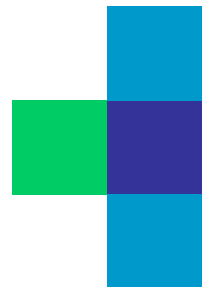


Neue Wege zur Generierung von Referenzwerten für Kinder

Metzler M



Neue Wege zur Generierung von Referenzwerten für Kinder



Jakob Zierk
Prof. Manfred Rauh



Farhad Arzideh

Institut für Statistik

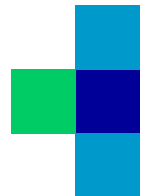
Fachbereich Mathematik und Informatik



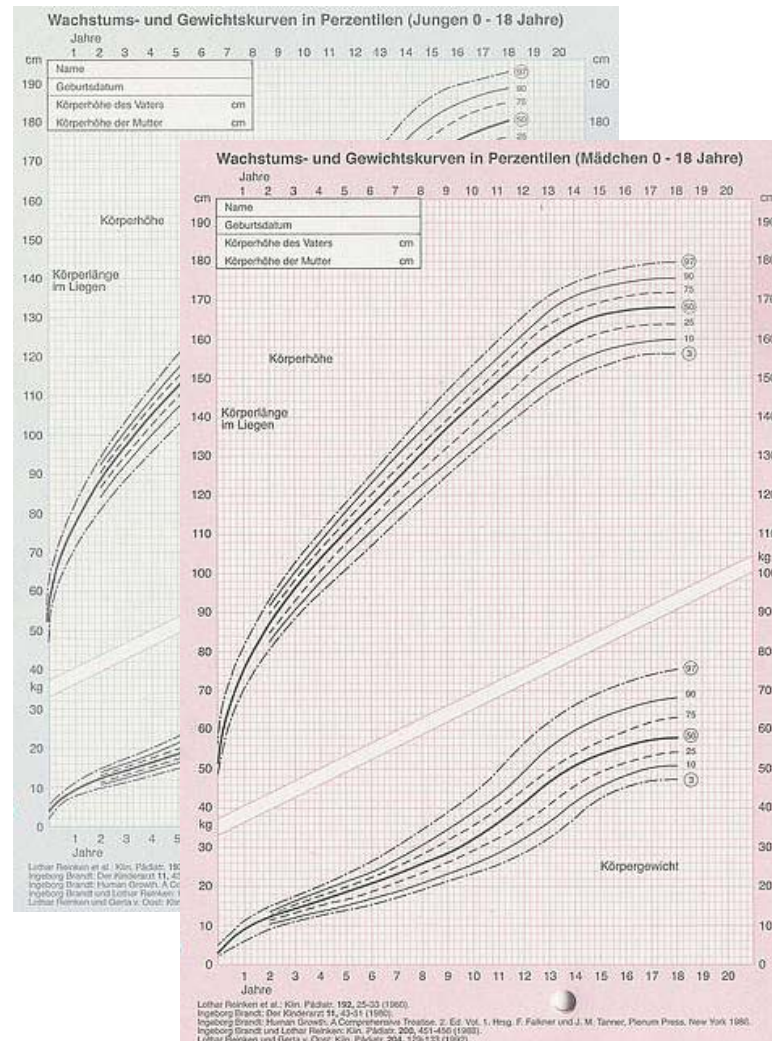
Rainer Haeckel

Bremer Zentrum für Laboratoriumsmedizin

Arbeitsgruppe „Richtwerte“ der DGKL



Physiologische Parameter ändern sich während der Entwicklung kontinuierlich



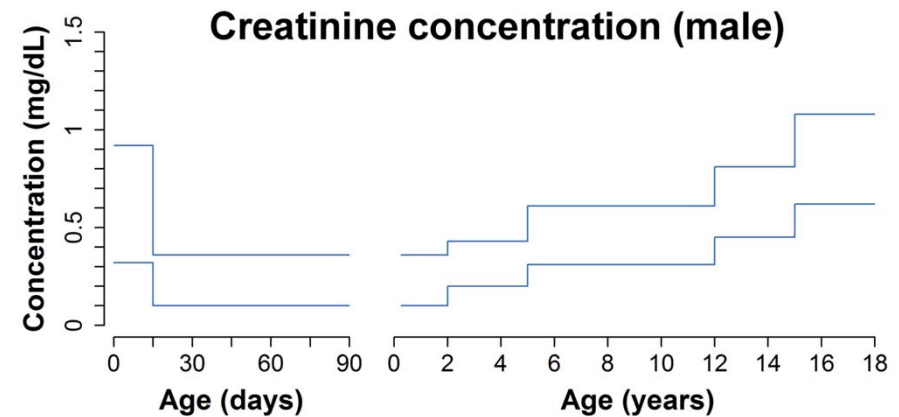
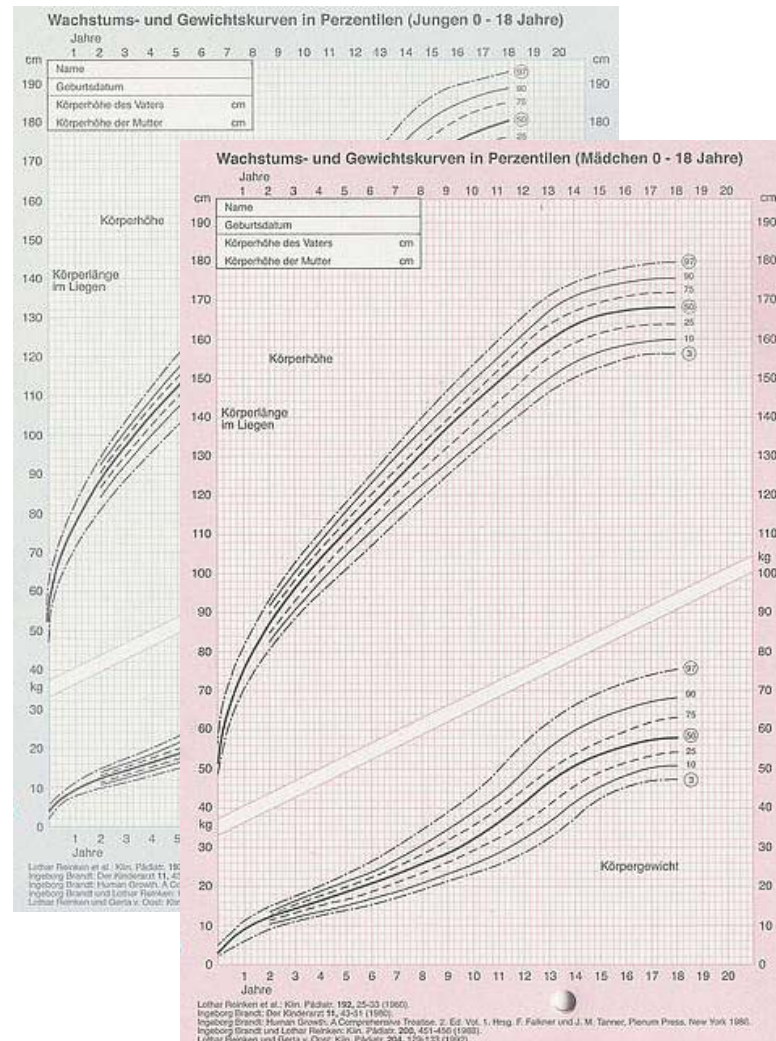
Vademecum zu Kreatinin

Universitätsklinikum Erlangen

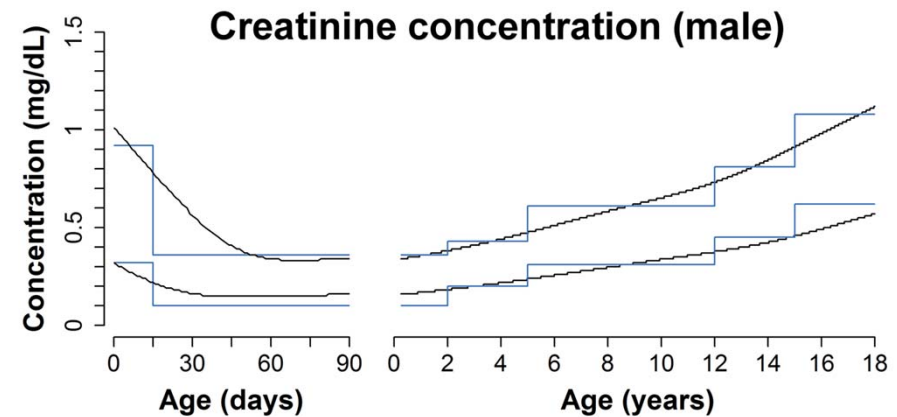
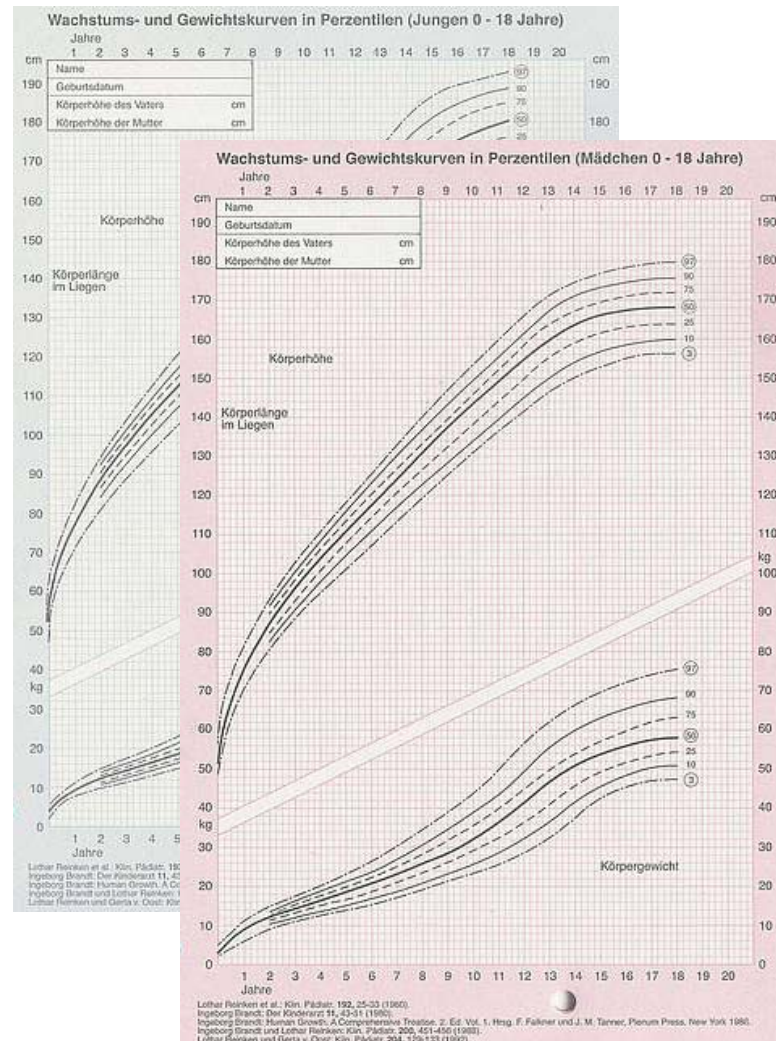
Bestimmung:	Kreatinin		
Laborkürzel:	2KRE		
Einheit:	mg/dl		
Referenzbereich:	0,31 - 0,88	bis 60	Tage
	0,16 - 0,39	61 - 364	Tage
	0,18 - 0,35	1 - 2	Jahre
	0,26 - 0,42	3 - 4	Jahre
	0,29 - 0,47	5 - 6	Jahre
	0,34 - 0,53	7 - 8	Jahre
	0,33 - 0,64	9 - 10	Jahre
	0,44 - 0,68	11 - 12	Jahre
	0,46 - 0,77	13 - 14	Jahre
	0,67 - 1,17	männlich	ab 15 Jahre
	0,51 - 0,95	weiblich	ab 15 Jahre
Probenmaterial:	Heparin Plasma		
<u>direkter Link mit - Mehr Info...</u>			
<u>Webseite:</u>	www.kinder.med.uni-erlangen.de/e210/e2186		



Physiologische Parameter ändern sich während der Entwicklung kontinuierlich

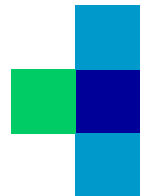
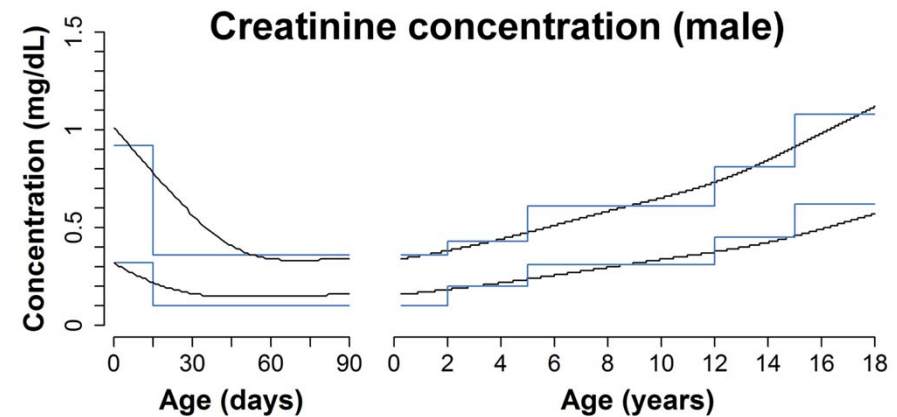


Physiologische Parameter ändern sich während der Entwicklung kontinuierlich



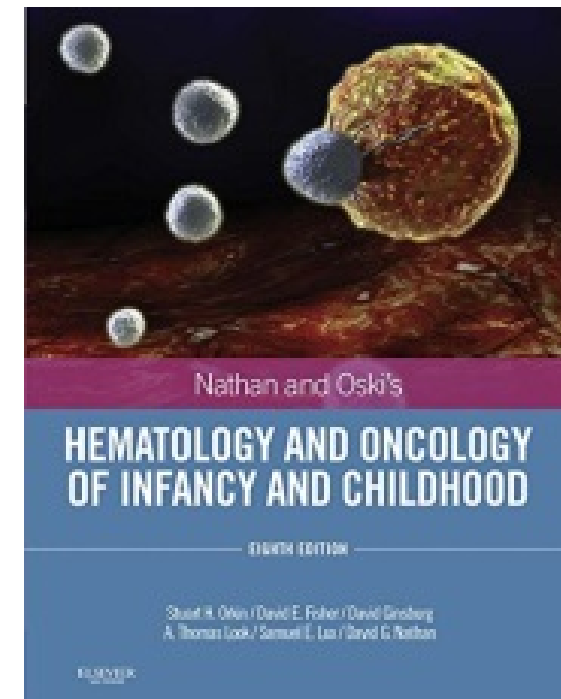
Recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

- about 120 samples
for each gender and age group
- 2.5th and 97.5th percentile
define the normal range
- Population specific
- Method-specific
- Intra-laboratory



Spezifische Probleme von Referenzintervallen in der Pädiatrie I

- Altersabhängige physiologische Veränderungen:
 - Neonatalperiode – Säuglinge
- Geschlechtsabhängige physiologische Veränderungen:
 - Pubertät
- Etabliertes Konzept:
 - Einteilung in Altersgruppen, ggf. m/w
 - *mit signifikanten Unterschieden*



Quellen für Normalwerte in aktuellen Referenzpublikationen

412 *March 1978*
The Journal of PEDIATRICS

Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation

Ulla M. Saarinen, M.D., and Martti A. Siimes, M.D., *Helsinki, Finland*

Table I. Normal values of hemoglobin (gm/dl), hematocrit (%), erythrocyte count ($10^{12}/l$), mean corpuscular hemoglobin (pg), mean corpuscular volume (fl), and mean corpuscular hemoglobin concentration (gm/l)*

n	Age (mo)					
	0.5 (N = 232)	1 (N = 240)	2 (N = 241)	4 (N = 52)	6 (N = 52)	9 (N = 56)



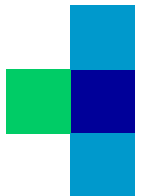
Quellen für Normalwerte in aktuellen Referenzpublikationen

NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey

NHANES 1999-2000 Data used to Create Comprehensive Health-Associated Race-, Sex- and Age-Stratified Pediatric Reference Intervals for the Coulter MAXM, Laboratory Hematology 2004; 10: 245-246, presented at the annual meeting of the International Society for Laboratory Hematology, Barcelona, Spain, May 2004
G. S. Cembrowski, J. Chan, C. Cheng, F. J. Bamforth.

KIGGS = Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Blutentnahmen bei >14.000 Kindern in Deutschland



Spezifische Probleme von Referenzintervallen in der Pädiatrie II

- Ethische Probleme
 - Blutentnahme bei Kindern

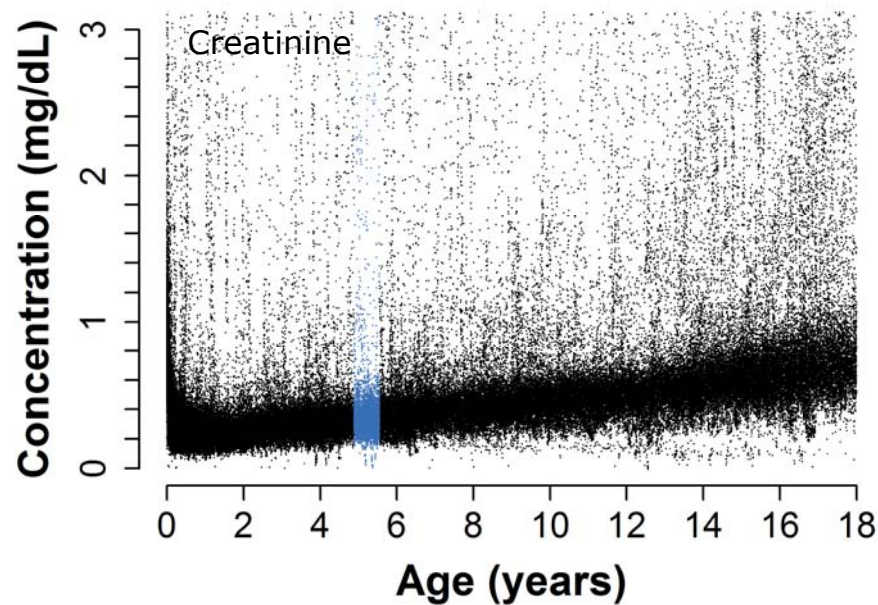
- Praktische Probleme
 - Notwendige Anzahl Kinder
 - Kosten

- Alternative: Indirekte Methode zur Referenzwert-Berechnung



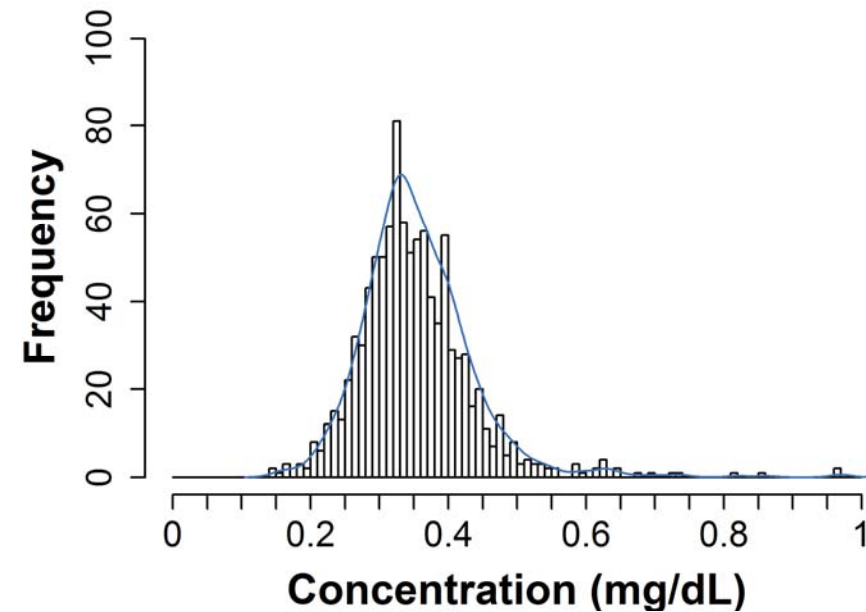
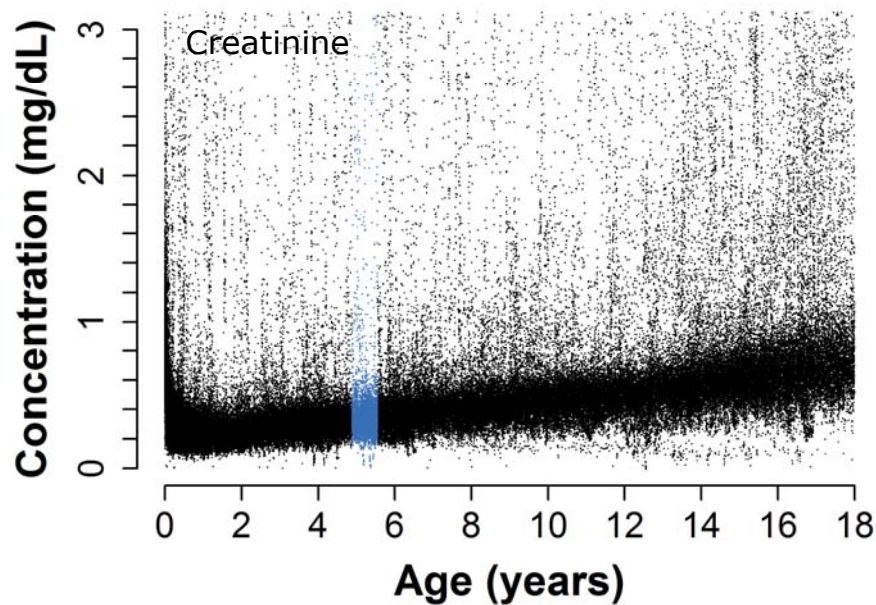
Schritte zur Berechnung indirekter Referenzintervalle

- Data-mining
 - Labordatenbank im Krankenhaus = Mischung aus pathologischen und normalen Laborwerten



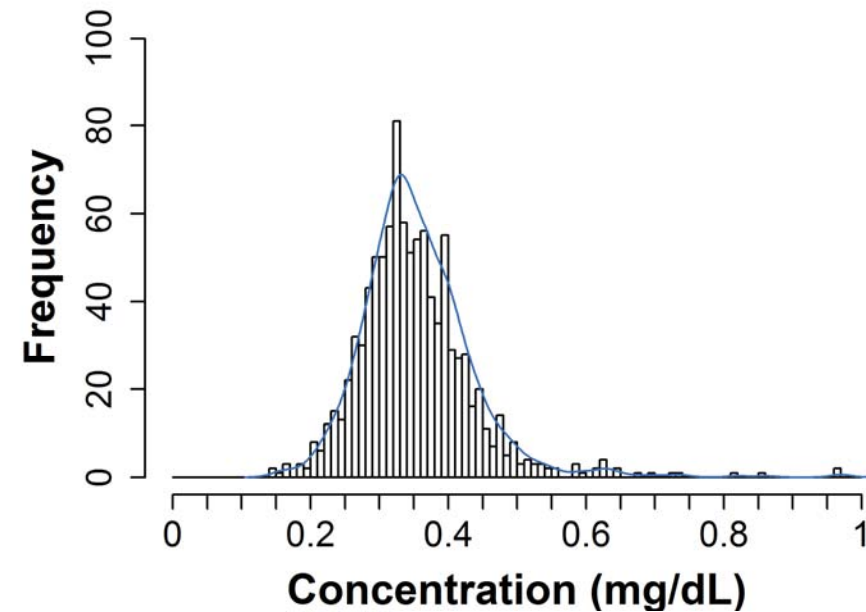
Schritte zur Berechnung indirekter Referenzintervalle

- Verteilung von Proben im Krankenhaus besteht aus 3 Teilen:
 - Hauptanteil: „Gesunde“ Proben, beschrieben durch parametrische Funktion
 - 2 nicht-parametrische (zufällige) Cluster mit pathologischen Proben



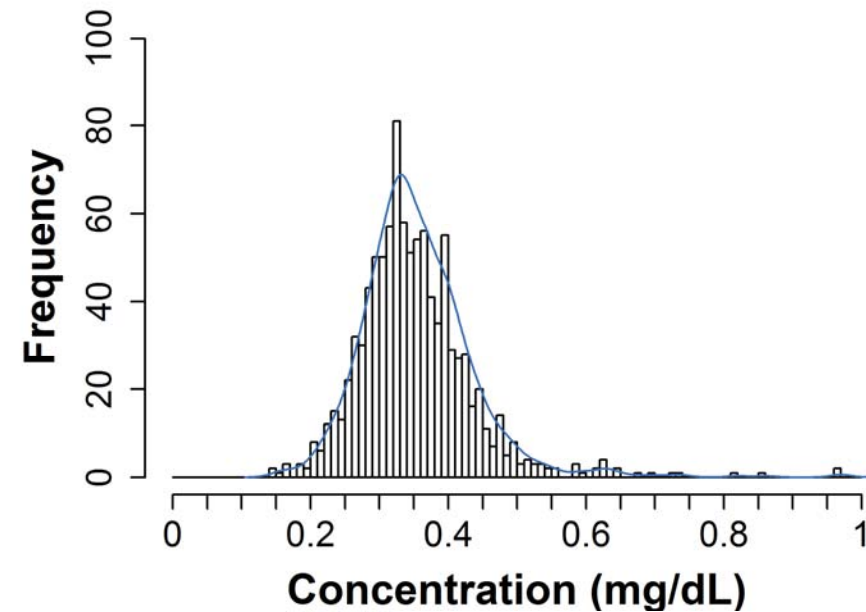
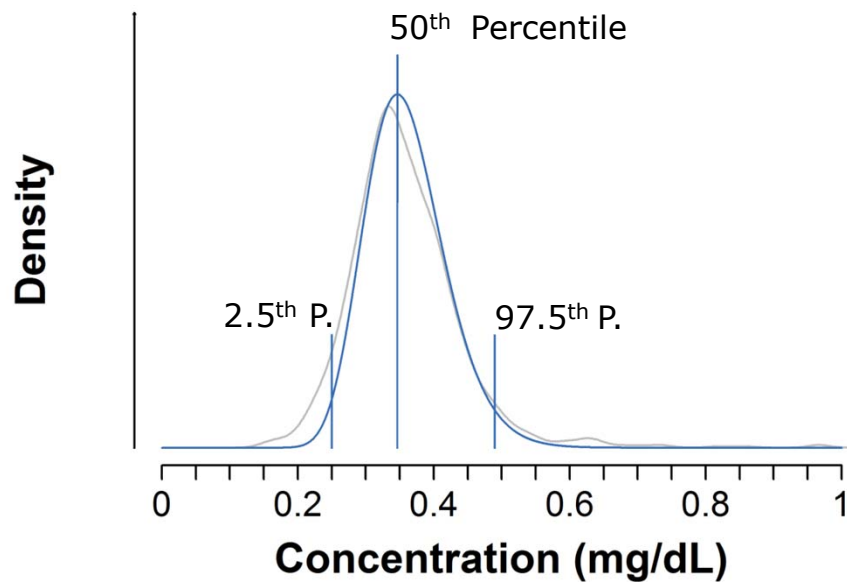
Schritte zur Berechnung indirekter Referenzintervalle

- Die 3 Teile können mittels eines speziellen Algorithmus identifiziert werden



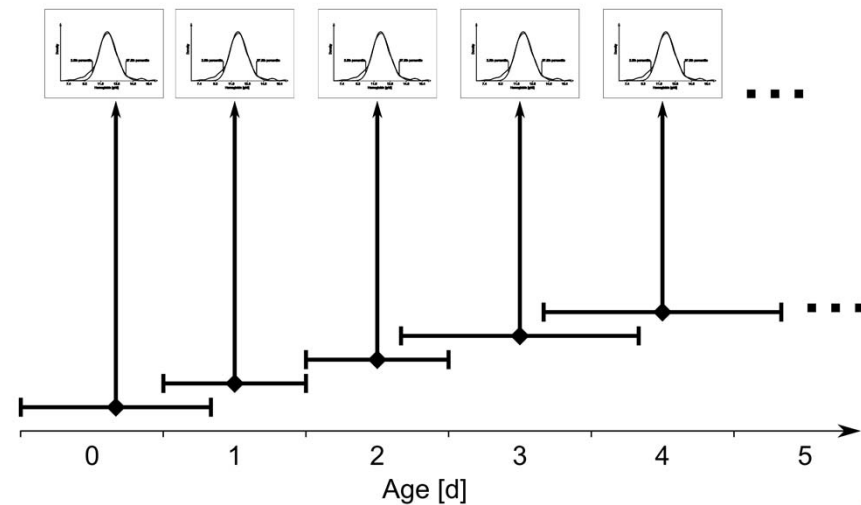
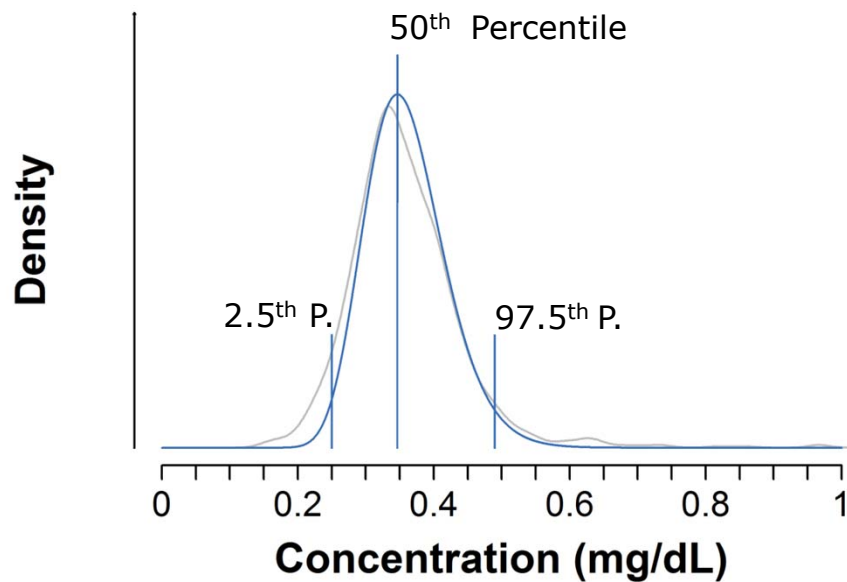
Schritte zur Berechnung indirekter Referenzintervalle

- Aus der parametrischen Funktion, die die Verteilung der gesunden Proben beschreibt, werden die 2,5. und 97,5. Perzentile berechnet



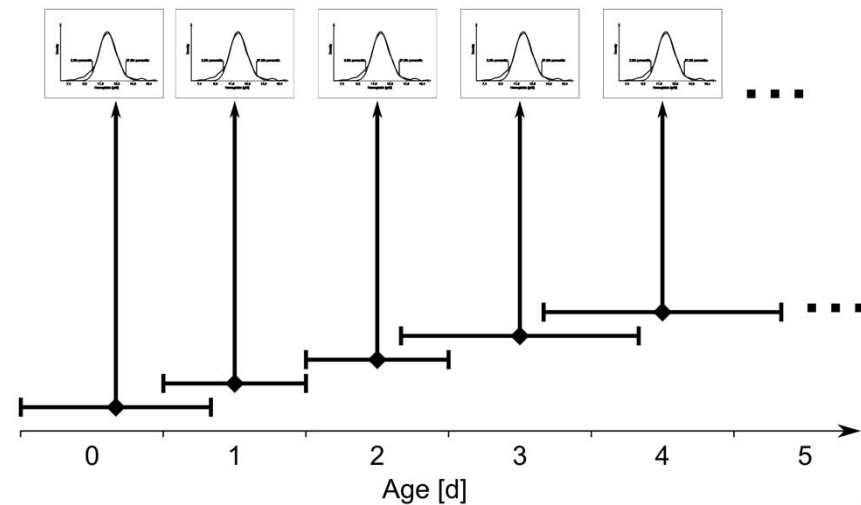
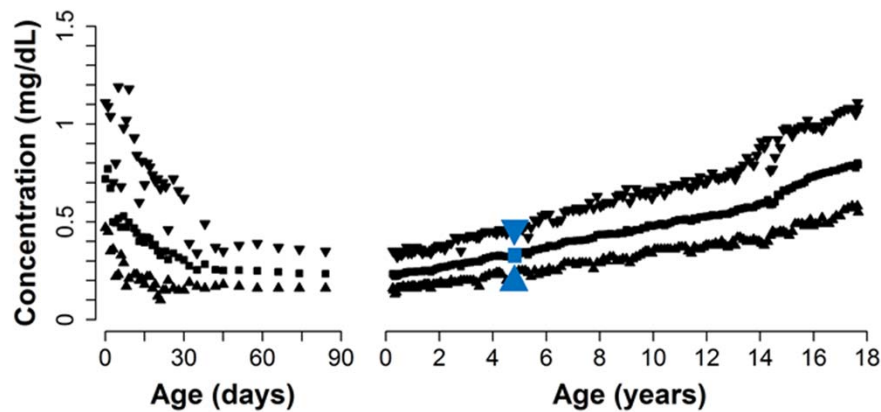
Erweiterung zu kontinuierlichen Referenzintervallen

- Die Referenzintervalle werden für sehr viele Zeitintervalle hintereinander berechnet



Erweiterung zu kontinuierlichen Referenzintervallen

- Die Referenzintervalle werden für sehr viele Zeitintervalle hintereinander berechnet



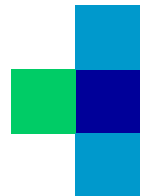
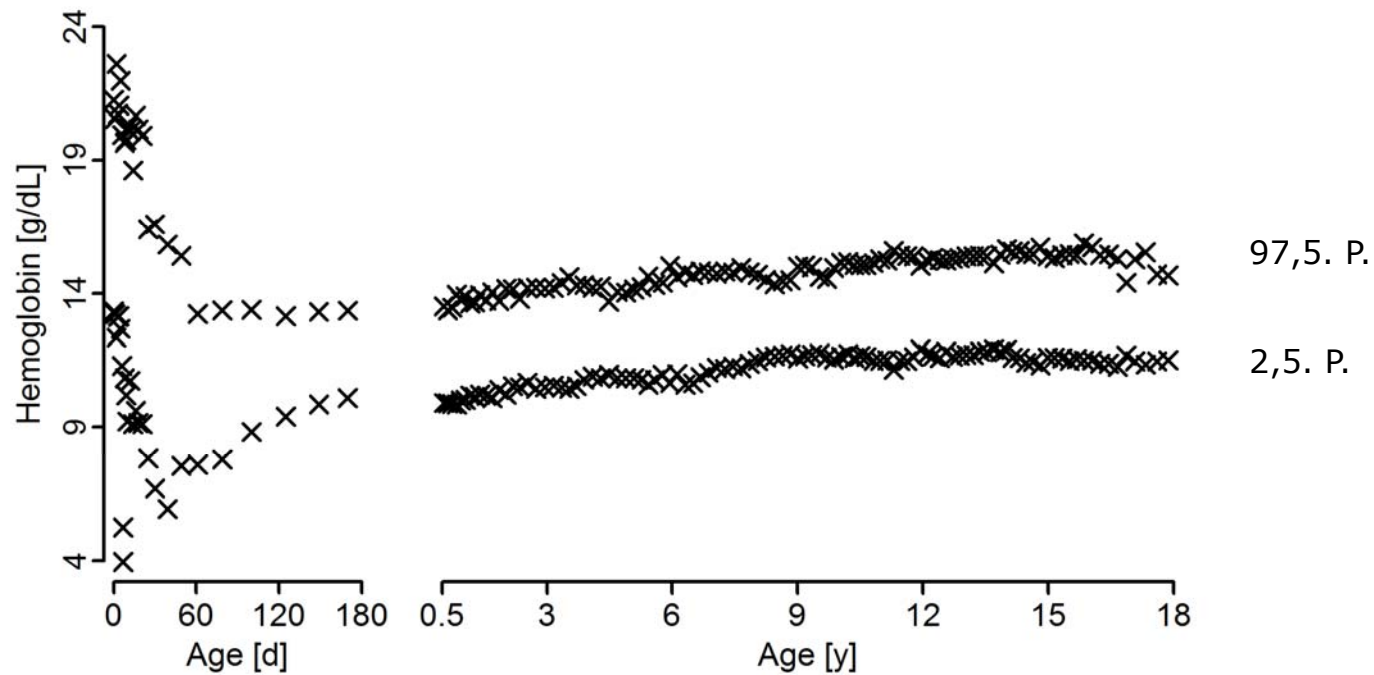
Indirekte hämatologische Referenzintervalle I. Kohorte

- Probenzahl
 - > 58.000
- “Auflösung”
 - ≥ 120 Intervalle
- Kontinuierliche RI
 - Von Geburt bis 18. Lj.
- Intra-laboratory
 - Method-specific
 - Population-specific
- Untersuchte Analyte
 - Hemoglobin
 - Hematocrit, Red cell count
 - Red cell indices
 - MCH, MCV, MCHC
 - RDWVC
 - Platelet count
 - Sodium



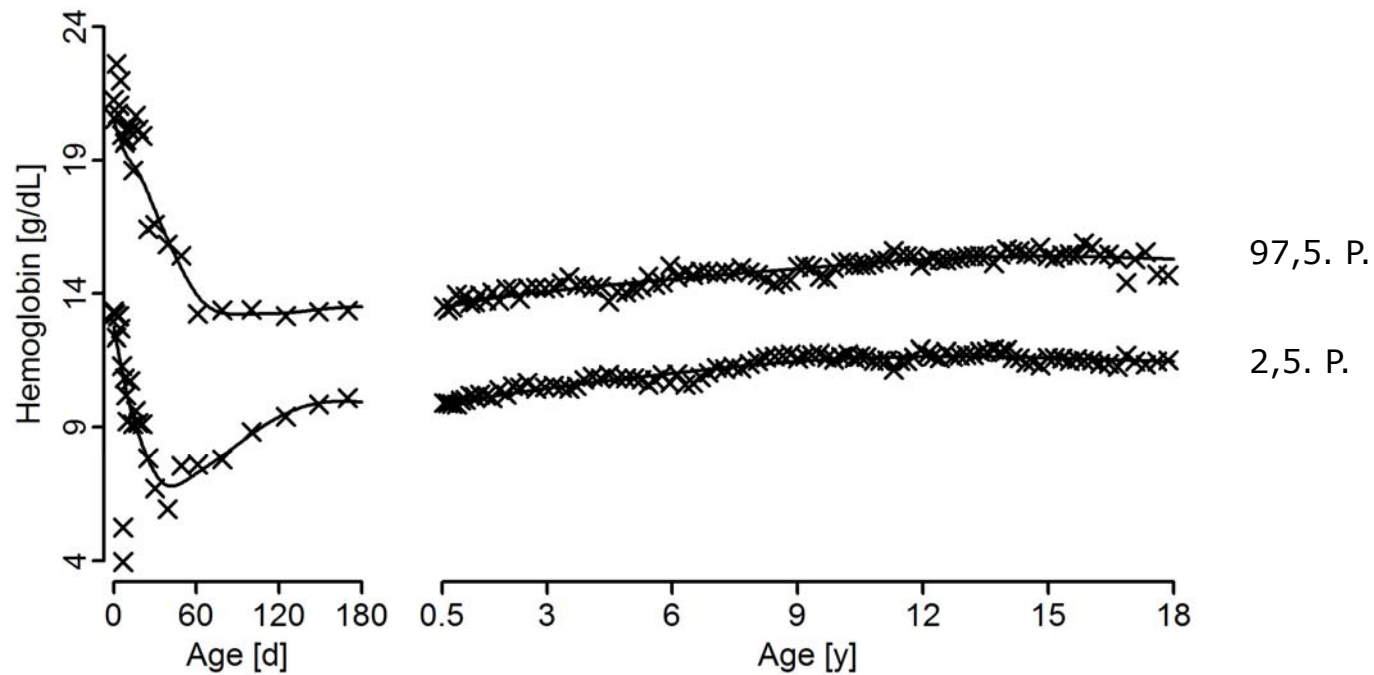
Indirekte hämatologische Referenzintervalle

I. Kohorte



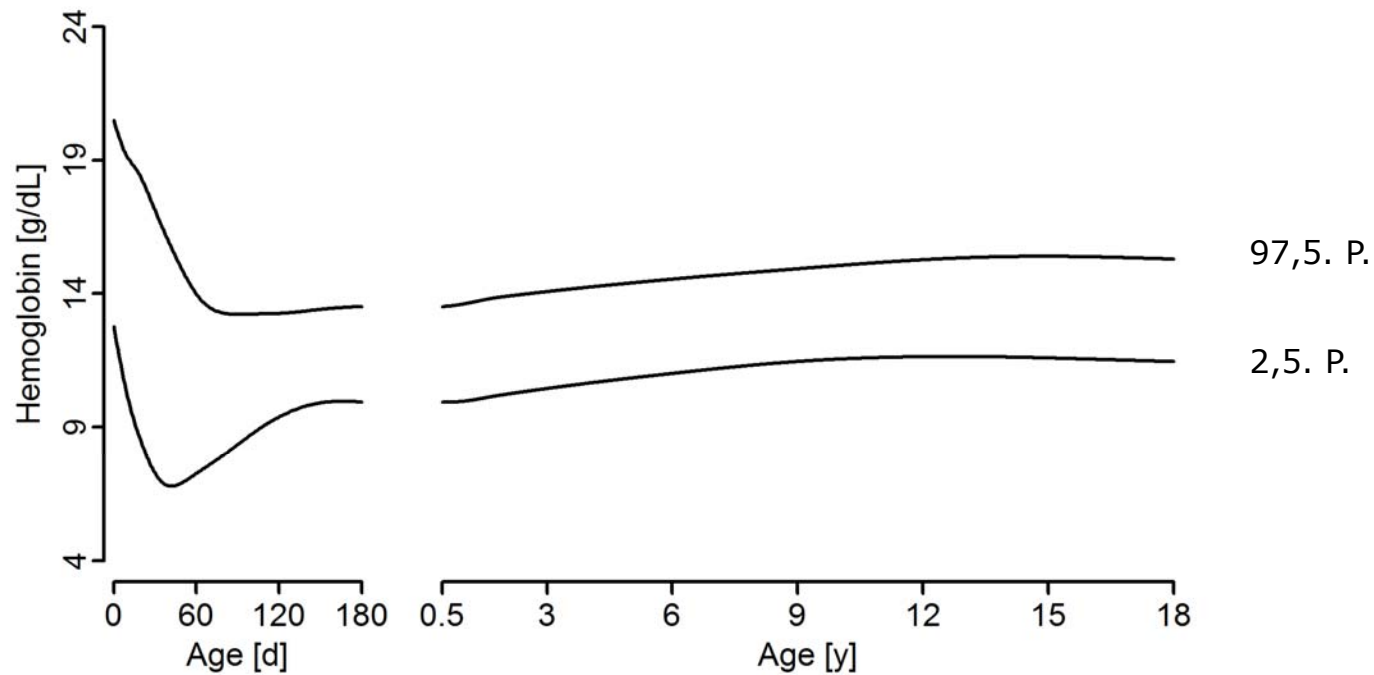
Indirekte hämatologische Referenzintervalle

I. Kohorte



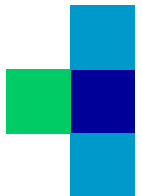
Indirekte hämatologische Referenzintervalle

I. Kohorte



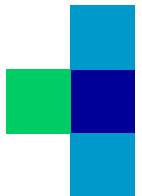
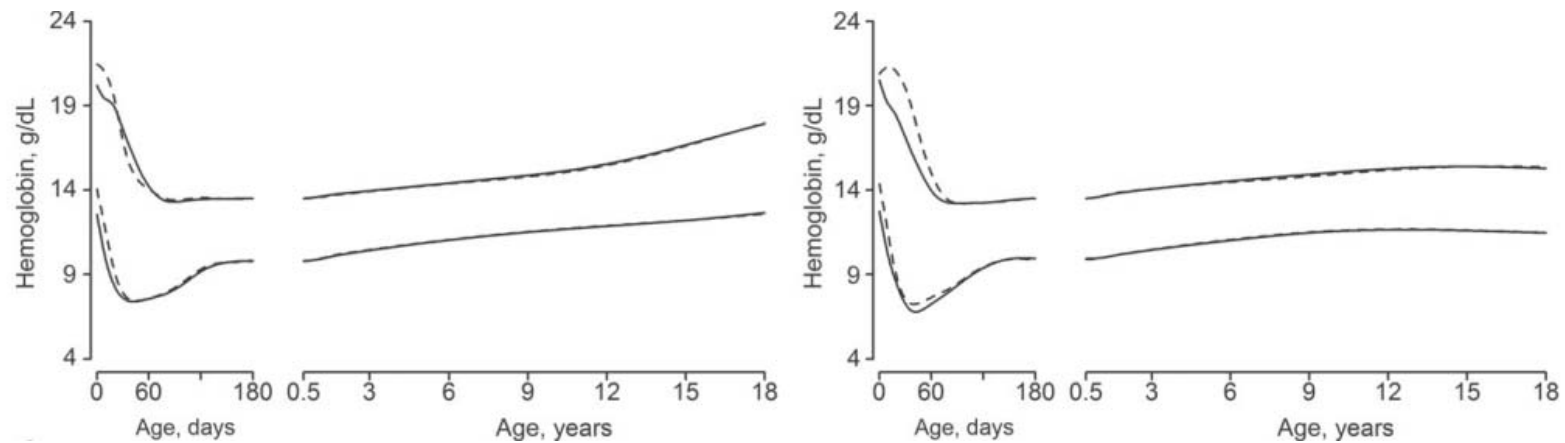
Validierung der indirekten RI

- Verschiedene Filter für die Patientenauswahl
 - Ambulante Vorstellung ohne Bezug zu untersuchten Laboranalyten
 - Ausschluss von Intensivstationen und Hämatologie/Onkologie
- Vergleich mit Referenzwerten aus Literatur / von Gerätehersteller
- Vergleich mit KIGGS-Daten
- Vergleich verschiedener Zentren in multizentrischer Studie



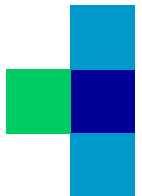
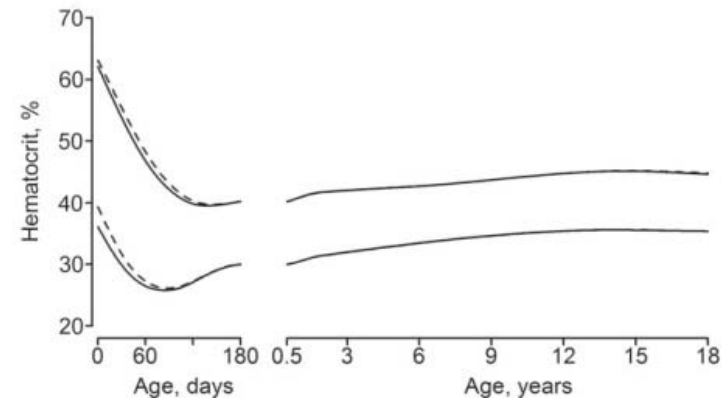
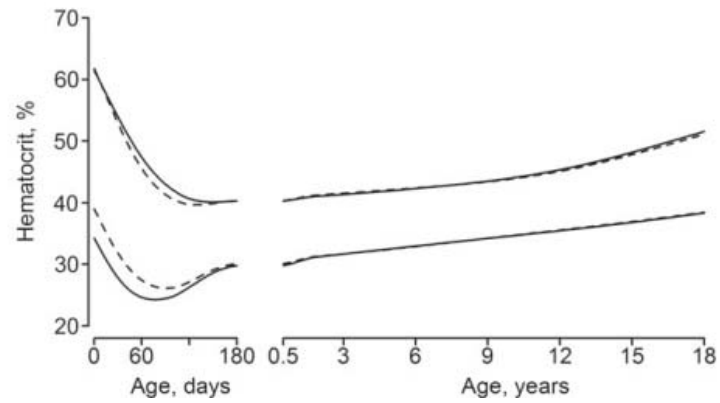
Vergleich mit/ohne ICU+Häm/Onc

Hemoglobin



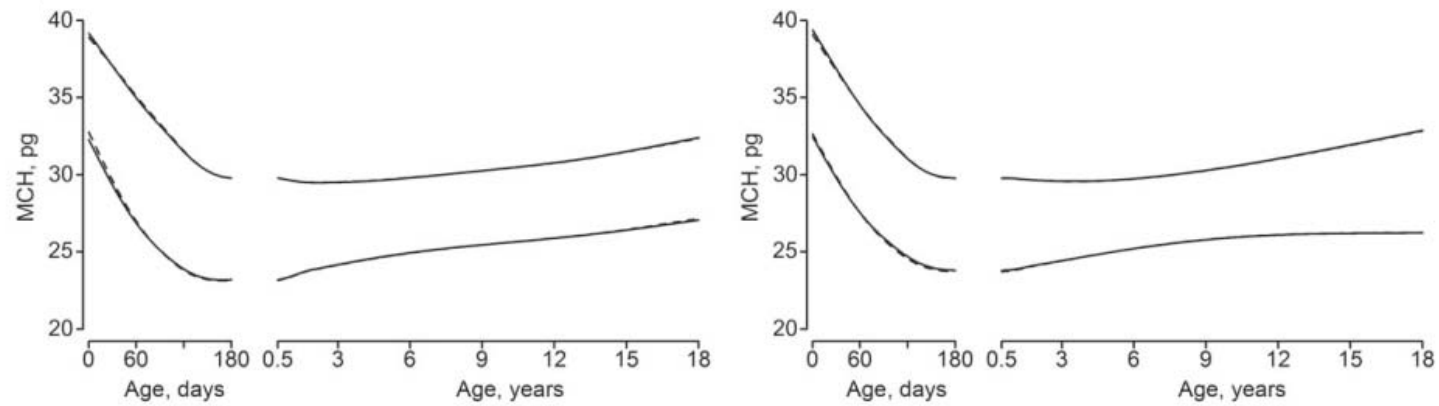
Vergleich mit/ohne ICU+Häm/Onc

Hematocrit



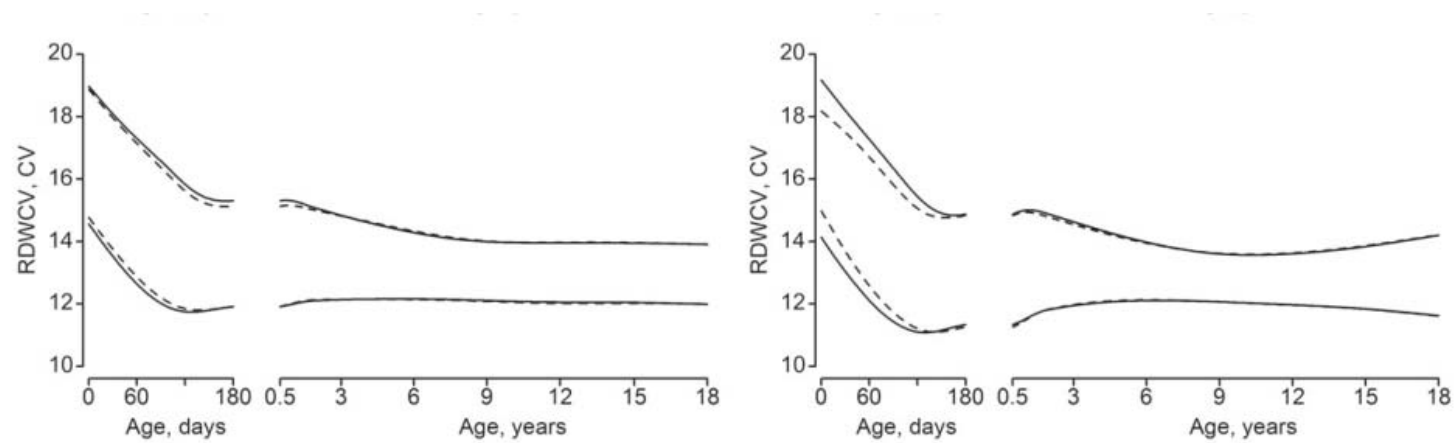
Vergleich mit/ohne ICU+Häm/Onc

MCH



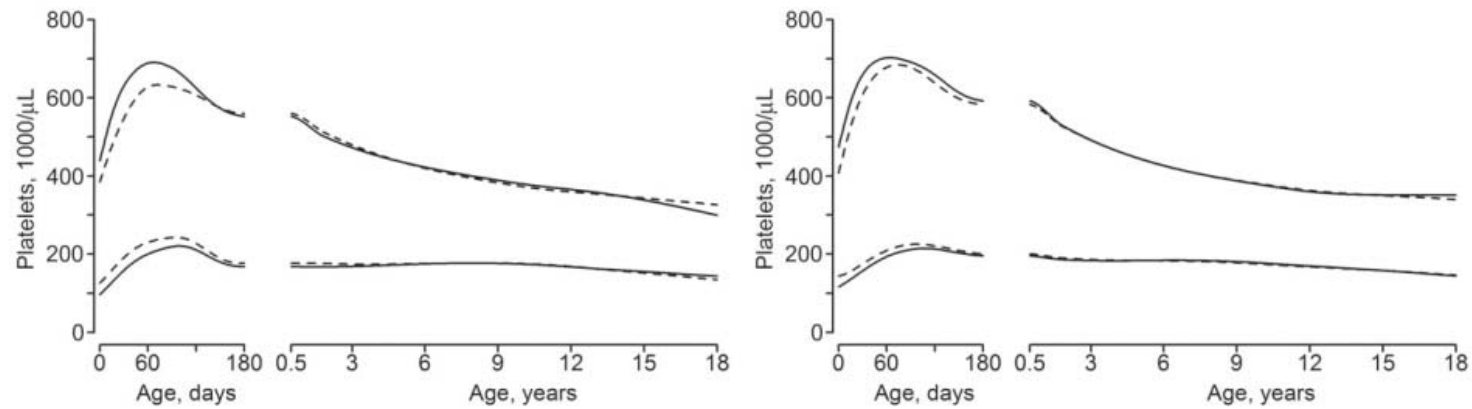
Vergleich mit/ohne ICU+Häm/Onc

RDW



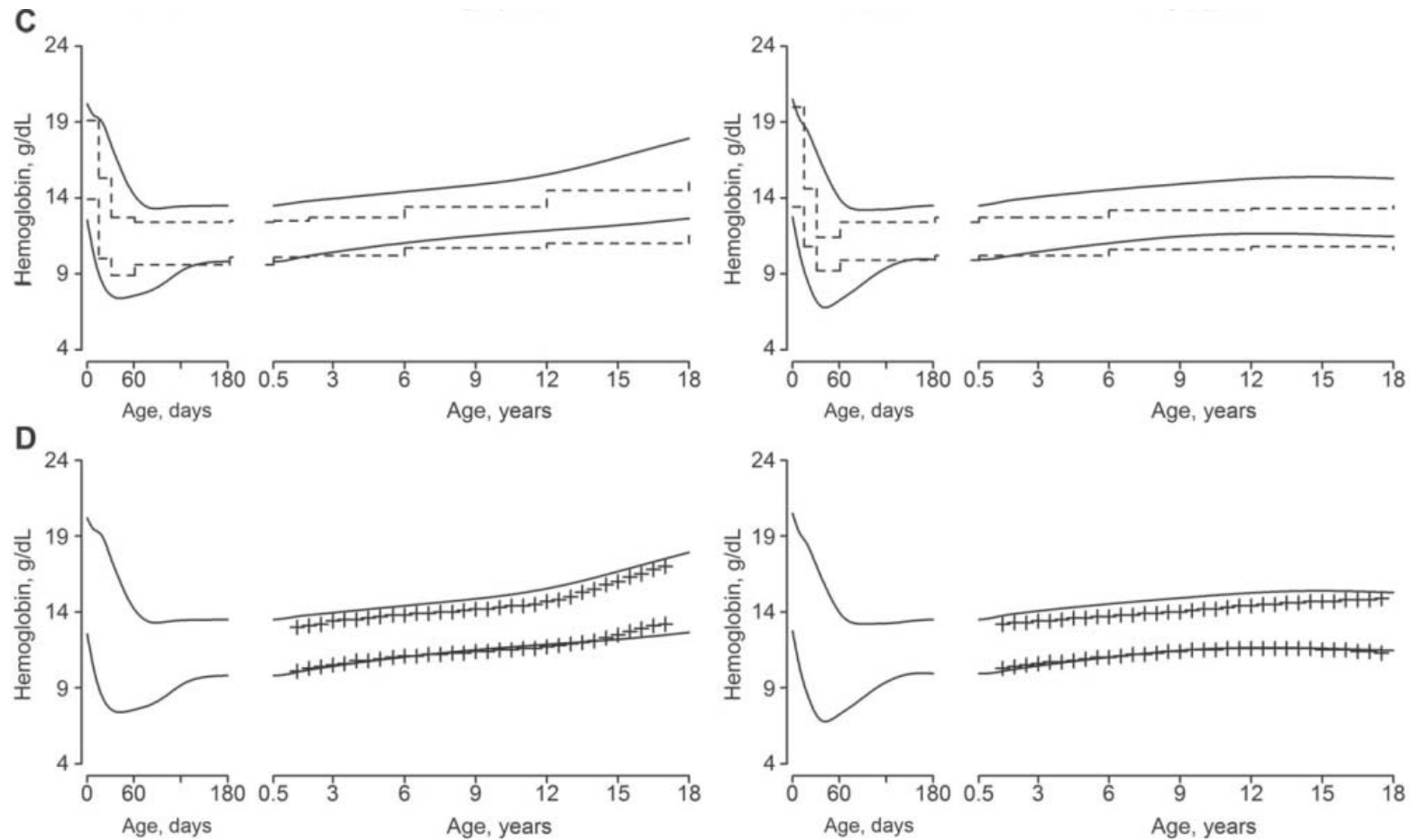
Vergleich mit/ohne ICU+Häm/Onc

Platelets



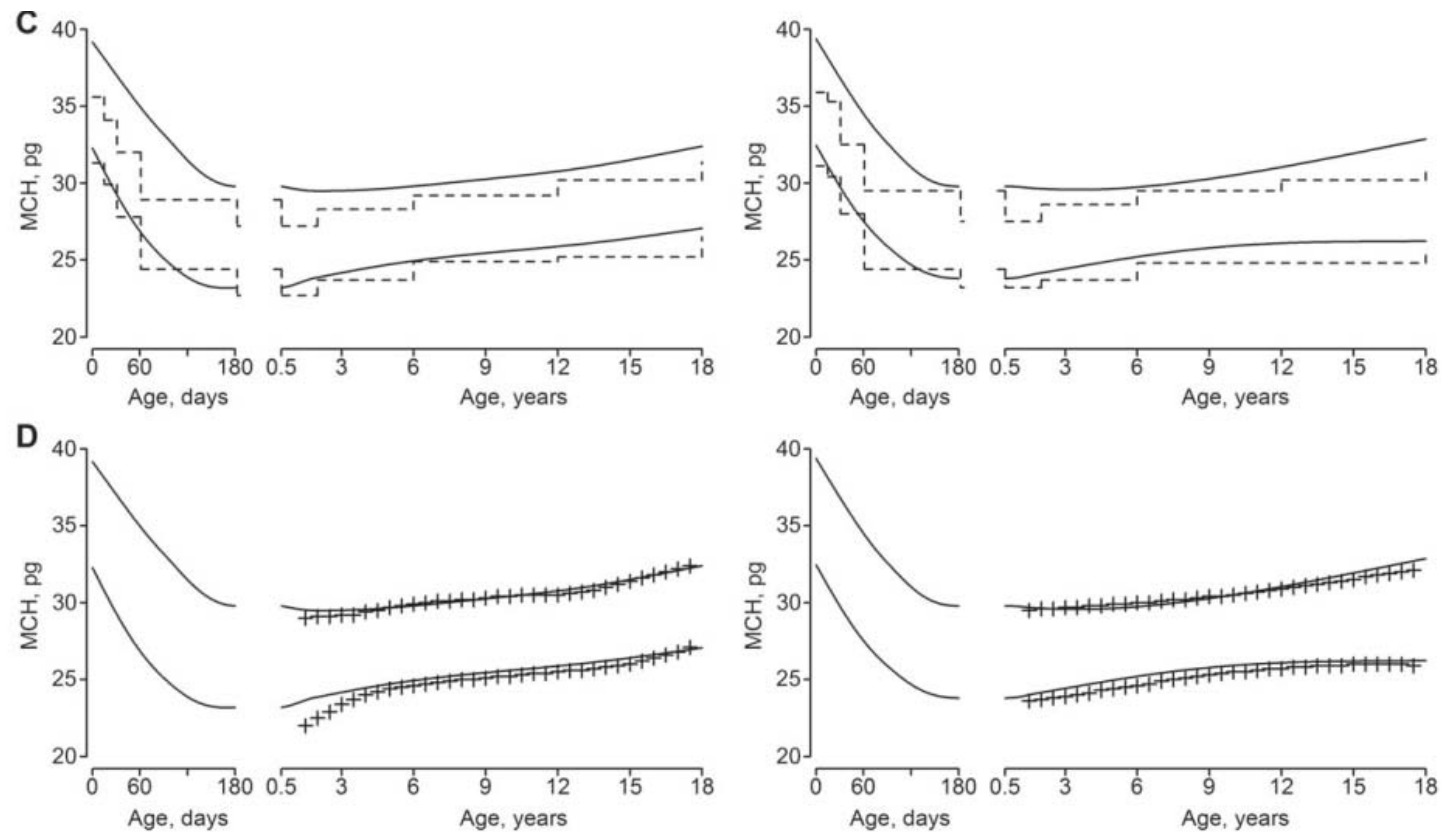
Vergleich mit Hersteller- und KIGGS-Daten

Hemoglobin



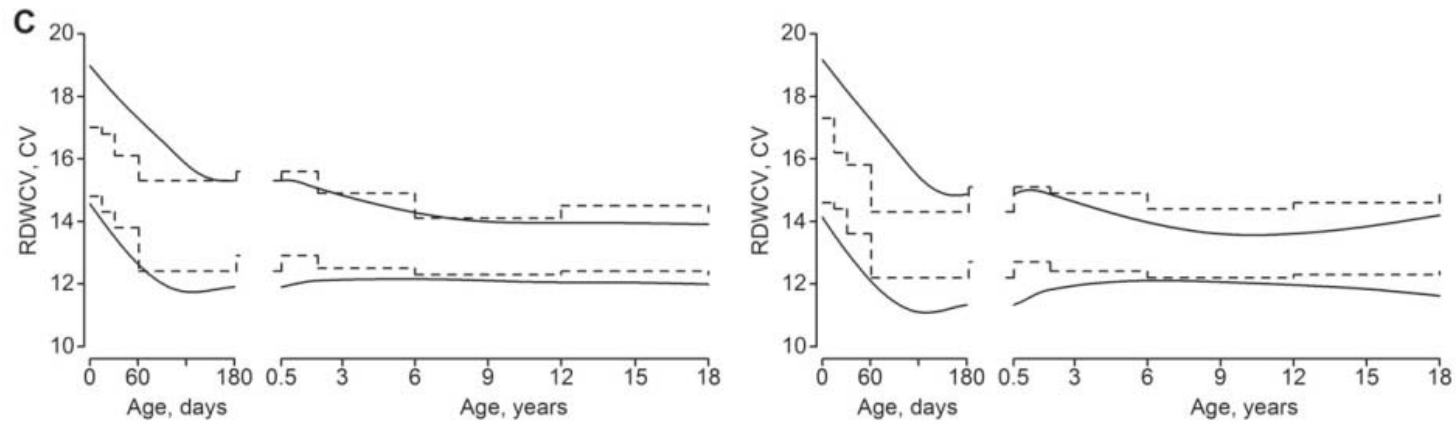
Vergleich mit Hersteller- und KIGGS-Daten

MCH



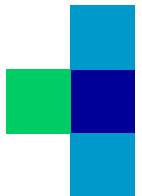
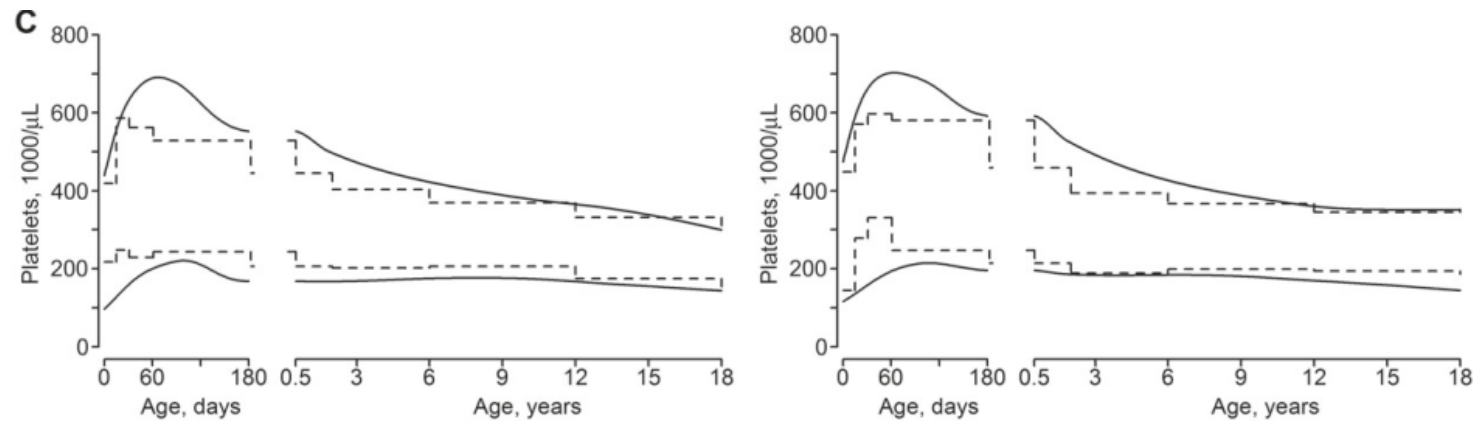
Vergleich mit Hersteller- und KIGGS-Daten

RDW



Vergleich mit Hersteller- und KIGGS-Daten

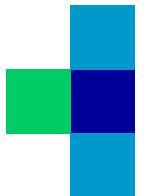
Platelets



Indirekte hämatologische Referenzintervalle

II. Kohorte

- ~167.000 Samples
- Geeignet für Blutbild, Kreatinin, Elektrolyte, Leberwerte
- Genauigkeit in Bezug auf das Alter abhängig von der Probenanzahl
- Für selektiv bestimmte Analyte nicht genug Samples vorhanden
- Multizentrische Analysen mögliche Lösung

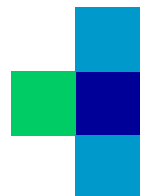


Indirekte hämatologische Referenzintervalle

III. Kohorte, multizentrisch



- Michael Neumann, Udo Steigerwald
- Holger Cario
- Hans-Jürgen Groß, Roman Wennauer, Thomas Gscheidmeier
- Michael Frühwald
- Reinhard Hoffmann, Hans-Georg Ruf



Indirekte hämatologische Referenzintervalle

III. Kohorte, multizentrisch



ulm university universität
uulm

KLINIKUM AUGSBURG



Analyt	Patienten	Messungen
Hämatokrit	135.888	635.565
Hämoglobin	135.892	635.619
MCH	135.885	635.536
MCHC	135.883	635.522
MCV	135.888	635.548
Thrombozyten	135.880	635.367
Erythrozyten	135.891	635.583
Leukozyten	135.888	635.542



Indirekte hämatologische Referenzintervalle

III. Kohorte, multizentrisch



ulm university universität
uulm

KLINIKUM AUGSBURG



Analyt	Patienten	Messungen
Hämatokrit	135.888	635.565
Hämoglobin	135.892	635.619
MCH	135.885	635.536
MCHC	135.883	635.522
MCV	135.888	635.548
Thrombozyten	135.880	635.367
Erythrozyten	135.891	635.583
Leukozyten	135.888	635.542

Unterschiede zwischen Zentren Erlangen, Würzburg, Ulm und Augsburg:

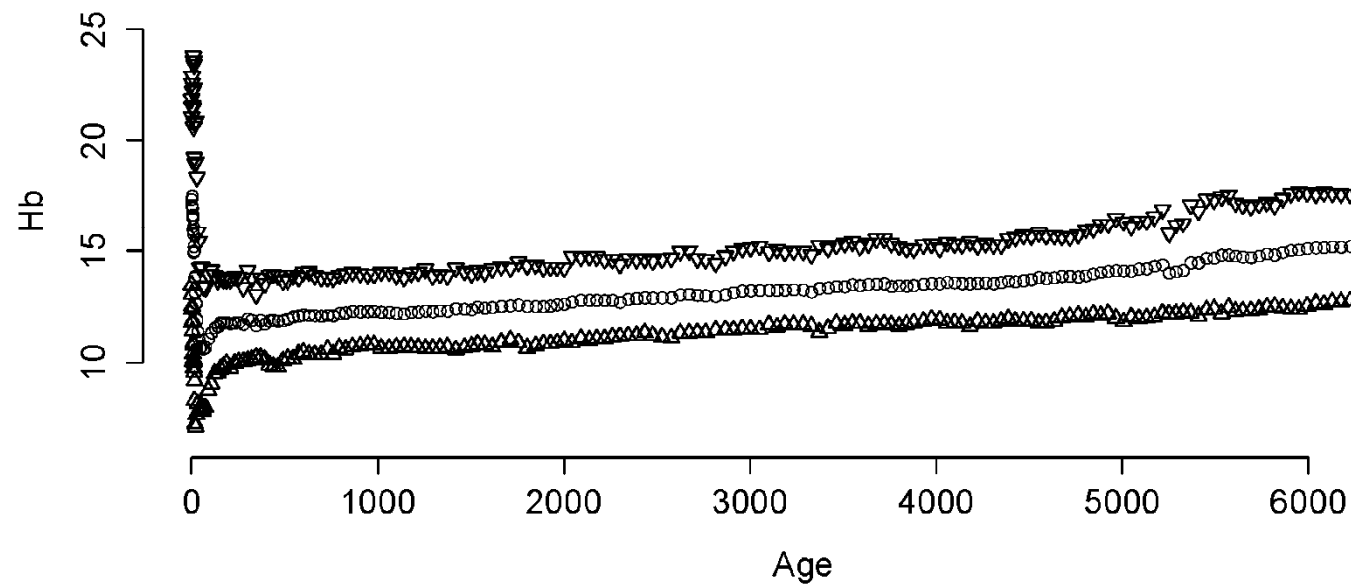
- (Prä-) Analytik
- Population



III. Kohorte, multizentrisch

Hemoglobin

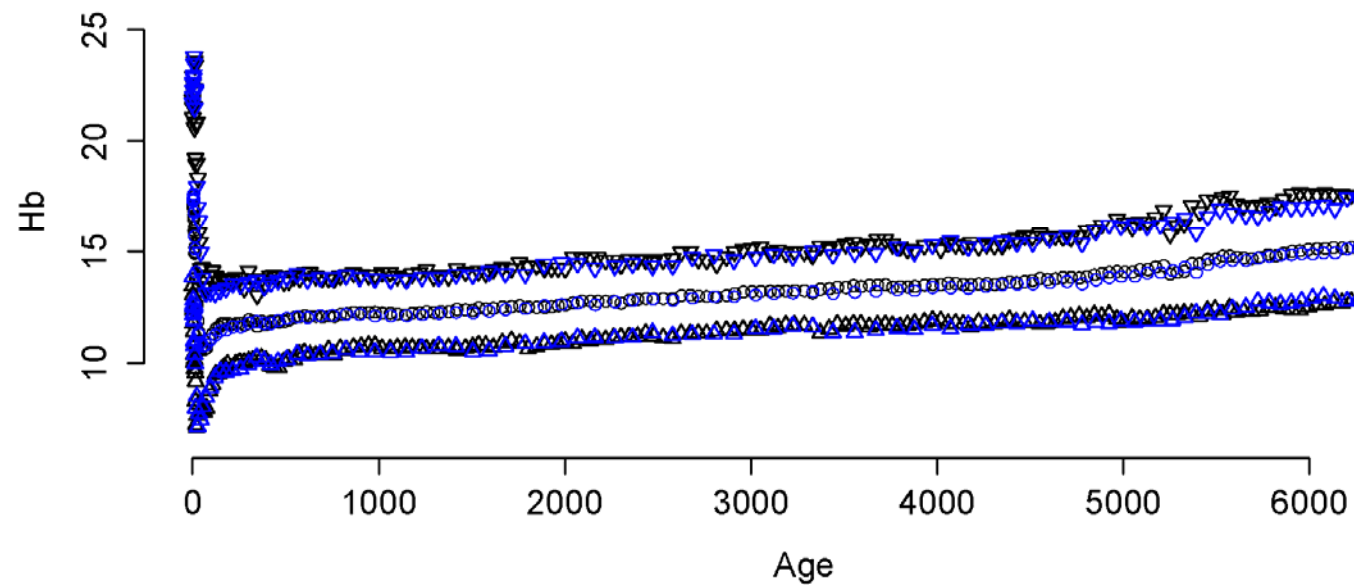
Male, no scaling



III. Kohorte, multizentrisch

Hemoglobin

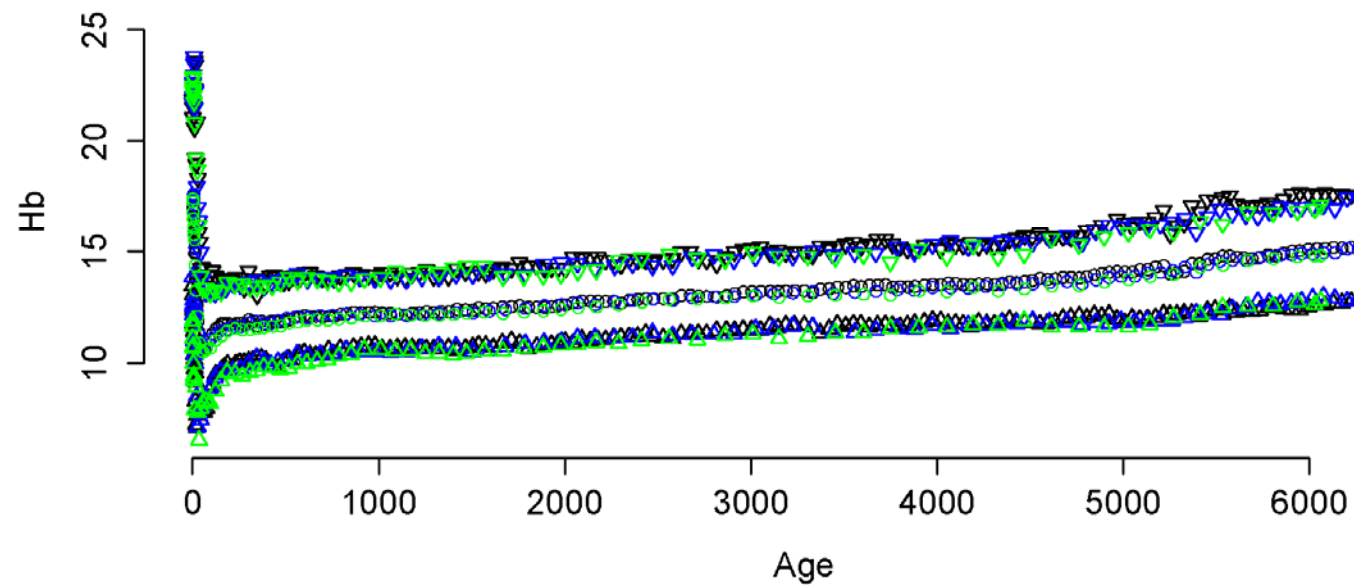
Male, no scaling



III. Kohorte, multizentrisch

Hemoglobin

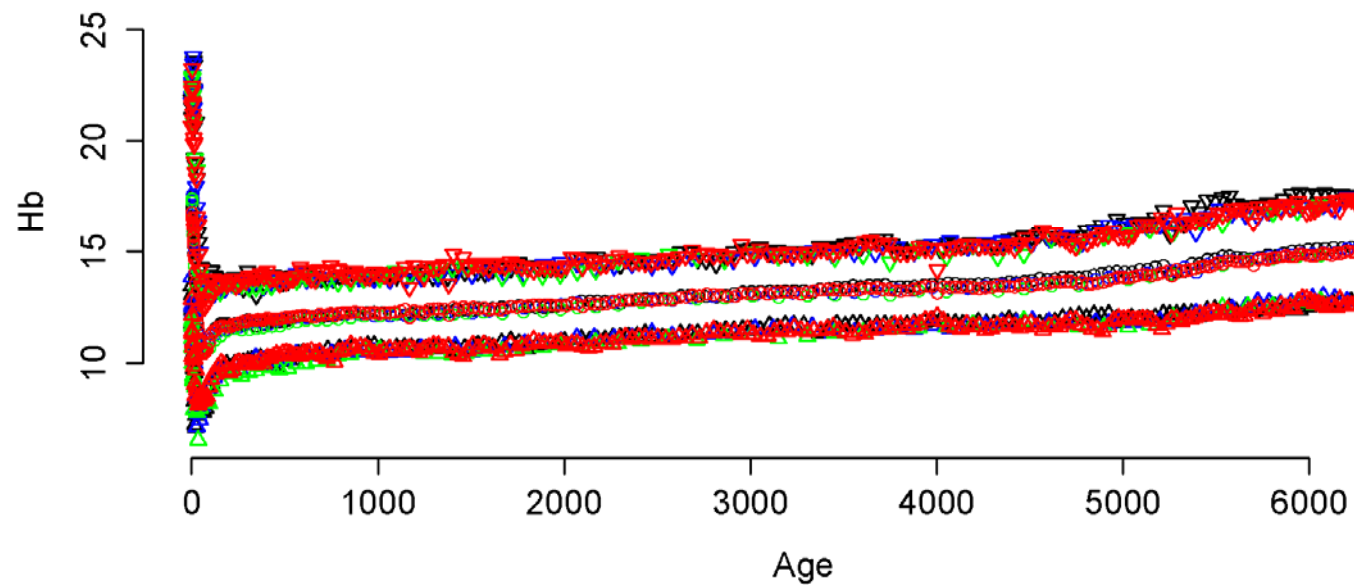
Male, no scaling



III. Kohorte, multizentrisch

Hemoglobin

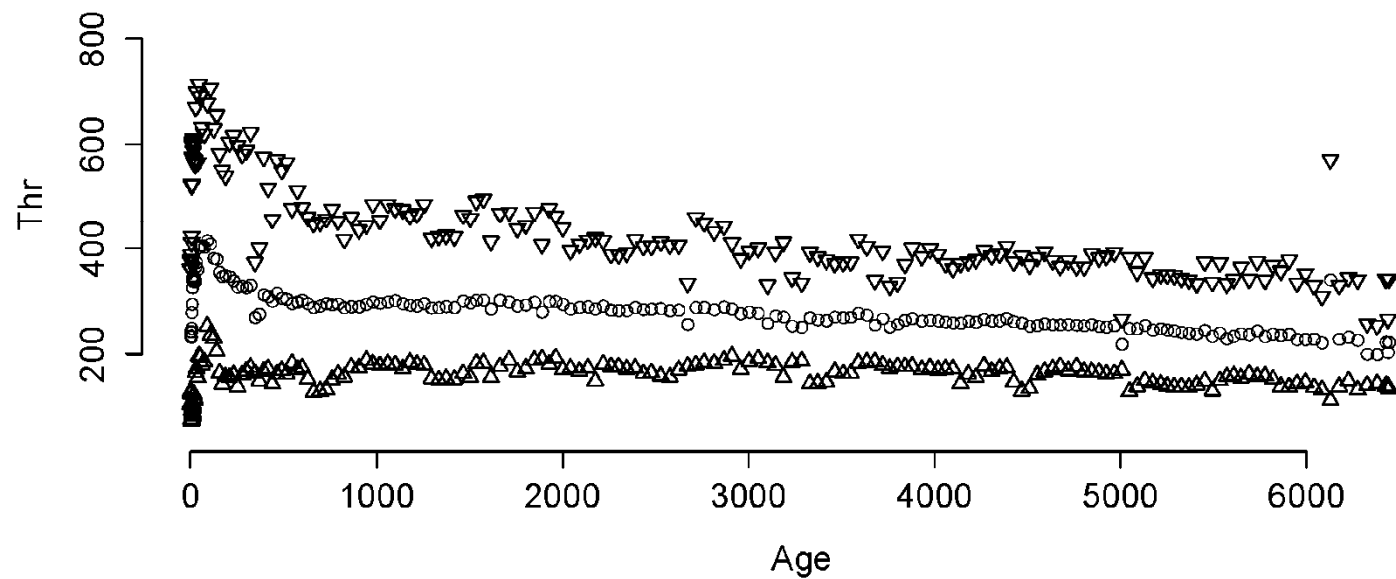
Male, no scaling



III. Kohorte, multizentrisch

Platelets

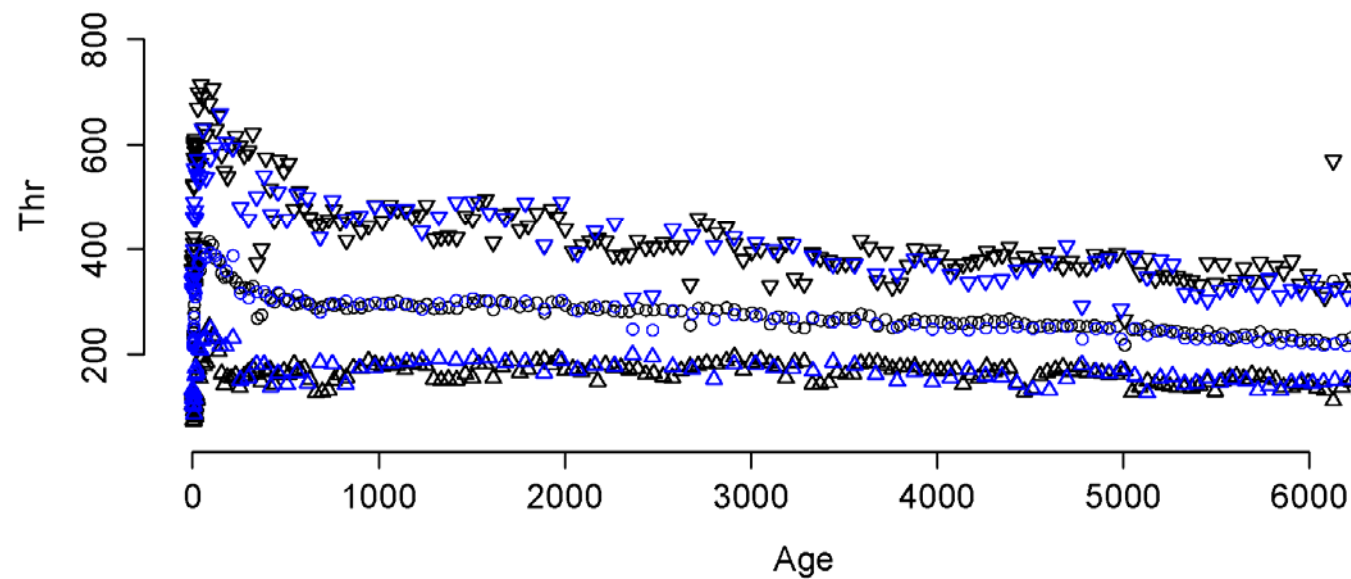
Male, scaling



III. Kohorte, multizentrisch

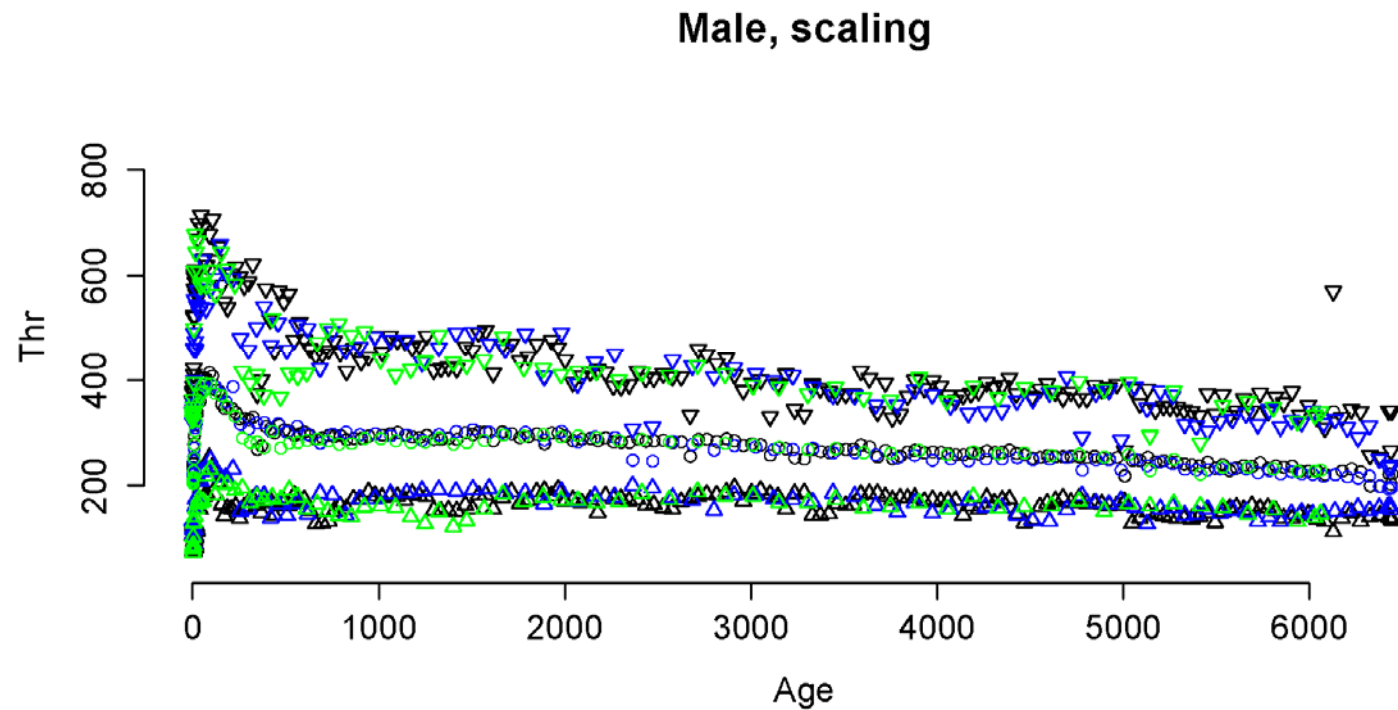
Platelets

Male, scaling



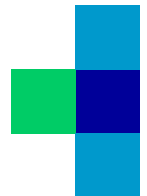
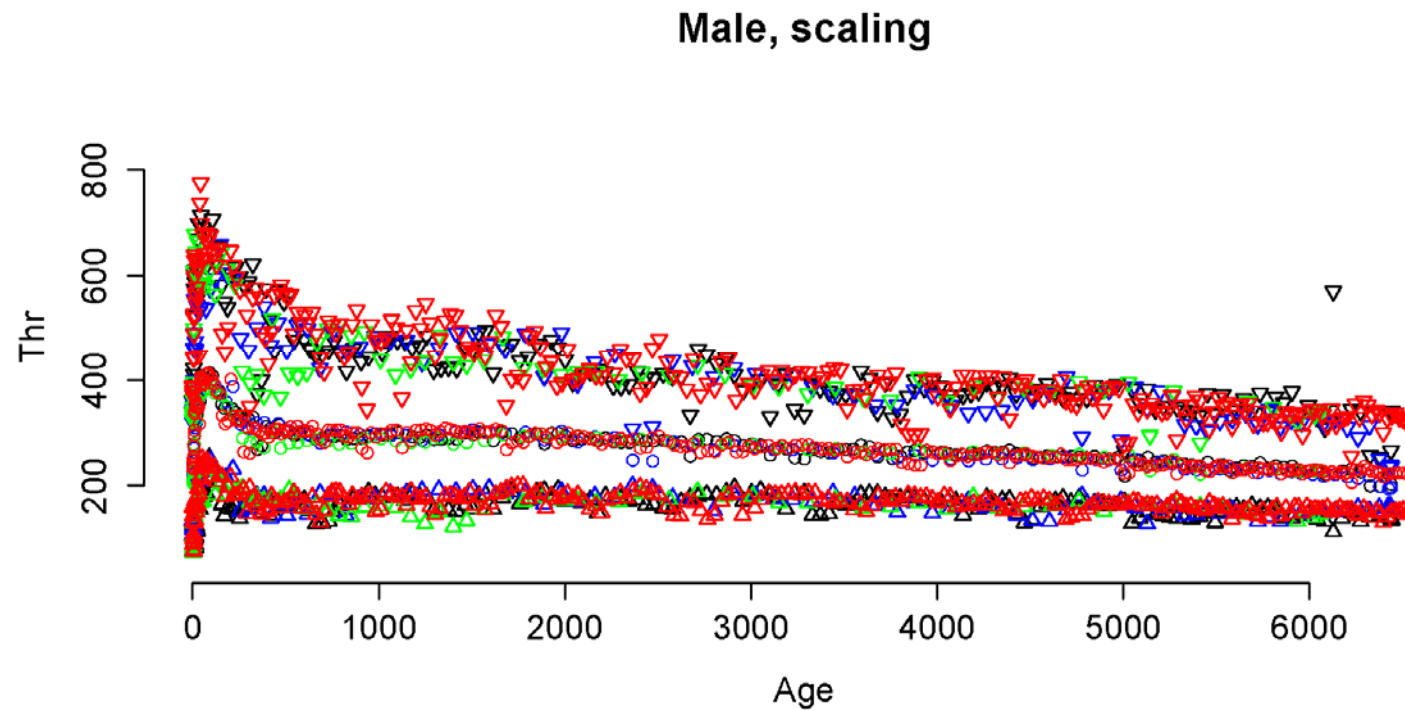
III. Kohorte, multizentrisch

Platelets

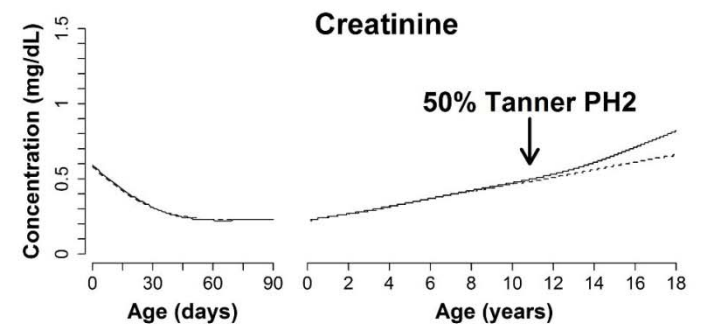
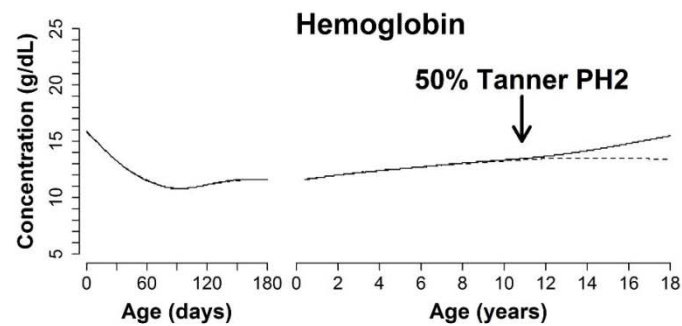
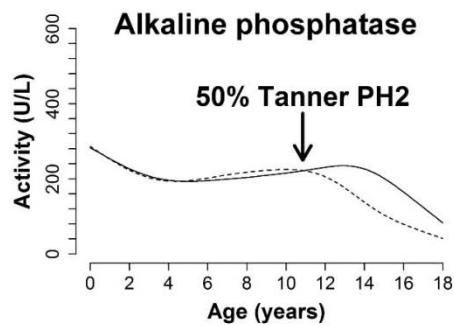


III. Kohorte, multizentrisch

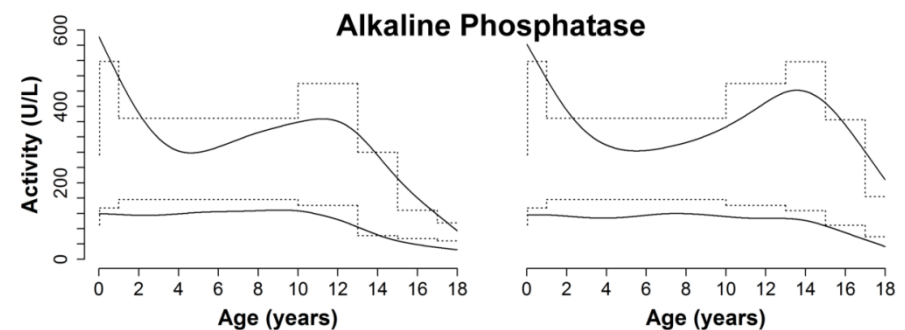
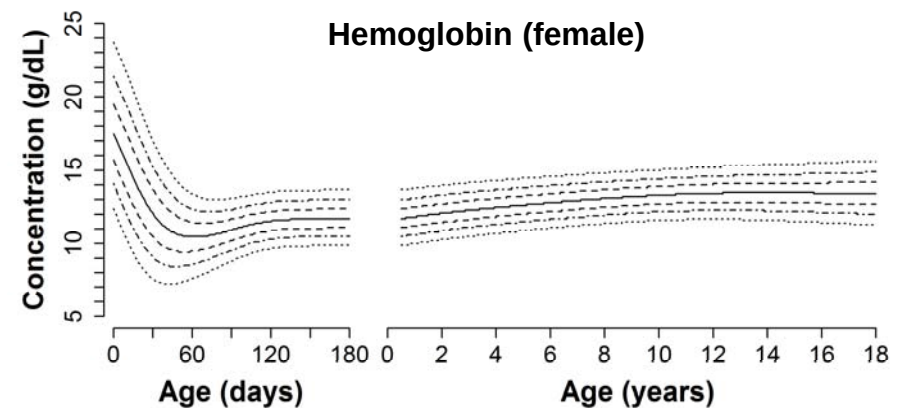
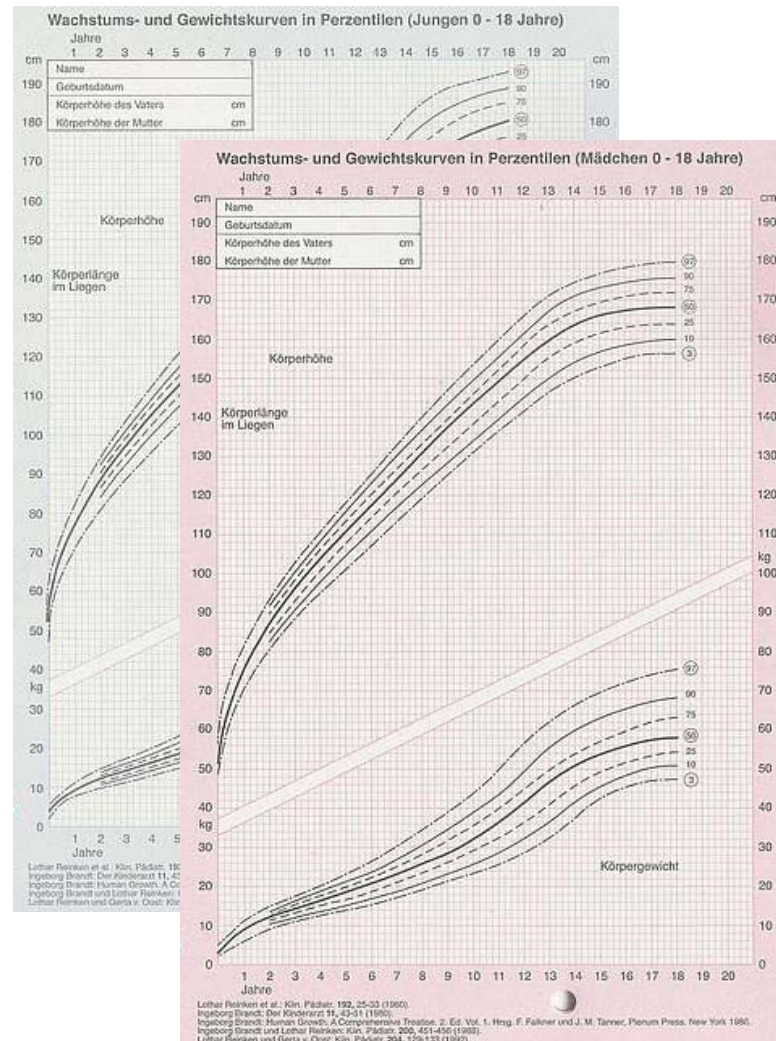
Platelets



Physiologische Änderungen mit hoher Zeitauflösung



Physiologische Parameter ändern sich während der Entwicklung kontinuierlich



Neue Wege zur Generierung von Referenzwerten für Kinder

- Physiologische Veränderungen in der Pädiatrie
→ kontinuierliche Referenzintervalle
- Ethische und praktische Einschränkungen
→ indirekte Verfahren
- Multizentrische Analysen
→ Erweiterung der Anwendbarkeit (neue Analyte, Diagnosegr.)
- Parameter der Verteilung (λ , μ , σ) sind verfügbar
→ Relative Darstellung (Perzentilen, Z-Scores)

Vielen Dank!

