

¹Kantonsspital Graubünden, Zentrallabor, Chur²Labormedizinisches Zentrum Dr. Risch, Schaan, LiechtensteinBrigitte Walz¹, Walter Fierz²

Der Referenzbereich ist tot – es lebe der Reference Change Value

Eigentlich wollen wir ja meist nicht wissen, wo ein Labormesswert unseres Patienten in Bezug auf den Normbereich liegt, welcher ja aufgrund des Polymorphismus der Bevölkerung eine recht große Streuung aufweist. Was uns interessiert, ist im Grunde genommen, ob sich der Messwert beim jetzt kranken Patienten vom Wert des früheren Gesunden unterscheidet. Wir kennen das aus der Pädiatrie mit den Wachstumskurven. Das Interessante ist nicht, ob das Kind groß oder klein ist, sondern ob sich ein Knick in der Kurve gebildet hat. Da wir aber in der Regel leider keinen Ausgangswert des Patienten haben, greifen wir als Ersatz auf den Normbereich zurück und verpassen dabei die „Knicke“, die bereits innerhalb des Normbereichs stattfinden. Idealerweise hätten wir eine „Lebenskurve“ der Laborwerte eines Patienten, was ja ein Teil des Nutzens des lebenslangen Gesundheits-/Krankheits-Dossiers wäre. Die Frage, mit welcher wir uns hier beschäftigen wollen, ist, welcher Messunterschied, beziehungsweise welcher „Knick“ bereits signifikant ist. Die Signifikanz einer Änderung hängt von zwei Faktoren ab: Die Messungenauigkeit und die biologische Variabilität. Erstere wird mit zunehmend verbesserter Messtechnologie immer kleiner, letztere ist konstant und oft erstaunlich hoch. Beide zusammen können im Reference Change Value (RCV) zusammengefasst werden. Anhand von mehreren klinisch chemischen Analysen wird der Stellenwert des RCV aufgezeigt.

Einleitung

Referenzwerte (Normwerte) sind die am häufigsten verwendeten Bezugsgrößen in der Laboratoriumsdiagnostik. Dabei geht oft vergessen, dass diese Werte rein statistisch zu interpretieren sind. Für das Erstellen eines Referenzbereiches werden ein paar hundert bis tausend Probanden benötigt, die vermeintlich gesund sind. Früher hat man dazu oft Rekruten verwendet, bis man feststellen musste, dass diese Gruppe nicht die gesamte Bevölkerung der jungen Erwachsenen repräsentieren kann. In Amerika sind beispielsweise dunkelhäutige Menschen bei den Rekruten deutlich überrepräsentiert. Blutspender repräsentieren ebenfalls nicht die gesamte gesunde Bevölkerung. Diesen Bias versucht man heute zu minimieren, daher werden Referenzwerte häufig durch freiwillige Blutspenden

ermittelt, wobei der Proband offen informiert wird über den Zweck seiner Blutspende.

Wie werden Referenzbereiche ermittelt?

Aus allen Messungen der freiwilligen Probanden werden der Mittelwert und die Standardabweichung „s“ ermittelt, falls der Analyt in der Bevölkerung eine Gauß-Verteilung aufweist. Falls dies nicht der Fall sein sollte, werden Median und Perzentilen verwendet. Ein Referenzbereich beinhaltet nun alle Messwerte, welche zwischen $-2s$ und $+2s$ des Kollektivs fallen (Abb. 1). Dies umfasst bei einer Gauß-Verteilung 95.5% der Messwerte, bei einer nicht-Gauß-Verteilung nimmt man einen Bereich meist zwischen der 2.5 und 97.5 Perzentile um den Median des Referenzkollektivs.

Auf einem Laborbefund ist neben dem Messwert des Patienten auch ein Referenzbereich angegeben. Dieser ist für die Bevölkerungsgruppe typisch, zu welcher der Patient nach Alter und Geschlecht gehört. Es gibt Analyte, die keine Geschlechtsunterschiede aufweisen, so dass der gleiche Referenzwert für beide Geschlechter verwendet werden kann.

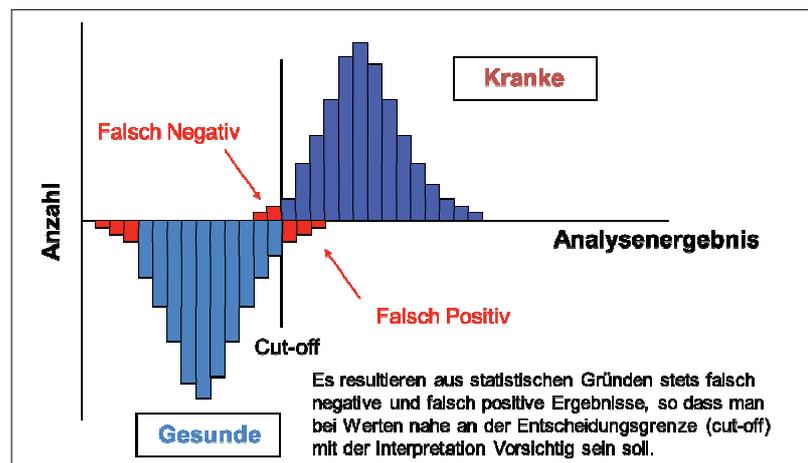


Abbildung 1 Verteilung der Messwerte einer gesunden (Anzahl Personen auf der Skala nach unten) und einer kranken Population (Skala nach oben). Im besten Fall liegen die Messwerte von etwa 2.5% der Gesunden im pathologischen Bereich (falsch Positive). Quelle: HP Köchli, B.Walz FAPL-Kurs

Umgekehrt wird die ethnische Herkunft oft nicht mit den Patientendaten registriert. Merkmale wie Hautfarbe oder ethnische Provenienz (z. B. Schwarzafrikaner) werden in der Schweiz ohne spezielle Anmerkung nicht ausgewiesen; dies kann zu Fehlinterpretationen führen. Als Beispiel sei hier die mittels CKD-EPI Formel geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) aufgeführt. Hier fällt ohne Berücksichtigung der Abstammung (black Americans) die geschätzte Nierenfunktion systematisch zu tief aus und es wird zu häufig fälschlicherweise eine Nierenerkrankung angenommen.

Ist mein Patient gesund, wenn seine Messwerte im Normalbereich liegen?

Diese Frage ist nicht immer eindeutig zu beantworten. Per Definitionem liegen die Messwerte des Gesunden mit etwa 95-prozentiger Sicherheit innerhalb des Referenzbereiches. Dies heißt aber auch, dass 5% der Resultate Gesunder nicht im Normbereich liegen. Selbstverständlich gilt dies nur, wenn die Messwerte ganz in der Nähe des Referenzbereiches liegen und nicht zum Beispiel das Vielfache der oberen Grenze betragen.

Wie weiß man nun sicher, ob ein Messwert pathologisch ist oder nicht? Dies kann man bei einer einzelnen Messung nur beantworten, wenn der Messwert weit vom Referenzbereich liegt. Umgekehrt gilt diese Regel auch: Alle Werte in der Nähe der Referenzbereichsgrenzen sollten bei einer Einzelmessung als potentiell pathologisch bewertet werden, auch wenn sie noch innerhalb des Referenzbereiches liegen.

Bei Verlaufskontrollen ist es hingegen nicht sinnvoll, sich nur auf die Referenzbereiche zu kaprizieren, und beispielsweise nur die Werte zu beachten, welche auf dem Befund mit einem Stern markiert sind. Die Referenzbereiche gelten

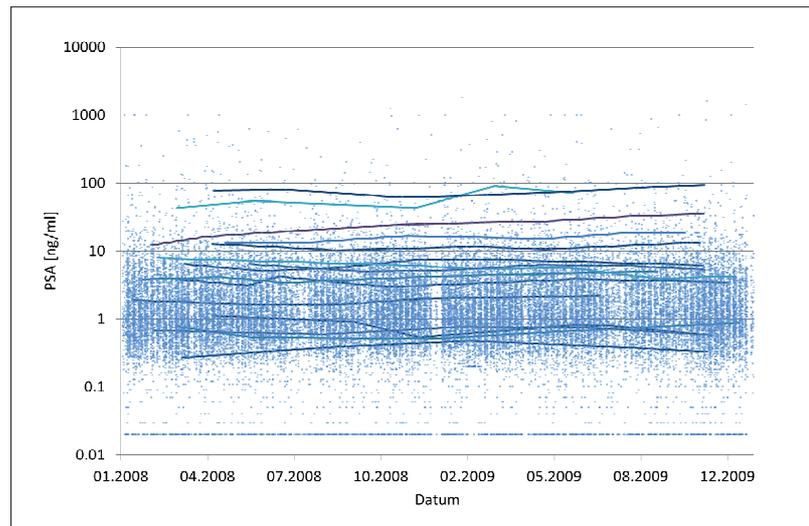


Abbildung 2 Unauffällige individuelle PSA-Verläufe auf dem Hintergrund aller Messwerte der Einsender-Population (Quelle: W.Fierz, LogoLab, Kilchberg, 2009)

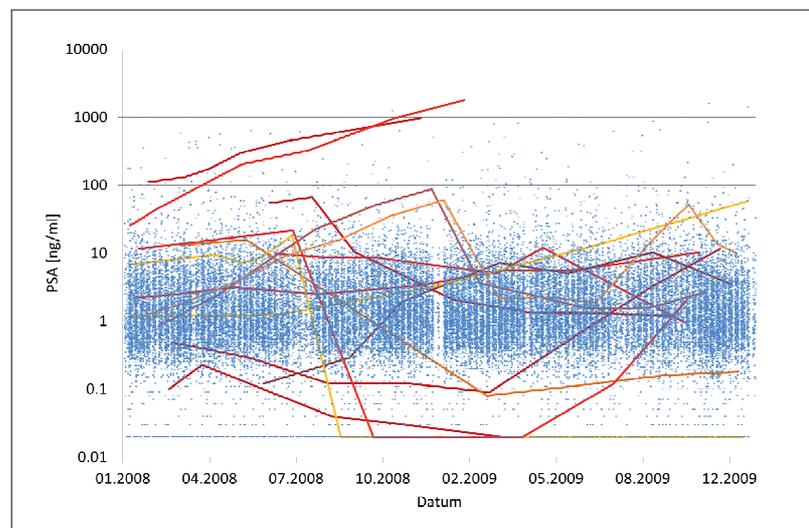


Abbildung 3 Auffällige individuelle PSA-Verläufe auf dem Hintergrund aller Messwerte der Einsender-Population (Quelle: W.Fierz, LogoLab, Kilchberg, 2009)

für eine Population und haben bei einem einzelnen Patienten allenfalls konsultatorisch eine gewisse Bedeutung. Nehmen wir an, Sie hätten einen gesunden Patienten, der exzessiv Krafttraining praktiziert. Sein Creatininwert, ein über die Zeit recht konstanter Analyt, liegt wahrscheinlich im oberen Teil des Referenzbereiches, weil er über eine große Muskelmasse verfügt. Eine kleine, nur 45 kg schwere Frau, weist ein

Creatininwert auf, der im unteren Bereich der Norm liegt. Wenn man bei der Entscheidung, ob eine Niereninsuffizienz vorliegt auf den Referenzbereich vertraut, wäre der Sportler bereits bei etwas höherem Fleischkonsum im pathologischen Bereich, bei der leichten Patientin müsste eine ganze Niere insuffizient sein damit die Messwerte in den pathologischen Bereich fallen. Wie in diesem Beispiel verhält es sich mit

allen häufig gemessenen klinisch-chemischen Parametern.

Abbildung 2 und 3 zeigen das Beispiel der PSA-Bestimmung: Auf dem Hintergrund aller PSA-Messwerte der Analysen eines Labors sind individuelle Verläufe dargestellt. Abbildung 2 zeigt, dass trotz erheblicher Streuung der Messwerte in der Gesamtpopulation (blaue Punkte im Hintergrund) individuelle Verlaufswerte recht konstant bleiben (jede ausgezogene Linie repräsentiert einen einzelnen Patienten). In

Abbildung 3 wird aufgezeigt, dass signifikante Änderungen (Knicks) in den Messwerten, bedingt durch Tumorstadium oder Therapie, durchaus auch innerhalb der Normalverteilung der Population stattfinden können.

Bei Verlaufskontrollen ist es sinnvoll, den Vorwert mit zu berücksichtigen, ob dieser nun pathologisch war oder nicht. Wie groß der Unterschied sein soll, damit der gemessene Wert sich statistisch vom Vorwert unterscheidet hängt von zwei Faktoren ab:

1. Von der intraindividuellen Variation: Diese Variation beschreibt die biologische Schwankungsbreite eines Analysenresultates bei einer gegebenen Person. Die Messunterschiede „von Tag zu Tag“ (CVi nach Ref [6]).
2. Von der Messpräzision des Analysengerätes: Die Messpräzision von Analysenautomaten bestimmt die Variation zwischen zwei Messungen identischer Proben (CVa nach Ref [6]) [2].

Tabelle 1 CVa, CVi und RCV (%) verschiedener klinisch-chemischer und hämatologischer Parameter aus Plasma, Serum, Vollblut oder Urin. Legende: CVa, CVi und RCVs für einige wichtige Laborparameter. CVa ist die analytische Variation, CVi die intraindividuelle Variation. RCV ist der Reference Change Value. Formel $RCV = Z \times 2\% \times (CVa^2 + CVi^2)^{0.5}$. n. a. = nicht zutreffend, da der Analyt im Praxislabor nicht gemessen wird (Kolonne 4), oder da eine lognormale Verteilung vorliegt (Kolonne 5 und 6). Hier muss unterschieden werden, ob ein Anstieg gegenüber dem Vorwert vermutet wird, oder eine Senkung. Kolonne 9 zeigt den Quotient zwischen der individuellen Variation (CVi) und der Variation der Population (CVg). Der Quotient sagt aus, bei welchen Analyten die Berücksichtigung von RCV zusätzliche Informationen bietet und bei welchen nicht. Bei keinem der aufgezählten Analyten ist der Einbezug von RCV ohne Nutzen (kein Quotient ist höher als 1.4), aber bei 23 Analyten (gelb markiert) ist der Einbezug von grosser Bedeutung (Quotient < 0.6)

Analyt	CVi in % [6]	CVa in % Grosslabor	CVa in % Praxislabor	RCV% p < 0.05 Grosslabor	RCV% p < 0.05 Praxislabor	lognormale Verteilung Z = 1.65 (one-tailed) Daten Grosslabor		Cvi/CVg [6]
						RCV % Anstieg	RCV % Abfall	
ALAT	19,4	2,1	5	n. a.	n. a.	58	-37	0,47
Albumin	3,2	1,6	6,4	10	20			0,67
Albumin Urin	36,0	1,7	12,2	100	105			0,65
Alkalische Phosphatase	6,5	2,0	5,3	19	23			0,25
Amylase	8,7	1,4	5,8	24	29			0,29
Amylase pankreatisch	11,7	1,4	5,6	33	36			0,39
ASAT	12,3	1,8	5,7	34	38			0,53
Bilirubin direkt (konjugiert)	36,8	2,3	7,9	n. a.	n. a.	136	-58	0,85
Bilirubin total	21,8	2,8	7,4	n. a.	n. a.	67	-40	0,77
Calcium total	2,1	1,4	n. a.	7	n. a.			0,84
Chlorid	1,2	1,3	n. a.	5	n. a.			0,80
Cholesterin HDL	7,3	2,9	10,2	22	35			0,34
Cholesterin total	6,0	2,9	3,6	18	19			0,39
Creatinin	6,0	1,4	7	17	26			0,41
Creatinkinase	22,8	1,8	8,1	n. a.	n. a.	70	-41	0,57
CRP	42,2	3,3	12,8	n. a.	n. a.	168	-63	0,55

https://content.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/0040-5930/a000655 - Thursday, April 25, 2024 4:52:16 PM - IP Address: 3.17.74.227

Tabelle 1 CVa, CVi und RCV (%) verschiedener klinisch-chemischen und hämatologischen Parameter aus Plasma, Serum, Vollblut oder Urin. Legende: CVa, CVi und RCVs für einige wichtige Laborparameter. CVa ist die analytische Variation, CVi die intraindividuelle Variation. RCV ist der Reference Change Value. Formel $RCV = Z \cdot 2^{1/2} \cdot (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$. n. a. = nicht zutreffend, da der Analyt im Praxislabor nicht gemessen wird (Kolonne 4), oder da eine lognormale Verteilung vorliegt (Kolonne 5 und 6). Hier muss unterschieden werden, ob ein Anstieg gegenüber dem Vorwert vermutet wird, oder eine Senkung. Kolonne 9 zeigt den Quotient zwischen der individuellen Variation (CVi) und der Variation der Population (CVg). Der Quotient sagt aus, bei welchen Analyten die Berücksichtigung von RCV zusätzliche Informationen bietet und bei welchen nicht. Bei keinem der aufgezählten Analyten ist der Einbezug von RCV ohne Nutzen (kein Quotient ist höher als 1.4), aber bei 23 Analyten (gelb markiert) ist der Einbezug von grosser Bedeutung (Quotient < 0.6) (Fortsetzung)

Analyt	CVi in % [6]	CVa in % Grosslabor	CVa in % Praxislabor	RCV% p < 0.05 Grosslabor	RCV% p < 0.05 Praxislabor	lognormale Verteilung Z = 1.65 (one-tailed) Daten Grosslabor		Cvi/CVg [6]
						RCV % Anstieg	RCV % Abfall	
D-Dimer	23,3	6,6	14,7	n. a.	n. a.	76	-43	0,88
Eisen	26,5	2,7	n. a.	n. a.	n. a.	86	-46	1,14
Erythrozyten (Zählung)	3,2	1,6	4,3	10	15			0,51
Ferritin	6,0	1,6	n. a.	17	n. a.			0,40
GGT	13,4	1,3	6,1	37	41			0,32
Glucose	4,5	1,9	4	14	17			0,60
Hämatokrit	2,7	2,6	4	10	13			0,42
Hämoglobin	2,9	1,3	2,9	9	11			0,42
Harnsäure	8,6	1,1	4,3	24	27			0,49
Harnstoff(Urea)	12,1	2,3	4,9	34	36			0,65
HbA1c	1,9	1,1	3,3	6	11			0,33
INR	4,0	2,2	9,3	13	28			0,59
Kalium	4,6	1,0	3	13	15			0,82
LDH	8,6	1,9	4,9	24	27			0,59
Lipase	32,2	1,6	n. a.	n. a.	n. a.	112	-53	1,01
Magnesium	3,6	1,3	n. a.	11	n. a.			0,88
Natrium	0,6	0,6	n. a.	2	n. a.			0,86
Neutrophile (Zählung)	11,4	2,2	4,4	32	34			0,35
NT-pro BNP	17,1	6,7	17	n. a.	n. a.	54	-35	1,07
Phosphat	8,2	1,6	n. a.	23	n. a.			0,76
Protein total	2,8	1,5	2,9	9	11			0,60
Thrombozyten (Zählung)	9,1	3,2	7,7	27	33			0,42
Transferrin	0,0	2,3	n. a.	6	n. a.			0,70
Triglyceride	19,9	2,5	12	n. a.	n. a.	60	-38	0,61
Troponin I	37,1	5,0	13,5	n. a.	n. a.	140	-58	0,21
Troponin T hs	30,5	2,3	14	n. a.	n. a.	105	-51	0,34
TSH	29,3	3,7	n. a.	n. a.	n. a.	99	-50	0,61
Vitamin B12	15,0	3,0	n. a.	42	n. a.			0,22
Vitamin D	15,0	5,0	n. a.	44	n. a.			

Diese beiden Variationen werden in eine Formel, die ursprünglich von Harris [1] beschrieben wurde und später von Fraser weiterentwickelt wurde [2–4] eingefügt, um die Entscheidungsgrenze für einen gegebenen Patienten zu ermitteln. Dieser sogenannte Reference Change Value (RCV) ist für Verlaufskontrollen besser geeignet als die reine Messpräzision oder den Bezug auf Referenzwerte. Im Großlabor beträgt der Unterschied zwischen zwei Messungen der häufigsten klinisch-chemischen Parameter meist nur 1–5 %, teilweise sogar unter einem Prozent. Im Praxislabor kann die Präzision je nach Gerät und Methode auch bei 10–15 % liegen. Die Entscheidungsgrenze für Resultate aus dem Spitallabor/Auftragslabor ist heute meist etwas tiefer als bei Daten aus dem Praxislabor (vgl. Tab. 1). Die Unterschiede in RCV sind aber bei gut eingestellten und gewarteten Praxisgeräten recht klein im Vergleich zu den Methoden, die in Spital- und Auftragslaboratorien zum Einsatz kommen.

Reference Change Values (RCV)

Die Differenz zwischen zwei nacheinander folgenden Messwerten bei einem einzelnen Probanden oder Patienten kann entweder signifikant sein, oder auch nicht. Die Anwendung der Kriterien, welche auf dem RCV basieren, erlaubt es mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit ($p < 0.01$ oder $p < 0.05$) objektiv auszusagen, ob zwei Werte sich innerhalb der normalen Streuung (biologisch und technisch) befinden und sich somit nicht voneinander unterscheiden, oder ob der Zustand des Patienten sich wirklich geändert hat [2–4].

Wie wird der RCV berechnet?

Die Impräzision der Differenz zwischen zwei auf einander folgenden Messun-

gen bei einem bestimmten Patienten (RCV) wird berechnet aus der Summe der analytischen und biologischen Variationen der zwei Einzelmessungen

$Z \times 2^{1/2} \times (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$, wobei CVa die Messvariation und CVi die intraindividuelle biologische Variation ist.

Z ist die Anzahl Standardabweichungen (SD, „s“), welche der Fehlerwahrscheinlichkeit entspricht, die man gewählt hat ($p < 0.01$ oder $p < 0.05$). Wenn eine Wahrscheinlichkeit von 5 % gewählt wird, beträgt $Z = 1.96$. Dieser Z-Wert ist anwendbar, wenn eine Änderung des gemessenen Wertes gesucht wird, egal in welche Richtung. Wenn gezielt nur eine Zunahme oder eine Abnahme gesucht wird (one-tailed statistics), beträgt $Z = 1.65$.

Zu berücksichtigen ist allerdings, dass nicht alle klinisch-chemischen Messwerte symmetrisch verteilt sind. Bei der lognormalen Verteilung muss die RCV-Formel angepasst werden [5, 8, 9]. Diese Berechnung wurde bei den sich so verhaltenden Analyten in Tabelle 1 verwendet. Die für den Variationskoeffizient verwendete biologische intra- und interindividuelle Variation wurde bei einem gesunden Kollektiv ermittelt [6]. Sie unterschätzt daher meist die Variation bei kranken und weniger stabilen Patienten. Die Unterschiede sind aber bei den meisten Krankheitsbildern gering, wie ein Vergleich der Westgard Database1 [6] mit derjenigen für kranke Personen [7] zeigt.

Wieviele Prozent (%) Änderung ist bei einem Patienten kritisch?

Eine Annäherung zur kritischen Differenz zweier Messwerte bei einem Patienten kann also wie oben beschrieben als Reference Change Value (RCV) berechnet werden.

In der Tabelle 1 sind sowohl die RCV's für Analysen aufgeführt, welche mit ei-

ner kleinen Varianz in einem Großlabor durchgeführt wurden, wie auch solche, welche mit einer größeren Varianz, in einem Praxislabor gemessen wurden. Bei loglinearer Verteilung wurden die Daten unterteilt in Fragestellung Anstieg und Abfall und nach Referenz [10] berechnet. Eine klinische Besserung ist also beispielsweise für CRP bei einem Abfall von 63 % zu erwarten, hingegen muss ein Anstieg von 168 % oder mehr getragen, bevor der Messwert signifikant schlechter ist, als der Vorwert. Diese Zahlen sind sowohl für Analysen aus dem Großlabor wie aus dem Praxislabor verwendbar, der Unterschied ist jeweils nur gering.

Zum Schluss stellt sich die Frage, ob die eingangs formulierte provokative These, dass klinische Entscheidungen mittels RCVs besser fundiert sind als mittels Referenzintervallen, korrekt ist. Die Antwort hängt davon ab, wie groß die individuelle Variation im Vergleich zur Populationsvariation ist. Harris hat schon 1974 erkannt, dass wenn die individuelle Variation im Vergleich zur Populationsvariation klein ist, der RCV wichtige zusätzliche Information bringt, während dies umgekehrt nicht der Fall ist. Er hat bei einem Verhältnis von individueller Variation (CVi) zur Populationsvariation (CVg) von < 0.6 den Vorteil von RCV gegenüber Referenzintervallen als hoch bezeichnet, während bei einem Verhältnis von > 1.4 mittels RCVs keine zusätzliche Information gewonnen wird [3]. Iglesias hat den unteren Wert noch auf < 0.48 korrigiert, um eine 90 %-Sensitivität der RCV-basierten Entscheidungen zu erreichen [8]. Nach diesem Berechnungsmodell profitieren von den in Tabelle 1 aufgeführten 23 Messgrößen, die mit gelber Farbe unterlegt sind. Kein einziger Analyt weist einen Quotienten von > 1.4 auf, so dass die Berücksichtigung von RCVs bei der Bewertung von Laborresultaten offenbar für alle aufgeführten Analyten zusätzliche Information bringt.

Die Frage, ob eine beobachtete Änderung eines Messwertes einer biologischen Änderung entspricht oder nur Ausdruck der individuellen Variation ist, hängt natürlich auch vom Ausmaß der Änderung ab. Ähnlich wie bei einem diagnostischen Test, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die vermutete Änderung wahr ist, größer bei einer großen Änderung. Bei einem diagnostischen Test können wir aus der Höhe des Messwertes die Likelihood-Ratio (LR) berechnen, die angibt, wie wahrscheinlich das Testresultat bei Kranken im Vergleich zu Gesunden ist. Petersen hat beschrieben, wie die Likelihood-Ratio der Änderung eines Messwertes aus der Höhe der Änderung und der individuellen Variation einfach berechnet werden kann [10]. Mit der Likelihood-Ratio lässt sich dann das Bayes'sche Theorem [11] anwenden, d.h. die Posttest-Wahrscheinlichkeit aus der Vortestwahrscheinlichkeit bestimmen und damit die Richtigkeit der Vermutung einer Verlaufsänderung abschätzen.

Diese Überlegungen basieren aber immer nur auf dem Vergleich von zwei Verlaufswerten. Entscheidend ist aber auch, ob eine Serie von Verlaufswerten in die gleiche Richtung zeigt. Zeitreihenanalyse unter Berücksichtigung der intraindividuellen Variation wird für die Laboranalytik sicher ein Zukunftsthema sein.

The concept of reference change values (RCV). Will it supersede reference intervals?

Reference values are generally used to allow a decision on whether a laboratory value is in the normal range or if it mirrors a pathological process. This decision is especially difficult to take, when the pathological process is just

starting and the values are relatively close to the normal range. Particularly in this phase, the decision is extremely important. Harris and later on Fraser have realized that there are two variables that contribute to the credibility and significance of a measured analyte.

1. The imprecision of the measurement itself. These values have become relatively low in recent years: they amount to values between 1 and 5 %.

2. The within person biological variability, which can be 100 % or more.

Both variables combined yield the "reference change value" (RCV) to define the minimal significant difference between two measurements at different time points. When using this concept, differences between two measurements can be detected before the normal range is exceeded.

For any given patient the reference values of a population is actually not of primary concern. It is important to know that his personal data exceed his personal normal range, which is dependent on RCV. For many analytes in clinical chemistry and hematology the use of RCV rather than the normal range as reference improves the decision making process in a clinical setting.

Literatur

- Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements Clin Chem 1983; 29: 25–30.
- Boulat O, Nusbaumer Ch., Walz B Validation assistée: Apport de deux règles simples appliquées aux résultats des paramètres les plus

fréquents de la chimie clinique générale et de l'urgence Pipette 2011; 3: 6–8.

- Harris EK Effects of intra-and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges Clin Chem 1974; 20: 1535–1542.
- Fraser CG. Inherent biological variation and reference values Clin Chem Lab Med. 2004; 42: 758–64.
- Fraser CG. Reference change values Clin Chem Lab Med 2012; 50: 807–81.
- www.westgard.com/biodatabase1.htm.
- http://www.westgard.com/biodatabasedisease.htm.
- Iglesias N, Petersen PH, Ricos C. Power function of the reference change value in relation to cut-off points, reference intervals and index of individuality Clin Chem Lab Med 2005; 43: 441–8.
- Fokkema MR, Herrmann Z, Musket FAJ, Moecks J Reference Change Values for Brain Natriuretic Peptides revisited Clin Chem 2006; 52: 1602–1603.
- Petersen PH et al. "Likelihood-ratio" and "odds" applied to monitoring of patients as a supplement to "reference change values" (RCV) Clin Chem Lab Med 2008; 46: 157.
- van der Helm HJ & Hische EA Application of Bayes's theorem to results of quantitative clinical chemical determinations. Clin Chem 1979; 25: 985.

Korrespondenzadresse

Dr. phil. nat. Brigitte Walz
Zentrallabor
Kantonsspital Graubünden
Loestraße 170
7000 Chur

brigitte.walz@ksgr.ch