



## Biologische Validation - die Diskussion ist in vollem Gange

Der Vorschlag von Bauersfeld und Gässler (1), den Begriff ‚medizinische Validation‘ durch ‚biologische Validation‘ zu ersetzen, hat eine lebhafte Diskussion ausgelöst. Bevor auf diese näher eingegangen wird, sollen noch einmal kurz die wesentlichen Aspekte wiederholt werden, welche die Autoren dem Begriff ‚biologische Validation‘ zugrunde legten.

Bei der Validierung der Ergebnisse von Laboruntersuchungen unterscheidet man klassischer Weise zwei Ebenen. Die erste Ebene bezieht sich auf die beanstandungsfreie technische Durchführung. Diese Ebene unterliegt zweifelsfrei dem MTA-Gesetz und kann von Medizinisch Technischen Laborassistent(inn)en am Arbeitsplatz durchgeführt werden. Die zweite Ebene bezieht sich auf die Plausibilität der Ergebnisse im Verlauf der Untersuchungen und in ihrer Konstellation zueinander, und dies führt in der Praxis zu zahlreichen Konflikten. Die longitudinale Plausibilitätsprüfung prüft die Ergebnisse in Relation zu den Vorbefunden aufgrund bekannter biologischer Halbwertszeiten, Produktionsraten und Diffusionskonstanten. Die transversale Plausibilitätsprüfung prüft die Ergebnisse aufgrund biologischer Variabilitäten (z.B. Geschlecht), der Organverteilung, der intrazellulären Verteilung, der biologischen Halbwertszeit, nach Noxen und ähnlichen Faktoren. Beide Prüfungsarten (wie auch alle weiteren) betrachten die individuellen Ergebnisse auf dem Hintergrund allgemein gültiger, biologischer Erkenntnisse. Dieser Prüfungsschritt sollte deshalb als „**biologische Validation**“ bezeichnet werden, unabhängig davon, ob er von einem Arzt oder Naturwissenschaftler erbracht wird. Die traditionelle Bezeichnung „medizinische Validation“ suggeriert, dass es hier eine Bezugnahme zum individuellen Patienten, seinen Ergebnissen und der Fragestellung des behandelnden Arztes gäbe. Eine solche Beurteilung ist aber weder möglich noch zulässig, weil sie einen Eingriff in den Behandlungsvertrag mit dem Patienten darstellen würde. Während die Medizin als heilende Tätigkeit definiert ist, wird die Humanbiologie als Wissenschaft über das menschliche Leben begriffen und liefert damit die fachlichen Grundlagen für eine fundierte Validation der Laborbefunde.

Bereits 1967 forderten Dykbaer und Jøergensen (2), dass in der Klinischen Chemie ein Resultat, also eine Aussage an den Arzt, nicht nur aus einer isolierten Zahl bestehen darf, sondern neben der Identifikation des Patienten in bezug auf Person, Raum und Zeit mindestens noch Angaben über folgende sieben Daten-Gruppen enthalten muss:

1. *über eine evtl. Vorbereitung des Patienten. z.B. ob dieser nüchtern war, oder ob eine besondere Diät verabreicht wurde*
2. *über das untersuchte Specimen, also ob es sich um Blut, Plasma oder Urin handelt*
3. *über das untersuchte System (den ganzen Menschen bei der Durchführung einer Creatinin-Clearance bzw. die untersuchte Komponente, z.B. Glukose oder Protein)*
4. *über die verwendete Methodik*
5. *über die Einheiten, in denen das Resultat ausgedrückt wird*
6. *über gewisse Zusatz-Informationen (z.B. Kapillar- oder Venenblut)*
7. *einer Angabe des erhaltenen Resultats in Zahlenform.*

Bei näherer Betrachtung zeigt es sich, dass bei den meisten Labor-Analysen die ersten 6 Forderungen konstant sind und dass nur das Resultat variiert. Diese Punkte charakterisieren Laborbefunde in der klinischen Chemie auch noch 4 Jahrzehnte später. Stellungnahmen, Interpretationen, ergänzende Hinweise sind der seltene Ausnahmefall, stehen aber bei der Diskussion um den wissenschaftlichen Hintergrund der Validation immer im Vordergrund.

Bauersfeld und Gässler hatten in ihrer Publikation zur Diskussion über diesen Nomenklatur-Vorschlag aufgefordert und zahlreiche Antworten erhalten. Die wesentlichen Einwände gegen die Bezeichnung ‚biologische Validation‘ werden im Folgenden diskutiert.

Gegen den Vorschlag, zukünftig von biologischer Validation zu sprechen, wurde eingewendet, dass bereits Büttner und Stamm vor vielen Jahrzehnten aufgezeigt hätten, dass die Validation von Laborwerten durch den Laborarzt eine ärztliche Tätigkeit sei. Die Unrichtigkeit dieses Einwandes ist im Kapitel 1.7 (Medizinische Beurteilung) des Lehrbuches von Greiling und Gressner (3) leicht zu erkennen.

Die Autoren des Kapitels, D. Stamm und J. Büttner, führen aus: *Die medizinische Beurteilung erfolgt nach festen objektiven Regeln unter Zuhilfenahme statistischer Verfahren. Ein zuverlässiges Analysenergebnis wird durch diese beiden Beurteilungen zu einem klinisch-chemischen Befund.*

Herr Prof. Dr. Büttner definiert die Plausibilitätskontrolle (Kap. 1.7.1) wie folgt:

*In einem klinisch-chemischen Laboratorium ist es übliche Praxis, dass alle fertig gestellten Analysenergebnisse von einem erfahrenen klinischen Chemiker oder Arzt für Laboratoriumsmedizin durchgesehen werden. Bei dieser „Endkontrolle“ kommt es darauf an, Unstimmigkeiten, beispielsweise zwischen den Resultaten verschiedener Kenngrößen, zu erkennen, bevor der Befund das Laboratorium verlässt.*

Im Weiteren führt er in Tabelle 1.7.1 die ärztlich erforderlichen Informationen über eine klinisch-chemische Kenngröße auf:

1. *Analysenvorbereitung (präanalytische Phase).*
2. *Analytische Beurteilung*
3. *Medizinische Beurteilung*

Es werden hier die entsprechenden statistischen Verfahren, z. B. die Longitudinal- und die Transversal-Beurteilung bei der medizinischen Beurteilung sehr genau beschrieben.

Am Ende steht der klinisch-chemische Befund.

Die Autoren Stamm und Büttner beschreiben den klinisch-chemischen Befund detailliert:

*Ein solcher Befund wird dann von dem behandelnden Arzt aufgrund seiner ärztlichen Erfahrung und der persönlichen Kenntnis des jeweiligen Kranken zusammen mit anderen Befunden gesichtet und dient als Grundlage seiner Entscheidung für eine bestimmte ärztliche Handlung (z. B. Diagnose, Therapie, Prognose). Man bezeichnet diese subjektive Gewichtung der Befunde aufgrund ärztlicher Erfahrungen in Kenntnis des individuellen Falles als Interpretation; sie unterscheidet sich also grundsätzlich von der Beurteilung der Analysenergebnisse.*

Diesem Gedankengang folgt auch L. Thomas in Kap. 53 (Der Laborbefund) seines weit verbreiteten Lehrbuches (4). Er unterteilt die Erstellung eines Laborbefundes in präanalytische Phase, Durchführung der Analyse, analytische Beurteilung und medizinische Bewertung.

Die medizinische Bewertung wird folgendermaßen beschrieben:

*Dieser Schritt zum Laborbefund erfolgt im Wesentlichen durch den behandelnden Arzt, in einem Teil der Fälle durch das Laboratorium. Bewertet wird das Laborresultat im Rahmen einer Transversal- und Longitudinal-Beurteilung. Dabei müssen Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, Rasse, sportliche Aktivität oder Schwangerschaft berücksichtigt werden.*

Herr Prof. Thomas führt in Kap. 53.2.3 „Medizinische Bewertung“ folgendes aus:

*Das vom Labor kommende Resultat wird durch die medizinische Bewertung des behandelnden Arztes zum Laborbefund. Unter der Interpretation eines Laborbefundes versteht man seine Gewichtung. Grundlage dafür sind ärztliche Erfahrung, Kenntnis des Patienten, der Vermutungsdiagnose, des Krankheitsverlaufs und von Befunden weiterer medizinischer Untersuchungen.*

Während Büttner von einem fertigen Laborbefund nach der medizinischen Bewertung durch den klinischen Chemiker oder Laborarzt spricht, definiert Thomas den Begriff „Laborbefund“ anders; er führt aus, dass erst die medizinische Bewertung des behandelnden Arztes die Laborergebnisse zum Laborbefund erheben. Auch er spricht nicht von einer medizinischen Validation, sondern von einer Interpretation eines Laborbefundes wiederum durch den behandelnden Arzt, der umfangreiche Kenntnisse über den Patienten und weitere Befunde besitzt und in der Lage ist, einen Laborbefund richtig einzuordnen .

In den Argumenten gegen die Bezeichnung „biologische Validation“ wurde schließlich ein Kommentar zur Gebührenordnung zitiert. Auch wenn der normative Wert eines solchen Kommentars im Rahmen der wissenschaftlichen Begriffsbildung durchaus zweifelhaft ist, sollen auch diese Aspekte nicht unberücksichtigt bleiben.

Im Kommentar von W. Brück heißt es in RN 5: *Erstellung des ärztlichen Befunds:*

*Für die Erstellung des ärztlichen Befundes werden die Analysenergebnisse unter Heranziehung ergänzender Informationen über den medizinischen Zustand des Patienten zusammenfassend beurteilt. Der ärztliche Befund schließt eine analytische und klinische Plausibilitätskontrolle ein, z.B. die Konstellationskontrolle (Beurteilung von Ergebnismustern, d.h. den Vergleich der Ergebnisse mehrerer sich ergänzender Parameter) und den Vergleich mit den Vorwerten des Patienten.*

Der Kommentar unterstellt eine zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse als festen Bestandteil des Befundes. Zweifelsfrei gibt es solche Beurteilungen in Teilbereichen des Labors, wie beispielsweise in der Infektionsserologie. In der Klinischen Chemie einschließlich Hämatologie und Hämostaseologie finden solche Beurteilungen aber nur in seltenen Ausnahmefällen statt, obwohl dennoch regelhaft eine Validation der Ergebnisse stattfindet. Die Gebührenordnung selbst schreibt eine Beurteilung eines oder mehrerer Ergebnisse als Voraussetzung für die Abrechenbarkeit nicht vor.

In der derzeit gültigen Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) wird unter Kap. M „Laboratoriumsuntersuchung“ in den allgemeinen Bestimmungen unter Pkt. 1 ausgeführt: *Die Gebühren für Laboratoriumsuntersuchungen des Abschnitts M umfassen die Eingangsbegutachtung des Probenmaterials, die Probenvorbereitung, die Durchführung der Untersuchung (einschließlich der erforderlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen) sowie die Erstellung des daraus resultierenden ärztlichen Befundes.*

Der Begriff „medizinische Validation“ erscheint hier ebenso wenig wie die Beurteilung der Ergebnisse.

Im EBM (einheitlicher Bewertungsmaßstab für Ärzte) wird unter der Leistungsziffer 01600 der ärztliche Bericht definiert, der das Ergebnis einer Patientenuntersuchung darstellt. Unter den Bemerkungen wird ausgeführt:

*Bei Probenuntersuchungen ohne Arzt-Patienten-Kontakt ist diese Leistung nicht berechnungsfähig.*

Die Leistungsziffer 01601 beschreibt den ärztlichen Brief in Form einer individuellen, schriftlichen Information des Arztes an einen anderen Arzt über den Gesundheits- bzw. Krankheitszustand des Patienten. Zum obligaten Leistungsinhalt gehört: *schriftliche Informationen mit Anamnese, Befund (EN), epikritischer Bewertung, Therapieempfehlung.*

Auch hier gilt, dass bei Probenuntersuchungen ohne Arzt-Patienten-Kontakt diese Leistung nicht berechnungsfähig ist.

Da weder die Definition der Begriffe durch Büttner, Stamm und Thomas, noch die einschlägigen Gebührenordnungen es für notwendig erscheinen lassen, die „medizinische Validation“ und die „Befundbeurteilung“ im Labor durchzuführen, sollten die Tätigkeiten im Labor als „biologische Validation“ und „Befunderstellung“ bezeichnet werden. Die medizinische Validation und die Beurteilung/Interpretation des Befundes werden zweifelsfrei am Krankenbett durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Medizinische Validation ohne Patientenkontakt ist irreführend. Die Erstellung eines Befundes im Labor durch die Beurteilung der Analysenergebnisse ist von der Beurteilung/Interpretation des Befundes aufgrund der Kenntnis des Patienten begrifflich zu unterscheiden.

Im multimedialen Brockhaus (6) wird Validierung als Feststellung der Validität definiert. Hierzu heißt es: *Die Validität beschreibt die Sicherung der Gültigkeit. Im medizinischen und psychologischen Bereich werden folgende festgelegte Aspekte zur Sicherung der Gültigkeit (Validität) von Diagnosen herangezogen:*

- Zusammenhang typischer Symptome
- Charakteristischer Verlauf von Erkrankungen
- Vorliegen einer erblichen Belastung
- Ansprechen auf bestimmte Therapieverfahren
- Korrelation zu körperlichen Befunden.

Bezogen auf die Validierung von Laborergebnissen führt der Brockhaus weiter aus: *Die Validierung ist somit bei der Untersuchung der Datenintegrität (z. B. von Laboraten) die Analyse auf Vollständigkeit, verbunden mit einer Konsistenzprüfung. Die Datenintegrität (Integrität) beschreibt die Unverletzlichkeit von Daten. Da aufgrund der Daten (Laborwerte) Entscheidungen getroffen werden, ist der Erhalt ihrer Integrität eine wesentliche Anforderung an das diagnostische Laboratorium. Die Konsistenzprüfung ist die Untersuchung der Datenintegrität von Laborwerten, ob die einzelnen Laborwerte bestimmte formale Bestimmungen (Grenzwerte, Referenzbereiche usw.) erfüllen und ob sie nicht in sich widersprüchlich sind.*

**Die Kluft zwischen den klaren Definitionen der Begriffe in Fachbüchern und Lexika und der unscharfen Verwendung dieser Begriffe in Fachkreisen und Richtlinien ist erschreckend. Auch im Jahre 2007 werden solche „Ungereimtheiten“ weiter fortgeführt und leider nicht eindeutig definiert, wie z.B. in dem Entwurf der neuen „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriums-medizinischer Untersuchungen (RiliBÄK)“ im bereits verabschiedeten Teil A.**

**Wenn man vom Labor zu Recht den naturwissenschaftlich-präzisen Umgang mit den Analysenergebnissen erwartet, so sollte dies den ebenso präzisen Umgang mit den Fachbegriffen mit einschließen.**

W. Bauersfeld  
N. Gässler

### **Literatur:**

- 1) Bauersfeld, W. und Gässler N.: „Biologische Validation“ – die korrekte Basis der medizinischen Validation in der Labordiagnostik. Clin. Lab. 2006; 52:213-215
- 2) Dykbaer, R. and Jøergensen, K.: Quantities and Units in Clinical Chemistry, Copenhagen: Munksgaard, 1967
- 3) Greiling, H. und Gressner, A. M. (Hrsg): Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie Herausgeber. Schattauer-Verlag Stuttgart 1987
- 4) L. Thomas (Hrsg): Labor und Diagnose. 6. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft
- 5) D. Brück, fortgeführt von R. Hess, R. Klakow-Franck und H.-J. Warlo: Kommentar zur Gebührenordnung für Ärzte. Stand 1. Juli 2005
- 6) Bibliographisches Institut & F. A. Brockhaus AG, 2006.