



Physikalisch-Technische Bundesanstalt  
Nationales Metrologieinstitut

# Metrologie für die klinisch-chemische Diagnostik

Geschichte der Entwicklung von Messungen  
zum Wohle der menschlichen Gesundheit



# Metrologie für die klinisch-chemische Diagnostik

Geschichte der Entwicklung von Messungen  
zum Wohle der menschlichen Gesundheit

## Empfohlene Zitierweise/recommended citation

Swart, C., 2024. Metrologie für die klinisch-chemische Diagnostik: Geschichte der Entwicklung von Messungen zum Wohle der menschlichen Gesundheit. Braunschweig: Physikalisch-Technische Bundesanstalt. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.7795/120.20240213>

## Herausgeber

Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB)  
ISNI: 0000 0001 2186 1887  
Postanschrift:  
Postfach 33 45,  
38023 Braunschweig  
Lieferanschrift:  
Bundesallee 100,  
38116 Braunschweig

## Redaktion/Layout

Dr. Claudia Swart (wissenschaftliche Redakteurin)  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, PTB (Redaktion / Lektorat)  
Sebastian Baumeister / stilsicher.design (Layout / Satz)  
Telefon: (05 31) 592-82 02  
Telefax: (05 31) 592-30 08  
E-Mail: [sabine.siems@ptb.de](mailto:sabine.siems@ptb.de)

## Titelbild Quelle

Ratirath / Adobe Stock



Bundesministerium  
für Wirtschaft  
und Klimaschutz

Die Physikalisch-Technische Bundesanstalt, das nationale Metrologieinstitut, ist eine wissenschaftlich-technische Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Wirtschaft und Klimaschutz.

# Metrologie für die klinisch-chemische Diagnostik

Claudia Swart\*

\* Dr. Claudia Swart,  
Fachbereich 3.2  
Biochemie,  
E-Mail: [claudia.swart@ptb.de](mailto:claudia.swart@ptb.de)

Am 20. Mai 1875 wurde die Meterkonvention unterzeichnet. Jedes Jahr am 20. Mai wird deshalb der Weltmetrologietag begangen. 2021 stand er ganz im Zeichen der Metrologie für die Gesundheit. Zeit, um mal einen Blick zurückzuwerfen auf die Entstehung und Entwicklung von Messungen zum Wohle der Gesundheit der Menschen.

## Die Anfänge

Schon in der Antike und im Mittelalter wurden Körperflüssigkeiten herangezogen, um Diagnosen zu stellen. Die Harnschau oder Uroskopie war dabei am weitesten verbreitet. Schaubilder zeigen Urin mit verschiedener Konsistenz oder Farbe und beschreiben die dazugehörige Störung der Säfte.

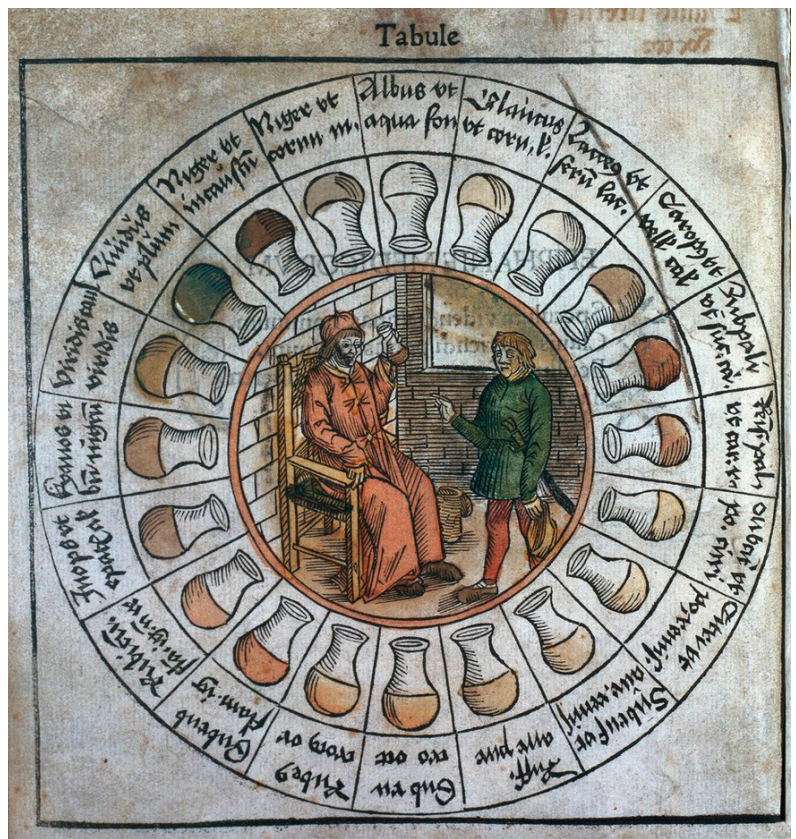
Urin war lange die Körperflüssigkeit, die den Heilern am ehesten zur Verfügung stand. Ansonsten waren sie auf das Beobachten von Haut, Befinden und Gerüchen angewiesen.

Schon damals war man sich bewusst, dass die Probennahme ein wichtiger Einflussfaktor bei der Untersuchung war. Deshalb wurden die Urinuhren oft begleitet von Anweisungen, wie die Urinprobe genommen und aufbewahrt werden musste. Man hatte beobachtet, dass sich die Urinprobe veränderte, wenn sie Licht oder Wärme ausgesetzt war. Nach und nach kamen andere Verfahren hinzu. Bei Zugabe von Säure oder durch Erhitzen bildete sich ein weißer oder bräunlicher Niederschlag, der auf schwere Nierenerkrankungen hinwies. Heute ist klar, dass dadurch Proteine oder Blut im Urin sichtbar gemacht werden konnten, die bei gesunden Menschen die Nieren nicht passieren können.

Die häufige Verwendung des Aderlasses machte zudem eine weitere Körperflüssigkeit zugänglich. So verwundert es nicht, dass neben Urin Blut zu den ersten Körperflüssigkeiten gehörte, die in den im 18. Jh. aufkommenden Laboratorien untersucht wurden. So beschreibt der französische Arzt A. Bequerel 1841 den „[...] Urin im gesunden und

krankhaften Zustände“ [1] und 1844 die „Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes im gesunden und kranken Zustände“ [2] sowie der deutsche Arzt C. Wunderlich 1845 die „Pathologische Physiologie des Blutes“ [3]. Manche sehen diese Veröffentlichungen als Beginn der klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin [4]. Im Vergleich zu den traditionellen Wissenschaften wie Mathematik, Physik oder Astronomie ist die Physiologie eine sehr junge Wissenschaft. Das liegt wohl auch daran, dass die Medizin, die an Universitäten gelehrt wurde, meist eher philosophischen Charakter hatte und kaum einen praktischen Bezug. Der wirklich praktizierende

Abbildung 1:  
Die Urinuhr, anhand derer die Farbe und Konsistenz des Urins eines Patienten einer Befindlichkeit zugeordnet werden konnte [Quelle: <https://wellcomecollection.org/works/xqesqcmbl/images?id=a8fghzuc>];  
Licence: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0); Epiphania medicorum. Speculum videndi urinas hominum. Clavis aperienti portas pulsuum. Berillus discernendi causas et differentias febrium / [Ulrich Pinder]. Pinder, Ulrich, -1510 or 1519]





Arzt hat sein „Handwerk“ vor dem 19. Jahrhundert in einer praktischen Ausbildung gelernt. So waren die ersten Wissenschaftler, die sich wirklich mit Physiologie und Pathologie beschäftigten, meist Chemiker wie J. von Liebig oder J. Berzelius. Auch für die Chemie war die Beschäftigung mit Urin wegweisend. So isolierte H. Boerhaave 1727 erstmals Harnstoff aus Urin [5]. Diese Substanz war dann auch die erste, bei der es F. Wöhler 1828 gelang, eine organische Verbindung aus anorganischen Substanzen herzustellen [6]. Bis dahin galt das als unmöglich. Ein Schüler von J. von Liebig, J. von Scherer, wurde der Leiter des ersten klinisch-chemischen Laboratoriums, das direkt einer Klinik angeschlossen war. 1843 veröffentlichte er seine Beobachtungen in „Chemische und Mikroskopische Untersuchungen zur Pathologie angestellt an den Kliniken des Julius-Hospitals zu Würzburg“ [7].

Eines der ersten und am besten beschriebenen Proteine in der Labormedizin ist Hämoglobin. In seiner Dissertation beschreibt J. Rhades, dass dieses Protein Eisen enthält [8]. Davon ausgehend konnte J. F. Engelhart 1825 erstmals seine molekulare Masse berechnen [9]. Die von H. Welcker 1854 beschriebene und von T. W. Tallquist gegen 1900 weiterentwickelte Methode, Blutstropfen auf einem Filterpapier mit einer Farbskala zu vergleichen, gab einen ersten orientierenden Eindruck über Hämoglobinkonzentration [10]. Neben

der Identifizierung der Proteinmoleküle war die Aufklärung ihrer Struktur ein Meilenstein für das Verständnis ihrer Funktion. Ihre Größe und Komplexität stellten dabei eine besondere Herausforderung dar. So wurde die Aufklärung der Struktur des Hämoglobins und des ähnlich gebauten Myoglobins durch M. Perutz [11] und J. Kendrew [12] 1962 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

Neben den molekularbiologischen Untersuchungen an Blut und Urin machte auch die Bakteriologie große Fortschritte. So konnte R. Koch 1876 erstmals den Milzbranderreger außerhalb des Körpers kultivieren und den Verlauf einer Infektion dokumentieren [13]. L. Pasteur in Paris gelang es, durch seine Erkenntnisse in der Bakteriologie erstmals gezielt einen Impfstoff gegen die Geflügelcholera zu entwickeln [14]. Bis dahin gab es Impfstoffe nur gegen Pocken. Deren Entwicklung basierte aber nicht auf labormedizinischen Untersuchungen, sondern auf empirischen Beobachtungen. Die englischen Landärzte H. Grove und D. Sutton hatten beobachtet, dass Menschen, die zuvor mit Kuhpocken infiziert waren, nur schwache Verläufe der Pockenerkrankung zeigten. E. Jenner entwickelte daraus dann die erste systematisch durchgeführte Impfung. Nach den Entdeckungen von L. Pasteur explodierte die Impfstoffentwicklung. Ein Impfstoff war es dann auch, der zur Gründung der ersten Behörde für Verbraucherschutz bei der Arznei-

Abbildung 2:  
Hämoglobin-Messgerät nach dem Prinzip von Sahli der Fa. ERKA, ca. 1930: „geeicht von der GIM-Prüfungsstelle“.  
[Quelle: <https://de.m.wikipedia.org/wiki/Datei:Sahli-Hämometer.JPG>; 26. Mai 2007, Urheber: Eberhard J. Wormer; GNU-Lizenz für freie Dokumentation, Version 1.2]



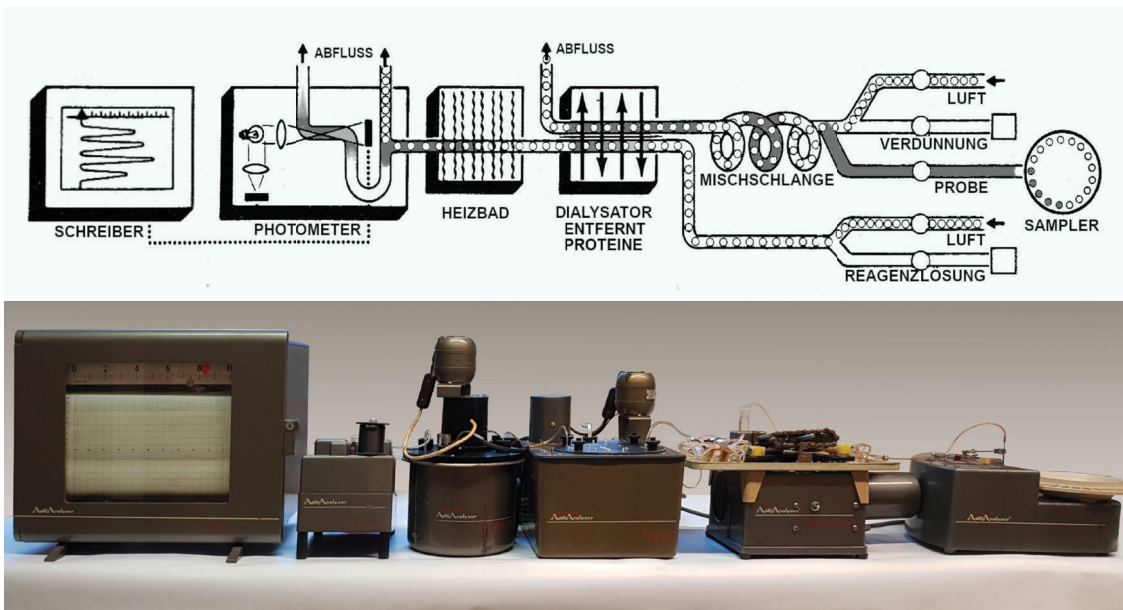


Abbildung 3: AutoAnalyzer I für die gleichzeitige Bestimmung von Glucose und Harnstoff in Urin [Quelle: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AutoAnalyzer\\_I\\_mit\\_Funktions-schema.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AutoAnalyzer_I_mit_Funktions-schema.jpg); 20. Dezember 2019, Autor: Mike Mssb; Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International license]

mittelanwendung führte. 1901 kam es in den USA zu mehreren Fällen von Tetanus nach einer Diphtherieimpfung. Was war passiert? Zur Erzeugung von Diphtherie-Antisera wurden Pferde verwendet. Eines dieser Pferde war aber gleichzeitig an Tetanus erkrankt. So gelangten dann die Erreger in den Impfstoff. Der Aufschrei, der nach dem Tod von 13 geimpften Kindern erfolgte, führte 1902 zur Unterzeichnung des *Biologics Control Act* durch US-Präsident Theodore Roosevelt. Erstmals gab es nun Regeln für Biopharmaka und Impfstoffe. Zur Überwachung dieser Regeln wurde 1906 die *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) gegründet, die bis heute über die Reinheit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln und Lebensmitteln in den USA wacht und u. a. auch klinische Labore akkreditiert [15].

### Moderne Laboratoriumsmedizin

Neben der Identifizierung der molekularen Identität der Blutkomponenten und der Aufklärung ihrer Struktur war ihre Quantifizierung ein entscheidender Schritt hin zur modernen Labormedizin. Sie bildete eine der Grundlagen für eine medizinische Diagnostik, die neben den deskriptiven Krankheitsbildern auch Ergebnisse der exakten Wissenschaften einbezieht. Erste quantitative Verfahren zur Bestimmung von Messgrößen in Blut wurden im späten 19. Jahrhundert entwickelt (s. z. B. Jaffe-Reaktion [16]). Das erste Messgerät zur quantitativen Bestimmung von Hämoglobin im Labor wurde 1902 von dem Schweizer Internisten H. Sahli in Bern entwickelt, das sogenannte Hämometer [17]. Es diente zur Bestimmung von Hämoglobin. Dabei wird das Blut so lange mit 0,1 mol/L Salzsäure verdünnt, bis es die Farbe einer Standardlösung hat, die salzsaures Hämatin

enthält. Das Ablesen musste bei Tageslicht erfolgen, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern. Ein weiteres Zentrum für die Entwicklung klinisch-chemischer Untersuchungen war die Universität in Wien. Hier lehrte ab 1880 unter anderem E. von Fleischl-Marxow, der sich intensiv mit spektralphotometrischen Untersuchungen beschäftigte und ein verbessertes Hämometer entwickelte [18].

Diese Geräte waren einfach zu handhaben und fanden schnelle Verbreitung. Um die Qualität der verwendeten Geräte sicherzustellen, wurde 1908 von A. Pappenheim die Berliner Hämologische Gesellschaft und 1936 im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin von Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer die Haemometerprüfstelle in Jena gegründet [19], die Geburtsstunde der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien in Deutschland.

Die Automatisierung hielt in den 1950er Jahren Einzug in die klinischen Labore. 1957 entwickelte L. Skeggs ein Gerät, mit dem Glucose und Harnstoff gleichzeitig automatisiert bestimmt werden konnten. Dieses AutoAnalyzer (Abb. 3) genannte Gerät der Firma *Technicon Instruments Corporation* verfügte bereits über einen Autosampler mit 40 Positionen und konnte 20 Proben pro Stunde bearbeiten [19]. Erstmals mussten die Proben nicht mehr händisch von einer Station zur anderen transportiert werden, sondern wurden automatisch über ein Durchflusssystem zwischen den einzelnen Probenvorbereitungsschritten und der Detektion transportiert. Um eine Vermischung der Proben zu vermeiden, wurde ein Luftpfropfen zwischen die Proben eingesaugt.

Durch die immer weiter fortschreitende Automatisierung konnten immer mehr Analyte in immer kürzerer Zeit bestimmt werden. Die Forschung im klinischen Bereich zu Ursachen,



Entstehung und Entwicklung von Erkrankungen liefert zunehmend mehr diagnostische Marker. Sind in der „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der statistischen Qualitätskontrolle und von Ringversuchen im Bereich der Heilkunde“ von 1971 [20] nur 24 Analyten aufgeführt, sind es in der aktuell gültigen Version von 2023 [21] im Blut 95, im Urin 10, in Cerebrospinalfluid 7 und im Trockenblut 4, für die verbindliche maximale Abweichungen vom Zielwert in Ringversuchen in definierten physiologischen Bereichen angegeben werden. Und das sind nur die wichtigsten und am häufigsten in klinischen Laboratorien bestimmten diagnostischen Marker, und ständig kommen neue hinzu!

Ein anderer wichtiger Durchbruch in der Diagnose von Krankheiten war die Erkenntnis, dass manche Erkrankungen genetisch bedingt sind. Das erste Mal beschrieben wurde das 1949 von L. Pauling für die Sichelzellenanämie. Andere Erkrankungen folgten in den 1950er Jahren mit dem Down-Syndrom, Turner-Syndrom und Kienfelter-Syndrom. Die Aufklärung der Struktur der DNA durch J. Watson and F. Crick sowie die Isolation und Charakterisierung der Reversen Transkriptase, DNA-Ligase und anderer involvierter Enzyme führten schließlich zur Entwicklung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) [22]. Neben der Diagnose von erblich bedingten Erkrankungen lassen sich so auch Erreger identifizieren. Spätestens seit Beginn der Corona-Pandemie dürfte diese Nachweismethode jedem geläufig sind. Da es sich bei Corona-Viren allerdings um RNA-Viren handelt, ist hier ein zusätzlicher Schritt notwendig, um die RNA erst in DNA zu übersetzen (*reverse transcriptase RT-PCR*) [23].

## Qualitätssicherung in der Labordiagnostik in Deutschland

Dass die Vergleichbarkeit quantitativer Messergebnisse zwischen den einzelnen Laboren oder sogar zwischen den einzelnen Messungen in einem Labor ein Problem darstellen könnte, wurde früh erkannt. Ein 1947 in Pennsylvania durchgeführter Vergleich zwischen klinischen Laboratorien zeigte ein beunruhigendes Ergebnis [24]. An diesem Vergleich nahmen 52 Krankenhauslabore sowie private Labore aus Pennsylvania, New Jersey und Delaware teil. Zur Bestimmung erhielten sie wässrige Lösungen von Glucose, Chlorid, Harnstoff und Calcium, Serumproben für Gesamtprotein, Albumin und Globulin sowie Vollblutproben für Hämoglobin. Das Ergebnis war, um es mit den Worten der Organisatoren zu sagen, „*below any reasonable standard*“ (unter jedem vernünftigen Standard). „*The scatter of the measurements and the degree of unreliability is surprising.*“ (Die Streuung der Ergebnisse und der Grad der Unzuverlässigkeit ist überraschend.) [24]. Die Zahl der Labore, die ein unzureichendes Ergebnis abgaben, war im Fall der Proteinmessungen deutlich höher als die Zahl derer, die ein zufriedenstellendes Ergebnis abgaben. Als Gründe nannten die Teilnehmer sowohl mangelnde Ausbildung des technischen Personals und zu wenig technisches Personal als auch fehlende Kommunikation zwischen Arzt und Labor.

Auch in Deutschland gab es Probleme mit der Zuverlässigkeit der Bestimmung in klinischen Laboren. Zum Beispiel wurde für die Hämomometer eine Drift im Vergleichsstandard (der gefärbte Glasstab bleicht im Laufe der Zeit aus) als ein Problem erkannt. 1936 wurde deshalb von Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin die Haemometerprüfstelle in Jena gegründet, die 1966 zur Fachgesellschaft Haemometerprüfstelle, Institut für Standardisierung und Dokumentation in der Hämatologie e. V. umbenannt wurde. Heute ist sie unter dem Namen INSTAND – Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V. (kurz INSTAND e. V.) eines der wenigen akkreditierten Kalibrierlaboratorien in Deutschland [19]. Zuverlässiger als mit dem Hämomometer war die photometrische Bestimmung von Hämoglobin nach Umwandlung in Cyanmethämoglobin. Eingeführt 1965 ist sie als Referenzmessmethode noch heute gültig und in vielen nationalen und internationalen Standards beschrieben [25, 26].

Weitere Gesellschaften, die sich der Qualitätssicherung in klinischen Laboren verschrieben hatten, sind die 1958 gegründete Deutsche Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin (DGLM) und die 1964 gegründete Deutsche Gesellschaft für Kli-

Abbildung 4: Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer Mitbegründer und Ehrenvorsitzender der Fachgesellschaft Haemometerprüfstelle, Institut für Standardisierung und Dokumentation in der Hämatologie e. V. [Quelle: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ludwig\\_Heilmeyer.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ludwig_Heilmeyer.jpg); private Aufnahme der Familie Heilmeyer, Urheberin: Ingeborg Heilmeyer, GNU-Lizenz]



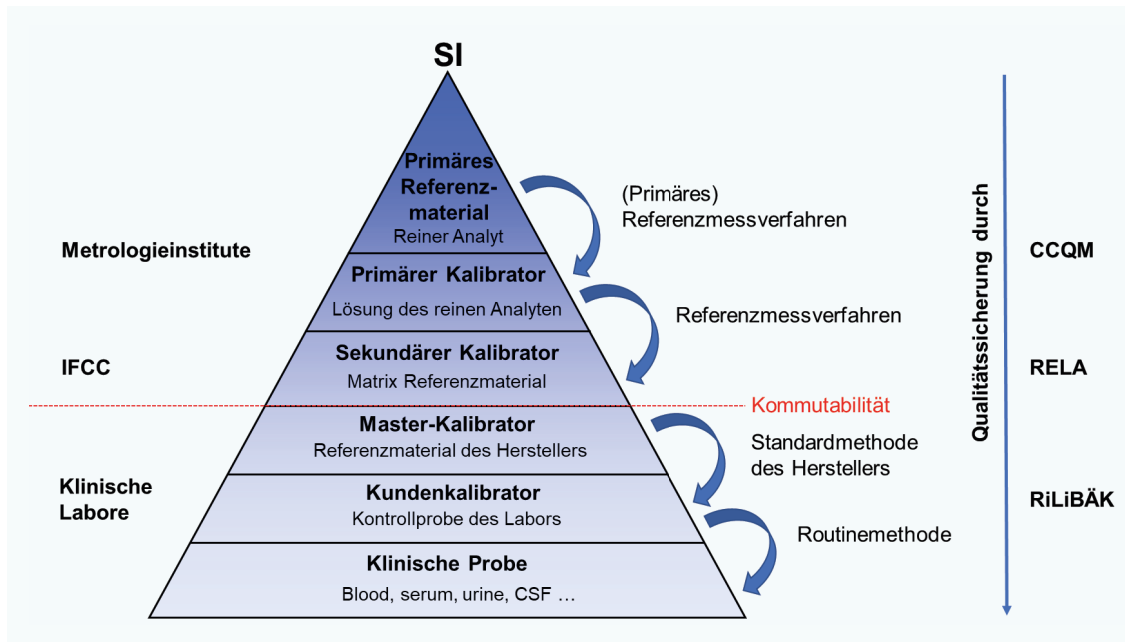


Abbildung 5: So sollte idealerweise die Rückführung von Messergebnissen aus klinischen Laboren auf das Internationale Einheitensystem (SI) aussehen [29]. Inzwischen konnte eine solche Rückführungsstruktur für viele wichtige klinische Messgrößen realisiert werden. Die Etablierung solcher Strukturen für weitere Messgrößen bleibt eine permanente Aufgabe und Herausforderung.

nische Chemie (DGKC), die sich 2002 zur Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) zusammenschlossen [4]. Hier ist ein weiteres akkreditiertes Kalibrierlabor angesiedelt, das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB). Parallel wird in der DDR 1961 eine „Arbeitsgruppe für Klinische Pathologie und Klinische Chemie“ in der Gesellschaft für Experimentelle Medizin gegründet, der Vorläufer der Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, die 1990 bei der Wiedervereinigung aufgelöst wird.

Die Organisation erster Ringversuche in Deutschland in den 1960er Jahren zeigte auch hier signifikante Unterschiede zwischen den Laboren. So hatten die Ergebnisse für Hämoglobin im von INSTAND durchgeführten Ringversuch 1968 einen Variationskoeffizienten von 20,2 % für Probe 1 und 21,3 % für Probe 2 [27]. Dies führte zu Gesprächen zwischen den Eichbehörden und der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB), wie hier Abhilfe geschaffen werden könnte [28]. Als das nationale Metrologieinstitut ist die PTB für die Rückführung der Messergebnisse auf das Internationale Einheitensystem (SI) auch im klinischen Bereich zuständig, um so die Vergleichbarkeit der Ergebnisse auf nationaler und internationaler Ebene zu erreichen (Abb. 5). Dies war das erste Mal, dass Bemühungen in dieser Richtung im klinischen Bereich unternommen wurden.

Man beschloss, dass die Bemühungen um die Qualitätssicherung am besten von der Bundesärztekammer koordiniert werden sollten. In der Eichpflichtausnahmereverordnung vom 26.06.1970 wurde geregelt, dass bei der Verwendung von Messgeräten die Richtlinie der Bundesärztekammer einzuhalten sei [30, 31]. Hier heißt es: „Bei

der Verwendung von Messgeräten nach Absatz 1 Nr. 3 sind bei der statistischen Qualitätskontrolle und bei Ringversuchen die Richtlinien zu beachten, die von der Bundesärztekammer im Benehmen mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt und den zuständigen Behörden aufgestellt werden.“ Am 12.07.1971 wird entsprechend die erste „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der statistischen Qualitätskontrolle und von Ringversuchen im Bereich der Heilkunde“ veröffentlicht [20]. Darin sind die Durchführung und Auswertung der Ringvergleiche sowie die Anforderungen an eine erfolgreiche Teilnahme geregelt. Bemerkenswert ist hier, neben der noch deutlich geringeren Anzahl der Analyte, dass die Sollwertbestimmung durch die Verwendung der zuverlässigsten sowie für häufig verwendete Routinemethoden nicht aus den Ergebnissen der Teilnehmer berechnet werden, sondern in den von den Landesärztekammer in Zusammenarbeit mit der Bundesärztekammer und den Fachgesellschaften bestellten Referenzlaboratorien bestimmt werden müssen.

Die ersten Ringversuche nach dieser Richtlinie werden von INSTAND e. V. 1972 durchgeführt. Schon in den ersten Jahren nach Inkrafttreten dieser Richtlinie sieht man eine deutliche Verbesserung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse der klinischen Labore in Deutschland. So nahm der Variationskoeffizient für Hämoglobin von über 20 % im Jahr 1968 auf knapp über 4 % im Jahr 1972 auf heute zwischen 1 % bis 3 % ab [27]. Das stellt Referenzlaboratorien und Metrologieinstitute vor große Herausforderungen, da die Unsicherheiten, die sie mit den Referenzmessmethoden erreichen müssen, deutlich besser sein sollten als die der Routinelabore. Üblicherweise sollte jede Stufe in der Rückführungskette mindestens um

Abbildung 6:  
Liste der Analyten aus der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der statistischen Qualitätskontrolle und von Ringversuchen im Bereich der Heilkunde“ von 1971, für die Ringversuche durchgeführt werden sollen [20].

Anlage 1*)
Eisen, Kupfer, Magnesium
Phosphor, anorganisch
Bilirubin
Harnstoff
Kreatinin und Kreatin
Cholesterin, Phospholipide, Triglyzeride u. a. Fettfraktionen, Ges. Lipide
Albumin, Gammaglobuline
Gerinnungsfaktoren außer Calcium
Immunglobuline A, G, M
Aminosäuren
Hormone und deren Metaboliten
Vitamine
Leukozyten und Plättchen in elektronischen Zählgeräten

\*) Diese Liste wird jeweils jährlich überarbeitet.

einen Faktor 2–3 in der Unsicherheit besser sein als die darunterliegende, um deren Beitrag zur Unsicherheit der rückgeführten Messung dieser Stufe möglichst gering zu halten.

In der nächsten Fassung, der ersten Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien (RiLiBÄK) von 1988, ist eine ausführliche Beschreibung der Maßnahmen zur Qualitätssicherung in klinischen Laboren enthalten. Außerdem ist hier erstmals davon die Rede, dass „die Bewertung der Messergebnisse der Teilnehmer (vgl. Abschnitt 2.2.2 Absatz (8)) [...] durch Vergleich mit dem Referenzmethodenwert der Messgröße in den Ringversuchsproben (erfolgt), wo dies möglich ist.“ [[32] Abschnitt 2.2.3 Absatz (1)] Und weiter: „Die Bundesärztekammer entscheidet darüber, welche der beiden vorstehenden Bewertungsgrundlagen anzuwenden ist, und legt im Einvernehmen mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt fest, wie die Referenzmethodenwerte zu ermitteln und die Sollwerte festzulegen sind.“ [[32] Abschnitt 2.2.3 Absatz (2)] Die methodenabhängigen Sollwerte werden weiterhin von den Referenzlaboratorien bestimmt. Mit zunehmender Anzahl an Analyten ist es für die Referenzlaboratorien jedoch nicht mehr möglich, für alle gängigen Routinemetho-

den den Referenzwert zu liefern, sodass ab 2008 die heutige Regelung der Sollwertbestimmung gilt [33], soweit keine geeigneten Referenzmessverfahren zur Verfügung stehen. Auch sonst wird die RiLiBÄK immer wieder an die sich im Bereich der klinischen Diagnostik schnell ändernden Anforderungen angepasst. Seit den 1990er Jahren sind auch *Point-of-Care-Tests* (POCTs) enthalten, bei denen durch Standardisierung eine deutliche Verbesserung der Qualität der Messergebnisse erreicht werden konnte [34].

Nach der Verabschiedung der EU-Richtlinie zu Medizinprodukten wurde national das Medizinprodukterecht reformiert und 2002 zum ersten Mal in der Medizinproduktebetrieberverordnung, statt wie bis dahin in der Eichordnung, eine Verpflichtung zur regelmäßigen Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen aufgenommen, faktisch aber weiterhin auf quantitative Untersuchungen beschränkt.

2007 kommt es zu einer grundsätzlichen Neuausrichtung der RiLiBÄK [33], um alle wichtigen Bereiche der Laboratoriumsdiagnostik, die sich in den letzten Jahrzehnten entwickelt hatten, Rechnung zu tragen. Neben dem allgemeinen Teil mit der Beschreibung des Geltungsbereichs und der Begriffsbestimmung ist sie jetzt unterteilt in spezielle Teile für:

- quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen,
- qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen,
- den direkten Nachweis und die Charakterisierung von Infektionserregern,
- Ejakulatuntersuchungen,
- molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen.

International weckt das deutsche Erfolgsmodell Interesse im europäischen und nicht-europäischen Ausland und manche Länder, wie zum Beispiel Ungarn, haben ein ähnliches System etabliert [35].

### Internationale Qualitätssicherung in der Labordiagnostik

#### *World Health Organisation (WHO)*

Die Erkenntnis, dass in einer zusammenwachsenden Welt Krankheiten nicht nur eine Aufgabe der einzelnen Länder sein können, führte 1902 zur Gründung der Organisation *L'Organisation d'Hygiene de la Societe des Nations*, deren Nachfolgerin die 1948 gegründete Weltgesundheitsorgani-



sation (WHO) ist. Deren Schwerpunkt liegt auf der Bekämpfung von Krankheiten und damit auf dem verlässlichen Nachweis von Keimen und Antikörpern. Allerdings hält die WHO auch eigene Standards für klinische Analyte in Blut und Serum. Erste internationale Standards waren Hormone (Östrogenpräparationen, Adrenocorticotrophische Hormone, aber auch das humane Wachstumshormon ab 1952 [36] sowie Insulin ab 1953 [37]) und die Vitamine A und D (ab Anfang der 1930er Jahre am *National Institute for Medical Research*). Daneben war und ist die Bestimmung von Hämoglobin, einem der wichtigsten Analyte in klinischen Laboren, sehr wichtig. Ein erstes Material zur Standardisierung der für die spektrophotometrische Bestimmung notwendigen HiCN-Lösung wurde vom *Rijks Instituut voor de Volksgezondheid* (RIV) in den Niederlanden aus humanen Erythrozyten nach ICSH-Standards hergestellt und 1968 von der WHO als Standard akzeptiert [38]. Dieses Material hatte viele Nachfolger und wird heute aus Rindererythrozyten gewonnen und als BCR-522 vom *Joint Research Centre* (JRC) der *European Commission* hergestellt und vertrieben. Neben dem JRC ist auch das *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC) in Großbritannien für die Herstellung und Zertifizierung von WHO-Referenzmaterialien und -Methoden zuständig. Für den Vertrieb der biologischen Referenzmaterialien der WHO sind außerdem noch andere WHO-Referenzinstitute zuständig [39]:

- *Anti-Viral Research Branch of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), Bethesda, USA;
- *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), Atlanta, USA;
- *The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM) Strasbourg, Frankreich;
- **Paul Ehrlich Institut, (PEI) Langen, Deutschland;**
- *University of Washington*, Seattle, USA.

***International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) und International Council for Standardization in Haematology (ICSH)***

Die bislang international wohl am erfolgreichsten auf dem Gebiet der weltweiten Standardisierung von klinischen Analysen arbeitende Organisation ist die 1952 als Teil der IUPAC gegründete *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC), damals noch *International*

*Association of Clinical Biochemists*. Seit 1963 ist die IFCC eine unabhängige Organisation [40]. Die Aufgabe ihrer *Scientific Division* (gegründet 1966 als *Committee of Standards*) war und ist es, theoretische und praktische Entwicklungen im Bereich der Standardisierung in der klinischen Chemie anzuregen und zu fördern [41]. Seit 1978 werden im Rahmen von Komitees und Arbeitsgruppen Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in klinischer Chemie in verschiedenen Bereichen und für unterschiedliche Analyte erarbeitet. Der erste Standard für Humanserum IFCC 74/1, in dem Konzentrationen für Albumin, IgG, IgA und IgM sowie der Gesamtproteingehalt zertifiziert waren, stand 1980 zur Verfügung [42]. Später wurde die Anzahl der zertifizierten Analyten in dem Nachfolger dieses Referenzmaterials ERM-DA470k\_IFCC HUMAN SERUM auf 13 erweitert, auch heute noch eines der am meisten verwendeten Serumreferenzmaterialien. Es folgten 1986 eine Referenzmessmethode für pH-Messungen in Blut [43] sowie 2002 eine Referenzmessmethode für HbA<sub>1c</sub> [44]. Ebenfalls 2002 wurden eine Reihe von Referenzmessverfahren für die katalytische Aktivität von ausgewählten Enzymen publiziert: Kreatinkinase [45], Lactatdehydrogenase [46], Alanin-Aminotransferase [47], Aspartat-Aminotransferase [48], g-Glutamyltransferase [49, 50] und die dazugehörigen Referenzmaterialien [49]. Da es bei diesen Verfahren sehr auf die Messbedingungen wie z. B. die Temperatur ankommt, sind diese Analyte sogenannte verfahrensspezifische Analyte. Die Standardisierung für weitere Analyte erfolgt in den einzelnen Arbeitsgruppen der *Scientific Division* in der Entwicklung (z. B. für Troponin, Apolipoproteine, HbA<sub>2</sub> ...) [51].

Eine weitere international relevante Organisation befasst sich mit der Standardisierung ausschließlich im hämatologischen Bereich: die im Jahre 1964 gegründete *International Council for Standardization in Haematology* (ICSH). Von ihr wurde unter anderem der Standard zur photometrischen Bestimmung von Hämoglobin maßgeblich entwickelt.

***Consultative Committee for Amount of Substance: Metrology in Chemistry and Biology (CCQM)***

Seit 1993 erarbeitet die Meterkonvention im „Konsultativkomitee für die Stoffmenge: Metrologie in der Chemie und Biologie“ weltweit anerkannte und SI-rückführbare Messnormale auch für die Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.

Zur Vereinheitlichung von Maßen und Gewichten wurde 1875 die Meterkonvention unterzeichnet. Zeitgleich wurde das *International Bureau of Weights and Measures* (BIPM) und das übergeordnete *International Committee for Weights and Measures* (CIPM) gegründet mit dem Ziel der Definition, Darstellung, Bewahrung und Weitergabe des SI.

Verschiedene Komitees sind für die einzelnen Bereiche verantwortlich, in denen die nationalen Metrologieinstitute (NMIs) der Mitgliedsländer ihre Aktivitäten zur Realisierung der SI-Einheiten und zur Sicherstellung ihrer weltweiten Vergleichbarkeit koordinieren. Der zunehmende Handel von chemischen Produkten sowie die aufkommende Akkreditierung von Laboren und die Forderung, diese Akkreditierung weltweit anzuerkennen, führte 1993 zur Gründung des *Consultative Committee for Amount of Substance: Metrology in Chemistry* (CCQM), das seitdem für auf das SI rückführbare und vergleichbare Messungen in der Chemie und später auch in der Biologie verantwortlich ist [52]. Um den Anstrengungen der NMIs im Bereich der Biologie Rechnung zu tragen, wurde neben den klassischen chemischen Arbeitsgruppen für Gasanalytik (GAWG), Anorganik (IAWG), Organik (OAWG) und Elektrochemie (EAWG) 2001 eine Arbeitsgruppe für Bioanalytik gegründet. Die zunehmende Bedeutung der Rückführung auch im biologischen Bereich sieht man an der im Jahr 2014 offiziellen Erweiterung des Namens auf CCQM: *Metrology in Chemistry and Biology*. Ihre Messfähigkeit demonstrieren die NMIs in sogenannten Schlüsselringvergleichen. Wer diese zufriedenstellend abschließt, kann seine Messfähigkeit in der Datenbank des BIPM eintragen lassen und so seinen Kunden zeigen, dass sie die Rückführung auf internationale Standards gewährleisten können. Dies ist besonders wichtig, da mittlerweile auch u. a. die Europäische Gesetzgebung eine Rückführung der Messergebnisse von Geräten zur Bestimmung bestimmter klinischer Analyte, wie sie zu Tausenden weltweit in Laboren und Kliniken eingesetzt werden, fordert [53]. Heutzutage enthält die Datenbank für Schlüsselringvergleiche am BIPM (*Key Comparison Database KCDB*) die Ergebnisse von 258 Schlüsselvergleichen und verzeichnet 6209 Fähigkeiten (*Calibration and Measurement Capabilities – CMCs*) der Mitglieder zur rückführbaren Messung von chemisch-biologischen Analyten und zum Angebot von Kalibrierservices in diesem Bereich [54]. Erste Messungen in biologischer Matrix für kleine Moleküle wie Cholesterin und Kreatinin wurden im Rahmen der OAWG im Jahr 2000 bzw. 2001 durchgeführt. Seit 2015 sind zudem die Arbeitsgruppen für Proteinanalytik (PAWG), für Zellanalytik (CAWG) und für Nukleinsäureanalytik (NAWG) für die Sicherstellung der Rückführung von Messergebnissen im klinischen Bereich zuständig.

Rückführung auf das SI wird in der Chemie und Biologie durch die Verwendung von Methoden auf höchstem metrologischen Niveau und/oder durch gut charakterisierte Reinstoffe als primäre Referenzmaterialien sichergestellt [52]. Im Bereich der klinischen Analyte ist allerdings schon der

erste Schritt hin zur Rückführbarkeit oft eine echte Herausforderung, nämlich die genaue Definition des Analyten. Im Fall von Proteinen ist die Frage, ob der Gesamtgehalt an dem Protein klinisch relevant ist oder eine spezielle Modifikation (genetische Modifikation, Glykierung, Glykosylierung, Acetylierung ...). Hier wartet noch viel Arbeit auf die Mitglieder der mittlerweile drei biologischen Arbeitsgruppen im CCQM.

#### **Andere relevante internationale Organisationen**

2002 wurde das *Joint Committee on Traceability on Laboratory Medicine* (JCTLM) gemeinsam von BIPM, IFCC und der *International Laboratory Accreditation Cooperation* (ILAC) gegründet, um die EU-Regulierung *European Community Directive 98/79/EC* zu *In-vitro*-Diagnostika zu implementieren. Mittlerweile werden diese Anstrengungen auch von der ICSH unterstützt. Das JCTLM unterhält unter anderen eine Datenbank, in die Referenzmessverfahren und Referenzmaterialien zur Bestimmung von klinischen Analyten eingetragen werden können (<https://www.jctlm.org/>).

Viele Länder haben mittlerweile ein externes System zur Qualitätssicherung in klinischen Laboren aufgebaut. Meist wird das wie in Deutschland über Ringversuche verwirklicht. Die Veranstalter dieser Ringversuche haben sich auf europäischer Ebene in der *European organisation for external Quality Assurance Providers in Laboratory Medicine* (EQALM) zusammengeschlossen.

#### **Rolle der PTB für die Qualitätssicherung in der Labordiagnostik**

Die oberste Instanz in Sachen Rückführung in Deutschland ist die Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB) als das deutsche NMI. Auch im Bereich der Laboratoriumsdiagnostik wird die PTB schon in den 1950er Jahren aktiv. Zuständig ist damals hauptsächlich das Institut Berlin. Hier wird ab 1958 eine neue Messeinrichtung für spektrografische und spektralphotometrische Untersuchungen aufgebaut, die unter anderem für Vergleichsmessungen von Hämoglobin in den gängigen Hämometern genutzt wurde. Unter Verwendung dieses Farbnormals konnte ein Normal-Sahli-Hämometers entwickelt und für die Messung an 28 Versuchspersonen herangezogen werden. Die Ergebnisse sind ein gutes Beispiel dafür, dass Messmethoden nicht nur präzise sein, sondern auch richtig messen müssen. So konnte eine Übereinstimmung von 1 % zwischen den Messungen erreicht werden, der Fehler der Einzelmessung lag aber bei  $\pm 8$  %. Es konnte gezeigt werden, dass andere industrielle Hämometer deutlich besser waren.

Zusätzlich zu den Messungen von Hämoglobin

wurden an der PTB Berlin auch Zellzählungen durchgeführt. Dabei wurden in Zusammenarbeit mit den Medizinischen Kliniken der Freien Universität Berlin elektromagnetische Messungen von Volumenverteilungskurven für Erythrozyten erstellt und davon ausgehend eine Fehleranalyse der bis dahin gebräuchlichen Systeme ausgeführt. Im Jahresbericht der PTB von 1970 findet sich dann der Eintrag, dass diese Zellzählkammern erfolgreich etabliert wurden. Seitdem wurden die sogenannten Durchflusszytometer am Institut Berlin kontinuierlich weiterentwickelt und optimiert. So wurde 1988 das erste Durchflusszytometer auf photometrischer Basis aufgebaut, das zur Bestimmung des mittleren korpuskulären Hämoglobins (MCH), des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) und des Gesamthämoglobins diente. Hiermit wurden auch die Auswirkungen von krankhaft veränderten Erythrozyten und abnormaler Hb-Konzentration auf die Messergebnisse untersucht [55]. Ein auf dem Coulter-Prinzip basierender Durchflusszähler, der nach dem Prinzip der Änderung der elektrischen Leitfähigkeit beim Durchtritt einer Zelle funktioniert, wurde ab 1990 als Normalmesseinrichtung in Ringversuchen eingesetzt [56], da dieser die Probleme der photometrischen Detektion nicht aufweist. Diese Normalmesseinrichtung wurde 1995 durch eine laserbasierte Durchflusszytometrie ersetzt. Anders als heutzutage wurden die Erythrozyten dabei über die Absorption von Hämoglobin bei 413,1 nm bestimmt [57] und nicht über die heute üblichen Fluoreszenzmarker, die es ermöglichen, verschiedene Zelltypen zu unterscheiden und zu quantifizieren. Neben der direkten Messung der Erythrozyten in der Durchflusszytometrie gibt es auch die Bestimmung über die Blutsenkungsmessung. Bei Entzündungsreaktionen im Körper verändert sich die Ladung der Erythrozyten und sie sinken schneller ab. Da seit der Eichordnung von 1988 eine Konformitätsprüfung von Blutsenkungsmessgeräten erfolgen musste, wurde in der PTB 1990 die Methode basierend auf der von A. Westergren von 1924 etabliert [58].

In der deutschen Eichordnung (§ 4 Abs. 1) ist auch festgelegt, dass bei quantitativen labormedizinischen Untersuchungen mit Messgeräten die Messergebnisse durch laborinterne Qualitätssicherungsmaßnahmen und durch die erfolgreiche Teilnahme an jährlich zwei Ringversuchen überwacht werden müssen. In der RiLiBÄK ist die Pflicht zur Teilnahme an Ringversuchen für die dort gelisteten Analyten sogar vierteljährlich festgelegt [21]. Dabei unterstützte die PTB die Referenzlaboratorien von DGKC und INSTAND bei der Durchführung dieser Ringversuche. Eine Herausforderung ist die Verwendung von Ringversuchsproben, die den Routineproben aus dem

klinischen Alltag möglichst ähnlich sein sollen. Ein wichtiges Beispiel ist die Stabilisierung von Frischblutproben für Ringvergleiche zum kleinen Blutbild (Hämatokritwert und die Konzentrationen von Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten mit den abgeleiteten Größen MCH, MCV und MCHC). In der RiLiBÄK gab es dazu keine Vorgaben. 1997 konnte dann erstmals mit einer Cyto-Chex®-Lösung unter Verwendung der am häufigsten eingesetzten Routinemethoden im Vergleich mit der Normalmesseinrichtung der PTB gezeigt werden, dass Vollblut erfolgreich bis zu 31 Tage stabilisiert werden kann [59].

Mit zunehmender Anzahl an klinischen Analyten in der RiLiBÄK nimmt auch die Anzahl der erforderlichen Referenzmessmethoden stetig zu. Dadurch wurde dann auch die Expertise aus anderen Bereichen der PTB, wie der Metrologie in der Chemie, erforderlich. Neben den Elektrolyten in Blut sind auch kleine organische Moleküle, Peptide und Proteine wichtige klinische Biomarker. In der Entwicklung von metrologisch rückführbaren Messungen hat sich die PTB als eines der führenden Metrologieinstitute weltweit etabliert. So wurde 1997 erstmals eine Methode zur Bestimmung von Cholesterin, einem wichtigen Marker für das Risiko von Herzinfarkten oder anderen Gefäßverschlüssen, mit Gaschromatografie und Massenspektrometrie unter Verwendung der Isotopenverdünnung publiziert. Der Vergleich des Serumreferenzmaterials NIST SRM 1952a mit dem Reinstoffreferenzmaterial NIST SRM 911b zeigte, dass die Herstellung des zertifizierten Referenzmaterials eine der Hauptquellen für die Messunsicherheit darstellt [60]. Daneben wurde im Rahmen einer Dissertation ein Referenzmessverfahren für Elektrolyte in Serum entwickelt und 2001 publiziert [61]. Für ausführlichere Beschreibungen der Aktivitäten der PTB in diesem Bereich sei der geneigte Leser / die geneigte Leserin auf die PTB-Mitteilungen aus dem Jahr 2020 (Heft 4) hingewiesen.

Dass diese Bereiche immer wichtiger werden, zeigt auch die Entwicklung der Chemie in der PTB. 1992 wurde im Fachbereich *Chemische Physik* die Arbeitsgruppe „Metrologie in der Chemie“ gegründet. 2004 wurde dann aus dieser Arbeitsgruppe ein ganzer Fachbereich, der 2018 sogar in zwei Fachbereiche aufgespalten wurde: 3.1 *Allgemeine und anorganische Chemie*, in dem weiterhin die Elektrolytmessungen im Rahmen der RELA-Ringvergleiche durchgeführt sowie nationale Normale für diese Analyten vorgehalten werden, und den Fachbereich 3.2 *Biochemie*, in dem Referenzmessverfahren für kleine organische Moleküle, Peptide und Proteine sowie neuerdings auch für ganze Viruspartikel und Zelloberflächenmarker entwickelt werden.



## Ein Blick in die Zukunft

Eine große Bewährungsprobe für die moderne Medizin war das 2019 erstmals in China aufgetretene und dann sich schnell in der ganzen Welt verbreitende *Severe Acute Respiratory syndrome Coronavirus type 2* (SARS-CoV-2). Mit Stand Ende Juni 2021 erkrankten 181,52 Millionen Menschen, von denen 3,94 Millionen verstarben [62]. Ein Vergleich mit einer ähnlichen Pandemie, der Spanischen Grippe, verursacht durch einen Influenzavirus zu Beginn des 20. Jh., zeigt die große Entwicklung, die die Medizin und mit ihr die Labordiagnostik in den letzten 100 Jahren genommen hat. Diese Pandemie verursachte etwa 300 Millionen Erkrankungen mit zwischen 50 und 100 Millionen Toten in drei Wellen innerhalb von zwei Jahren [63]. War zur Zeit der Spanischen Grippe der Nachweis, dass Viren überhaupt existieren, erst etwa 20 Jahre alt („gesehen“ hatte einen Virus zu diesem Zeitpunkt noch niemand), konnten im Falle der SARS-CoV-2-Pandemie innerhalb weniger Monate zuverlässige Labortests zum Nachweis einer Infektion entwickelt werden [64] und innerhalb eines Jahres standen Selbsttest zur Verfügung. Dadurch konnten die Ansteckungs- und damit auch die Todeszahlen vergleichsweise niedrig gehalten werden. Allerdings hat uns SARS-CoV-2 auch gezeigt, dass noch viel getan werden muss, um solche Pandemien in Zukunft gleich im Keim zu ersticken. Wie kann man das Potenzial von Viren, die so eine Pandemie auslösen, zuverlässig einschätzen? Wie können zuverlässige Tests noch schneller zur Verfügung stehen? Abgesehen von den medizinischen Herausforderungen müssen wir auch die Frage klären, wie solche Tests und auch Impfstoffe für alle Menschen schnell zur Verfügung gestellt werden können – nicht nur in den hoch entwickelten Industrienationen. Eine andere Herausforderung in der Labordiagnostik ist die weitere Standardisierung durch die Entwicklung von Referenzsystemen. In den letzten Jahren wurden einige solcher Systeme bereits etabliert (z. B. für glykiertes Hämoglobin als klinischer Marker für Diabetes); für deutlich mehr fehlen sie jedoch. Dabei werden auch laufend neue klinische Marker entdeckt, für die ebenfalls eine Standardisierung erforderlich wird. Ein Ansatz, sich dieser Herausforderung zu stellen, ist in Europa die Etablierung des Europäischen Metrologischen Netzwerks für die Rückführung in der Labordiagnostik (*European Metrology Network for Traceability in Laboratory Medicine* EMN-TLM), in dem sich die metrologischen Institute in ihren Anstrengungen und Serviceangeboten ergänzen, damit nicht jedes Land für jeden klinischen Marker ein Referenzsystem vorhalten muss.

Wurden Referenzsysteme bislang hauptsächlich für einzelne klinische Biomarker entwickelt,

werden sie in Zukunft für sogenanntes Multiplexing notwendig werden. Dabei wird anhand einer Vielzahl von Proteinen und Metaboliten eine Art Fingerabdruck eines Patienten erstellt, der dann eine auf diesen Patienten genau zugeschnittene Therapie erlaubt (personalisierte Medizin). Dabei muss aber für diesen Patienten bekannt sein, was gesund und wann eine Intervention erforderlich ist. Wie kann ein solcher Fingerabdruck rückgeführt werden, damit die Ergebnisse auch über die Lebensdauer eines Menschen vergleichbar bleiben?

Wir haben gesehen, dass die Labordiagnostik vor allem in den letzten 150 Jahren große Fortschritte gemacht und so neue Behandlungsmethoden ermöglicht hat. Diese rasante Entwicklung, die immer noch anhält, hat aber auch immer deutlicher gezeigt, dass die Qualität der Ergebnisse, vor allem im Hinblick auf Genauigkeit und Vergleichbarkeit, extrem wichtig ist, um eine sichere und erfolgreiche Behandlung der Patienten zu gewährleisten. Hier bleibt noch sehr viel zu tun. Packen wir es an!

- [1] Becquerel, A., *Séméiotiques des urines, ou traité des altérations de l'urine dans les maladies ; suivi d'un traité de la maladie de Bright aux divers âges de la vie*. 1841, Paris: Fortin, Masson & Cie.
- [2] Becquerel, A. and A. Rodier, *Recherches sur la composition du sang dans l'état de santé et dans l'état de maladie*. 1844, Paris: F. Malteste e cie. & V. Masson.
- [3] Wunderlich, C.R.A., *Versuch einer pathologischen Physiologie des Blutes*. 1845, Stuttgart: Verlag von Ebner und Seubert.
- [4] Kruse-Jarres, J.D., *Entwicklung der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin in Deutschland History of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine in Germany*. LaboratoriumsMedizin, 2005. **29**(3): pp. 198–212.
- [5] Boerhaave, H., *ELEMENTA CHEMIAE: QUAE ANNIVERSARIO LABORE DOCUIT, IN PUBLICIS, PRIVATISQUE, SCHOLIS, HERMANNUS BOERHAAVE.. QUI CONTINET HISTORIAM ET ARTIS THEORIAM. CUM TABULIS AENEIS. TOMUS PRIMUS*. 1732, Joannis Rudolphi Imhof: Leiden.
- [6] Wöhler, F., *Ueber künstliche Bildung des Harnstoffs*. *Annalen der Physik*, 1828. **87**(2): pp. 253–256.
- [7] Scherer, J.J., *Chemische und Mikroskopische Untersuchungen zur Pathologie angestellt an den Kliniken des Julius-Hospitals zu Würzburg*. 1843, Heidelberg: Akademische Verlagshandlung von C.F. Winter.
- [8] Rhades, J.J., *Dissertatio inauguralis medico-chemica de ferro sanguinis humani aliisque liquidis animalium*. 1753, Göttingen: Typis Jo. Christophori Ludolphi Schultzei.

- [9] Engelhart, J.F., *Commentatio de vera materiae sanguini purpureum colorem impertientis natura*. 1825, Göttingen: Hippner.
- [10] Boroviczény, K.S.e.a., *Blut und Blutkrankheiten – Teil 1 Allgemeine Hämatologie und Physiopathologie des Erythrocytären Systems*, ed. L. Heilmeyer. 1968, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- [11] Perutz, M.F., et al., *Structure of haemoglobin: a three-dimensional Fourier synthesis at 5.5-Å resolution, obtained by X-ray analysis*. *Nature*, 1960. **185**(4711): pp. 416–22.
- [12] Kendrew, J.C., et al., *A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by x-ray analysis*. *Nature*, 1958. **181**(4610): pp. 662–6; <https://www.nature.com/articles/181662a0>
- [13] Koch, R., *Untersuchungen der Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten*. 1878, Leipzig: Verlag von F. C. W. Vogel.
- [14] Pasteur, L., *La vaccination du rouget des porcs à l'aide du virus mortel atténué de cette maladie*. *Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences*, 1883. **97**: pp. 1163–1169.
- [15] *A Short History of the National Institutes of Health*, N.I.o.H, Zugriff am 27.04.2021]; Available from: <https://history.nih.gov/display/history/A+Short+History+of+the+National+Institutes+of+Health>; zuletzt besucht am 05.09.2023
- [16] Jaffe, M., Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn, erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 1886. **10**: pp. 391–400.
- [17] Sahli, H., *Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden für Studierende und praktische Ärzte*. 4. Umgearbeitete und ergänzte Auflage ed. 1905, Leipzig und Wien: Franz Deutike.
- [18] Fleischl von Marxow, E.O., *Gesammelte Abhandlungen von Dr. Ernst Fleischl von Marxow*. Herausgegeben von Dr. Otto Fleischl von Marxow. Mit einem Portrait des Verfassers und einer biographischen Skizze von Prof. Sigm. Exner. 1893, Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- [19] *INSTAND – Historie*, Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e. V. Zugriff am 13.09.2023; Available from: <https://docplayer.org/127668778-Die-entwicklung-von-instand-e-v-von-1981-bis-2010.html>
- [20] Bundesärztekammer, *Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der statistischen Qualitätskontrolle und von Ringversuchen im Bereich der Heilkunde*. *Deutsches Ärzteblatt*, 1974. **13**: pp. 959–965.
- [21] Bundesärztekammer, *Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2019. **116**(51–52): pp. A1–A33; [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/BAEK/Themen/Qualitaetsicherung/Bek\\_BAEK\\_RiLi\\_BAEK\\_ONLINE\\_FINAL\\_VERS\\_26\\_05\\_2023.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Qualitaetsicherung/Bek_BAEK_RiLi_BAEK_ONLINE_FINAL_VERS_26_05_2023.pdf)
- [22] Moore, R.E., *An Historical Perspective on the Clinical Diagnostic Laboratory*, in *Molecular Diagnostics – For the Clinical Laboratorian*, W.B. Coleman and G.J. Tsongalis, Editors. 2006, Springer: New York, Dordrecht, Heidelberg, London. pp. 3–10.
- [23] Coleman, W.B. and G.J. Tsongalis, *The Polymerase Chain Reaction*, in *Molecular Diagnostics - For the Clinical Laboratorian*, W.B. Coleman and G.J. Tsongalis, Editors. 2006, Springer: New York, Dordrecht, Heidelberg, London. pp. 47–55.
- [24] Belk, W.P. and F.W. Sunderman, *A Survey of the Accuracy of Chemical Analyses in Clinical Laboratories*. *American Journal of Clinical Pathology*, 1947. **17**(11): pp. 853–861.
- [25] Zijlstra, W.G., *Standardisation of haemoglobinometry: History and new challenges*. *Comparative Haematology International*, 1997. **7**(3): pp. 125–132.
- [26] V., D.D.I.f.N.e., *Hämatologie – Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Blut – Referenzmethode*. 2010, Beuth Verlag GmbH: Berlin.
- [27] Heller, S. and K.G. v. Boroviczény, *Die INSTAND Blutbildringversuche 1968 bis 1989*, in *Praktische Blutzell Diagnostik*, I. Boll and S. Heller, Editors. 1991, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg.
- [28] *Qualitätssicherung für alle laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen*, Bundesärztekammer, 25.09.2014.
- [29] Swart, C., et al. *Die Bedeutung der Rückführbarkeit in der Labormedizin*. 2021.
- [30] *Verordnung über die Ausnahmen von der Eichpflicht (Eichpflicht-Ausnahmereverordnung)*. *Bundesgesetzblatt*, 1970 (Teil I): p. 960.
- [31] Nink, R., *7.3 Staatliche Auflagen zur Qualitätssicherung*, in *Qualitätssicherung*, K.-G. von Boroviczény and e. al., Editors. 1987, Springer: Berlin, Heidelberg. pp. 936–937.
- [32] Bundesärztekammer, *Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien*. *Deutsches Ärzteblatt*, 1988. **85**(11): p. A-699–A-712.
- [33] Bundesärztekammer, *Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2008. **105**(7): pp. A341–A355.

- [34] Bundesärztekammer, *Ergänzung der „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien“* Deutsches Ärzteblatt, 1994. **91**(4): p. A-211–A-213.
- [35] Reinauer, H., *Die Entwicklung von INSTAND e.V. von 1981 bis 2010*. 2010, Düsseldorf: INSTAND e. V. Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e. V. Düsseldorf.
- [36] WHO, *World Health Organization Technical Report Series, in Expert Committee on biological standardization – Sixth Report*, W.H. Organization, Editor. 1952, World Health Organization: Geneva.
- [37] WHO, *World Health Organization Technical Report Series, in Expert Committee on biological standardization – Seventh Report*, W.H. Organization, Editor. 1953, World Health Organization: Geneva.
- [38] ICHS, *International Committee for Standardization in Haematology. Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard EP 6/2: 1977) and specifications for international haemoglobinocyanide reference preparation (ICSH standard EP 6/3: 1977)*. Journal of Clinical Pathology, 1978. **31**(2): pp. 139–143.
- [39] *Distribution: custodian laboratories*, Catalogue of the WHO international reference preparations, WHO. Zugriff am 29.04.2021; Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/catalogue/distribution-custodian-laboratories#:~:text=WHO%20Biological%20Reference%20Materials%20are,Potters%20Bar%2C%20Hertfordshire%2C%20UK.>
- [40] Medicine, I.F.o.C.C.a.L. *History*. Zugriff am 28.04.2021; Available from: <https://www.ifcc.org/about/history/>.
- [41] Medicine, I.F.o.C.C.a.L. *Scientific Division*. Zugriff am 28.04.2021; Available from: <https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/>.
- [42] Hobbs, J.R. et al., *The human serum standard IFCC 74/1*. Clinica Chimica Acta, 1979. **98**(1): pp. 179–186.
- [43] Maas, A.H.J., et al., *IFCC 1987/3*. 1987. **25**(4): pp. 281–290.
- [44] Jeppsson, J.-O., et al., *Approved IFCC Reference Method for the Measurement of HbA1c in Human Blood*. 2002. **40**(1): pp. 78–89.
- [45] Schumann, G., et al., *IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37° C. Part 2. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Creatine Kinase*. 2002. **40**(6): pp. 635–642.
- [46] Schumann, G., et al., *IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37° C. Part 3. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Lactate Dehydrogenase*. 2002. **40**(6): pp. 643–648.
- [47] Schumann, G., et al., *IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37° C. Part 4. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Alanine Aminotransferase*. 2002. **40**(7): pp. 718–724.
- [48] Schumann, G., et al., *IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37° C. Part 5. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Aspartate Aminotransferase*. 2002. **40**(7): pp. 725–733.
- [49] Siekmann, L., et al., *IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37° C. Part 7. Certification of Four Reference Materials for the Determination of Enzymatic Activity of  $\gamma$ -Glutamyltransferase, Lactate Dehydrogenase, Alanine Aminotransferase and Creatine Kinase according to IFCC Reference Procedures at 37° C*. 2002. **40**(7): pp. 739–745.
- [50] Schumann, G., et al., *IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37° C. Part 6. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of  $\gamma$ -Glutamyltransferase*. 2002. **40**(7): pp. 734–738.
- [51] Medicine, I.F.o.C.C.a.L. *SD Working Groups*. Zugriff am 28.04.2021; Available from: <https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-working-groups/>.
- [52] Kaarls, R., *The Consultative Committee for Metrology in Chemistry and Biology – CCQM*. Journal of Chemical Metrology, 2018. **12**(1): pp. 1–16.
- [53] *REGULATION (EU) 2017/746 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU*. 2017, THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. p. 176.
- [54] *CMC statistics*, BIPM. Zugriff am 21.04.2021; Available from: <https://www.bipm.org/kcdb/cmc/statistics/public>.
- [55] Breitsameter, B., et al., *Zur Bestimmung der Erythrozytenkonzentration durch photometrische Trübungsmessung*. GIT Labor-Medizin, 1988. **11**(6): pp. 315–323.



- [56] Kachel, V., *Electrical resistance pulse sizing: Coulter sizing*, in *Flow cytometer and sorting*, M.R. Melamed, T. Lindmo, and M.L. Mendelson, Editors. 1990, Wiley-Liss, Inc.: New York. pp. 45–80.
- [57] Rinneberg, H., J. Neukammer, and V. Ost, *Laser-Durchflusszytometer als Normalmessenrichtung zur Bestimmung der Konzentration von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten*. Lab. med., 1995. **19**: pp. 238–242.
- [58] Bronder, T., *Vergleichbarkeit von Blutsenkungsmessungen mit unterschiedlichen Systemen*. Labor-Medizin, 1990. **13**(7/8): pp. 379–391.
- [59] Springer, W., et al., *Qualitätskontrollen beim Blutbild: Neues Reagenz zur Stabilisierung von Vollblut bei Erhalt des „Frischblutcharakters“*. LaboratoriumsMedizin / Journal of Laboratory Medicine, 1997. **21**(4): pp. 216–222.
- [60] Henrion, A., G. Dube, and W. Richter, *Evaluation of contributions to the uncertainty of cholesterol determination in human serum by means of gas chromatography/(quadrupole-) mass spectrometry*. Fresenius' Journal of Analytical Chemistry, 1997. **358**(4): pp. 506–508.
- [61] Rienitz, O., *Entwicklung chemisch-analytischer Primärmethoden zur Bestimmung physiologisch relevanter anorganischer Bestandteile in Humanserum in Fakultät II – Mathematik und Naturwissenschaften*. 2001, Technische Universität Berlin: Berlin.
- [62] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, World Health Organisation. Zugriff am 01.07.2021; Available from: <https://covid19.who.int/>.
- [63] Spinney, L., *Pale Rider. The Spanish Flu of 1918 and How it Changed the World*. 2018: Random House Children's Books.
- [64] Corman, V.M., et al., *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR*. Eurosurveillance, 2020. **25**(3): p. 2000045.



Die Physikalisch-Technische Bundesanstalt, das nationale Metrologieinstitut, ist eine wissenschaftlich-technische Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Wirtschaft und Klimaschutz.



Physikalisch-Technische Bundesanstalt  
Bundesallee 100  
38116 Braunschweig

#### **Presse- und Öffentlichkeitsarbeit**

Telefon: (0531) 592-82 02  
Fax: (0531) 592-30 08  
E-Mail: [presse@ptb.de](mailto:presse@ptb.de)  
[www.ptb.de](http://www.ptb.de)