für die verschiedenen lokalen Laboratorien. Messgrößen des NAKO-Standardpanels sind fett markiert. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

In den folgenden, jeweils identisch aufgebauten, Abschnitten zu den einzelnen Messgrößen werden für jede Messgröße grundlegende Informationen zur Messmethodik in den jeweiligen Laboratorien sowie eine Reihe an qualitätsrelevanten Kennzahlen angegeben. Im Detail wird dabei für jede Messgröße auf die nachfolgenden Punkte eingegangen:

- Zunächst erfolgt die Angabe von generellen Informationen zur jeweiligen Messgröße. Dies beinhaltet u.a. eine Auflistung der Studienzentren, die die jeweilige Messgröße in ihrem zuständigen lokalen Labor quantifiziert haben, das für die Messung zugrundeliegende Material und die Einheit der vorliegenden Messwerte.
- Im Abschnitt „Messmethoden“ sind in tabellarischer Form die Informationen zu den unterschiedlichen Messverfahren und –plattformen der jeweiligen Messgrößen in den lokalen Laboratorien angegeben. Darüber hinaus werden Hinweise zu eventuellen Methoden- und Plattformwechseln sowie lokal definierten Messbereichsgrenzen geliefert. Der Übersichtlichkeit halber und für Vergleichszwecke ist in dieser Tabelle zusätzlich die Messmethode des zentralen Studienlabors in Greifswald gelistet.
- Im Abschnitt „Anzahl gültiger und fehlender Werte“ werden entsprechende Angaben in Tabellenform für jedes lokale Laboratorium und das zentrale Studienlabor aufgelistet.
- Im Abschnitt „Verteilung der Messwerte“ sind in einer Abbildung die Messwertverteilungen der jeweiligen Messgröße separat für die verantwortlichen lokalen Laboratorien der Studienzentren in Form Boxplots dargestellt. Zum Vergleich ist in dieser Abbildung ebenso die Verteilung der Messwerte aus dem zentralen Studienlabor abgebildet. Bei Messgrößen mit einem großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils werden in einer zweiten Abbildung die Messwertverteilungen noch einmal nach Ausschluss dieser Messwerte dargestellt.
- In den Abschnitten „Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum“ und „Systematische Unterschiede in der Wertelage“ sind die unter Punkt 2.5.2.2 beschriebenen Bewertungen zur Stabilität der Messwertlage der jeweiligen Messgröße enthalten. Zusätzlich ist hier der „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche über den Berichtszeitraum) der Messgröße für die lokale Sofortanalytik jenem aus dem zentralen Studienlabor gegenübergestellt.
- Im Abschnitt „Fazit“ findet sich eine zusammenfassende Beurteilung der Messqualität der jeweiligen Messgröße.

4.1 Leukozyten (wbc)

Der Begriff Leukozyten ist ein Oberbegriff für verschiedene Klassen kernhaltiger Zellen im Blut, die unterschiedliche Funktionen im menschlichen Immunsystem innehaben. Die Anzahl der Leukozyten wird im Rahmen eines kleinen Blutbilds ermittelt und liefert u.a. Hinweise auf das Vorliegen von Entzündungen oder Infektionen.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der Leukozytenzahl war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der Leukozytenzahl erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut. Auch bei den lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg, die keine Angaben zum Untersuchungsmaterial übermittelten, ist davon auszugehen, dass die Leukozytenzahl im EDTA-Vollblut ermittelt wurde.
- **Einheit:** Gpt/l

Messmethoden:

Die Leukozytenzahl wurde überwiegend mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie gemessen. In wenigen Laboratorien kamen andere Methoden zum Einsatz (Tabelle 4.1.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XN-9000 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-M	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XN-10 ¹	-
B-N*	Impedanz	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
B	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XN-9000 ¹	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XE-5000 ¹	-
FR	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XN-9000 ¹	-
HL*	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XN-9000 ¹	-
HH*	Optisch/Laser-Streulicht	Advia 2120i ³	-
H	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XN-9000 ¹	-
KI	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XE-2100 ¹	-
L*	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XN-9000 ¹	-
MA	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XN-9000 ¹	-
NB	Fluoreszenz-Durchflusszytometrie	Sysmex XE-2100 ¹	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.1.1. Leukozyten – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ²Beckman Coulter, Brea, USA; ³Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Leukozytenzahl liegen für 189.228 Teilnehmer der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 106.148 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 83.080 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Leukozytenzahl in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.1.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	106.148	93,7%	7.087	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.586	83.080	99,4%	503	0
A*	20.255	20.220	99,8%	35	0
B-M	4.237	4.224	99,7%	13	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.715	99,6%	40	0
B	1.219	1.211	99,3%	8	0
D	205	204	99,5%	1	0
E	424	419	98,8%	5	0
FR	450	443	98,4%	7	0
HL*	9.888	9.717	98,3%	171	0
HH*	9.566	9.472	99,0%	94	0
H	326	323	99,1%	3	0
KI	208	204	98,1%	4	0
L*	9.811	9.767	99,6%	44	0
MA	5.806	5.763	99,3%	43	0
NB	360	358	99,4%	2	0
R	1.154	1.150	99,7%	4	0

Tabelle 4.1.2. Leukozyten – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Leukozytenzahl der NAKO-Probanden lag insgesamt zwischen 1,30 Gpt/l und 158,00 Gpt/l (Abbildung 4.1.1.). Der Median der Leukozytenzahl lag bei zentraler Messung bei 6,16 Gpt/l, bei lokaler Messung zwischen 5,70 Gpt/l und 6,45 Gpt/l. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Hohe Leukozytenzahlen können bei

verschiedenen Erkrankungen, z.B. Leukämien, auftreten. Einzelne hohe Werte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

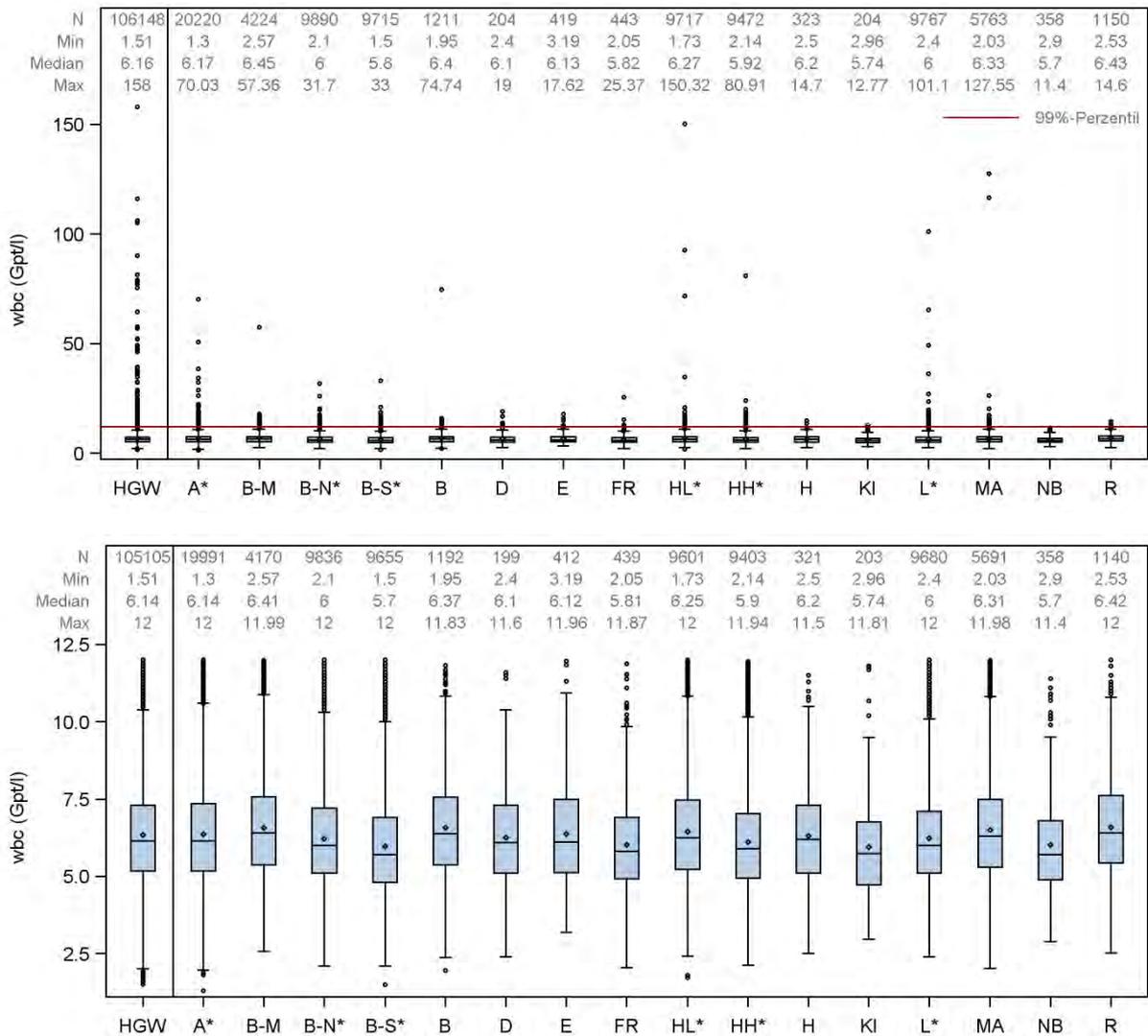


Abbildung 4.1.1. Leukozyten – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben: alle Messwerte; Unten: alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Leukozytenzahl über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.1.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Keine.

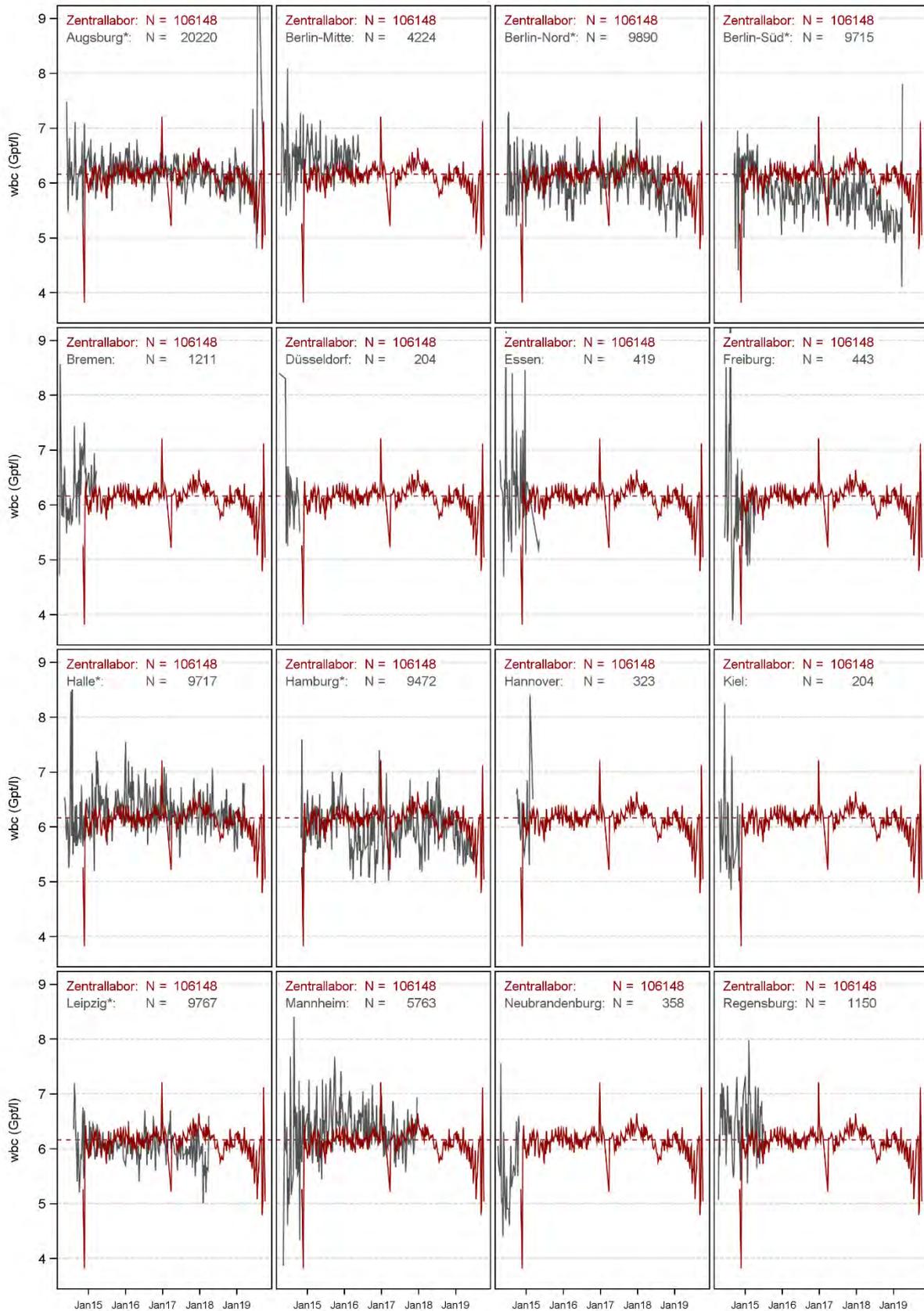


Abbildung 4.1.2. Leukozyten – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 9 Gpt/l beschnitten, einzelne Maximalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Die Leukozytenzahl wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der Leukozytenzahl-Messwerte ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Messbereich sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.2 Erythrozyten (rbc)

Erythrozyten, auch rote Blutkörperchen genannt, sind wichtige zelluläre Elemente des menschlichen Bluts, die Hämoglobin enthalten. Erythrozyten sind für den Sauerstofftransport im Blut unerlässlich und zeigen bei zahlreichen Erkrankungen Veränderungen auf. Die Anzahl der Erythrozyten wird im Rahmen eines kleinen Blutbilds ermittelt und liefert u.a. Hinweise auf das Vorliegen von Störungen bei der Erythropoese, z.B. bei Anämien.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der Erythrozytenzahl war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der Erythrozytenzahl erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut. Auch bei den lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg, die keine Angaben zum Untersuchungsmaterial übermittelten, ist davon auszugehen, dass die Erythrozytenzahl im EDTA-Vollblut ermittelt wurde.
- **Einheit:** Tpt/l

Messmethoden:

Die Erythrozytenzahl wurde überwiegend mittels Impedanz gemessen. In einem Labor wurde optisch mittels Laser-Streulicht gemessen (Tabelle 4.2.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-M	Impedanz	Sysmex XN-10 ¹	-
B-N*	Impedanz	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
B	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Impedanz	Sysmex XE-5000 ¹	-
FR	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
HL*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
HH*	Optisch/Laser-Streulicht	Advia 2120i ³	-
H	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
KI	Impedanz	Sysmex XE-2100 ¹	-
L*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
MA	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
NB	Impedanz	Sysmex XE-2100 ¹	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.2.1. Erythrozyten – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ²Beckman Coulter, Brea, USA; ³Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Erythrozytenzahl liegen für 195.222 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.144 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 83.078 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Erythrozytenzahl in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.2.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.144	99,0%	1.091	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	83.078	99,4%	505	0
A*	20.255	20.220	99,8%	35	0
B-M	4.237	4.224	99,7%	13	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.715	99,6%	40	0
B	1.219	1.211	99,3%	8	0
D	205	204	99,5%	1	0
E	424	419	98,8%	5	0
FR	450	443	98,4%	7	0
HL*	9.888	9.716	98,3%	172	0
HH*	9.566	9.471	99,0%	95	0
H	326	323	99,1%	3	0
KI	208	204	98,1%	4	0
L*	9.811	9.767	99,6%	44	0
MA	5.806	5.763	99,3%	43	0
NB	360	358	99,4%	2	0
R	1.154	1.150	99,7%	4	0

Tabelle 4.2.2. Erythrozyten – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Erythrozytenzahl der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 1,85 Tpt/l und 8,90 Tpt/l (Abbildung 4.2.1.). Der Median der Erythrozytenzahl lag bei zentraler Messung bei 4,70 Tpt/l, bei lokaler Messung zwischen 4,50 Gpt/l und 4,77 Gpt/l. Die Erythrozytenzahl ist annähernd normalverteilt. Einzelne hohe und niedrige Erythrozytenzahlen wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

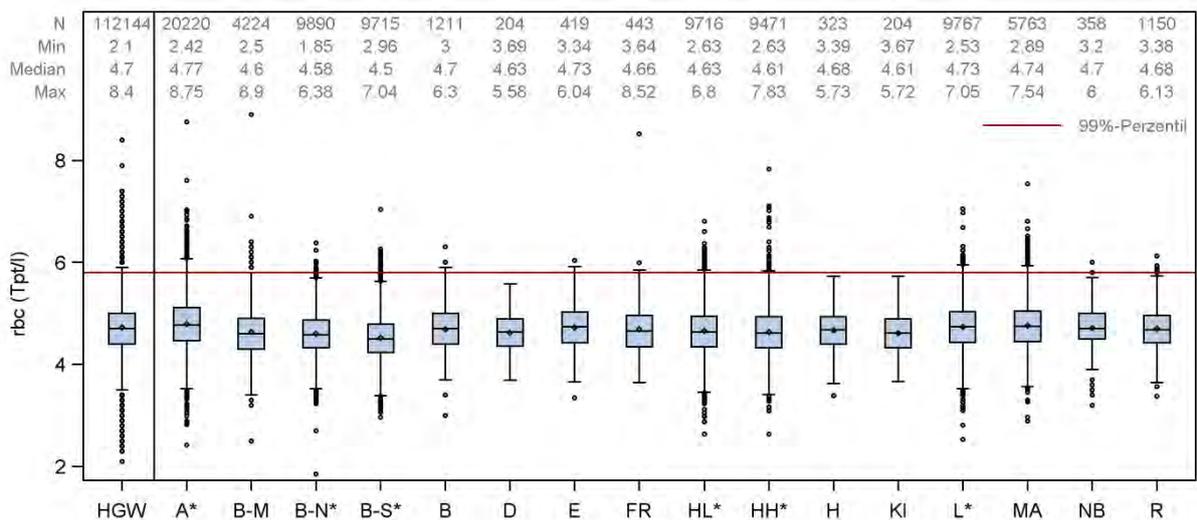


Abbildung 4.2.1. Erythrozyten – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Erythrozytenzahl über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen. Auffällige Beobachtungen zeigten sich allerdings für das Studienzentrum/Labor Leipzig (Abbildung 4.2.2.).

Leipzig:

- Anstieg im Median/Woche der Erythrozytenzahl ab September 2017
- Anstieg geht einher mit Veränderungen im Median/Woche der Hämoglobinkonzentration
- Methodenwechsel sind nicht bekannt
- Ursache für den beobachteten Messwertanstieg unbekannt; vermutlich auf die Laboranalytik zurückzuführen

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Keine.

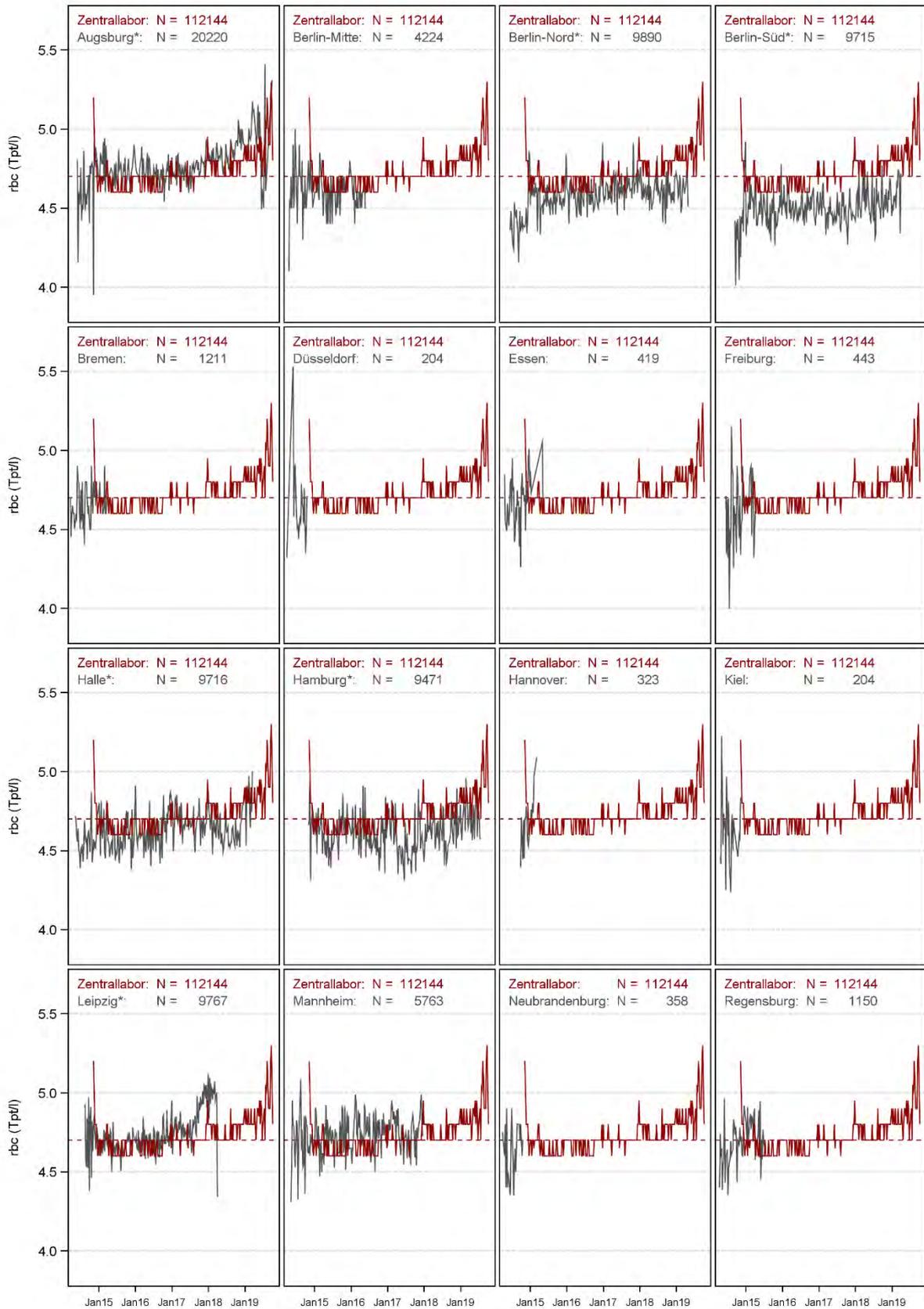


Abbildung 4.2.2. Erythrozyten – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Die Erythrozytenzahl wurde im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der Erythrozytenzahl-Messwerte ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Messbereich sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Bei den Daten aus dem Labor des Studienzentrums Leipzig wurde ein Zeitraum detektiert (September 2017 bis Ende der Basiserhebung), in dem die Messwerte systematisch höher lagen als zu Beginn der Basiserhebung. Die Ursache für diese Beobachtung kann in diesem Bericht nicht abschließend geklärt werden.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

4.3 Hämoglobin (hb)

Als Hämoglobin bezeichnet man den eisenhaltigen roten Blutfarbstoff in den Erythrozyten. Die Hämoglobinkonzentration wird im Rahmen eines kleinen Blutbilds ermittelt und dient, neben anderen Messgrößen, der Diagnose, Klassifikation und Verlaufsbeurteilung von Anämien.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut. Auch bei den lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg, die keine Angaben zum Untersuchungsmaterial übermittelten, ist davon auszugehen, dass die Hämoglobinkonzentration im EDTA-Vollblut ermittelt wurde.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die Hämoglobinkonzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.3.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XN-9000 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-M	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XN-10 ¹	-
B-N*	Photometrie (Cyanmethämoglobin-Methode)	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
B	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XN-9000 ¹	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XE-5000 ¹	-
FR	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XN-9000 ¹	-
HL*	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XN-9000 ¹	-
HH*	Photometrie (Cyanmethämoglobin-Methode)	Advia 2120i ³	-
H	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XN-9000 ¹	-
KI	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XE-2100 ¹	-
L*	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XN-9000 ¹	-
MA	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XN-9000 ¹	-
NB	Photometrie (SLS-Methode)	Sysmex XE-2100 ¹	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.3.1. Hämoglobin – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ²Beckman Coulter, Brea, USA; ³Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Hämoglobinkonzentration liegen für 195.222 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.144 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 83.078 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Hämoglobinkonzentration in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.3.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.144	99,0%	1.091	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.586	83.078	99,4%	505	0
A*	20.255	20.220	99,8%	35	0
B-M	4.237	4.224	99,7%	13	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.715	99,6%	40	0
B	1.219	1.211	99,3%	8	0
D	205	204	99,5%	1	0
E	424	419	98,8%	5	0
FR	450	443	98,4%	7	0
HL*	9.888	9.716	98,3%	172	0
HH*	9.566	9.471	99,0%	95	0
H	326	323	99,1%	3	0
KI	208	204	98,1%	4	0
L*	9.811	9.767	99,6%	44	0
MA	5.806	5.763	99,3%	43	0
NB	360	358	99,4%	2	0
R	1.154	1.150	99,7%	4	0

Tabelle 4.3.2. Hämoglobin – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messung ausschließlich in lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Hämoglobinkonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 2,64 mmol/l und 17,4 mmol/l (Abbildung 4.3.1.). Der Median der Hämoglobinkonzentration lag bei zentraler Messung bei 8,7 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 8,54 mmol/l und 8,9 mmol/l.

Die Hämoglobinkonzentration ist annähernd normalverteilt. Einzelne hohe und niedrige Hämoglobinkonzentration wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

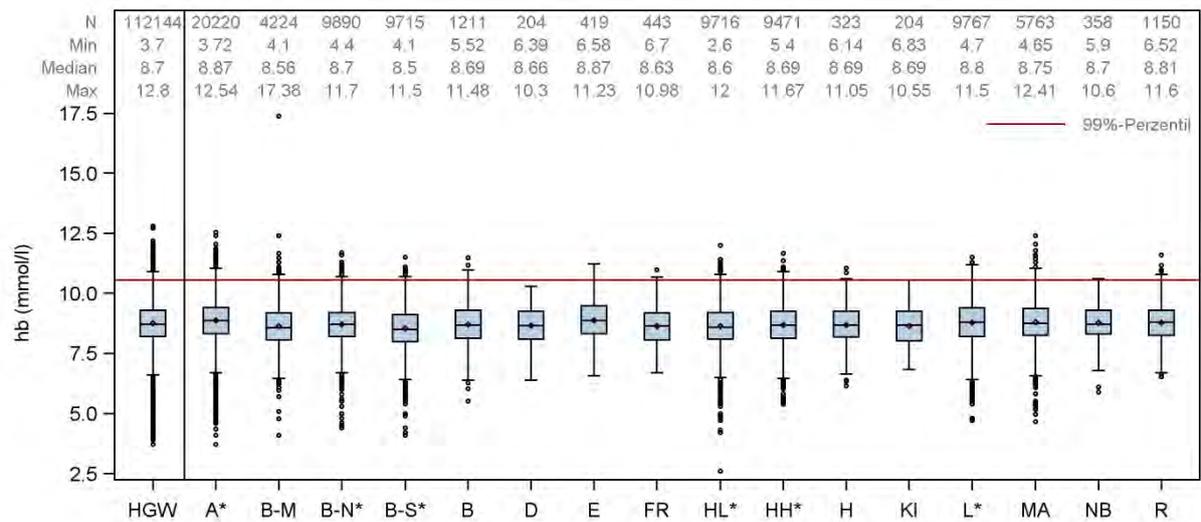


Abbildung 4.3.1. Hämoglobin – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Hämoglobinkonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen. Auffällige Beobachtungen zeigten sich allerdings für das Studienzentrum/Labor Leipzig (Abbildung 4.3.2.).

Leipzig:

- Anstieg im Median/Woche der Hämoglobinkonzentration ab September 2017
- Anstieg geht einher mit Veränderungen im Median/Woche der Erythrozytenzahl
- Methodenwechseln sind nicht bekannt
- Ursache für den beobachteten Messwertanstieg unbekannt; vermutlich auf die Laboranalytik zurückzuführen

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Keine.

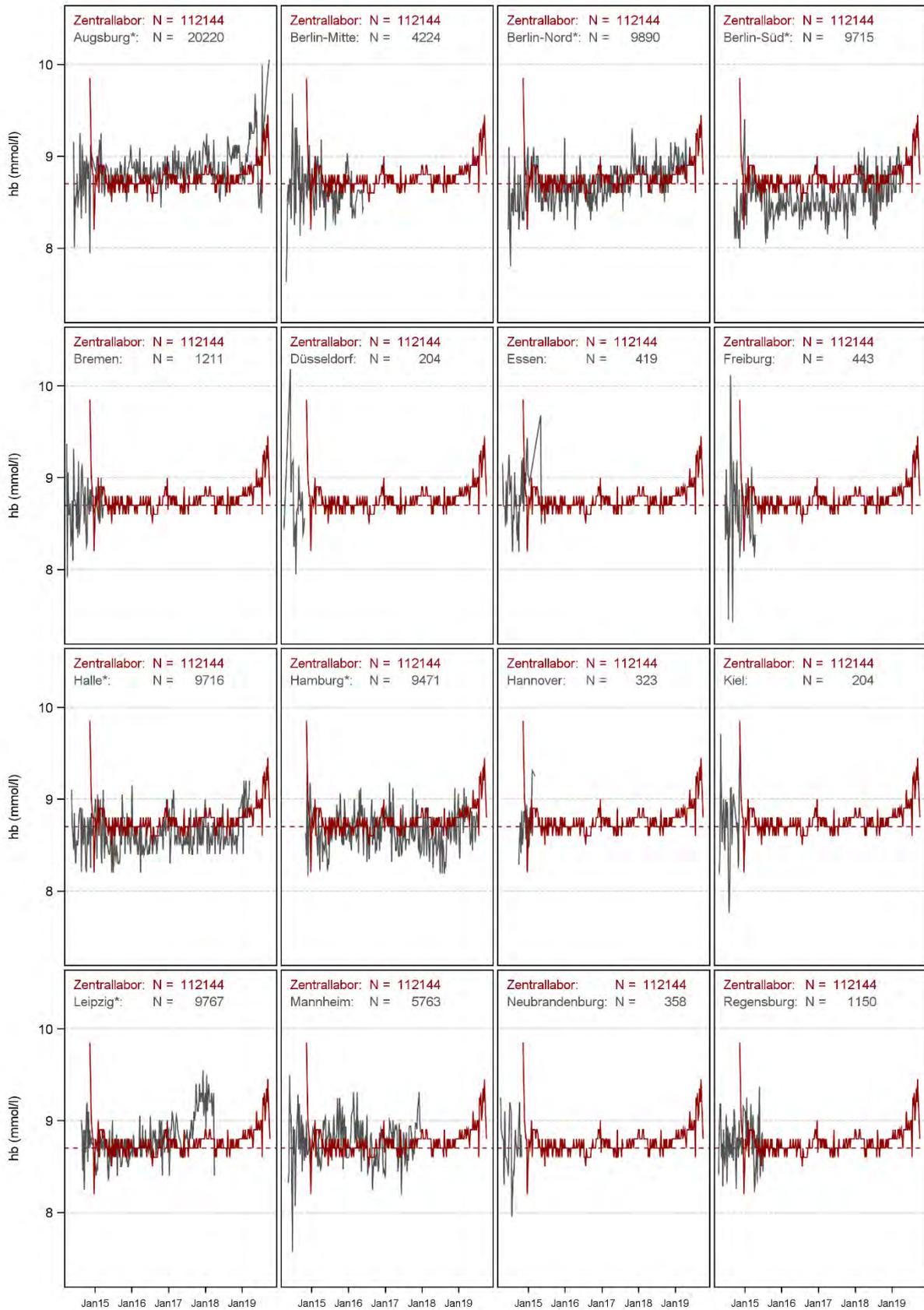


Abbildung 4.3.2. Hämoglobin – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Die Hämoglobinkonzentration wurde im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der Hämoglobinkonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Bei den Daten aus dem Labor des Studienzentrums Leipzig wurde ein Zeitraum detektiert (September 2017 bis Ende der Basiserhebung), in dem die Messwerte systematisch höher lagen als zu Beginn der Basiserhebung. Die Ursache für diese Beobachtung kann in diesem Bericht nicht abschließend geklärt werden.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

4.4 Hämatokrit (hk)

Als Hämatokrit bezeichnet man den prozentualen Anteil der zellulären Blutbestandteile am Blutvolumen. Der Hämatokrit wird im Rahmen eines kleinen Blutbilds ermittelt. Er gibt Aufschluss über den Flüssigkeitshaushalt und wird zur Diagnose, Klassifikation und Verlaufsbeurteilung von Anämien genutzt.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung des Hämatokrits war Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Eine Bestimmung konnte aufgrund der präanalytischen Bedingungen jedoch nicht in Proben erfolgen, die im zentralen Studienlabor gemessen wurden. Für die lokal gemessenen Proben liegt der Hämatokrit mit einer Ausnahme (Kiel) für alle Studienzentren vor.
- **Material:** Die Bestimmung des Hämatokrits erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut. Auch bei den lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg, die keine Angaben zum Untersuchungsmaterial übermittelten, ist davon auszugehen, dass der Hämatokrit im EDTA-Vollblut ermittelt wurde.
- **Einheit:** %

Messmethoden:

Der Hämatokrit wurde überwiegend mittels Impedanz gemessen. In einem Labor wurde optisch mittels Laser-Streulicht gemessen (Tabelle 4.4.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
A*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-M	Impedanz	Sysmex XN-10 ¹	-
B-N*	Impedanz	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
B	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Impedanz	Sysmex XE-5000 ¹	-
FR	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
HL*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
HH*	Optisch/Laser-Streulicht	Advia 2120i ³	-
H	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
L*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
MA	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
NB	Impedanz	Sysmex XE-2100 ¹	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.4.1. Hämatokrit – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ² Beckman Coulter, Brea, USA; ³ Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für den Hämatokrit liegen für 82.871 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Messwerte stammen aus den lokalen Laboratorien. Die Messung des Hämatokrits in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum findet sich in Tabelle 4.4.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	82.871	99,1%	712	0
A*	20.255	20.218	99,8%	37	0
B-M	4.237	4.223	99,7%	14	0
B-N*	9.919	9.889	99,7%	30	0
B-S*	9.755	9.715	99,6%	40	0
B	1.219	1.211	99,3%	8	0
D	205	204	99,5%	1	0
E	424	419	98,8%	5	0
FR	450	443	98,4%	7	0
HL*	9.888	9.717	98,3%	171	0
HH*	9.566	9.471	99,0%	95	0
H	326	323	99,1%	3	0
L*	9.811	9.767	99,6%	44	0
MA	5.806	5.763	99,3%	43	0
NB	360	358	99,4%	2	0
R	1.154	1.150	99,7%	4	0

Tabelle 4.4.2. Hämatokrit – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum.

*Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Der Hämatokrit der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 18,5% und 62,0% (Abbildung 4.4.1.). Der Median des Hämatokrits lag zwischen 40,8% und 43,0%. Der Hämatokrit ist annähernd normalverteilt. Einzelne hohe und niedrige Hämatokritwerte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

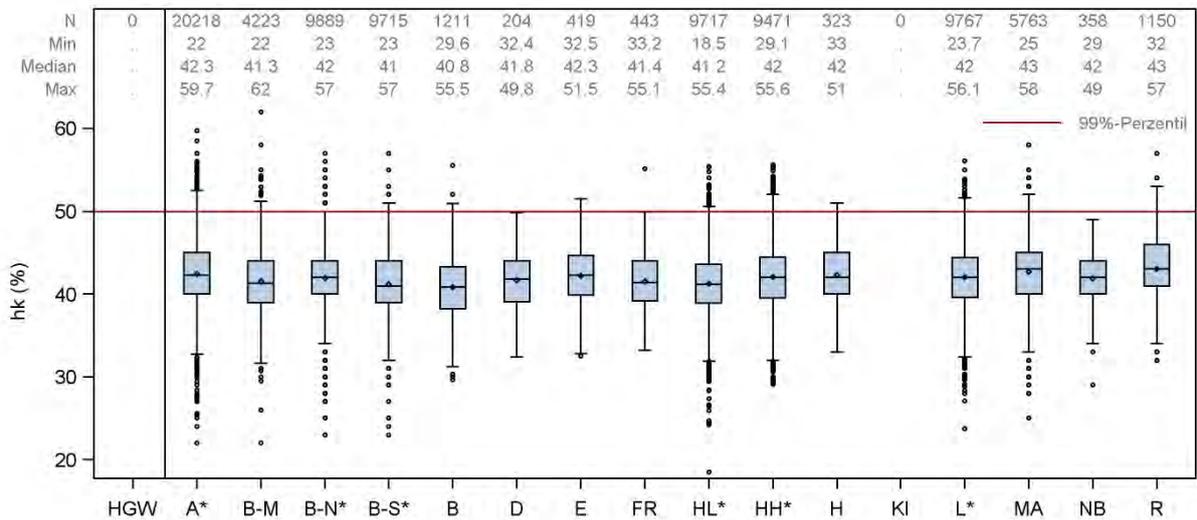


Abbildung 4.4.1. Hämatokrit – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist der Hämatokrit über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.4.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

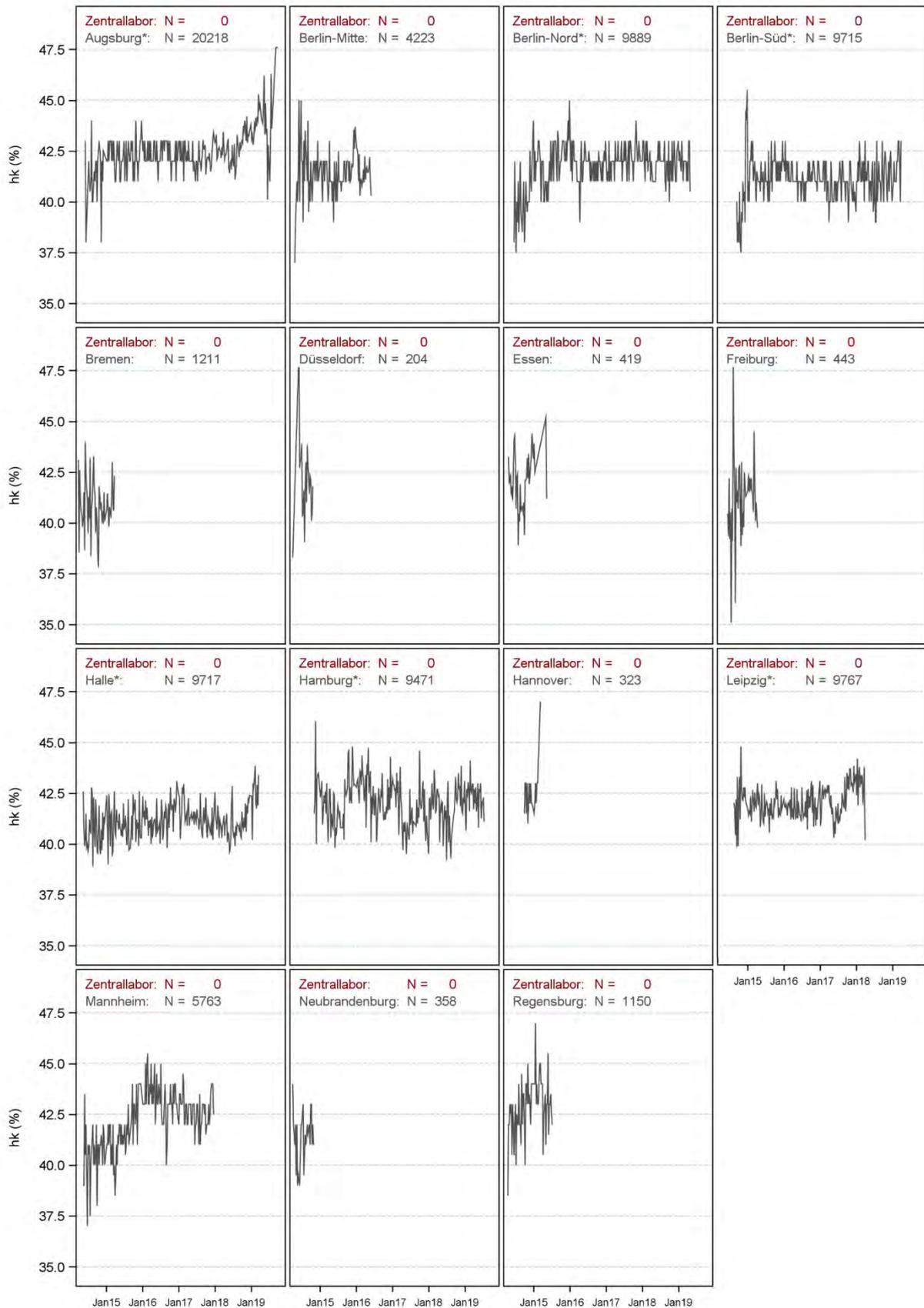


Abbildung 4.4.2. Hämatokrit – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Der Hämatokrit wurde im Rahmen der Basiserhebung in 15 der hier betrachteten 16 Studienzentren in lokalen Laboratorien bestimmt.

Die Verteilung des Hämatokrits ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.5 Mittlerer Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten (mch)

Der MCH ist die durchschnittliche Konzentration von Hämoglobin, die in einem einzelnen roten Blutkörperchen enthalten ist. Der MCH wird im Rahmen eines kleinen Blutbilds aus dem Verhältnis der Hämoglobinkonzentration zur Erythrozytenzahl ermittelt. Er dient der Diagnose, Klassifikation und Verlaufsbeurteilung von Anämien.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung des MCH war Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Eine Bestimmung konnte aufgrund der präanalytischen Bedingungen jedoch nicht in Proben erfolgen, die im zentralen Studienlabor gemessen wurden. Für die lokal gemessenen Proben liegt der MCH mit zwei Ausnahmen (Kiel, Mannheim) für alle Studienzentren vor.
- **Material:** Die Bestimmung des MCH erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut. Auch bei den lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg, die keine Angaben zum Untersuchungsmaterial übermittelten, ist davon auszugehen, dass der MCH im EDTA-Vollblut ermittelt wurde.
- **Einheit:** fmol

Messmethoden:

Der MCH wurde berechnet (Tabelle 4.5.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
A*	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-M	Berechnung	Sysmex XN-10 ¹	-
B-N*	Berechnung	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
B	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Berechnung	Sysmex XE-5000 ¹	-
FR	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
HL*	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
HH*	Berechnung	Advia 2120i ³	-
H	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
L*	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
NB	Berechnung	Sysmex XE-2100 ¹	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.5.1. MCH – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ² Beckman Coulter, Brea, USA; ³ Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für den MCH liegen für 77.111 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus den lokalen Laboratorien. Die Ermittlung des MCH in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Werten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum findet sich in Tabelle 4.5.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	77.111	92,3%	6.472	0
A*	20.255	20.220	99,8%	35	0
B-M	4.237	4.223	99,7%	14	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.715	99,6%	40	0
B	1.219	1.211	99,3%	8	0
D	205	204	99,5%	1	0
E	424	419	98,8%	5	0
FR	450	443	98,4%	7	0
HL*	9.888	9.717	98,3%	171	0
HH*	9.566	9.471	99,0%	95	0
H	326	323	99,1%	3	0
L*	9.811	9.767	99,6%	44	0
NB	360	358	99,4%	2	0
R	1.154	1.150	99,7%	4	0

Tabelle 4.5.2. MCH – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Der MCH der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,80 fmol und 2,95 fmol (Abbildung 4.5.1.). Der Median des MCH lag zwischen 1,85 fmol und 1,90 fmol. Der MCH ist annähernd normalverteilt. Einzelne hohe und niedrige MCH Werte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

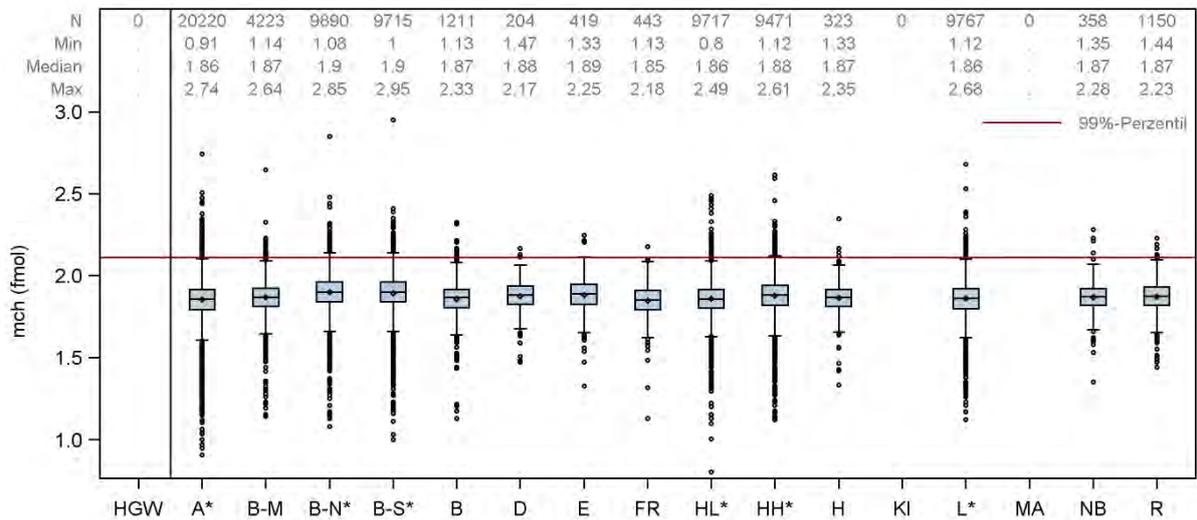


Abbildung 4.5.1. MCH – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist der MCH über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.5.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

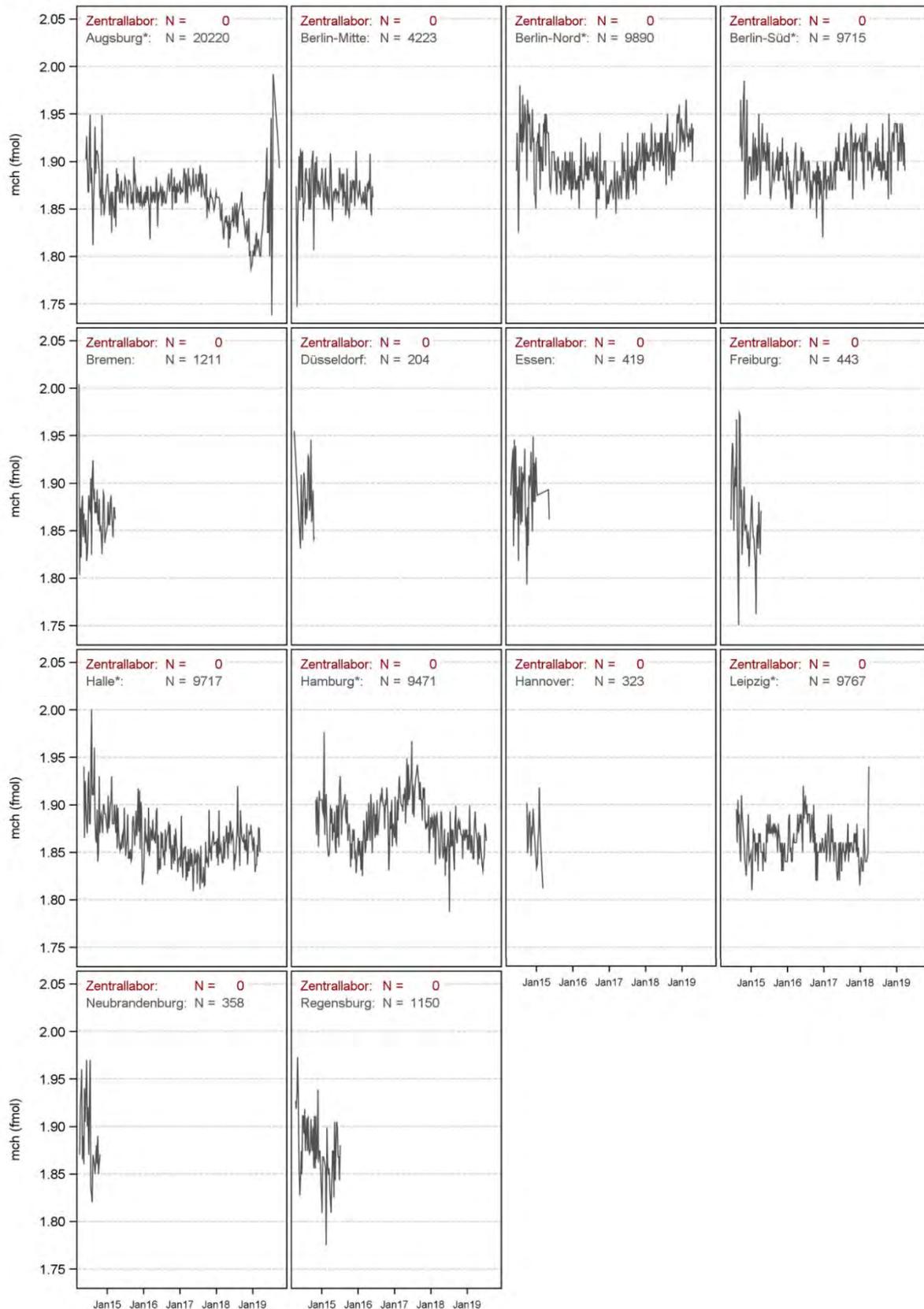


Abbildung 4.5.2. MCH – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 1,75 fmol beschnitten, einzelne Minimalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Der MCH wurde im Rahmen der Basiserhebung in 14 der hier betrachteten 16 Studienzentren in lokalen Laboratorien bestimmt.

Die Verteilung des MCH ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.6 Mittleres Volumen eines Erythrozyten (mcv)

Das MCV gibt Auskunft über das durchschnittliche Volumen der Erythrozyten. Das MCV wird im Rahmen eines kleinen Blutbilds aus dem Verhältnis von Hämatokrit und Erythrozytenzahl ermittelt. Es dient der Diagnose und Klassifikation von Anämien.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung des MCV war Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Eine Bestimmung konnte aufgrund der präanalytischen Bedingungen jedoch nicht in Proben erfolgen, die im zentralen Studienlabor gemessen wurden. Für die lokal gemessenen Proben liegt das MCV mit einer Ausnahme (Kiel) für alle Studienzentren vor.
- **Material:** Die Bestimmung des MCV erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut. Auch bei den lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg, die keine Angaben zum Untersuchungsmaterial übermittelten, ist davon auszugehen, dass das MCV im EDTA-Vollblut ermittelt wurde.
- **Einheit:** fl

Messmethoden:

Das MCV wurde berechnet (Tabelle 4.6.1).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
A*	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-M	Berechnung	Sysmex XN-10 ¹	-
B-N*	Berechnung	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
B	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Berechnung	Sysmex XE-5000 ¹	-
FR	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
HL*	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
HH*	Berechnung	Advia 2120i ³	-
H	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
L*	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
MA	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
NB	Berechnung	Sysmex XE-2100 ¹	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.6.1. MCV – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ² Beckman Coulter, Brea, USA; ³ Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für das MCV liegen für 82.872 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus den lokalen Laboratorien. Die Berechnung des MCV in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Werten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum findet sich in Tabelle 4.6.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	82.872	99,1%	711	0
A*	20.255	20.220	99,8%	35	0
B-M	4.237	4.224	99,7%	13	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.715	99,6%	40	0
B	1.219	1.211	99,3%	8	0
D	205	204	99,5%	1	0
E	424	419	98,8%	5	0
FR	450	443	98,4%	7	0
HL*	9.888	9.714	98,2%	174	0
HH*	9.566	9.471	99,0%	95	0
H	326	323	99,1%	3	0
L*	9.811	9.767	99,6%	44	0
MA	5.806	5.763	99,3%	43	0
NB	360	358	99,4%	2	0
R	1.154	1.150	99,7%	4	0

Tabelle 4.6.2. MCV – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Das MCV der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 52,2 fl und 134,7 fl (Abbildung 4.6.1.). Der Median des MCV lag zwischen 87,4 fl und 92,0 fl. Einzelne hohe und niedrige MCV Werte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

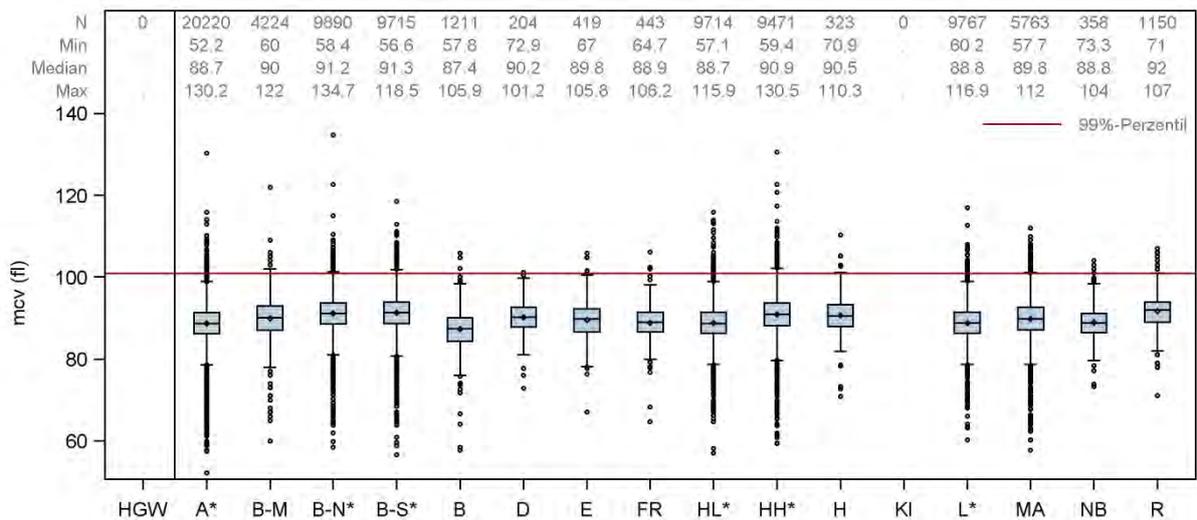


Abbildung 4.6.1. MCV – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist das MCV über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen. Auffällige Beobachtungen zeigten sich allerdings für die Studienzentren/Labore Leipzig und Mannheim (Abbildung 4.6.2.).

Leipzig:

- Absinken im Median/Woche des MCV ab November 2016
- Methodenwechseln sind nicht bekannt
- Ursache für den beobachteten Messwertabfall unbekannt; vermutlich auf die Laboranalytik zurückzuführen

Mannheim:

- Im Vergleich zu allen anderen Laboratorien: deutlich stärkere Veränderungen im Median/Woche des MCV über den gesamten Studienzeitraum
- Methodenwechseln sind nicht bekannt
- Ursache für beobachtete Messwertveränderungen unbekannt; vermutlich auf die Laboranalytik zurückzuführen

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

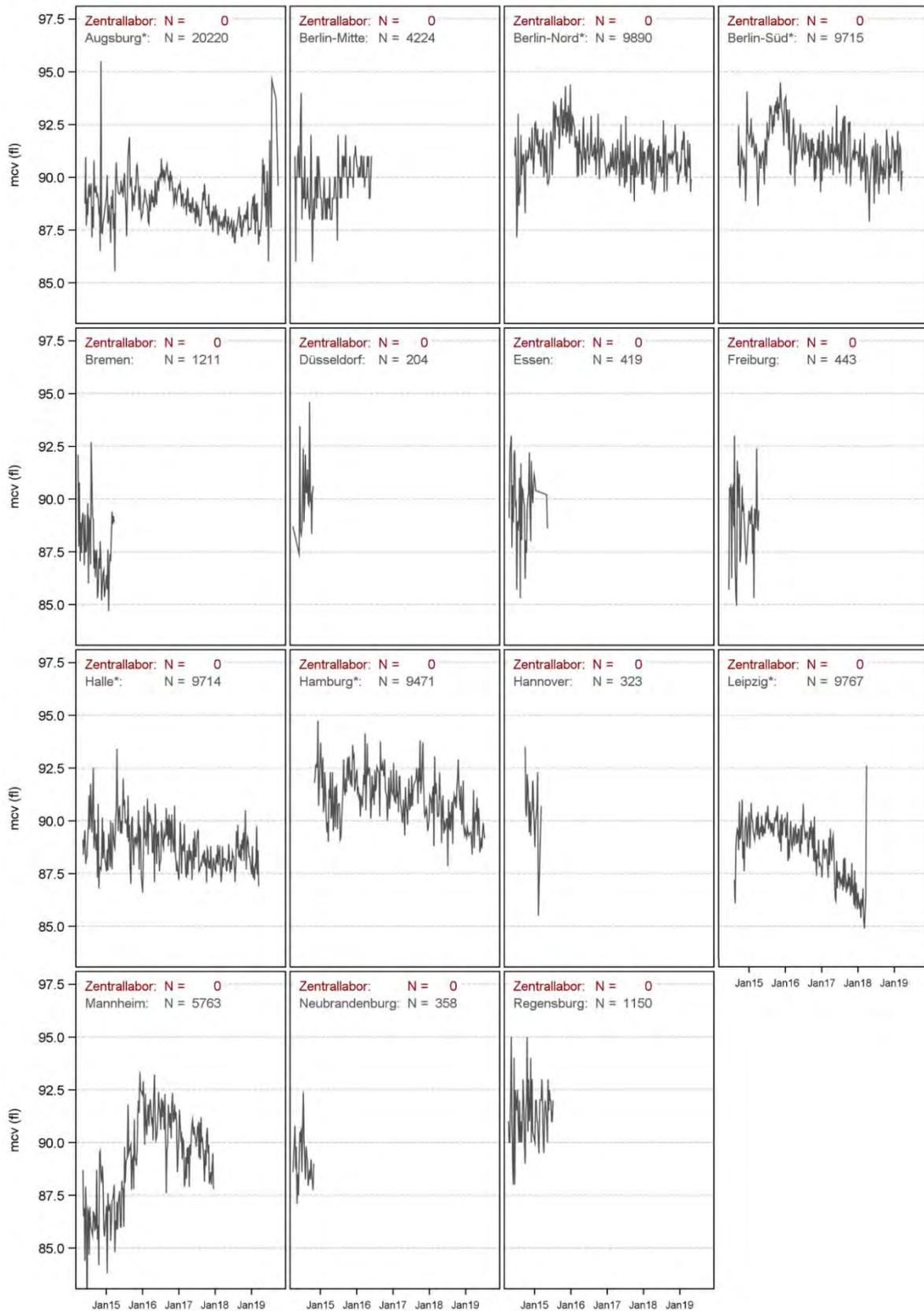


Abbildung 4.6.2. MCV – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 84 fl beschnitten, einzelne Minimalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Das MCV wurde im Rahmen der Basiserhebung in 15 der hier betrachteten 16 Studienzentren in lokalen Laboratorien bestimmt.

Die Verteilung des MCV ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Bei den Daten aus dem Labor des Studienzentrums Leipzig wurde ein Zeitraum detektiert (November 2016 bis Ende der Basiserhebung), in dem die Messwerte systematisch niedriger lagen als zu Beginn der Basiserhebung. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass im Vergleich zu den Daten der anderen Laboratorien die Daten aus dem lokalen Labor des Studienzentrums Mannheim deutlich stärkere Veränderungen im Median/Woche des MCV über den gesamten Studienzeitraum aufweisen. Die Ursachen für diese Beobachtungen können in diesem Bericht nicht abschließend geklärt werden.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

4.7 Mittlere Hämoglobinkonzentration aller Erythrozyten (mchc)

Die MCHC gibt Auskunft über die durchschnittliche Konzentration des Hämoglobins in allen Erythrozyten. Die MCHC wird im Rahmen eines kleinen Blutbilds aus dem Verhältnis der Hämoglobinkonzentration zum Hämatokrit ermittelt. Sie dient der Diagnose, Klassifikation und Verlaufsbeurteilung von Anämien.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der MCHC war Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Eine Bestimmung konnte aufgrund der präanalytischen Bedingungen jedoch nicht in Proben erfolgen, die im zentralen Studienlabor gemessen wurden. Für die lokal gemessenen Proben liegt die MCHC mit zwei Ausnahmen (Kiel, Bremen) für alle Studienzentren vor.
- **Material:** Die Bestimmung der MCHC erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut. Auch bei den lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg, die keine Angaben zum Untersuchungsmaterial übermittelten, ist davon auszugehen, dass die MCHC im EDTA-Vollblut ermittelt wurde.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die MCHC wurde berechnet (Tabelle 4.7.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
A*	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-M	Berechnung	Sysmex XN-10 ¹	-
B-N*	Berechnung	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Berechnung	Sysmex XE-5000 ¹	-
FR	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
HL*	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
HH*	Berechnung	Advia 2120i ³	-
H	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
L*	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
MA	Berechnung	Sysmex XN-9000 ¹	-
NB	Berechnung	Sysmex XE-2100 ¹	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.7.1. MCHC – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ²Beckman Coulter, Brea, USA; ³Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für die MCHC liegen für 81.546 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus den lokalen Laboratorien. Die Berechnung der MCHC in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Werten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum findet sich in Tabelle 4.7.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	82.156	81.546	99,3%	610	0
A*	20.255	20.103	99,2%	152	0
B-M	4.237	4.224	99,7%	13	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.715	99,6%	40	0
D	205	204	99,5%	1	0
E	424	419	98,8%	5	0
FR	450	443	98,4%	7	0
HL*	9.888	9.716	98,3%	172	0
HH*	9.566	9.471	99,0%	95	0
H	326	323	99,1%	3	0
L*	9.811	9.767	99,6%	44	0
MA	5.806	5.763	99,3%	43	0
NB	360	358	99,4%	2	0
R	1.154	1.150	99,7%	4	0

Tabelle 4.7.2. MCHC – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die MCHC der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 14,8 mmol/l und 29,7 mmol/l (Abbildung 4.7.1.). Der Median der MCHC lag zwischen 20,5 mmol/l und 21,0 mmol/l. Einzelne hohe und niedrige MCHC Werte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

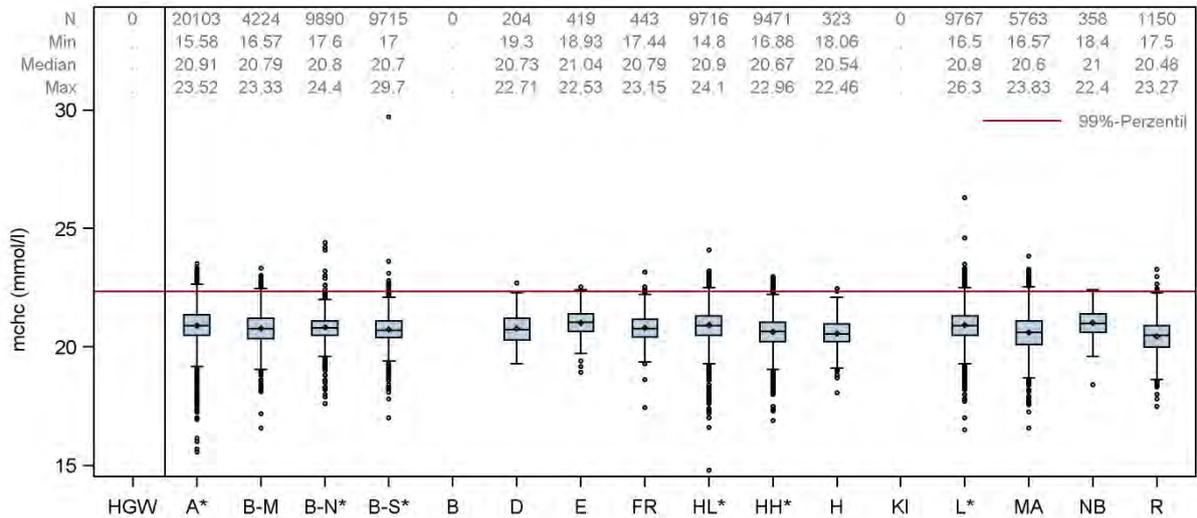


Abbildung 4.7.1. MCHC – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die MCHC über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.7.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

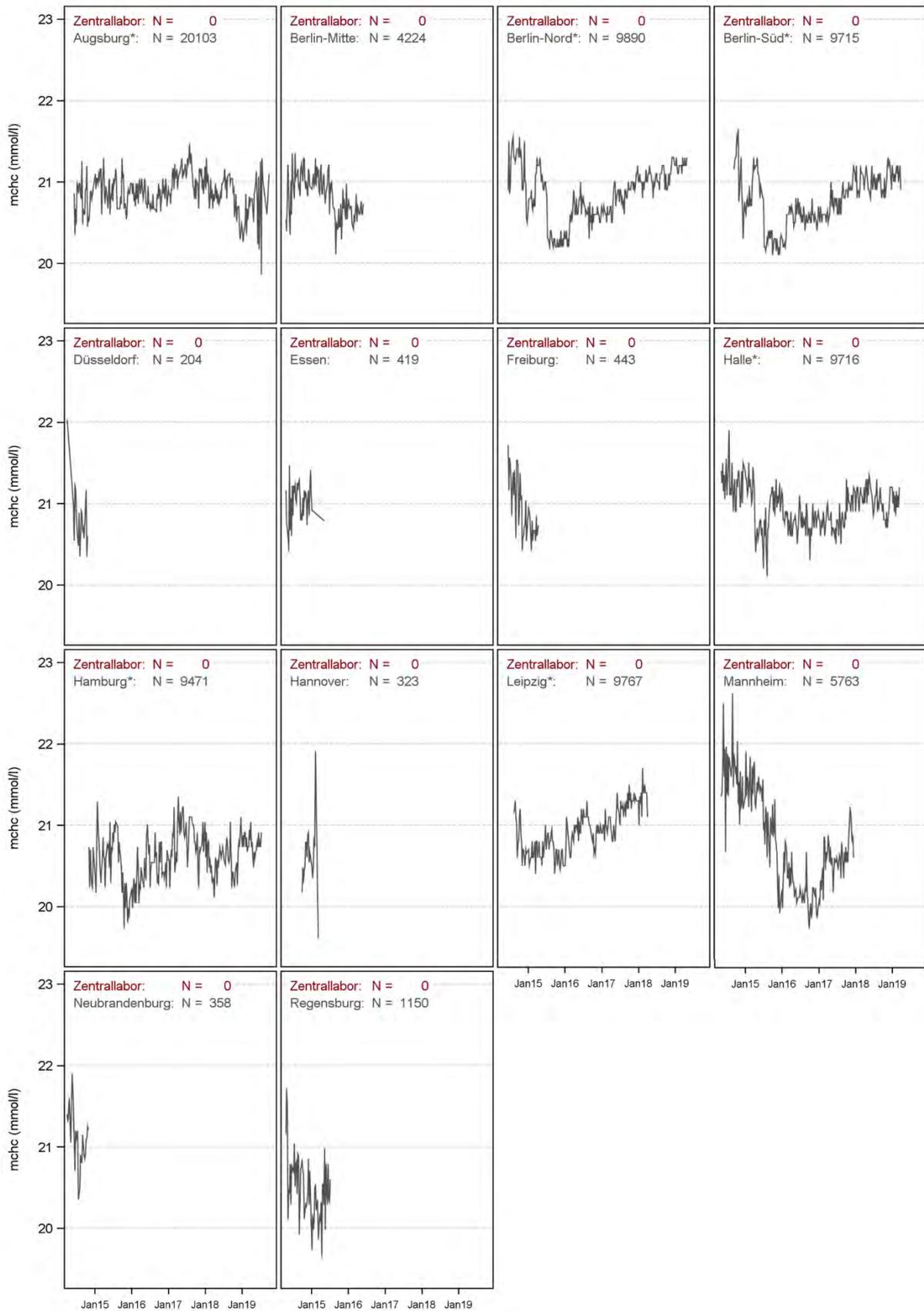


Abbildung 4.7.2. MCHC – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Die MCHC wurde im Rahmen der Basiserhebung in 14 der hier betrachteten 16 Studienzentren in lokalen Laboratorien bestimmt.

Die Verteilung der MCHC ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.8 Erythrozytenverteilungsbreite (rdw)

Die Erythrozytenverteilungsbreite gibt Auskunft über die Größenverteilung der Erythrozyten. Sie kann im Rahmen eines kleinen Blutbilds ermittelt werden und dient der Diagnose, Klassifikation und Verlaufsbeurteilung von Anämien.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der Erythrozytenverteilungsbreite wurde von den lokalen Laboratorien der Studienzentren Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg, Essen, Halle, Hamburg, Leipzig und Neubrandenburg im Rahmen des kleinen Blutbilds durchgeführt. Eine Bestimmung konnte aufgrund der präanalytischen Bedingungen jedoch nicht in Proben erfolgen, die im zentralen Studienlabor gemessen wurden.
- **Material:** Die Bestimmung der Erythrozytenverteilungsbreite erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut.
- **Einheit:** %

Messmethoden:

Die Erythrozytenverteilungsbreite wurde überwiegend mittels Impedanz gemessen. In einem Labor wurde optisch mittels Laser-Streulicht gemessen (Tabelle 4.8.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
B-N*	Impedanz	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Impedanz	Sysmex XE-5000 ¹	-
HL*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
HH*	Optisch/Laser-Streulicht	Advia 2120i ³	-
L*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
NB	Impedanz	Sysmex XE-2100 ¹	-

Tabelle 4.8.1. Erythrozytenverteilungsbreite – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ² Beckman Coulter, Brea, USA; ³ Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für die Erythrozytenverteilungsbreite liegen für 48.653 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus den lokalen Laboratorien. In den Laboratorien jener Studienzentren, die entsprechende Messungen vorgenommen haben, sind die Messwerte nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden

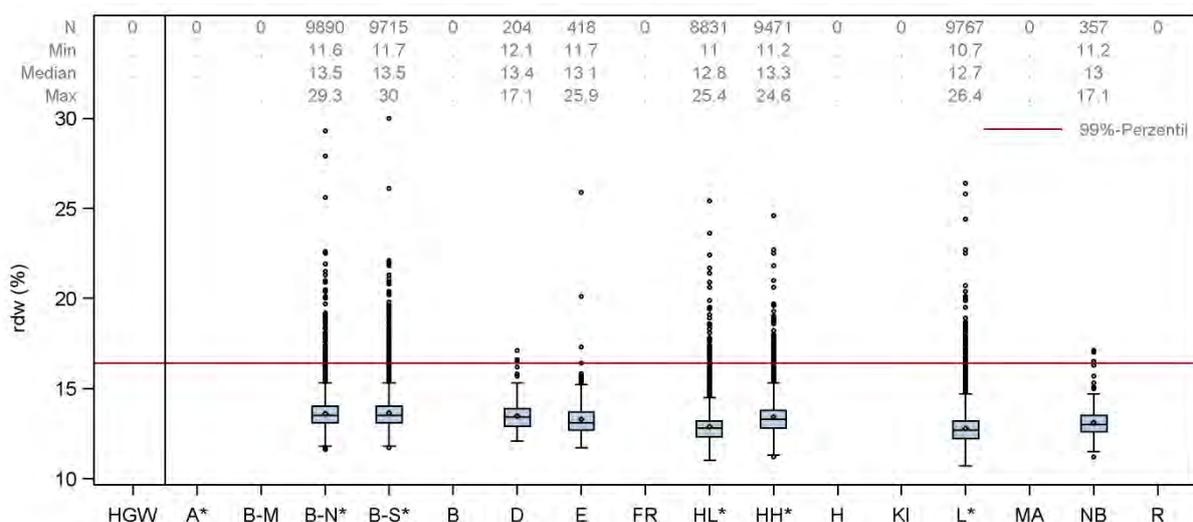
Werten. Die einzige Ausnahme stellt das Studienzentrum Halle dar. Hier fehlen rund 10% der Messwerte. Die Gründe dafür sind nicht bekannt. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum findet sich in Tabelle 4.8.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	49.928	48.653	97,4%	1.275	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.715	99,6%	40	0
D	205	204	99,5%	1	0
E	424	418	98,6%	6	0
HL*	9.888	8.831	89,3%	1.057	0
HH*	9.566	9.471	99,0%	95	0
L*	9.811	9.767	99,6%	44	0
NB	360	357	99,2%	3	0

Tabelle 4.8.2. Erythrozytenverteilungsbreite – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Erythrozytenverteilungsbreite der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 10,7% und 30,0% (Abbildung 4.8.1.). Der Median der Erythrozytenverteilungsbreite lag zwischen 12,7% und 13,5%. Einzelne hohe und niedrige Werte der Erythrozytenverteilungsbreite wurden als medizinisch plausibel beurteilt.



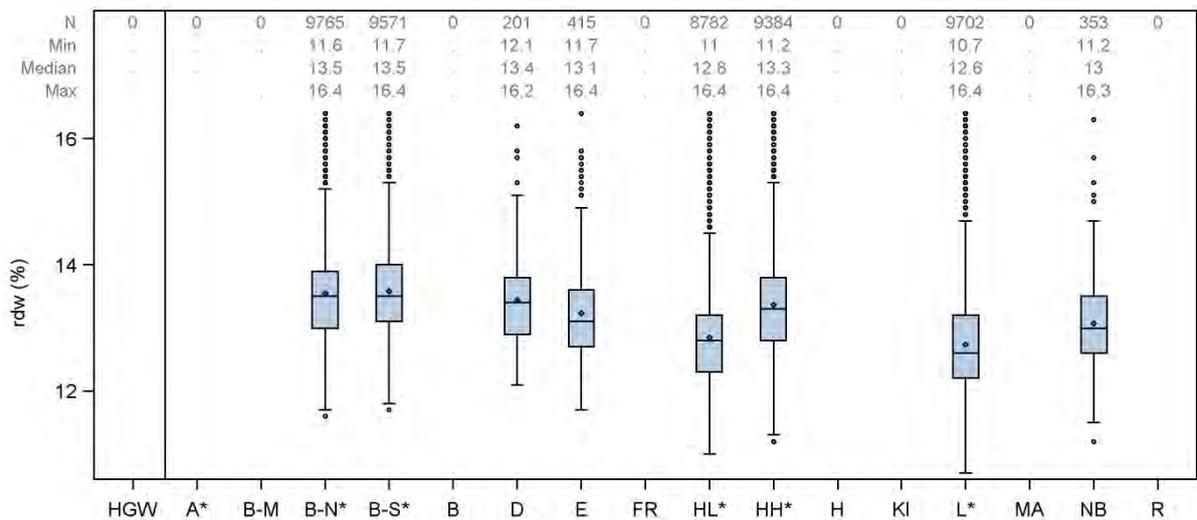


Abbildung 4.8.1. Erythrozytenverteilungsbreite – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. Oben. alle Messwerte; Unten. alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Erythrozytenverteilungsbreite über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen. Auffällige Beobachtungen zeigten sich allerdings für die Studienzentren/Labore Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg (Abbildung 4.8.2.).

Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg:

- Deutlicher Bruch der Wertelage zu Beginn der Basiserhebung (Dezember 2014) mit systematisch niedrigeren Messwerten für die Erythrozytenverteilungsbreite im gesamten weiteren Verlauf der Studie
- Methodenwechseln sind nicht bekannt
- Ursache für die beobachteten Messwertunterschiede unbekannt; vermutlich auf die Laboranalytik zurückzuführen

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

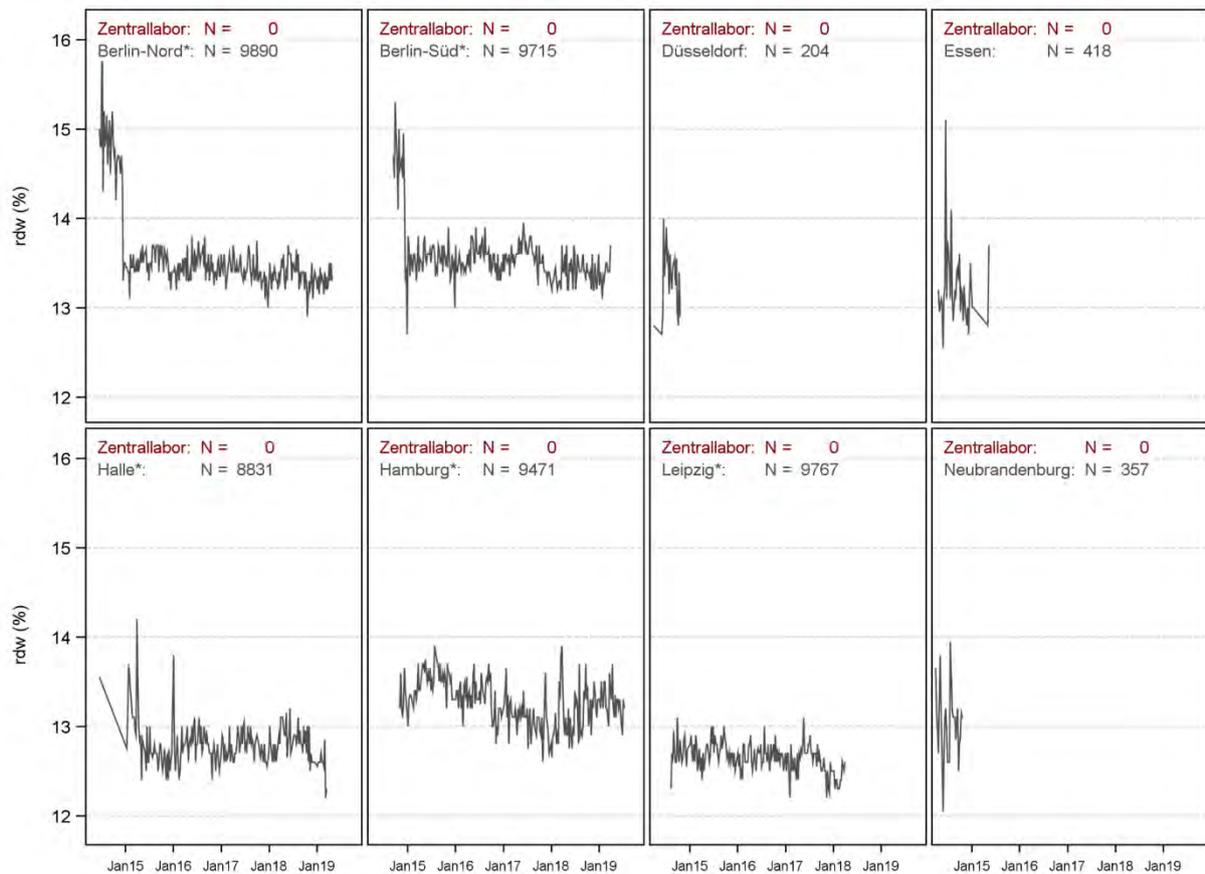


Abbildung 4.8.2. Erythrozytenverteilungsbreite – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Die Erythrozytenverteilungsbreite wurde im Rahmen der Basiserhebung in 8 der hier betrachteten 16 Studienzentren in lokalen Laboratorien bestimmt.

Die Verteilung der Erythrozytenverteilungsbreite ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Bei den Daten aus den Laboratorien der Studienzentren Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg wurde ein Zeitraum detektiert (Studienbeginn bis Dezember 2014), in dem die Messwerte systematisch höher lagen als zu Beginn der Basiserhebung. Die Ursache kann in diesem Bericht nicht abschließend geklärt werden.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

4.9 Thrombozyten (plt)

Thrombozyten, auch Blutplättchen genannt, sind kernlose, an Granula reiche Zellen, die zur zellulären Gerinnung notwendig sind und die der Initiierung der Gewebereparatur nach Gefäßverletzung und im Entzündungsprozess dienen. Die Anzahl der Thrombozyten wird im Rahmen eines kleinen Blutbilds ermittelt.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der Thrombozytenzahl erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut. Auch bei den lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg, die keine Angaben zum Untersuchungsmaterial übermittelten, ist davon auszugehen, dass die Thrombozytenzahl im EDTA-Vollblut ermittelt wurde.
- **Einheit:** Gpt/l

Messmethoden:

Die Thrombozytenzahl wurde überwiegend mittels Impedanz gemessen. In einem Labor wurde optisch mittels Laser-Streulicht gemessen (Tabelle 4.9.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-M	Impedanz	Sysmex XN-10 ¹	-
B-N*	Impedanz	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
B	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Impedanz	Sysmex XE-5000 ¹	-
FR	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
HL*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
HH*	Optisch/Laser-Streulicht	Advia 2120i ³	-
H	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
KI	Impedanz	Sysmex XE-2100 ¹	-
L*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
MA	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
NB	Impedanz	Sysmex XE-2100 ¹	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.9.1. Thrombozytenzahl – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ² Beckman Coulter, Brea, USA; ³ Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für die Thrombozytenzahl liegen für 189.272 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 106.269 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 83.003 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Thrombozytenzahl in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.9.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	106.269	93,8%	6.966	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	83.003	99,3%	580	0
A*	20.255	20.211	99,8%	44	0
B-M	4.237	4.224	99,7%	13	0
B-N*	9.919	9.889	99,7%	30	0
B-S*	9.755	9.713	99,6%	42	0
B	1.219	1.211	99,3%	8	0
D	205	204	99,5%	1	0
E	424	419	98,8%	5	0
FR	450	443	98,4%	7	0
HL*	9.888	9.717	98,3%	171	0
HH*	9.566	9.414	98,4%	152	0
H	326	323	99,1%	3	0
KI	208	204	98,1%	4	0
L*	9.811	9.764	99,5%	47	0
MA	5.806	5.759	99,2%	47	0
NB	360	358	99,4%	2	0
R	1.154	1.150	99,7%	4	0

Tabelle 4.9.2. Thrombozytenzahl – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Thrombozytenzahl der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 6 Gpt/l und 2.111 Gpt/l (Abbildung 4.9.1.). Der Median der Thrombozytenzahl lag bei zentraler Messung bei 244 Gpt/l, bei lokaler Messung zwischen 226 Gpt/l und 248 Gpt/l. Einzelne hohe und niedrige Werte der Thrombozytenzahl wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

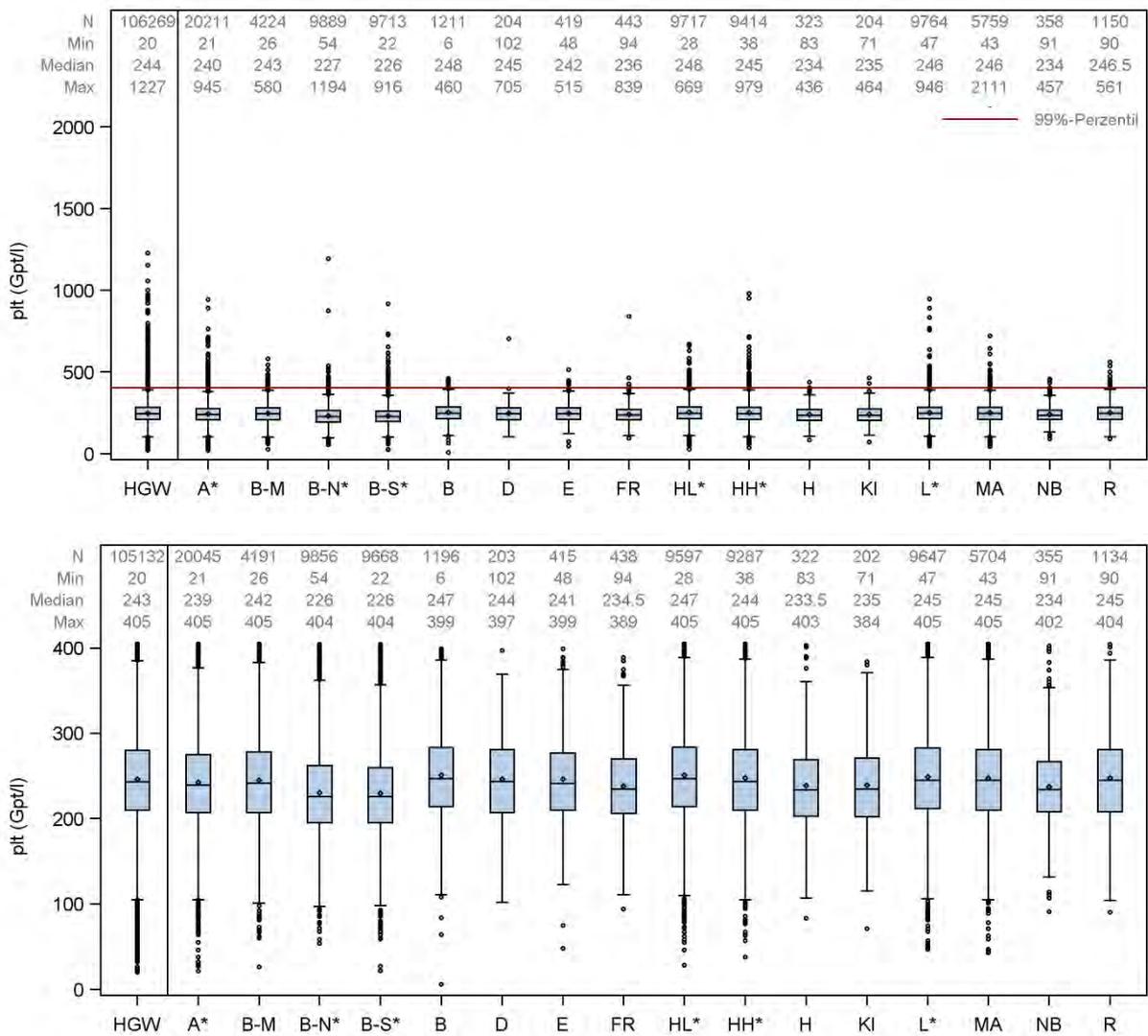


Abbildung 4.9.1. Thrombozytenzahl – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Thrombozytenzahl über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.9.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Keine.

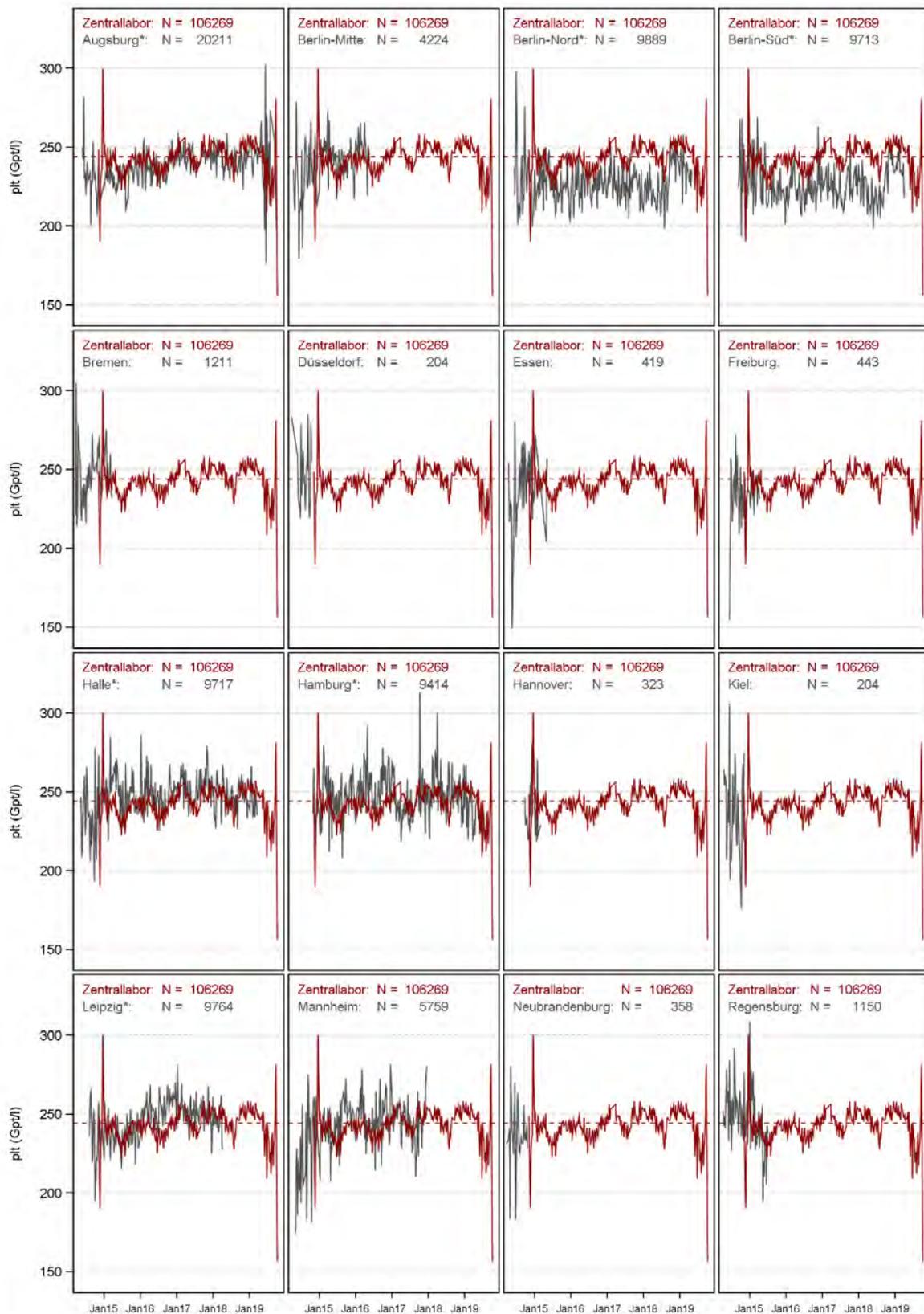


Abbildung 4.9.2. Thrombozytenzahl – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Die Thrombozyten wurden im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der Thrombozytenzahl ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.10 Mittleres Thrombozytenvolumen (mpv)

Das mittlere Thrombozytenvolumen gibt Auskunft über das durchschnittliche Volumen eines einzelnen Thrombozyten. Es wird im Rahmen eines großen Blutbilds erhoben. Das mittlere Thrombozytenvolumen ist abhängig vom Alter der Thrombozyten und der Heterogenität sowie Reife der Megakaryozyten im Knochenmark. Erhöhte und erniedrigte Werte liefern Hinweise auf eine Reihe erworbener und hereditärer Erkrankungen.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung des mittleren Thrombozytenvolumens wurde von den lokalen Laboratorien der Studienzentren Berlin-Mitte, Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg, Bremen, Düsseldorf, Essen, Halle, Hannover, Leipzig und Neubrandenburg durchgeführt. Eine Bestimmung konnte aufgrund der präanalytischen Bedingungen jedoch nicht in Proben erfolgen, die im zentralen Studienlabor gemessen wurden.
- **Material:** Die Bestimmung des mittleren Thrombozytenvolumens erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut. Auch beim lokalen Labor des Studienzentrums Düsseldorf, das keine Angaben zum Untersuchungsmaterial übermittelte, ist davon auszugehen, dass das mittlere Thrombozytenvolumen im EDTA-Vollblut ermittelt wurde.
- **Einheit:** fl

Messmethoden:

Das mittlere Thrombozytenvolumen wurde mittels Impedanz gemessen (Tabelle 4.10.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
B-M	Impedanz	Sysmex XN-10 ¹	-
B-N*	Impedanz	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
B	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Impedanz	Sysmex XE-5000 ¹	-
HL*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
H	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
L*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-
NB	Impedanz	Sysmex XE-2100 ¹	-

Tabelle 4.10.1. Mittleres Thrombozytenvolumen – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ² Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für das mittlere Thrombozytenvolumen liegen für 45.472 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus den lokalen Laboratorien. Die Messung des mittleren Thrombozytenvolumens in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Die einzige Ausnahme stellt das Studienzentrum Essen dar. Hier fehlen bei 287 der 424 lokal gemessenen Proben die Messwerte, was einem Anteil fehlender Werte von 67,7% entspricht. Die Gründe dafür sind nicht bekannt. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum findet sich in Tabelle 4.10.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	46.144	45.472	98,5%	672	0
B-M	4.237	4.215	99,5%	22	0
B-N*	9.919	9.885	99,7%	34	0
B-S*	9.755	9.712	99,6%	43	0
B	1.219	1.208	99,1%	11	0
D	205	203	99,0%	2	0
E	424	137	32,3%	287	0
HL*	9.888	9.676	97,9%	212	0
H	326	322	98,8%	4	0
L*	9.811	9.757	99,4%	54	0
NB	360	357	99,2%	3	0

Tabelle 4.10.2. Mittleres Thrombozytenvolumen – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Das mittlere Thrombozytenvolumen der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 5,1 fl und 16,6 fl (Abbildung 4.10.1.). Der Median des mittleren Thrombozytenvolumens lag zwischen 9,0 fl und 11,0 fl. Einzelne hohe und niedrige Werte im mittleren Thrombozytenvolumen wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

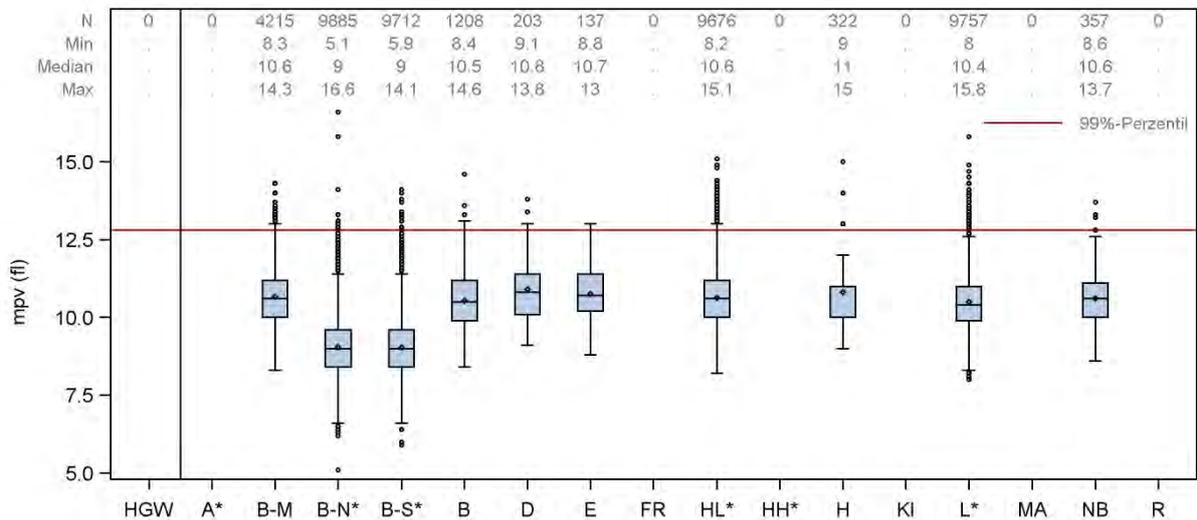


Abbildung 4.10.1. Mittleres Thrombozytenvolumen – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist das mittlere Thrombozytenvolumen über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.10.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

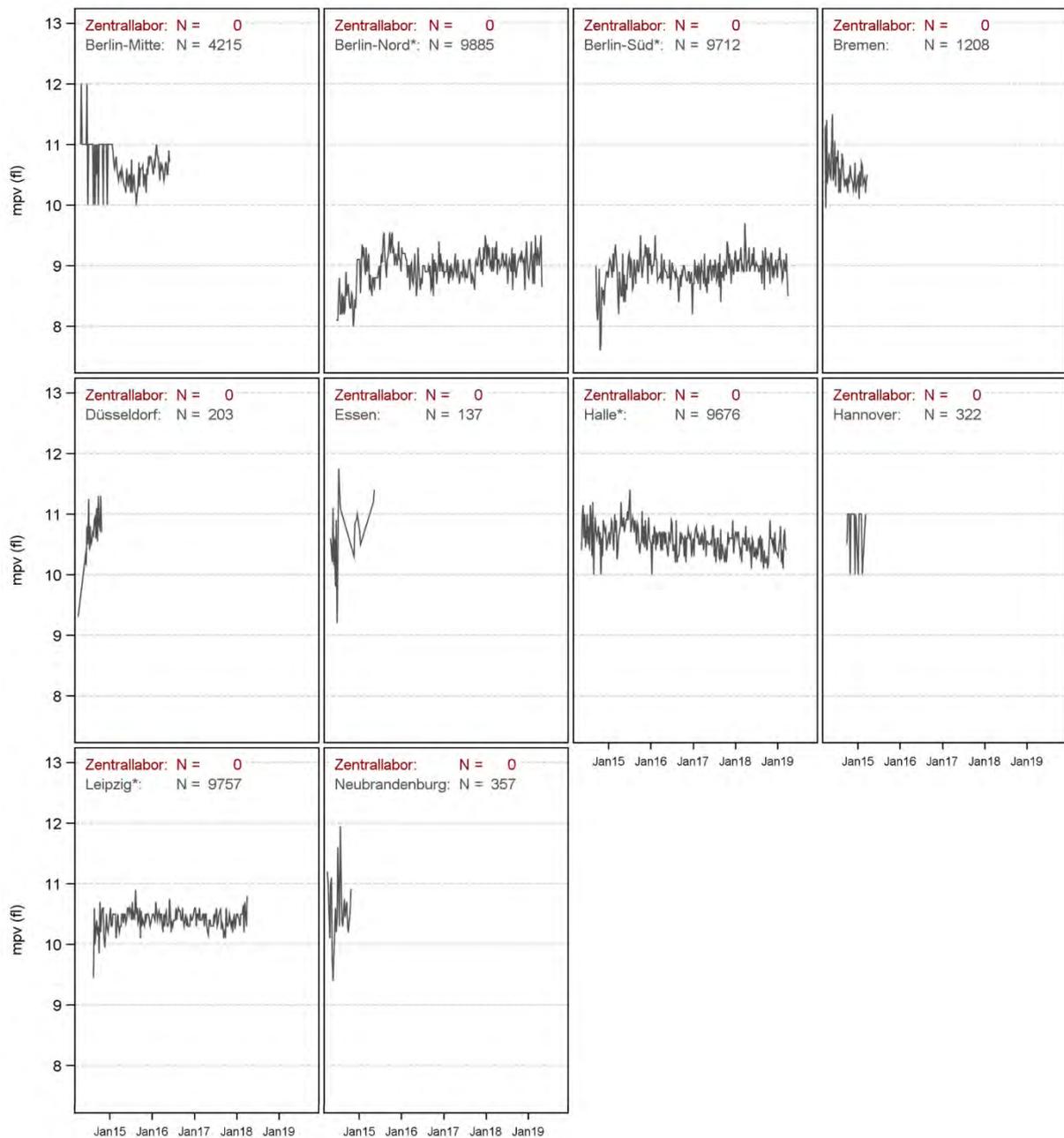


Abbildung 4.10.2. Mittleres Thrombozytenvolumen – „Moving Average“ (Mediankonzentration/ Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Das mittlere Thrombozytenvolumen wurde im Rahmen der Basiserhebung in 10 der hier betrachteten 16 Studienzentren in lokalen Laboratorien bestimmt.

Die Verteilung des mittleren Thrombozytenvolumens ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.11 Thrombozytenverteilungsbreite (pdw)

Die Thrombozytenverteilungsbreite gibt die Breite der Verteilung der Thrombozyten gemessen bei 20% relativer Höhe der Kurvensumme an. Erhöhte Werte liefern Hinweise auf eine Anisozytose der Thrombozyten, die typischerweise bei gesteigertem Thrombozytenverbrauch und autonomer Produktionssteigerung vorkommt.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der Thrombozytenverteilungsbreite wurde nur im lokalen Labor des Studienzentrums Leipzig durchgeführt.
- **Material:** Die Bestimmung der Thrombozytenverteilungsbreite erfolgte im EDTA-Vollblut.
- **Einheit:** fl

Messmethoden:

Die Thrombozytenverteilungsbreite wurde mittels Impedanz gemessen (Tabelle 4.11.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
L*	Impedanz	Sysmex XN-9000 ¹	-

Tabelle 4.11.1. Thrombozytenverteilungsbreite – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich im lokalen Labor. ¹ Sysmex Corporation, Kobe, Japan

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für die Thrombozytenverteilungsbreite liegen für 5.563 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus dem lokalen Labor des Studienzentrums Leipzig. Der Anteil gültiger Werte beträgt 57%. Die vergleichsweise hohe Anzahl fehlender Werte erklärt sich dadurch, dass die Thrombozytenverteilungsbreite erst im März 2016 in die Sofortanalytik des lokalen Studienlabors Leipzig aufgenommen wurde. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte findet sich in Tabelle 4.11.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
L*	9.811	5.563	56,7%	4.248	0

Tabelle 4.11.2. Thrombozytenverteilungsbreite – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich im lokalen Labor.

Verteilung der Messwerte:

Die Thrombozytenverteilungsbreite der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 8,1 fl und 24,7 fl (Abbildung 4.11.1.). Der Median der Thrombozytenverteilungsbreite betrug 12,0 fl. Einzelne hohe und niedrige Werte der Thrombozytenverteilungsbreite wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

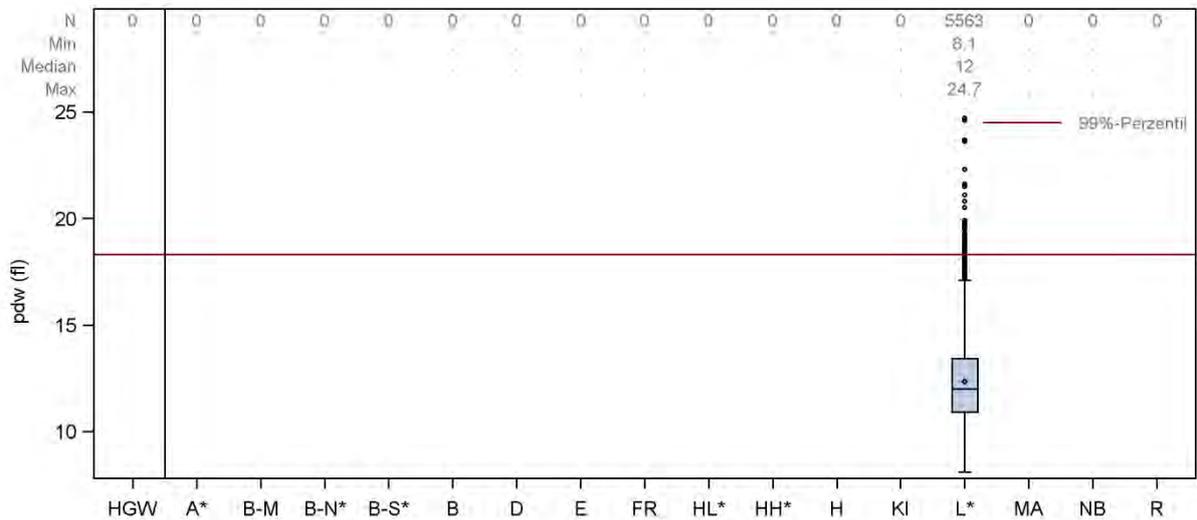


Abbildung 4.11.1. Thrombozytenverteilungsbreite – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots für das lokale Studienlabor des Studienzentrums Leipzig. *Messungen erfolgten ausschließlich im lokalen Labor.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Thrombozytenverteilungsbreite über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.11.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

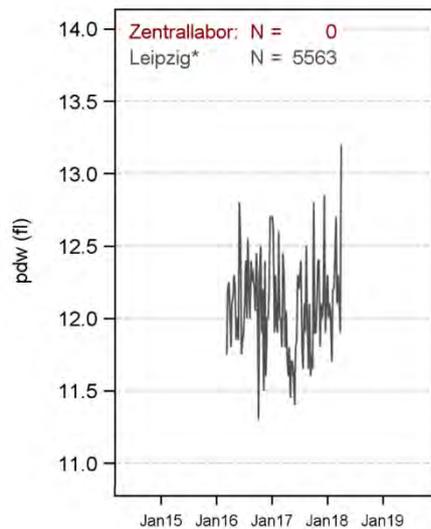


Abbildung 4.11.2. Thrombozytenverteilungsbreite – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik des Studienzentrums Leipzig. *Messungen erfolgten ausschließlich im lokalen Labor.

Fazit:

Die Thrombozytenverteilungsbreite wurde nur im lokalen Studienlabor des Studienzentrums Leipzig bestimmt.

Die Verteilung der Thrombozytenverteilungsbreite ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.12 Thrombokrit (tk)

Der Thrombokrit, auch Thrombozytenhämatokrit genannt, gibt den Volumenanteil der Thrombozyten zum Blutvolumen an. Er liefert Informationen, z.B. bei Zuständen, die mit einer Veränderung der Thrombozytengröße einhergehen.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung des Thrombokrits wurde nur im lokalen Labor des Studienzentrums Essen durchgeführt.
- **Material:** Die Bestimmung des Thrombokrits erfolgte im EDTA-Vollblut.
- **Einheit:** %

Messmethoden:

Der Thrombokrit wurde mittels Impedanz gemessen (Tabelle 4.12.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
E	Impedanz	Sysmex XE-5000 ¹	-

Tabelle 4.12.1. Thrombokrit – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. ¹ Sysmex Corporation, Kobe, Japan

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für den Thrombokrit liegen für 414 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus dem lokalen Labor des Studienzentrums Essen. Es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte findet sich in Tabelle 4.12.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
E	424	414	97,6%	10	0

Tabelle 4.12.2. Thrombokrit – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik.

Verteilung der Messwerte:

Der Thrombokrit der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,06% und 0,59% (Abbildung 4.12.1.). Der Median des Thrombokrits betrug 0,26%. Einzelne hohe und niedrige Werte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

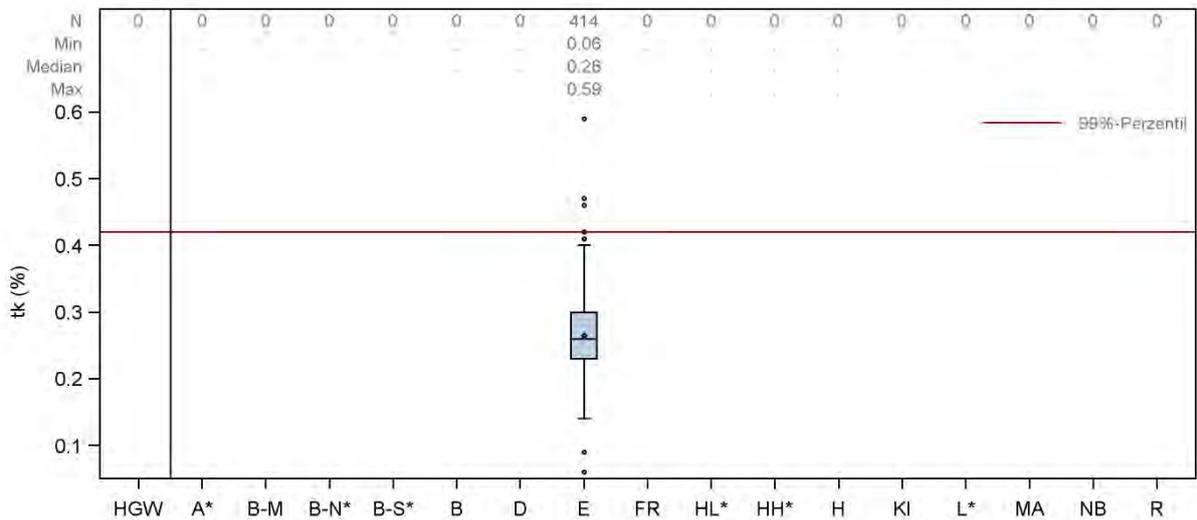


Abbildung 4.12.1. Thrombokrit – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots für das lokale Studienlabor des Studienzentrums Essen.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist der Thrombokrit über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.12.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

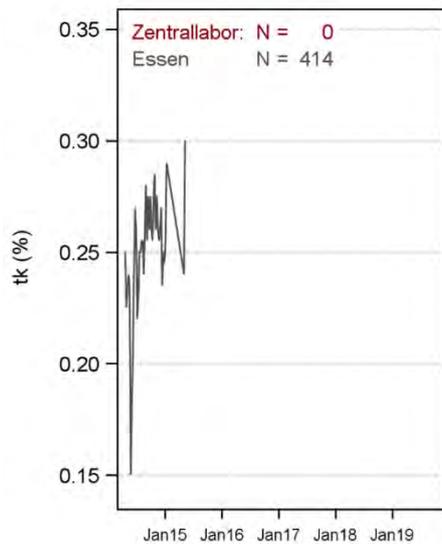


Abbildung 4.12.2. Thrombokrit – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik des Studienzentrums Essen.

Fazit:

Der Thrombokrit wurde im Rahmen der Basiserhebung nur im lokalen Labor des Studienzentrums Essen bestimmt.

Die Verteilung des Thrombokrits ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.13 Eosinophile (eo)

Eosinophile Granulozyten, kurz Eosinophile, zählen zu den weißen Blutkörperchen (Leukozyten). Ihr Anteil an allen Leukozyten wird im Rahmen eines Differentialblutbildes bestimmt. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Parasiten, bei der Immunreaktion auf Virusinfektionen, bei der Steuerung allergischer Reaktionen und Entzündungsreaktionen.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Der Anteil der Eosinophilen an allen Leukozyten wurde von den lokalen Laboratorien der Studienzentren Augsburg, Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg und Essen bestimmt.
- **Material:** Die Bestimmung der Eosinophilen erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut.
- **Einheit:** %

Messmethoden:

Der Anteil der Eosinophilen wurde berechnet (Tabelle 4.13.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
A*	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie)	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-N*	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Impedanz und VCS-Technologie)	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
E	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie)	Sysmex XE-5000 ¹	-

Tabelle 4.13.1. Eosinophile – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ² Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für die Eosinophilen liegen für 38.963 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Eosinophilen in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Einzig im Studienzentrum Augsburg fehlen für 1.314 der 20.255 TeilnehmerInnen (6,5%) entsprechende Messwerte. Der relativ hohe Anteil an fehlenden Messwerten lässt sich durch ein Aussetzen der Messungen im Zeitraum zwischen 12/2014 und 05/2015 erklären. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum findet sich in Tabelle 4.13.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	40.353	38.963	96,6%	1.390	0
A*	20.255	18.941	93,5%	1.314	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.714	99,6%	41	0
E	424	418	98,6%	6	0

Tabelle 4.13.2. Eosinophile – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Der Anteil der Eosinophilen der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,0% und 29,5% (Abbildung 4.13.1.). Der Median des Anteils der Eosinophilen lag zwischen 1,9% und 2,1%. Einzelne hohe und niedrige Werte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

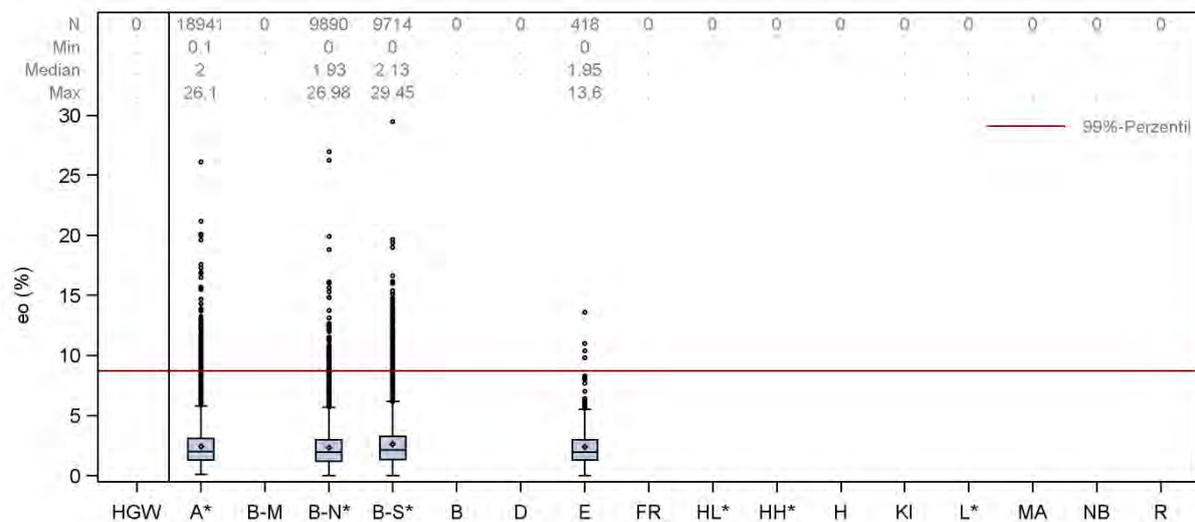


Abbildung 4.13.1. Eosinophile – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist der Anteil der Eosinophilen über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.13.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

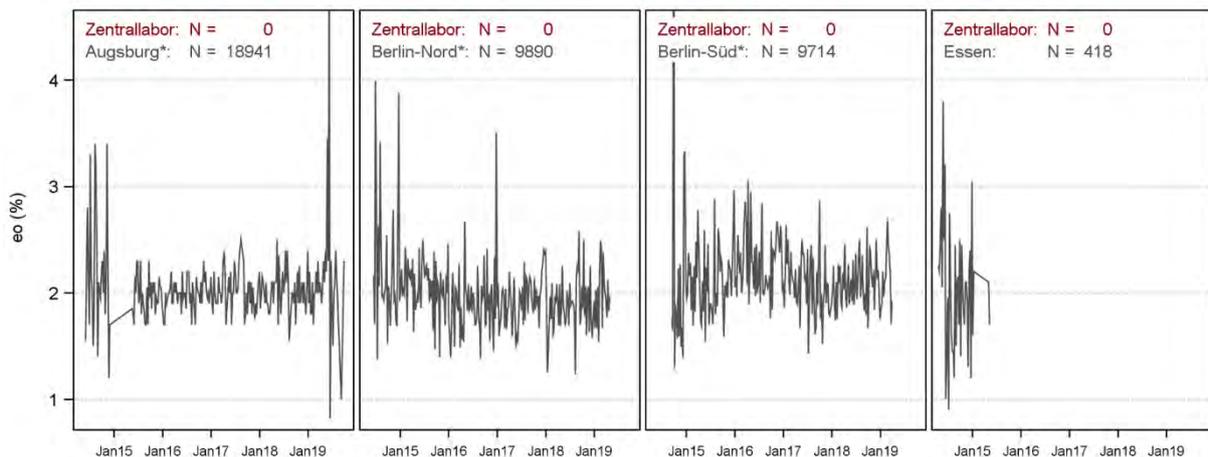


Abbildung 4.13.2. Eosinophile – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 4,5% beschnitten, einzelne Maximalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Der Anteil der Eosinophilen wurde im Rahmen der Basiserhebung in 4 der hier betrachteten 16 Studienzentren in lokalen Laboratorien bestimmt.

Die Verteilung des Anteils der Eosinophilen ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.14 Basophile (ba)

Basophile Granulozyten, kurz Basophile, zählen zu den weißen Blutkörperchen (Leukozyten). Ihr Anteil an allen Leukozyten wird im Rahmen eines Differentialblutbildes bestimmt. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Steuerung allergischer Reaktionen und sind an der Abwehr von Parasiten beteiligt.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Der Anteil der Basophilen an allen Leukozyten wurde von den lokalen Laboren der Studienzentren Augsburg, Berlin-Nord, Berlin-Süd/ Brandenburg und Essen bestimmt.
- **Material:** Die Bestimmung der Basophilen erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut.
- **Einheit:** %

Messmethoden:

Der Anteil der Basophilen wurde berechnet (Tabelle 4.14.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichs- grenzen
lokale Sofortanalytik			
A*	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie)	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-N*	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Impedanz und VCS-Technologie)	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
E	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie)	Sysmex XE-5000 ¹	-

Tabelle 4.14.1. Basophile – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ² Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

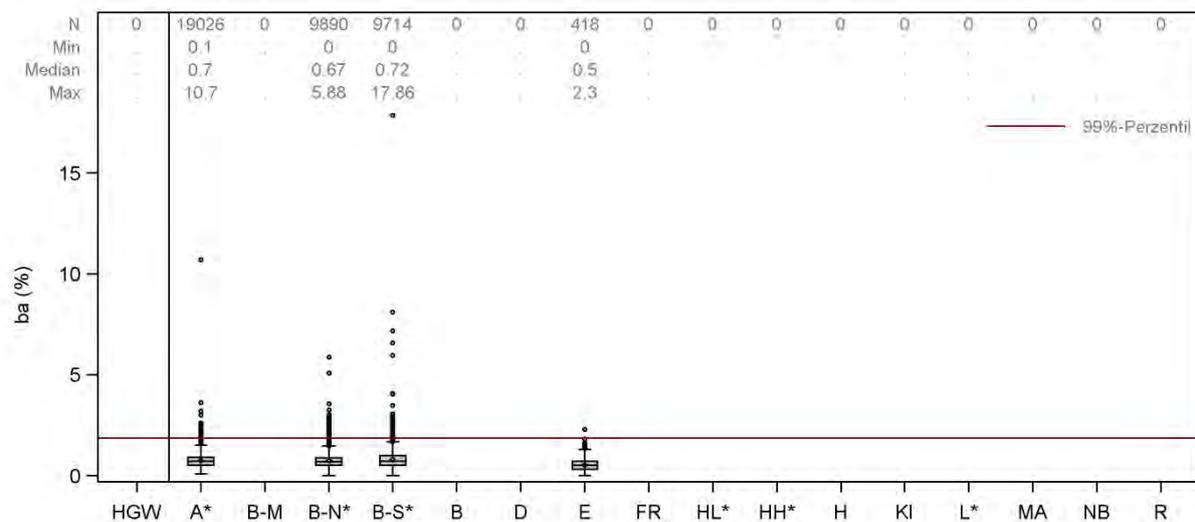
Gültige Werte für die Basophilen liegen für 39.048 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Basophilen in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Einzig im Studienzentrum Augsburg fehlen für 1.229 der 20.255 TeilnehmerInnen (6,1%) entsprechende Messwerte. Der relativ hohe Anteil an fehlenden Messwerten lässt sich durch ein Aussetzen der Messungen im Zeitraum zwischen 12/2014 und 05/2015 erklären. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum findet sich in Tabelle 4.14.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	40.353	39.048	96,8%	1.305	0
A*	20.255	19.026	93,9%	1.229	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.714	99,6%	41	0
E	424	418	98,6%	6	0

Tabelle 4.14.2. Basophile – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Der Anteil der Basophilen der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,0% und 17,9% (Abbildung 4.14.1.). Der Median der Basophilen lag zwischen 0,5% und 0,7%. Einzelne hohe und niedrige Werte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.



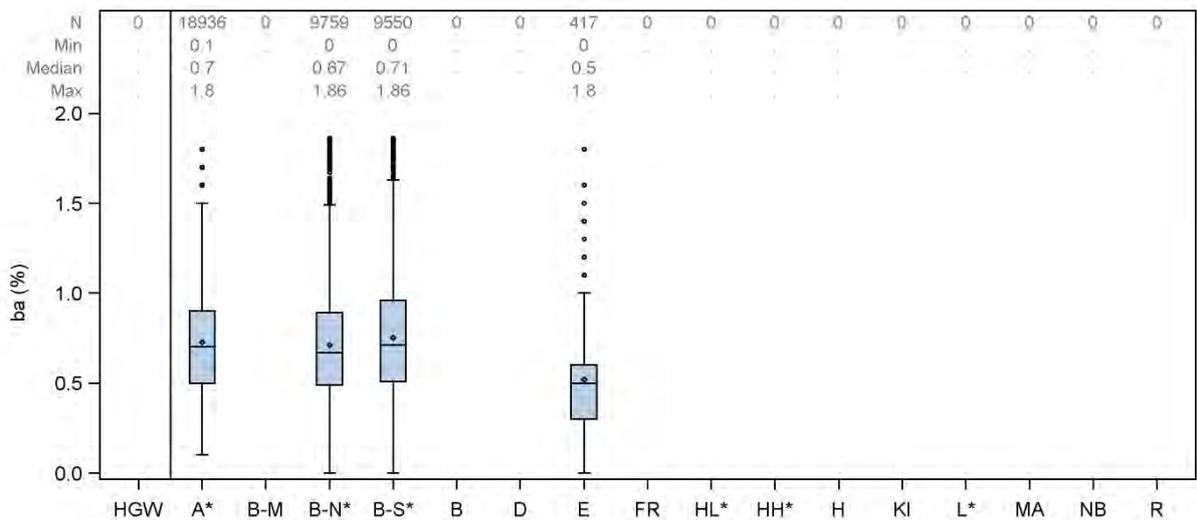


Abbildung 4.14.1. Basophile – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist der Anteil der Basophilen über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.14.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

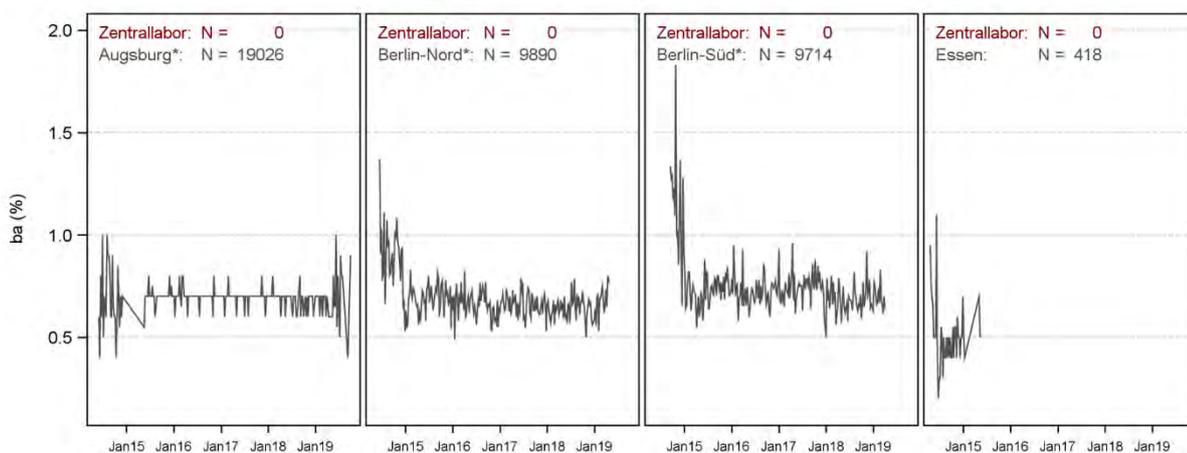


Abbildung 4.14.2. Basophile – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Der Anteil der Basophilen wurde im Rahmen der Basiserhebung in 4 der hier betrachteten 16 Studienzentren in lokalen Laboratorien bestimmt.

Die Verteilung des Anteils der Basophilen ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.15 Neutrophile (ne)

Neutrophile Granulozyten, kurz Neutrophile, zählen zu den weißen Blutkörperchen (Leukozyten). Ihr Anteil an allen Leukozyten wird im Rahmen eines Differentialblutbildes bestimmt. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Erstabwehr von Bakterien.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Der Anteil der Neutrophilen an allen Leukozyten wurde von den lokalen Laboren der Studienzentren Augsburg, Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg und Essen bestimmt.
- **Material:** Die Bestimmung der Neutrophilen erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut.
- **Einheit:** %

Messmethoden:

Der Anteil der Neutrophilen wurde berechnet (Tabelle 4.15.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
A*	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie)	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-N*	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Impedanz und VCS-Technologie)	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
E	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie)	Sysmex XE-5000 ¹	-

Tabelle 4.15.1. Neutrophile – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ² Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für die Neutrophilen liegen für 39.080 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Neutrophilen in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Einzig im Studienzentrum Augsburg fehlen für 1.196 der 20.255 TeilnehmerInnen (5,9%) entsprechende Messwerte. Der relativ hohe Anteil an fehlenden Messwerten lässt sich durch ein Aussetzen der Messungen im Zeitraum zwischen 12/2014 und 05/2015 erklären. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum findet sich in Tabelle 4.15.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	40.353	39.080	96,8%	1.273	0
A*	20.255	19.059	94,1%	1.196	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.714	99,6%	41	0
E	424	417	98,3%	7	0

Tabelle 4.15.2. Neutrophile – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Der Anteil der Neutrophilen der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 13,2% und 93,6% (Abbildung 4.15.1.). Der Median der Neutrophilen lag zwischen 59,3% und 60,7%. Einzelne hohe und niedrige Werte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

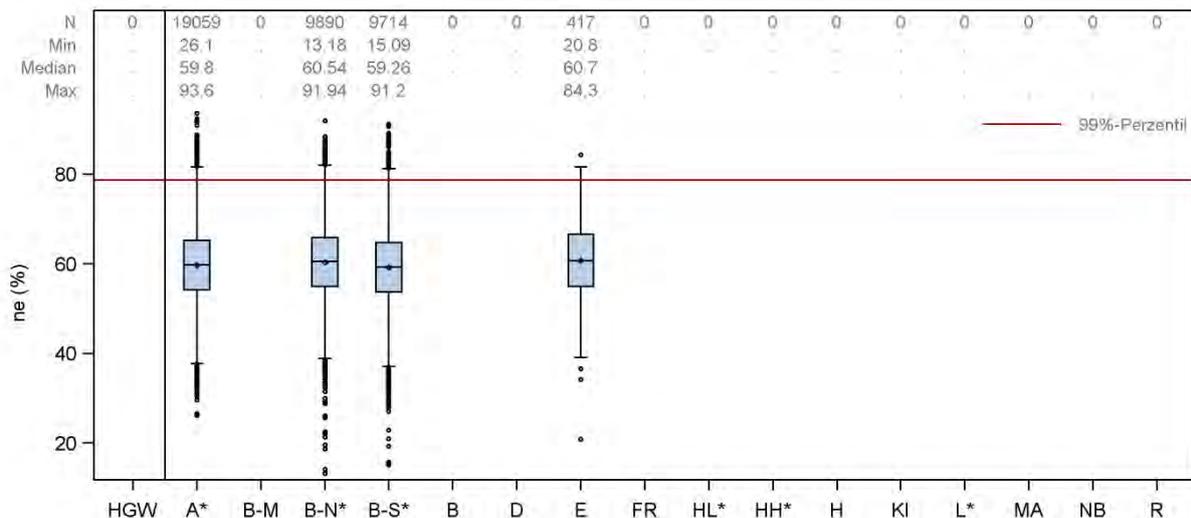


Abbildung 4.15.1. Neutrophile – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist der Anteil der Neutrophilen über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.15.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

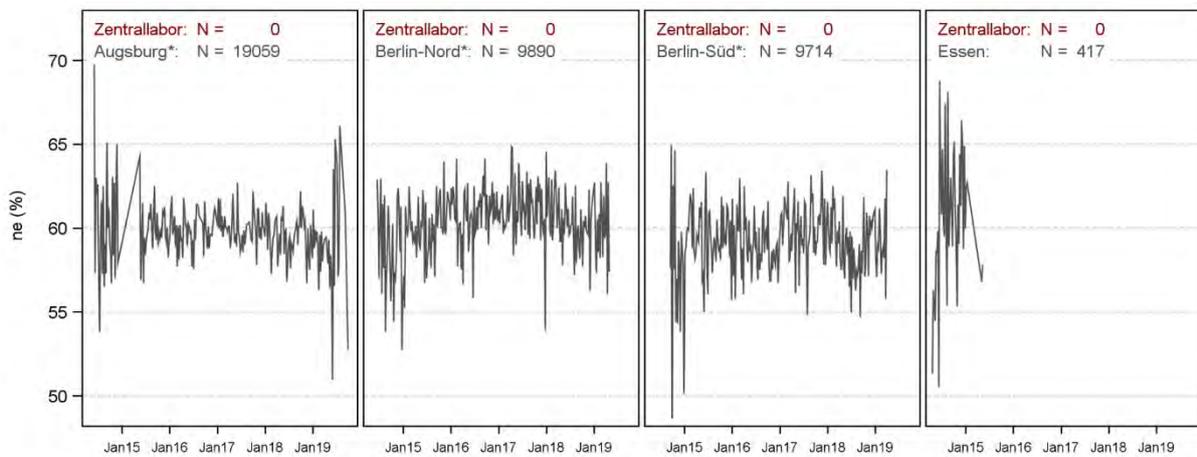


Abbildung 4.15.2. Neutrophile – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 50% beschnitten, einzelne Minimalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Der Anteil der Neutrophilen wurde im Rahmen der Basiserhebung in 4 der hier betrachteten 16 Studienzentren in lokalen Laboratorien bestimmt.

Die Verteilung des Anteils der Neutrophilen ist unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.16 Lymphozyten (1y)

Lymphozyten zählen zu den weißen Blutkörperchen (Leukozyten). Ihr Anteil an allen Leukozyten wird im Rahmen eines Differentialblutbildes bestimmt. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der gezielten Abwehr von Infektionserregern, aber auch bei der Abwehr von veränderten körpereigenen Zellen.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Der Anteil der Lymphozyten an allen Leukozyten wurde von den lokalen Laboren der Studienzentren Augsburg, Berlin-Nord, Berlin-Süd/ Brandenburg und Essen bestimmt.
- **Material:** Die Bestimmung des Anteils der Lymphozyten erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut.
- **Einheit:** %

Messmethoden:

Der Anteil der Lymphozyten wurde berechnet (Tabelle 4.16.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
A*	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie)	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-N*	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Impedanz und VCS-Technologie)	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
E	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie)	Sysmex XE-5000 ¹	-

Tabelle 4.16.1. Lymphozyten – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ² Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für die Lymphozyten liegen für 39.081 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Lymphozyten in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Einzig im Studienzentrum Augsburg fehlen für 1.195 der 20.255 TeilnehmerInnen (5,9%) entsprechende Messwerte. Der relativ hohe Anteil an fehlenden Messwerten lässt sich durch ein Aussetzen der Messungen im Zeitraum zwischen 12/2014 und 05/2015 erklären. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum findet sich in Tabelle 4.16.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	40.353	39.081	96,8%	1.272	0
A*	20.255	19.060	94,1%	1.195	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.714	99,6%	41	0
E	424	417	98,3%	7	0

Tabelle 4.16.2. Lymphozyten – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Der Anteil der Lymphozyten der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 1,6% und 82,0% (Abbildung 4.16.1.). Der Median der Lymphozyten lag zwischen 28,0% und 29,3%. Einzelne hohe und niedrige Werte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

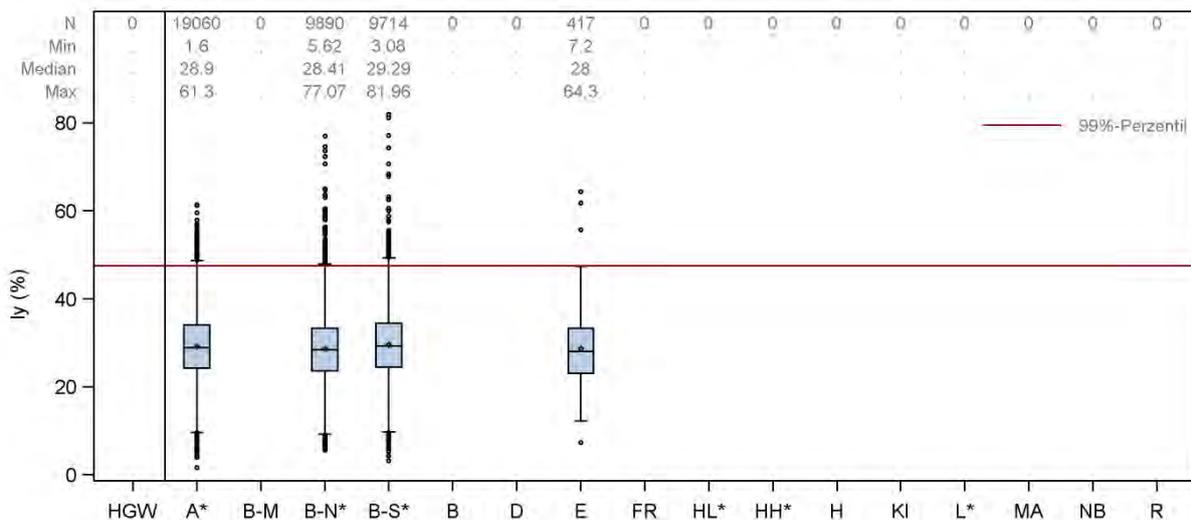


Abbildung 4.16.1. Lymphozyten – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist der Anteil der Lymphozyten über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.16.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

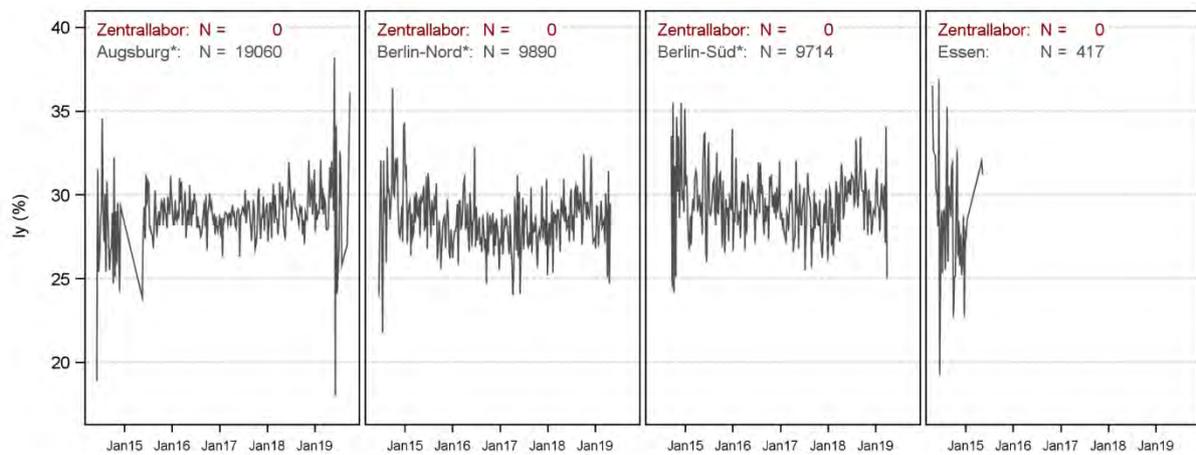


Abbildung 4.16.2. Lymphozyten – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Der Anteil der Lymphozyten wurde im Rahmen der Basiserhebung in 4 der hier betrachteten 16 Studienzentren in lokalen Laboratorien bestimmt.

Die Verteilung des Anteils der Lymphozyten ist unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.17 Monozyten (mo)

Monozyten zählen zu den weißen Blutkörperchen (Leukozyten). Ihr Anteil an allen Leukozyten wird im Rahmen eines Differentialblutbildes bestimmt. Sie sind die Vorläuferzellen der Makrophagen, die eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr spielen.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Der Anteil der Monozyten an allen Leukozyten wurde von den lokalen Laboren der Studienzentren Augsburg, Berlin-Nord, Berlin-Süd/ Brandenburg und Essen bestimmt.
- **Material:** Die Bestimmung der Monozyten erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut.
- **Einheit:** %

Messmethoden:

Der Anteil der Monozyten wurde berechnet (Tabelle 4.17.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
A*	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie)	Sysmex XN-9000 ¹	-
B-N*	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Impedanz und VCS-Technologie)	UniCel DxH 800 ²	-
B-S*			
E	Berechnung (Absolutwerte basierend auf Fluoreszenz-Durchflusszytometrie)	Sysmex XE-5000 ¹	-

Tabelle 4.17.1. Monozyten – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Sysmex Corporation, Kobe, Japan; ² Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für die Monozyten liegen für 39.083 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Werte stammen aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Monozyten in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Einzig im Studienzentrum Augsburg fehlen für 1.194 der 20.255 TeilnehmerInnen (5,9%) entsprechende Messwerte. Der relativ hohe Anteil an fehlenden Messwerten lässt sich durch ein Aussetzen der Messungen im Zeitraum zwischen 12/2014 und 05/2015 erklären. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum findet sich in Tabelle 4.17.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	40,353	39.083	96,9%	1.270	0
A*	20.255	19.061	94,1%	1.194	0
B-N*	9.919	9.890	99,7%	29	0
B-S*	9.755	9.714	99,6%	41	0
E	424	418	98,6%	6	0

Tabelle 4.17.2. Monozyten – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Der Anteil der Monozyten der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,1% und 33,2% (Abbildung 4.17.1.). Der Median der Monozyten lag zwischen 7,6% und 7,9%. Einzelne hohe und niedrige Werte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

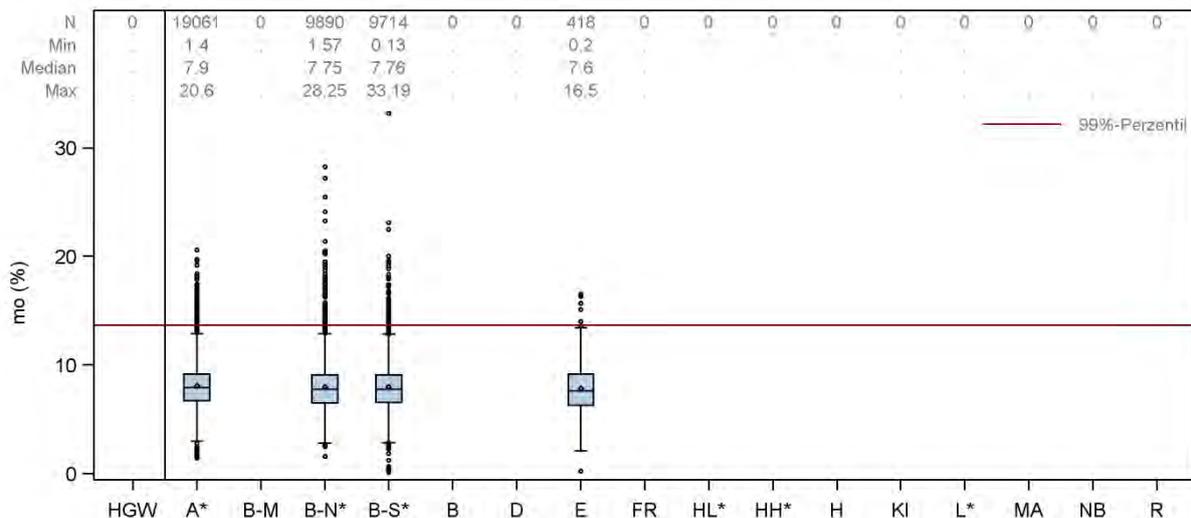


Abbildung 4.17.1. Monozyten – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist der Anteil der Monozyten über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.17.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

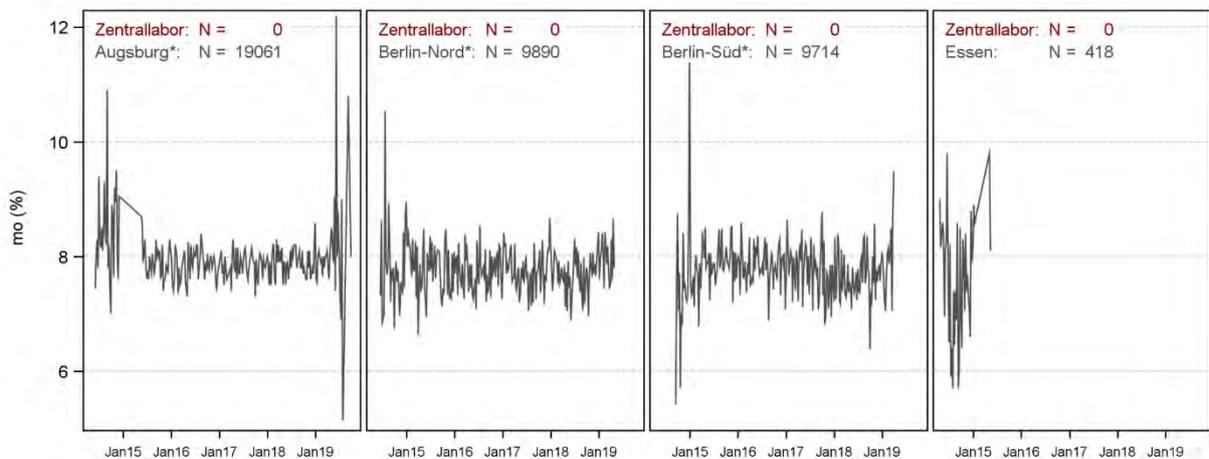


Abbildung 4.17.2. Monozyten – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde auf den Bereich von 5.5% - 12.0% beschnitten, einzelne Minimal- und Maximalwerte sind daher nicht erkennlich.

Fazit:

Der Anteil der Monozyten wurde im Rahmen der Basiserhebung in 4 der hier betrachteten 16 Studienzentren in lokalen Laboratorien bestimmt.

Die Verteilung des Anteils der Monozyten ist unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Bereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.18 HbA1c (hba1c)

Hämoglobin A1c (HbA1c) ist ein glykiertes Hämoglobin. Die Messung des HbA1c ist ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik und Behandlung des Diabetes mellitus. Es reflektiert die mittlere Blutglukose der vorangegangenen 120 Tage. Weiterhin ist die mittlere HbA1c-Konzentration ein guter Indikator für langfristige Komplikationen eines Diabetes mellitus.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung des HbA1c war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung des HbA1c erfolgte grundsätzlich im EDTA-Vollblut. Auch bei den lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg, die keine Angaben zum Untersuchungsmaterial übermittelten, ist davon auszugehen, dass die HbA1c-Konzentration im EDTA-Vollblut ermittelt wurde.
- **Einheit:** mmol/mol

Messmethoden:

Der HbA1c wurde mit vier Methoden gemessen: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), Kapillarelektrophorese, Immunturbidimetrie oder Immunoassay (Tabelle 4.18.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	HPLC	Tosoh G8 HPLC Analyzer ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	HPLC	VariantTM II Hemoglobin Testing System ²	-
B-M	HPLC	VariantTM II Hemoglobin Testing System ²	-
B-N*	HPLC	VariantTM II TURBO Hemoglobin Testing System ² bis 20.06.2018 und D-100 Hemoglobin Testing System ² ab 21.06.2018	≥ 15
B-S*			
B	HPLC	Tosoh G11 HPLC Analyzer ¹	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	HPLC	Tosoh G8 HPLC Analyzer ¹	-
FR	HPLC	Tosoh G8 HPLC Analyzer ¹	-
HL*	Immunturbidimetrie	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c502 ⁴ ab 14.04.2015	≥ 23
HH*	Kapillarelektrophorese Immunoassay	Capillarys ⁵ bis 15.12.2015 und Dimension Vista 1500 ⁶ ab 15.12.2015+	-
H	HPLC	D-100 Hemoglobin Testing System ²	-
KI	HPLC	VariantTM II Hemoglobin Testing System ²	-
L*	Immunturbidimetrie	Cobas 8000 ⁴	-
MA	Immunoassay	Dimension Vista 1500 ⁶	-
NB	HPLC	Tosoh G8 HPLC Analyzer ¹	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.18.1. HbA1c – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen ausschließlich in lokalen Laboratorien. ¹Tosoh Bioscience, Inc., San Francisco, USA; ²Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA; ³Beckman Coulter, Brea, USA; ⁴Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ⁵Sebia, Lisses, Frankreich; ⁶Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; †abweichend davon gab es auf dem Capillarys n=3 Messungen nach dem 15.12.2015

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die HbA1c-Konzentration liegen für 195.187 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.359 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 82.828 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der HbA1c-Konzentration in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.18.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.359	99,2%	876	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	82.828	99,1%	728	27
A*	20.255	20.147	99,5%	108	0
B-M	4.237	4.217	99,5%	20	0
B-N*	9.919	9.861	99,4%	55	3
B-S*	9.755	9.710	99,5%	42	3
B	1.219	1.212	99,4%	7	0
D	205	203	99,0%	2	0
E	424	419	98,8%	5	0
FR	450	444	98,7%	6	0
HL*	9.888	9.696	98,1%	171	21
HH*	9.566	9.375	98,0%	191	0
H	326	323	99,1%	3	0
KI	208	194	93,3%	14	0
L*	9.811	9.757	99,4%	54	0
MA	5.806	5.762	99,2%	44	0
NB	360	358	99,4%	2	0
R	1.154	1.150	99,7%	4	0

Tabelle 4.18.2. HbA1c – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die HbA1c-Konzentration der NAKO-ProbandInnen lag zwischen 3 mmol/mol und 154 mmol/mol (Abbildung 4.18.1.). Der Median der HbA1c-Konzentration lag bei zentraler Messung bei 36 mmol/mol, bei lokaler Messung zwischen 33 mmol/mol und 37 mmol/mol. Die HbA1c-Konzentration weist eine Reihe von Extremwerten im unteren und oberen Wertebereich auf. Einzelne hohe und niedrige HbA1c-Konzentration wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

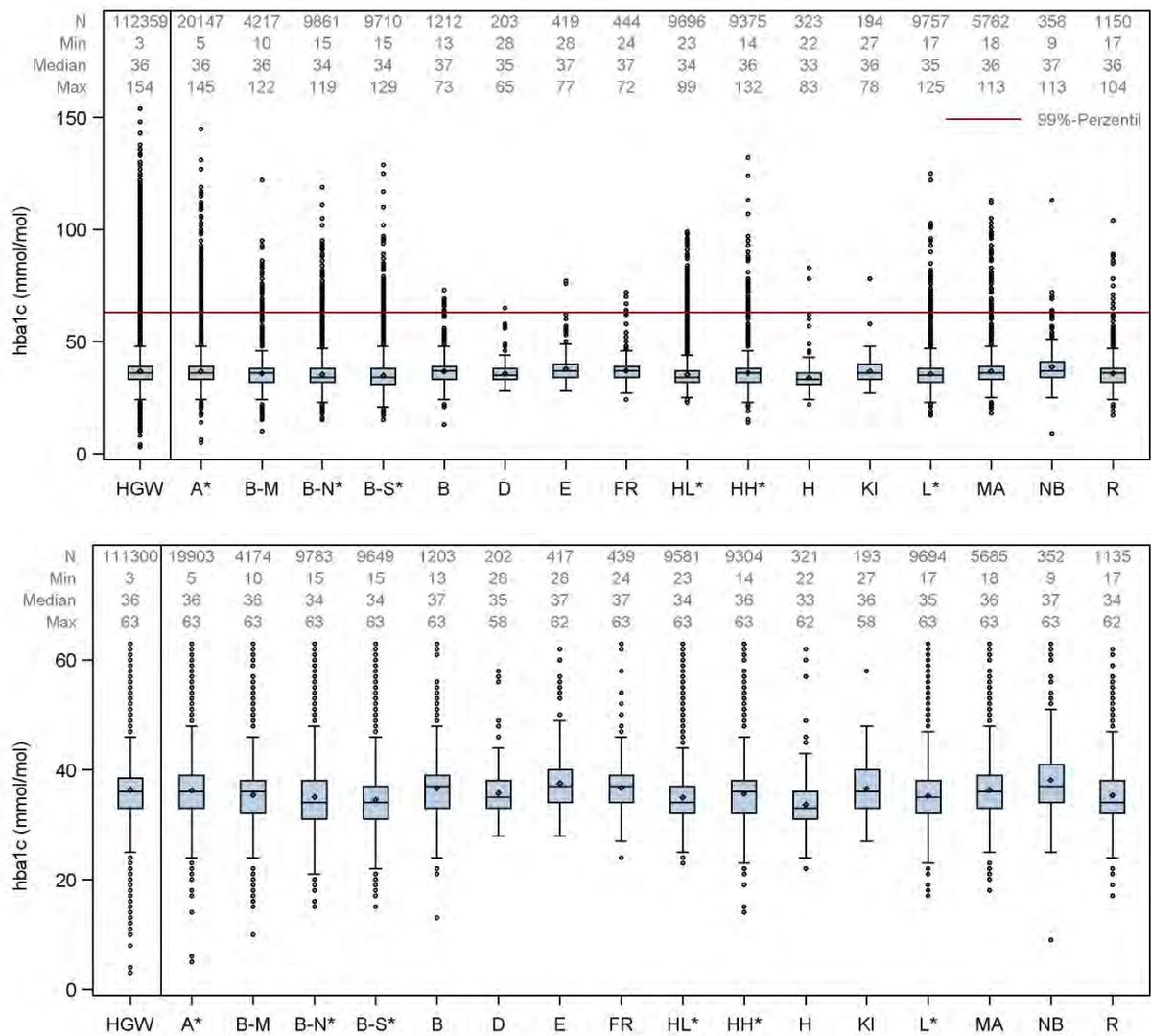


Abbildung 4.18.1. HbA1c – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die HbA1c-Konzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen. Auffällige Beobachtungen zeigen sich allerdings für die Studienzentren/Labore Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg, Hamburg und Leipzig (Abbildung 4.18.2.).

Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg:

- Deutliches Absinken im Median/Woche des HbA1c ab September 2016
- Methoden- oder Plattformwechsel sind in diesem Zeitraum nicht bekannt (Plattformwechsel erfolgte erst im Juni 2018)
- Ursache für den beobachteten Messwertabfall unbekannt; vermutlich auf die Laboranalytik zurückzuführen

Hamburg:

- Messwerte ab Dezember 2015 systematisch höher als zu Beginn der Studie
- beobachtete Unterschiede sind vermutlich auf den Methodenwechsel von Kapillarelektrophorese zu Immunoassay zurückzuführen

Leipzig:

- Deutliches Absinken im Median/Woche des HbA1c ab Oktober 2015 und anschließendes Einpendeln auf ein neues, niedrigeres Niveau
- Methoden- oder Plattformwechsel sind nicht bekannt
- Ursache für den beobachteten Messwertabfall unbekannt; vermutlich auf die Laboranalytik zurückzuführen

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg, Leipzig, Hannover:

- Systematisch niedrigere Messwerte im Vergleich zum zentralen Studienlabor
 - Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg: nach Änderung der Wertelage ab September 2016
 - Leipzig: nach Änderung der Wertelage ab Oktober 2015
 - Hannover: während des gesamten Messzeitraumes
- Ursache für die Beobachtungen unbekannt

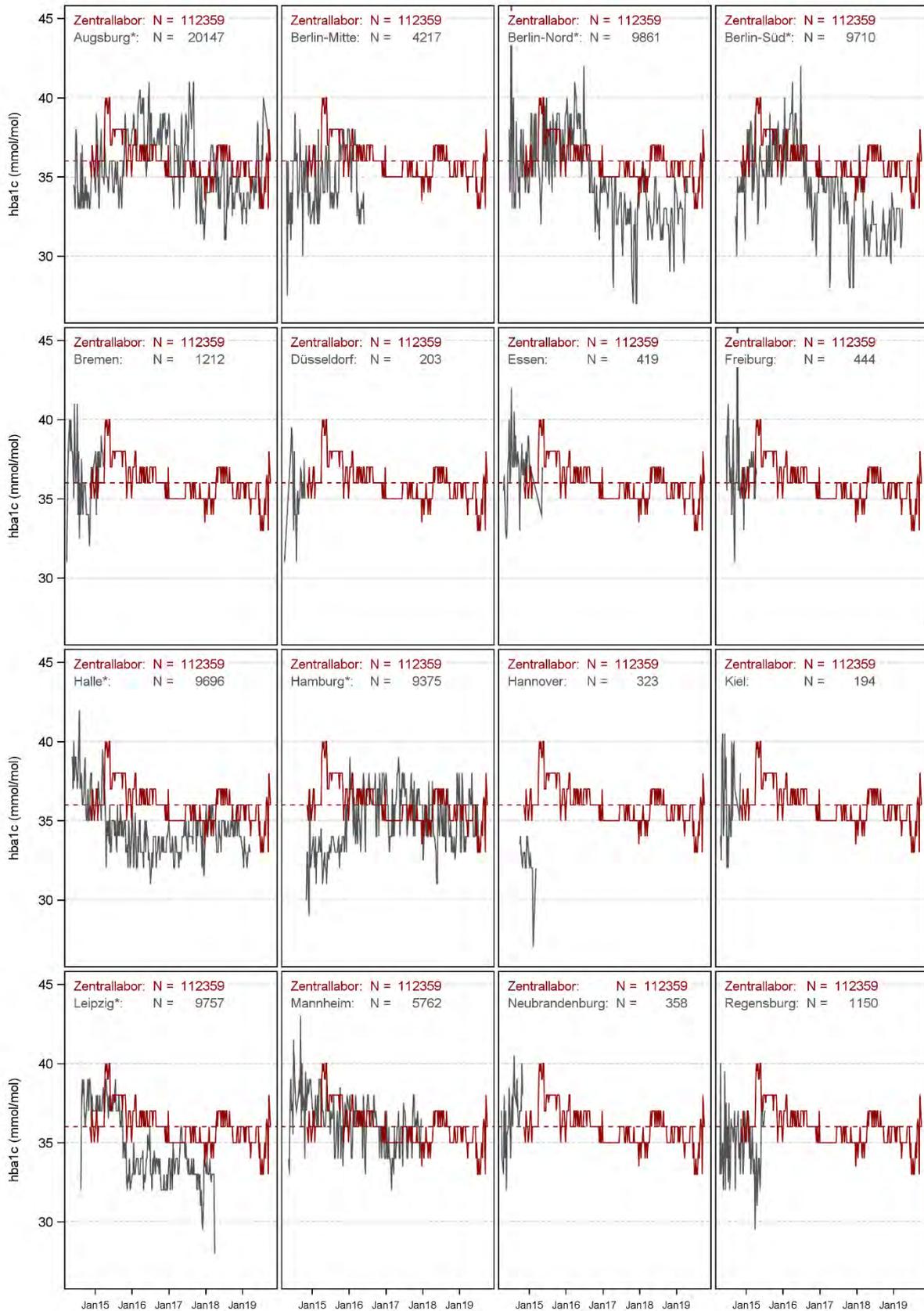


Abbildung 4.18.2. HbA1c – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 45 mmol/mol beschnitten, einzelne Maximalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Die HbA1c-Konzentration wurde im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der HbA1c-Konzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Bei den Daten aus den lokalen Laboratorien der Studienzentren Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg und Leipzig zeigte sich ein systematisches Absinken des HbA1c ab September 2016 (beide Berliner Studienzentren) bzw. Oktober 2015 (Leipzig). Die Ursache kann in diesem Bericht nicht abschließend geklärt werden. Im Studienzentrum Hamburg führte ein Methodenwechsel im Dezember 2015 zu einem Bruch in der Wertelage.

Darüber hinaus zeigt sich im Vergleich zum zentralen Studienlabor eine systematisch niedrigere Wertelage in den Daten aus den lokalen Laboren der Studienzentren Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg (nach Änderung der Wertelage ab September 2016) sowie Hannover (gesamter Messzeitraum). Im Rahmen dieses Berichts kann nicht abschließend geklärt werden, ob die Unterschiede auf die Laboranalytik zurückzuführen sind oder ob es sich um „echte“ Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern handelt.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

4.19 Natrium (na)

Natrium ist ein Elektrolyt, das maßgeblich an der Regulation des Wasseraustausches zwischen Intra- und Extrazellulärraum beteiligt ist. Darüber hinaus ist der Natriumgradient zwischen Intra- und Extrazellulärraum Voraussetzung für die Entstehung von Aktionspotentialen.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der Natriumkonzentration war nicht Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Sie wurde im zentralen Studienlabor sowie in den lokalen Laboratorien der Studienzentren Augsburg, Berlin-Mitte, Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg durchgeführt.
- **Material:** Die Bestimmung der Natriumkonzentration erfolgte im Serum.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die Natriumkonzentration wurde mittels indirekter Potentiometrie gemessen (Tabelle 4.19.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	ISE - indirekte Potentiometrie	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	ISE - indirekte Potentiometrie	Cobas 8100 ²	-
B-M	ISE - indirekte Potentiometrie	Cobas 8000 ²	-
B-N*	ISE - indirekte Potentiometrie	AU680 ³ bis 21.11.2018 und	-
B-S*		AU5800 ³ ab 22.11.2018	

Tabelle 4.19.1. Natrium – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Natriumkonzentration liegen für 156.867 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.739 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 44.128 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Natriumkonzentration in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.19.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.739	99,6%	496	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	44.166	44.128	99,9%	38	0
A*	20.255	20.253	100,0%	2	0
B-M	4.237	4.223	99,7%	14	0
B-N*	9.919	9.909	99,9%	10	0
B-S*	9.755	9.743	99,9%	12	0

Tabelle 4.19.2. Natrium – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Natriumkonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 119 mmol/l und 158 mmol/l (Abbildung 4.19.1.). Der Median der Natriumkonzentration lag bei zentraler Messung bei 140 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 139 mmol/l und 141 mmol/l. Die Natriumkonzentration ist annähernd normalverteilt. Einzelne hohe und niedrige Natriumkonzentrationen wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

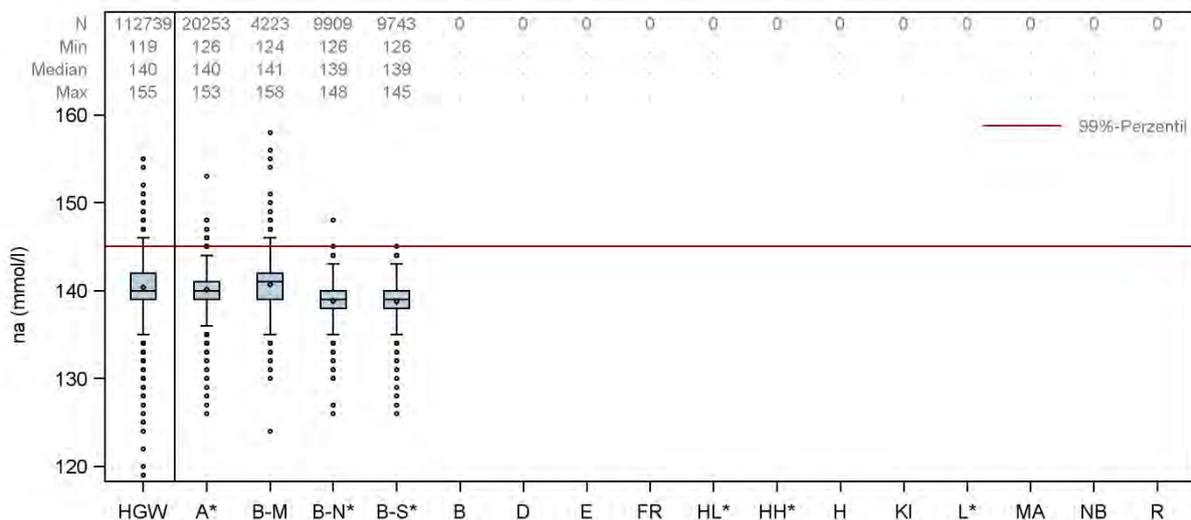


Abbildung 4.19.1. Natrium – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Natriumkonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.19.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Keine.

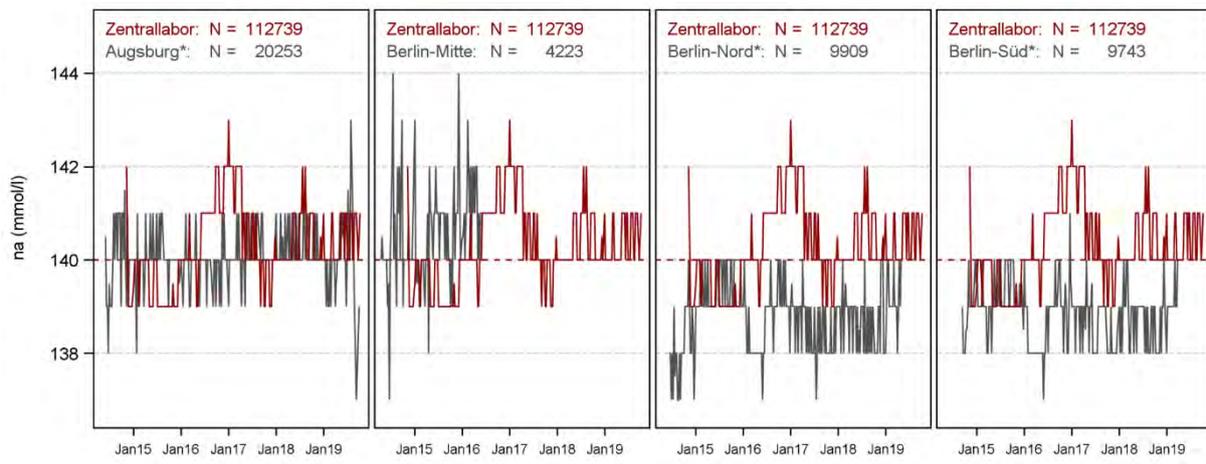


Abbildung 4.19.2. Natrium – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Die Natriumkonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in 4 der hier betrachteten 16 Studienzentren lokal bestimmt.

Die Verteilung der Natriumkonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.20 Kalium (pot)

Kalium ist der mengenmäßig wichtigste Elektrolyt. Es ist maßgeblich an der Ausbildung von Aktionspotentialen und zudem an der Regulation des Säure-Basen-Haushalts beteiligt. Zudem spielt es eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Zellvolumens.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der Kaliumkonzentration war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der Kaliumkonzentration erfolgte überwiegend im Serum. Im lokalen Labor des Studienzentrums Kiel wurde die Kaliumkonzentration aus Lithium-Heparin-Plasma bestimmt. Die lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg übermittelten keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die Kaliumkonzentration wurde mittels indirekter Potentiometrie gemessen (Tabelle 4.20.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	ISE - indirekte Potentiometrie	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	ISE - indirekte Potentiometrie	Cobas 8100 ²	-
B-M	ISE - indirekte Potentiometrie	Cobas 8000 ²	-
B-N*	ISE - indirekte Potentiometrie	AU680 ³ bis 21.11.2018 und	-
B-S*		AU5800 ³ ab 22.11.2018	
B	ISE - indirekte Potentiometrie	Cobas 8000 ²	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	ISE - indirekte Potentiometrie	Advia 2400 ¹	-
FR	ISE - indirekte Potentiometrie	Cobas 8000 ²	-
HL*	ISE - indirekte Potentiometrie	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas 8000 ² ab 14.04.2015	-
HH*	ISE - indirekte Potentiometrie	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	ISE - indirekte Potentiometrie	AU5822 ³	-
KI	ISE - indirekte Potentiometrie	Cobas 6000 ²	-
L*	ISE - indirekte Potentiometrie	Cobas 8000 ²	-
MA	ISE - indirekte Potentiometrie	Dimension Vista 1500 ¹	-
NB	ISE - indirekte Potentiometrie	Cobas 6000 ²	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.20.1. Kalium – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Kaliumkonzentration liegen für 194.159 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 110.906 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 83.253 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Kaliumkonzentration in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.20.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	110.906	97,9%	2.329	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	83.253	99,6%	330	0
A*	20.255	20.245	100,0%	10	0
B-M	4.237	4.227	99,8%	10	0
B-N*	9.919	9.908	99,9%	11	0
B-S*	9.755	9.741	99,9%	14	0
B	1.219	1.213	99,5%	6	0
D	205	200	97,6%	5	0
E	424	417	98,3%	7	0
FR	450	449	99,8%	1	0
HL*	9.888	9.742	98,5%	146	0
HH*	9.566	9.475	99,0%	91	0
H	326	325	99,7%	1	0
KI	208	204	98,1%	4	0
L*	9.811	9.803	99,9%	8	0
MA	5.806	5.790	99,7%	16	0
NB	360	360	100,0%	0	0
R	1.154	1.154	100,0%	0	0

Tabelle 4.20.2. Kalium – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Kaliumkonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 1,60 mmol/l und 7,40 mmol/l (Abbildung 4.20.1.). Der Median der Kaliumkonzentration lag bei zentraler Messung bei 4,20 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 4,10 mmol/l und 4,67 mmol/l. Einzelne hohe und niedrige Kaliumkonzentration wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

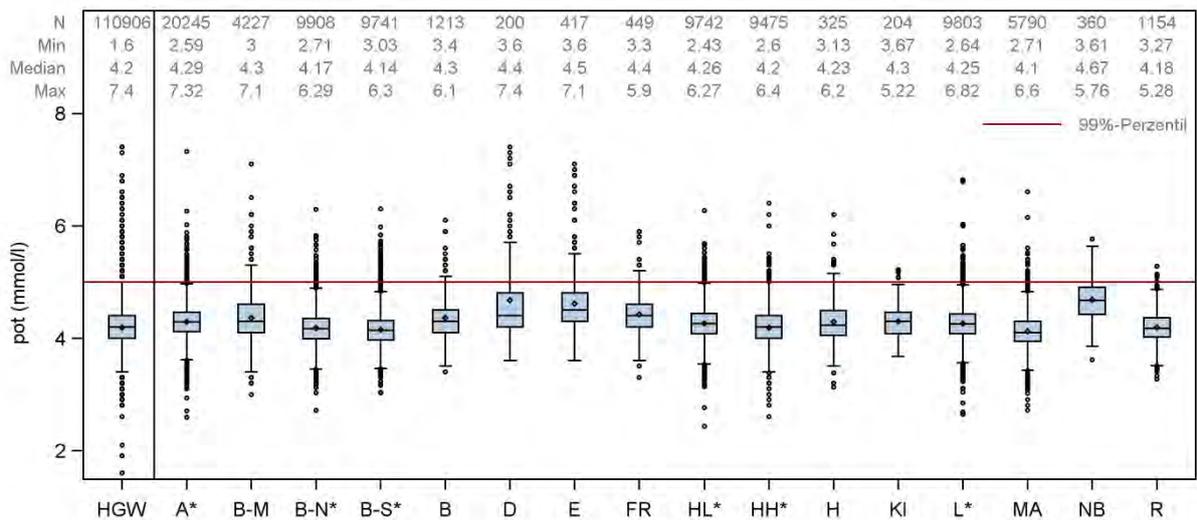


Abbildung 4.20.1. Kalium – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Kaliumkonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen. Auffällige Beobachtungen zeigen sich allerdings für die Studienzentren/Labore Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg (Abbildung 4.20.2.).

Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg:

- Absinken im Median/Woche der Kaliumkonzentration ab März 2016
- Methoden- oder Plattformwechsel sind in diesem Zeitraum nicht bekannt (Plattformwechsel erfolgte erst im November 2018)
- Ursache für den beobachteten Messwertabfall unbekannt; vermutlich auf die Präanalytik oder die Laboranalytik zurückzuführen

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Augsburg, Berlin-Mitte, Essen, Neubrandenburg:

- Systematisch höhere Messwerte im Vergleich zum zentralen Studienlabor
- Ursache für die Beobachtungen unbekannt

Mannheim:

- Systematisch niedrigere Messwerte im Vergleich zum zentralen Studienlabor
- Ursache für die Beobachtungen unbekannt

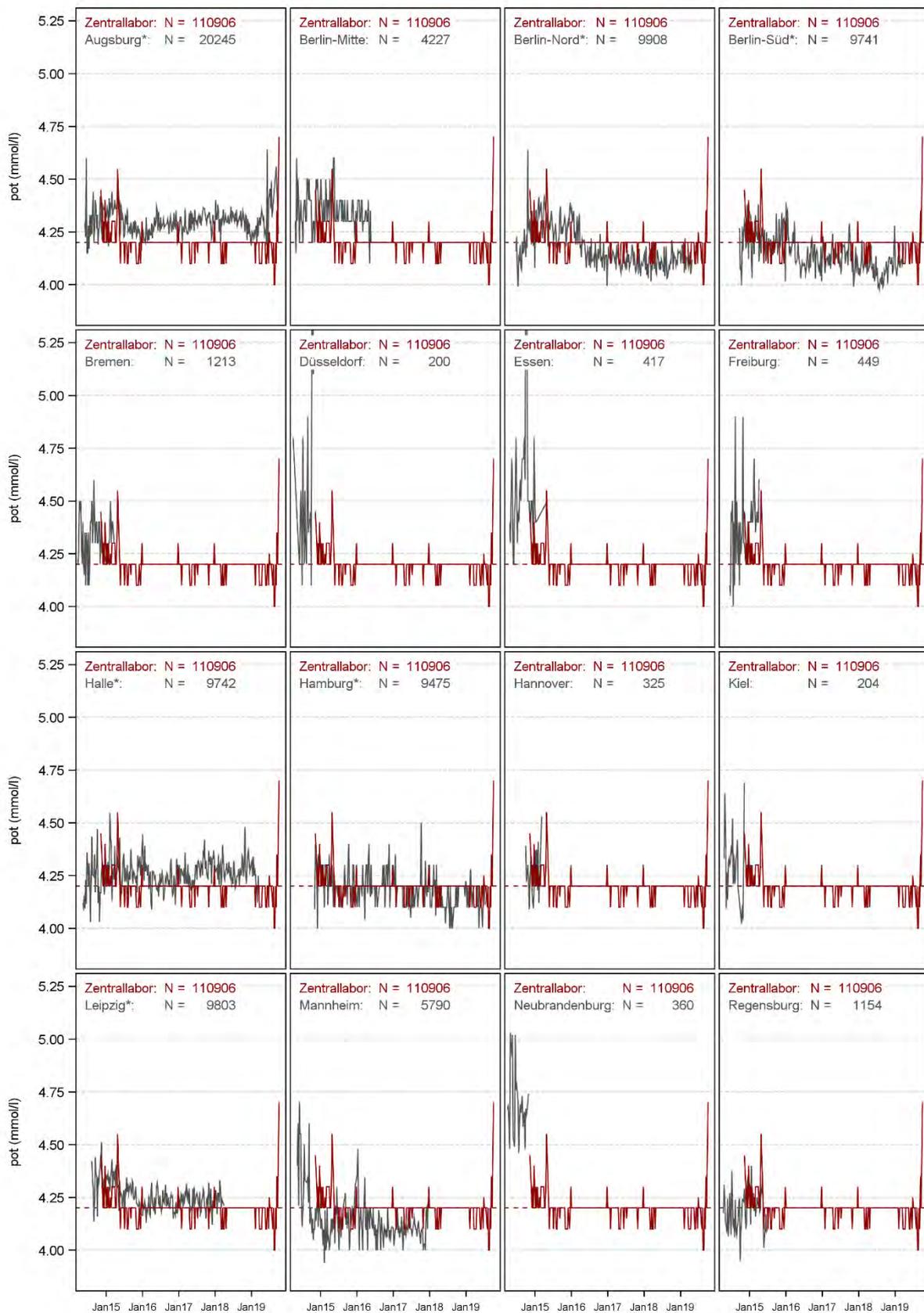


Abbildung 4.20.2. Kalium – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 5,2 mmol/l beschnitten, einzelne Maximalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Die Kaliumkonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der Kaliumkonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Bei den Daten aus den Laboratorien der Studienzentren Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg wurden beginnend ab März 2016 systematisch niedrigere Messwerte erhoben als zu Beginn der Basiserhebung. Die Ursache für diese Beobachtung kann in diesem Bericht nicht abschließend geklärt werden.

Darüber hinaus zeigt sich im Vergleich zum zentralen Studienlabor eine systematisch höhere Wertelage in den Daten der lokalen Laboratorien der Studienzentren Augsburg, Berlin-Mitte, Essen und Neubrandenburg sowie eine systematisch niedrigere Wertelage in den Daten des lokalen Labors des Studienzentrums Mannheim. Im Rahmen dieses Berichts kann nicht abschließend geklärt werden, ob die Unterschiede auf die Laboranalytik zurückzuführen sind oder ob es sich um „echte“ Unterschiede zwischen den StudienteilnehmerInnen handelt.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

4.21 Albumin (a1b)

Albumin zählt zu den Proteinen und macht mit 60% den größten Anteil der Plasmaproteine im Blut aus. Es dient unter anderem dem Transport von Abbauprodukten und Enzymen sowie der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der Albuminkonzentration war nicht Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Sie wurde im zentralen Studienlabor sowie im Labor des Studienzentrums Halle durchgeführt.
- **Material:** Die Bestimmung der Albuminkonzentration erfolgte im Serum.
- **Einheit:** g/l

Messmethoden:

Die Albuminkonzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.21.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (Bromcresolpurpur)	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
HL*	Photometrie (Bromcresolgrün)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	-

Tabelle 4.21.1. Albumin – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Beckman Coulter, Brea, USA; ³ Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Albuminkonzentration liegen für 116.446 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.762 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 3.684 Messwerte aus dem Studienlabor Halle. Die Messung der Albuminkonzentration wurde erst im März 2017 in die Sofortanalytik des lokalen Studienlabors Halle aufgenommen. Daher liegen für nur 37,3% der TeilnehmerInnen in Halle gültige Messwerte für die Albuminkonzentration vor. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.21.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.762	99,6%	473	0
lokale Sofortanalytik					
HL*	9.888	3.684	37,3%	6.204	0

Tabelle 4.21.2. Albumin – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für das Studienzentrum Halle sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Albuminkonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 8 g/l und 56 g/l (Abbildung 4.21.1.). Der Median der Albuminkonzentration lag bei zentraler Messung bei 42 g/l, bei lokaler Messung bei 45 g/l. Einzelne hohe und niedrige Messwerte wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

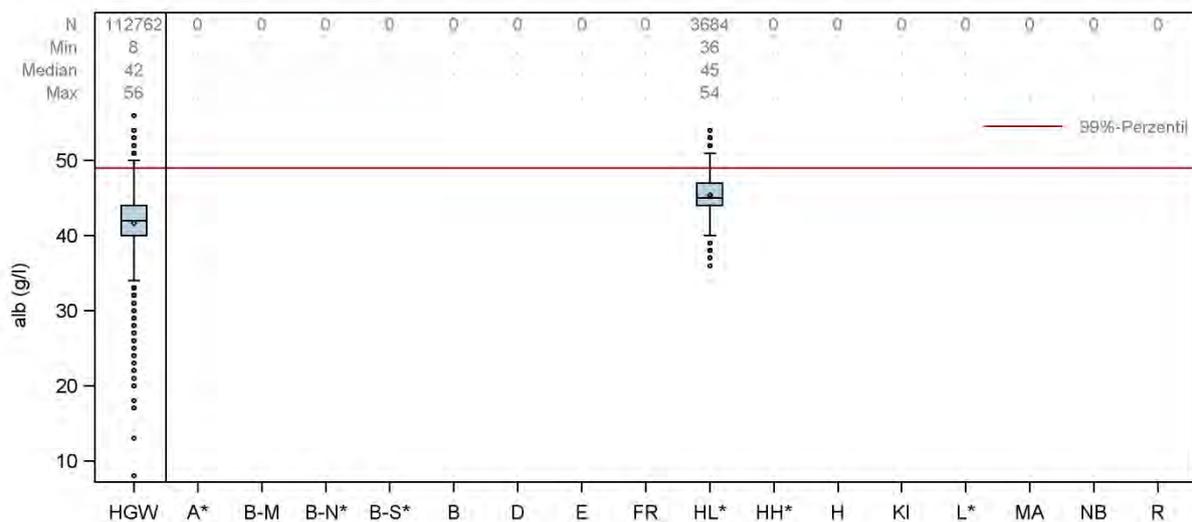


Abbildung 4.21.1. Albumin – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für das Studienzentrum Halle sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Albuminkonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.21.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

- Systematisch höhere Messwerte im Vergleich zum zentralen Studienlabor
- Ursache für die Beobachtungen unbekannt; vermutlich auf unterschiedliche Messplattformen zurückzuführen

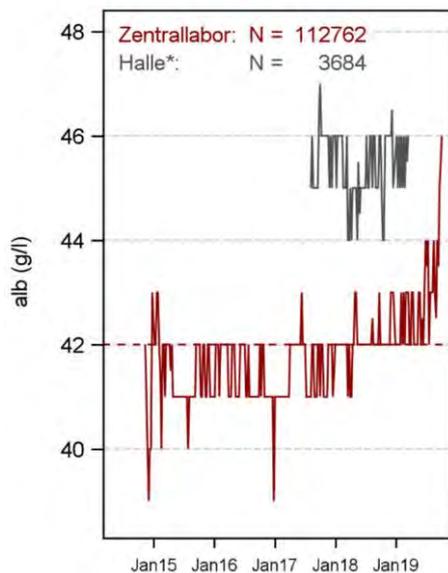


Abbildung 4.21.2. Albumin – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Die Albuminkonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie im lokalen Labor des Studienzentrums Halle bestimmt.

Die Verteilung der Albuminkonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Die beobachtete systematisch höhere Wertelage im Studienzentrum Halle im Vergleich zu jenen des zentralen Studienlabors in Greifswald geht vermutlich auf die unterschiedliche Laboranalytik zurück. Im Rahmen dieses Berichts kann aber nicht abschließend geklärt werden, ob die Unterschiede auf „echte“ Unterschiede zwischen den StudienteilnehmerInnen oder die Laboranalytik zurückzuführen sind.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem

verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Vor einer gemeinsamen Analyse der Sofortanalytik-Daten aus verschiedenen lokalen Studienlaboren untereinander oder in Kombination mit dem zentralen Studienlabor sollte immer geprüft werden, ob entsprechende Daten aus den Nachmessungen im zentralen Studienlabor vorliegen. Die Verwendung einheitlich gemessener Daten ist aus laboratoriumsmedizinischer Sicht jederzeit der Kombination aus Messungen verschiedener Laboratorien vorzuziehen und trägt dazu bei, die Qualität der nachfolgenden Analysen zu erhöhen.

4.22 Glukose (gluk)

Die Messung der Glukosekonzentration im Blut dient der Beschreibung der Stoffwechselsituation. Sie wird zur Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Diabetes mellitus verwendet, wobei Plasma das präferierte Probenmaterial ist.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle mit Ausnahme der lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Neubrandenburg. Die Bestimmung der Glukosekonzentration war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der Glukosekonzentration erfolgte überwiegend im Serum. Für die Blutentnahme waren laut SOP Entnahmegefäße mit Trenngelen vorgesehen, die in den Studienzentren 30 min nach Blutentnahme zentrifugiert wurden. Der *in-vitro* Glukoseverbrauch durch die Blutzellen kann nach erfolgter Zentrifugation damit erfolgreich unterbunden werden. In der Zeit bis zur Zentrifugation wird die Glukose jedoch von den Blutzellen verstoffwechselt (Glykolyse). Daher ist davon auszugehen, dass die Messwerte die ‚echte‘ Glukosekonzentration etwas unterschätzen. Eigene Vorarbeiten (Fischer et al. Clinical Chemistry. 2021. 67(7): 1032-1034) zeigen einen Verlust von rund 0,2 mmol/l Glukose in dieser Zeitspanne an. Dies betrifft alle Serum-Messwerte in allen Studienzentren unabhängig von lokaler oder zentraler Messung gleichermaßen.

Im lokalen Labor des Studienzentrums Berlin-Mitte wurde die Glukosekonzentration im Zeitraum zwischen 13.01.2016 - 31.05.2016 (Wechsel von lokaler auf zentrale Sofortanalytik) nicht SOP-konform gemessen. Die Messwerte in diesem Zeitraum unterschieden sich systematisch von jenen aus den anderen Laboratorien und wurden deshalb als missing values umcodiert („666666 – durch Expertengruppe eliminiert“). Im lokalen Labor des Studienzentrums Kiel wurde die Glukosekonzentration nicht im Serum sondern im Lithium-Heparin Plasma gemessen. Da die Zentrifugation der Lithium-Heparin-Röhrchen aber auch hier erst 30 min nach Blutentnahme stattfand, sind die Messwerte mit jenen aus den Serumröhrchen vergleichbar.

- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die Glukosekonzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.22.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und AU5800 ³ ab 22.11.2018	-
B-S*			
B	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
E	Photometrie (enzymatisch)	Advia 2400 ¹	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HL*	Photometrie (enzymatisch)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	-
HH*	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	Photometrie (enzymatisch)	AU5822 ³	-
KI	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.22.1. Glukose – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Glukosekonzentration liegen für 192.307 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.745 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 79.562 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. In der überwiegenden Mehrzahl der Studienzentren sind die Messwerte für die Glukosekonzentration nahezu vollständig erhoben worden. In den Daten der lokalen Laboratorien der Studienzentren Bremen und Mannheim gibt es allerdings rund 15% fehlende Messwerte und in jenen des Studienzentrums Freiburg fast 25%. Technische Probleme bei der Messung oder nicht erfolgte Messungen aufgrund von Hämolyse können u.a. ursächlich dafür sein. Bei den Glukosemesswerten aus dem lokalen Labor des Studienzentrums Berlin-Mitte fehlen rund 45% fehlende Messwerte. Diese deutlich höhere Anzahl fehlender Messwerte lässt sich durch die notwendigen Umcodierungen infolge der nicht SOP-konformen Messung begründen (vgl. Abschnitt Material). Eine Auflistung der

Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.22.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.745	99,6%	490	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.018	79.562	95,8%	3.456	0
A*	20.255	20.247	100,0%	8	0
B-M	4.237	2.403	56,7%	1.834	0
B-N*	9.919	9.906	99,9%	13	0
B-S*	9.755	9.741	99,9%	14	0
B	1.219	1.049	86,1%	170	0
E	424	421	99,3%	3	0
FR	450	344	76,4%	106	0
HL*	9.888	9.733	98,4%	155	0
HH*	9.566	9.424	98,5%	142	0
H	326	320	98,2%	6	0
KI	208	204	98,1%	4	0
L*	9.811	9.804	99,9%	7	0
MA	5.806	4.918	84,7%	888	0
R	1.154	1.048	90,8%	106	0

Tabelle 4.22.2. Glukose – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Glukosekonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 2,0 mmol/l und 32,2 mmol/l (Abbildung 4.22.1.). Der Median der Glukosekonzentration lag bei zentraler Messung bei 5,2 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 5,1 mmol/l und 5,5 mmol/l. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Einzelne hohe und niedrige Glukosekonzentrationen wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

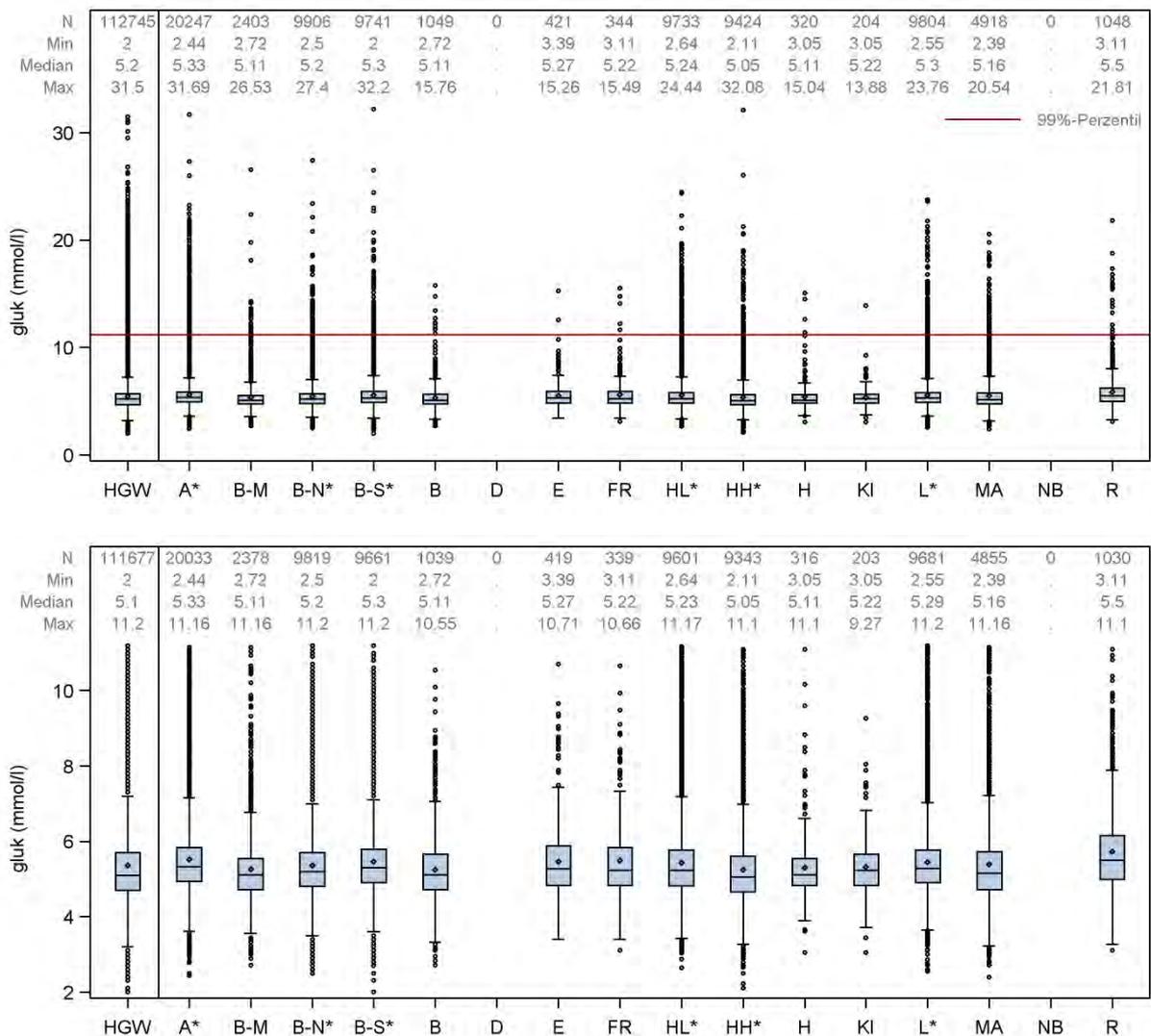


Abbildung 4.22.1. Glukose – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Glukosekonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen.

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Keine.

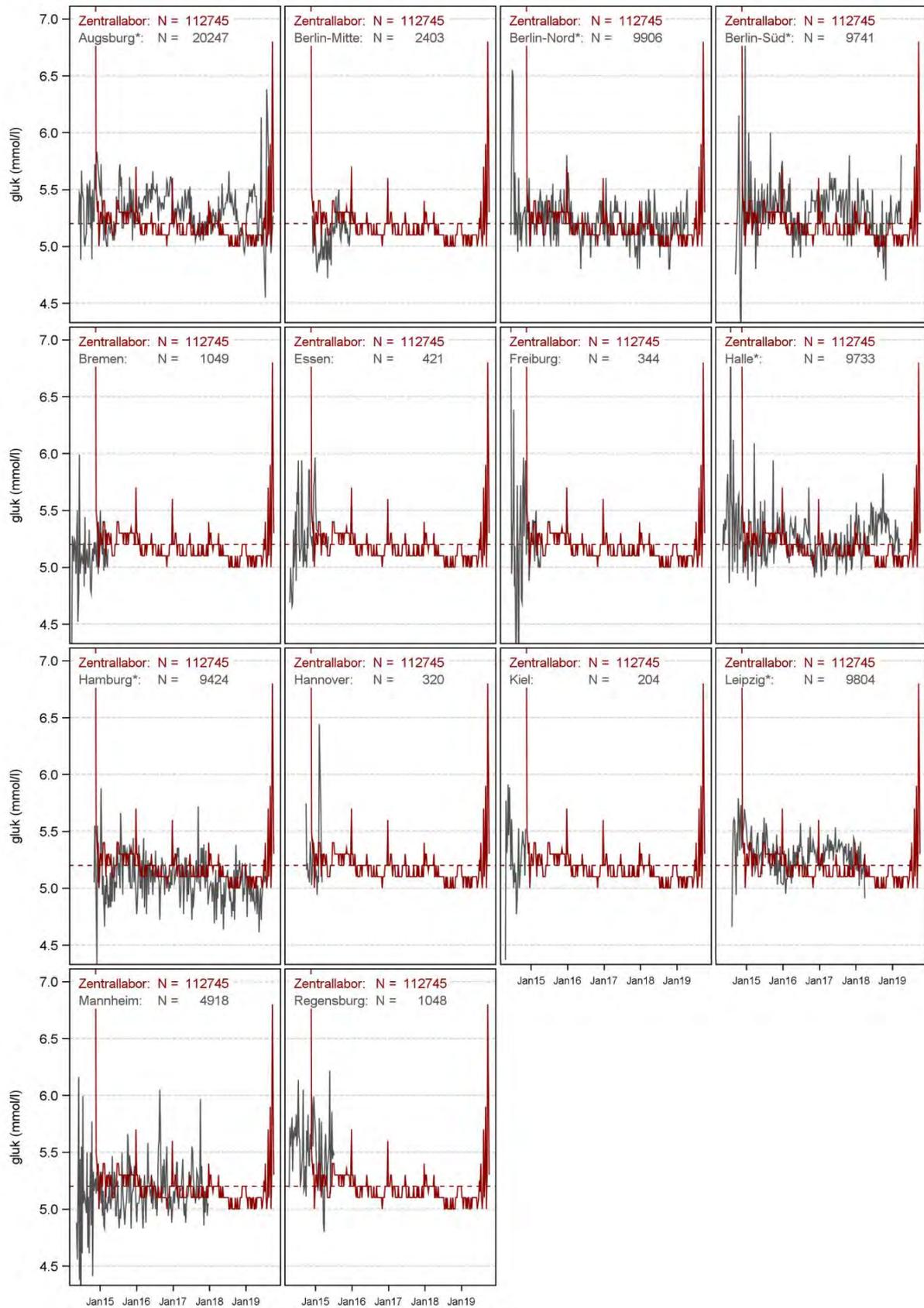


Abbildung 4.22.2. Glukose – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde auf den Bereich von 4,5 mmol/l - 7,0 mmol/l beschnitten, einzelne Minimal- und Maximalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Die Glukosekonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in 14 der hier betrachteten 16 Studienzentren lokal bestimmt.

Die Verteilung der Glukosekonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Abschließend sei an dieser Stelle nochmalig darauf hingewiesen, dass davon auszugehen ist, dass die gemessenen Werte die „echte“ Glukosekonzentration aufgrund der *in-vitro* Glykolyse im Zeitraum zwischen Blutabnahme und Zentrifugation unterschätzen. Dies betrifft alle Messwerte unabhängig vom Studienzentrum und lokaler oder zentraler Analytik gleichermaßen und muss bei jeglicher Datenanalyse berücksichtigt und als Limitation diskutiert werden. Ein Vorschlag für eine entsprechende Formulierung in deutscher und englischer Sprache wird hier gegeben.

Deutsch: In der NAKO-Basiserhebung erfolgte die Glukosemessung im Rahmen der Sofortanalytik im Serum. Zwischen Blutentnahme und Zentrifugation war eine 30-minütige Wartezeit für die Gerinnung vorgesehen. In diesem Zeitraum findet *in-vitro* Glykolyse statt, die ein Absinken der Glukosekonzentration in der Probe bewirkt. Eigene Vorarbeiten zeigen einen Verlust von rund 0,2 mmol/l Glukose bei Blutentnahmegefäßen ohne Glykolyseinhibition in dieser Zeitspanne an (doi: 10.1093/clinchem/hvab071). Die ermittelte Glukosekonzentration unterschätzt somit den ‚wahren‘ Wert leicht. Dies betrifft alle Messungen und Studienzentren gleichsam.

Englisch: In the NAKO baseline examination, glucose measurements from fresh samples were performed in serum. The samples were allowed to clot for 30 min before centrifugation. In this time period, *in-vitro* glycolysis causes a decrease of the glucose concentration in the sample. Previous work demonstrated a loss of about 0.2 mmol/l glucose within this time span, when using blood collection tubes without glycolysis inhibition (doi: 10.1093/clinchem/hvab071). The measured glucose concentration thus slightly underestimates the ‘true’ value. This applies to all GNC study centres in the same way.

4.23 Kreatinin (crea)

Kreatinin entsteht beim Abbau von Kreatin und Kreatinphosphat im Muskel, wird frei glomerulär filtriert und in physiologischen Konzentrationen nicht rückresorbiert. Die Kreatininkonzentration im Serum ist u.a. bei akutem und chronischen Nierenfunktionsverlust erhöht und dient der Einschätzung der Nierenfunktion.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der Kreatininkonzentration war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der Kreatininkonzentration erfolgte überwiegend im Serum. Im lokalen Labor des Studienzentrums Kiel wurde die Kreatininkonzentration im Lithium-Heparin-Plasma gemessen. Die lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg übermittelten keine Angabe zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** $\mu\text{mol/l}$

Messmethoden:

Die Kreatininkonzentration wurde mittels Photometrie (enzymatisch oder Jaffé-Reaktion) gemessen (Tabelle 4.23.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (Jaffé)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (Jaffé)	Cobas 8000 ²	-
B-N*	Photometrie (Jaffé)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und AU5800 ³ ab 22.11.2018	-
B-S*			
B	Photometrie (Jaffé)	Cobas 8000 ²	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Photometrie (enzymatisch) Photometrie (Jaffé)	Advia 2400 ¹	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HL*	Photometrie (Jaffé)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	-
HH*	Photometrie (Jaffé)	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	Photometrie (Jaffé)	AU5822 ³	-
KI	Photometrie (Jaffé)	Cobas 6000 ²	-
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
MA	Photometrie (Jaffé)	Dimension Vista 1500 ¹	-
NB	Photometrie (Jaffé)	Cobas 6000 ²	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.23.1. Kreatinin – Messverfahren, -plattformen, und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ²Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Kreatininkonzentration liegen für 196.023 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.744 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 83.279 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Kreatininkonzentration in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 2.23.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.744	99,6%	491	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	83.279	99,6%	304	0
A*	20.255	20.255	100,0%	0	0
B-M	4.237	4.230	99,8%	7	0
B-N*	9.919	9.909	99,9%	10	0
B-S*	9.755	9.743	99,9%	12	0
B	1.219	1.212	99,4%	7	0
D	205	204	99,5%	1	0
E	424	423	99,8%	1	0
FR	450	449	99,8%	1	0
HL*	9.888	9.721	98,3%	167	0
HH*	9.566	9.490	99,2%	76	0
H	326	326	100,0%	0	0
KI	208	206	99,0%	2	0
L*	9.811	9.804	99,9%	7	0
MA	5.806	5.794	99,8%	12	0
NB	360	359	99,7%	1	0
R	1.154	1.154	100,0%	0	0

Tabelle 4.22.2. Kreatinin – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Kreatininkonzentration der NAKO-ProbandInnen lag zwischen 7 µmol/l und 942 µmol/l (Abbildung 4.23.1). Der Median der Kreatininkonzentration lag bei zentraler Messung bei 71 µmol/l, bei lokaler Messung zwischen 63 µmol/l und 81 µmol/l. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Einzelne hohe und niedrige Kreatininkonzentration wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

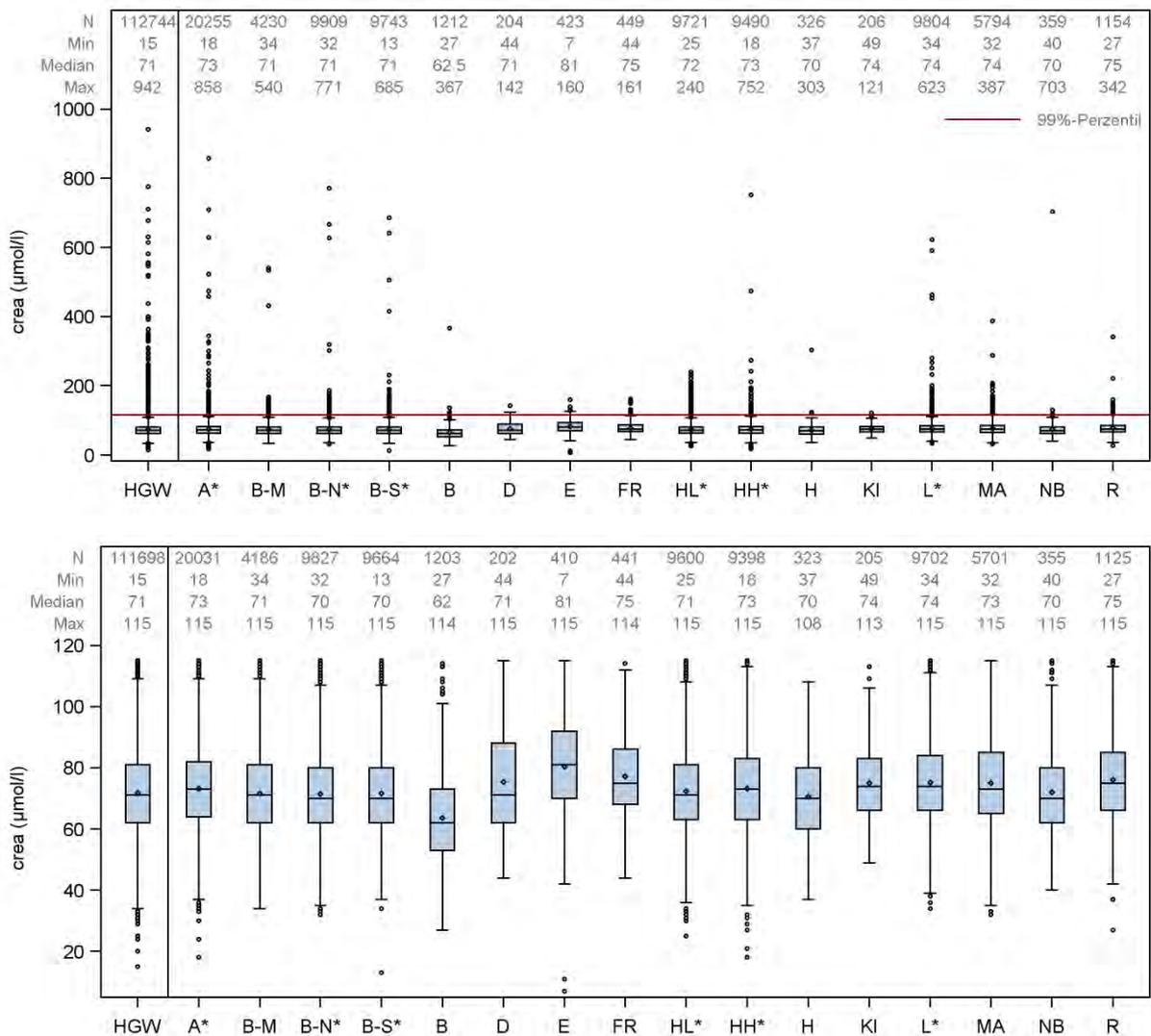


Abbildung 4.23.1. Kreatinin – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Kreatininkonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.23.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Essen, Freiburg, Leipzig, Regensburg:

- Systematisch höhere Messwerte im Vergleich zum zentralen Studienlabor
- Ursache für die Beobachtungen unbekannt

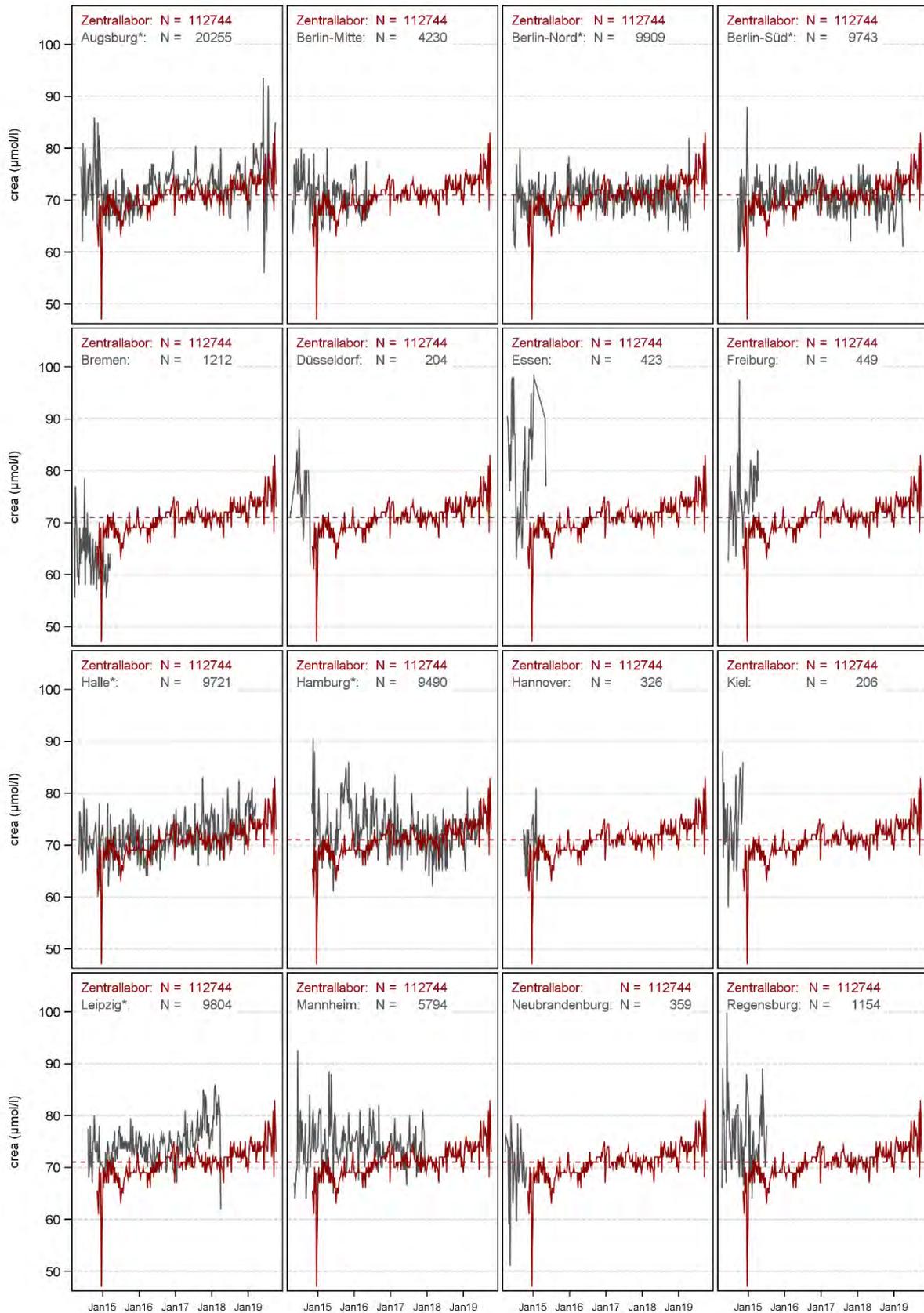


Abbildung 4.23.2. Kreatinin – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 50 µmol/l beschnitten, einzelne Minimalwerte sind daher nicht erkennlich.

Fazit:

Die Kreatininkonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der Kreatininkonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Im Vergleich zum zentralen Studienlabor zeigt sich eine systematisch höhere Wertelage in den Daten der lokalen Laboratorien der Studienzentren Essen, Freiburg, Leipzig und Regensburg. Im Rahmen dieses Berichts kann nicht abschließend geklärt werden, ob die Unterschiede auf die Laboranalytik oder auf „echte“ Unterschiede zwischen den StudienteilnehmerInnen zurückzuführen sind.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Vor einer gemeinsamen Analyse der Sofortanalytik-Daten aus verschiedenen lokalen Studienlaboren untereinander oder in Kombination mit dem zentralen Studienlabor sollte immer geprüft werden, ob entsprechende Daten aus den Nachmessungen im zentralen Studienlabor vorliegen. Die Verwendung einheitlich gemessener Daten ist aus laboratoriumsmedizinischer Sicht jederzeit der Kombination aus Messungen verschiedener Laboratorien vorzuziehen und trägt dazu bei, die Qualität der nachfolgenden Analysen zu erhöhen.

4.24 Harnsäure (urate)

Harnsäure ist das Abbauprodukt der Purinbasen und wird zu etwa 75% über den Urin ausgeschieden. Die Bestimmung der Harnsäure im Serum erfolgt u.a. zur Diagnose und Verlaufskontrolle von Nierenerkrankungen, Ernährungsstörungen, Gicht, Psoriasis und Leukämien.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der Harnsäurekonzentration war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der Harnsäurekonzentration erfolgte überwiegend im Serum. Im lokalen Labor des Studienzentrums Kiel wurde die Harnsäurekonzentration im Lithium-Heparin-Plasma gemessen. Die lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg übermittelten keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** $\mu\text{mol/l}$

Messmethoden:

Die Harnsäurekonzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.24.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	≥ 12
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und AU5800 ³ ab 22.11.2018	≥ 89
B-S*			
B	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Photometrie (enzymatisch)	Advia 2400 ¹	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HL*	Photometrie (enzymatisch)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	-
HH*	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	Photometrie (enzymatisch)	AU5822 ³	-
KI	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
NB	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.24.1. Harnsäure – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Harnsäurekonzentration liegen für 195.936 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.750 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 83.186 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Harnsäurekonzentration in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Die einzige Ausnahme stellt das Studienzentrum Kiel dar. Hier sind 46 der 208 lokal gemessenen Proben (rund 22%) als missing value codiert. Der vergleichsweise hohe Anteil an fehlenden Werten erklärt sich dadurch, dass zwischen dem 13.10.2014 und dem 10.11.2014 in Kiel unplausibel hohe Harnsäurekonzentrationen (> 850 µmol/l) gemessen und übermittelt wurden. Diese sind höchstwahrscheinlich auf systematische Fehler der Laboranalytik zurückzuführen und wurden in Rücksprache mit der Expertengruppe „Biomaterialien und Laboranalysen“ in missing values umcodiert („666666 – durch Expertengruppe eliminiert“). Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.24.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HWG	113.235	112.750	99,6%	482	3
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	83.186	99,5%	392	5
A*	20.255	20.255	100,0%	0	0
B-M	4.237	4.232	99,9%	5	0
B-N*	9.919	9.907	99,9%	10	2
B-S*	9.755	9.740	99,8%	12	3
B	1.219	1.212	99,4%	7	0
D	205	203	99,0%	2	0
E	424	412	97,2%	12	0
FR	450	449	99,8%	1	0
HL*	9.888	9.730	98,4%	158	0
HH*	9.566	9.450	98,8%	116	0
H	326	326	100,0%	0	0
KI	208	162	77,9%	46	0
L*	9.811	9.802	99,9%	9	0
MA	5.806	5.792	99,8%	14	0
NB	360	360	100,0%	0	0
R	1.154	1.154	100,0%	0	0

Tabelle 4.24.2. Harnsäure – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Harnsäurekonzentration der NAKO-ProbandInnen lag zwischen 15 $\mu\text{mol/l}$ und 837 $\mu\text{mol/l}$ (Abbildung 4.24.1.). Der Median der Harnsäurekonzentration lag bei zentraler Messung bei 276 $\mu\text{mol/l}$, bei lokaler Messung zwischen 268 $\mu\text{mol/l}$ und 318 $\mu\text{mol/l}$. Einzelne hohe und niedrige Harnsäurekonzentration wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

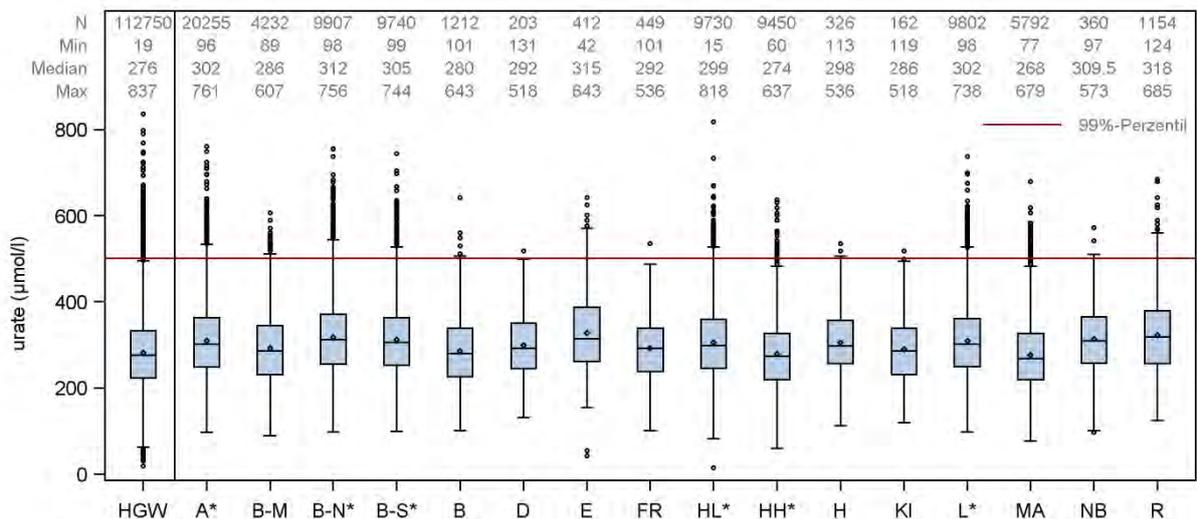


Abbildung 4.24.1. Harnsäure – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Harnsäurekonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.24.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Mannheim, Hamburg und zentrales Studienlabor:

- In den Laboratorien der Studienzentren Mannheim, Hamburg und im zentralen Studienlabor in Greifswald wurde die Harnsäurekonzentration mit der gleichen Messplattform (Dimension Vista 1500, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) ermittelt.
- In allen drei Laboratorien liegt die Harnsäurekonzentration bis Ende 2016 systematisch niedriger als in allen anderen Laboratorien. Zudem wird ab Ende 2016 ein Anstieg in der Wertelage offenbar.
- Es ist davon auszugehen, dass die systematischen Unterschiede auf die Laboranalytik zurückzuführen sind.

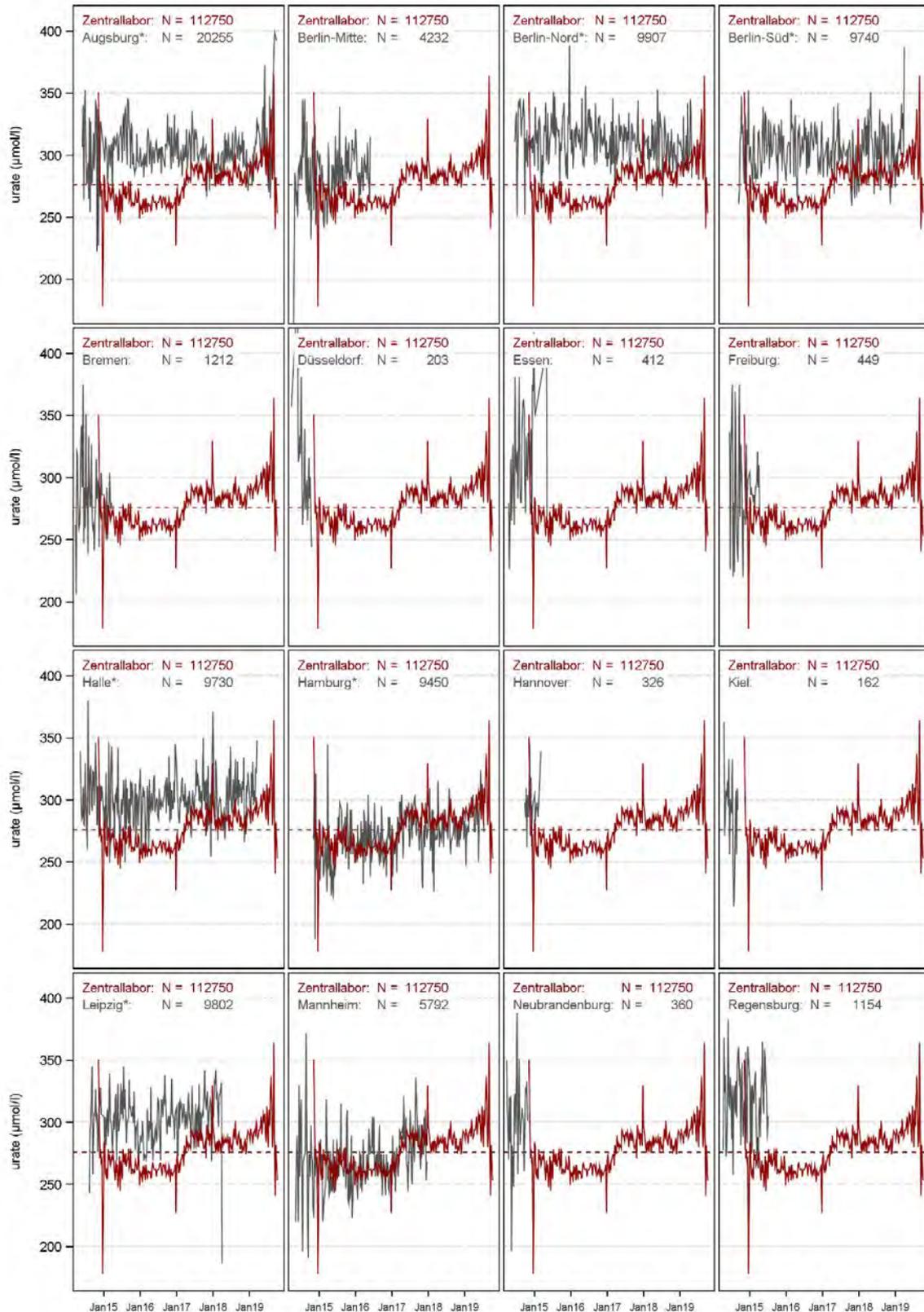


Abbildung 4.24.2. Harnsäure – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde auf den Bereich von 180 µmol/l - 410 µmol/l beschnitten, einzelne Minimal- und Maximalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Die Harnsäurekonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der Harnsäurekonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Die systematisch niedrigere Wertelage im zentralen Studienlabor sowie in den beiden lokalen Laboratorien der Studienzentren Hamburg und Mannheim im Vergleich zu allen anderen lokalen Studienlaboratorien geht auf die unterschiedlichen Messplattformen zurück.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Vor einer gemeinsamen Analyse der Sofortanalytik-Daten aus verschiedenen lokalen Studienlaboren untereinander oder in Kombination mit dem zentralen Studienlabor sollte immer geprüft werden, ob entsprechende Daten aus den Nachmessungen im zentralen Studienlabor vorliegen. Die Verwendung einheitlich gemessener Daten ist aus laboratoriumsmedizinischer Sicht jederzeit der Kombination aus Messungen verschiedener Laboratorien vorzuziehen und trägt dazu bei, die Qualität der nachfolgenden Analysen zu erhöhen.

4.25 Aspartat-Aminotransferase (asat)

Die Aspartat-Aminotransferase (ASAT), früher auch als Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) bezeichnet, ist ein Enzym, das die Umwandlung von α -Ketoglutarat in Glutaminsäure katalysiert. Ohne diesen Reaktionsschritt wäre die Verwertung von Kohlenhydraten im Stoffwechsel unmöglich. Erhöhungen der ASAT-Aktivität sind unspezifisch und treten unter anderem bei Lebererkrankungen, Herzinfarkt und Schäden der Skelettmuskulatur auf.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der ASAT-Aktivität war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der ASAT-Aktivität erfolgte überwiegend im Serum. Im lokalen Labor des Studienzentrums Kiel wurde die ASAT-Aktivität im Lithium-Heparin-Plasma gemessen. Die lokalen Labore der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg übermittelten keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** μ katal/l

Messmethoden:

Die ASAT-Aktivität wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.25.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	$\geq 0,01$
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und	$\geq 0,05$
B-S*		AU5800 ³ ab 22.11.2018	
B	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Photometrie (enzymatisch)	Advia 2400 ¹	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HL*	Photometrie (enzymatisch)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	$\geq 0,20$
HH*	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	Photometrie (enzymatisch)	AU5822 ³	-
KI	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	$\geq 0,08$
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	$\geq 0,05$
NB	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.25.1. ASAT – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die ASAT-Aktivität liegen für 194.661 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 111.780 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 82.881 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der ASAT-Aktivität in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.25.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	111.780	98,7%	1.450	5
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	82.881	99,2%	414	288
A*	20.255	20.240	99,9%	15	0
B-M	4.237	4.232	99,9%	5	0
B-N*	9.919	9.907	99,9%	12	0
B-S*	9.755	9.741	99,9%	13	1
B	1.219	1.212	99,4%	7	0
D	205	199	97,1%	6	0
E	424	423	99,8%	1	0
FR	450	449	99,8%	1	0
HL*	9.888	9.445	95,5%	158	285
HH*	9.566	9.400	98,3%	166	0
H	326	326	100,0%	0	0
KI	208	206	99,0%	2	0
L*	9.811	9.802	99,9%	8	1
MA	5.806	5.790	99,7%	15	1
NB	360	356	98,9%	4	0
R	1.154	1.153	99,9%	1	0

Tabelle 4.25.2. ASAT – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die ASAT-Aktivität der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,03 $\mu\text{katal/l}$ und 17,0 $\mu\text{katal/l}$ (Abbildung 4.25.1.). Der Median der ASAT-Aktivität lag bei zentraler Messung bei 0,35 $\mu\text{katal/l}$, bei lokaler Messung zwischen 0,32 $\mu\text{katal/l}$ und 0,43 $\mu\text{katal/l}$. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Einzelne hohe und niedrige ASAT-Aktivitäten wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

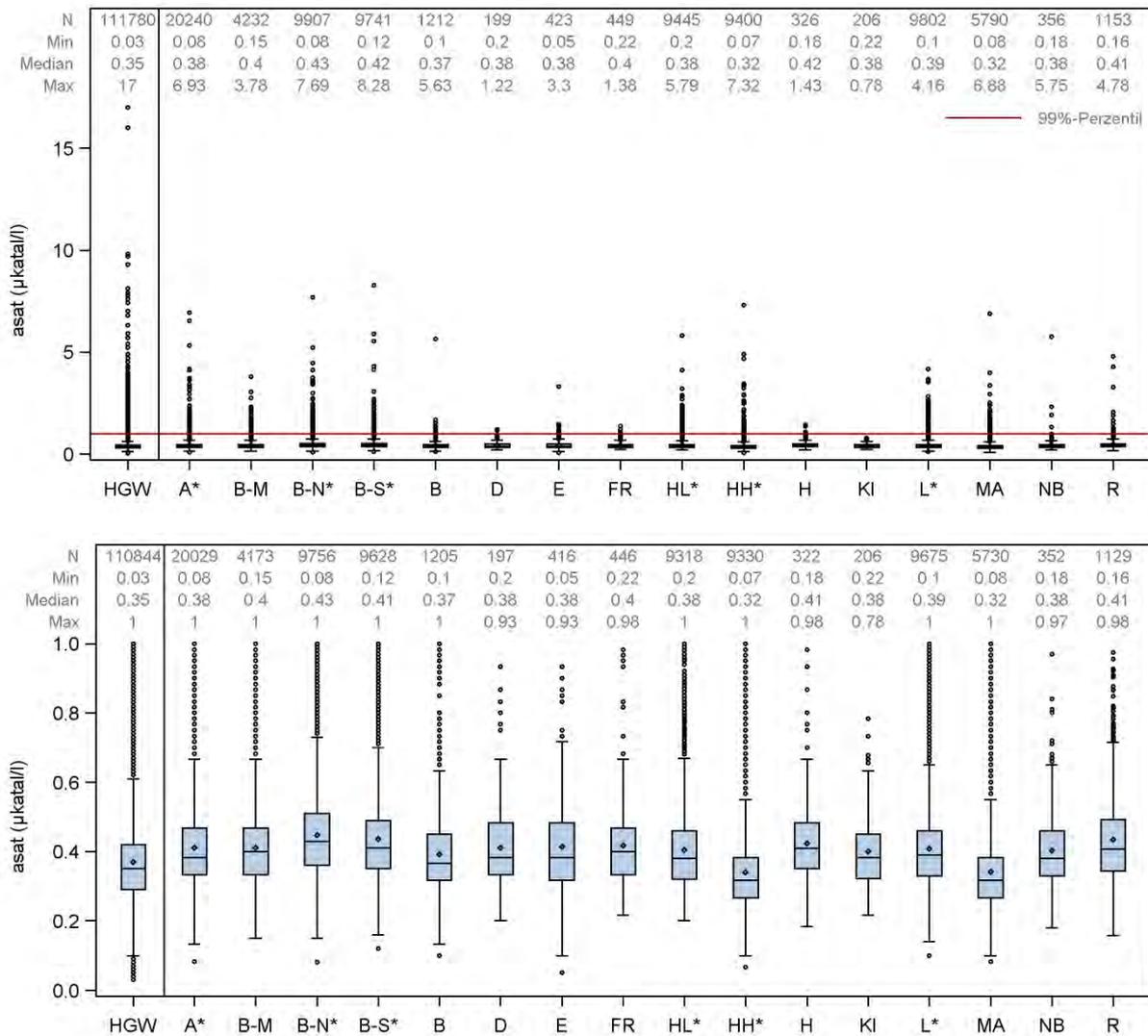


Abbildung 4.25.1. ASAT – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die ASAT-Aktivität über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.25.2.). Auffällige Beobachtungen zeigten sich allerdings für das Studienzentrum/Labor Halle.

Halle:

- Messwerte ab April 2015 bis zum Ende der Basiserhebung systematisch höher als zu Beginn der Basiserhebung
- Ursächlich für den Messwertanstieg ist vermutlich der Plattformwechsel vom DxC 800 (Beckman Coulter, Brea, USA) zum Cobas c701 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz), der am 14.04.2015 erfolgte

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Mannheim, Hamburg und zentrales Studienlabor:

- In den Laboratorien der Studienzentren Mannheim, Hamburg und im zentralen Studienlabor in Greifswald wurde die ASAT-Aktivität mit der gleichen Messplattform: Dimension Vista 1500 (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) ermittelt.
- In allen drei Laboratorien liegt die ASAT-Aktivität niedriger als in allen anderen Laboratorien.
- Es ist davon auszugehen, dass die systematisch niedrigere ASAT-Aktivität auf die unterschiedlichen Messplattformen zurückzuführen ist.

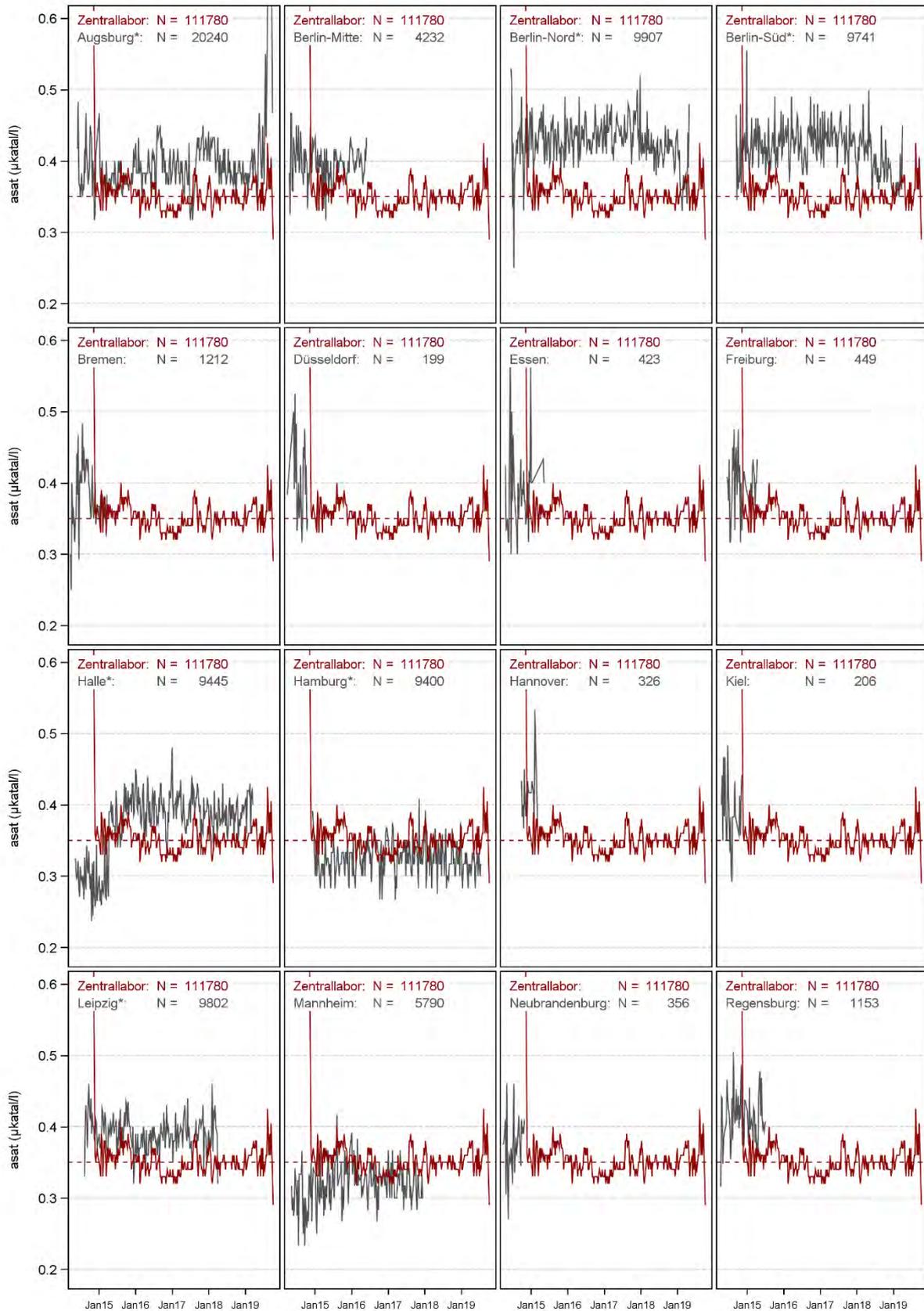


Abbildung 4.25.2. ASAT – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 0,6 µkatal/l beschnitten, einzelne Maximalwerte sind daher nicht erkennlich.

Fazit:

Die ASAT-Aktivität wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der ASAT-Aktivität ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Bei den Daten aus dem Labor des Studienzentrums Halle führte ein Plattformwechsel im April 2015 zu einem Bruch in der Wertelage. Die systematisch niedrigere Wertelage im zentralen Studienlabor sowie in den beiden lokalen Laboratorien der Studienzentren Hamburg und Mannheim im Vergleich zu allen anderen lokalen Studienlaboratorien geht auf die unterschiedlichen Messplattformen zurück.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und -plattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Vor einer gemeinsamen Analyse der Sofortanalytik-Daten aus verschiedenen lokalen Studienlaboren untereinander oder in Kombination mit dem zentralen Studienlabor sollte immer geprüft werden, ob entsprechende Daten aus den Nachmessungen im zentralen Studienlabor vorliegen. Die Verwendung einheitlich gemessener Daten ist aus laboratoriumsmedizinischer Sicht jederzeit der Kombination aus Messungen verschiedener Laboratorien vorzuziehen und trägt dazu bei, die Qualität der nachfolgenden Analysen zu erhöhen.

4.26 Alanin-Aminotransferase (aLat)

Die Alanin-Aminotransferase (ALAT), früher auch als Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) bezeichnet, ist ein Enzym, das die Umwandlung von α -Ketosäuren in Aminosäuren katalysiert. Die ALAT-Aktivität ist die Kenngröße für eine inflammatorische Schädigung des Leberparenchyms. Sie ist der Basisparameter in der labordiagnostischen Stufendiagnostik von Lebererkrankungen.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der ALAT-Aktivität war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der ALAT-Aktivität erfolgte überwiegend im Serum. Im lokalen Labor des Studienzentrums Kiel wurde die ALAT-Aktivität im Lithium-Heparin-Plasma gemessen. Die lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg übermittelten keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** μ katal/l

Messmethoden:

Die ALAT-Aktivität wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.26.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	$\geq 0,10$
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	$\geq 0,08$
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und AU5800 ³ ab 22.11.2018	$\geq 0,05$ und
B-S*			$\leq 8,33$
B	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	$\geq 0,08$
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Photometrie (enzymatisch)	Advia 2400 ¹	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HL*	Photometrie (enzymatisch)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	$\geq 0,08$ $\geq 0,10$
HH*	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	Photometrie (enzymatisch)	AU5822 ³	-
KI	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	$\geq 0,08$
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	$\geq 0,08$
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	$\geq 0,10$
NB	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
R	unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.26.1. ALAT – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die ALAT-Aktivität liegen für 194.747 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.711 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 82.036 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der ALAT-Aktivität in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Die beiden Ausnahmen davon stellen die Studienzentren Hamburg und Mannheim dar. Der relativ hohe Anteil an fehlenden Messwerten in den beiden Studienzentren (Hamburg: n = 823 [8,6%]; Mannheim: n = 473 [8,1%]) erklärt sich durch zeitweilige fehlerhafte Messungen. So wurden in Hamburg im Zeitraum KW1-KW20 und in Mannheim im Zeitraum KW7-KW20 des Jahres 2016 deutlich niedrigere, unplausible Messwerte detektiert. Diese lassen sich mit hoher Sicherheit auf Probleme bei der Laboranalytik zurückführen. In Rücksprache mit der Expertengruppe „Biomaterialien und Laboranalysen“ wurden diese Messwerte in missing values umcodiert („666666 – durch Expertengruppe eliminiert“). Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.26.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.711	99,5%	516	8
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	82.036	98,1%	1.521	26
A*	20.255	20.248	100,0%	7	0
B-M	4.237	4.231	99,9%	5	1
B-N*	9.919	9.904	99,8%	12	3
B-S*	9.755	9.739	99,8%	13	3
B	1.219	1.211	99,3%	7	1
D	205	198	96,6%	7	0
E	424	423	99,8%	1	0
FR	450	449	99,8%	1	0
HL*	9.888	9.724	98,3%	161	3
HH*	9.566	8.743	91,4%	823	0
H	326	326	100,0%	0	0
KI	208	205	98,6%	2	1
L*	9.811	9.799	99,9%	8	4
MA	5.806	5.323	91,7%	473	10
NB	360	359	99,7%	1	0
R	1.154	1.154	100,0%	0	0

Tabelle 4.26.2. ALAT – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die ALAT-Aktivität der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,03 $\mu\text{katal/l}$ und 36,0 $\mu\text{katal/l}$ (Abbildung 4.26.1.). Der Median der ALAT-Aktivität lag bei zentraler Messung bei 0,46 $\mu\text{katal/l}$, bei lokaler Messung zwischen 0,32 $\mu\text{katal/l}$ und 0,47 $\mu\text{katal/l}$. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Einzelne hohe und niedrige ALAT-Aktivitäten wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

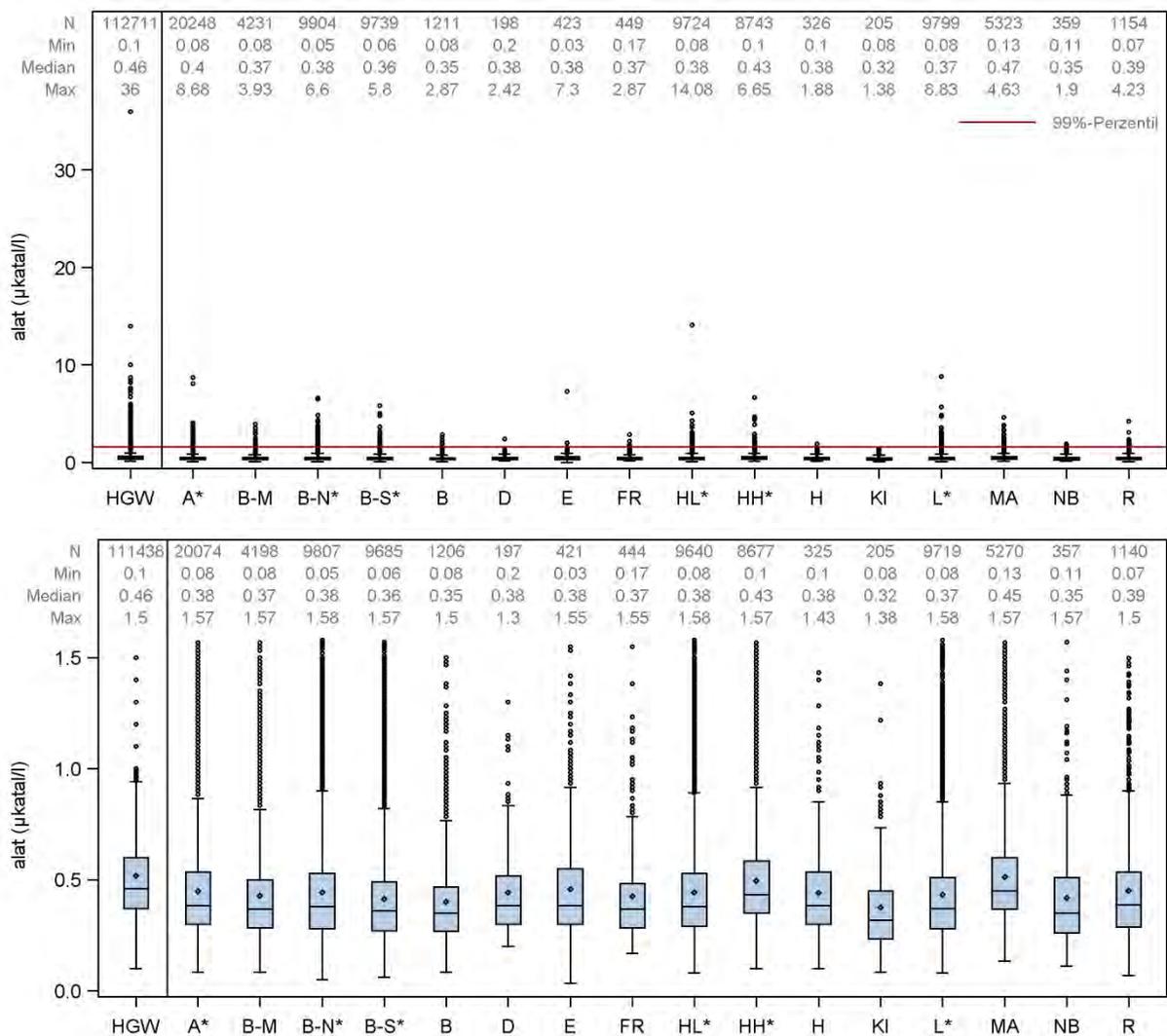


Abbildung 4.26.1. ALAT – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die ALAT-Aktivität über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.26.2.). Auffällige Beobachtungen zeigen sich allerdings für das Studienzentrum/Labor Halle.

Halle:

- Messwerte ab April 2015 bis zum Ende der Basiserhebung systematisch höher als zu Beginn der Basiserhebung
- Ursächlich für den Messwertanstieg ist vermutlich der Plattformwechsel vom DxC 800 (Beckman Coulter, Brea, USA) zum Cobas c701 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz), der am 14.04.2015 erfolgte

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Mannheim, Hamburg und zentrales Studienlabor:

- In den Laboratorien der Studienzentren Mannheim, Hamburg und im zentralen Studienlabor in Greifswald wurde die ALAT-Aktivität mit der gleichen Messplattform: Dimension Vista 1500 (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) ermittelt.
- In allen drei Laboratorien liegt die ALAT-Aktivität höher als in allen anderen Laboratorien.
- Es ist davon auszugehen, dass die systematisch höhere ALAT-Aktivität auf die unterschiedlichen Messplattformen zurückzuführen ist.

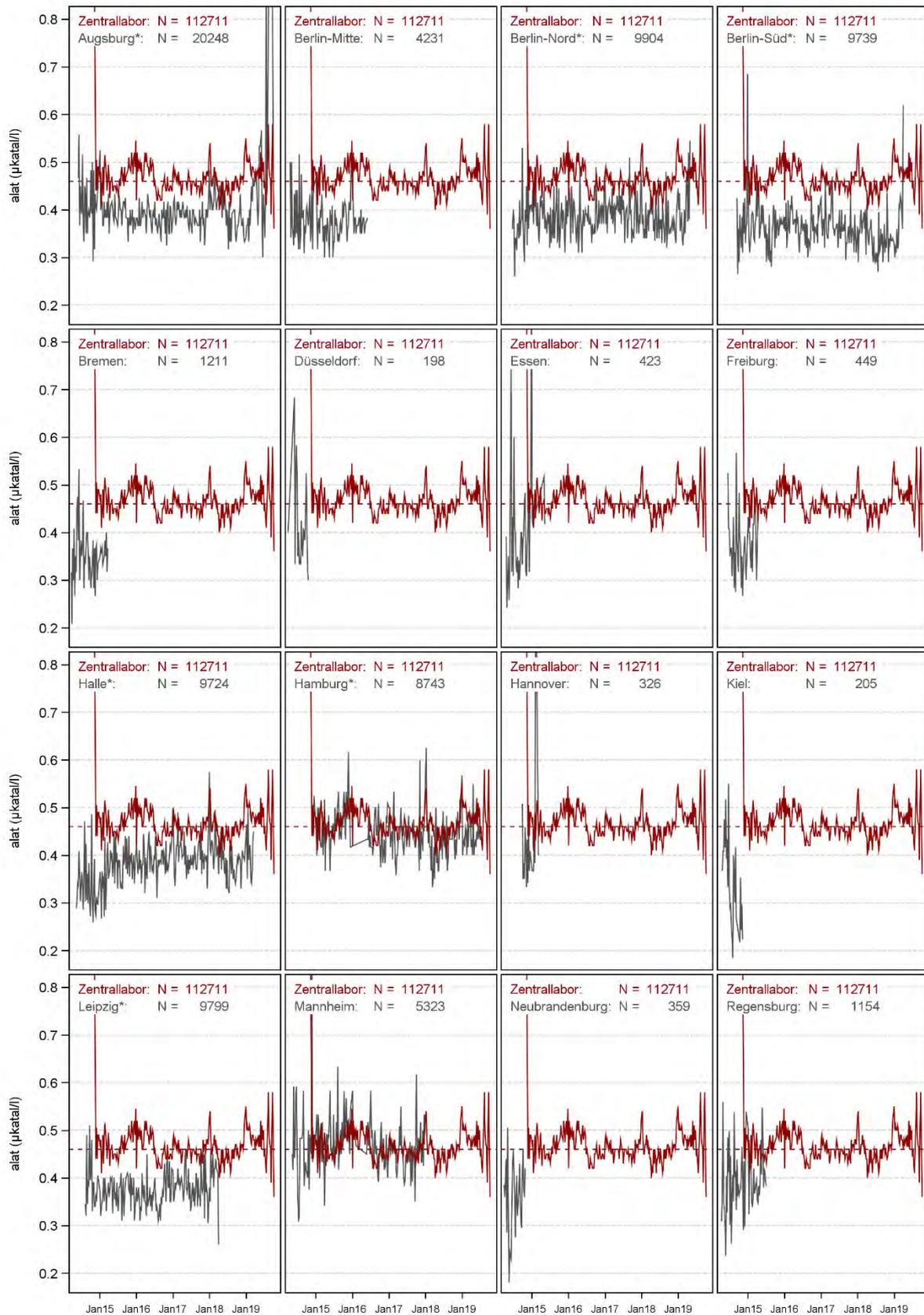


Abbildung 4.26.2. ALAT – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 0,8 µkatal/l beschnitten, einzelne Maximalwerte sind daher nicht erkennlich.

Fazit:

Die ALAT-Aktivität wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der ALAT-Aktivität ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Bei den Daten aus dem Labor des Studienzentrums Halle führt ein Plattformwechsel im April 2015 zu einem Bruch in der Wertelage. Die systematisch höhere Wertelage im zentralen Studienlabor sowie in den beiden lokalen Laboratorien der Studienzentren Hamburg und Mannheim im Vergleich zu allen anderen lokalen Studienlaboren geht auf die unterschiedlichen Messplattformen zurück.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und -plattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Vor einer gemeinsamen Analyse der Sofortanalytik-Daten aus verschiedenen lokalen Studienlaboren untereinander oder in Kombination mit dem zentralen Studienlabor sollte immer geprüft werden, ob entsprechende Daten aus den Nachmessungen im zentralen Studienlabor vorliegen. Die Verwendung einheitlich gemessener Daten ist aus laboratoriumsmedizinischer Sicht jederzeit der Kombination aus Messungen verschiedener Laboratorien vorzuziehen und trägt dazu bei, die Qualität der nachfolgenden Analysen zu erhöhen.

4.27 Alkalische Phosphatase (ap)

Die alkalische Phosphatase bezeichnet ein Enzym, das von allen Geweben exprimiert wird und Phosphorsäureester hydrolysiert. Beim Menschen gibt es mehr als 17 Isoformen der alkalischen Phosphatase. Die im Serum gemessene alkalische Phosphatase stammt vorwiegend aus Leber und Knochen und dient somit u.a. der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Leber- und Skeletterkrankungen.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phosphatase war nicht Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Sie wurde im zentralen Studienlabor sowie im lokalen Labor des Studienzentrums Halle durchgeführt.
- **Material:** Die Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phosphatase erfolgte im Serum.
- **Einheit:** $\mu\text{katal/l}$

Messmethoden:

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.27.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	$\geq 0,17$
lokale Sofortanalytik			
HL*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas c701 ²	-

Tabelle 4.27.1. Alkalische Phosphatase – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

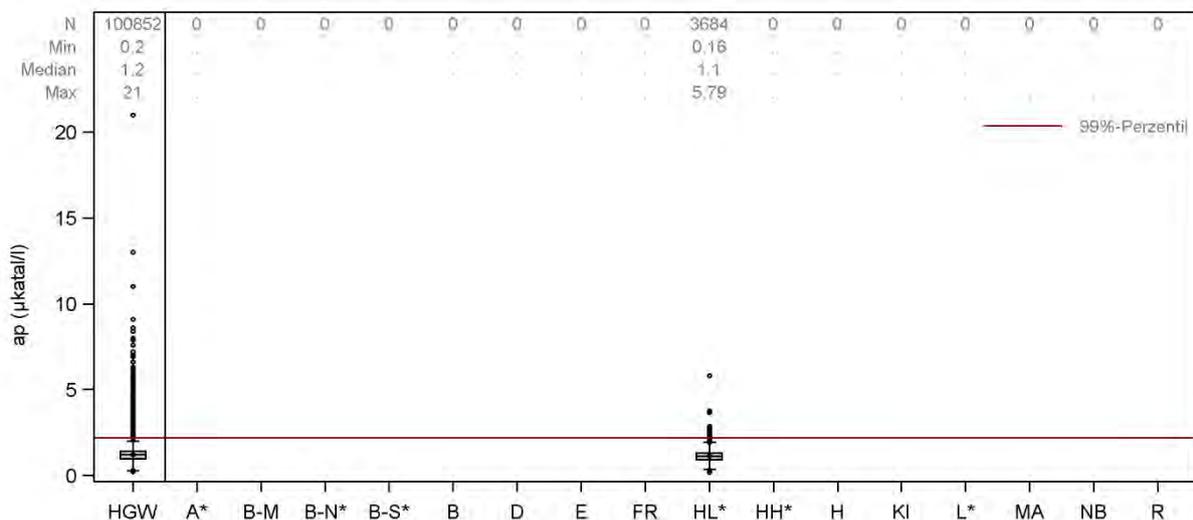
Gültige Messwerte für die Aktivität der alkalischen Phosphatase liegen für 104.536 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 100.852 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 3.684 Messwerte aus dem lokalen Labor des Studienzentrums Halle. Die Messung der Aktivität der alkalischen Phosphatase in Halle startete erst im August 2017. Dies erklärt den hohen Anteil an fehlenden Messwerten (62,7%). Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.27.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	100.852	89,1%	12.380	3
lokale Sofortanalytik					
HL*	9.888	3.684	37,3%	6.204	0

Tabelle 4.27.2. Alkalische Phosphatase – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,16 $\mu\text{katal/l}$ und 21,0 $\mu\text{katal/l}$ (Abbildung 4.27.1.). Der Median der Aktivität der alkalischen Phosphatase lag bei zentraler Messung bei 1,20 $\mu\text{katal/l}$, bei lokaler Messung bei 1,10 $\mu\text{katal/l}$. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Einzelne hohe und niedrige Messwerte der Aktivität der alkalischen Phosphatase wurden als medizinisch plausibel beurteilt.



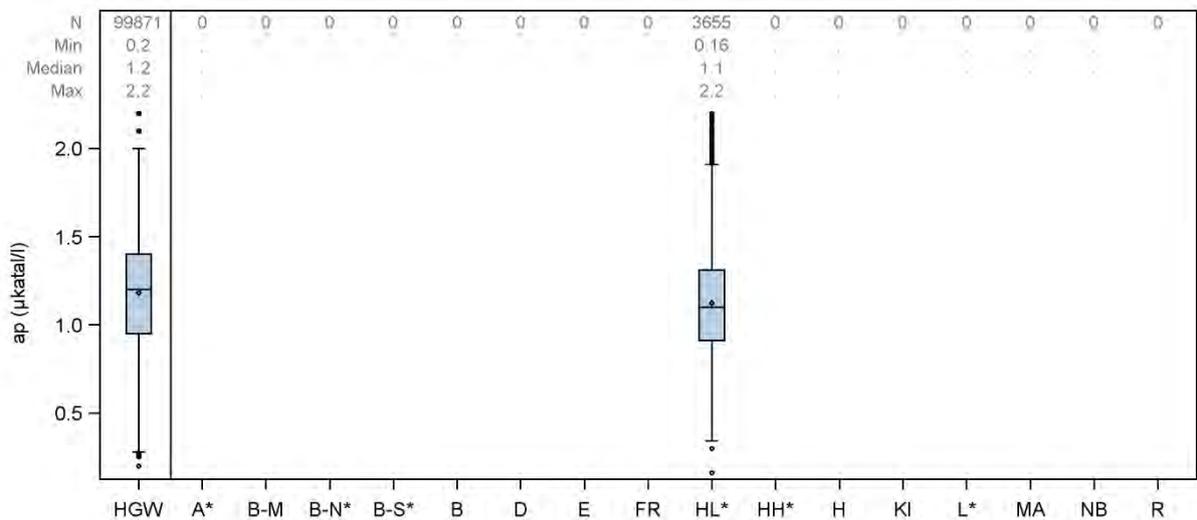


Abbildung 4.27.1. Alkalische Phosphatase – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Aktivität der alkalischen Phosphatase über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.27.2).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Keine.

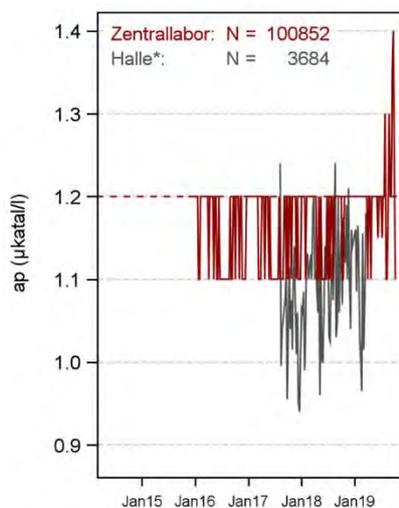


Abbildung 4.27.2. Alkalische Phosphatase – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie im lokalen Studienlabor des Studienzentrums Halle bestimmt.

Die Verteilung der Aktivität der alkalischen Phosphatase ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.28 Gamma-Glutamyl-Transferase (ggt)

Die Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) ist eine Peptidase, die den Transfer von Aminosäuren zwischen Peptiden durchführt. Die im Blut messbare Gamma-GT entstammt primär dem hepatobiliären System und ist bei vielen Erkrankungen der Leber und Gallenwege sowie chronischem Alkoholkonsum erhöht.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der Gamma-GT-Aktivität war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der Gamma-GT-Aktivität erfolgte überwiegend im Serum. Im lokalen Labor des Studienzentrums Kiel wurde die Gamma-GT-Aktivität im Lithium-Heparin-Plasma gemessen. Die lokalen Labore der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg übermittelten keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** $\mu\text{katal/l}$

Messmethoden:

Die Gamma-GT-Aktivität wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.28.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichs- grenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	$\geq 0,01$
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	$\geq 0,05$
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und	$\geq 0,08$ und
B-S*		AU5800 ³ ab 22.11.2018	$\leq 20,00$
B	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Photometrie (enzymatisch)	Advia 2400 ¹	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HL*	Photometrie (enzymatisch)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	$\geq 0,05$
HH*	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	Photometrie (enzymatisch)	AU5822 ³	-
KI	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	$\geq 0,05$
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
NB	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.28.1. Gamma-GT – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Gamma-GT-Aktivität liegen für 195.783 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.755 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 83.028 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Gamma-GT-Aktivität in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Die einzige Ausnahme stellt das Studienzentrum Bremen dar. Im lokalen Labor des Studienzentrums Bremen wurde die Gamma-GT-Aktivität erst ab August 2014 gemessen. Dies erklärt die hohe Anzahl an fehlenden Messwerten (n = 220 [18,0%]). Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.28.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.755	99,6%	478	2
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	83.028	99,3%	540	15
A*	20.255	20.252	100,0%	3	0
B-M	4.237	4.231	99,9%	5	1
B-N*	9.919	9.905	99,9%	11	3
B-S*	9.755	9.739	99,8%	12	4
B	1.219	999	82,0%	220	0
D	205	198	96,6%	7	0
E	424	422	99,5%	2	0
FR	450	449	99,8%	1	0
HL*	9.888	9.728	98,4%	159	1
HH*	9.566	9.469	99,0%	97	0
H	326	326	100,0%	0	0
KI	208	205	98,6%	3	0
L*	9.811	9.797	99,9%	8	6
MA	5.806	5.794	99,8%	12	0
NB	360	360	100,0%	0	0
R	1.154	1.154	100,0%	0	0

Tabelle 4.28.2. Gamma-GT – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Gamma-GT-Aktivität der NAKO-ProbandInnen lag zwischen 0,02 $\mu\text{katal/l}$ und 95,0 $\mu\text{katal/l}$ (Abbildung 4.28.1.). Der Median der Gamma-GT-Aktivität lag bei zentraler Messung bei 0,48 $\mu\text{katal/l}$, bei lokaler Messung zwischen 0,30 $\mu\text{katal/l}$ und 0,48 $\mu\text{katal/l}$. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Einzelne hohe und niedrige Messwerte der Gamma-GT-Aktivität wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

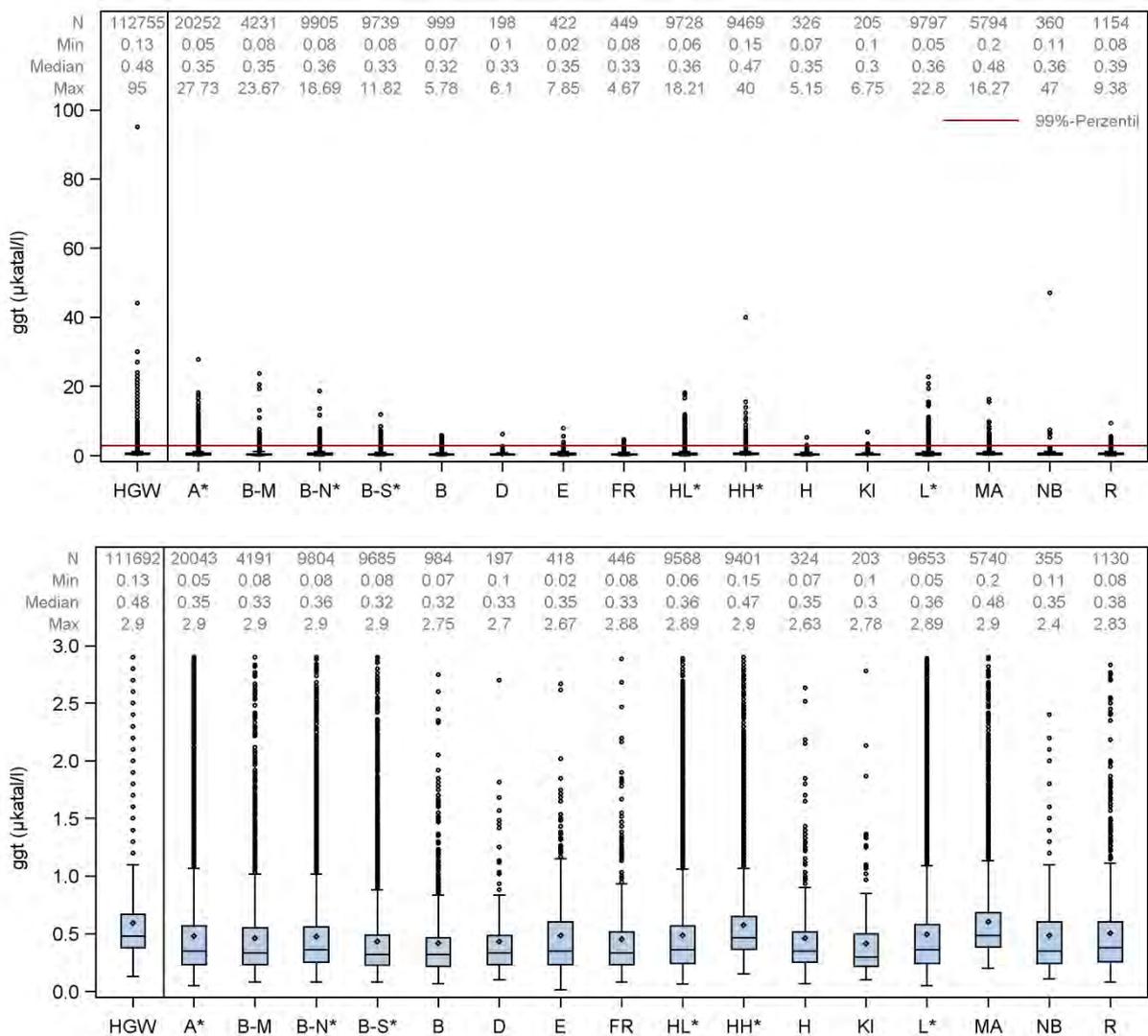


Abbildung 4.28.1. Gamma-GT – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Gamma-GT-Aktivität über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.28.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Mannheim, Hamburg und zentrales Studienlabor:

- In den Laboratorien der Studienzentren Mannheim, Hamburg und im zentralen Studienlabor in Greifswald wurde die Gamma-GT-Aktivität mit der gleichen Messplattform: Dimension Vista 1500 (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) ermittelt.
- In allen drei Laboratorien liegt die Gamma-GT-Aktivität höher als in allen anderen Laboratorien.
- Es ist davon auszugehen, dass die systematisch höhere Gamma-GT-Aktivität auf die unterschiedlichen Messplattformen zurückzuführen ist.

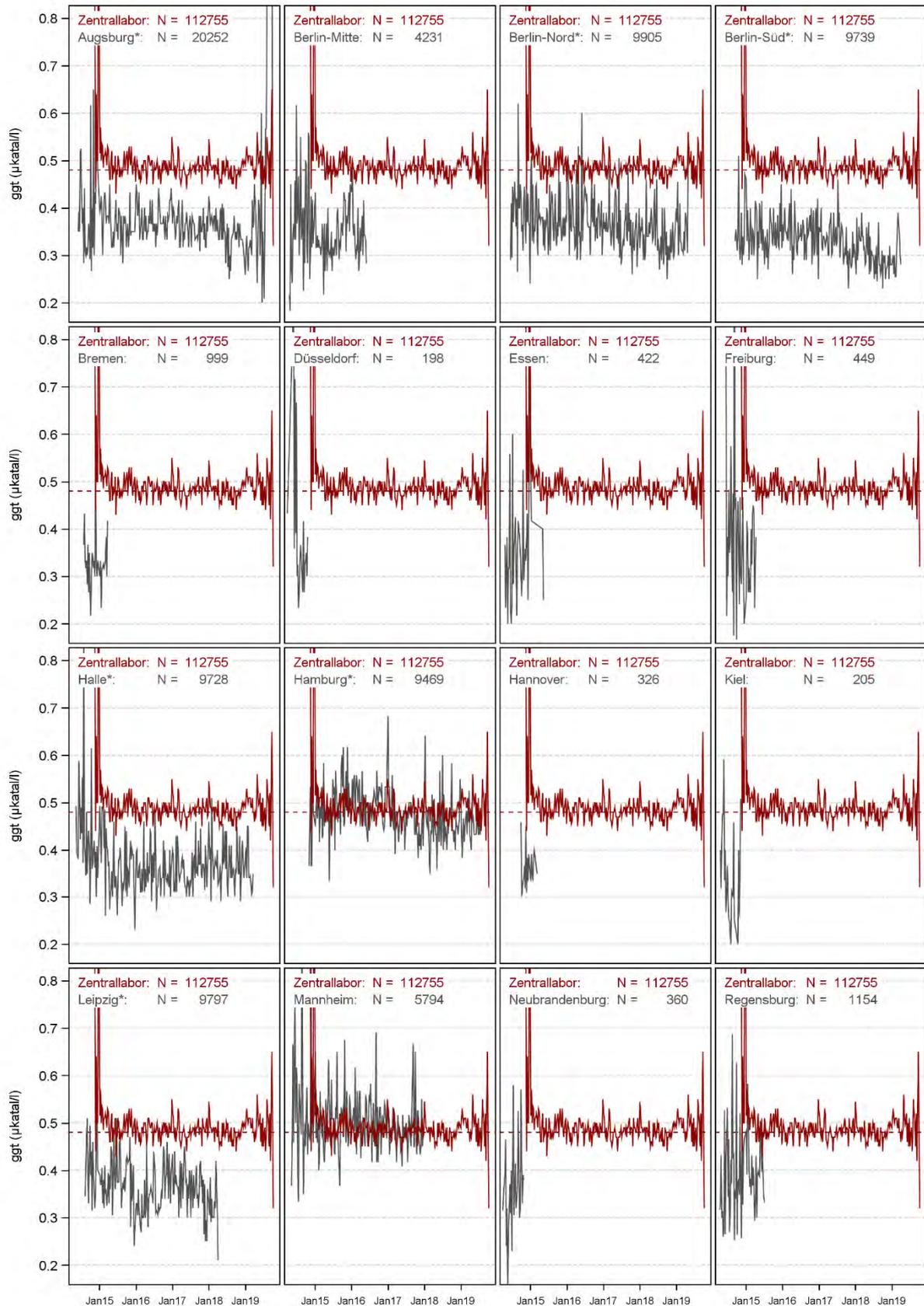


Abbildung 4.28.2. Gamma-GT – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 0,8 µkatal/l beschnitten, einzelne Maximalwerte sind daher nicht erkennlich.

Fazit:

Die Gamma-GT-Aktivität wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der Gamma-GT-Aktivität ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Die systematisch höhere Wertelage im zentralen Studienlabor sowie in den beiden Studienzentren Hamburg und Mannheim im Vergleich zu allen anderen Studienlaboren geht auf die unterschiedlichen Messplattformen zurück.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Vor einer gemeinsamen Analyse der Sofortanalytik-Daten aus verschiedenen lokalen Studienlaboren untereinander oder in Kombination mit dem zentralen Studienlabor sollte immer geprüft werden, ob entsprechende Daten aus den Nachmessungen im zentralen Studienlabor vorliegen. Die Verwendung einheitlich gemessener Daten ist aus laboratoriumsmedizinischer Sicht jederzeit der Kombination aus Messungen verschiedener Laboratorien vorzuziehen und trägt dazu bei, die Qualität der nachfolgenden Analysen zu erhöhen.

4.29 Bilirubin, gesamt (bilit)

Das Gesamtbilirubin ist ein wichtiger Laborparameter zur Erfassung von Störungen des Bilirubin-Stoffwechsels. Es umfasst vier Fraktionen, das unkonjugierte Bilirubin, das konjugierte direkte Bilirubin, das Delta-Bilirubin und das freie Bilirubin. Das Gesamtbilirubin gibt Auskunft über Störungen der Erythrozytenfunktion, Lebererkrankungen und Störungen des Galleabflusses.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der Gesamtbilirubin-Konzentration war nicht Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Sie wurde ausschließlich im lokalen Labor des Studienzentrums Halle durchgeführt.
- **Material:** Die Bestimmung der Gesamtbilirubin-Konzentration erfolgte im Serum. Dabei wurden Blutentnahmegefäße mit Trenngelen verwendet, die im Studienzentrum zentrifugiert wurden.
- **Einheit:** $\mu\text{mol/l}$

Messmethoden:

Die Gesamtbilirubin-Konzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.29.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
HL*	Photometrie (Diazo-Methode)	Cobas c701 ¹	$\geq 2,5$

Tabelle 4.29.1. Gesamtbilirubin – Messverfahren, –plattform und Messbereichsgrenze nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Gesamtbilirubin-Konzentration liegen für 3.640 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Messwerte stammen aus dem lokalen Labor des Studienzentrums Halle. Die Messung der Gesamtbilirubin-Konzentration in Halle startete regulär im August 2017 mit Ausnahme einer Messung im Januar 2015. Dies erklärt die hohe Anzahl (n = 6.203 [62,7%]) an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte findet sich in Tabelle 4.29.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
HL*	9.888	3.640	36,8%	6.203	45

Tabelle 4.29.2. Gesamtbilirubin – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für das Studienzentrum Halle. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Gesamtbilirubin-Konzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 2,5 $\mu\text{mol/l}$ und 53,0 $\mu\text{mol/l}$ (Abbildung 4.29.1.). Der Median der Gesamtbilirubin-Konzentration lag bei 6,9 $\mu\text{mol/l}$. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Einzelne hohe und niedrige Messwerte der Gesamtbilirubin-Konzentration wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

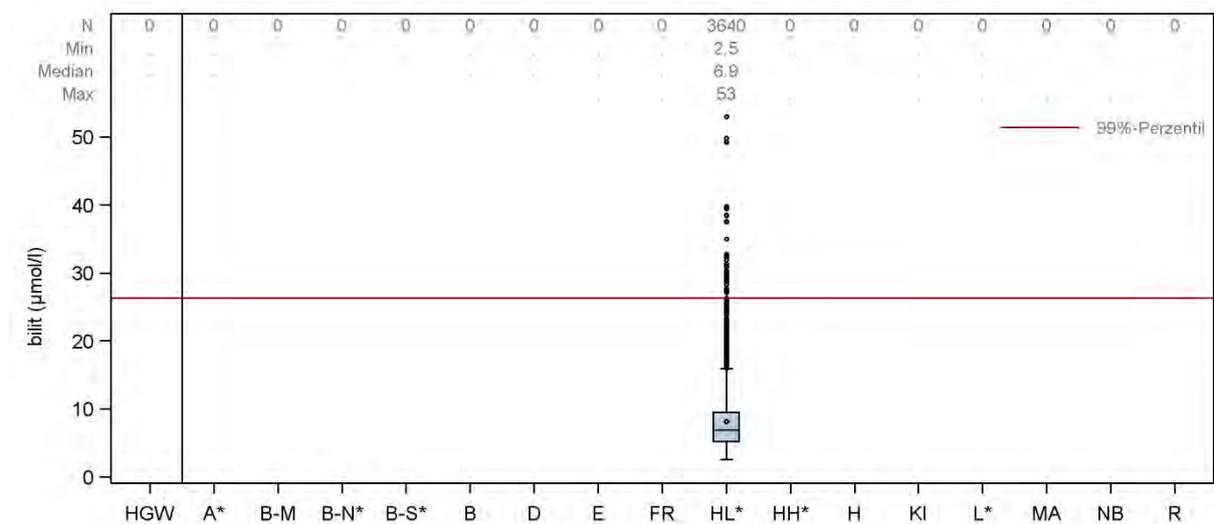


Abbildung 4.29.1. Gesamtbilirubin – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots für das lokale Labor des Studienzentrums Halle *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Gesamtbilirubin-Konzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen.

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

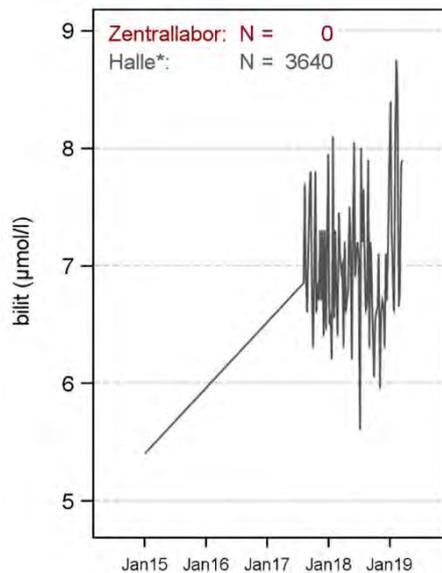


Abbildung 4.29.2. Gesamtbilirubin – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für das lokale Labor des Studienzentrums Halle. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Die Gesamtbilirubin-Konzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung nur im lokalen Labor des Studienzentrums Halle bestimmt.

Die Verteilung der Gesamtbilirubin-Konzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.30 Bilirubin, direkt (bilid)

Das direkte Bilirubin, auch konjugiertes Bilirubin genannt, ist die wasserlösliche Form des Bilirubins. Die Hyperbilirubinämie ist ein Symptom und verursacht klinisch einen Ikterus. Das direkte Bilirubin kann u.a. zur Differentialdiagnose des Ikterus herangezogen werden.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der Direktbilirubin-Konzentration war nicht Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Sie wurde ausschließlich im lokalen Labor des Studienzentrums Halle durchgeführt.
- **Material:** Die Bestimmung der Direktbilirubin-Konzentration erfolgte im Serum. Dabei wurden Blutentnahmegefäße mit Trenngelen verwendet, die im Studienzentrum zentrifugiert wurden.
- **Einheit:** $\mu\text{mol/l}$

Messmethoden:

Die Direktbilirubin-Konzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.30.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
lokale Sofortanalytik			
HL*	Photometrie (Diazo-Methode)	Cobas c701 ¹	$\geq 1,5$ und $\geq 1,7$

Tabelle 4.30.1. Direktbilirubin – Messverfahren, –plattform und Messbereichsgrenze nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹ Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Direktbilirubin-Konzentration liegen für 3.612 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Alle Messwerte stammen aus dem lokalen Labor des Studienzentrums Halle. Die Messung der Direktbilirubin-Konzentration in Halle startete regulär im August 2017 mit Ausnahme einer Messung im Januar 2015. Dies erklärt die hohe Anzahl ($n = 6.203$ [62,7%]) an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte findet sich in Tabelle 4.30.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
lokale Sofortanalytik					
HL*	9.888	3.612	36,5%	6.203	73

Tabelle 4.30.2. Direktbilirubin – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für das Studienzentrum Halle. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Direktbilirubin-Konzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 1,5 $\mu\text{mol/l}$ und 14,7 $\mu\text{mol/l}$ (Abbildung 4.30.1.). Der Median der Gesamtbilirubin-Konzentration lag bei 2,9 $\mu\text{mol/l}$. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Einzelne hohe und niedrige Messwerte der Direktbilirubin-Konzentration wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

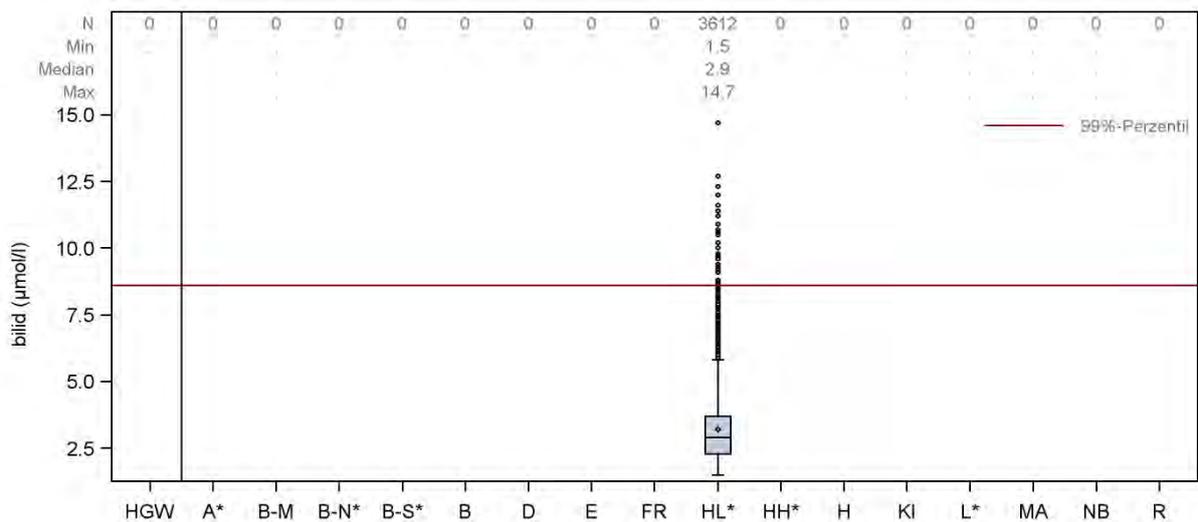


Abbildung 4.30.1. Direktbilirubin – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots für das Studienzentrum Halle. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Direktbilirubin-Konzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen.

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, keine Messung im zentralen Studienlabor.

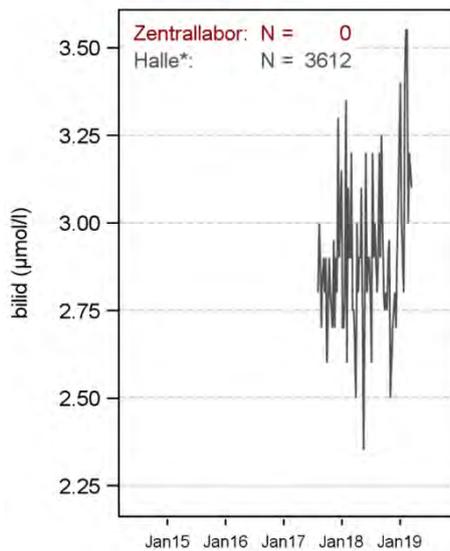


Abbildung 4.30.2. Direktbilirubin – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für das lokale Labor des Studienzentrums Halle. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Die Gesamtbilirubin-Konzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung nur im lokalen Labor des Studienzentrums Halle bestimmt.

Die Verteilung der Gesamtbilirubin-Konzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.31 Lactat-Dehydrogenase (ldh)

Die Lactat-Dehydrogenase (LDH) ist ein Enzym, das die reversible Oxidation von Lactat zu Pyruvat katalysiert. Die LDH kommt in allen Zellen des menschlichen Organismus vor. Besonders hoch ist die Konzentration in der Herz- und Skelettmuskulatur, in der Leber, in Erythrozyten und Thrombozyten. Erhöhungen der Serumkonzentration werden bei vielen Gewebeschäden diagnostiziert, haben aber aufgrund mangelnder Organspezifität eine nur mäßige differentialdiagnostische Aussagekraft. Erhöhte LDH-Aktivitäten findet man u.a. bei Hämolyse, Myokardinfarkt (Spätdiagnostik), Myokarditis, Leberzirrhose, Muskelerkrankungen und myeloproliferativen Erkrankungen.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der LDH-Aktivität war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der LDH-Aktivität erfolgte überwiegend im Serum. Im lokalen Labor des Studienzentrums Kiel wurde die LDH-Aktivität im Lithium-Heparin-Plasma gemessen. Die lokalen Labore der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg übermittelten keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** $\mu\text{katal/l}$

Messmethoden:

Die LDH-Aktivität wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.31.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und AU5800 ³ ab 22.11.2018	≥ 0,40
B-S*			
B	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Photometrie (enzymatisch)	Advia 2400 ¹	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HL*	Photometrie (enzymatisch)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	-
HH*	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	Photometrie (enzymatisch)	AU5822 ³	-
KI	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
NB	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.31.1. LDH – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die LDH-Aktivität liegen für 194.880 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 111.835 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 83.045 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der LDH-Aktivität in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.31.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	111.835	98,8%	1.400	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	83.045	99,4%	536	2
A*	20.255	20.244	99,9%	11	0
B-M	4.237	4.231	99,9%	6	0
B-N*	9.919	9.908	99,9%	11	0
B-S*	9.755	9.739	99,8%	16	2
B	1.219	1.213	99,5%	6	0
D	205	199	97,1%	6	0
E	424	422	99,5%	2	0
FR	450	449	99,8%	1	0
HL*	9.888	9.604	97,1%	284	0
HH*	9.566	9.415	98,4%	151	0
H	326	326	100,0%	0	0
KI	208	206	99,0%	2	0
L*	9.811	9.802	99,9%	9	0
MA	5.806	5.791	99,7%	15	0
NB	360	342	95,0%	18	0
R	1.154	1.154	100,0%	0	0

Tabelle 4.31.2. LDH – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die LDH-Aktivität der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,11 $\mu\text{katal/l}$ und 26,97 $\mu\text{katal/l}$ (Abbildung 4.31.1.). Der Median der LDH-Aktivität lag bei zentraler Messung bei 3,17 $\mu\text{katal/l}$, bei lokaler Messung zwischen 2,83 $\mu\text{katal/l}$ und 3,35 $\mu\text{katal/l}$. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Einzelne hohe und niedrige LDH -Aktivitäten wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

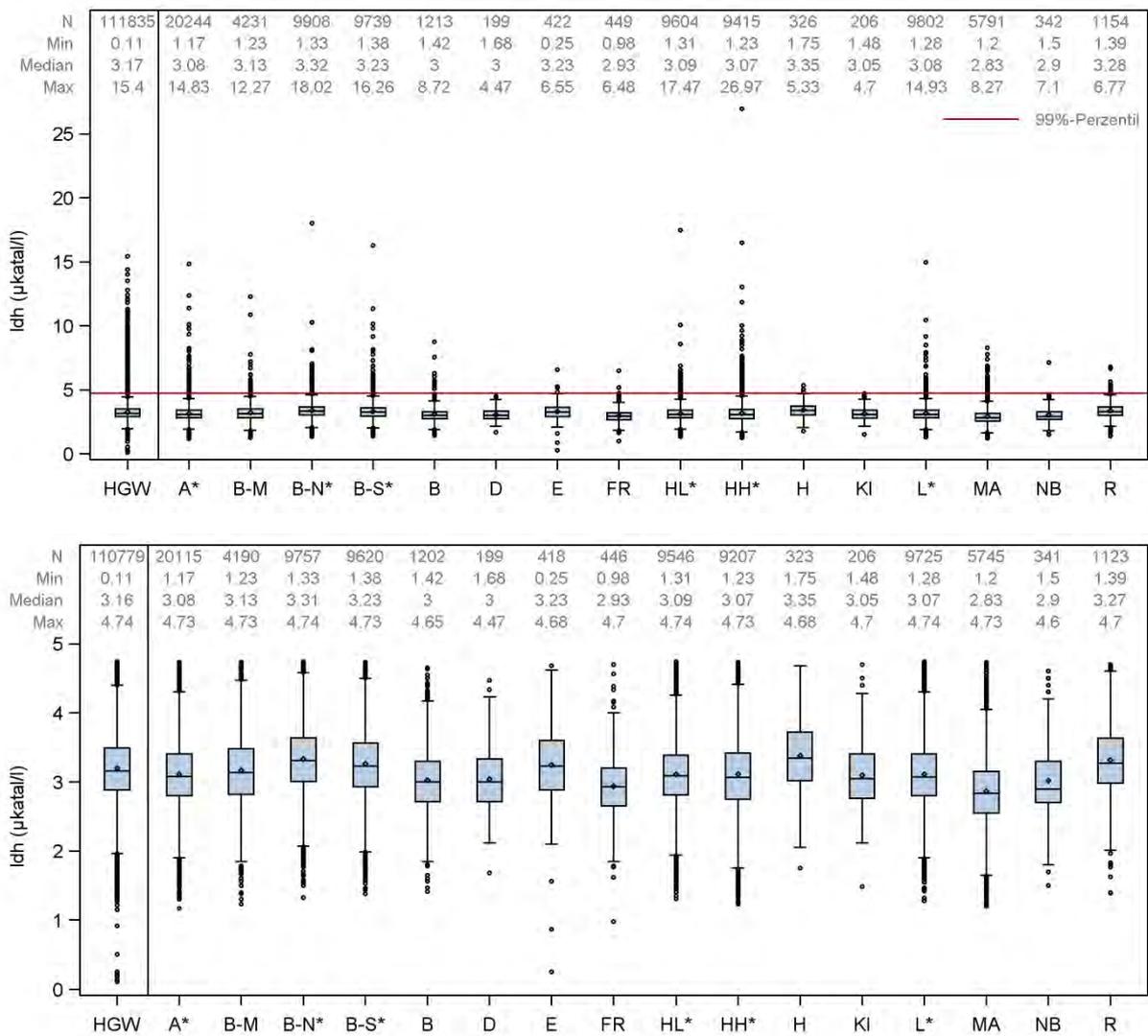


Abbildung 4.31.1. LDH – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die LDH-Aktivität über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.31.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Bremen, Freiburg, Mannheim und Neubrandenburg:

- Systematisch niedrigere Messwerte im Vergleich zum zentralen Studienlabor
- Ursache für die Messwertunterschiede ist unbekannt

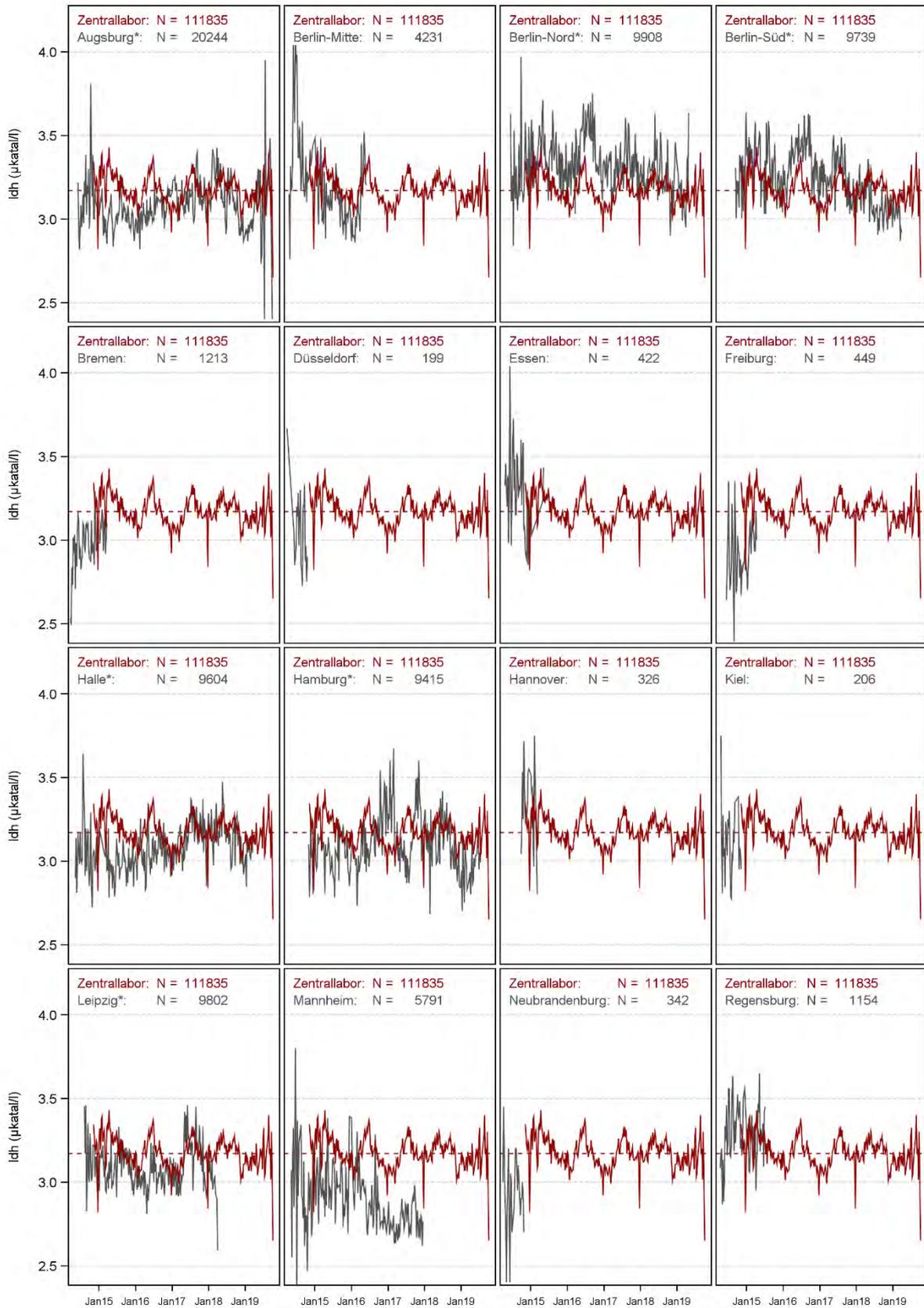


Abbildung 4.31.2. LDH – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 2,50 µkatal/l beschnitten, einzelne Minimalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Die LDH-Aktivität wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der LDH-Aktivität ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Im Vergleich zum zentralen Studienlabor zeigt sich eine systematisch niedrigere Wertelage in den Daten der lokalen Laboratorien der Studienzentren Bremen, Freiburg, Mannheim und Neubrandenburg. Im Rahmen dieses Berichts kann nicht abschließend geklärt werden, ob die Unterschiede auf die Laboranalytik oder auf „echte“ Unterschiede zwischen den StudienteilnehmerInnen zurückzuführen sind.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Vor einer gemeinsamen Analyse der Sofortanalytik-Daten aus verschiedenen lokalen Studienlaboren untereinander oder in Kombination mit dem zentralen Studienlabor sollte immer geprüft werden, ob entsprechende Daten aus den Nachmessungen im zentralen Studienlabor vorliegen. Die Verwendung einheitlich gemessener Daten ist aus laboratoriumsmedizinischer Sicht jederzeit der Kombination aus Messungen verschiedener Laboratorien vorzuziehen und trägt dazu bei, die Qualität der nachfolgenden Analysen zu erhöhen.

4.32 Triglyceride (trig)

Die Triglyceride, auch Neutralfette genannt, sind Ester von Glycerin mit drei Monokarbonsäuren (Fettsäureresten). Die in der Natur vorkommenden Fette bestehen neben kleinen Mengen an Mono- und Diglyceriden vorwiegend aus Triglyceriden. Eine wesentliche Quelle der im postprandialen Plasma zirkulierenden Triglyceride ist daher das mit der Nahrung aufgenommene Fett. Die Messung der Triglyceridkonzentration im Blut ist im Rahmen von Fettstoffwechselstörungen, atherosklerotischen Fragestellungen und der Kontrolle lipidsenkender Therapie indiziert. Die Bestimmung erfolgt zusammen mit anderen Werten, z.B. dem Gesamtcholesterin oder den verschiedenen Lipoproteinfraktionen des Blutes (LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin).

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der Triglyceridkonzentration war nicht Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Die Messung der Triglyceridkonzentration erfolgte im zentralen Studienlabor sowie in den lokalen Studienlaboren der Studienzentren Augsburg, Berlin-Mitte, Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg, Düsseldorf, Freiburg, Hamburg und Mannheim.
- **Material:** Die Bestimmung der Triglyceridkonzentration erfolgte im Serum. Das lokale Labor des Studienzentrums Düsseldorf übermittelte keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die Triglyceridkonzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.32.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und	≥ 0,10 und ≤ 11,30
B-S*		AU5800 ³ ab 22.11.2018	
D	Unbekannt	Unbekannt	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HH*	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-

Tabelle 4.32.1. Triglyceride – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Triglyceridkonzentration liegen für 172.742 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.737 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 60.005 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Triglyceridkonzentration in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.32.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.737	99,6%	498	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	60.193	60.005	71,8%	168	20
A*	20.255	20.206	99,8%	49	0
B-M	4.237	4.232	99,9%	5	0
B-N*	9.919	9.895	99,8%	11	13
B-S*	9.755	9.735	99,8%	13	7
D	205	198	96,6%	7	0
FR	450	449	99,8%	1	0
HH*	9.566	9.496	99,3%	70	0
MA	5.806	5.794	99,8%	12	0

Tabelle 4.32.2. Triglyceride – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Triglyceridkonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,15 mmol/l und 41,49 mmol/l (Abbildung 4.32.1.). Der Median der Triglyceridkonzentration lag bei zentraler Messung bei 1,43 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 1,27 mmol/l und 1,41 mmol/l. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Einzelne hohe und niedrige Triglyceridkonzentrationen wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

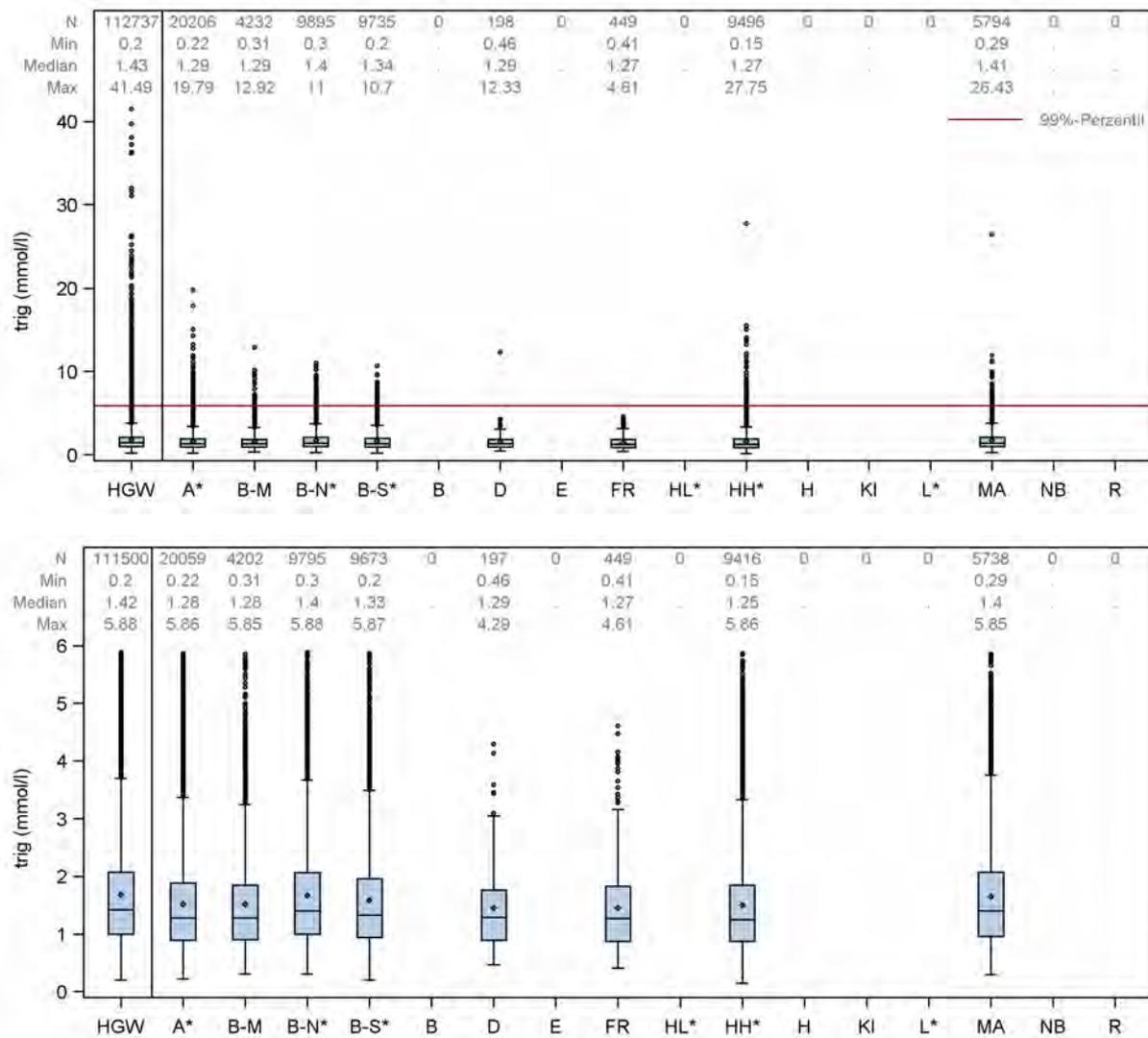


Abbildung 4.32.1. Triglyceride – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Triglyceridkonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.32.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Keine.

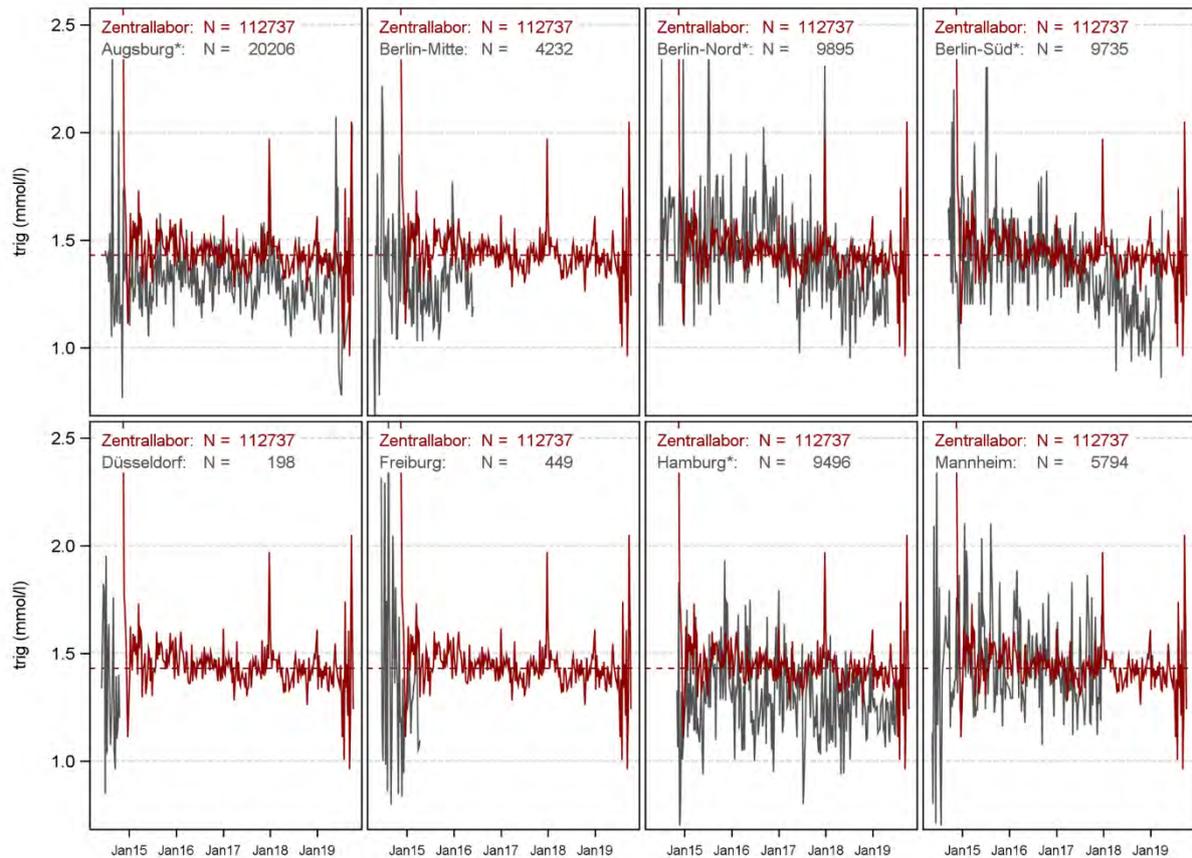


Abbildung 4.32.2. Triglyceride - „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde auf den Bereich von 0,80 mmol/l - 2,50 mmol/l beschnitten, einzelne Minimal- und Maximalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Die Triglyceridkonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in 8 der hier betrachteten 16 Studienzentren lokal bestimmt.

Die Verteilung der Triglyceridkonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.33 Cholesterin, gesamt (chol)

Cholesterin, auch Cholesterol, ist ein essentieller Bestandteil von Zellmembranen sowie ein Präkursor für die Synthese der Steroidhormone und Gallensäuren. Es wird über die Nahrung aufgenommen aber auch in nahezu allen Geweben körpereigen synthetisiert. Erhöhte Gesamtcholesterinkonzentrationen fördern die Entstehung von Plaques und Atherosklerose. Die Messung des Gesamtcholesterins erfolgt im Rahmen von Screeningprogrammen bei PatientInnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren und bei Verdacht auf familiäre Fettstoffwechselstörungen sowie zur Therapiekontrolle bei Behandlung mit lipidsenkender Medikation.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Alle. Die Bestimmung der Gesamtcholesterinkonzentration war Bestandteil des NAKO-Standardpanels.
- **Material:** Die Bestimmung der Gesamtcholesterinkonzentration erfolgte überwiegend im Serum. Im lokalen Labor des Studienzentrums Kiel wurde die Gesamtcholesterinkonzentration im Lithium-Heparin-Plasma gemessen. Die lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg übermittelten keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die Gesamtcholesterinkonzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.33.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichs- grenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und AU5800 ³ ab 22.11.2018	≥ 0,50
B-S*			
B	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
E	Photometrie (enzymatisch)	Advia 2400 ¹	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HL*	Photometrie (enzymatisch)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	-
HH*	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	Photometrie (enzymatisch)	AU5822 ³	-
KI	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
NB	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.33.1. Gesamtcholesterin – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die Gesamtcholesterinkonzentration liegen für 196.026 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.747 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 83.279 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der Gesamtcholesterinkonzentration in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.33.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.747	99,6%	488	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	83.583	83.279	99,6%	301	3
A*	20.255	20.255	100,0%	0	0
B-M	4.237	4.231	99,9%	6	0
B-N*	9.919	9.906	99,9%	12	1
B-S*	9.755	9.740	99,8%	13	2
B	1.219	1.212	99,4%	7	0
D	205	204	99,5%	1	0
E	424	420	99,1%	4	0
FR	450	449	99,8%	1	0
HL*	9.888	9.733	98,4%	155	0
HH*	9.566	9.490	99,2%	76	0
H	326	326	100,0%	0	0
KI	208	206	99,0%	2	0
L*	9.811	9.802	99,9%	9	0
MA	5.806	5.791	99,7%	15	0
NB	360	360	100,0%	0	0
R	1.154	1.154	100,0%	0	0

Tabelle 4.33.2. Gesamtcholesterin – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die Gesamtcholesterinkonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 1,50 mmol/l und 17,9 mmol/l (Abbildung 4.33.1.). Der Median der Gesamtcholesterinkonzentration lag bei zentraler Messung bei 5,30 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 5,04 mmol/l und 5,62 mmol/l. Einzelne hohe und niedrige Gesamtcholesterinkonzentrationen wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

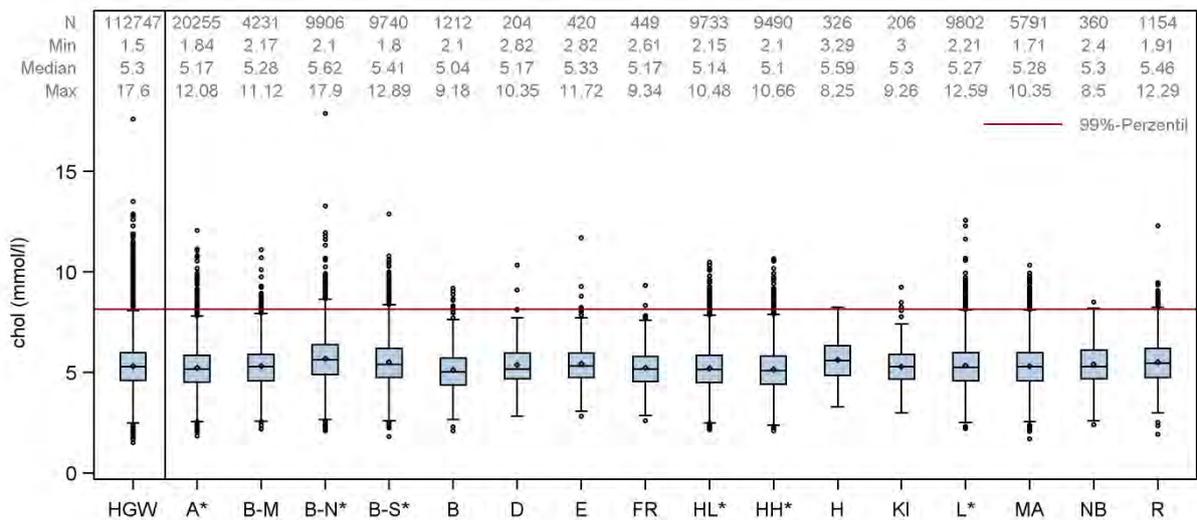


Abbildung 4.33.1. Gesamtcholesterin – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die Gesamtcholesterinkonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.33.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Keine.

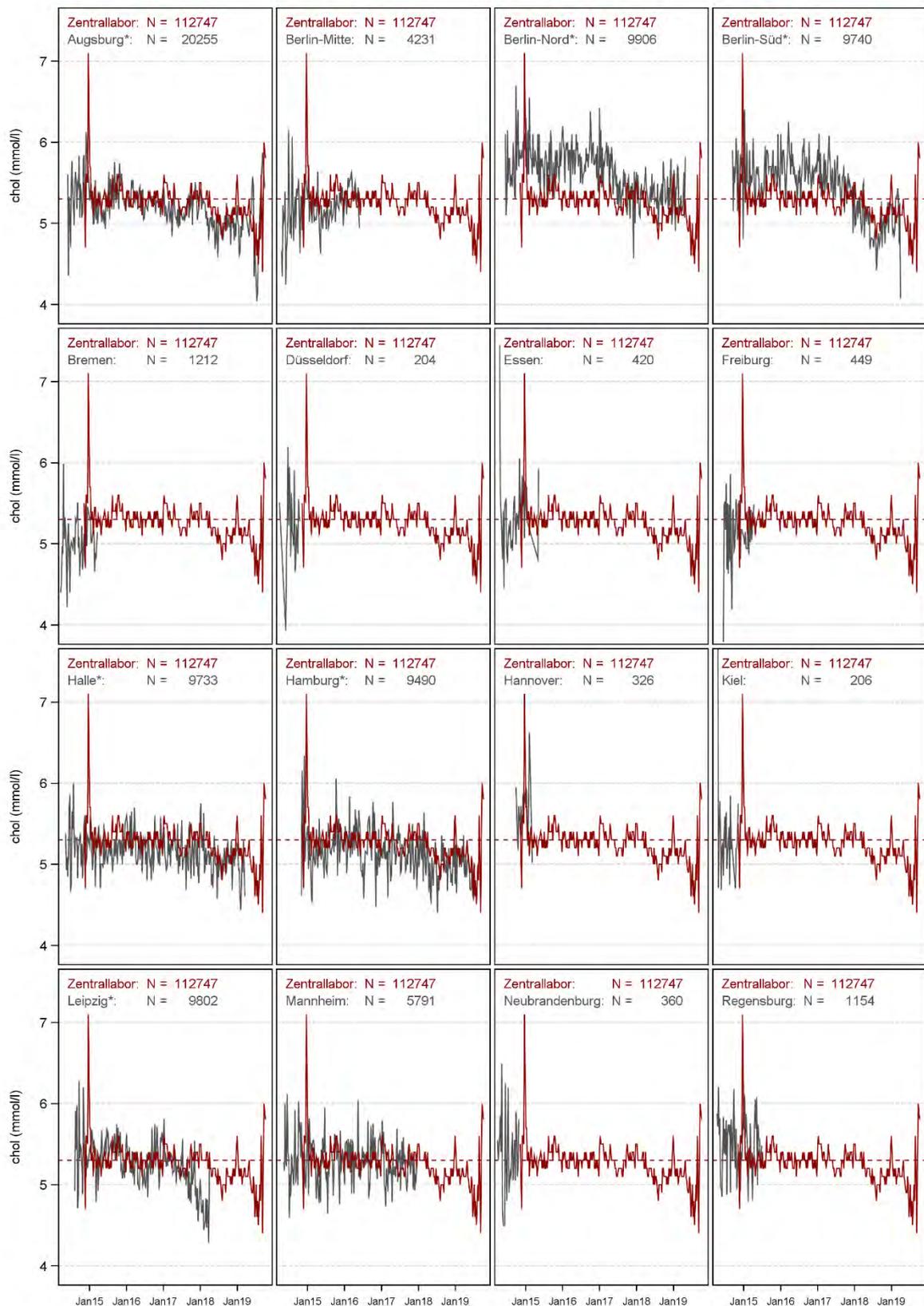


Abbildung 4.33.2. Gesamtcholesterinkonzentration – „Moving Average“ (Mediankonzentration/ Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde auf den Bereich von 4,00 mmol/l - 7,50 mmol/l beschnitten, einzelne Minimal- und Maximalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Die Gesamtcholesterinkonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in allen hier betrachteten lokalen Studienlaboren bestimmt.

Die Verteilung der Gesamtcholesterinkonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.34 LDL-Cholesterin (ldlc)

Etwa zwei Drittel des im normalen Nüchternplasma zirkulierenden Cholesterins finden sich in low-density lipoprotein (LDL)-Partikeln. Diese bestehen zu etwa 50% aus Cholesterin, aus Proteinen und Phospholipiden. Die physiologische Aufgabe des LDL besteht im Transport von Cholesterin aus der Leber in extrahepatische Gewebe. LDL-Partikel stellen ätiologisch eine wesentliche Komponente dar, die zur Bildung von atherosklerotischen Plaques in der Gefäßwand führen. Die Plasmakonzentration des LDL-Cholesterins dient u.a. der Differentialdiagnose einer Hyperlipoproteinämie und der Abschätzung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen. Darüber hinaus wird die LDL-Cholesterinkonzentration bei der Überwachung einer lipidsenkenden Therapie als Zielgröße verwendet.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der LDL-Cholesterinkonzentration war nicht Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Sie wurde im zentralen Studienlabor und in den lokalen Studienlaboratorien der Studienzentren Augsburg, Berlin-Mitte, Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg, Bremen, Düsseldorf, Halle, Hannover, Leipzig, Mannheim und Regensburg durchgeführt.
- **Material:** Die Bestimmung der LDL-Cholesterinkonzentration erfolgte im Serum. Die lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg übermittelten keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die LDL-Cholesterinkonzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.34.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und AU5800 ³ ab 22.11.2018	≥ 0,26
B-S*			
B	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
HL*	Photometrie (enzymatisch)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	-
H	Photometrie (enzymatisch)	AU5822 ³	-
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.34.1. LDL-Cholesterin – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die LDL-Cholesterinkonzentration liegen für 184.789 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.701 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 72.088 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der LDL-Cholesterinkonzentration in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Die einzige Ausnahme stellt das Studienzentrum Regensburg dar. Hier fehlen bei 122 der 1.154 lokal analysierten Proben (10,6%) die Messwerte. Die Gründe dafür sind nicht bekannt. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.34.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.701	99,5%	534	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	72.575	72.088	99,3%	483	4
A*	20.255	20.173	99,6%	82	0
B-M	4.237	4.229	99,8%	8	0
B-N*	9.919	9.879	99,6%	40	4
B-S*	9.755	9.727	99,7%	28	0
B	1.219	1.213	99,5%	6	0
D	205	197	96,1%	8	0
HL*	9.888	9.728	98,4%	160	0
H	326	326	100,0%	0	0
L*	9.811	9.799	99,9%	12	0
MA	5.806	5.785	99,6%	21	0
R	1.154	1.032	89,4%	122	0

Tabelle 4.34.2. LDL-Cholesterin – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die LDL-Cholesterinkonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,11 mmol/l und 9,86 mmol/l (Abbildung 4.34.1.). Der Median der LDL-Cholesterinkonzentration lag bei zentraler Messung bei 3,17 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 3,16 mmol/l und 3,65 mmol/l. Einzelne hohe und niedrige LDL-Cholesterinkonzentration wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

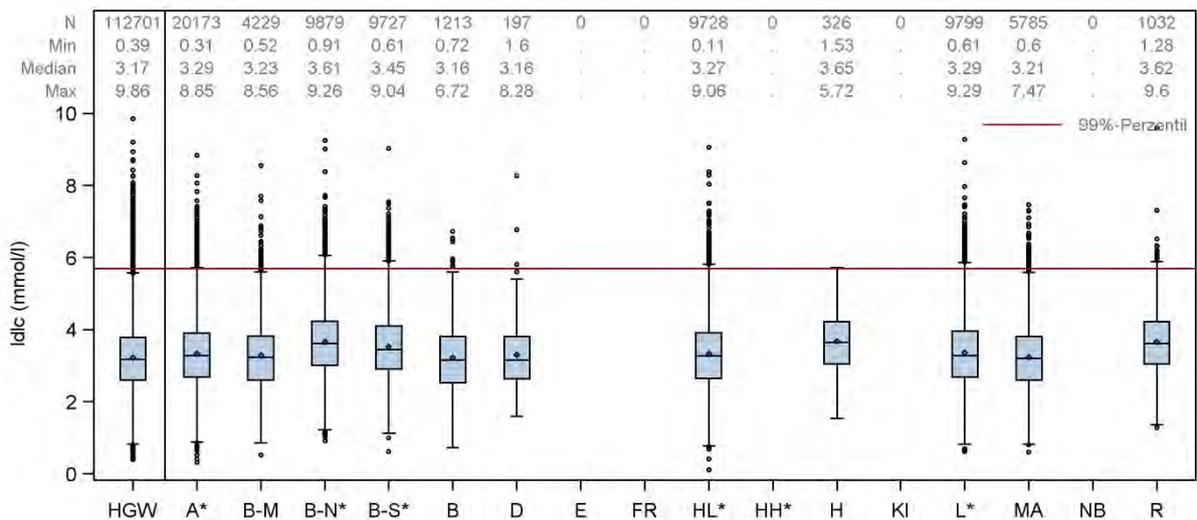


Abbildung 4.34.1. LDL-Cholesterin – Verteilung der Messwerte in Form von separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die LDL-Cholesterinkonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen. Auffällige Beobachtungen zeigten sich allerdings für die Studienzentren/Labore Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg (Abbildung 4.34.2.).

Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg:

- Systematisches Absinken der LDL-Cholesterinkonzentration ab Juni 2017 bis zum Ende der Basiserhebung bei gleichbleibend hoher Probandenanzahl
- Methodenwechsel sind nicht bekannt
- Ursache für den beobachteten Messwertabfall unbekannt

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg:

- Bis zum Absinken der LDL-Cholesterinkonzentration im Juni 2017 systematisch höhere Messwerte im Vergleich zum zentralen Studienlabor
- Ursache für die Beobachtungen unbekannt

Regensburg:

- Systematisch höhere Messwerte im Vergleich zum zentralen Studienlabor
- Ursache für die Beobachtung unbekannt

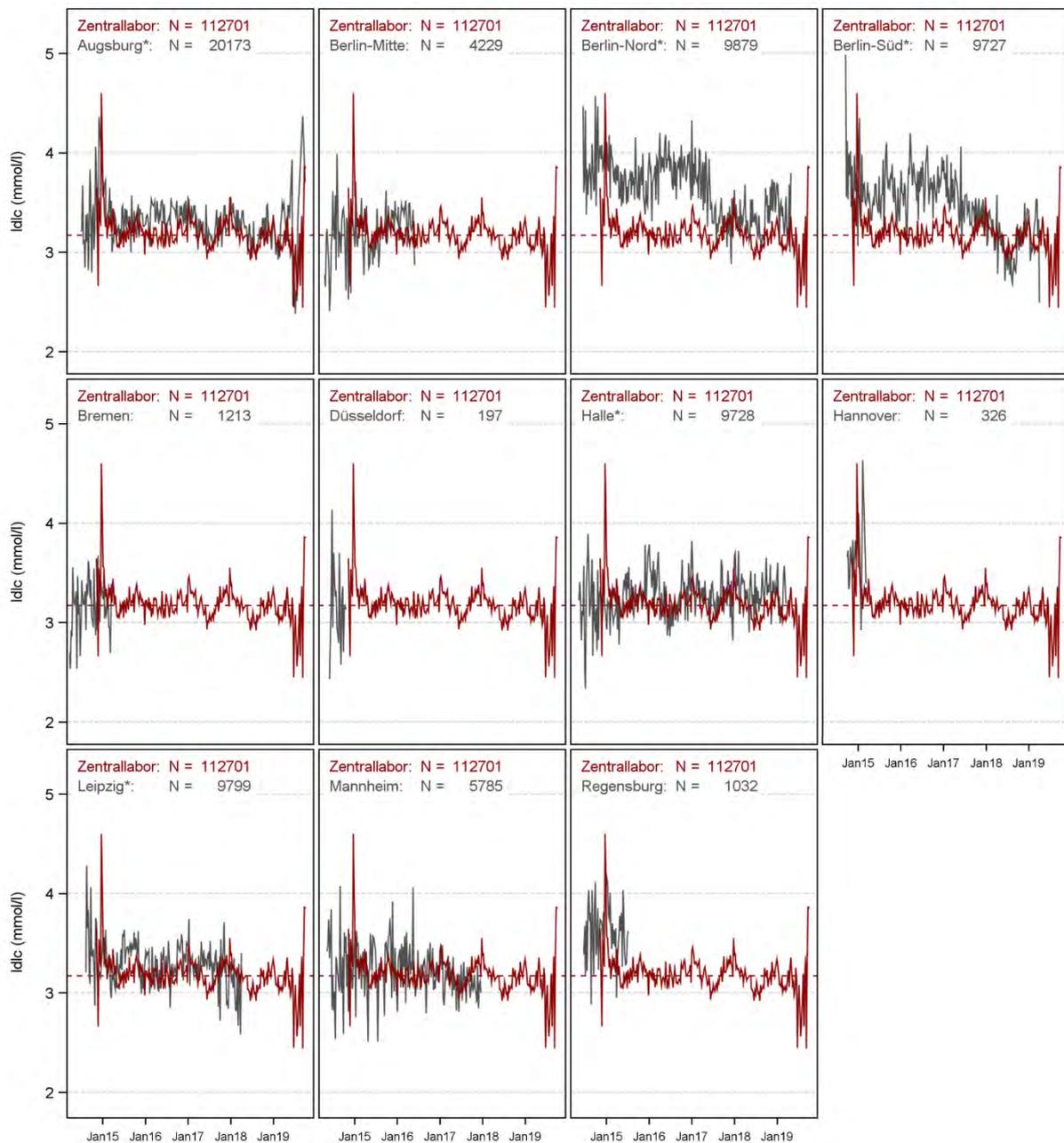


Abbildung 4.34.2. LDL-Cholesterinkonzentration – „Moving Average“ (Mediankonzentration/ Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Fazit:

Die LDL-Cholesterinkonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in 11 der hier betrachteten 16 Studienzentren lokal bestimmt.

Die Verteilung der LDL-Cholesterinkonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Bei den Daten aus den lokalen Laboratorien der Studienzentren Berlin-Nord und Berlin-Süd/Brandenburg zeigte sich ein systematisches Absinken der LDL-Cholesterinkonzentration beginnend ab Juni 2017 bis zum Ende der Basiserhebung. Die Ursache kann in diesem Bericht nicht abschließend geklärt werden. Darüber hinaus zeigt sich im Vergleich zum zentralen Studienlabor eine systematisch höhere Wertelage in den Daten dieser beiden Laboratorien bis zum Absinken der Wertelage im Juni 2017 sowie in den Daten aus dem lokalen Labor des Studienzentrums Regensburg über den gesamten Zeitraum der Messungen. Im Rahmen dieses Berichts kann nicht abschließend geklärt werden ob die Unterschiede auf „echte“ Unterschiede zwischen den StudienteilnehmerInnen oder die Laboranalytik zurückzuführen sind.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Vor einer gemeinsamen Analyse der Sofortanalytik-Daten aus verschiedenen lokalen Studienlaboren untereinander oder in Kombination mit dem zentralen Studienlabor sollte immer geprüft werden, ob entsprechende Daten aus den Nachmessungen im zentralen Studienlabor vorliegen. Die Verwendung einheitlich gemessener Daten ist aus laboratoriumsmedizinischer Sicht jederzeit der Kombination aus Messungen verschiedener Laboratorien vorzuziehen und trägt dazu bei, die Qualität der nachfolgenden Analysen zu erhöhen.

2.35 HDL-Cholesterin (hdlc)

High-density lipoprotein (HDL)-Partikel sind in Leber und Darm synthetisierte Lipoproteine, die zur Hälfte aus Proteinen und zur Hälfte aus Cholesterin, Phospholipiden und Triglyceriden bestehen. Sie sind für den reversen Transport von Cholesterin zuständig, also die Rückführung von überschüssigem Cholesterin aus den Makrophagen in die Leber, wo es über die Gallenwege enteral entsorgt wird. HDL-Cholesterin ist im Unterschied zum LDL-Cholesterin invers mit dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. Niedrige Werte weisen somit auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen hin.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der HDL-Cholesterinkonzentration war Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Sie wurde jedoch nicht in den lokalen Laboratorien der Studienzentren Essen und Kiel durchgeführt.
- **Material:** Die Bestimmung der HDL-Cholesterinkonzentration erfolgte im Serum. Die lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg übermittelten keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die HDL-Cholesterinkonzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.35.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und AU5800 ³ ab 22.11.2018	≥ 0,05
B-S*			
B	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
D	Unbekannt	Unbekannt	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HL*	Photometrie (enzymatisch)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	-
HH*	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	Photometrie (enzymatisch)	AU5822 ³	-
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
NB	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.35.1. HDL-Cholesterin – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die HDL-Cholesterinkonzentration liegen für 195.207 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.729 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 82.478 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Messung der HDL-Cholesterinkonzentration in den lokalen Laboratorien ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Die einzige Ausnahme stellt das Studienzentrum Regensburg dar. Hier fehlen bei 122 der 1.154 lokal analysierten Proben (10,6%) die Messwerte. Die Gründe dafür sind nicht bekannt. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.35.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.729	99,6%	506	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	82.951	82.478	99,4%	471	2
A*	20.255	20.205	99,8%	50	0
B-M	4.237	4.231	99,9%	6	0
B-N*	9.919	9.906	99,9%	11	2
B-S*	9.755	9.742	99,9%	13	0
B	1.219	1.213	99,5%	6	0
D	205	197	96,1%	8	0
FR	450	449	99,8%	1	0
HL*	9.888	9.733	98,4%	155	0
HH*	9.566	9.489	99,2%	77	0
H	326	326	100,0%	0	0
L*	9.811	9.803	99,9%	8	0
MA	5.806	5.792	99,8%	14	0
NB	360	360	100,0%	0	0
R	1.154	1.032	89,4%	122	0

Tabelle 4.35.2. HDL-Cholesterin – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die HDL-Cholesterinkonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,10 mmol/l und 5,20 mmol/l (Abbildung 4.35.1.). Der Median der HDL-Cholesterinkonzentration lag bei zentraler Messung bei 1,49 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 1,40 mmol/l und 1,55 mmol/l. Einzelne hohe und niedrige HDL-Cholesterinkonzentration wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

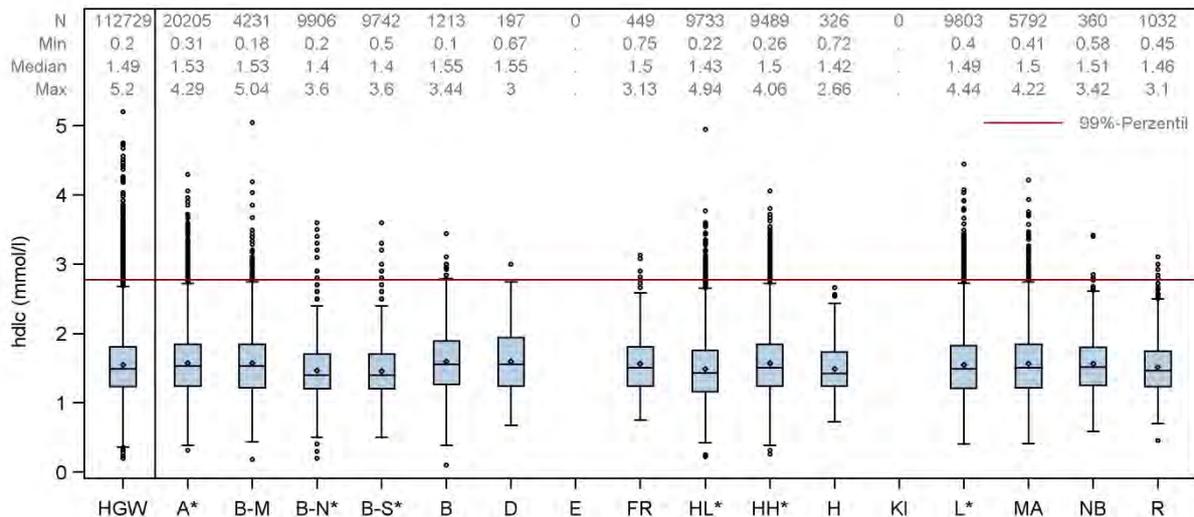


Abbildung 4.35.1. HDL-Cholesterin – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die HDL-Cholesterinkonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.34.2).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Keine.

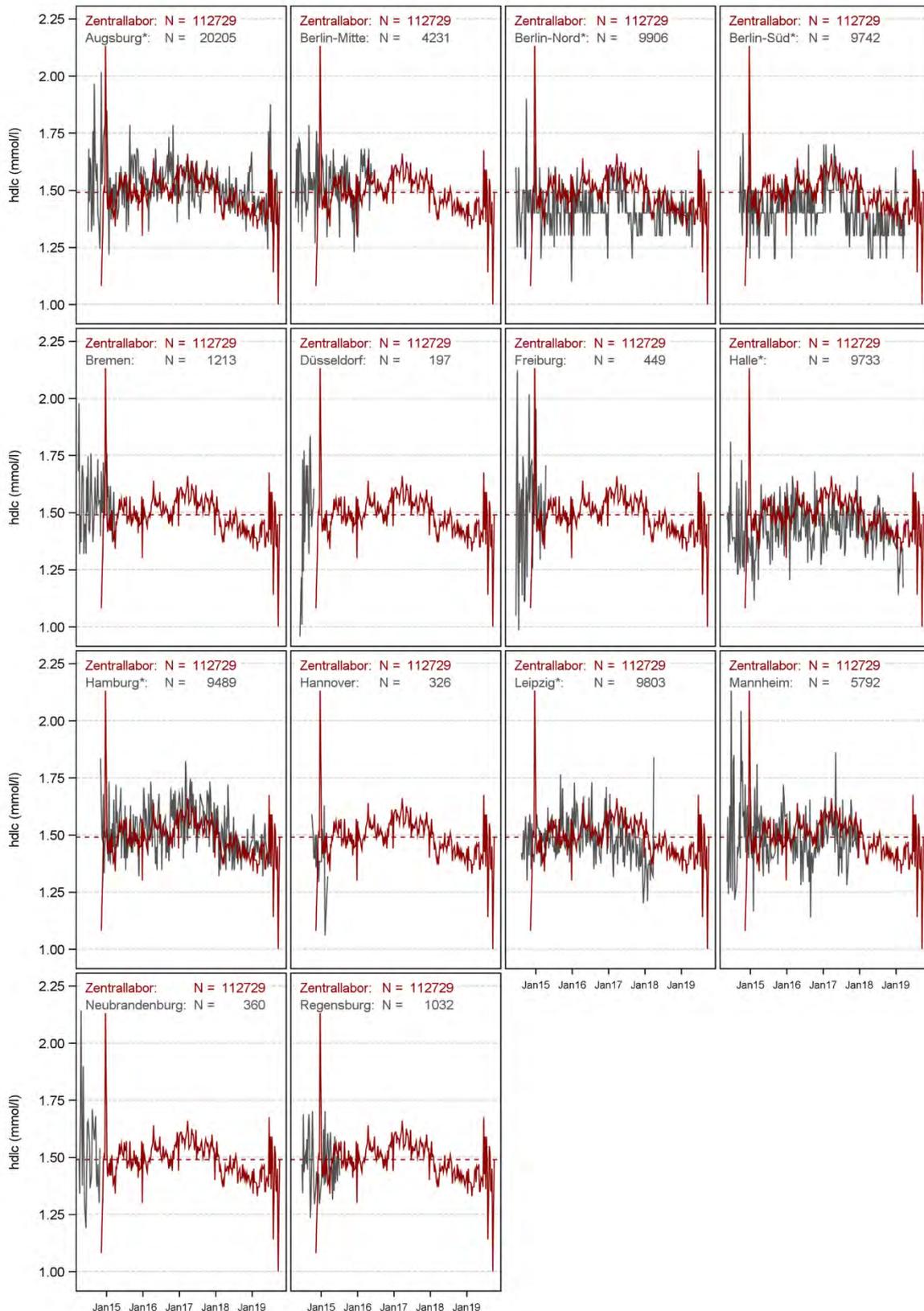


Abbildung 4.35.2. HDL-Cholesterinkonzentration – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik.*Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 1,00 mmol/l beschnitten, einzelne Minimalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Die HDL-Cholesterinkonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in 14 der hier betrachteten 16 Studienzentren lokal bestimmt.

Die Verteilung der HDL-Cholesterinkonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

4.36 C-reaktives Protein, hochsensitiv (hsCRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein wesentlicher Marker zur Diagnostik der akuten Phase einer Inflammation, z.B. bei Infektionen, nach operativen Eingriffen, bei Tumoren und teilweise bei Autoimmunerkrankungen. Der Anstieg der CRP-Konzentration im Blut ist abhängig vom Ausmaß der Inflammation. Bei geringgradiger Inflammation ohne klinische Beschwerden, u.a. bei Atherosklerose, ist die CRP-Konzentration sehr niedrig. Testverfahren, die sehr niedrige CRP-Konzentrationen messen können, werden als hochsensitiv bezeichnet (hsCRP).

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der hsCRP-Konzentration war kein Bestandteil des NAKO-Standardpanels. Sie wurde nur im zentralen Studienlabor in Greifswald und im lokalen Labor des Studienzentrums Leipzig gemessen.
- **Material:** Die Bestimmung der hsCRP-Konzentration erfolgte im Serum.
- **Einheit:** mg/l

Messmethoden:

Die hsCRP-Konzentration wurde mittels Nephelometrie oder Immunturbidimetrie gemessen (Tabelle 4.36.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Nephelometrie	Dimension Vista 1500 ¹	≥ 0,16
lokale Sofortanalytik			
L*	Immunturbidimetrie	Cobas 8000 ²	≥ 0,30 bis März 2017 ≥ 0,60 ab März 2017

Tabelle 4.36.1. HsCRP – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

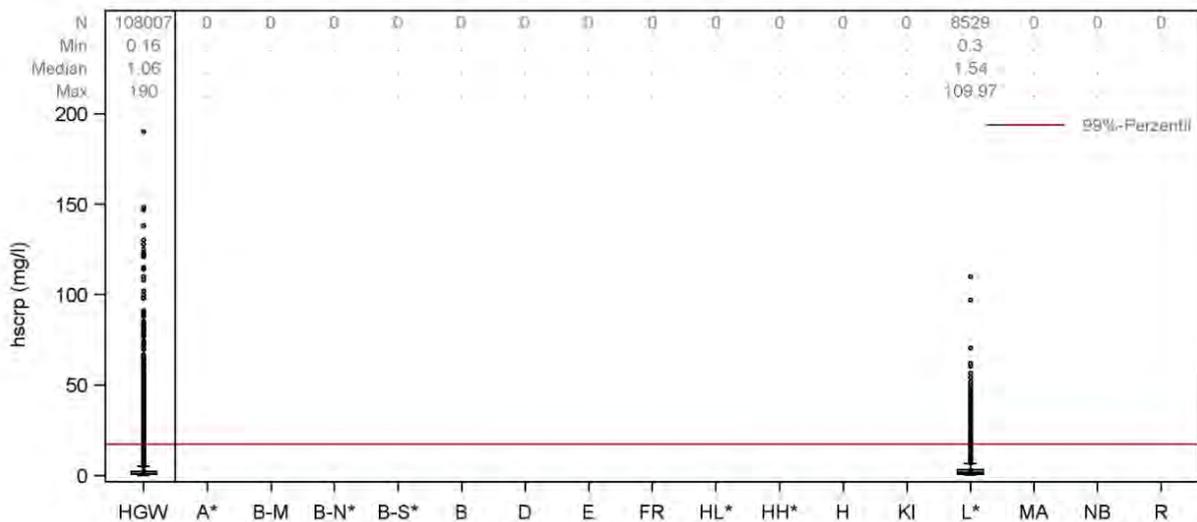
Gültige Messwerte für die hsCRP-Konzentration liegen für 116.536 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 108.007 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 8.529 Messwerte aus dem lokalen Labor des Studienzentrums Leipzig. Die hohe Anzahl an fehlenden Messwerten geht überwiegend auf Proben zurück, in denen die hsCRP-Konzentration so niedrig war, dass sie unterhalb der Messbereichsgrenze lag und damit nicht bestimmt werden konnte (zentrales Studienlabor: n = 4.703 [4,2%]; Studienlabor Leipzig: n = 1.271 [13,0%]). Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für das Studienzentrum Leipzig und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.36.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	108.007	95,4%	525	4.703
lokale Sofortanalytik					
L*	9.811	8.529	86,9%	11	1.271

Tabelle 4.36.2. HsCRP – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die hsCRP-Konzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,16 mg/l und 190 mg/l (Abbildung 4.36.1.). Der Median der hsCRP-Konzentration lag bei zentraler Messung bei 1,06 mg/l, bei lokaler Messung bei 1,54 mg/l. Die Verteilung weist einen großen Wertebereich oberhalb des 99. Perzentils auf. Einzelne hohe und niedrige hsCRP-Konzentrationen wurden als medizinisch plausibel beurteilt.



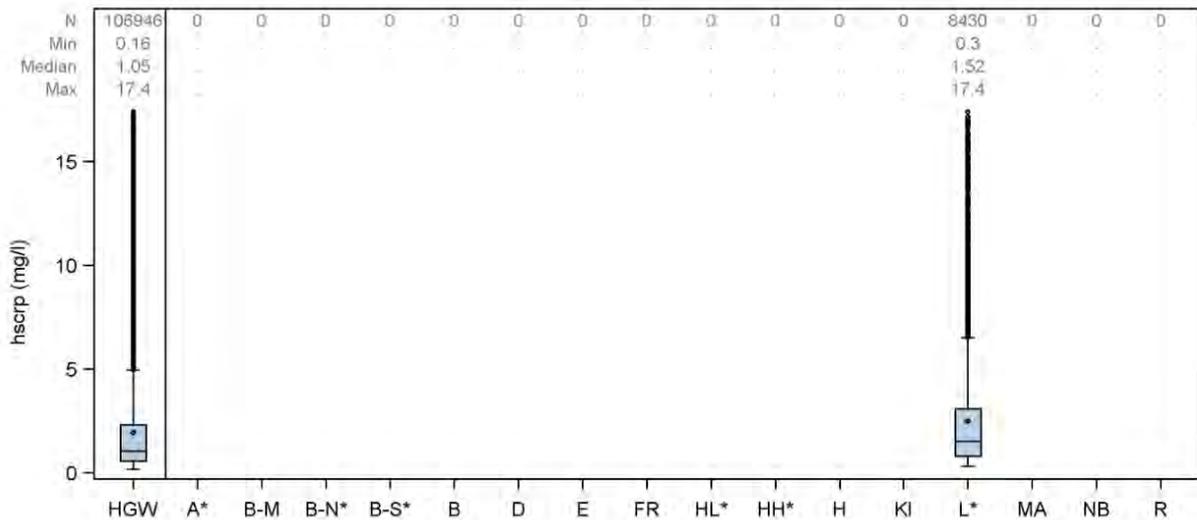


Abbildung 4.36.1. HsCRP – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik in Leipzig sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die hsCRP-Konzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.34.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Leipzig:

- Systematisch höhere Messwerte im Vergleich zum zentralen Studienlabor
- Messwertunterschiede lassen sich vermutlich durch die unterschiedliche Messmethodik erklären

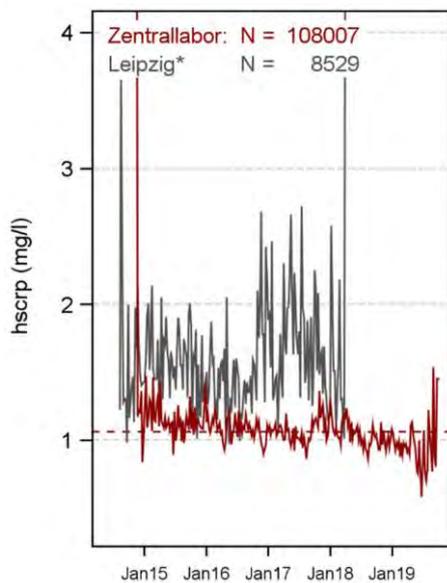


Abbildung 4.36.2. HsCRP – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 4,0 mg/l beschnitten, einzelne Maximalwerte sind daher nicht erkenntlich.

Fazit:

Die hsCRP-Konzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie im lokalen Labor des Studienzentrums Leipzig bestimmt.

Die Verteilung der hsCRP-Konzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Im Vergleich zum zentralen Studienlabor zeigt sich eine systematisch höhere Wertelage in den Daten des lokalen Labors Leipzig. Die Messwertunterschiede lassen sich vermutlich auf die unterschiedliche Messmethodik zurückführen.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die Messwertunterschiede in ihren Analysen je nach Fragestellung angemessen zu berücksichtigen. Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Vor einer gemeinsamen Analyse der Sofortanalytik-Daten aus verschiedenen lokalen Studienlaboren untereinander oder in Kombination mit dem zentralen Studienlabor sollte immer geprüft werden, ob entsprechende Daten aus den Nachmessungen im zentralen Studienlabor vorliegen. Die Verwendung einheitlich gemessener Daten ist aus laboratoriumsmedizinischer Sicht jederzeit der Kombination aus Messungen verschiedener Laboratorien vorzuziehen und trägt dazu bei, die Qualität der folgenden Analysen zu erhöhen.

4.37 oGTT Glukose 0 h (ogtt0)

Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) ist der Standardtest zur Diagnostik einer verminderten Glukosetoleranz. Im oGTT werden die Nüchternglukose (0 h-Wert) und die postprandiale Glukose (2 h-Wert) bewertet. Ein normaler 0 h-Wert liegt < 5,6 mmol/l. Werte zwischen 5,6 mmol/l - 7,0 mmol/l zeigen eine gestörte Nüchternglukose an und ein Diabetes mellitus liegt bei Werten > 7,0 mmol/l vor. Für den oGTT wurden Blutentnahmeröhrchen verwendet, in denen die Glykolyse (*in-vitro* Glukoseverbrauch durch die Blutzellen) durch Zusatz von Natriumfluorid und Citrat gehemmt wird. Im Unterschied zur Glukosemessung aus Serum sind daher höhere Messwerte aus diesen Röhrchen zu erwarten. Bei einer Prüfung zeigten sich in den zentral gemessenen Daten aber keine Unterschiede zwischen der mittleren Serum- und oGTT 0 h-Glukosekonzentration. Hingegen liegt bei den lokal gemessenen Daten in der Regel die oGTT 0 h-Glukosekonzentration, wie erwartet, über jener der Serumwerte. Es existieren jedoch Unterschiede zwischen den lokalen Laboratorien (siehe Abbildung 4.37.3 und Tabelle 4.37.3). Die möglichen Ursachen für die identifizierten Unterschiede zwischen lokaler und zentraler Analytik sind vielfältig. So könnten die längere Transportdauer der Proben bei zentraler Messung oder eine unterschiedliche präanalytische Handhabung der Serum- und oGTT-Röhrchen in den Untersuchungszentren für die Messunterschiede verantwortlich sein. Keiner dieser Erklärungsansätze konnte abschließend geprüft werden bzw. hielt entsprechenden Prüfungen stand. Daher wurden keine Datenkorrekturen vorgenommen. Es bleibt aber festzustellen, dass eine gemeinsame Betrachtung von zentral und lokal gemessenen oGTT-Werten zu erheblichen Fehlinterpretationen führen kann und regionale Unterschiede suggerieren könnte, die keine sind bzw. echte regionale Unterschiede maskiert. Die Empfehlung der Expertengruppe „Diabetes“ lautet daher, bei Betrachtung regionaler Prävalenzen ausschließlich auf die Daten der zentralen Laboranalytik zurückzugreifen. Die Begründung für diese Entscheidung beruht auf den Vorteilen eines zentralen, standardisierten Messverfahrens bei einheitlicher Präanalytik.

In Hinblick auf die oGTT-Daten hat die Expertengruppe „Diabetes“ darüber hinaus eine umfangreiche Prüfung mit Fokus auf die SOP-konforme Durchführung durchgeführt und einen Abgleich mit weiteren Angaben der ProbandInnen zum Diabetes-Status vorgenommen. Im Rahmen dieser Prüfung wurde eine Variable zur Gültigkeit des oGTT abgeleitet, ebenso wie Variablen zum Diabetes-Status der ProbandInnen. Details dazu können dem entsprechenden NAKO QS-Bericht (NAKO-431) entnommen werden.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der oGTT 0h-Glukosekonzentration fand im zentralen Studienlabor und in fast allen lokalen Laboratorien statt. Ausnahmen stellen die lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf, Essen und Kiel dar. Für diese wurden keine entsprechenden Messwerte bestimmt. Die Messwerte des lokalen Labors des Studienzentrums Berlin-Mitte wurden aufgrund einer auffälligen Werteverteilung in Absprache mit der Expertengruppe „Diabetes“ in missing values codiert („666666 – durch Expertengruppe eliminiert“; siehe Abschnitt 2.5.2.3).

- **Material:** Die Bestimmung der oGTT 0h-Glukosekonzentration erfolgte laut SOP im Fluorid-Citrat Plasma. Das lokale Labor des Studienzentrums Regensburg übermittelte keine Angaben zum Untersuchungsmaterial. Für diese Daten konnte somit nicht geprüft werden, ob das korrekte Untersuchungsmaterial verwendet wurde.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die oGTT 0h-Glukosekonzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.37.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und AU5800 ³ ab 22.11.2018	-
B-S*			
B	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HL*	Photometrie (enzymatisch)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	-
HH*	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	Photometrie (enzymatisch)	AU5822 ³	-
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
NB	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.37.1. OGTT 0h-Glukose – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die oGTT 0h-Glukosekonzentration liegen für 19.927 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 10.502 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 9.425 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Teilnahme am oGTT war zu Beginn der Basiserhebung für 20% der NAKO-ProbandInnen geplant, im Jahr 2017 erfolgte eine Reduktion auf 10%. Dies erklärt die hohe Anzahl an fehlenden Messwerten. Im Studienzentrum Berlin-Mitte wurden alle Messwerte aufgrund einer auffälligen Werteverteilung in missing values codiert. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und

fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.37.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	10.502	9,30%	102.733	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	82.746	9.425	11,4%	73.321	0
A*	20.255	2.531	12,5%	17.724	0
B-M	4.237	0	0,0%	4.237	0
B-N*	9.919	985	9,9%	8.934	0
B-S*	9.755	1.029	10,5%	8.726	0
B	1.219	183	15,0%	1.036	0
FR	450	50	11,1%	400	0
HL*	9.888	999	10,1%	8.889	0
HH*	9.566	1.250	13,1%	8.316	0
H	326	86	26,4%	240	0
L*	9.811	1.152	11,7%	8.659	0
MA	5.806	915	15,8%	4.891	0
NB	360	58	16,1%	302	0
R	1.154	187	16,2%	967	0

Tabelle 4.37.2. OGTT 0h-Glukose – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die oGTT 0h-Glukosekonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 2,0 mmol/l und 28,3 mmol/l (Abbildung 4.37.1.). Der Median der oGTT 0h-Glukosekonzentration lag bei zentraler Messung bei 5,1 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 5,1 mmol/l und 5,7 mmol/l. Einzelne hohe und niedrige oGTT 0h-Glukosekonzentrationen wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

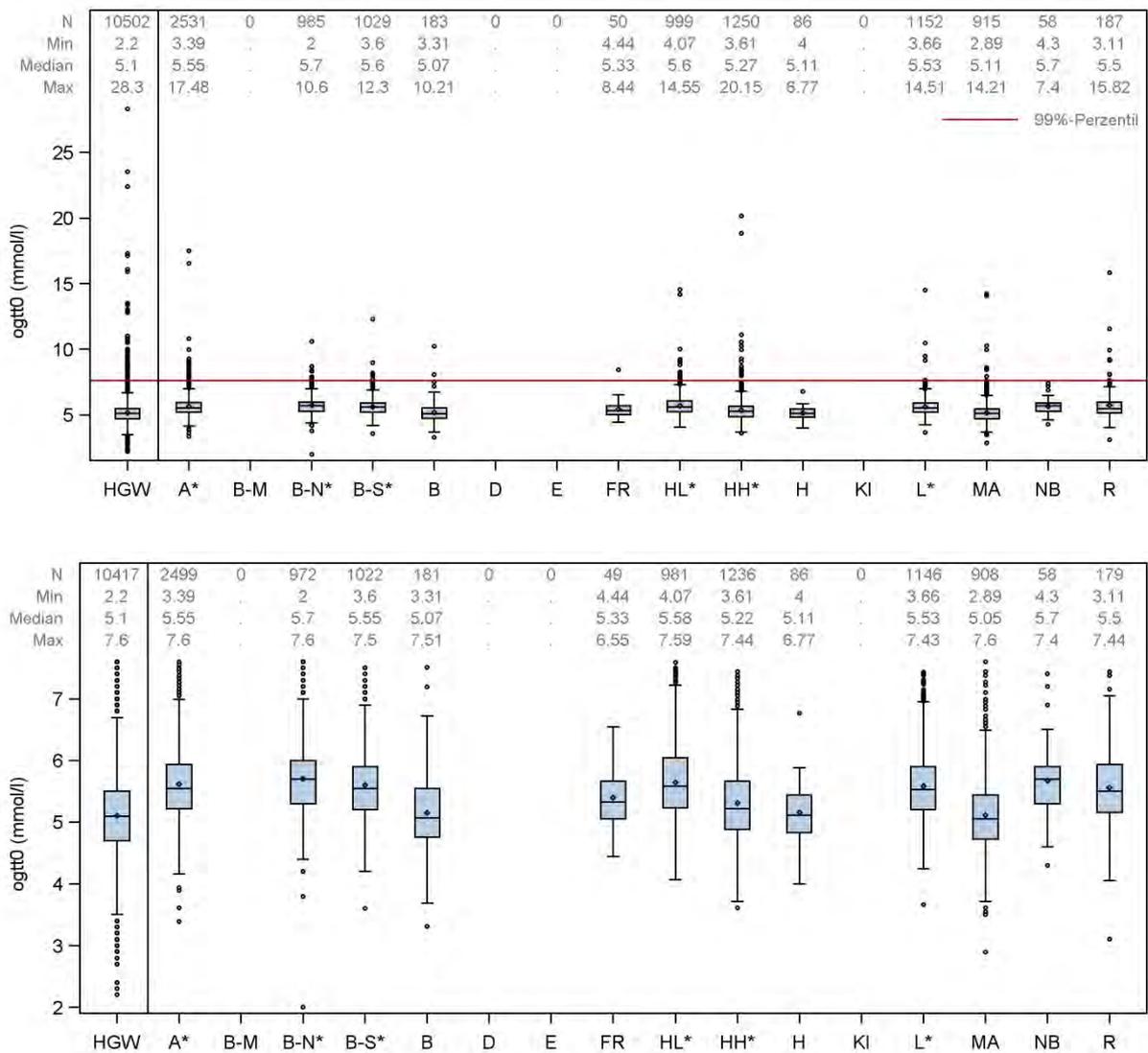


Abbildung 4.37.1. OGTT 0h-Glukose – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die oGTT 0h-Glukosekonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.37.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

- Die Messwerte der oGTT 0h-Glukosekonzentration fast aller Studienzentren die überwiegend oder komplett in lokalen Laboratorien gemessen haben, liegen systematisch über jenen aus dem zentralen Studienlabor (Abbildung 4.37.2.)

- Die Messwerte der oGTT 0h-Glukosekonzentration aus lokaler Messung liegen, wie erwartet, im Durchschnitt über jenen der Serumwerte (Abbildung 4.37.3.). Es existieren jedoch Unterschiede zwischen den lokalen Laboratorien. So liegen die Unterschiede zwischen der mittleren Nüchtern-Glukose aus dem oGTT und der mittleren Serum-Glukose in diesen Daten zwischen +0,0 mmol/l und +0,4 mmol/l (Tabelle 4.37.3.). Bei zentraler Messung sind die Messwerte hingegen vergleichbar (im Mittel +0,0 mmol/l).
- Die möglichen Ursachen für die identifizierten Unterschiede zwischen lokaler und zentraler Analytik sind vielfältig. Vermutlich handelt es sich um ein Zusammenspiel verschiedener Ursachen. Denkbar sind, u.a.:
 - Eine verminderte Glukosekonzentration im zentralen Studienlabor aufgrund längerer Transportdauer
 - Eine unterschiedliche präanalytische Handhabung der Röhrchen bei Versand ins zentrale vs. lokale Labor (z.B. unterschiedliches Schwenken der Röhrchen)
 - „Echte“ Unterschiede zwischen den StudienteilnehmerInnen/Studienzentren
 - Unterschiede in der Probandenselektion über die Zeit, d.h. höherer Anteil an stoffwechselgesunden TeilnehmerInnen zum Ende der Basiserhebung und bei Wechsel vom lokalen zum zentralen Studienlabor
- Keiner dieser Erklärungsansätze konnte abschließend geprüft werden bzw. hielt entsprechenden Prüfungen stand. Daher wurden keine Änderungen in den Daten vorgenommen.
- Es muss aber festgestellt werden, dass eine gemeinsame Betrachtung von zentral und lokal gemessenen oGTT-Werten zu Fehlinterpretationen führen kann und regionale Unterschiede suggerieren kann, die keine sind bzw. echte Unterschiede maskiert.

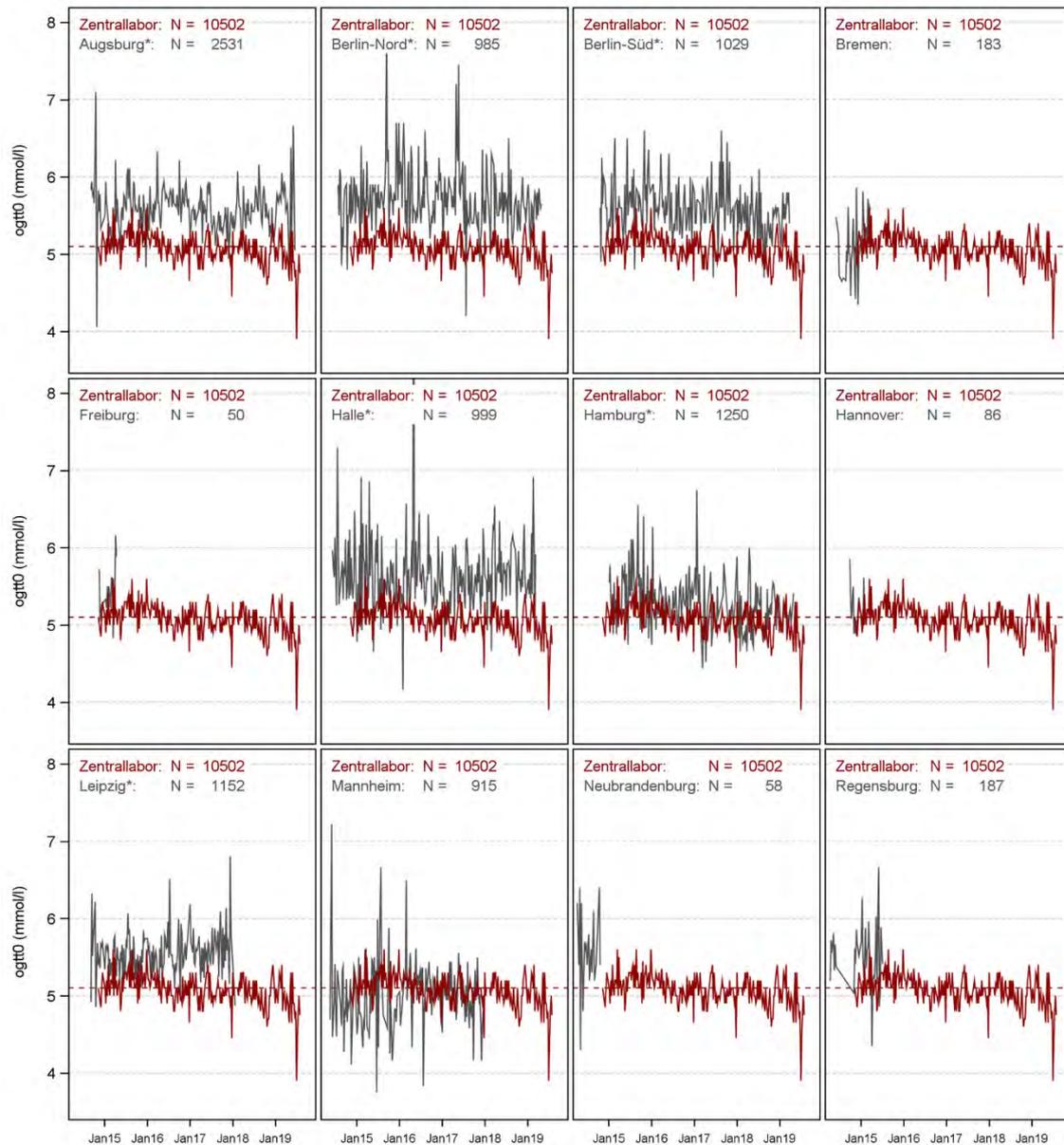


Abbildung 4.37.2. OGTT 0h-Glukose – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 8,0 mmol/l beschnitten, einzelne Maximalwerte sind daher nicht erkenntlich.

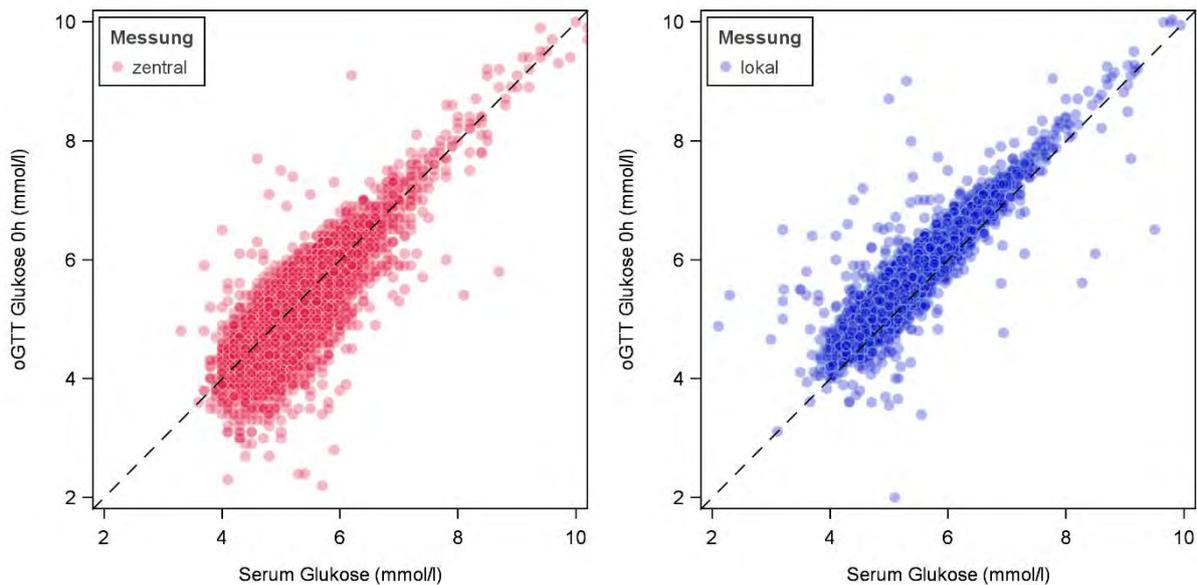


Abbildung 4.37.3. Scatterplots der Messwerte der Serum Glukose- und der oGTT 0h-Glukosekonzentration getrennt nach zentraler (n = 10.492) und lokaler (n = 8.141) Analytik. Berücksichtigt wurden nur TeilnehmerInnen mit vollständigen oGTT 0h- und Serum-Glukosemesswerten. Für die bessere Übersichtlichkeit wurde die y-Achse bei 10,0 mmol/l beschnitten, einzelne Maximalwerte sind daher nicht erkenntlich.

SZ / Labor	n	Median (1.-3. Quartil)	
		Serum Glukose, mmol/l	oGTT 0h-Glukose, mmol/l
zentrale Sofortanalytik			
HGW	10.492	5,10 (4,80 - 5,50)	5,10 (4,70 - 5,50)
lokale Sofortanalytik			
Gesamt	8.141	5,22 (4,88 - 5,61)	5,51 (5,17 - 5,94)
Augsburg	2.530	5,33 (5,00 - 5,72)	5,55 (5,22 - 5,94)
Berlin-Nord	983	5,30 (4,90 - 5,60)	5,70 (5,30 - 6,00)
Berlin-Süd/Brandenburg	1.028	5,20 (4,80 - 5,60)	5,60 (5,20 - 5,90)
Bremen	24	5,11 (4,94 - 5,44)	5,16 (4,71 - 5,70)
Halle	998	5,25 (4,89 - 5,68)	5,60 (5,23 - 6,07)
Hamburg	1.212	5,00 (4,66 - 5,38)	5,25 (4,88 - 5,66)
Hannover	82	5,11 (4,88 - 5,44)	5,11 (4,83 - 5,44)
Leipzig	1.147	5,29 (4,95 - 5,67)	5,53 (5,20 - 5,91)
Mannheim	53	5,00 (4,50 - 5,38)	5,05 (4,55 - 5,44)
Regensburg	84	5,47 (5,03 - 6,27)	5,50 (5,03 - 6,27)

Tabelle 4.37.3. Gegenüberstellung des Medians (1.-3. Quartil) der Serum Glukose- und der oGTT 0h-Glukosekonzentration getrennt nach zentraler (n = 10.492) und lokaler (n = 8.141) Analytik. Berücksichtigt wurden nur TeilnehmerInnen mit vollständigen oGTT 0h- und Serum-Glukosemesswerten.

Fazit:

Die oGTT 0h-Glukosekonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in 13 der hier betrachteten 16 Studienzentren lokal bestimmt.

Die Verteilung der oGTT 0h-Glukosekonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Bei detaillierter Analyse der Daten und einem Abgleich mit den Messwerten der Serum-Glukosekonzentration zeigte sich im Vergleich zu den Daten aus dem zentralen Studienlabor eine systematisch höhere Wertelage in fast allen lokalen Laboratorien. Zudem lagen die Messwerte der oGTT 0h-Glukosekonzentration bei lokaler Messung im Durchschnitt über der Serum-Glukosekonzentration, während die Messwerte bei zentraler Messung im Durchschnitt vergleichbar waren. Diese Beobachtung ist vermutlich durch ein Zusammenspiel verschiedener Ursachen bedingt und konnte nicht abschließend aufgeklärt werden.

Eine gemeinsame Betrachtung von zentral und lokal gemessenen oGTT-Werten kann zu Fehlinterpretationen führen und regionale Unterschiede suggerieren, die keine sind bzw. echte regionale Unterschiede maskieren. Die Empfehlung der Expertengruppe „Diabetes“ lautet daher, bei Vergleichen regionaler Diabetesprävalenzen ausschließlich auf die Daten der zentralen Laboranalytik zurückzugreifen. Die Begründung für diese Entscheidung beruht auf den Vorteilen eines zentralen, standardisierten Messverfahrens bei einheitlicher Präanalytik. Die Expertengruppe „Diabetes“ hat darüber hinaus Variablen zur Gültigkeit des oGTT und zum Diabetesstatus der NAKO-TeilnehmerInnen generiert. Diese sollten von den DatennutzerInnen mit beantragt und verwendet werden.

Wenn im Rahmen anderer Projekte (keine Ermittlung von Prävalenzen) oGTT-Daten aus zentraler und lokaler Messung gemeinsam verwendet werden sollen, muss bei allen Analysen das Studienlabor (zentral vs. lokal) adäquat berücksichtigt werden. Entsprechende Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Wenn die Daten zum Glukosestoffwechsel der TeilnehmerInnen im Rahmen von wissenschaftlichen Analyseprojekten nur eine beschreibende Funktion haben, sollte auf die Messwerte der Serum-Glukosekonzentration bzw. des HbA1c zurückgegriffen werden. Diese sind für nahezu alle NAKO-TeilnehmerInnen vorhanden und speziell die Messwerte der Serum-Glukosekonzentration sind sehr gut zwischen den Studienlaboren vergleichbar.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die o.g. Handlungsempfehlungen in ihren Analysen je nach Forschungsfrage angemessen zu berücksichtigen. Ein Vorschlag für eine publikationsfähige Formulierung hinsichtlich der Limitationen der oGTT-Glukosemesswerte in deutscher und englischer Sprache wird nachfolgend gegeben.

Deutsch: Im Rahmen des oGTT erfolgte die Messung der Glukosekonzentration aus Blutentnahmeröhrchen, die zur Glykolyseinhibition ein Additiv mit Fluorid und Citrat enthielten. Die Messung der Nüchtern- und 2h-Glukosekonzentration erfolgte in einem lokalen Labor in der Nähe des Studienzentrums oder im zentralen Studienlabor nach Postversand. Zwischen lokaler und zentraler Messung zeigten sich Unterschiede in der Wertelage der Nüchternglukose mit höheren Werten bei lokaler Messung. Diese Beobachtung ist vermutlich durch ein Zusammenspiel verschiedener Ursachen bedingt und konnte nicht abschließend aufgeklärt werden. Um Fehlinterpretationen bei gemeinsamer Betrachtung von lokal und zentral gemessenen oGTT-Werten zu vermeiden, wurde der zentralen Messung der Vorzug gegeben. Die Begründung für diese Entscheidung beruht auf den Vorteilen eines zentralen, standardisierten Messverfahrens bei einheitlicher Präanalytik.

Englisch: Glucose concentrations from the oGTT were obtained from blood collection tubes containing an additive with fluoride and citrate, which inhibits the *in-vitro* glycolysis. Glucose measurements in these tubes were performed either in local laboratories close to the study centre or in the central study laboratory after postal shipping. Glucose concentrations differed between local and central measurements with higher values in local laboratories. This observation remains unresolved and is likely a combination of various factors. To avoid misinterpretations when comparing or combining local and central measurements, preference was given to the central measurement. Reasons for this decision include the benefits of centralized, standardized measurements with similar pre-analytic conditions.

4.38 oGTT Glukose 2 h (ogtt2)

Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) ist der Standardtest zur Diagnostik einer verminderten Glukosetoleranz. Im oGTT werden die Nüchternglukose (0 h-Wert) und die postprandiale Glukose (2 h-Wert) bewertet. Ein normaler 2 h-Wert liegt $< 7,8$ mmol/l. Werte zwischen $7,8$ mmol/l - $11,0$ mmol/l zeigen eine gestörte Glukosetoleranz an und ein Diabetes mellitus liegt bei Werten $\geq 11,1$ mmol/l vor. Für den oGTT wurden Blutentnahmeröhrchen verwendet, in denen die Glykolyse (*in-vitro* Glukoseverbrauch durch die Blutzellen) durch Zusatz von Natriumfluorid und Citrat gehemmt wird. Wie unter Punkt 1.7.5 und 2.35 beschrieben und diskutiert, fand eine besonders intensive Prüfung der Messwerte der Serum-Glukose und des oGTT in Zusammenarbeit mit der Expertengruppe „Diabetes“ statt. Daraus resultierend lautet die Empfehlung, bei Betrachtung regionaler Prävalenzen ausschließlich auf die Daten der zentralen Laboranalytik zurückzugreifen. Die Begründung für diese Entscheidung beruht auf den Vorteilen eines zentralen, standardisierten Messverfahrens bei einheitlicher Präanalytik.

In Hinblick auf die oGTT-Daten hat die Expertengruppe „Diabetes“ darüber hinaus eine umfangreiche Prüfung mit Fokus auf die SOP-konforme Durchführung durchgeführt und einen Abgleich mit weiteren Angaben der ProbandInnen zum Diabetes-Status vorgenommen. Im Rahmen dieser Prüfung wurde eine Variable zur Gültigkeit des oGTT abgeleitet, ebenso wie Variablen zum Diabetes-Status der ProbandInnen. Details dazu können dem entsprechenden NAKO QS-Bericht (NAKO-431) entnommen werden.

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Bestimmung der oGTT 2h-Glukosekonzentration fand im zentralen Studienlabor und in fast allen lokalen Laboratorien statt. Ausnahmen stellen die lokalen Laboratorien der Studienzentren Düsseldorf, Essen und Kiel dar. Für diese wurden keine entsprechenden Messwerte bestimmt. Die Messwerte des lokalen Labors des Studienzentrums Berlin-Mitte wurden aufgrund einer auffälligen Werteverteilung in Absprache mit der Expertengruppe „Diabetes“ in missing values codiert („666666 – durch Expertengruppe eliminiert“; siehe Abschnitt 2.5.2.3).
- **Material:** Die Bestimmung der oGTT 2h-Glukosekonzentration erfolgte laut SOP im Fluorid-Citrat Plasma. Das lokale Labor des Studienzentrums Regensburg übermittelte keine Angaben zum Untersuchungsmaterial. Für diese Daten konnte somit nicht geprüft werden, ob das korrekte Untersuchungsmaterial verwendet wurde.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die oGTT 2h-Glukosekonzentration wurde mittels Photometrie gemessen (Tabelle 4.38.1.).

SZ/Labor	Messmethode	Messplattform	Messbereichsgrenzen
zentrale Sofortanalytik			
HGW	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
lokale Sofortanalytik			
A*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8100 ²	-
B-M	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
B-N*	Photometrie (enzymatisch)	AU680 ³ bis 21.11.2018 und AU5800 ³ ab 22.11.2018	-
B-S*			
B	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
FR	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
HL*	Photometrie (enzymatisch)	DxC 800 ³ bis 13.04.2015 und Cobas c701 ² ab 14.04.2015	-
HH*	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
H	Photometrie (enzymatisch)	AU5822 ³	-
L*	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 8000 ²	-
MA	Photometrie (enzymatisch)	Dimension Vista 1500 ¹	-
NB	Photometrie (enzymatisch)	Cobas 6000 ²	-
R	Unbekannt	Unbekannt	-

Tabelle 4.38.1. OGTT 2h-Glukose – Messverfahren, –plattformen und Messbereichsgrenzen nach Studienzentrum bzw. verantwortlichem Labor. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. ¹Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland; ² Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz; ³ Beckman Coulter, Brea, USA

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Messwerte für die oGTT 2h-Glukosekonzentration liegen für 19.595 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 10.385 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 9.210 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Teilnahme am oGTT war zu Beginn der Basiserhebung für 20% der NAKO-ProbandInnen geplant, im Jahr 2017 erfolgte eine Reduktion auf 10%. Dies erklärt die hohe Anzahl an fehlenden Messwerten. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.38.2.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Messwerte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	10.385	9,20%	102.850	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	82.746	9.210	11,1%	73.536	0
A*	20.255	2.535	12,5%	17.720	0
B-M	4.237	0	0,0%	4.237	0
B-N*	9.919	980	9,9%	8.939	0
B-S*	9.755	1.030	10,6%	8.725	0
B	1.219	201	16,5%	1.018	0
FR	450	9	2,0%	441	0
HL*	9.888	983	9,9%	8.905	0
HH*	9.566	1.174	12,3%	8.392	0
H	326	85	26,1%	241	0
L*	9.811	1.150	11,7%	8.661	0
MA	5.806	901	15,5%	4.905	0
NB	360	58	16,1%	302	0
R	1.154	104	9,0%	1.050	0

Tabelle 4.38.2. OGTT 2h-Glukose – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden Messwerte sowie Messwerte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Messwerte:

Die oGTT 2h-Glukosekonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 2,0 mmol/l und 34,4 mmol/l (Abbildung 4.38.1.). Der Median der oGTT 2h-Glukosekonzentration lag bei zentraler Messung bei 5,4 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 5,3 mmol/l und 6,5 mmol/l. Einzelne hohe und niedrige oGTT 2h-Glukosekonzentrationen wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

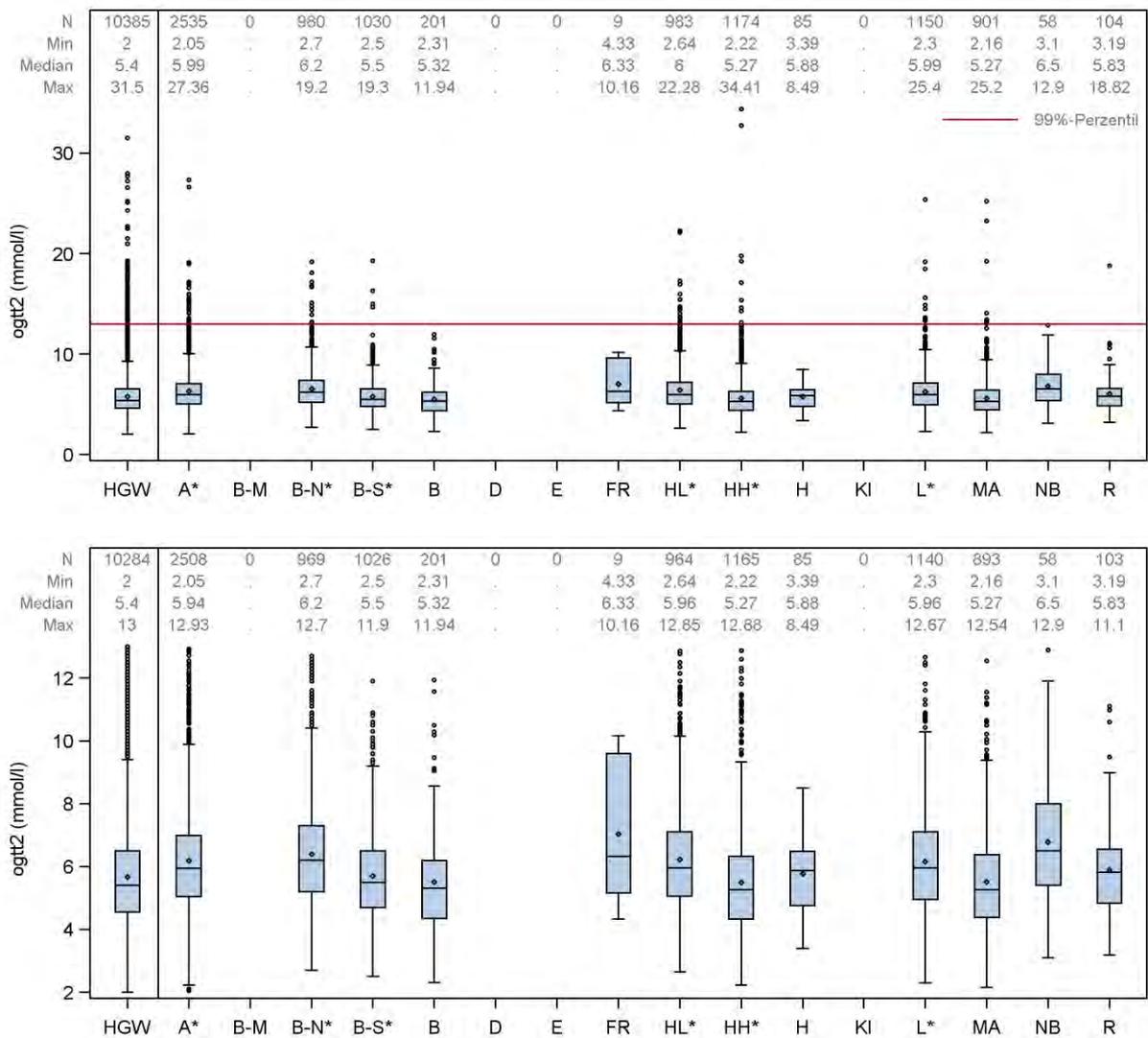


Abbildung 4.38.1. OGTT 2h-Glukose – Verteilung der Messwerte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). Oben, alle Messwerte; Unten, alle Messwerte unterhalb des 99. Perzentils. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Insgesamt ist die oGTT 2h-Glukosekonzentration über den Berichtszeitraum stabil. Ausreißer im Median, zu Beginn und am Ende der jeweiligen Berichtszeiträume erklären sich in der Regel durch geringe Fallzahlen in den betreffenden Zeiträumen (Abbildung 4.38.2.).

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

- Die Messwerte der oGTT 2h-Glukosekonzentration fast aller Studienzentren die überwiegend oder komplett in lokalen Laboratorien gemessen haben, liegen systematisch über jenen aus dem zentralen Studienlabor (Abbildung 4.38.2.)

- Die möglichen Ursachen für die identifizierten Unterschiede zwischen lokaler und zentraler Analytik sind vielfältig und ausführlich im Abschnitt zur oGTT 0h-Glukosekonzentration (4.37) beschrieben.
- Keiner der Erklärungsansätze konnte abschließend geprüft werden bzw. hielt entsprechenden Prüfungen stand. Daher wurden keine Änderungen in den Daten vorgenommen.
- Es muss aber festgestellt werden, dass eine gemeinsame Betrachtung von zentral und lokal gemessenen oGTT-Werten zu Fehlinterpretationen führen kann und regionale Unterschiede suggerieren kann, die keine sind bzw. echte Unterschiede maskiert.

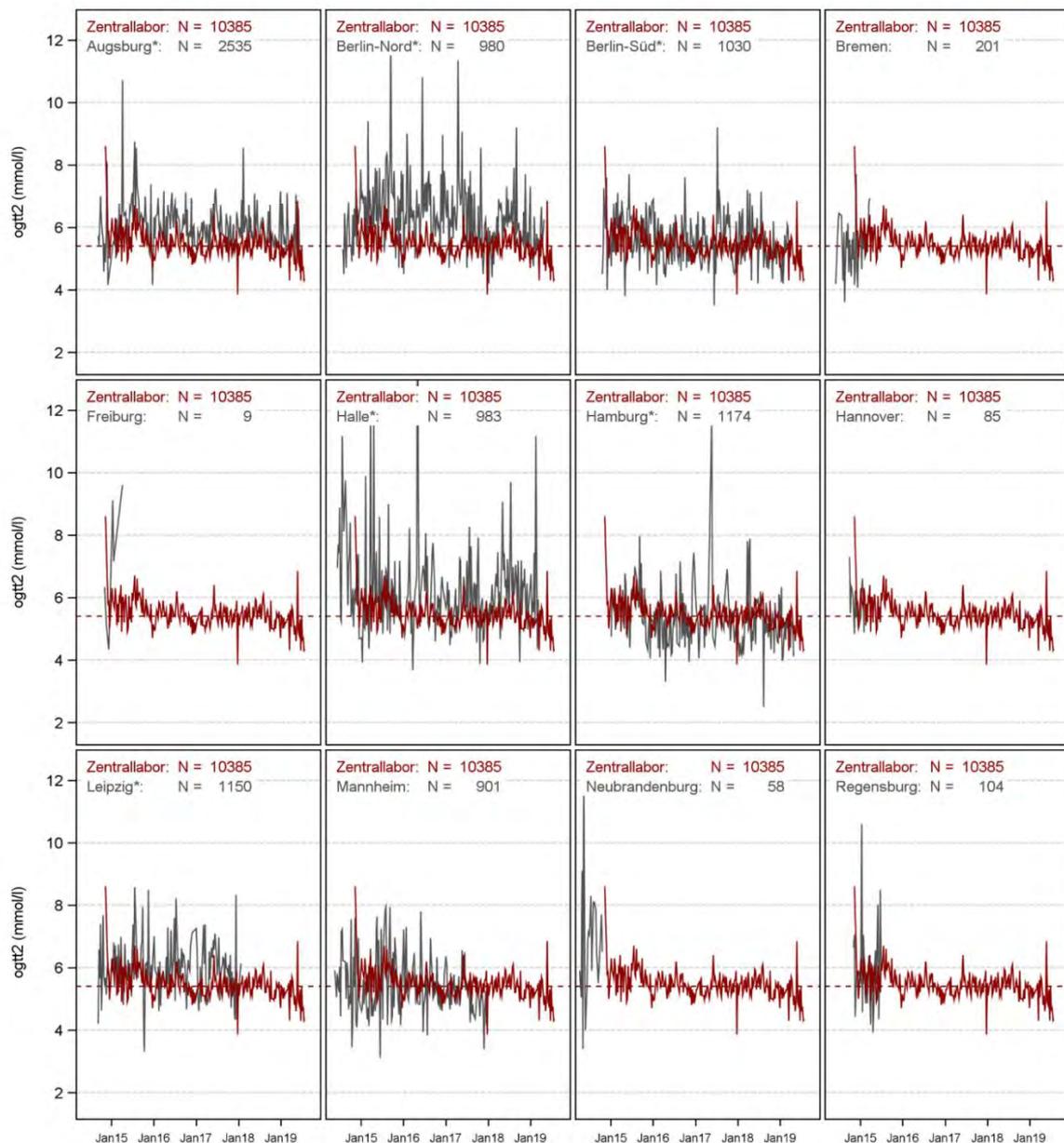


Abbildung 4.38.2. OGTT 2h-Glukose – „Moving Average“ (Mediankonzentration/Woche) der Messwerte über den Berichtszeitraum für die lokale und zentrale Analytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien. Die y-Achse wurde bei 12,5 mmol/l beschnitten, einzelne Maximalwerte sind daher nicht erkennlich.

Fazit:

Die oGTT 2h-Glukosekonzentration wurde im Rahmen der Basiserhebung im zentralen Studienlabor sowie in 13 der hier betrachteten 16 Studienzentren lokal bestimmt.

Die Verteilung der oGTT 2h-Glukosekonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Bei detaillierter Analyse der Daten und einem Abgleich mit den Messwerten der Serum-Glukosekonzentration zeigte sich im Vergleich zu den Daten aus dem zentralen Studienlabor eine systematisch höhere Wertelage in fast allen lokalen Laboratorien. Zudem lagen die Messwerte der oGTT 0h-Glukose bei lokaler Messung im Durchschnitt über der Serum-Glukosekonzentration, während die Messwerte bei zentraler Messung im Durchschnitt vergleichbar waren. Diese Beobachtung ist vermutlich durch ein Zusammenspiel verschiedener Ursachen bedingt und konnte nicht abschließend aufgeklärt werden.

Eine gemeinsame Betrachtung von zentral und lokal gemessenen oGTT-Werten kann zu Fehlinterpretationen führen und regionale Unterschiede suggerieren, die keine sind bzw. echte regionale Unterschiede maskieren. Die Empfehlung der Expertengruppe „Diabetes“ lautet daher, bei Vergleichen regionaler Diabetesprävalenzen ausschließlich auf die Daten der zentralen Laboranalytik zurückzugreifen. Die Begründung für diese Entscheidung beruht auf den Vorteilen eines zentralen, standardisierten Messverfahrens bei einheitlicher Präanalytik. Die Expertengruppe „Diabetes“ hat darüber hinaus Variablen zur Gültigkeit des oGTT und zum Diabetesstatus der NAKO-Teilnehmer generiert. Diese sollten von den DatennutzerInnen mit beantragt und verwendet werden.

Wenn im Rahmen anderer Projekte (keine Ermittlung von Prävalenzen) oGTT-Daten aus zentraler und lokaler Messung gemeinsam verwendet werden sollen, muss bei allen Analysen das Studienlabor (zentral vs. lokal) adäquat berücksichtigt werden. Entsprechende Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Wenn die Daten zum Glukosestoffwechsel der TeilnehmerInnen im Rahmen von wissenschaftlichen Analyseprojekten nur eine beschreibende Funktion haben, sollte auf die Messwerte der Serum-Glukosekonzentration bzw. des HbA1c zurückgegriffen werden. Diese sind für nahezu alle NAKO-TeilnehmerInnen vorhanden und speziell die Messwerte der Serum-Glukosekonzentration sind sehr gut zwischen den Studienlaboren vergleichbar.

Die DatennutzerInnen sind aufgefordert, die o.g. Handlungsempfehlungen in ihren Analysen je nach Forschungsfrage angemessen zu berücksichtigen. Bitte beachten Sie hierzu auch die in Abschnitt 4.37 formulierten Hinweise zur oGTT 0h-Glukosekonzentration. Dort findet sich

auch ein Vorschlag für eine publikationsfähige Formulierung hinsichtlich der Limitationen der oGTT-Glukosemesswerte in deutscher und englischer Sprache.

4.39 LDL-Cholesterin, berechnet (ldlc_calc)

Im Zuge der Datenaufbereitung wurde die LDL-Cholesterinkonzentration nach der Friedewald Formel (siehe Thomas, L (Hrsg). Labor und Diagnose 2020; https://www.labor-und-diagnose-2020.de/k04.html#_idTextAnchor_1948; letzter Zugriff: 07.02.2024) einheitlich durch das IKCL berechnet (siehe Abschnitt 2.3).

Friedewald Formel:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamt-Cholesterin} - (\text{HDL-Cholesterin} + \text{Triglyceride} / 2,22)$$

Alle Messwerte in mmol/l. In Fällen, in denen einer der beiden für die Berechnung notwendigen Messwerte fehlte, die Triglyceridkonzentration > 4,6 mmol/l lag oder wenn die Blutabnahme im nicht-nüchternen Zustand erfolgte, wurde keine Berechnung vorgenommen. Entsprechende Werte wurden als missing values codiert („999999 – Fehlender Wert, keine gültigen Angaben vorhanden“).

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Berechnung der LDL-Cholesterinkonzentration wurde für die Messwerte des zentralen Studienlabors sowie für die Messwerte aus den lokalen Laboratorien der Studienzentren Augsburg, Berlin-Mitte, Berlin-Nord, Berlin-Süd/Brandenburg, Düsseldorf, Freiburg, Hamburg und Mannheim vorgenommen.
- **Material:** Die Berechnung der LDL-Cholesterinkonzentration beruht auf Messwerten, die überwiegend im Serum erhoben wurden. Das lokale Labor des Studienzentrums Düsseldorf übermittelte keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die LDL-Cholesterinkonzentration wurde einheitlich durch das IKCL berechnet.

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für die berechnete LDL-Cholesterinkonzentration liegen für 24.670 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 14.692 Werte aus dem zentralen Studienlabor und 9.978 Werte aus den lokalen Laboratorien. Der hohe Anteil an fehlenden Werten ist darauf zurückzuführen, dass die LDL-Cholesterinkonzentration nur für nüchterne ProbandInnen mit Triglyceridkonzentration ≤ 4,6 mmol/l berechnet wurde. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.39.1.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Werte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	14.692	13,0%	98.543	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	60.193	9.982	16,6%	50.211	0
A*	20.255	3.523	17,4%	16.732	0
B-M	4.237	648	15,3%	3.589	0
B-N*	9.919	1.239	12,5%	8.680	0
B-S*	9.755	1.207	12,4%	8.548	0
D	205	5	2,4%	200	0
FR	450	64	14,2%	386	0
HH*	9.566	2.183	22,8%	7.383	0
MA	5.806	1.113	19,2%	4.693	0

Tabelle 4.39.1. LDL-Cholesterin, berechnet – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden berechneten Werte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Werte:

Die berechnete LDL-Cholesterinkonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,29 mmol/l und 8,64 mmol/l (Abbildung 4.39.1.). Der Median der berechneten LDL-Cholesterinkonzentration lag bei zentraler Messung bei 3,06 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 2,93 mmol/l und 4,15 mmol/l. Einzelne hohe und niedrige berechnete LDL-Cholesterinkonzentration wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

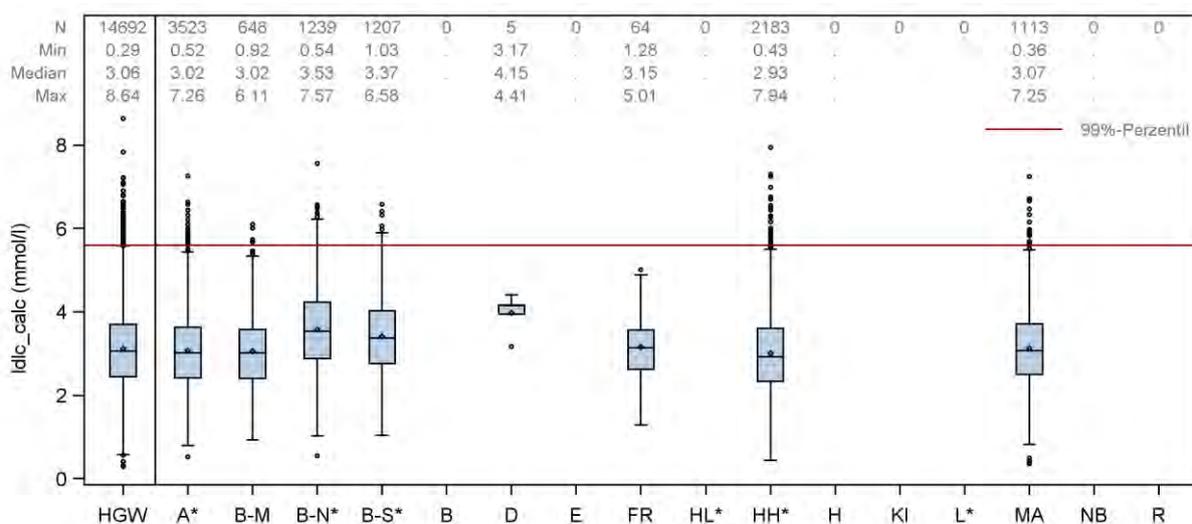


Abbildung 4.39.1. LDL-Cholesterin, berechnet – Verteilung der Werte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Entfällt, da es sich hier um eine berechnete Messgröße handelt, die auf der Gesamt-Cholesterin-, der HDL-Cholesterin- und der Triglyceridkonzentration beruht.

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, da es sich hier um eine berechnete Messgröße handelt, die auf der Gesamt-Cholesterin-, der HDL-Cholesterin- und der Triglyceridkonzentration beruht.

Fazit:

Im Zuge der Datenaufbereitung wurde, wenn möglich, die LDL-Cholesterinkonzentration einheitlich nach der Friedewald Formel berechnet.

Die Verteilung der LDL-Cholesterinkonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich der Messwerte sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Vor einer gemeinsamen Analyse der Sofortanalytik-Daten aus verschiedenen lokalen Studienlaboren untereinander oder in Kombination mit dem zentralen Studienlabor sollte immer geprüft werden, ob entsprechende Daten aus den Nachmessungen im zentralen Studienlabor vorliegen. Die Verwendung einheitlich gemessener Daten ist aus laboratoriumsmedizinischer Sicht jederzeit der Kombination aus Messungen verschiedener Laboratorien vorzuziehen und trägt dazu bei, die Qualität der nachfolgenden Analysen zu erhöhen.

4.40 Non-HDL-Cholesterin, berechnet (`nonhdlc_calc`)

Im Zuge der Datenaufbereitung wurde die non-HDL-Cholesterinkonzentration einheitlich durch das IKCL berechnet (siehe Thomas, L (Hrsg). Labor und Diagnose 2020; letzter Zugriff: 07.02.2024; https://www.labor-und-diagnose-2020.de/k04.html#_idTextAnchor1948).

Non-HDL-Cholesterin = Gesamt-Cholesterin – HDL-Cholesterin

Alle Messwerte in mmol/l. In Fällen, in denen einer der beiden für die Berechnung notwendigen Messwerte (Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin) fehlte, wurde ein entsprechendes missing value codiert („999999 – Fehlender Wert, keine gültigen Angaben vorhanden“).

- **Studienzentren/Laboratorien:** Die Berechnung der non-HDL-Cholesterinkonzentration erfolgte für die Messwerte des zentralen Studienlabors sowie für die Messwerte aus allen lokalen Laboratorien mit Ausnahme jener der Studienzentren Essen und Kiel.
- **Material:** Die Berechnung der non-HDL-Cholesterinkonzentration beruht auf Messwerten, die überwiegend im Serum erhoben wurden. Die lokalen Labore der Studienzentren Düsseldorf und Regensburg übermittelten keine Angaben zum Untersuchungsmaterial.
- **Einheit:** mmol/l

Messmethoden:

Die non-HDL-Cholesterinkonzentration wurde einheitlich durch das IKCL berechnet.

Anzahl gültiger und fehlender Werte:

Gültige Werte für die berechnete non-HDL-Cholesterinkonzentration liegen für 195.195 TeilnehmerInnen der NAKO-Basiserhebung vor. Darunter sind 112.726 Messwerte aus dem zentralen Studienlabor und 82.469 Messwerte aus den lokalen Laboratorien. Die Berechnung der non-HDL-Cholesterinkonzentration in den lokalen Studienzentren ist nahezu vollständig, es gibt nur einen sehr geringen Anteil an fehlenden Messwerten. Die einzige Ausnahme stellt das Studienzentrum Regensburg dar. Hier fehlen bei 122 der 1.154 lokal analysierten Proben (10,6%) die Messwerte aufgrund fehlender HDL-Cholesterinkonzentrationen. Eine Auflistung der Anzahl der gültigen und fehlenden Messwerte für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum und für die zentrale Sofortanalytik findet sich in Tabelle 4.40.1.

SZ/Labor	Gesamt	gültige Werte		Missing	außerhalb der Messbereichsgrenzen
		Anzahl	Anteil		
zentrale Sofortanalytik					
HGW	113.235	112.726	99,6%	509	0
lokale Sofortanalytik					
Gesamt	82.951	82.469	99,4%	482	0
A*	20.255	20.205	99,8%	50	0
B-M	4.237	4.232	99,9%	5	0
B-N*	9.919	9.907	99,9%	12	0
B-S*	9.755	9.740	99,8%	15	0
B	1.219	1.212	99,4%	7	0
D	205	197	96,1%	8	0
FR	450	449	99,8%	1	0
HL*	9.888	9.731	98,4%	157	0
HH*	9.566	9.486	99,2%	80	0
H	326	326	100,0%	0	0
L*	9.811	9.802	99,9%	9	0
MA	5.806	5.790	99,7%	16	0
NB	360	360	100,0%	0	0
R	1.154	1.032	89,4%	122	0

Tabelle 4.40.1. Non-HDL-Cholesterin, berechnet – Anzahl und Anteil der gültigen und fehlenden berechneten Werte sowie Werte außerhalb der Messbereichsgrenzen für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik. *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Verteilung der Werte:

Die berechnete non-HDL-Cholesterinkonzentration der NAKO-ProbandInnen lag insgesamt zwischen 0,08 mmol/l und 16,72 mmol/l (Abbildung 4.40.1.). Der Median der berechneten non-HDL-Cholesterinkonzentration lag bei zentraler Messung bei 3,69 mmol/l, bei lokaler Messung zwischen 3,44 mmol/l und 4,14 mmol/l. Einzelne hohe und niedrige berechnete non-HDL-Cholesterinkonzentrationen wurden als medizinisch plausibel beurteilt.

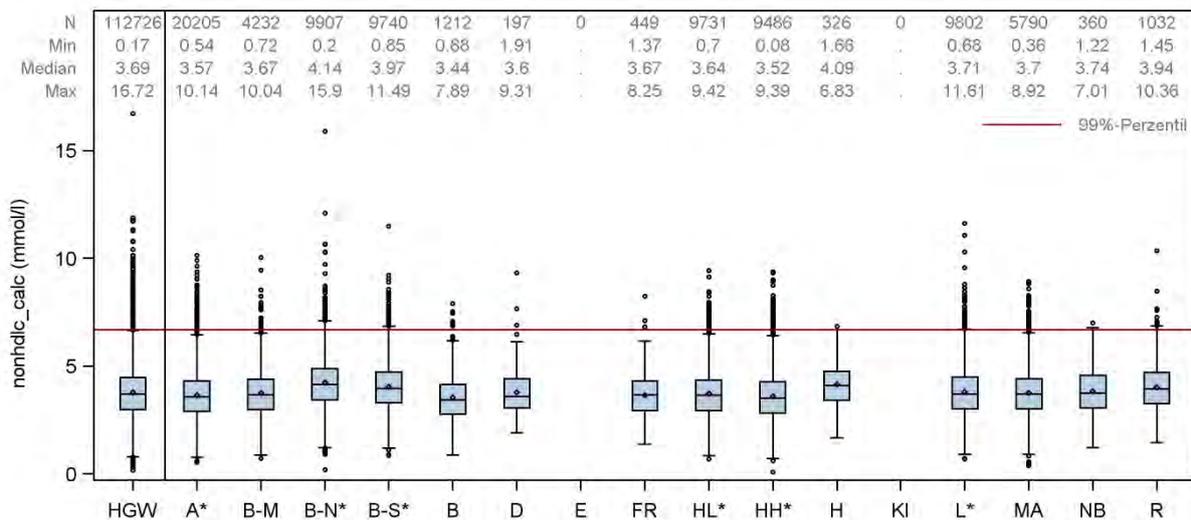


Abbildung 4.40.1. Non-HDL-Cholesterin, berechnet – Verteilung der Werte in Form von Boxplots separat für die lokale Sofortanalytik nach Studienzentrum sowie für die zentrale Sofortanalytik (HGW). *Messungen erfolgten ausschließlich in den lokalen Laboratorien.

Stabilität der Messwerte über den Berichtszeitraum:

Entfällt, da es sich hier um eine berechnete Messgröße handelt, die auf der Gesamt-Cholesterin- und der HDL-Cholesterinkonzentration beruht.

Systematische Unterschiede in der Wertelage zum zentralen Studienlabor:

Entfällt, da es sich hier um eine berechnete Messgröße handelt, die auf der Gesamt-Cholesterin- und der HDL-Cholesterinkonzentration beruht.

Fazit:

Im Zuge der Datenaufbereitung wurde, wenn möglich, die non-HDL-Cholesterinkonzentration einheitlich berechnet.

Die Verteilung der non-HDL-Cholesterinkonzentration ist insgesamt unauffällig und deckt sich mit der zu erwartenden Verteilung in einer populationsbasierten Studie. Einzelne Extremwerte im hohen oder niedrigen Konzentrationsbereich sind medizinisch plausibel. Der Umgang mit diesen Extremwerten unterliegt der Entscheidung der DatennutzerInnen.

Die Angaben zum Studienzentrum, dem verantwortlichen Labor, dem Blutentnahmedatum sowie zu den Messmethoden und Messplattformen sind im TransferHub der NAKO verfügbar und können beantragt werden.

Vor einer gemeinsamen Analyse der Sofortanalytik-Daten aus verschiedenen lokalen Studienlabore untereinander oder in Kombination mit dem zentralen Studienlabor sollte immer geprüft werden, ob entsprechende Daten aus den Nachmessungen im zentralen

Studienlabor vorliegen. Die Verwendung einheitlich gemessener Daten ist aus laboratoriumsmedizinischer Sicht jederzeit der Kombination aus Messungen verschiedener Laboratorien vorzuziehen und trägt dazu bei, die Qualität der nachfolgenden Analysen zu erhöhen.

Tabelle 5.2 Messgrößen mit Hinweisen zu gehäuft auftretenden fehlenden Messwerten.

Messgröße	Hinweise bezüglich gehäuft auftretender fehlender Messwerte
wbc	Zentrallabor: unplausibel niedrige Messwerte in den Wintermonaten --> Umcodierung in Missings
plt	Zentrallabor: unplausibel niedrige Messwerte in den Wintermonaten --> Umcodierung in Missings
pdw	Leipzig: Messbeginn 03/2016
eo	Augsburg: Aussetzen der Messungen im Zeitraum 12/2014 - 05/2015
ba	Augsburg: Aussetzen der Messungen im Zeitraum 12/2014 - 05/2015
ne	Augsburg: Aussetzen der Messungen im Zeitraum 12/2014 - 05/2015
ly	Augsburg: Aussetzen der Messungen im Zeitraum 12/2014 - 05/2015
mo	Augsburg: Aussetzen der Messungen im Zeitraum 12/2014 - 05/2015
pot	Zentrallabor: falsch-hohe Konzentration infolge von Doppelzentrifugation im Zeitraum 28.04.2015 - 25.05.2015 --> Umcodierung in Missings
ca	Zentrallabor: Messbeginn 11/2015
mg	Zentrallabor: Messbeginn 11/2015 Zentrallabor: falsch-hohe Konzentrationen im Zeitraum 17.11.2015 - 31.07.2016 --> Umcodierung in Missings
prot	Zentrallabor: im Zeitraum 18.11.2015 - 27.11.2015 technische Messprobleme --> Umcodierung in Missings
alb	Halle: Messbeginn 03/2017
gluk	Berlin-Mitte: nicht SOP-konforme Messung im Zeitraum 13.01.2016 - 31.05.2016
urea	Zentrallabor: Messbeginn 11/2015
urate	Kiel: Messung unplausibel hoher Konzentrationen im Zeitraum 13.10.2014 - 10.11.2014 --> Umcodierung in Missings
alat	Hamburg: Messung unplausibel niedriger Konzentrationen im Zeitraum 04.01.2016 - 16.05.2016 --> Umcodierung in Missings Mannheim: Messung unplausibel niedriger Konzentrationen im Zeitraum 15.02.2016 - 16.05.2016 --> Umcodierung in Missings
ap	Zentrallabor: Messbeginn 11/2015 Halle: Messbeginn 08/2017
ggt	Bremen: Messbeginn 08/2014
bilit	Halle: Messbeginn 08/2017 (mit einer Ausnahme 01/2015)
bilid	Halle: Messbeginn 08/2017 (mit einer Ausnahme 01/2015)
lipa	Zentrallabor: Messbeginn 11/2015
ft4	Zentrallabor: im Zeitraum 18.11.2015 - 27.11.2015 viele Missings aufgrund technischer Messprobleme
cea	Zentrallabor: Messbeginn 11/2015
psa	Zentrallabor: Messbeginn 11/2015 PSA wurde nur bei Männern gemessen
ogtt0	Der OGTT wurde nur in einer Subgruppe der TeilnehmerInnen durchgeführt Zentrallabor: unplausible Messwerte bei Proben mit einem Probenalter ≥ 84 h --> Umcodierung in Missings Berlin-Mitte: alle Messwerte wurden aufgrund einer auffälligen Werteverteilung in Missings überführt

Weiter Tabelle 5.2

Messgröße	Hinweise bezüglich gehäuft auftretender fehlender Messwerte
ogtt2	Der OGTT wurde nur in einer Subgruppe der TeilnehmerInnen durchgeführt Zentrallabor: unplausible Messwerte bei Proben mit einem Probenalter ≥ 84 h --> Umcodierung in Missings Berlin-Mitte: alle Messwerte wurden aufgrund einer auffälligen Werteverteilung in Missings überführt

Die Messgrößen sind anhand ihres Variablennamens gekennzeichnet. Fett markierte Messgrößen kennzeichnen die von der NAKO vorgegebenen Messgrößen der Sofortanalyse.

6 Anhang

Tabelle 6.1 Umrechnungsfaktoren für die Messgrößen

Messgröße	Variablenname	Umrechnung		Formel
		Von	Nach	
ALAT	alat	μkatal/l	U/l	alat (U/l) = alat (μkatal/l) * 60
Alkalische Phosphatase	ap	μkatal/l	U/l	ap (U/l) = ap (μkatal/l) * 60
ASAT	asat	μkatal/l	U/l	asat (U/l) = asat (μkatal/l) * 60
Basophile	ba	%	Gpt/l	ba (Gpt/l) = ba (%) / 100 * wbc
Cholesterin, gesamt	chol	mmol/l	mg/dl	chol (mg/dl) = chol (mmol/l) * 38,66
Kreatinin	crea	μmol/l	mg/dl	crea (mg/dl) = crea (μmol/l) * 0,0113
Eosinophile	eo	%	Gpt/l	eo (Gpt/l) = eo (%) / 100 * wbc
Gamma-GT	ggt	μkatal/l	U/l	ggt (U/l) = ggt (μkatal/l) * 60
Glukose	gluk	mmol/l	mg/dl	gluk (mg/dl) = gluk (mmol/l) * 18,02
Hämatokrit	hk	%	l/l	hk (l/l) = hk (%) / 100
HDL-Cholesterin	hdlc	mmol/l	mg/dl	hdlc (mg/dl) = hdlc (mmol/l) * 38,66
LDH	ldh	μkatal/l	U/l	ldh (U/l) = ldh (μkatal/l) * 60
LDL-Cholesterin	ldlc	mmol/l	mg/dl	ldlc (mg/dl) = ldlc (mmol/l) * 38,66
Lymphozyten	ly	%	Gpt/l	ly (Gpt/l) = ly (%) / 100 * wbc
MCH	mch	fmol	pg	mch (pg) = mch (fmol) * 16,114
MCHC	mchc	mmol/l	g/l	mchc (g/l) = mchc (mmol/l) * 16,114
		mmol/l	g/dl	mchc (g/l) = mchc (mmol/l) * 1,6114
Monozyten	mo	%	Gpt/l	mo (Gpt/l) = mo (%) / 100 * wbc
Neutrophile	ne	%	Gpt/l	ne (Gpt/l) = ne (%) / 100 * wbc
Glukose, 0 h	ogtt0	mmol/l	mg/dl	ogtt0 (mg/dl) = ogtt0 (mmol/l) * 18,02
Glukose, 2 h	ogtt2	mmol/l	mg/dl	ogtt2 (mg/dl) = ogtt2 (mmol/l) * 18,02
Triglyceride	trig	mmol/l	mg/dl	trig (mg/dl) = trig (mmol/l) * 88,5

ALAT, Alanin-Aminotransferase; ASAT, Aspartat-Aminotransferase; Gamma-GT, Gamma-Glutamyl-Transferase; HDL-Cholesterin, high-density lipoprotein Cholesterin; LDH, Lactat-Dehydrogenase; LDL-Cholesterin, low-density lipoprotein Cholesterin; MCH, mittlerer Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten; MCHC, mittlere Hämoglobinkonzentration aller Erythrozyten