

4 Med. GZ 62 (21,1)

Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry

Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie

Gemeinsames Organ der Deutschen, der Niederländischen, der Österreichischen und
der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie

Editors in Chief Verantwortliche Herausgeber

Johannes Büttner, Hannover Ernst Schütte, Berlin

Managing Editor Schriftleiter Friedrich Körber, Berlin

Special Editor for IFCC Recommendations Nils-Erik Saris, Helsinki

Editors Herausgeber

Hugo Aebi †, Bern

Johannes Büttner, Hannover

Jörg Frei, Lausanne

Wolfgang Gerok, Freiburg

Helmut Greiling, Aachen

Walter Guder, München

Erich Kaiser, Wien

Esso Johannes van Kampen, Groningen

Hermann Mattenheimer, Chicago

Ernst Schütte, Berlin

Dankwart Stamm, München

Hansjürgen Staudinger, Freiburg

Otto Wieland, München

Advisory Board unter Mitarbeit von

Klaus Borner, Berlin

Eckhart Buddecke, Münster

Hans-Christoph Curtius, Zürich

Manfred Doss, Marburg

Hartmut Dost, Gießen

Hans Faillard, Saarbrücken

Günther Fuchs, Berlin

Erich Gladtko, Köln

Heinz-Werner Goedde, Hamburg

Erwin Hansert, München

Hans Ludwig Krüskemper, Düsseldorf

Georg Löffler, Regensburg

Mathias M. Müller, Wien

Kurt Oette, Köln

Jean-Paul Persijn, Amsterdam

Ladislaus Róka, Gießen

Ellen Schmidt, Hannover

Ivar Trautschold, Hannover

Gerhard Uhlenbruck, Köln

Volume 21, 1983



Walter de Gruyter · Berlin · New York



Attention before copying!

Do you photocopy articles from this periodical? If so, have you made certain that you are not violating the legal copyright regulations and making yourself liable to prosecution?

According to copyright law it is only permissible to make a few copies of individual articles for personal use. Reproduction of articles for commercial use by an industrial enterprise is subject to charge. Detailed information can be obtained free of charge from the VG Wissenschaft GmbH, "Copyright", Großer Hirschgraben 17-21, D-6000 Frankfurt/Main, this company being responsible for collection of copying fees.

Copying in the U.S.A.

Authorization to photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use of specific clients, is granted by Walter de Gruyter & Co. · Berlin · New York for libraries and other users registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service, provided that the base fee of \$02.00 per copy is paid directly to CCC, 21 Congress St., Salem, MA 01970.

0340-076 X/83/\$02.00

© by Walter de Gruyter & Co. · Berlin · New York

Title No. 3 10 900 425 0

ISSN 0340-076 X

Copyright © 1983 by Verlag Walter de Gruyter & Co.

Typesetting	Arthur Collignon GmbH, Berlin
Printing	Mercedes-Druck, Berlin
Binding	Buchbinderei Spiller, Berlin
Advertising	Verlag Kirchheim + Co. GmbH, Postfach 2524, D-6500 Mainz 1

Editorial Assistant and Technical Coordinator Helen C. Rohr

Printed in Germany

All rights reserved, including those of translations into foreign languages. No part of this journal may be reproduced in any form – by photoprint, microfilm or any other means – nor transmitted nor translated into a machine language without written permission from the publisher.

The quotation of registered names, trade names, trade marks, etc. in this journal does not imply, even in the absence of a specific statement that such names are exempt from laws and regulations protecting trade marks, etc. and therefore free for general use.



Verlag Walter de Gruyter & Co., Genthiner Straße 13, D-1000 Berlin 30, ☎ (030) 260 05-220, Telex 01 84 027
Walter de Gruyter, Inc., 200 Saw Mill River Road, Hawthorne, N.Y. 10532, ☎ (914) 747-01 10, Telex 646 677

WALTER DE GRUYTER · BERLIN · NEW YORK

Contents/Inhaltsübersicht

Reviews/Übersichten

- Ebel, H. and Günther, T.
Role of magnesium in cardiac disease
Die Rolle von Magnesium bei Herz-
krankungen 249
- Klotz, U.
Individualisierung der Medikamenten-
dosierung durch Arzneimittelmes-
sungen im Plasma und Anwendung phar-
makokinetischer Prinzipien
- Individualisation of drug dosage by the-
rapeutic drug-monitoring and applica-
tion of pharmacokinetic principles 649
- Lindena, J. and Trautschold, I.
Enzymes in lymph: A Review
Enzyme in der Lymphe: Eine Übersicht
327
- Szabó, A. and Örs, Eszter
Enzymes used in clinical chemical anal-
ysis
Für klinisch-chemische Analysen ver-
wendete Enzyme 209

Original papers/Originalarbeiten

- Abdel Aziz, F. T., Abdallah, Z. M. and
Hassan, Z. A.
Further studies on the effect of nirida-
zole on urinary and biliary excretion of
copper
Weitere Untersuchungen zur Wirkung
von Niridazol auf die Ausscheidung von
Kupfer in Harn und Galle 403
- Acker, K. J. Van, Scharpé, S. L., Lynen,
P. J. and Amery, A. K.
Comparative study of active and inac-
tive plasma renin in healthy infants and
adults.
Aktives und inaktives Renin im Plasma
von gesunden Kindern und Erwachse-
nen – Eine Vergleichsstudie 775
- Appel, W.
Prolinarylamidase in Humanserum
Proline arylamidase in human serum
53
- Assink, H. A., Brouwer, H. J., Blijenberg,
B. G. and Leijnse, B.
The influence of the label on the quality
of a solid-phase immunoassay: Evalua-
tion of a commercial ELISA kit for se-
rum ferritin
Einfluß des Markers auf die Qualität
eines Festphasen-Immunoassay: Prüfung
eines käuflichen ELISA-Bestecks für
Ferritin im Serum 695
- Bernard, A. and Lauwers, R.
Latex immunoassay of urinary albumin
Latex-Immunoassay für Albumin im
Harn 25
- Berscheid, G., Grötsch, H., Hropot, M.,
Klaus, E. and Mattenheimer, H.
Enzymuria of the rat:
The preparation of urine for enzyme
analysis
Enzyme im Harn der Ratte:
Probenvorbereitung für Enzymanaly-
sen im Harn 799
- Biou, D., Dutot, G. and Pays, M.
A reliable and quick radial thin layer
chromatographic method for the diag-
nosis of mono- and disaccharide dis-
orders
- Eine zuverlässige und schnelle radiale
dünn-schichtchromatographische Meth-
ode zur Diagnose von Mono- und Di-
saccharid-Stoffwechselstörungen 397
- Björnsson, O. G., Murphy, R., Chadwick,
V. S. and Björnsson, S.
Physicochemical studies on indocyanine
green:
Molar lineic absorbance, pH tolerance,
activation energy and rate of decay in
various solvents
Physikochemische Untersuchungen an
Indocyaningrün:
Molare lineare Absorbanz, pH-Tole-
ranz, Aktivierungsenergie und Zerfalls-
geschwindigkeit in verschiedenen Lö-
sungsmitteln 453
- Blaauwen, D. H. den, Poppe, W. A. und
Tritschler, W.
Cholinesterase (EC 3.1.1.8) mit Buty-
rylthiocholin-iodid als Substrat:
Referenzwerte in Abhängigkeit von Al-
ter und Geschlecht unter Berücksichti-
gung hormonaler Einflüsse und
Schwangerschaft
Cholinesterase (EC 3.1.1.8) with buty-
rylthiocholine iodide as substrate:
Age- and sex-dependent reference
values with special reference to hormo-
nal effects and pregnancy 381
- Blijenberg, B. G. and Leijnse, B.
Application of reference methodology:
Determination of total protein in serum
Anwendung der Referenz-Methodolo-
gie:
Bestimmung von Gesamt-Protein im
Serum 601
- Boomsma, F. and Schalekamp, M. A. D. H.
Evaluation of a test kit for the rapid and
simple colorimetric measurement of an-
giotensin I-converting enzyme in serum
Bewertende Prüfung eines Testbestecks
zur schnellen und einfachen kolorimet-
rischen Bestimmung von Angiotensin I-
Converting Enzyme im Serum 845
- Bossmann, Bärbel and Haschen, R. J.
Release of enzymes from rat jejunal
mucosa by bile salts
- Freisetzung von Enzymen aus der Jeju-
numschleimhaut der Ratte durch Gal-
lensalze 1
- Bossmann, Bärbel and Haschen, R. J.
Release of enzymes from rat jejunal
mucosa during in vitro incubation
Freisetzung von Enzymen aus der Jeju-
numschleimhaut der Ratte bei Inkuba-
tion in vitro 659
- Bruckner, A. und Moreth, M.
Vergleich und Gegenüberstellung
zweier kinetischer UV-Tests und dreier
Endpunktmethoden mit Visualisierung
der NAD-abhängigen Reaktion mittels
Tetrazoliumsalzen zur Bestimmung von
Triglyceriden im Serum
Evaluation and comparison of two ki-
netic UV tests and three endpoint tests
with visualization of the NAD depend-
ent reaction by tetrazolium salts for the
determination of triglycerides in serum
97
- Castagnola, M., Caradonna, P., Salvi, Ma-
ria Letizia, Pellicano, R. and Rossetti, Di-
ana
The chromatographic separation of
glycosylated haemoglobins: A compari-
son between macro- and micromethods
Chromatographische Trennung glyko-
sylierter Hämoglobine: Vergleich
zwischen Makro- und Mikromethode
223
- Čvorišćec, Dubravka, Radonić, M., Čeo-
vić, S. and Aleraj, B.
Characteristics of proteinuria in endem-
ic nephropathy
Charakteristika der Proteinurie bei en-
demischer Nephropathie 569
- Czuppon, A. B. and Mettler, L.
Estimation of anti-spermatozoa anti-
body concentrations by a [¹²⁵I]protein-
A binding assay in sera of infertile pa-
tients
Bestimmung der Konzentration gegen
Humanspermatozoen gerichteter Anti-
körper in Seren steriler Patienten durch
einen [¹²⁵I]Protein-A Immunsorbent-
Test 357

- Delbrück, A. and Schröder, H.
Metabolism and proliferation of cultured fibroblasts from specimens of human palmar fascia and *Dupuytren's* contracture
The pathobiochemistry of connective tissue proliferation, II
Stoffwechsel und Proliferation von Fibroblasten aus menschlicher Palmarfaszie und *Dupuytren's*chem Kontraktur-gewebe in Zellkultur
Zur Pathobiochemie der Bindegewebsproliferation, 2. Mitteilung 11
- Depierre, D., Jung, A., Culebras, J. and Roth, M.
Polyamine excretion in the urine of cancer patients.
Ausscheidung von Polyaminen im Harn von Carcinom-Patienten 35
- Dufaux, B., Ilsemann, K. and Assmann, G.
Competitive enzyme immunoassay for apolipoprotein A-II
Kompetitiver Enzymimmunoassay für Apolipoprotein A-II 39
- Dwenger, A., Holle, W., Tost, P. und Trautschold, I.
Zum Einfluß der totalen Hormonkonzentration auf die Ermittlung von Bindungskenngrößen bei der Hormon/Rezeptor-Wechselwirkung zwischen Erythrocyten und Insulin
The influence of total hormone concentrations on the determination of hormone/receptor binding data from the interaction of erythrocytes and insulin 721
- Elvers, L. H. and Loeber, J. G.
Comparison of six radioimmunoassay kits for human follitropin in serum
Vergleich von sechs Radioimmunoassay-Bestecks zur Bestimmung von menschlichem Follitropin im Serum 615
- Feraudi, M., Gärtner, Carmen, Kolb, J. and Weicker, H.
Bioluminescent and fluorometric techniques for determinations of 19 metabolites of ADP/ATP-dependent transformations in energy metabolism in 200 (or 400) mg muscle
Bioluminometrische und fluorometrische Methoden zur Konzentrationsbestimmung von 19 Metaboliten ADP/ATP-abhängiger Umsätze des Energiestoffwechsels in 200 (oder 400) mg Muskel 193
- Fouad, F. M., Goldberg, M. and Ruhentrost-Bauer, G.
Plasma protein determination as a clinical probe for liver injury in rats induced by thioacetamide, alloxan or ixoten
Die Bestimmung der Plasmaproteine als klinische Untersuchungsmethode bei Leberschäden von Ratten nach Thioacetamid, Alloxan-bedingtem Diabetes und Ixoten 203
- Gärtner, R., Horn, K., König, A. and Schatz, H.
The first external quality control survey (EQCS) for antithyroglobulin- and antimicrosomal antibody determination
Erster Ringversuch zur Qualitätskontrolle der Bestimmung von Thyreoglobulin- und mikrosomalen Antikörpern 373
- Gilbertson, T. J., Brunden, M. N., Gruszczynk, S. B., Whyte, M. P. and Burnett, M. A.
Serum total hydroxyproline assay: Effects of age, sex and *Pager's* bone disease
Bestimmung des gesamten Hydroxyprolins im Serum: Einfluß von Alter, Geschlecht und M. *Pager* 129
- Goldberg, M., Fouad, F. M. and Ruhentrost-Bauer, G.
Changes in plasma protein profiles in serum and in liver DNA synthesis of rats following administration of α -amanitin, phalloidin and/or carbon tetrachloride
Veränderungen des Plasmaprotein-Profils im Serum und der DNA-Synthese in der Rattenleber nach Verabreichung von α -Amanitin, Phalloidin und/oder Tetrachlorkohlenstoff 125
- Gressner, A. M. and Roebuck, P.
The diagnostic potential of the combined determination of serum monoamine oxidase and N-acetyl- β -D-glucosaminidase for fibroproliferative liver diseases
Die diagnostische Leistungsfähigkeit der kombinierten Bestimmung der Monoaminoxidase und N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Serum für fibroproliferative Lebererkrankungen 19
- Gressner, A. M., Scherer, R. and Stuhlsatz, H. W.
Laser nephelometric determination of glycosaminoglycans – Method and application
Lasernephelometrische Bestimmung der Glykosaminoglykane – Methode und klinische Anwendung 407
- Grill, H.-J., Manz, B., Belovsky, O., Kra-wielitzki, Beate and Pollow, K.
Comparison of [3 H]oestradiol and [125 I]oestradiol as ligands for oestrogen receptor determination
Vergleich von [3 H]Östradiol und [125 I]Östradiol für die Bestimmung von Östrogenrezeptoren 175
- Guiguet, M., Padieu, P., Mack, G. and Dalebroux, M.
Laser nephelometric measurement of seven serum proteins compared with radial immunodiffusion
Lasernephelometrische Bestimmung von sieben Serumproteinen im Vergleich zur radialen Immunodiffusion 217
- Haeckel, R. and Schneider, B.
Detection of drift effects before calculating the standard deviation as a measure of analytical imprecision
Erkennung von Drifteffekten bei der Berechnung der Standardabweichung als Maß der analytischen Präzision 491
- Hafkenscheid, J. C. M., Hessels, M. and Hoek, E. W. van der
Determination of α -amylase, trypsin and lipase in duodenal fluid: Comparison of methods
Bestimmung von α -Amylase, Trypsin und Lipase in Duodenalsaft: Ein Vergleich von Methoden 167
- Harff, G. A.
Albumin determination with bromocresol purple: Imprecision, comparison of methods and quality control
Albuminbestimmung mit Bromkresolpurpur: Impräzision, Methodenvergleich und Qualitätskontrolle 679
- Hepp, R., Meyer, H. E., Peters, F., Paß-lack, Waltraud and Reinauer, H.
The influence of tracers on insulin binding to human erythrocytes
Der Einfluß des Tracers auf die Insulinbindung an Erythrocyten des Menschen 829
- Hoffmann, G. E. and Weiss, L.
Influence of bilirubin on the determination of acid phosphatase in serum
Störung der Bestimmung der sauren Phosphatase im Serum durch Bilirubin 31
- Jansen, J. B. M. J. and Lamers, C. B. H. W.
Radioimmunoassay of cholecystokinin: Production and evaluation of antibodies
Radioimmunassay für Cholecystokinin: Gewinnung und Bewertung von Antikörpern 387
- Jones, D. D., Roberts, E. Ll. and Davies, A. G.
The estimation of serum guanosine deaminase activity in liver disease
Bestimmung von Guanosindesaminase im Serum bei Lebererkrankungen 835
- Jungblut, P. W., Hekim, N., Meyer, H. H. D., Sierralta, W. D. and Szendro, P. I.
Subcellular distribution, properties and interrelationship of oestrogen receptors in endometrium and other target tissues
Subzelluläre Verteilung, Eigenschaften und Verwandtschaft der Östrogenrezeptoren in Endometrium und anderen Zielorganen 473
- Junge, W., Leybold, K. and Kraack, Barbara
Influence of colipase on the turbidimetric determination of pancreatic lipase catalytic activity
Einfluß von Colipase auf die turbidimetrische Aktivitätsbestimmung von Pankreaslipase 445

- Kauerz, U. und Weisner, B.
Diagnostische Wertigkeit der Lysozymaktivität bei neurologischen Erkrankungen in Liquor und Serum
Diagnostic validity of lysozyme catalytic activity in cerebrospinal fluid and serum in neurologic diseases 279
- Kochmann, Gabriela, Kochmann, R., Pape, W., Blank, M. and Baumann, K.
Selective determination of the activities of neutral and acid α -glucosidase using discontinuous assays
Selektive Bestimmung der Aktivität von neutraler und saurer α -Glucosidase in diskontinuierlichen Tests 503
- Külpmann, W. R., Fitzlaff, R., Spring, A. and Dietz, H.
Thiopental monitoring by gas chromatography
Überwachung der Thiopentalbehandlung mittels gaschromatographischer Bestimmung der Konzentration im Serum 181
- Lakomek, H.-J., Sablotni, N., Hagedorn, H.-J. und Krüskemper, H. L.
Vergleich der Eignung von vier Methoden (Immunfluoreszenz antinukleärer Antikörper, indirekte Hämagglutination, Immundiffusion, Gegenstromimmunelektrophorese) zur Differenzierung und Identifizierung von Antikörpern gegen extrahierbares nukleäres Antigen
Evaluation of 4 methods (immunofluorescence of antinuclear antibodies (ANA), indirect haemagglutination, immunodiffusion, counterimmunoelectrophoresis) for the differentiation and identification of antibodies against extractable nucleic antigen (ENA) 621
- Larsen, K.
 α -Amylase determination using maltopentaose as substrate
Bestimmung von α -Amylase mit Maltopentaose als Substrat 45
- Lehmann, M., Schmid, P., Bergdolt, E., Porzig, H. und Keul, J.
Bestimmung von β -Rezeptoren an polymorphkernigen intakten Leukocyten im autologen Plasma
Determination of β -receptors on live human polymorphonuclear leukocytes in autologous plasma 805
- Lorentz, K.
Evaluation of α -amylase assays with 4-nitrophenyl- α -oligosaccharides as substrates
Bewertung von Methoden zur Bestimmung von α -Amylase mit 4-Nitrophenyl- α -oligosacchariden als Substraten 463
- Lutz, D., Gielsdorf, W. and Jaeger, H.
Quantitative determination of diphenhydramine and orphenadrine in human serum by capillary gas chromatography
Quantitative Bestimmung von Diphenhydramin und Orphenadrin im Serum des Menschen durch Kapillar-Gaschromatographie 595
- März, W. and Groß, W.
Separation of apolipoproteins of human very low density lipoproteins by chromatofocusing
Trennung von Apolipoproteinen der menschlichen VLDL durch Chromatofokussierung 459
- Manz, B., Grill, H. J., Kreienberg, R., Rehder, M., Pollow, K. and Köhler, I.
Methyl 17 β -carboxyester derivatives of natural and synthetic glucocorticoids: Correlation between receptor binding and inhibition of in vitro phytohaemagglutinin-induced lymphocyte blastogenesis
Methylester der 17 β -Säuren natürlicher und synthetischer Glucocorticoide: Korrelation zwischen Rezeptor-Bindung und Hemmung der in vitro durch Phytohämagglutinin induzierten Lymphocyten-Blastogenese 69
- Marschner, I., Wood, W. G., Thiel, Dagmar van, Habermann, J., König, A. und Scriba, P. C.
Vergleich dreier Ringversuche zur radioimmunologischen Thyrotropin-Bestimmung nach dem „Münchener Modell“
Comparison of three external quality surveys of the radioimmunological determination of thyrotropin, using the Munich model 301
- Massart, Catherine, Pogamp, C. Le et Nicol, M.
La 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase sérique et tissulaire et les œstrogènes dans la mole hydatiforme
The 17 β hydroxysteroid dehydrogenase of serum and tissue and oestrogens in hydatidiform moles 77
- Merlini, G., Pavesi, F., Carini, A., Zorzi, Irene, Valentini, O. and Aguzzi, F.
Identification of specific plasma proteins determining the agarose gel electrophoresis by the immunosubtraction technique
Identifizierung spezifischer Plasmaproteine mit Agarosegel-Elektrophorese durch Immunsubstraktions-Technik 841
- Mulder, C., Schouten, J. A. and Popp-Snijders, Corrie
Determination of free fatty acids: A comparative study of the enzymatic versus the gas chromatographic and the colorimetric method
Bestimmung der freien Fettsäuren: Vergleich von enzymatischer, gaschromatographischer und kolorimetrischer Methode 823
- Neels, H. M., Totté, J. A., Verkerk, R. M., Vlietinck, A. J. and Scharpé, S. L.
Simultaneous high performance liquid chromatographic determination of carbamazepine, carbamazepine 10,11-epoxide, ethosuximide, phenobarbital, phenytoin, primidone and phenylethylmalonamide in plasma
Gleichzeitige Bestimmung von Carbamazepin, Carbamazepin-10,11-epoxid, Ethosuximid, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Phenylethylmalonamid im Plasma durch Hochleistungsflüssigchromatographie 295
- Ohmori, Shinji, Ikeda, Mikiko, Hattori, Hiroko, Hagiwari, Keiko and Iwase, Chiemi
A simple and specific colorimetric determination of cysteine with *p*-dimethylaminocinnamaldehyde
Einfache und spezifische kolorimetrische Bestimmung von Cystein mit *p*-Dimethylaminocinnamaldehyd 851
- Pagnan, A., Kostner, G., Braggion, Monica, Ziron, Lorena, Bittolo Bon, Gabriele and Avogaro, P.
Familial study on "sinking pre-beta", the Lp(a) lipoprotein, and its relationship with serum lipids, apolipoprotein A-I and B and clinical atherosclerosis
Familien-Studie über „sinking prae-beta“, das Lp(a)-Lipoprotein und seine Beziehungen zu Serumlipiden, Apolipoprotein A-I and B sowie klinisch-manifester Arteriosklerose 267
- Pape, W., Kochmann, R., Kochmann, Gabriela, Blank, M. and Baumann, K.
Excretion of neutral α -glucosidase, determined with a continuous assay, and of acid α -glucosidase in the urine of human reference subjects
Bestimmung der Ausscheidung von neutraler α -Glucosidase mit einem kontinuierlichen optischen Test und von saurer α -Glucosidase im Urin von Referenzpersonen 511
- Passing, H. and Bablok, W.
A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods
Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I
Ein neues biometrisches Verfahren zur Überprüfung der Gleichheit von Meßwerten von zwei analytischen Methoden
Anwendung von linearen Regressionsverfahren bei Methodenvergleichsstudien in der Klinischen Chemie, Teil I 709
- Rammeloo, T. and Beunis, M. H.
An evaluation of immunoglobulin assays on the ACA III
Prüfung von Immunoglobulin-Bestimmungen mit dem ACA III 577
- Rebentisch, G. and Berg, W.
Brauchbarkeitskriterien der standardisierten röntgendiffraktometrischen Harnsteinanalyse
Qualitätsverbesserung von Harnsteinanalysen durch Schaffung einheitlicher methodischer Voraussetzungen in den Harnsteinanalyse-Laboratorien, 1. Teil
Criteria of usefulness for the standardised X-ray diffractometric urolith analysis

- Improvement in the quality of urolith analysis by the establishment of uniform methodology in urolith analysis laboratories, Part 1 665
- Rebentisch, G. und Berg, W.
Nachweis der Qualitätssteigerung von Harnsteinanalysen anhand von Ergebnissen aus 7 Ringversuchen zur externen Qualitätskontrolle
Qualitätsverbesserung von Harnsteinanalysen durch Schaffung einheitlicher methodischer Voraussetzungen in den Harnsteinanalyse-Laboratorien, 2. Teil
Evidence of improved urolith analysis from seven quality control surveys
Improvement in the quality of urolith analysis by the establishment of uniform methodology in urolith analysis laboratories, Part 2 673
- Reiber, H. and Thiele, P.
Species-dependent variables in blood cerebrospinal fluid barrier function for proteins
Spezies-abhängige Variable der Blut-Liquor-Schrankenfunktion für Proteine 199
- Röhle, G., Voigt, U., Kruse, R. and Torresani, T.
Results of quality control surveys of radioimmunological determinations of thyrotropin in newborns
Ergebnisse aus Ringversuchen für radioimmunologische Thyrotropinbestimmungen bei Neugeborenen 813
- Röhle, G., Voigt, U., Siekmann, L. und Breuer, H.†
Ringversuche für Steroidhormonbestimmungen:
Richtigkeit und Präzision der Analyseergebnisse
Quality control surveys for the determination of steroid hormones:
Accuracy and precision of analysis results 157
- Rösick, U., Rösick, Erika, Brätter, P. and Kynast, G.
Determination of zinc in amniotic fluid in normal and high risk pregnancies
Zinkbestimmung im Fruchtwasser aus Normalschwangerschaften und aus Risikokollektiven 363
- Roulston, J. E., Sanger, Bella and Wathen, C. G.
The stability of angiotensin I formed at room temperature in the presence of ethylenediaminetetraacetate to subsequent incubation at 37 °C
Die Stabilität von Angiotensin I, gebildet bei Raumtemperatur in Gegenwart von Ethylenediamintetraacetat, in Plasma für die nachfolgende Inkubation bei 37 °C 703
- Saris, N.-E., Kansanen, Maarit, Hekali, Riitta, Huurrekorpi, Liisa, Kivistö, Helena and Lahikainen, Toini
A multi-centre evaluation of the FP-900 Analyzing System
- Multizentrische Prüfung des FP-900 Analyse-Systems 683
- Schöneshöfer, M. and Weber, B.
Estimation of urinary unconjugated androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, cortisol, aldosterone and 18-hydroxycorticosterone as a potential tool for assessing adrenal status
Die Bestimmung von „freiem“ Androstendion, Dehydroepiandrosteron, Testosteron, Cortisol, Aldosteron und 18-Hydroxycorticosteron im Harn als potentielle Laboratoriumsmethode zur Testung des Nebennierenrindenstatus 231
- Schnell, R., Jegge, Silvia und Rieder, H. P.
Bestimmung von Protein im Liquor: Vergleich der Coomassie-Blau-Methode mit dem Cu-Folin-Differentialtest
Determination of protein in cerebrospinal fluid:
Comparison of the Coomassie-Blue method and the Cu-Folin differential test 151
- Schriewer, H., Günnewig, V. and Assmann, G.
HDL sphingomyelin determinations in normal individuals and patients with type IV-hyperlipoproteinaemia
HDL-Sphingomyelinwerte von normalen Individuen und von Patienten mit Hyperlipoproteinämie Typ IV 139
- Schriewer, H., Jabs, H. U., Günnewig, V. and Assmann, G.
Determination of HDL phosphatidyl choline by an enzymatic method
Zur Analytik von HDL Phosphatidylcholin mit einer enzymatischen Bestimmungsmethode 145
- Schriewer, H., Jung, G., Emke, F. and Assmann, G.
An economical assay for HDL phosphatidyl choline
Eine rationelle Methode zur Bestimmung von HDL-Phosphatidylcholin 611
- Schweisfurth, H., Reinhart, E., Heinrich, J. and Brugger, E.
A simple spectrophotometric assay of carboxypeptidase N (kininase I) in human serum
Eine einfache spektralphotometrische Methode zur Bestimmung der Carboxypeptidase N (Kininase I) im menschlichen Serum 605
- Seiler, D., Nagel, D., Tritschler, W. und Looser, S.
Saure Phosphatase im Serum (Substrat: α -Naphthylphosphat): Referenzwerte und diagnostische Aussage
Acid phosphatase in serum (substrate: α -naphthylphosphate): Reference values and diagnostic significance 519
- Schamberger, R. J.
Effects of blood and urine on lead analyzed by flameless atomic absorption
Wirkungen von Blut und Harn auf die Analyse von Blei mit flammenloser Atomabsorptionsspektrometrie 107
- Spencer, K., Coombes, E. J. and Wood, P. J.
The measurement of amniotic fluid α_2 -macroglobulin by fixed time kinetic immunoturbidimetry
Bestimmung von α_2 -Makroglobulin im Fruchtwasser durch „fixed time“-kinetische Immunturbidimetrie 133
- Stehle, G., Harenberg, J., Schmidt-Gayk, H. and Zimmermann, R.
Fibrinopeptide A radioimmunoassay: A rapid and sensitive measurement of fibrin generation in vivo
Radioimmunoassay für Fibrinopeptid A: Eine schnelle und empfindliche Bestimmung der Fibrinbildung in vivo 91
- Stephant, Elaine, Vernet-Nyssen, Michèle and Mousson, Bénédicte
Continuous assay of serum 5'-nucleotidase activity with inosine 5'-monophosphate as substrate and total automation using a transfer-analyzer (Kem-O-Mat)
Kontinuierliche Bestimmung der katalytischen Aktivität von 5'-Nucleotidase im Serum mit Inosin-5'-monophosphat als Substrat und völliger Mechanisierung mit einem Transfer-Analyser (Kem-O-Mat) 481
- Thomasson, C. G., Blijenberg, B. G., Eilers, G. A. M. and Leijnse, B.
A comparative study of five different methods for the determination of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine
Vergleichende Untersuchung von fünf verschiedenen Methoden zur Bestimmung von 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure im Harn 417
- Torresani, T., Krawczynska, Helena and Illig, Ruth
Thyroxine binding globulin radioimmunoassay in dried blood spotted on filter paper
Radioimmunoassay für Thyroxin bindendes Globulin in auf Filterpapier getrockneten Blutstropfen 499
- Varma, R., Michos, G. A., Varma, R. S. and Brown, R. D.
The protein-bound carbohydrates of seromuroid from normal human serum
Die Protein-gebundenen Kohlenhydrate von Seromuroid aus normalem Serum des Menschen 273
- Vormann, J., Förster, R. and Günther, T.
Foetal and maternal magnesium metabolism: Effect of magnesium deficiency and isoproterenol
Foetaler und maternaler Magnesium-Stoffwechsel:
Beeinflussung durch Magnesium-Mangel und durch Isoproterenol 765

- Weber, W., Kehrler, T., Gressner, A. M., Stuhlsatz, H. W. and Greiling, H.
Changes in the catalytic activities of proteoglycan-degrading lysosomal enzymes in parenchymal and non-parenchymal liver cells and in serum during the development of experimental liver fibrosis
Aktivitätsänderungen Proteoglykanabbauender, lysosomaler Enzyme in Parenchym- und Nicht-Parenchymzellen der Leber sowie im Serum während der Entwicklung einer experimentellen Leberfibrose 287
- Weisweiler, P. and Schwandt, P.
Immunonephelometric quantitation of apolipoprotein E in human serum
Immunonephelometrische Messung von Apolipoprotein E in menschlichem Serum 227
- Wenzel, M. und Fischer, J. H.
Organ-Konservierung durch schweres Wasser – Einfluß von D₂O-Konzentration und Temperatur auf die Organ-Schwellung
Organ preservation by heavy water D₂O – Effects of D₂O concentration and temperature on oedema development during organ storage 83
- Willig, K.-H., Stein, W. and Bohner, J.
Evaluation of the optimized bioluminescent assay for the determination of total creatine kinase and creatine kinase MB activities
Evaluierung der optimierten Biolumineszenzmethode zur Bestimmung von Gesamtkreatinkinase- und Kreatinkinase MB-Aktivitäten 583
- Witt, I. und Tritschler, W.
 α_2 -Makroglobulin in Serum und Plasma:
Referenzwerte mit Carbobenzoxy-valyl-glycyl-arginin-*p*-nitroanilid, einem chomogenen Substrat
 α_2 -Macroglobulin in serum and plasma: Reference values using carbobenzoxy-valyl-glycyl-arginine-*p*-nitroanilide, a chromogenic substrate 429
- Woerd-de Lange, Jannie, A. van der, Guder, W. G., Schleicher, E., Paetzke, Ingrid, Schleithoff, Margarete and Wieland, O. H.
Studies on the interference by haemoglobin in the determination of bilirubin
Studien zur Störung der Bilirubinbestimmung durch Hämoglobin 437
- Wood, W. G. and Gadow, A.
Immobilisation of antibodies and antigens on macro solid phases – A comparison between adsorptive and covalent binding
A critical study of macro solid phases for use in immunoassay systems, Part I
Immobilisierung von Antikörpern und Antigenen an Makro-Festphasen – Ein Vergleich zwischen adsorptiver und kovalenter Bindung
Eine kritische Untersuchung von Makro-Festphasen zum Gebrauch in Immunoassay-Systemen, Teil 1 789
- Zick, R., Meyer, B., Schütz, W. von, Holle, W., Dwenger, A., Mitzkat, H. J. and Hürter, P.
Insulin binding to erythrocytes before and after changing from porcine to biosynthetic human insulin in children with type-I diabetes
Insulinbindung an Erythrocyten vor und nach Umstellung von Schweine- auf biosynthetisches Humaninsulin bei Kindern mit Typ-I-Diabetes 779
- Zick, R., Meyer, B., Schütz, W. von, Holle, W., Dwenger, A., Mitzkat, H. J. and Hürter, P.
Insulin binding to erythrocytes in children with type-I diabetes mellitus
Insulinbindung an Erythrocyten bei Kindern mit Typ-I Diabetes 783

Short communications/Kurzmitteilungen

- Fabris, C., Meani, A., Farini, R., Vianello, D., Favero, G. del, Piccoli, A., Bonvicini, P., Brosolo, P. and Naccarato, R.
Urinary ribonuclease excretion in pancreatic disease
Ausscheidung von Ribonuclease im Harn bei Pankreaserkrankungen 573
- Gorka, G. und Häusler, H.
Zur Problematik eines Sollwerts für verschiedene Bestimmungsmethoden der γ -Glutamyltransferase
Problems encountered in the assignment of a single nominal value to control sera for the determination of γ -glutamyltransferase by different methods 395
- Hausmann, E., Kohl, B., Boehmer, H. von and Wellhöner, H. H.
False-positive EMIT indication of opiates and methadone in a doxylamine intoxication
Falsch-positiver enzym-immunologischer Nachweis von Methadon und Opiaten bei einer Doxylaminvergiftung 599
- Ritter, M. M., Liebich, H. M. and Radjapour, M.
Comparison of 20-oxosteroids and cortisol in urine as parameters of adrenocortical function
Vergleich von 20-Oxosteroiden und Cortisol im Urin im Hinblick auf die Beurteilung der Nebennierenrindenfunktion 527
- Stirati, G., Martino, A. de, Menè, P., Pierucci, A., Simonetti, B. M., Feriozzi, S., Manzi, M. and Cinotti, G. A.
Plasma renin activity:
Effect of temperature during blood processing
Renin-Aktivität im Plasma:
Einfluß der Temperatur während der Blutzubereitung 529

Workshop conference reports/Kleinkonferenz-Berichte

- Simane, Z. J. und Breuer, J.
Harnenzyme und andere quantitative Urinparameter im Tierversuch
Bericht über die Kleinkonferenz der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie am 25. bis 27. März 1982 in Romrod (Vogelsberg)
Enzymes and other quantifiable components in the urine of laboratory animals
Report on the workshop conference of the German Society for Clinical Chemistry held on March 25 to 27, 1982 in Romrod (Vogelsberg), FRG 237
- Stein, W., Bohner, J., Eggstein, M. and Lang, H.
Creatine kinase variants
Report on the workshop conference of the German Society for Clinical Chemistry held on September 19 to 21, 1982 in Tübingen, FRG
Kreatinkinase-Varianten
Bericht über die Kleinkonferenz der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie vom 19.–21. September 1982 in Tübingen 859

IFCC Sections/IFCC-Sektionen

Büttner, J., Borth, R., Broughton, P. M. G. and Bowyer, R. C.

Approved Recommendation (1983) on quality control in Clinical Chemistry. Part 4. Internal quality control
Anerkannte Empfehlung (1983) zur Qualitätskontrolle in der Klinischen Chemie. Teil 4. Interne Qualitätskontrolle 877

Büttner, J., Borth, R., Boutwell, J. H., Broughton, P. M. G. and Bowyer, R. C.

Approved Recommendation (1983) on quality control in Clinical Chemistry. Part 5. External quality control
Anerkannte Empfehlung (1983) zur Qualitätskontrolle in der Klinischen Chemie. Teil 5. Externe Qualitätskontrolle 885

Logan, J. E.

Revised Recommendation (1983) on evaluation of diagnostic kits. Part 1. Recommendations for specifications on labelling of clinical laboratory materials
Revidierte Empfehlung (1983) zur Beurteilung von Reagenzienbestecks zur Diagnostik. Teil 1. Empfehlungen für Regeln zur Bezeichnung von Materialien für das Klinische Labor 893

Logan, J. E.

Revised Recommendation (1983) on evaluation of diagnostic kits. Part 2. Guidelines for the evaluation of Clinical Chemistry kits
Revidierte Empfehlung (1983) zur Beurteilung von Reagenzienbestecks zur Diagnostik. Teil 2. Richtlinien für die Beurteilung von Reagenzienbestecks für die Klinische Chemie 899

Maas, A. H. J., Weisberg, H. F., Zijlstra, W. G., Durst, R. A. and Siggaard-Andersen, O.

Reference method for pH measurement in blood
Referenzmethode für die pH-Messung im Blut 313

Porter, C. J. and Curnow, D. H.

A scheme for a two year postgraduate course in clinical chemistry
Recommendations 1981
Schema für einen zweijährigen Weiterbildungskurs in klinischer Chemie
Empfehlungen 1981 185

Shaw, L. M., Strømme, J. H., London, J. L. and Theodorsen, L.

IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes, Part 4. IFCC method for γ -glutamyltransferase
IFCC-Methoden für die Messung der katalytischen Konzentration von Enzymen, Teil 4. IFCC-Methode für γ -Glutamyltransferase 633

Solberg, H. E.

The theory of reference values, Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits
Theorie der Referenzwerte, Teil 5. Statistische Bearbeitung erhobener Referenzwerte. Bestimmung von Referenzbereichen 749

Tietz, N. W., Rinker, A. D. and Shaw, L. M.

IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes, Part 5. IFCC method for alkaline phosphatase
IFCC-Methoden für die Messung der katalytischen Konzentration von Enzymen, Teil 5. IFCC-Methode für alkalische Phosphatase 731

Symposium

Ernst, M., Heberer, M. and Fischer, H.†
Chemiluminescence measurements of immune cells – A tool in immunobiology and clinical research
Messung der Chemilumineszenz von Immunzellen:
Ein Werkzeug in der Immunbiologie und klinischen Forschung 555

Esmann, V.

The polymorphonuclear leukocyte in diabetes mellitus
Der polymorphkernige Leukocyt bei Diabetes mellitus 561

Frei, J.

Biochemical Pathology of Leukocytes
Introduction
Pathobiochemie der Leukocyten
Einführung 533

Hartwig, J. H., Yin, Helen, L. and Stossel, T. P.

How phagocytic leukocytes move
Wie bewegen sich phagocytierende Leukocyten? 535

Karnovsky, M. L. and Badwey, J. A.

Determinants of the production of active oxygen species by granulocytes and macrophages
Ursachen für die Auslösung der Bildung aktiver Formen des Sauerstoffs in Granulocyten und Makrophagen 545

ECCLS Communication/ ECCLS-Mitteilung

European Committee for Clinical Laboratory Standards
Revised Byelaws 1982
European Committee for Clinical Laboratory Standards
Revidierte Satzung 1982 113

Candidate Selected Method/ Vorläufig ausgewählte Methode

Kattermann, R., Kupke, Ingeborg Ruth und Borner, K.

Vorläufig ausgewählte Methode für die enzymatische Bestimmung des Gesamt-Cholesterins im Serum
Candidate Selected Method for the enzymatic determination of total cholesterol in serum 347

Letter to the Editors/ Brief an die Herausgeber

Roth, M.

Letter to the Editors
Brief an die Herausgeber 761

Honour/Ehrung

Ernst Schütte zum 75. Geburtstag

Ernst Schütte on the occasion of his 75th birthday 325

Obituaries/Nachrufe

In memoriam Hugo Aebi 593

In memoriam Heinz Breuer 65

Acknowledgement/Danksagung

Acknowledgement
Danksagung 904

Book Indications/Buchhinweise

Book Indications
Buchhinweise 762, 603

Errata

Erroneously, the name of the reviewer of the book, Three Concepts of Time, this journal Vol. 21, 1983, p. 322, has been misspelt. It should read Petra Stoerig.

In this journal Vol. 21, 1983, p. 592, the name of the reviewer of the book, Glycosaminoglycans and Proteoglycans in Physiological and Pathological Processes of Body Systems, is erroneously given as H. Mattenheimer. It should read Th. Oegema, Minneapolis.

Unfortunately the word "method" was missing from the heading of IFCC 1983/2, this journal Vol. 21, 1983, p. 313. The heading should read: Reference Method for pH Measurement in Blood

Due to a technical mistake three words in the last title line in the paper by H.-J. Lakomek et al. this journal Vol. 21, 1983, p. 621 were lost during the processing of the October issue 1983. The correct title is as follows:

Vergleich der Eignung von vier Methoden (Immunfluoreszenz antinukleärer Antikörper, indirekte Hämagglutination, Immundiffusion, Gegenstromimmunelektrophorese) zur Differenzierung und Identifizierung von Antikörpern gegen extrahierbares nukleäres Antigen

Book Reviews/Buchbesprechungen

- Adolph, L. and Lorenz, R.
Enzyme Diagnosis in Diseases of the Heart, Liver and Pancreas 64
- Adrian, R. H., Hausen, H. z., Helmreich, E. et al.
Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology Vol. 91 123
- Adrian, R. H., Hausen, H. z., Helmreich, E. and Holzer, H.
Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Vol. 92 591
- Allinger, N. L., Cava, M. P., Jongh, D. C. de, Johnson, C. R., Lebel, N. A. und Stevens, C. L.
Organische Chemie und Begleitbuch zu den Übungsaufgaben 472
- Arab, L., Schellenberg, B. und Schlierf, G.
Beiträge zu Infusionstherapie u. klin. Ernährung, Bd. 7. Ernährung und Gesundheit. – Eine Untersuchung bei jungen Frauen u. Männern in Heidelberg 323
- Benacerraf, B. und Unanue, E. R.
Immunologie – Ein Kurzlehrbuch 590
- Böhmer, H. V., Haas, W., Köhler, G., Melchers, F. and Zeuthen, J.
Current Topics in Microbiology and Immunology. Vol. 100 T Cell Hybridomas 248
- Bøg-Hansen, T. C. and Spengler, G.-A.
Lectins – Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry, Vol. 3 647
- Born, G. V. R., Farah, A., Herken, H. and Welch, A. D.
Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 55. Psychotropic Agents, Part 1. Antipsychotics and Antidepressants 324
- Dambacher, M. A.
Praktische Osteologie 592
- Denbigh, K. G.
Three Concepts of Time 322
- Doyle, Austin E.
Anti-Hypertensive Drugs 532
- Eggerer, H. and Huber, R.
32. Colloquium d. Gesellschaft f. Biochemische Chemie 23.–25. April 1981 in Mosbach/Baden. Structural and Functional Aspects of Enzyme Catalysis 64
- Faulkner, W. R. and Meltes, S.
Selected Methods for the Small Clinical Chemistry Laboratory. Selected Methods of Clinical Chemistry Vol. 9 122
- Flohr, H. and Precht, W.
Proceedings in Life Sciences. Lesion-Induced Neuronal Plasticity in Sensorimotor Systems 62
- Förster, O. and Landy, M.
Heterogeneity of Mononuclear Phagocytes 64
- Friedman, P. J.
Biochemistry – A Review with Questions and Explanations. 2. Aufl. 590
- Fritz, J. S., Gjerde, D. T. and Pohlandt, C.
Ion Chromatography 192
- Fung, Y. C.
Biomechanics – Mechanical Properties of Living Tissues 324
- Goldberg, D. M.
Progress in Clinical Enzymology 63
- Heerscowitz, H. B., Holden, H. T., Belanti, J. A. and Ghaffar, A.
Manual of Macrophage Methodology: Collection, Characterization, and Function 63
- Hofschneider, P. H. and Goebel, W.
Current Topics in Microbiology and Immunology. Vol. 96. Gene Cloning in Organisms Other Than *E. coli* 589
- Holzer, H.
Proceedings in Life Sciences. Metabolic Interconversion of Enzymes 1980 123
- Hoppe, W., Lohmann, W., Markl, H. und Ziegler, H.
Biophysik. 2., völlig Neubearb. Aufl. 322
- Hucho, F.
Neuroreceptors – Proceedings of the Symposium. Berlin (West), September 28–29, 1981 532
- Imai, K.
Allosteric effects in haemoglobin 589
- Keck, K. and Erb, P.
Basic and Clinical Aspects of Immunity to Insulin 62
- Küster-Thiel
Rechentafeln f. d. Chemische Analytik. 102. Auflage 124
- Lang, H.
Creatine Kinase Isoenzymes. Pathophysiology and Clinical Application 472
- Lohrmann, H.-P. and Schreml, W.
Recent Results in Cancer Research. Vol. 81 Cytotoxic Drugs and the Granulopoietic System 248
- Lottspeich, F., Henschen, A. and Hupe, K.-P.
High Performance-Liquid Chromatography in Protein and Peptide Chemistry 590
- Nagasawa, H. and Abe, K.
Hormone Related Tumors 648
- Nathanson, J. A. and Keabian, J. W.
Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 58/Part 1 Cyclic Nucleotides-Biochemistry 122
- Pfaller, W.
Structure Function Correlation on Rat Kidney – Quantitative Correlation of Structure and Function in the Normal and Injured Rat Kidney 532
- Porter, R. and Lawrenson, G.
Metabolic acidosis. Ciba Foundation Symposium 87 589
- Reid, E.
Methodological Surveys (A): Analysis Vol. 10. Trace Organic Sample Handling 62

- Robinson, T.
Molecular Biology, Biochemistry and Biophysics, 2. Aufl. Vol. 3. The Biochemistry of Alkaloids 122
- Schlimme, E. und Schott, E.
Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen. Nr. 3039. Fachgruppe Physik/Chemie/Biologie. Biologische Funktion chemisch modifizierter Nucleotide, dargestellt am Beispiel ADP-modifizierter NAD-Analoga 648
- Schröder, E., Rufer, C., Schmiechen, R., Albrecht, R., Lübke, K. und Prezewowsky, K.
Pharmazeutische Chemie 647
- Sies, H.
Metabolic Compartmentation 323
- Starr, M. P., Stolp, H., Trüper, H. G., Balows, A. and Schlegel, H. G.
The Prokaryotes. A Handbook on Habitats, Isolation, and Identification of Bacteria. Vol. 1 u. 2 192
- Thiele, H.-J. und Scheuch, D. W.
Aufgaben u. Rationalisierung der Klinischen Biochemie – Ergebnisse d. exp. Medizin, Bd. 39 648
- Varma, R. S. and Varma, R.
Glycosaminoglycans and Proteoglycans in Physiological and Pathological Processes of Body Systems 592
- Vinnikov, Y. A.
Molecular Biology, Biochemistry and Biophysics. Vol. 34. Evolution of Receptor Cells 63
- Woodbury, D. M., Penry, J. K. and Pippen, C. E.
Antiepileptic Drugs, 2. Aufl. 591

General Index/Gesamtregister

Authors' Index/Autorenregister

- Abdallah, Z. M. s. Abdel Aziz, F. T. 403
- Abdel Aziz, F. T. 403
- Acker, K. J. Van 775
- Aguzzi, F. s. Merlini, G. 841
- Aleraj, B. s. Čvorišćec, D. 569
- Amery, A. K. s. Acker, K. J. Van 775
- Appel, W. 53
- Assink, H. A. 695
- Assmann, G. s. Dufaux, B. 39
- Assmann, G. s. Schriewer, H. 139, 145, 611
- Avogaro, P. s. Pagnan, A. 267
- Bablok, W. s. Passing, H. 709
- Badwey, J. A. s. Karnovsky, M. L. 545
- Baumann, K. s. Kochmann, G. 503
- Baumann, K. s. Pape, W. 511
- Belovsky, O. s. Grill, H.-J. 175
- Berg, W. s. Rebentisch, G. 665, 673
- Bergdolt, E. s. Lehmann, M. 805
- Bernard, A. 25
- Berscheid, G. 799
- Beunis, M. H. s. Rammeloo, T. 577
- Biou, D. 397
- Bittolo Bon, G. s. Pagnan, A. 267
- Björnsson, 'O. G. 453
- Björnsson, S. s. Björnsson, 'O. G. 453
- Blaauwen, D. H. den 381
- Blank, M. s. Kochmann, G. 503
- Blank, M. s. Pape, W. 511
- Blijenberg, B. G. 601
- Blijenberg, B. G. s. Assink, H. A. 695
- Blijenberg, B. G. s. Thomasson, C. G. 417
- Boehmer, H. von s. Hausmann, E. 599
- Bohner, J. s. Stein, W. 859
- Bohner, J. s. Willig, K.-H. 583
- Bonvicini, P. s. Fabris, C. 573
- Boomsma, F. 845
- Borner, K. s. Kattermann, R. 347
- Borth, R. s. Büttner, J. 877, 885
- Bossmann, B. 1, 659
- Boutwell, J. H. s. Büttner, J. 885
- Bowyer, R. C. s. Büttner, J. 877, 885
- Brätter, P. s. Rösick, U. 363
- Braggion, M. s. Pagnan, A. 267
- Breuer, H.† s. Röhle, G. 157
- Breuer, J. s. Simane, Z. J. 237
- Brosolo, P. s. Fabris, C. 573
- Broughton, P. M. G. s. Büttner, J. 877, 885
- Brouwer, H. J. s. Assink, H. A. 695
- Brown, R. D. s. Varma, R. 273
- Bruckner, A. 97
- Brugger, E. s. Schweisfurth, H. 605
- Brunden, M. N. s. Gilbertson, T. J. 129
- Büttner, J. 877, 885
- Burnett, M. A. s. Gilbertson, T. J. 129
- Caradonna, P. s. Castagnola, M. 223
- Carini, A. s. Merlini, G. 841
- Castagnola, M. 223
- Čeovič, S. s. Čvorišćec, D. 569
- Chadwick, V. S. s. Björnsson, 'O. G. 453
- Cinotti, G. A. s. Stirati, G. 529
- Coombs, E. J. s. Spencer, K. 133
- Culebras, J. s. Depierre, D. 35
- Curnow, D. H. s. Porter, C. J. 185
- Čvorišćec, D. 569
- Czuppon, A. B. 357
- Dalebroux, M. s. Guiguet, M. 217
- Davies, A. G. s. Jones, D. D. 835
- Delbrück, A. 11
- Depierre, D. 35
- Dietz, H. s. Külpmann, W. R. 181
- Dufaux, B. 39
- Durst, R. A. s. Maas, A. H. J. 313
- Dutot, G. s. Biou, D. 397
- Dwenger, A. 721
- Dwenger, A. s. Zick, R. 779, 783
- Ebel, H. 249
- Eggstein, M. s. Stein, W. 859
- Eilers, G. A. M. s. Thomasson, C. G. 417
- Elvers, L. H. 615
- Emke, F. s. Schriewer, H. 611
- Ernst, M. 555
- Esmann, V. 561
- Fabris, C. 573
- Farini, R. s. Fabris, C. 573
- Favero, G. del s. Fabris, C. 573
- Feraudi, M. 193
- Feriozzi, S. s. Stirati, G. 529
- Fischer, H.† s. Ernst, M. 555
- Fischer, J. H. s. Wenzel, M. 83
- Fitzlaff, R. s. Külpmann, W. R. 181
- Förster, R. s. Vormann, J. 765
- Fouad, F. M. 203
- Fouad, F. M. s. Goldberg, M. 125
- Frei, J. 533
- Gadow, A. s. Wood, W. G. 789
- Gärtner, C. s. Feraudi, M. 193
- Gärtner, R. 373
- Gielsdorf, W. s. Lutz, D. 595
- Gilbertson, T. J. 129
- Goldberg, M. 125
- Goldberg, M. s. Fouad, F. M. 203
- Gorka, G. 395
- Greiling, H. s. Weber, W. 287
- Gressner, A. M. 19, 407
- Gressner, A. M. s. Weber, W. 287
- Grill, H.-J. 175
- Grill, H. J. s. Manz, B. 69
- Grötsch, H. s. Berscheid, G. 799
- Groß, W. s. März, W. 459
- Gruszczak, S. B. s. Gilbertson, T. J. 129
- Guder, W. G. s. Woerd-de Lange, J. A. van der 437
- Günnewig, V. s. Schriewer, H. 139, 145
- Günther, T. s. Ebel, H. 249
- Günther, T. s. Vormann, J. 765
- Guiguet, M. 217
- Habermann, J. s. Marschner, I. 301
- Haeckel, R. 491
- Häusler, H. s. Gorka, G. 395
- Hafkenschied, J. C. M. 167
- Hagedorn, H.-J. s. Lakomek, H.-J. 621
- Hagiwara, K. s. Ohmori, S. 851
- Harenberg, J. s. Stehle, G. 91
- Harff, G. A. 679
- Hartwig, J. H. 535
- Haschen, R. J. s. Bossmann, B. 1, 659
- Hassan, Z. A. s. Abdel Aziz, F. T. 403

- Hattori, H. s. Ohmori, S. 851
Hausmann, E. 599
Heberer, M. s. Ernst, M. 555
Heinrich, J. s. Schweisfurth, H. 605
Hekali, R. s. Saris, N.-E. 683
Hekim, N. s. Jungblut, P. W. 473
Hepp, R. 829
Hessels, M. s. Hafkenscheid, J. C. M. 167
Hoek, E. W. van der s. Hafkenscheid, J. C. M. 167
Hoffmann, G. E. 31
Holle, W. s. Dwenger, A. 721
Holle, W. s. Zick, R. 779, 783
Horn, K. s. Gärtner, R. 373
Hropot, M. s. Berscheid, G. 799
Hürter, P. s. Zick, R. 779, 783
Huurrekorpi, L. s. Saris, N.-E. 683
- Ideka, M. s. Ohmori, S. 851
Illig, R. s. Torresani, T. 499
Ilsemann, K. s. Dufaux, B. 39
Iwase, C. s. Ohmori, S. 851
- Jabs, H. U. s. Schriewer, H. 145
Jaeger, H. s. Lutz, D. 595
Jansen, J. B. M. J. 387
Jegge, S. s. Schnell, R. 151
Jones, D. D. 835
Jung, A. s. Depierre, D. 35
Jung, G. s. Schriewer, G. 611
Jungblut, P. W. 473
Junge, W. 445
- Kansanen, M. s. Saris, N.-E. 683
Karnovsky, M. L. 545
Kattermann, R. 347
Kauerz, U. 279
Kehrer, T. s. Weber, W. 287
Keul, J. s. Lehmann, M. 805
Kivistö, H. s. Saris, N.-E. 683
Klaus, E. s. Berscheid, G. 799
Klotz, U. 649
Kochmann, G. 503
Kochmann, G. s. Pape, W. 511
Kochmann, R. s. Kochmann, G. 503
Kochmann, R. s. Pape, W. 511
Köhler, I. s. Manz, B. 69
König, A. s. Gärtner, R. 373
König, A. s. Marschner, I. 301
Kohl, B. s. Hausmann, E. 599
Kolb, J. s. Feraudi, M. 193
Kostner, G. s. Pagnan, A. 267
Kraack, B. s. Junge, W. 445
Krawczynska, H. s. Torresani, T. 499
Krawielitzki, B. s. Grill, H.-J. 175
Kreienberg, R. s. Manz, B. 69
Krüskemper, H. L. s. Lakomek, H.-J. 621
Kruse, R. s. Röhle, G. 813
Külpmann, W. R. 181
Kupke, I. R. s. Kattermann, R. 347
Kynast, G. s. Rösick, U. 363
- Lahikainen, T. s. Saris, N.-E. 683
Lakomek, H.-J. 621
Lamers, C. B. H. W. s. Jansen, J. B. M. J. 387
Lang, H. s. Stein, W. 859
Larsen, K. 45
Lauwerys, R. s. Bernard, A. 25
Lehmann, M. 805
Leijnse, B. s. Assink, H. A. 695
Leijnse, B. s. Blijenberg, B. G. 601
Leijnse, B. s. Thomasson, C. G. 417
Leybold, K. s. Junge, W. 445
Liebich, H. M. s. Ritter, M. M. 527
Lindena, J. 327
Loeber, J. G. s. Elvers, L. H. 615
Logan, J. E. 893, 899
London, J. L. s. Shaw, L. M. 633
Looser, S. s. Seiler, D. 519
Lorentz, K. 463
Lutz, D. 595
Lynen, P. J. s. Acker, J. J. Van 775
- Maas, A. H. J. 313
Mack, G. s. Guiguet, M. 217
März, W. 459
Manz, B. 69
Manz, B. s. Grill, H.-J. 175
Manzi, M. s. Stirati, G. 529
Marschner, I. 301
Martino, A. de s. Stirati, G. 529
Massart, C. 77
Mattenheimer, H. s. Berscheid, G. 799
Meani, A. s. Fabris, C. 573
Menè, P. s. Stirati, G. 529
Merlini, G. 841
Mettler, L. s. Czuppon, A. B. 357
Meyer, B. s. Zick, R. 779, 783
Meyer, H. E. s. Hepp, R. 829
Meyer, H. H. D. s. Jungblut, P. W. 473
Michos, G. A. s. Varma, R. 273
Mitzkat, H. J. s. Zick, R. 779, 783
Moreth, M. s. Bruckner, A. 97
Mousson, B. s. Stephant, E. 481
Mulder, C. 823
Murphy, R. s. Björnsson, O. G. 453
- Naccarato, R. s. Fabris, C. 573
Nagel, D. s. Seiler, D. 519
Neels, H. M. 295
Nicol, M. s. Massart, C. 77
- Ohmori, S. 851
Örs, E. s. Szabó, A. 209
- Padieu, P. s. Guiguet, M. 217
Paetzke, I. s. Woerd-de Lange, J. A. van der 437
Pagnan, A. 267
- Pape, W. 511
Pape, W. s. Kochmann, G. 503
Passing, H. 709
Paßlack, W. s. Hepp, R. 829
Pavesi, F. s. Merlini, G. 841
Pays, M. s. Biou, D. 397
Pellicano, R. s. Castagnola, M. 223
Peters, F. s. Hepp, R. 829
Piccoli, A. s. Fabris, C. 573
Pierucci, A. s. Stirati, G. 529
Pogamp, C. Le s. Massart, C. 27
Pollow, K. s. Grill, H.-J. 175
Pollow, K. s. Manz, B. 69
Poppe, W. A. s. Blaauwen, D. H. den 381
Popp-Snijders, C. s. Mulder, C. 823
Porter, C. J. 185
Porzig, H. s. Lehmann, M. 805
- Radjaipour, M. s. Ritter, M. M. 527
Radonić, M. s. Čvorišćec, D. 569
Rammeloo, T. 577
Rebentisch, G. 665, 673
Rehder, M. s. Manz, B. 69
Reiber, H. 199
Reinauer, H. s. Hepp, R. 829
Reinhart, E. s. Schweisfurth, H. 605
Rieder, H. P. s. Schnell, R. 151
Rinker, A. D. s. Tietz, N. W. 731
Ritter, M. M. 527
Roberts, E. Ll. s. Jones, D. D. 835
Roebuck, P. s. Gressner, A. M. 19
Röhle, G. 157, 813
Rösick, E. s. Rösick, U. 363
Rösick, U. 363
Rossetti, D. s. Castagnola, M. 223
Roth, M. s. Depierre, D. 35
Roulston, J. E. 703
Ruhenstroth-Bauer, G. s. Fouad, F. M. 203
Ruhenstroth-Bauer, G. s. Goldberg, M. 125
- Sablotti, N. s. Lakomek, H.-J. 621
Salvi, M. L. s. Castagnola, M. 223
Sanger, B. s. Roulston, J. E. 703
Saris, N.-E. 683
Schalekamp, M. A. D. H. s. Boomsma, F. 845
Scharpé, S. L. s. Acker, K. J. Van 775
Scharpé, S. L. s. Neels, H. M. 295
Schatz, H. s. Gärtner, R. 373
Scherer, R. s. Gressner, A. M. 407
Schleicher, E. s. Woerd-de Lange, J. A. van der 437
Schleithoff, M. s. Woerd-de Lange, J. A. van der 437
- Schmid, P. s. Lehmann, M. 805
Schmidt-Gayk, H. s. Stehle, G. 91
Schneider, B. s. Haeckel, R. 491
Schnell, R. 151
Schöneshöfer, M. 231
Schouten, J. A. s. Mulder, C. 823
Schriewer, H. 139, 145, 611
Schróder, H. s. Delbrück, A. 11
Schütz, W. von s. Zick, R. 779, 783
Schwandt, P. s. Weisweiler, P. 227
Schweisfurth, H. 605
Scriba, P. C. s. Marschner, I. 301
Seiler, D. 519
Shamberger, R. J. 107
Shaw, L. M. 633
Shaw, L. M. s. Tietz, N. W. 731
Siekmann, L. s. Röhle, G. 157
Sierralta, W. D. s. Jungblut, P. W. 473
Siggaard-Andersen, O. s. Maas, A. H. J. 313
Simane, Z. J. 237
Simonetti, B. M. s. Stirati, G. 529
Solberg, H. E. 749
Spencer, K. 133
Spring, A. s. Külpmann, W. R. 181
Stehle, G. 91
Stein, W. 859
Stein, W. s. Willig, K.-H. 583
Stephant, E. 481
Stirati, G. 529
Stossel, T. P. s. Hartwig, J. H. 535
Strømme, J. H. s. Shaw, L. M. 633
Stuhlsatz, H. W. s. Gressner, A. M. 407
Stuhlsatz, H. W. s. Weber, W. 287
Szabó, A. 209
Szendro, P. I. s. Jungblut, P. W. 473
- Theodorsen, L. s. Shaw, L. M. 633
Thiel, D. van s. Marschner, I. 301
Thiele, P. s. Reiber, H. 199
Thomasson, C. G. 417
Tietz, N. W. 731
Torresani, T. 499
Torresani, T. s. Röhle, G. 813
Tost, P. s. Dwenger, A. 721
Totté, J. A. s. Neels, H. M. 295
Trautschold, I. s. Dwenger, A. 721
Trautschold, I. s. Lindena, J. 327
Tritschler, W. s. Blaauwen, D. H. den 381
Tritschler, W. s. Seiler, D. 519
Tritschler, W. s. Witt, I. 429

- Valentini, O. s. Merlini, G. 841
 Varma, R. 273
 Varma, R. S. s. Varma, R. 273
 Verkerk, R. M. s. Neels, H. M. 295
 Vernet-Nyssen, M. s. Stephant, E. 481
 Vianello, D. s. Fabris, C. 573
 Vlietinck, A. J. s. Neels, H. M. 295
 Voigt, U. s. Röhle, g. 157, 813
 Vormann, J. 765
 Wathen, C. G. s. Roulston, J. E. 703
 Weber, B. s. Schöneshöfer, M. 231
 Weber, W. 287
 Weicker, H. s. Feraudi, M. 193
 Weisberg, H. F. s. Maas, A. H. J. 313
 Weisner, B. s. Kauerz, U. 279
 Weiss, L. s. Hoffman, G. E. 31
 Weisweiler, P. 227
 Wellhöner, H. H. s. Hausmann, E. 599
 Wenzel, M. 83
 Whyte, M. P. s. Gilbertson, T. J. 129
 Wieland, O. H. s. Woerd-de Lange, J. A. van der 437
 Willig, K.-H. 583
 Witt, I. 429
 Woerd-de Lange, J. A. van der 437
 Wood, P. J. s. Spencer, K. 133
 Wood, W. G. 789
 Wood, W. G. s. Marschner, I. 301
 Yin, H. L. s. Hartwig, J. H. 535
 Zick, R. 779, 783
 Zijlstra, W. G. s. Maas, A. H. J. 313
 Zimmermann, R. s. Stehle, G. 91
 Ziron, L. s. Pagnan, A. 267
 Zorzoli, I. s. Merlini, G. 841

Subject Index/Sachregister

- absorbance
 -, molar lineic 731
 --, 4-nitrophenol 731
 --, 4-nitrophenylphosphate 731
 absorbance spectrum
 -, 5-amino-2-nitrobenzoate 633
 -, anticonvulsants 295
 -, carbamazepine 295
 -, carbamazepine-10,11-epoxide 295
 -, ethosuximide 295
 -, indocyanine green 453
 -, phenobarbital 295
 -, phenylethylmalonamide 295
 -, phenytoin 295
 -, primidone 295
 ACA
 -, albumin 679
 --, bromocresol purple method 679
 ACA III
 -, immunoglobulins 577
 accuracy
 -, definition 899
 N-acetyl- β -D-glucosaminidase
 -, lymph 327
 -, serum 19
 --, liver cirrhosis 19
 -, urine 237, 799
 --, rat 799
 N-acetyl- β -D-hexosaminidase 287
 acetylosalicylic acid
 -, enzymuria 237
 α -1-acid glycoprotein
 -, plasma 206
 --, rat 206
 actin
 -, leukocytes 535
 actin binding protein
 -, leukocytes 535
 activation energy
 -, creatine kinase 859
 acumentin
 -, leukocytes 535
 acute phase proteins 203
 acute phase response 125
 acyl-CoA oxidase 823
 acyl-CoA synthetase 823
 adenylate kinase
 -, lymph 327
 ADP
 -, dependent reactions 193
 --, assay 193
 -, muscle 196
 adrenal status 231
 adrenocortical function
 -, parameters 527
 Aebi, Hugo 1921-1983 593
 agarose gel electrophoresis 841
 agarose gel immunosubtraction 841
 age dependence
 -, cholinesterase 381
 -, hydroxyproline, total 129
 --, serum 129
 alanine aminopeptidase
 -, intestine 1
 --, release 1
 -, urine 237, 799
 --, rat 799
 alanine aminotransferase
 -, lymph 327
 albumin
 -, cerebrospinal fluid 199
 -, latex immunoassay 25
 -, lymph 327
 -, plasma 206
 --, rat 206
 -, serum 679
 --, bromocresol purple method 679
 --, imprecision 679
 aldolase
 -, lymph 327
 aldonitrile acetates
 -, carbohydrates 273
 --, gas chromatography 273
 aldosterone
 -, survey 157
 -, urine 233
 alloxan
 -, protein profile 203
 --, plasma 203
 α -amanitin
 -, DNA synthesis 125
 --, liver 125
 -, protein profile 125
 --, serum 125
 aminoglycosides
 -, enzymuria 237
 2-amino-2-methyl-1-propanol 731
 5-amino-2-nitrobenzoate
 -, absorbance spectrum 633
 aminopeptidases 53
 5-aminosalicylic acid
 -, enzymuria 237
 amniotic fluid
 -, calcium 765
 -, α 2-macroglobulin 133
 --, neural tube defect 133
 -, magnesium 765
 -, zinc 363
 AMP
 -, muscle 196
 α -amylase
 -, determination 45
 --, maltopentaose 45
 -, duodenal fluid 167
 -, lymph 327
 -, 4-nitrophenyl-oligosaccharides 463
 --, substrate 463
 ANA 621
 androstendione
 -, urine 233
 angiotensin I
 -, stability 703
 angiotensin II 775
 angiotensin I-converting enzyme
 -, inhibitor 845
 --, captopril 845
 -, lymph 327
 -, serum 845
 -, substrate 845
 animals, laboratory
 -, enzymes 237
 --, urine 237
 antibodies
 -, antinuclear 621
 --, immunofluorescence 621
 -, anti-spermatozoa 357
 --, serum 357
 -, cholecystokinin 387
 -, immobilisation 789
 -, nuclear glycoprotein 621
 -, nucleic antigen 621
 -, ribonucleoproteins 621
 anticonvulsants
 -, absorption spectrum 295
 -, HPLC 295
 antigens
 -, Ha 621
 -, immobilisation 789
 -, nucleic 621
 antigens
 -, nucleic
 --, extractable 621
 -, Scl 70 621
 -, Sm 621
 -, SS-B 621
 α 1-antitrypsin
 -, plasma 206
 --, rat 206
 apolipoprotein A-I 267
 apolipoprotein A-II
 -, competitive enzyme immunoassay 39
 apolipoprotein B 267
 apolipoprotein E
 -, serum 227
 --, laser nephelometry 227
 apolipoproteins
 -, VLDL 459
 --, chromatofocusing 459
 arabinose
 -, seromucoid 273
 arthritis
 -, rheumatoid 621
 arylamidases 53
 arylsulphatase 287, 327
 arylsulphatase A
 -, intestine 1
 --, release 1
 aspartate aminotransferase
 -, lymph 327
 atherosclerosis 267
 atomic absorption spectrometry
 -, lead 107
 -, zinc 363
 ATP
 -, dependent reactions 193
 --, assay 193
 -, muscle 196
 Bayesian approach 649
 bile
 -, copper 397
 bile acids
 -, enzyme release 1
 --, intestine 1
 bile salts
 -, enzyme release 659
 --, jejunum 659
 bilirubin
 -, interference 31, 437
 --, by haemoglobin 437
 --, phosphatase, acid 31

- bioavailability 649
 bioluminescence
 - , metabolite assay 193
 bioluminescent assay
 - , creatine kinase 583
 biometry
 - , new procedure 709
 - - , testing equality of measurements 709
 blood
 - , dried spot 499
 - - , thyroxine binding globulin 499
 - , lead 107
 - , pH measurement 313
 - - , reference method 313
 - , thyrotropin 813
 - , thyroxine binding globulin 499
 - - , radioimmunoassay 499
 blood cerebrospinal barrier
 - , guinea pig 199
 - , man 199
Bolton-Hunter reagent 387
Breuer, Heinz 1926-1982 65
 brushite
 - , X-ray diffraction 665
 butyrylthiocholine iodide
 - , substrate 381
 - - , cholinesterase 381
 byelaws
 - , ECCLS 113
 C₃
 - , serum 219
 C3c + C3
 - , plasma 206
 - - , rat 206
 cadaverine 35
 calcium
 - , amniotic fluid 765
 - , serum 765
 - - , rat 765
 calibration
 - , pH measurement 313
 calibrators 893
 calmodulin 555
 cancer see also carcinoma, neoplasm, tumour 35
 captopril
 - , inhibitor 845
 - - , angiotensin I-converting enzyme 845
 carbamazepine
 - , absorption spectrum 295
 - , HPLC 295
 - , pharmacokinetics 649
 carbamazepine-10,11-epoxide
 - , absorption spectrum 295
 - , HPLC 295
 carbobenzoxy-valyl-glycyl-arginine *p*-nitroanilide
 - , substrate 419
 - - , α_2 -macroglobulin trypsin complex 419
 carbohydrate
 - , aldonoitrile acetates 273
 - , content 273
 - - , seromucoid 273
 carbonate apatite
 - , X-ray diffraction 665
 carbon tetrachloride
 - , DNA synthesis 125
 - - , liver 125
 - , protein profile 125
 carbon tetrachloride
 - , protein profile
 - - , serum 125
 carboxypeptidase N
 - , lung diseases 605
 - , serum 605
 - , substrate 605
 carcinoma see also cancer, neoplasm, tumour 35
 cardiac disease
 - , magnesium 249
 cardiovascular disease
 - , magnesium 249
 cathepsin 287
 cathepsin D
 - , lymph 327
 cephalosporins
 - , enzymuria 237
 cerebrospinal fluid
 - , lysozyme 279
 - , proteins 199
 chemiluminescence
 - , immune cells 555
 - , measurement 555
 cholecystokinin
 - , antibodies 387
 - , radioimmunoassay 387
 cholesterol
 - , HDL 139
 - - , hyperlipoproteinaemia type IV 139
 - - , normal individuals 139
 - , total 347
 - - , serum 347
 - - - , candidate selected method 347
 - - - , interferences 347
 - - - , reference values 347
 choline
 - , assay 611
 - - , enzymatic 145
 - , oxidase 611
 cholinesterase
 - , butyrylthiocholine iodide 381
 - - , reference values 381
 - - - , age dependence 381
 - - - , pregnancy 381
 - - - , sex dependence 381
 - , lymph 327
 chondroitin sulphate
 - , laser nephelometry 407
 chromatofocusing
 - , apolipoproteins 459
 - - , VLDL 459
 chromatography
 - , haemoglobin 223
 - - , glycosylated 223
 clearance, total
 - , drugs 649
 clinical chemistry
 - , education 185
 - , teaching 185
 - , training 185
 clonazepam
 - , pharmacokinetics 649
 colipase
 - , lipase assay 1, 445
 collagen
 - , proline incorporation 11
 competitive enzyme immunoassay
 - , apolipoprotein A-II 39
 confidence intervals 749
 control charts 877
 Coomassie Blue
 - , protein 151
 - - , liquor 151
 copper
 - , bile 397
 - , niridazole complex 397
 - , urine 397
 cortisol
 - , survey 157
 - , urine 233, 527
 - - , adrenocortical function 527
 counter immunoelectrophoresis 621
 creatine
 - , muscle 196
 creatine kinase
 - , activation energy 859
 - , bioluminescent assay 583
 - , heart muscle 859
 - , immunoinhibition 583
 - , isoenzymes 583
 - , kinetics 859
 - , lymph 327
 - , macro forms 859
 - , myocardial infarction 859
 - , variants 859
 creatine phosphate
 - , muscle 196
 cryoactivation
 - , renin 529, 775
 Cu-Folin differential test
 - , protein 151
 - - , liquor 151
 cysteine
 - , determination 851
 - - , *p*-dimethylaminocinnamaldehyde 851
 cystine
 - , X-ray diffraction 665
 cytidine deaminase 835
 cytochrome b₂₄₅ 545
 cytochrome b₅ 545
 cytotoxicity factor
 - , macrophages 555
 dansylhydrazones
 - , sugars 397
 dehydroepiandrosterone
 - , urine 233
 dermatan sulphate
 - , laser nephelometry 407
 designed value 395
 detection limit
 - , definition 899
 deuterium oxide 83
 diabetes
 - , type I 779, 783
 - - , children 779, 783
 diabetes mellitus
 - , leukocytes 561
 - - , metabolism 561
 diagnostic significance
 - , phosphatase, acid 519
 diagnostic value
 - , lysozyme 279
 - - , neurological diseases 279
 diamine oxidase
 - , lymph 327
 digitoxin
 - , pharmacokinetics 649
 diglycinase
 - , intestine 1
 diglycinase
 - , intestine
 - - , release 1
 digoxin
 - , pharmacokinetics 649
 dihydroalpranolol 805
 dihydroxyacetone phosphate
 - , muscle 196
p-dimethylaminocinnamaldehyde 851
 diphenhydramine
 - , gas chromatography 595
 - , pharmacokinetics 595
 - , serum 595
 disaccharides
 - , thin layer chromatography 397
 distribution volume
 - , drugs 649
 DNA synthesis
 - , liver 125
 - - , α -amanitin poisoning 125
 - - , carbon tetrachloride poisoning 125
 - - , phalloidin poisoning 125
 dopamine β -hydroxylase
 - , lymph 327
 dose
 - , individual 649
 doxylamine
 - , poisoning 599
 drift effects
 - , detection 491
 drug
 - , bioavailability 649
 - , clearance 649
 - , distribution volume 649
 - , dose, individual 649
 - , elimination 649
 - , kinetics 649
 - , measurement 649
 - , monitoring 181, 649
 - - , thiopental 181
 - , population characteristics 649
 drugs
 - , enzymuria 237
 duodenal fluid
 - , α -amylase 167
 - , lipase 167
 - , trypsin 167
DuPuytren's contracture 11
 ECCLS
 - , byelaws 113
 education
 - , clinical chemistry 185
 electrolytes
 - , heart 765
 electrophoresis
 - , agarose gel 841
 elimination
 - , drugs 649
 EMIT
 - , methadone 599
 - , opiates 599
 ENA 621
 endometrium
 - , oestrogen receptor 473
 enteropeptidase
 - , intestine 1
 - - , release 1
 enzyme immunoassay
 - , apolipoprotein A-II 39

- enzyme immunoassay
 —, methods 209
- enzymes
 —, brush border membrane 659
 —, in clinical chemical analysis 209
 —, cytosol 659
 —, lymph 327
 —, lysosomal 287, 659
 —, proteoglycan degrading 287
 —, release 1, 659
 ---, intestine 1
 ---, by bile acids 1
 —, urine 237
 ---, laboratory animals 237
- enzymuria
 —, rat 799
- erythrocytes
 —, insulin binding 779, 783, 829
 —, receptor 721
 ---, insulin 721
- ethosuximide
 —, absorption spectrum 295
 —, HPLC 295
 —, pharmacokinetics 649
- evaluation
 —, kits 899
 evaluation protocol 683
- fast red TR 31
- fatty acids
 —, free 823
 ---, method comparison 823
- ferritin
 —, serum 695
 ---, ELISA 695
- fibrin
 —, generation 91
 ---, assay 91
- fibrinopeptide A
 —, radioimmunoassay 91
- fibroblasts
 —, *Dupuytren's* contracture 11
 ---, metabolism 11
 ---, proliferation 11
 —, palmar fascia 11
 ---, metabolism 11
 ---, proliferation 11
- filter paper
 —, blood, dried spot 499, 813
 ---, thyrotropin 813
 ---, thyroxine binding globulin assay 499
- fluorimetry
 —, metabolite assay 193
- fluphenazin
 —, calmodulin inhibitor 555
- foetus
 —, magnesium metabolism 765
- foliotropin
 —, method comparison 615
 —, radioimmunoassay 615
 —, serum 615
- FP-900 Analyzing System
 —, evaluation 683
- fractiles 749
- fructose
 —, thin layer chromatography 397
- fructose 1,6-bisphosphate
 —, muscle 196
- fructose 6-phosphate
 —, muscle 196
- galactose
 —, thin layer chromatography 397
- gas chromatography
 —, aldonitrile acetates 273
 ---, carbohydrate 273
 —, capillary 595
 ---, diphenhydramine 595
 ---, orphenadrine 595
 —, fatty acids 823
 —, pentobarbital 181
 —, thiopental 181
- Gaussian distribution
 —, tests for 749
- gelsolin
 —, leukocytes 535
- glass electrode 313
- globulin
 —, thyroxine binding 499
 ---, radioimmunoassay 499
- glucocorticoids
 —, methyl 17 β -carboxyester 69
 ---, receptor binding 69
- glucose
 —, muscle 196
 —, thin layer chromatography 397
- glucose 1-phosphate
 —, muscle 196
- glucose 6-phosphate
 —, muscle 196
- α -glucosidase
 —, acid 503, 511
 ---, and potassium ions 503
 ---, and turanose 503
 ---, urine 511
 —, intestine 1
 ---, release 1
 —, neutral 503
 ---, and potassium ions 503
 ---, and turanose 503
 ---, urine 511
 —, urine 573
 ---, pancreatic diseases 573
- β -glucuronidase 287
 —, intestine 1
 ---, release 1
 —, lymph 327
 —, urine 799
 ---, rat 799
- glutamate dehydrogenase
 —, lymph 327
- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide
 —, substrate 395
 ---, γ -glutamyltransferase 395
- γ -glutamyl-4-nitroanilide
 —, substrate 395
 ---, γ -glutamyltransferase 395
- γ -glutamyltransferase
 —, control sera 395
 —, IFCC method 633
 —, intestine 1
 ---, release 1
 —, lymph 327
 —, substrates 395
- γ -glutamyltransferase
 —, urine 573
 ---, pancreatic diseases 573
- glycation 223, 761, 779, 783
- glyceraldehyde 3-phosphate
 —, muscle 196
- glycerate 2-phosphate
 —, muscle 196
- glycerate 3-phosphate
 —, muscle 196
- glycerol
 —, muscle 196
- glycerol 3-phosphate
 —, muscle 196
- glycocalyx 1
- glycogen synthase 561
- glycogen synthase kinases 561
- glycogen synthase phosphatases 561
- glycosaminoglycans
 —, determination 407
 —, differentiation 407
 —, laser nephelometry 407
- glycosylation
 —, haemoglobin 223
- granulocytes
 —, function 555
 —, respiration 545
 —, stimulation 545
- guanosine deaminase
 —, serum 835
 ---, liver diseases 835
- glycyl-L-leucine dipeptidase
 —, intestine 1
 ---, release 1
- Ha 621
- haemagglutination
 —, indirect 621
- haemoglobin
 —, glycated 223, 779, 783
 ---, chromatography 223
 —, interference 437
 ---, bilirubin assay 437
- haptoglobin
 —, plasma 206
 ---, rat 206
 —, serum 219
- HDL
 —, cholesterol 139
 ---, hyperlipoproteinaemia type IV 139
 ---, normal individuals 139
 —, phosphatidyl choline 145, 611
 ---, assay 145, 611
 ---, enzymatic 145
 ---, reference values 145
 —, sphingomyelin 139
 ---, hyperlipoproteinaemia type IV 139
 ---, normal individuals 139
- heart
 —, electrolytes 765
 —, function 249
 ---, magnesium 249
 ---, muscle 249, 859
 ---, human 859
 ---, creatine kinase 859
 ---, magnesium 249
- heparan sulphate
 —, laser nephelometry 407
- heparin
 —, laser nephelometry 407
- hepatobiliary excretion
 —, indocyanine green 453
- hexosamine
 —, seromucoid 273
- high performance liquid-chromatography see also HPLC
 —, anticonvulsants 295
 —, carbamazepine 295
 —, carbamazepine-10,11-epoxide 295
 —, ethosuximide 295
 —, phenobarbital 295
 —, phenylethylmalonamide 295
 —, phenytoin 295
 —, primidone 295
- hippuryl-L-arginine
 —, carboxypeptidase substrate 605
- hippuryl-L-histidyl-L-leucine 845
- hippuryl-L-lysine
 —, carboxypeptidase substrate 605
- HPLC
 —, steroids 231
- hyaluronate-4-glycanohydrolase 287
- hyaluronic acid
 —, laser nephelometry 407
- hydatidiform mole
 —, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 77
- hydrogen peroxide 545
- α -hydroxybutyrate dehydrogenase
 —, lymph 327
- 18-hydroxycorticosterone
 —, urine 233
- p*-hydroxyhippuryl-L-histidyl-L-leucine
 —, angiotensin I-converting enzyme substrate 845
- hydroxyl radical 545
- hydroxyproline, total
 —, serum 129
 ---, age dependence 129
 ---, morbus *Pager* 129
 ---, sex dependence 129
- 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase
 —, hydatidiform mole tissue 77
 —, serum 77
- hyperlipoproteinaemia type IV
 —, cholesterol 139
 ---, HDL 139
 —, sphingomyelin 139
 ---, HDL 139
- hypoxanthine
 —, indicator reaction 481
- hypoxia
 —, enzyme release 659
 ---, jejunum 659
- α -L-iduronidase 287
- IFCC method
 —, γ -glutamyltransferase 633
 —, phosphatase, alkaline 731
- IgA 577
 —, serum 219
- IgG 577
 —, cerebrospinal fluid 199
 —, serum 219

- IgM 577
 -, serum 219
 immobilisation
 -, antibodies 789
 -, antigens 789
 immunoassay
 -, apolipoprotein A-II 39
 -, latex 25
 --, albumin 25
 -, solid phase 695, 789
 --, ferritin 695
 immunodiffusion 621
 immunofluorescence
 -, antinuclear antibodies 621
 immunoglobulins
 -, assay 577
 immunoinhibition
 -, creatine kinase 583
 immunonephelometry 577
 -, apolipoprotein E 227
 immunosubtraction
 -, protein analysis 841
 immunoturbidimetry 577
 -, α_2 -macroglobulin 133
 imprecision 157
 -, analytical 491
 -, bromocresol purple method 679
 --, albumin 679
 -, definition 899
 inaccuracy 157
 -, definition 899
 indocyanine green
 -, absorbance 453
 -, activation energy 453
 -, decay rate 453
 -, pH tolerance
 infants
 -, renin 775
 infertility
 -, antispermatozoa antibody 357
 inhibitor
 -, angiotensin I-converting enzyme 845
 --, captopril 845
 --, fluphenazin 555
 --, calmodulin 555
 -, renin 703
 --, pepstatin A 703
 inosine 5'-monophosphate
 -, substrate 481
 --, 5'-nucleotidase 481
 instrument testing
 -, ECCLS draft 683
 insulin
 -, binding 783, 829
 --, erythrocytes 783, 829
 -, -erythrocyte interaction 721
 -, human biosynthetic 779
 --, binding 779
 --, erythrocytes 779
 -, porcine 779
 --, binding 779
 --, erythrocytes 779
 -, receptor 721, 829
 --, models 721
 -, tracer 829
 interferences
 -, bilirubin assay 437
 --, by haemoglobin 437
 -, cholesterol assay 347
 -, definition 899
 -, triglyceride assay 97
 intestine
 -, enzyme release 1
 --, by bile acids 1
 16 α -iodo-oestradiol 175
 isocitrate dehydrogenase
 -, lymph 327
 isoenzymes
 -, creatine kinase 583, 859
 -, phosphatase, alkaline 731
 isoproterenol
 -, magnesium metabolism 765
 ixoten
 -, protein profile 203
 --, plasma 203
 jejunum
 -, enzyme release 659
 keratan sulphate
 -, laser nephelometry 407
 kidney
 -, transplant 83
 --, preservation 83
 kinase I
 -, lung diseases 605
 -, serum 605
 -, substrate 605
 kits
 evaluation 899
 KONE CD
 -, albumin 679
 --, bromocresol purple method 679
 kurtosis 749
 labelling
 -, clinical laboratory materials 893
 lactate dehydrogenase
 -, lymph 327
 lactose
 -, thin layer chromatography 397
 laser nephelometry
 -, apolipoprotein E 227
 -, glycosaminoglycans 407
 -, proteins 217
 --, serum 217
 lead
 -, assay 107
 --, matrix influence 107
 -, blood 107
 -, urine 107
 leucine aminopeptidase
 -, intestine 1
 --, release 1
 -, lymph 327
 leukocytes
 -, actin 535
 -, actin binding protein 535
 -, acumentin 535
 -, biochemical pathology 533
 -, diabetes mellitus 561
 -, gelsolin 535
 -, myosin 535
 -, oxygen, active species 545
 -, phagocytic 535, 545
 --, movement 535
 -, β -receptors 805
 lidocaine
 -, pharmacokinetics 649
 linear regression procedures
 -, method comparison studies 709
 lipase
 -, assay 445
 --, and colipase 445
 -, duodenal fluid 167
 -, lymph 327
 lipids
 -, serum 267
 α_1 -lipoprotein
 -, plasma 206
 --, rat 206
 Lp(a) lipoprotein 267
 liquor, cerebrospinal
 -, protein 151
 --, Coomassie Blue method 151
 --, Cu-Folin differential test 151
 lithium
 -, pharmacokinetics 649
 liver
 -, fibrosis 287
 -, injury 203
 --, protein profile 203
 --, plasma 203
 -, proteoglycan degrading enzymes 287
 -, transplant 83
 --, preservation 83
 lung diseases
 -, carboxypeptidase N 605
 -, kinase I 605
 lupus erythematosus 621
 lymph
 -, enzymes 327
 -, protein 327
 -, sampling 327
 lymphocytes
 -, glucocorticoid binding 69
 -, phytohaemagglutinin stimulation 69
 lymphokines 555
 lysozyme
 -, cerebrospinal fluid 279
 --, diagnostic value 279
 --, reference values 279
 -, lymph 327
 -, serum 279
 macro creatine kinase 859
 macroglobulin
 -, plasma 206
 --, rat 206
 α_2 -macroglobulin
 -, amniotic fluid 133
 --, neural tube defect 133
 -, plasma 419
 --, reference values 419
 --, carbobenzoxy-valyl-glycyl-arginine *p*-nitroanilide method 419
 -, serum 219, 419
 --, reference values 419
 --, carbobenzoxy-valyl-glycyl-arginine *p*-nitroanilide method 419
 macrophages
 -, activated 545
 --, characteristics 545
 --, functions 545
 -, chemiluminescence 555
 -, cytotoxicity factor 555
 -, respiration 545
 -, stimulation 545
 magnesium
 -, amniotic fluid 765
 -, cardiac disease 249
 -, deficiency 765
 -, heart 249
 --, function 249
 --, muscle 249
 -, metabolism 765
 --, rat 765
 --, foetal 765
 --, maternal 765
 --, oxide 665
 --, X-ray diffraction 665
 -, serum 765
 --, rat 765
 malate dehydrogenase
 -, lymph 327
 maltase
 -, lymph 327
 maltopentaose
 -, α -amylase substrate 45
 maltose
 -, thin layer chromatography 397
 matrix
 -, influence 107
 --, on lead assay 107
 metabolites
 -, muscle 193
 methadone
 -, false-positive EMIT indication 599
 --, doxylamine poisoning 599
 method comparison
 -, α -amylase 167
 -, fatty acids, free 823
 -, ferritin 695
 -, follitropin 615
 -, linear regression procedures 709
 -, lipase 167
 -, 3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid 417
 -, proteins 217
 --, serum 217
 -, triglycerides 97
 -, trypsin 167
 -, vanilmandelic acid 417
 -, zinc 363
 3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid
 -, urine 417
 --, method comparison 417
 microsomes
 -, antibody 373
 mixed connective tissue disease 621
 monoamine oxidase
 -, serum 19
 --, liver cirrhosis 19
 monosaccharides
 -, thin layer chromatography 397
 muscle
 -, metabolite assay 193
 --, bioluminescent 193
 --, fluorimetric 193
 myocardial infarction 583
 -, creatine kinase 859
 -, magnesium 249
 myosin
 -, leukocytes 535

- NAD
 -, dependent reactions 97
 --, visualization 97
 α -naphthylphosphate
 -, substrate 519
 --, phosphatase, acid 519
 neoplasm see also cancer, carcinoma, tumour 35
 nephropathy
 -, endemic 569
 --, proteinuria 569
 nephrotoxicity 237
 neural tube defect
 -, α_2 -macroglobulin 133
 --, amniotic fluid 133
 neurological diseases
 -, lysozyme 279
 --, diagnostic value 279
 neutron activation analysis
 -, zinc 363
 newborns
 -, thyrotropin 813
 niridazole
 -, copper 397
 --, complex 397
 --, excretion 397
 4-nitrophenol
 -, absorbance 731
 --, molar lineic 731
 4-nitrophenyl- α -oligosaccharides
 -, substrate 463
 --, α -amylase 463
 4-nitrophenylphosphate
 -, absorbance 731
 --, molar lineic 731
 non-parametric method 749
 nuclear glycoprotein
 -, antibodies 621
 nucleic antigen
 -, antibodies 621
 5'-nucleotidase
 -, inosine 5'-monophosphate 481
 --, substrate 481
 -, serum 481
 nucleotide pyrophosphatase
 -, lymph 327
- oestradiol-17 β
 -, survey 157
 oestriol
 -, survey 157
 oestrogens
 -, plasma 77
 --, hydatidiform mole 77
 --, pregnancy 77
 -, receptor 175, 473
 --, determination 175
 ---, ligands 175
 --, endometrium 473
 --, target tissues 473
 opiates
 -, false-positive EMIT indication 599
 --, doxylamine poisoning 599
 orphenadrine
 -, gas chromatography 595
 -, pharmacokinetics 595
 -, serum 595
 overlap syndrome 621
 oxidases
 -, acyl CoA 823
 oxidases
 -, choline 611
 20-oxosteroids
 -, urine 527
 --, adrenocortical function 527
 oxygen
 -, active species 545, 555
 --, production 545
 ---, leukocytes 545
- Pager's* disease
 -, hydroxyproline, total 129
 --, serum 129
 pancreas
 -, diseases 573
 --, ribonuclease 573
 ---, urine 573
 parametric method 749
 pentane-1,5-dial 789
 pentobarbital
 -, gas chromatography 181
 pepstatin A
 -, inhibitor 703
 --, renin 703
 C-peptide
 -, serum 783
 -, urine 779, 783
 performance
 -, analytical 899
 --, testing 899
 peroxidase
 -, indicator reaction 823
 pH
 -, measurement
 --, blood 313
 ---, reference method 313
 --, calibration solutions 313
 phagocytes
 -, chemiluminescence 555
 phalloidin
 -, DNA synthesis 125
 --, liver 125
 -, protein profile 125
 --, serum 125
 pharmacokinetics
 -, diphenhydramine 595
 -, drugs, various 649
 -, orphenadrine 595
 phenobarbital
 -, absorption spectrum 295
 -, HPLC 295
 -, pharmacokinetics 649
 phenylethylmalonamide
 -, absorption spectrum 295
 -, HPLC 295
 phenytoin
 -, absorption spectrum 295
 -, HPLC 295
 -, pharmacokinetics 649
 phosphatase
 -, acid 31, 327, 519
 --, lymph 327
 --, serum 31, 519
 ---, bilirubin interference 31
 ---, α -naphthylphosphate, substrate 519
 ----, reference values 519
 ----, significance, diagnostic 519
 -, alkaline 1, 327, 731
 --, IFCC method 731
 --, intestine 1
 phosphatase
 -, alkaline
 --, intestine
 ---, release 1
 --, isoenzymes 731
 --, lymph 327
 phosphate, inorganic
 -, muscle 196
 phosphatidyl choline
 -, assay 611
 --, HDL 145, 611
 --, reference values 145
 phosphodiesterase I
 -, lymph 327
 phosphoenolpyruvate
 -, muscle 196
 phosphorylase a
 -, lymph 327
 phytohaemagglutinin
 -, stimulation 69
 --, lymphocytes 69
 plasma
 -, anticonvulsants 295
 --, HPLC 295
 -, cysteine 851
 -, cystine 851
 -, fibrinopeptide A 91
 -, α_2 -macroglobulin 419
 --, reference values 419
 ---, carbobenzoxy-valylglycyl-arginine *p*-nitroanilide method 419
 -, oestrogens 77
 --, hydatidiform mole 77
 --, pregnancy 77
 -, proteins 203, 841
 --, profile 203
 ---, alloxan poisoning 203
 ---, ixoten poisoning 203
 ---, thioacetamide poisoning 203
 -, renin 529, 703, 775
 --, activity 703, 775
 polyamines
 -, tumour markers 35
 population characteristics
 -, drugs 649
 population kinetics
 -, drugs 649
 potassium
 -, and α -glucosidases 503
 prealbumin
 -, plasma 206
 --, rat 206
 precision
 -, definition 899
 predictive value
 -, enzymes 19
 --, liver cirrhosis 19
 pregnancy
 -, cholinesterase 381
 -, hydatidiform mole 77
 -, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 77
 -, magnesium metabolism 765
 -, oestrogens 77
 -, zinc 363
 --, amniotic fluid 363
 primidone
 -, absorption spectrum 295
 -, HPLC 295
 progesterone
 -, survey 157
 progressive systemic scleroderma 621
 prolidase
 -, intestine 1
 --, release 1
 prolinarylamidase
 -, serum 53
 prolinase
 -, intestine 1
 --, release 1
 proline
 -, incorporation 11
 --, collagen 11
 prostaglandins 555
 protein A 357
 proteins
 -, immuno subtraction 841
 -, liquor 151
 --, Coomassie Blue method 151
 --, Cu-Folin differential test 151
 -, lymph 327
 -, plasma 841
 -, polymorphism 841
 -, profile 125, 203
 --, serum 125, 203
 ---, alloxan poisoning 203
 ---, α -amanitin poisoning 125
 ---, carbon tetrachloride poisoning 125
 ---, ixoten poisoning 203
 ---, phalloidin poisoning 125
 ---, thioacetamide poisoning 203
 -, total 601
 --, serum 601
 ---, reference methodology 601
 proteinuria
 -, nephropathy, endemic 569
 -, typing 569
 proteoglycan
 -, degrading enzymes 287
 --, liver cells 287
 --, serum 287
 putrescine 35
 pyruvate
 -, muscle 196
- quality control
 -, albumin 679
 --, bromocresol purple method 679
 -, external 885
 -, internal 877
 -, pH measurement 313
 -, steroid hormones 157
 -, survey 373, 601, 673, 813
 --, anti-microsomal antibody 373
 --, anti-thyroglobulin antibody 373
 --, protein 601
 --, thyrotropin 813
 --, urolith analysis 673
 quinidine
 -, pharmacokinetics 649
- radial immunodiffusion
 -, proteins 217
 --, serum 217

- radioimmunoassay
 -, cholecystokinin 387
 -, fibrinopeptide A 91
 -, follitropin 615
 -, thyrotropin 813
 -, thyroxine binding globulin 499
- rat
 -, calcium 765
 --, amniotic fluid 765
 --, serum 765
 -, enzymuria 799
 -, magnesium 765
 --, amniotic fluid 765
 --, serum 765
- receptor
 -, glucocorticoid 69
 -, insulin 721, 779, 783, 829
 --, models 721
 -, oestrogen 473
 --, endometrium 473
 --, target tissues 473
- β -receptors
 -, leukocytes 805
- recovery
 -, definition 899
- reference
 -, electrode 313
 -, intervals 749
 -, limits
 --, determination 749
 -, materials 893
 -, method
 --, pH measurement 313
 ---, blood 313
 --, methodology
 --, protein, total 601
 -, values
 --, cholesterol 139
 ---, HDL 139
 --, cholesterol, total 347
 ---, serum 347
 --, cholinesterase 381
 --, collection 749
 --, lysozyme 279
 ---, cerebrospinal fluid 279
 ---, serum 279
 --, α_2 -macroglobulin 419
 ---, plasma 419
 ----, carbobenzoxy-valyl-glycyl-arginine *p*-nitroanilide method 419
 ---, serum 419
 ----, carbobenzoxy-valyl-glycyl-arginine *p*-nitroanilide method 419
 --, phosphatase, acid 519
 ---, serum 519
 --, phosphatidyl choline 145
 ---, HDL 145
 --, sphingomyelin 139
 ---, HDL 139
- regression procedures
 -, binding parameters 721
 --, estimation 721
- reliability
 -, characteristics 899
- renin
 -, activation 775
 -, activity 775
 --, plasma 775
 -, concentration 775
- renin
 -, concentration
 --, plasma 775
 -, cryoactivation 529, 775
 -, inactive 775
 -, infants 775
 -, inhibitor 703
 --, pepstatin A 703
 -, plasma 529, 703
 --, activity 703
 -, substrate 775
- respiration
 -, granulocytes 545
 -, macrophages 545
- rheumatoid arthritis 621
- ribonuclease
 -, acid
 --, lymph 327
 -, urine 573
 --, pancreatic diseases 573
- ribonucleoproteins
 -, antibodies 621
- ribose
 -, thin layer chromatography 397
- RNP 621
- salazosulapyridine
 -, enzymuria 237
- sample preparation
 -, urine 799
 --, enzyme analysis 799
- Scatchard plot 721
- Scl 70 621
- scleroderma
 -, progressive systemic 621
- seromuroid
 -, carbohydrate composition 273
- serum
 -, N-acetyl- β -D-glucosaminidase 19
 --, fibroproliferative liver disease 19
 -, albumin 679
 --, bromocresol purple method 679
 -, α -amylase 45
 -, angiotensin I-converting enzyme 845
 -, antispermatozoa antibody 357
 -, apolipoprotein A-II 39
 -, apolipoprotein E 227
 -, carboxypeptidase N 605
 --, assay, spectrophotometric 605
 -, diphenhydramine 595
 -, ferritin 695
 -, follitropin 615
 -, guanosine deaminase 835
 --, liver diseases 835
 -, hydroxyproline, total 129
 --, age dependence 129
 --, morbus *Paget* 129
 --, sex dependence 129
 -, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 77
 -, kininase I 605
 --, assay, spectrophotometric 605
 -, lipids 267
 -, lysozyme 279
 -, α_2 -macroglobulin 419
- serum
 -, α_2 -macroglobulin
 --, reference values 419
 ---, carbobenzoxy-valyl-glycyl-arginine-*p*-nitroanilide 419
 -, monoamine oxidase 19
 --, fibroproliferative liver disease 19
 -, 5'-nucleotidase 481
 -, orphenadrine 595
 -, C-peptide 783
 -, phosphatase 31, 519
 --, acid 31, 519
 ---, bilirubin interference 31
 ---, reference values 519
 -, prolinarilyamidase 53
 -, proteins 125, 217, 601
 --, method comparison 217
 --, profile 125
 ---, α -amanitin poisoning 125
 ---, carbon tetrachloride poisoning 125
 ---, phalloidin poisoning 125
 --, total 601
 ---, reference methodology 601
 -, proteoglycan degrading enzymes 287
 --, liver fibrosis 287
 -, seromuroid 273
 --, composition 273
 -, triglycerides 97
- sex dependence
 -, cholinesterase 381
 -, hydroxyproline, total 129
 --, serum 129
- sex hormone binding protein 175
- sialyltransferase
 -, lymph 327
- Sicca syndrome 621
- siderophilin
 -, serum 219
- significance, diagnostic
 -, phosphatase, acid 519
- silanisation 789
- singlet oxygen 545
- sinking pre-beta lipoprotein 267
- Sjögren* syndrome 621
- skewness 749
- Sm 621
- solid phase immunoassay
 -, label 695
 -, phases 789
- sorbitol dehydrogenase
 -, lymph 327
- specificity
 -, definition 899
- spermatozoa
 -, antibody 357
 --, serum 357
- spermidine 35
- spermine 35
- sphingomyelin
 -, HDL 139
 --, hyperlipoproteinaemia type IV 139
 --, normal individuals 139
- SS-B 621
- standard deviation 491
- standardized principle component
 -, method comparison studies 709
- standards 893
- statistical analysis 749
- stimulation
 -, granulocytes 545
 -, macrophages 545
- struvite
 -, X-ray diffraction 665
- substrates
 -, enzymatic assays 209
- succinate dehydrogenase
 -, intestine 1
 --, release 1
- sucrase
 -, lymph 327
- sucrose
 -, thin layer chromatography 397
- superoxide 545
- survey
 -, design 885
 -, quality control 301, 373, 601, 813
 --, anti-microsomal antibody 373
 --, anti-thyroglobulin antibody 373
 --, protein 601
 --, thyrotropin 301, 813
 -, steroid hormones 157
- systemic lupus erythematosus 621
- teaching
 -, clinical chemistry 185
- testosterone
 -, survey 157
 -, urine 233
- tests of goodness of fit 749
- tetrazolium salts 97
- theophylline
 -, pharmacokinetics 649
- thin layer chromatography
 -, disaccharides 397
 -, monosaccharides 397
- thioacetamide
 -, protein profile 203
 --, plasma 203
- thiopental
 -, gas chromatography 181
- thyroglobulin
 -, antibody 373
- thyrotropin
 -, newborns 813
 -, quality control 301
 -, quality control survey 813
- thyroxine
 -, binding globulin 499
 --, radioimmunoassay 499
- training
 -, clinical chemistry 185
 -, β -receptors 805
 --, leukocytes 805
- transformation of data 749
- trends
 -, detection 491
- triglycerides
 -, serum 97
 --, interferences 97
 --, method comparison 97

- trypsin
 -, complex 419
 --, with α_2 -macroglobulin 419
 ---, assay 419
 -, duodenal fluid 167
 -, lymph 327
 tumour see also cancer, carcinoma, neoplasm
 -, marker 35
 --, polyamines 35
 turanose
 -, and α -glucosidases 503
 turbidimetric assay
 -, lipase 445
- urates
 -, X-ray diffraction 665
 uric acid
 -, X-ray diffraction 665
 urine
 -, albumin 25
 --, latex immunoassay 25
 -, aldosterone 233
 -, α -amylase 45
- urine
 -, androstendione 233
 -, copper 397
 -, cortisol 233, 527
 --, adrenocortical function 527
 -, dehydroepiandrosterone 233
 -, α -glucosidase 511, 573
 --, acid 503, 511
 --, neutral 503, 511
 -, γ -glutamyltransferase 573
 -, 18-hydroxycorticosterone 233
 -, laboratory animals 237
 --, enzymes 237
 -, lead 107
 -, 3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid 417
 --, method comparison 417
 -, 20-oxosteroids 527
 --, adrenocortical function 527
 -, C-peptide 779, 783
 -, polyamines 35
- urine
 -, rat 799
 --, enzymes 799
 -, ribonuclease 573
 --, excretion 573
 ---, pancreatic diseases 573
 -, sampling 237
 --, rat 237
 -, testosterone 233
 -, vanilmandelic acid 417
 --, method comparison 417
 urolith
 -, analysis 665, 673
 --, quality control survey 673
 --, X-ray diffraction 665
- valproic acid
 -, pharmacokinetics 649
 value
 -, designed 395
 vanilmandelic acid
 -, urine 417
 --, method comparison 417
 variability 157
- visualization
 -, NAD dependent reactions 97
 VLDL
 -, apolipoproteins 459
 --, chromatofocusing 459
- water, heavy
 -, organ preservation 83
 weddellit
 -, X-ray diffraction 665
 whewellit
 -, X-ray diffraction 665
- X-ray diffraction
 -, urolith analysis 665
 xylose
 -, thin layer chromatography 397
- Youden plot 885
- zinc
 -, amniotic fluid 363

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 21, 1983, pp. 301–311

Vergleich dreier Ringversuche zur radioimmunologischen Thyrotropin-Bestimmung nach dem „Münchener Modell“¹⁾, ²⁾

Von *I. Marschner*,

Medizinische Klinik Innenstadt (Direktor Prof. Dr. med. E. Buchborn) der Universität München

W. G. Wood,

Klinik für Innere Medizin (Direktor Prof. Dr. med. P. C. Scriba) der Medizinischen Hochschule Lübeck

Dagmar van Thiel, J. Habermann, A. König,

Medizinische Klinik Innenstadt (Direktor Prof. Dr. med. E. Buchborn) der Universität München und

P. C. Scriba,

Klinik für Innere Medizin (Direktor Prof. Dr. med. P. C. Scriba) der Medizinischen Hochschule Lübeck

(Eingegangen am 31. August/24. November 1982)

Zusammenfassung: Es wird über die Ergebnisse eines Thyrotropin-Ringversuchs nach dem „Münchener Modell“ aus dem Jahre 1980 berichtet, und die Daten werden mit denen zweier früherer Ringversuche aus den Jahren 1977 und 1974 verglichen. Obwohl 1974 nur 4 verschiedene Thyrotropin-Kits verwendet wurden und aufgrund der geringeren Verbreitung Thyrotropin wesentlich „zentralisierter“ als in den folgenden Jahren bestimmt wurde (31 Teilnehmer), hat die Präzision im Inter-Labor-Vergleich gegenüber 1977 (12 Kits, 71 Teilnehmer) und nochmals gegenüber 1980 (15 Kits, 104 Teilnehmer) erheblich zugenommen. So lag der Variationskoeffizient der Ergebnisse aller Labors (Inter-Labor-VK) für eine Thyrotropin-Konzentration von 5 mE/l 1974 bei 75%, 1977 bei 45% und 1980 bei 20% (vergleichsweise für 15 mE/l: 1974 65%, 1977 22%, 1980 12%). Im gleichen Zeitraum hat die Benutzung von Kits gegenüber laboreigenen Methoden von 65 auf 95% zugenommen.

Es ist ein deutlicher Trend in Richtung Kurzinkubation zu verzeichnen. Bei den Kurzzeitassays besteht immer noch das Problem, daß niedrige Werte zu hoch gemessen werden. Generell sind jedoch die Artefakte durch hohe Leerwerte geringer geworden. Bei 2/3 aller Kits besteht noch eine vermeidbare Kreuzreaktion mit Choriongonadotropin.

Gegenüber 1974 (30%) benützten 1980 78% einen Computer zur Berechnung der Standardkurven und unbekanntem Proben. Das am häufigsten verwendete Programm (46% der Computerbenutzer) war die Spline-Approximation.

¹⁾ Mit Unterstützung des Bundesministeriums für Forschung und Technologie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 51).

²⁾ Die Ergebnisse wurden teilweise auf dem „International Symposium on Radioimmunoassay and Related Procedures in Medicine“ (Wien, Österreich, 21.–25. 6. 1982) vorgetragen.

Die trotz zunehmender methodischer Vielfalt und Verbreitung steigende Präzision der Thyrotropin-Bestimmung ist nur durch die ständige methodische Verbesserung in Richtung auf robuste Assays zu erklären, wozu in erster Linie auch die Einführung von Thyrotropin-freiem Humanserum als Standardmatrix (1974 16%, 1980 83% aller Teilnehmer) beigetragen hat. Die verschiedenen Möglichkeiten der externen Qualitätskontrolle von Hormonbestimmungen werden diskutiert.

Comparison of three external quality surveys of the radioimmunological determination of thyrotropin, using the Munich Model

Summary: The results of a thyrotropin external quality assessment survey (EQAS) carried out in 1980 using the "Munich Model" and including a "matched reagent" experiment are presented and are compared with the results from similar surveys carried out in 1974 and 1977.

Despite the fact that in 1974 only 4 different kits were used, compared with 12 in 1977 and 17 in 1980, the inter-laboratory precision has continually improved. This was reflected by the inter-laboratory coefficient of variation (CV) for all laboratories, which, for a sample with ca. 15 mU/l thyrotropin were: 65% (1974), 22% (1977) and 12% (1980), and for a sample containing ca. 5 mU/l thyrotropin: 75% (1974), 45% (1977) and 20% (1980). During the same period, the fraction of participants using commercial kits increased from 0.65 to 0.95.

There was a definite trend towards shorter assays, even though with such assays there is a danger that the measured values for low thyrotropin concentrations will be too high. In spite of the fact that the "high-blank" effects have to a large extent disappeared, many kits showed an unacceptably high cross-reactivity with human chorionic gonadotropin. A fraction of 0.30 of all participants in 1974 used computer-assisted data-processing, compared with 0.78 in 1980. In 1980, the most commonly used algorithm was a spline function (0.46 of participants using a computer for data-processing). Although the number of kits has increased, the precision has improved, showing that more robust methods are now employed. This has partly come about because of the introduction of human thyrotropin-free serum as matrix for the standards (1974 – 0.16, 1980 – 0.83 of all participants). Further external quality assessment programmes are discussed for the continual monitoring of hormone assay performance.

Einführung

Ziel der von unseren Laboratorien seit 1972 durchgeführten Ringversuche zu radioimmunologischen Hormonbestimmungen war es, nicht nur den jeweiligen Istzustand der Vergleichbarkeit von Labor zu Labor darzustellen, sondern in erster Linie durch Aufzeigen systematischer Fehler auf methodische Verbesserungen hinzuwirken (1–6). Um genügend Material für die statistische Auswertung zu erhalten, wurde folgender allgemeiner Aufbau für die Ringversuche gewählt: Zusammen mit einem Fragebogen über methodische Assaydetails wurden 20 tiefgefrorene oder lyophilisierte Serumproben verschickt. Ein Teil dieser Proben stellte Standards in hormonfreiem Serum dar, der Rest bestand aus Kontroll-Pool-Seren unterschiedlichen Hormongehalts, gegebenenfalls mit potentiell kreuzreagierenden Substanzen angereichert. Als Ergebnisse wurden neben den gefundenen Hormonkonzentrationen (Dreifachwerte) auch die Zählraten der Ringversuchsproben und der laboreigenen Standardkurve sowie die Standardkonzentrationen von letzterer verlangt. Diese Angaben ermöglichten uns u. a., beide Stan-

dardkurven – die laboreigene und die unter den Ringversuchen versteckte – mittels EDV zu berechnen, die übrigen Kontrollproben an beiden Kurven auszuwerten und die Regression zwischen beiden Kurven zu berechnen. Zusammen mit den methodischen Angaben lassen sich Unterschiede zwischen einzelnen Kits hinsichtlich Stabilität (VK der Ergebnisse von Benutzern des gleichen Kits), kreuzreagierender Substanzen oder auch die Auswirkung einer stark verkürzten Inkubationszeit auf die Ergebnisse aufzeigen. In der vorliegenden Arbeit wird über die Ergebnisse des 3. Thyrotropin-Ringversuchs aus dem Jahre 1980 berichtet, und diese Daten werden denjenigen zweier früher, nämlich 1974 (2) und 1977 (6) durchgeführter Ringversuche gegenübergestellt.

Material und Methoden

Herstellung der Ringversuchsproben

Seren von Blutspendern wurden entsprechend ihrem Thyrotropin-Gehalt nach verschiedenen Konzentrationsbereichen gepoolt. Für die höheren Konzentrationen wurde das Blut 30 min nach

Thyroliberin-Applikation abgenommen. Zwei der Kontrollseren stammten allein von einer jeweiligen einzelnen Blutspende, um zu untersuchen, ob das Poolen vieler Seren demgegenüber unbekannte Artefakte einbringt, die sich z.B. in einem höheren Inter-Labor-VK gegenüber den Einzelseren ausdrückt. Sämtliche verwendete Seren waren HB_s-Antigen und -Antikörper-negativ. Aus dem Serumpool mit dem niedrigsten Thyrotropin-Gehalt (1 mE/l) wurde das restliche Thyrotropin mittels Affinitätschromatographie entfernt. Hierzu wurde aus Thyrotropin-Antiserum mittels Chromatographie auf DEAE-Cellulose die IgG-Fraktion isoliert und an Bromcyan-aktivierte Cellulose gekoppelt. Die Cellulose wurde anschließend ausreichend gewaschen. Pro 50 ml Serum wurde 1 g Antikörper-gekoppelte Cellulose zugegeben, das Gemisch bei 4 °C im Batchverfahren über 12 Stunden gerührt, das Serum danach über eine Fritte abgesaugt und anschließend ultrafiltriert. Die unspezifische Tracerbindung des Serums war vor und nach der Extraktion gleich, der Thyrotropin-Gehalt unter der Nachweisgrenze unseres Routine-Assays (<0,5 mE/l Thyrotropin).

Sämtliche Pool-Seren wurden mit 5 bar Stickstoff durch einen Asbestfilter (Seitz, Merkur BFP 14/2 Porzellan-Einschichtenfilter, Seitz-Werke, Bad Kreuznach) gepreßt, um Bakterien und Fibrinreste zu entfernen. Erst nach diesem Reinigungsschritt wurden Aliquots des Thyrotropin-freien Serums mit Thyrotropin-Standard (WHO-IRP 68/38, NIBSC, London, England) auf die Konzentrationen 1, 2, 5, 10, 20 und 50 mE/l Thyrotropin gebracht. Insgesamt wurden 15.000 Aliquots à 1 ml in 5 ml-Fläschchen abgefüllt, in einer industriellen Großanlage lyophilisiert und unter Stickstoff-Begasung verschlossen. Die Zusammenstellung der Ringversuchsproben 1980 zeigt Tabelle 1. Zu den Ringversuchen 1974 und 1977 wurden die Proben tiefgefroren in Trockeneis versandt.

Tab. 1. Zusammensetzung der Proben für den Thyrotropin-Ringversuch 1980.

Proben-Nr.	Bezeichnung	Poolbereich mE/l Thyrotropin
1	Pool C	3 - 5
2	Pool A + 10 kE/l HCG*)	0,7 - 2
3	Pool B	2 - 3
4	Pool H	>20
5	Pool D	5 - 7
6	Standard 0 mE/l	
7	Pool B	
8	Standard 20 mE/l	
9	Standard 5 mE/l	
10	Pool G	12 - 20
11	Standard 10 mE/l	
12	Standard 50 mE/l	
13	Pool E	7 - 9
14	Pool A	
15	Spenderserum I	
16	Spenderserum II	
17	Standard 1 mE/l	
18	Pool F	9 - 12
19	Pool B	
20	Standard 2 mE/l	

*) Choriogonadotropin

Reagenzien für das „Matched Reagents“ Programm

Zehn Laboratorien, die entweder wissenschaftlich über die Thyrotropin-Bestimmung gearbeitet hatten oder sich mit Qualitätskontrolle von Hormonbestimmungen befassen, erklärten sich auf Anfrage bereit, neben der Teilnahme am allgemeinen Ringversuch die Proben auch noch mit einem in unserem Labor hergestellten „Kit“ zu messen.

Der Kit bestand aus:

- Thyrotropin-Antiserum R2/74 (aus eigener Immunisierung), Verdünnung 1:3.250, 2 x 5 ml, 100 kE/l Choriogonadotropin zur Absättigung der mit Choriogonadotropin und Lutropin kreuzreagierenden Antikörperpopulation, lyophilisiert.
- präzipitierender Antikörper (2. Antikörper) von der Ziege (Fa. Päsel, Frankfurt) Verdünnung 1:30, 12 ml, lyophilisiert.
- [¹²⁵I]Thyrotropin (Markierung nach Greenwood & Hunter) entsprechend 30.000 Imp./min · 100 µl, 2 x 50 ml mit 70 mg/l Kaninchengammaglobulin (Fa. Serva, Heidelberg), lyophilisiert.
- Polyethylenglykol (PEG 6000) 12 g + 1,8 g NaCl, zu lösen in 200 ml dest. Wasser.

Table 2 zeigt das Pipettierschema, nach dem die 20 Proben mit dem Matched-Reagents-Kit zu messen waren. Vier Teilnehmer führten den Ansatz ein zweites Mal mit tiefgefroren versandtem Tracer durch. Damit wollten wir der Frage nachgehen, ob durch die Lyophilisation und den normalen Versandweg der Tracer an Immunreaktivität einbüßt.

Tab. 2. Testdurchführung. Pipettier- und Inkubationsschema.

Reagenzien	Proben Nr. 1-20 (dreifach)	unspezifische Bindung (dreifach)
Serum-Proben	100 µl	200 µl
Erster Antikörper	100 µl	-
40-42 Stunden bei Raumtemperatur inkubieren		
[¹²⁵ I]Thyrotropin	100 µl	100 µl
7 Stunden bei Raumtemperatur inkubieren		
Zweiter Antikörper	100 µl	100 µl
Polyethylenglykol	400 µl	400 µl
15 min bei Raumtemperatur stehenlassen		
10 min bei 3000 g zentrifugieren und den Überstand absaugen		
Auffüllen mit je 1 ml Polyethylenglykol		
sofort nochmals 10 min bei 3000 g zentrifugieren, den Überstand absaugen, das Präzipitat 1 min im Gamma-Zähler messen		

Mit dem Matched-Reagents-Versuch sollte die Frage beantwortet werden, welche Präzision von Labor zu Labor unter Verwendung eines robusten Kits und synchroner Durchführung heute erreicht werden kann.

Datenerfassung

Die vom Teilnehmer zurückgesandten numerischen Ergebnisse ebenso wie die Angaben zur Methodik wurden auf Lochkarten zur Datenverarbeitung erfaßt. Hierzu wurde ein modulares Programmsystem - bestehend aus 30 Programmen bzw. Subroutinen - erstellt, das eine einheitliche Auswertung dieser komplexen Ringversuche erlaubte. Die Angaben pro Teilnehmer füllten insgesamt 30 Lochkarten. Es sei jedoch an dieser Stelle nicht verschwiegen, daß aufgrund unserer Erfahrungen die vom Teilnehmer erbetenen Angaben von Ringversuch zu Ringversuch weniger wurden, da wir erkannten, daß sich nur einige wenige Angaben zur Methodik statistisch relevant auswerten ließen und ein Großteil der Angaben früherer Ringversuche zu nicht interpretierbaren statistischen Ergebnissen führte. Zur Weiterverarbeitung wurden die Angaben auf Magnetplatte eingelesen. Bei der Verschlüsselung und weiteren Verarbeitung der Ergebnisse wurde auf strikte Anonymität geachtet. So war die Identität der Teilnehmer jeweils nur dem Veranstalter bekannt.

EDV-Auswertung

Als Hardware stand uns eine Siemens 404/3 EDV-Anlage mit Magnetplatte und -band, Plotter, Lochkartenperipherie und Schnelldrucker zur Verfügung. Für die Gesamtstatistik wurden zwar die Mittelwerte aller Teilnehmer oder einer Untergruppe berechnet, auf die Ergebnisblätter ausgedruckt wurde jedoch der sogenannte „truncated mean“ (Eliminierung der unteren und oberen 5% Ausreißer unter Annahme einer Normalverteilung).

Sowohl die jeweilige laboreigene Standardkurve (Kurve 1) als auch die versteckte Standardkurve (Kurve 2) wurde einheitlich mit Splinefunktionen berechnet (7, 8). Für jede der 13 „Nicht-Standards“ fielen also drei Ergebnisse an, nämlich einmal die vom

Teilnehmer gemessene, die nach Kurve 1 und die nach Kurve 2 berechnete Konzentration. Der Unterschied zwischen der eigenen Angabe und dem nach Kurve 1 berechneten Wert entstand durch die Differenz zwischen dem vom Teilnehmer verwendeten Kurvenberechnungsverfahren und unserem Splineprogramm. Der Unterschied im Verlauf von Kurve 1 und Kurve 2 bzw. der Unterschied der nach Kurve 1 und Kurve 2 berechneten Werte entstand vorwiegend durch Differenzen der Standards und der Standardmatrix (Thyrotropin-freies Humanserum bzw. Proteinpuffer oder tierische Seren). Jeder Teilnehmer erhielt nach Auswertung einen Schnelldruckerauszug seiner individuellen Ergebnisse und eine Druckergraphik der Kurven 1 und 2 (Abb. 1). Die Ergebnisse der übrigen Teilnehmer wurden in Form des jeweiligen Mittelwertes

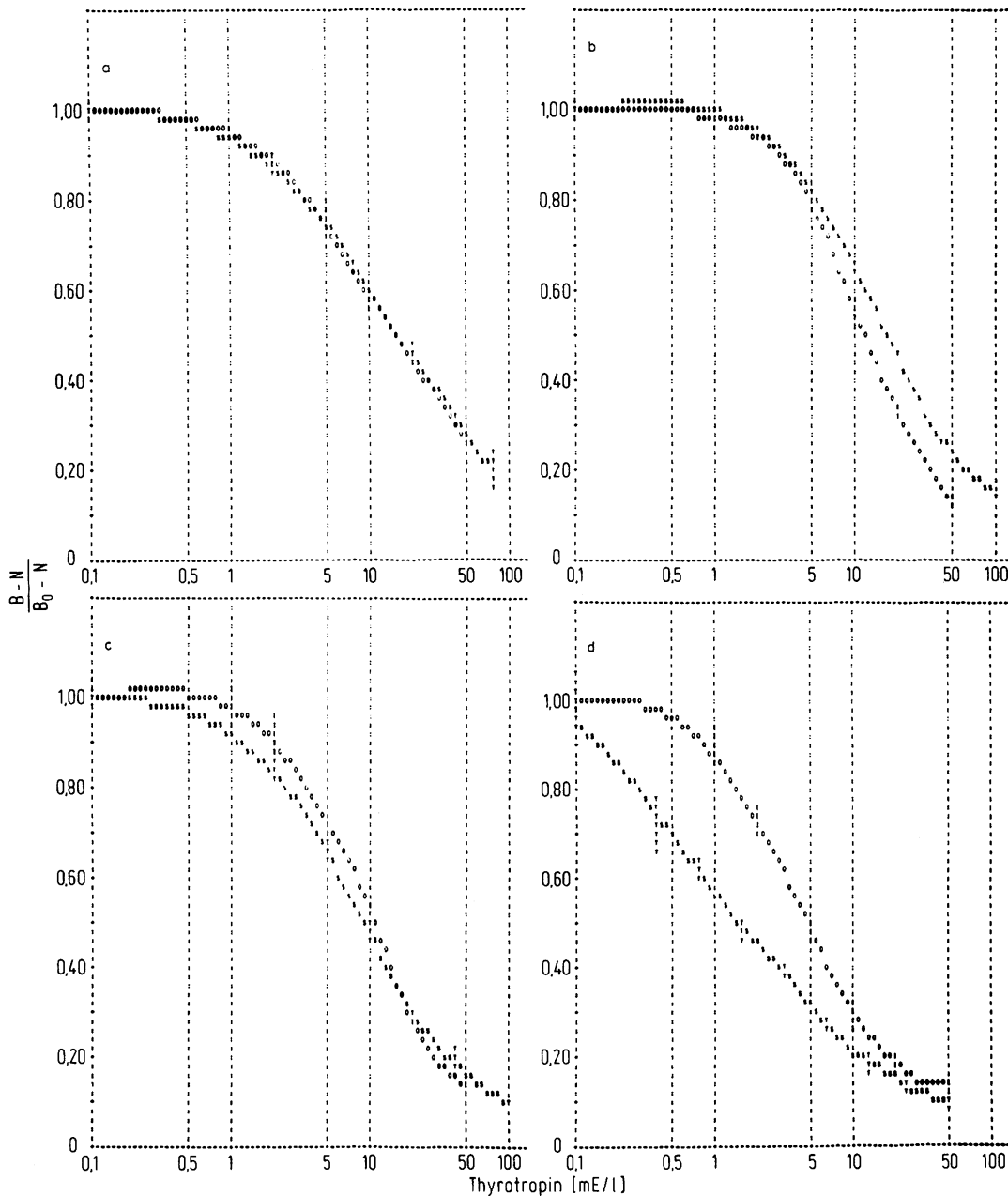


Abb. 1. Vier Beispiele für den Verlauf von laboreigener Standardkurve (Kurve I, SSS) und versteckter Wiederfindekurve (Kurve II, 000) (Schnelldruckergraphik).
 a) Idealfall: völlige Übereinstimmung beider Kurven, b) bis d): nicht-paralleler Verlauf. Unbekannte Proben werden im Vergleich zu einer Standardkurve (Thyrotropin-Standard MRC 68/38) in Thyrotropin-freiem Humanserum (b) zu hoch, (c) im unteren Bereich zu niedrig und im oberen zu hoch und (d) generell zu niedrig gemessen. Standardabweichungen (s_x , SEM) Kurve I = T; Kurve II = I.

(truncated mean) und der Standardabweichung den eigenen Ergebnissen gegenübergestellt. Den Teilnehmern, die häufiger verwendete Kits benutzten ($n \geq 7$) wurden auch diese entsprechenden „Kit-internen“ Mittelwerte und Standardabweichungen ausgedruckt.

Korrelation r , Regression b und Achsenabschnitt a der Regressionsgeraden $y = a + b \cdot x$ wurden für die eigenen Angaben gegen die Kurve 1-Werte, eigene Angaben gegen Kurve 2-Werte und Kurve 1- gegen Kurve 2-Werte ausgedruckt. Aus den drei identischen Poolseren wurde der VK in der Serie berechnet.

Ergebnisse

Im Jahre 1980 hatten insgesamt 104 Laboratorien ihre Teilnahme zugesagt und Proben erhalten. Da einige Laboratorien mit mehreren Methoden teilnahmen, erhielten wir 109 Antwortblätter, von denen 101 vollständig auswertbar waren.

Tabelle 3 listet die verwendeten Kits und die Häufigkeit ihrer Anwendung auf.

Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die von uns angegebenen Sollwerte der versteckten Standardkurve wurden von den zehn „Referenzlaboratorien“ mit deren eigenen Assays im Mittel mit erstaunlicher Genauigkeit wiedergefunden. Der Umstand berechtigt dazu, die Meßergebnisse der Referenzlaboratorien für die Poolseren als Referenzwerte anzusehen. Die statistische Manipulation des „truncated mean“ ändert wenig an den Mittelwerten aller Laboratorien, senkt jedoch verständlicherweise erheblich den Interlabor-VK.

Greift man den am meisten verwendeten Kit heraus, so liegt der Inter-Labor-VK bei dieser Gruppe erwartungsgemäß deutlich unter dem VK aller Teil-

Tab. 3. Übersicht über die im Thyrotropin-Ringversuch 1980 verwendeten Methoden.

Methoden-Nr.	Hersteller	Kit-Bezeichnung	Anzahl der Teilnehmer	davon modifiziert
1	Henning, Berlin	TSH-RIA	41	11
2	Biosigma GmbH, München	¹²⁵ I HS-TSA-RIA	10	2
3	Byk-Mallinckrodt, Dietzenbach	RIA-mat TSH	9	1
4	Amersham-Buchler, Braunschweig	TSH Kit	8	
5	Behring, Marburg	RIA-gnost hTSH	7	
6	Corning, Lahn-Giessen	Immophase TSH	7	
7	Becton-Dickinson, Heidelberg	TSH RIA	4	
8	Abbott, Ingelheim	TSH Kit	3	
9	Serono, Freiburg	TSH-PLUS	2	
10	Serono, Freiburg	TSH-INSTA	2	
11	Pharmacia, Freiburg	Phadebas-TSH Test	2	
12	BIO-RAD, München	Quantimmune HTSH	2	2
13	CIS-IDW, Dreieich	TSH-Kit	2	
14	IRE, Frechen	TSH Kit	2	
15	Beckman, München	RIA Kit HTSH	1	
16	Laboreigene Methode		7	

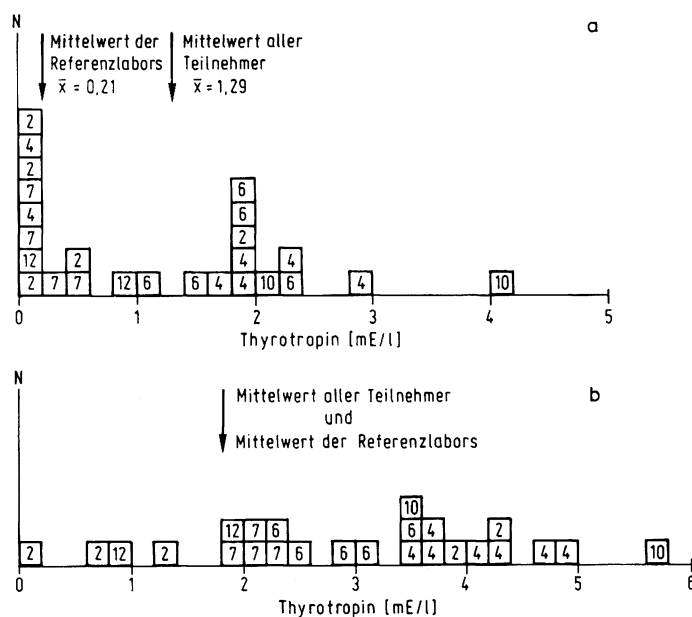


Abb. 2. Kurzzeitassays (Gesamtinkubationszeit 5 h). Am Beispiel (a) der Proben Nr. 6 („Thyrotropin-freies“ Serum) und (b) Nr. 14 ist zu sehen, daß Proben im unteren Thyrotropin-Konzentrationsbereich im Mittel zu hoch gemessen werden.

Tab. 4. Ergebnisse des Thyrotropin-Ringversuchs 1980.

Poolserien												
Proben-Nr.	Referenzlabors				alle Teilnehmer		Truncated means		Kit Nr. 1		Kurzsassays	
	Matched Reagents N = 10		eigene Assays N = 10		N = 101				N = 41		N = 25	
	\bar{x}	VK	\bar{x}	VK	\bar{x}	VK	\bar{x}	VK	\bar{x}	VK	\bar{x}	VK
14	1,3	19	1,8	64	1,9	68	1,7	59	0,9	35	2,9	49
2	1,3	25	1,6	49	2,7	99	2,0	70	0,9	36	5,2	72
3, 7, 19	2,7	12	2,7	46	2,8	54	2,6	46	1,6	33	3,9	41
1	4,3	12	4,2	24	4,2	32	4,0	27	3,2	20	5,2	33
5	6,0	9	6,6	23	5,9	25	5,7	20	4,9	16	6,8	26
13	8,0	8	7,9	19	7,7	23	7,6	17	6,8	14	8,1	24
15	9,4	5	9,4	18	9,4	26	9,3	16	8,7	10	9,6	15
18	10,1	5	9,7	17	9,8	19	9,7	15	9,0	16	10,0	17
10	17,5	7	16,6	15	17,4	16	17,0	12	16,0	13	17,1	12
16	20,7	6	19,7	20	19,4	16	19,2	13	18,5	11	19,6	20
4	29,5	12	28,4	22	31,6	18	31,3	14	28,9	11	33,3	23

Standards												
Sollwert	\bar{x}	VK	\bar{x}	VK	\bar{x}	VK	\bar{x}	VK	\bar{x}	VK	\bar{x}	VK
6	0	0,2	117	1,3	94	1,0	76	0,7	104	1,2	92	
17	1	1,2	57	1,6	63	1,4	53	1,2	51	2,0	57	
20	2	2,0	33	2,3	47	2,2	41	1,7	36	2,8	39	
9	5	5,0	14	5,1	25	5,0	21	4,5	19	5,3	16	
11	10	10,1	20	10,9	18	10,6	15	9,5	10	11,6	16	
8	20	21,4	26	21,4	16	20,9	12	19,5	9	21,5	15	
12	50	44,5	27	48,2	25	47,3	19	43,4	12	54,5	30	

nehmer, auch nach Eliminierung der oberen und unteren 5% Extremwerte. Er liegt jedoch im Mittel immer noch doppelt so hoch wie der der Referenzlabors im Matched-Reagents-Versuch.

Unverkennbar ist die Tendenz bei den Kurzzeitasays, niedrige Werte zu hoch zu messen (Abb. 2 und Tab. 4).

In Probe Nr. 6, von uns als Thyrotropin-frei bezeichnet, wurde mit den eigenen Assays der Referenzlaboratorien im Mittel 0,2 mE/l Thyrotropin gemessen, was unter der statistischen Nachweisgrenze aller verwendeten Assays liegt, und deshalb nicht von Null unterschieden werden kann.

Bezogen auf den jeweiligen eigenen Standard-Nullwert als 100% B/B₀ war die mittlere B/B₀-Rate aller Labors von Probe Nr. 6 93,5%, s = 9,3), die Extremwerte 116,5 und 47,7%.

1974 lag der Mittelwert aller Labors für Thyrotropin-freies Serum bei 3,3 mE/l, 1978 bei 2,2 und 1980 bei 1,3 mE/l. Das bedeutet, daß sich die Nachweisempfindlichkeit generell durch teilweise Bewältigung des Problems hoher Leerwerte im Beobachtungszeitraum deutlich verbessert hat.

Die mittlere Steigung b zwischen den Kurven 1 und 2 aller Teilnehmer war 1,022 (s = 0,19). Der Intra-

Assay-VK (berechnet aus den Dreifachwerten der drei identischen Proben 3, 7 und 19) aller Teilnehmer lag im Konzentrationsbereich um 3 mE/l Thyrotropin bei 10,9% (Extremwerte 0,3–74,3%), der Inter-Labor-VK in diesem Bereich zum Vergleich bei 57%.

Unerwartet war die hohe Kreuzreaktion vieler Kits mit Choriongonadotropin, zu erkennen an den Dif-

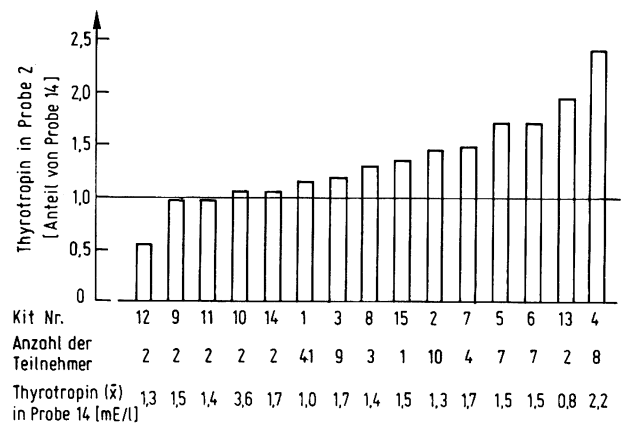


Abb. 3. Kreuzreaktion mit Choriongonadotropin. Der Mittelwert der jeweils korrespondierenden Probe 14 (Pool A ohne Choriongonadotropin-Zusatz) ist gleich 1,0 gesetzt und der Wert für Probe 2 (Pool A mit 10 kE/l Choriongonadotropin im Serum) als Anteil des von Probe 14 entsprechend aufgetragen. Kit-Nummern siehe Tab. 3.

ferenzen der Meßwerte für Probe 14 (Pool A ohne HCG) und Probe 2 (Pool A mit Choriongonadotropin). Abbildung 3 zeigt das Ausmaß der Kreuzreaktion in %, bezogen auf den Meßwert für Probe 14 als 100%. Auch wenn man den hohen Intra-Assay-VK in diesem Meßbereich berücksichtigt, so darf der Schluß gezogen werden, daß das Gros der Kit-Hersteller – wohl aus Kostengründen – die mit Lutropin kreuzreagierenden Anteile der Thyrotropin-Antiseren zu wenig mit Choriongonadotropin absättigt.

Benutzten 1974 11 von 31 Teilnehmern (35,5%) einen selbst aufgebauten Assay, so waren es 1977 nur noch 8 von 71 (11,3%) und 1980 5 von 99 (5,1%). 1974 wurden 4, 1977 12 und 1980 15 verschiedene Kits von den Teilnehmern verwendet. Von 30 Teilnehmern (einer ohne Angabe) zeichneten 1974 21 (70%) die Standardkurve von Hand und werteten daran die unbekanntenen Proben aus. 1980 waren es nur noch 23 von 106 (21,7%), die übrigen benützten Tischrechner bis Großrechenanlagen (Tab. 5). 14 Laboratorien von den 83 Computerbenutzern (18%) verließen sich dabei ausschließlich auf die Berechnung und fertigten keine Kurvengraphik an.

1974 lösten nur 5 Teilnehmer ihre Standards in Thyrotropin-freiem Serum, sämtlich Benutzer eigener Methoden. Von den vier damals in Deutschland gebräuchlichen Thyrotropin-Kits verwendete keiner Thyrotropin-freies Serum als Standardmatrix, sondern statt dessen Puffer, Rinderalbumin, Humanalbumin oder verdünntes Humanserum. 1980 ver-

Tab. 5. Für die Berechnung der Standardkurven von den Teilnehmern verwendete Rechenverfahren.

	1974 N = 9	1977 N = 60 (%)	1980 N = 83 (%)
Spline-Approximation	5	25 (41,7)	38 (45,8)
Logit	2	6 (10)	17 (20,5)
Lineare Interpolation	1	1 (1,7)	10 (12,0)
Polynome 3. Ordnung	1	20 (33,3)	6 (7,2)
Keine Angaben		8 (13,3)	12 (14,5)

wendeten 84 von 101 Teilnehmern (83,2%) Thyrotropin-freies Humanserum als Standardmatrix entweder in eigenen Assays oder in Form entsprechend hergestellter Kits. 6 Kits, benutzt von insgesamt 17 Teilnehmern, enthielten als Standardlösungsmittel Pferdeserum, Rinderalbumin-Puffer, Rinderalbumin-Gelatine-Puffer.

Im Vergleich zur durchschnittlichen Assaydauer von 1974 war 1980 ein deutlicher Trend zum Kurzzeittest zu spüren. 1974 arbeiteten 70% der Teilnehmer mit Inkubationszeiten unter 30 Stunden. Im Mittel mit 22 Stunden, die übrigen inkubierten zwischen 50–160 Stunden. Ein Fünftel der Teilnehmer arbeitete bei 4 °C, alle anderen bei Raumtemperatur. 1980 inkubierten 90% der Teilnehmer weniger als 30 Stunden, im Mittel 16 Stunden, rund ein Viertel davon zwischen 2 1/2 und 5 Stunden. Waren auch die Kurzzeittests mit einem mittleren Intra-Assay-

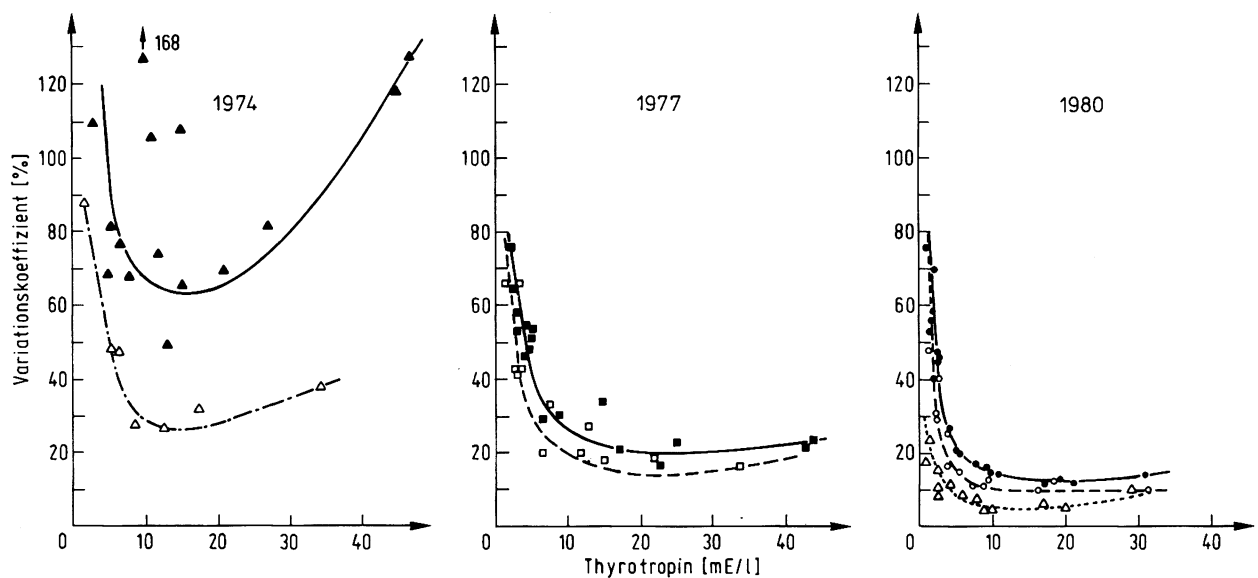


Abb. 4. Vergleich der Präzisionsprofile (Inter-Labor-VK aller Teilnehmer gegen die entsprechende Thyrotropin-Konzentration der Probe) der 3 Thyrotropin-Ringversuche. 1977 war der Inter-Labor-VK der eigenen Angaben aller Teilnehmer bereits niedriger als 1974 beim Ablesen der Proben an den Wiederfinderkurven (---). Dasselbe gilt entsprechend für den Vergleich zwischen 1977 und 1980. Der Inter-Labor-VK im Matched-Reagents-Ringversuch der Referenzlaboratorien markiert demgegenüber ein Fernziel weiterer Präzisionsverbesserung (Δ--Δ).

VK von 7,8% (alle Labors 10,9%) in ihrer Präzision nicht schlechter als die Assays mit längerer Inkubationszeit, so war doch die Tendenz, niedrige Thyrotropin-Konzentrationen zu hoch zu messen, unüberschaubar (siehe Tab. 4). 1980 arbeitete nur ein Teilnehmer bei 4 °C, 72 bei Raumtemperatur, 15 bei Temperaturen zwischen 25 und 37 °C und 13 wechselten die Assaytemperaturen bis zu drei Mal zwischen 4 und 37 °C. Die drei Assays mit den extremsten Inkubationsbedingungen (21/2 Stunden bei Raumtemperatur, 144 Stunden bei 4 °C und 60 Stunden bei 37 °C) brachten die schlechtesten Ergebnisse.

Bei aller Heterogenität der Inkubationsbedingungen (Zeit, Temperatur, unterschiedlicher Antikörper, Unterschiede in der Standardmatrix und Trennverfahren) hat jedoch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Labor zu Labor in den sechs Jahren von 1974 bis 1980 in überraschender und ermutigender Weise zugenommen. Das wird bei Auftragen der Ergebnisse in Form von Präzisionsprofilen (% VK gegen Hormonkonzentration) besonders deutlich (Abb. 4). War 1974 durch Ablesen der Ergebnisse von der versteckten Standardkurve gegenüber den eigenen Angaben noch eine drastische Verbesserung der Vergleichbarkeit zu erzielen, so machte dieser Effekt in den folgenden Ringversuchen nur noch wenig aus. Der Inter-Labor-VK der „eigenen Angaben“ lag 1980 für Konzentrationen über 6 mE/l zwischen 12 und 20%, jedoch unter 6 mE/l zwischen 20 und 76%. Im Matched-Reagents-Versuch lag der VK für letzteren Konzentrationsbereich zwischen 8 und 24%. Keinerlei Einfluß auf die Ergebnisse im Matched-Reagents-Versuch hatte die Verwendung von lyophilisiertem gegenüber tiefgefrorenem Tracer.

Diskussion

Allgemeines

Im Vergleich zu den Standardverfahren der Klinischen Chemie, wo die Kalibrierung in der Regel keine Probleme bereitet, bieten die komplexen Reaktionsvorgänge bei radioimmunologischen Bestimmungen zahlreiche zusätzliche Fehlermöglichkeiten. So sind, so weit verfügbar, internationale Standardpräparationen zwar eine der wesentlichen Voraussetzungen der Kalibrierung und Qualitätskontrolle, die Benutzung solcher Standards garantiert jedoch keinesfalls Richtigkeit der Ergebnisse. Von wesentlichem Einfluß ist z.B. das radioaktiv markierte Antigen, das durch Reinheit des Ausgangsmaterials, Art der Markierung, Haltbarkeit bei der Lagerung und nicht zuletzt auch durch die Menge, in der es einge-

setzt wird, die Qualität der Ergebnisse entscheidend beeinflusst. Die zur Messung verwendeten Antiseren – die entscheidenden Reagenzien beim Radioimmunoassay – sind kaum zu standardisieren. Auch hier hängt die Qualität (Titer, Assoziationskonstante, Kreuzreaktion) vom verwendeten Ausgangsmaterial ab, die Frage jedoch, ob, wieviel und wie brauchbaren Antikörper die Tiere produzieren, ist im wesentlichen nicht beeinflussbar. Prinzipiell wird es bis auf weiteres (die Ergebnisse mit monoklonalen Antikörpern sind noch abzuwarten) nie von einem Antikörper solche Quantitäten geben, daß alle interessierten Laboratorien ein und denselben Antikörper verwenden könnten. Hier besteht ein ganz wesentlicher Unterschied zu den Reinheits- und Standardisierungskriterien der übrigen klinisch-chemischen Methoden. Erschwerend kommt hinzu, daß Antikörper verschiedener Herkunft gegen unterschiedliche immundeterminante Gruppen ein und desselben Antigens gerichtet sein können. Das macht insbesondere dann, wenn verschiedene Formen ein und desselben zu messenden Hormons im Serum zirkulieren (z.B. beim Parathormon), diese Bruchstücke noch in unterschiedlichen Konzentrationen vorkommen, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Labor zu Labor von vornherein unmöglich. Gegen die Einflüsse von Standard, Tracer und Antikörper sind die Einflüsse des Trennverfahrens, der mathematischen Auswertung, quantitativ untergeordnet, wenn auch nicht zu vernachlässigen.

Lange Zeit unterschätzt wurde der Einfluß des Pipettierschemas selbst. Hier konnten wir zeigen, daß allein durch Variation der Pipettiervorschrift unbrauchbare Radioimmunoassays unter Verwendung der gleichen Reagenzien in stabile, präzise und reproduzierbare Meßverfahren verwandelt werden konnten (9). Diese Erkenntnis ist vom Standpunkt der Qualitätskontrolle insofern von großer Bedeutung, als die Arbeitsvorschrift selbst am ehesten verändert, d.h. optimiert werden kann, wohingegen man die Unzulänglichkeiten des Radioimmunoassays hinsichtlich Heterogenität der verwendeten Reagenzien vorerst in Kauf nehmen muß. Unser Hauptaugenmerk bei der Auswertung von Ringversuchsergebnissen lag demnach auch auf der Methodik.

Möglichkeiten der externen Qualitätskontrolle von Radioimmunoassays

Die Tatsache, daß die externe Qualitätskontrolle von Radioimmunoassays schwierig, zugleich jedoch unerlässlich ist, hat die Entwicklung verschiedener Verfahren gefördert. Vorausgeschickt werden darf, daß es kein „ideales“ Verfahren gibt, das etwa leicht

durchzuführen ist, effektiv und billig zugleich wäre. Die einzelnen Möglichkeiten sind daher auch weniger als Konkurrenzmodelle, sondern vielmehr als ergänzende Ansätze zur externen Qualitätskontrolle zu verstehen:

a) „*Münchner Modell*“, d.h. Ringversuche nach dem hier beschriebenen Versuchsaufbau.

b) „*Doppelproben*“. Analog den Verfahren in der Klinischen Chemie hat man Ringversuche auch in der radioimmunologischen Analytik veranstaltet. Hierbei werden vorzugsweise zwei Kontrollseren mit unterschiedlichem Antigengehalt bzw. unterschiedlichem Gehalt an Störsubstanzen an die Teilnehmer versandt (10). Probleme tauchen bei der Interpretation der Ergebnisse auf. Da absolut messende Verfahren als Vergleichsmaßstab fehlen (ausgenommen für einige Steroidhormone), ist es schwierig zu sagen, wer richtig und wer falsch mißt. In Ermangelung besserer Verfahren hat man sich deshalb entweder des Mittelwerts und der Standardabweichung aller Teilnehmer oder der entsprechenden Daten speziell ausgewählter Referenzlaboratorien als Maßstab bedient, wobei bisweilen durch statistische Verfahren die extrem niedrigen und extrem hohen Werte eliminiert werden. Im ersten Fall kann dies, wie z.B. früher bei der Bestimmung des Thyroxins geschehen, dazu führen, daß einige wenige Laboratorien, die über exakt messende Verfahren verfügen, deshalb bei der Qualitätskontrolle „durchfallen“, weil die Masse der Teilnehmer fälschlicherweise zu hoch mißt. Der Vorteil dieses Verfahrens der Qualitätskontrolle liegt in seiner einfachen Praktikabilität hinsichtlich der Probenbeschaffung, Versand, Datenerfassung und Auswertung sowie dem erschwinglichen Preis. Deshalb wird es auch stets die Basis der externen Qualitätskontrolle von Hormonbestimmungen bleiben.

Einige Ringversuchsveranstalter haben das Verfahren dahingehend modifiziert, daß sie aus einem größeren Pool von Kontrollseren jeweils mehrfach ein oder zwei Proben verschicken und so, da jede Probe von jedem Teilnehmer auf diese Weise mehrfach bestimmt wird, eine Schätzung des Interassay-Variationskoeffizienten geben können. Dieses Verfahren, das große Vorteile bietet, ist aus organisatorischen Gründen wieder nur in kleinerem Maßstab praktikabel, da der Aufwand für den Veranstalter durch die Beschaffung und Lagerung der benötigten Serum-mengen enorm ansteigt.

c) *Matched Reagents*

Vorzugsweise von der Weltgesundheitsorganisation (Human Reproductive Unit) eingesetzt wird ein

Verfahren, bei dem neben einer Reihe von Kontrollseren auch Reagenzien verschickt werden (11). Die Teilnehmer sollen die Kontrollproben einmal mit ihrer hauseigenen Methode, zum anderen mit den beigefügten Reagenzien nach der gemeinsamen Arbeitsvorschrift messen. Der externen Qualitätskontrolle ist hier also ein Kalibrierungsschritt beigeordnet. Die benötigten Reagenzienmengen verbieten die allgemeine Durchführung dieses Prinzips. So können pro Staat nur ein bis zwei Laboratorien an diesem Ringversuchsmodell teilnehmen. Es hat sich in der Praxis jedoch gezeigt, daß diese Laboratorien dann jeweils eine Art Kontrollinstanz für die übrigen Laboratorien eines Landes darstellen und somit eine beliebige Breitenwirkung erzielt werden kann.

d) *Kontrollinstanz für Kits*

Eine weitere denkbare Möglichkeit der externen Qualitätskontrolle wäre, insbesondere angesichts der zunehmenden Benutzung von kommerziell hergestellten Kits, die Schaffung einer Instanz zur Prüfung der Kits. Diese Instanz dürfte sich nicht darauf beschränken, ein Produkt einer Firma einmalig zu prüfen, sondern müßte wegen der Instabilität der Reagenzien jede Charge erneut prüfen. Wenn dieses Verfahren auch sicher nicht uneffektiv wäre, so hätte es doch zwei ganz entscheidende Nachteile:

1. Angesichts des anwachsenden Angebots an kommerziellen Kits wären die laufenden Personal- und Sachkosten einer solchen Institution sehr hoch.
2. Es würden lediglich fehlerhafte Reagenzien bzw. Fehler in der Assaymethodik entdeckt, nicht erfaßt würden die Fehler, die dem Anwender unterlaufen.

Nun sind zwar, wie unsere Erfahrungen bis in die jüngste Zeit zeigen (2, 5, 6), auch viele auf dem Markt gut eingeführte Kits ungeeignet, weil fehlerhaft, und es wäre einfach, diese Art von Fehlern durch eine Kontrollinstanz zu eliminieren, eine zusätzliche externe Qualitätskontrolle wäre jedoch unerläßlich, da auch mit einwandfreien Reagenzien und vernünftiger Arbeitsvorschrift durch unsachgemäße Handhabung fehlerhafte Ergebnisse erzielt werden können.

Diskussion der Ergebnisse

Die Ringversuche vom Typ „*Münchner Modell*“ sind durch die Verknüpfung von 20 Meßergebnissen mit Methodenfragebogen besonders geeignet, individuelle oder Kit-abhängige methodische Fehler zu erkennen, Trends aufzuzeigen, den Einfluß von

Störsubstanzen zu ermitteln und Präzisionsprofile der Inter-Labor-Vergleichbarkeit zu erstellen.

Eine methodische Schwierigkeit lag bisher immer in der Herstellung ausreichender Mengen von hormonfreiem Serum als Matrix für die Standards. Bei den Ringversuchen 1974 und 1977 setzten wir Poolseren von freiwilligen Probanden ein, die unter Thyrotropin-suppressiver Behandlung mit synthetischen Schilddrüsenhormonen standen. Leider waren nicht immer alle dieser Seren brauchbar, so daß wir diese Methode verlassen haben. Die hier beschriebene Methode der Affinitätschromatographie im Batch-Verfahren unter Einsatz von Poolseren mit niedriger Thyrotropin-Ausgangskonzentration führte zur Gewinnung von mehreren Litern nahezu Thyrotropin-freiem Serum (Restgehalt $\sim 0,2$ mE/l). Wie die Ergebnisse des Ringversuchs 1980 zeigen, ist das so gewonnene „Nullserum“ durchaus brauchbar. Natürlich kann diese Methode modifiziert auch für andere Antigene angewendet werden. Da das Antikörper-Sepharose-Konjugat regenerierbar ist, können beliebige Mengen Serum hormonfrei gemacht werden.

Positive Erfahrungen haben wir mit der Aufbereitung der Poolseren durch Asbestfiltration gemacht. Offensichtlich werden durch das Mischen verschiedener Seren keine unspezifischen Störfaktoren eingebracht, da der Inter-Labor-VK für die Monoseren 15 und 16 in der gleichen Größenordnung liegt, wie für die Seren 10 und 18 mit vergleichbarer Thyrotropin-Konzentration. Die Lyophilisation der Proben stellte gegenüber dem Versand in Trockeneis eine entscheidende Vereinfachung und Verbesserung ohne Qualitätsverlust dar.

Die Spline-Approximation (7, 8) hat sich als Grundlage unseres modularen Programmpakets zur Kurvenberechnung und Auswertung der Ringversuchsergebnisse sehr bewährt. Seit 1973 wurden damit die Ergebnisse von insgesamt etwa 1500 Teilnehmern aus 12 Ringversuchen ohne Schwierigkeiten berechnet. Mit einem anderen Algorithmus, z.B. einer logit-Version, hätten wir alleine durch das Auswerteverfahren insbesondere im niedrigen Konzentrationsbereich, erhebliche Rechenartefakte eingebracht (12). Wie Tabelle 5 zeigt, hat sich fast die Hälfte der Teilnehmer, die ihre Proben mittels EDV auswertet, für dieses flexible Verfahren entschieden.

Beim Vergleich der Assaymethoden der drei Ringversuche fallen im wesentlichen zwei Umstände auf. Zum ersten ist der Trend zum Kit unübersehbar. 1974 hat noch ein Drittel der Teilnehmer selbstentwickelte Assays bevorzugt. Von den sieben selbst aufgebauten Thyrotropin-Methoden, mit denen 1980 Ringversuchsproben gemessen wurden,

stammten drei aus einem Labor, so daß nur fünf Teilnehmer keine Kits verwendet haben. Diese Teilnehmer waren schon 1974 unter den 11 Anwendern eigener Verfahren. Das bedeutet, daß einerseits Labors, die schon länger Thyrotropin-Bestimmungen durchführen, ihre eigenen Verfahren zugunsten von Kits aufgegeben haben und andererseits, daß alle „Newcomer“ von vornherein Kits verwenden. Schnitten 1974 die Teilnehmer mit eigenen Verfahren wesentlich besser ab als die Kitbenutzer, so galt dies für 1980 nicht mehr.

Der zweite auffallende Trend ist der zur Verkürzung der Inkubationszeit. Einige Labors versuchen, durch Erhöhung der Reaktionstemperatur eine raschere Gleichgewichtseinstellung zu erreichen. Das Arbeiten bei verschiedenen Temperaturen (z.B. Vorinkubation bei Raumtemperatur, Inkubation nach Zugabe von Tracer bei 37 °C, nach Zugabe von zweitem Antikörper bei 4 °C) ist umständlich und beinhaltet neue Störfaktoren. Sicher braucht man nicht 150 Stunden zu inkubieren, um empfindlich Thyrotropin zu messen, jedoch scheint bei der kritischen Sichtung der Ergebnisse das Optimum zwischen 36 und 48 Stunden zu liegen. Generell messen die Kurzzeitasays die niedrigen Konzentrationen falsch zu hoch (Tab. 4 und Abb. 2), wodurch z.B. die diagnostische Aussage von Basalkonzentrationen stark begrenzt wird.

Erstaunlich ist die erhebliche Kreuzreaktion mit Choriongonadotropin, die einige Kits aufweisen. Obwohl generell bekannt ist, daß nahezu alle Thyrotropin-Antikörper mit Lutropin kreuzreagieren, scheinen sich einige Firmen das teure Choriongonadotropin zur Absättigung der kreuzreagierenden Antikörperpopulationen zu sparen. Entsprechend ist der VK für Probe 2 auch wesentlich größer als der für Probe 14, obwohl beide den gleichen Thyrotropin-Gehalt haben (Tab. 4). Hier liegt sicher noch ein Ansatzpunkt für die methodische Verbesserung einiger Kits.

Die Notwendigkeit der Verwendung von Thyrotropin-freiem Humanserum als Standardmatrix scheint heute generell akzeptiert zu sein. Nur noch rund 17% der Teilnehmer verwenden – wissentlich oder unwissentlich – Kits, deren Hersteller statt dessen tierische Seren und Proteinpuffer einsetzen. Wir führen es in erster Linie auf diese allgemeine Verbesserung der Standardmatrices zurück, daß es trotz des methodischen Pluralismus seit 1974 zu einer ermutigenden Verbesserung des Inter-Labor-VKs kam. Entgegen zahlreichen Prognosen ist dieses Ziel nicht erreicht worden durch Zentralisierung, Vereinheitlichung der verwendeten Reagenzien bzw. der

Methodik oder ähnlich dirigistische Maßnahmen (13), wohl aber unter dem Einfluß der externen Qualitätskontrolle. Der Wettbewerb der Kitindustrie hat nicht unter Vernachlässigung methodischer Qualitätskriterien und bevorzugter Beachtung des kommerziellen Vorteils bzw. der Werbewirksamkeit zu der befürchteten Verschlechterung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse geführt. Auch wenn es „Ausreißer“ gab, so hat die Firmenkonzurrenz ganz im Gegenteil eine mit den hier vorliegenden Ergebnissen objektiv dokumentierte generelle Qualitätsverbesserung gebracht. In diesem Punkt des Inter-Labor-VK besteht in der Bundesrepublik Deutschland eine Situation, die nicht schlechter ist als in Ländern mit zentralistisch organisiertem Gesundheitswesen (11). Das werten wir als eines der wesentlichsten Ergebnisse aus dem Vergleich dieser drei Ringversuche.

Der Aufbau und die Art der Auswertung der Ringversuche nach dem „Münchener Modell“ erlaubt es, anhand der aufgezeigten Kriterien die Qualität und Robustheit (14) der einzelnen Kits zu beurteilen sowie nach methodischen Fehlern, Instabilität, Kreuzreaktionen und zu geringer Empfindlichkeit zu fahnden. Die Resultate erleichtern dem Anwender die Entscheidungsfindung auf dem für den Einzelnen

unüberschaubaren Kit-Markt. Auf diesem Wege sollte es auch möglich sein, fundierte methodische Vorschläge zu erarbeiten, die als „Empfohlene Methoden“ ein Schritt auf dem Weg zu Referenzmethoden sein könnten. „Empfohlene Methoden“ wären nicht nur ein wünschenswerter Rahmen für Anwender und Kit-Industrie, sondern könnten dazu dienen, das Problem der Sollwertermittlung für Ringversuchsproben nach dem Modell der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie durch Referenzlaboratorien anzugehen. Weiter wäre denkbar, die Sollwertermittlung eines größeren Pools von Kontrollseren (entsprechend z.B. den in Tabelle 4 im oberen Abschnitt aufgeführten Proben) im Rahmen eines Ringversuchs nach dem Münchener Modell (einschließlich Matched-Reagents-Ringversuch mit „Empfohlenen Methoden“ durch Referenzlabors) vorzunehmen und dann über einen längeren Zeitraum aus diesem Pool Probenpaare zu verschicken.

So sind die Ringversuche nach dem Münchener Modell keinesfalls ein Konkurrenzunternehmen zu den herkömmlichen Ringversuchen, sondern eine wertvolle Ergänzung, die Informationen liefert, die sonst nicht zu erhalten sind. Ihre Durchführung in Abständen von zwei bis drei Jahren pro Antigen läßt den Aufwand vertretbar erscheinen.

Literatur

1. Marschner, I., Bottermann, P., Erhardt, F., Löffler, G., Linke, R., Maier, V., Schwandt, P., Vogt, W. & Scriba, P. (1974) *Horm. Metab. Res.* 6, 293–296.
2. Marschner, I., Erhardt, F. W. & Scriba, P. C. (1976) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 14, 345–351.
3. Horn, K., Marschner, I. & Scriba, P. C. (1976) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 14, 353–360.
4. Wood, W. G., Bauer, M., Marschner, I. & Scriba, P. C. (1980) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 18, 183–192.
5. Wood, W. G., Bauer, M., Horn, K., Marschner, I., van Thiel, Dagmar, Wachter, Christine & Scriba, P. C. (1980) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 18, 511–519.
6. Wood, W. G., Habermann, J., Marschner, I. & Scriba, P. C. (1980) In: *Radioimmunoassay of hormones, proteins and enzymes. Excerpta Medica Amsterdam* 1980, p. 39–47.
7. Reinsch, C. H. (1967) *Numer. Math.* 10, 177–183.
8. Marschner, I., Erhardt, F. & Scriba, P. C. (1974) In: *Radioimmunoassay and Related Procedures in Medicine, IAEA-Proceedings, Vienna, Vol. 1*, p. 111–122.
9. Erhardt, F., Marschner, I., Pickardt, Renate C. & Scriba, P. C. (1973) *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 11, 381–387.
10. Breuer, H., Jungbluth, D., Marschner, I., Röhle, G., Scriba, P. C. & Wood, W. G. (1978) In: *Radioimmunoassay and Related Procedures in Medicine, IAEA-Proceedings, Vienna 1978*, p. 81–90.
11. Malan, G. P. (1979) In: *Radioimmunoassay 1979* (Bizollon, Ch. A., ed.) Elsevier North Holland, p. 257–267.
12. Marschner, I., Herndl, R. & Scriba, P. C. (1980) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 18, 105–109.
13. Wood, W. G., Marschner, I. & Scriba, P. C. (1978) In: *Radioimmunoassay and Related Procedures in Medicine, IAEA-Proceedings, Vienna 1978*, p. 127–139.
14. Ekins, R. (1979) In: *Radioimmunoassay 1979* (Bizollon, Ch. A., ed.) Elsevier North Holland, p. 239–255.

Dr. med. Ingo Marschner
Dr. med. Dagmar van Thiel
Dr. med. Jürgen Habermann
Dr. med. August König
Medizinische Klinik Innenstadt
der Universität München
Ziemssenstraße 1
D-8000 München 2

Dr. William Graham Wood, PhD
Prof. Dr. med. Peter Christian Scriba
Klinik für Innere Medizin
der Medizinischen Hochschule Lübeck
Ratzeburger Allee 160
D-2400 Lübeck 1