

**Andreas SCHIERZ**

# **Optimierung der Endvermessung eines in-vitro diagnostischen Messmoduls zur Messung von Hämoglobinderivaten**

Diplomarbeit



Institut für Medizintechnik  
Technische Universität Graz  
Kronesgasse 5, A - 8010 Graz  
Vorstand: Univ.-Prof.Dipl.-Ing.Dr.techn. Rudolf Stollberger

Betreuer:  
Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Hermann Scharfetter  
Begutachter:  
Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Hermann Scharfetter

Diese Arbeit wurde in Kooperation mit  
Roche Diagnostics Graz GmbH  
Kratkystraße 2, A - 8020 Graz  
durchgeführt.

Betreuer seitens der Firma:  
Dipl.-Ing. Michael Schlaminger

Graz, (04, 2012)

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am .....

.....

(Unterschrift)

## Kurzfassung

Um eine gleichbleibend hohe Qualität zu gewährleisten, durchläuft das zu untersuchende Blutgasanalyzesystem mehrere Qualitätsprüfschritte, bevor es an den Kunden ausgeliefert wird. Diese Arbeit befasst sich mit dem Prüfschritt der COOX – Endvermessung (COOX: CO – Oximetrie; optisches Verfahren zur Bestimmung des Gesamthämoglobins und der Hämoglobinderivate einer Blutprobe). Damit soll gewährleistet werden, dass alle COOX-Messparameter (Bilirubin, COHb, MetHb, HHb, O2Hb und tHb) die Produktspezifikationen hinsichtlich Genauigkeit und Präzision einhalten. Dieser Prüfschritt ist sehr aufwendig und muss bei einem negativen Testergebnis wiederholt werden.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob ein Entfallen der Endvermessung bzw. eine Optimierung derselben möglich ist. Dazu wurde mit der firmeninternen Datenbank MeCIS (Medical Component Information System) die Fehlerverteilung analysiert und untersucht, ob es Zusammenhänge zwischen den Daten der Modulfertigung des COOX – Moduls und den einzelnen Prüfschritten gibt. Es konnte gezeigt werden, dass die hohe Anzahl der negativ bewerteten Endvermessungen auf die Bewertung Messparameters Bilirubin zurückzuführen ist. Weiters konnte mittels Korrelationsrechnung festgestellt werden, dass es keinen Zusammenhang zwischen den Daten der Modulfertigung und der Endvermessung gibt. Der derzeit nicht standardmäßig durchgeführte Test auf Streulichteinflüsse hat ergeben, dass bei Modulen mit zu hohem Streulichtanteil Fertigungsfehler auftraten. Bei der Analyse des Bewertungsprozesses der Endvermessung fielen die, im Vergleich zur angegebenen Genauigkeit der Spezifikationen, engen Grenzen auf. Durch die Erweiterung derselben konnte die Ausbeute für Bilirubin, d. h. die Anzahl der positiven Bewertungen, von ca. 81% auf fast 100% erhöht werden.

Schlüsselwörter: CO-Oximetrie, Access – Datenbank, Korrelationsanalyse, Streulichtmessung

# Abstract

To ensure a continuous high Quality of the blood gas analyser system, it is necessary to perform a couple of test steps. If these are positive, the analyser can be delivered to the customer. This thesis is concerned with the step COOX – verification (COOX: CO – Oxymetrie; optical measurement method, to determine total haemoglobin and derivatives of haemoglobin). Within this verification, the COOX – Parameters (Bilirubin, COHb, MetHB, HHb, O2Hb and tHb) are tested regarding precision and accuracy compared to a reference device. It is a very time-consuming step, which has to be repeated in case of a negative result.

Therefore this thesis investigated the question if the COOX – verification could be eliminated or at least optimised. For this examination the company – internal database MeCIS (Medical Component Information System) was analysed regarding error distribution, and correlations between module- and device tests. It could be shown, that nearly all negative results are caused by the evaluation of Bilirubin. Furthermore the correlation analysis showed that there is no relationship between COOX – verification and module tests. The investigation of scattered light, which is not a standard test procedure up to now, proved that the occurrence of a high percentage of scattered light was always due to assembling faults of the modules. In course of analysing the test process, the narrow test limits for Bilirubin attracted attention. These are far narrower than the specified accuracy and were thus relaxed. This led to an increase of the first pass yield from about 81% to nearly 100%.

Keywords: CO-Oximetry, Access – Database, Correlation analysis, scattered light

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Glossar .....</b>	<b>vi</b>
<b>Kapitel 1 Einleitung und Aufgabenstellung .....</b>	<b>2</b>
1.1 Aufgabenstellung.....	5
1.2 Blut und Derivate .....	6
1.3 Messverfahren.....	7
1.4 Aufzeichnungswerkzeuge.....	8
1.4.1 MeCIS.....	8
1.4.2 Logmonitor.....	10
1.4.3 LogDBAnalyzer.....	10
1.5 Prüfschritte und Prozessbeschreibung.....	11
1.5.1 Justage.....	12
1.5.2 Standbyverifikation .....	15
1.5.3 Endvermessung.....	16
<b>Kapitel 2 Methoden zur Datenerfassung und Auswertung .....</b>	<b>24</b>
2.1 Datengewinnung.....	24
2.1.1 MeCIS- und Justagedaten .....	25
2.1.2 Standbyverifikation .....	29
2.2 Statistik.....	30
2.2.1 Korrelationsrechnung.....	30
2.2.2 Darstellung des Korrelationskoeffizienten.....	32
2.2.3 Darstellung nichtlinearer Zusammenhänge .....	33

2.3 Streulichtmessung .....	36
2.3.1 Verfahren .....	38
2.3.2 Messtechnischer Aufbau .....	40
2.3.3 Absorptionsmessung .....	41
<b>Kapitel 3 Ergebnisse .....</b>	<b>44</b>
3.1 Datentabellen und Abfragen .....	44
3.2 Fehlerverteilung und Kombination der Ausfälle .....	46
3.2.1 Modultausch und mehrfach - Endvermessung .....	48
3.2.2 Kombinationen der Ausfälle .....	49
3.3 Korrelation .....	50
3.3.1 Datenaufbereitung .....	50
3.3.2 Korrelation Justage mit Endvermessung .....	51
3.4 Standby – Verifikation .....	59
3.4.1 Datenaufbereitung .....	59
3.4.2 Darstellung und Ergebnis .....	60
3.5 Lage der Messwerte .....	66
3.5.1 Ausreißer und Verteilung .....	67
3.5.2 Darstellung der Messwerte .....	68
3.6 Streulichtmessung .....	71
<b>Kapitel 4 Zusammenfassung und Diskussion .....</b>	<b>76</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>84</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>87</b>

# Glossar

Begriff	Bedeutung
CCD	Charged Coupled Device
COOX	CO – Oximetrie (optisches Messverfahren zur Bestimmung des Gesamthämoglobins (tHb), der Hämoglobin – Fraktionen COHb, MetHB, HHb, O2Hb und von Bilirubin)
HPV	Hersteller – Prüf - Vorschrift
Logdaten	Im Betrieb relevante Daten wie Messungen, Kalibrierungen, und allgemeine Gerätedaten die am <b>cobas b 221</b> System aufgezeichnet werden.
LogDBAnalyzer	Datenbankwerkzeug auf Basis von MS Access zur Darstellung und Auswertung von Geräte - Logdaten
Logmonitor	Werkzeug zur Aufzeichnung der Gerätedaten
MeCIS	Medical Component Information System; Datenbank zur Aufzeichnung aller relevanten Daten und Tests der Gerätefertigung.
Messungen	Messungen mit Echtproben wie Humanblut, Serum/Plasma und wässrigen Lösungen
QC	Quality Control; Lösung zur Überprüfung der Sensorqualität
QC-Messungen	Messungen zur Sicherstellung, dass das System innerhalb der Spezifikationen misst.
RB	Rinderblut, als Probenmaterial für die Endvermessung
Validierung	Kontrolle ob die Anforderungen, die an einen Prozess gestellt wurden, auch erfüllt werden.
VBA	Visual Basic for Applications





# Kapitel 1

## Einleitung und Aufgabenstellung

Das **cobas b 221** System (Abbildung 1) ist ein in-vitro diagnostisches Labormessgerät zur Analyse von humanem Vollblut, Serum, Plasma und Dialysat - Lösungen (nur Elektrolyte) [1]. Es besteht aus mehreren Komponenten, die in der Firma Roche Diagnostics zum fertigen Gerät zusammengesetzt werden. Um eine gleichbleibend hohe Qualität zu gewährleisten, durchläuft das System mehrere Qualitätsprüfschritte, bevor es an den Kunden ausgeliefert wird. Diese Arbeit befasst sich mit dem Prüfschritt der COOX – Endvermessung (COOX: CO – Oximetrie; optisches Verfahren zur Bestimmung des Gesamthämoglobins und der Hämoglobinderivate einer Blutprobe, siehe 1.3). Damit soll gewährleistet werden, dass alle COOX-Messparameter (Bilirubin, COHb, MetHB, HHb, O2Hb und tHb) die Produktspezifikationen hinsichtlich Genauigkeit und Präzision einhalten (siehe 1.5.3).



Abbildung 1: **cobas b 221** System

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über das Messverfahren, sowie den Aufbau eines COOX-Moduls und die einzelnen Prozessschritte bis zur Freigabe des Gesamtgerätes gegeben werden. In den späteren Kapiteln wird das nachstehend Geschriebene detaillierter erklärt werden.

Die Bestimmung der oben genannten Blutderivate erfolgt auf optischem Wege.

„**Bilirubin, COHb, MetHB, HHb, O2Hb und tHb**: Die Hämoglobinderivate und Bilirubin (neonatal) werden spektrophotometrisch auf Basis des Lambert-Beer'schen Gesetz bestimmt.“ [1]

Die Bestimmung der genannten Parameter erfolgt im **cobas b 221** System nach dem in Abbildung 2 dargestellten Prinzip.

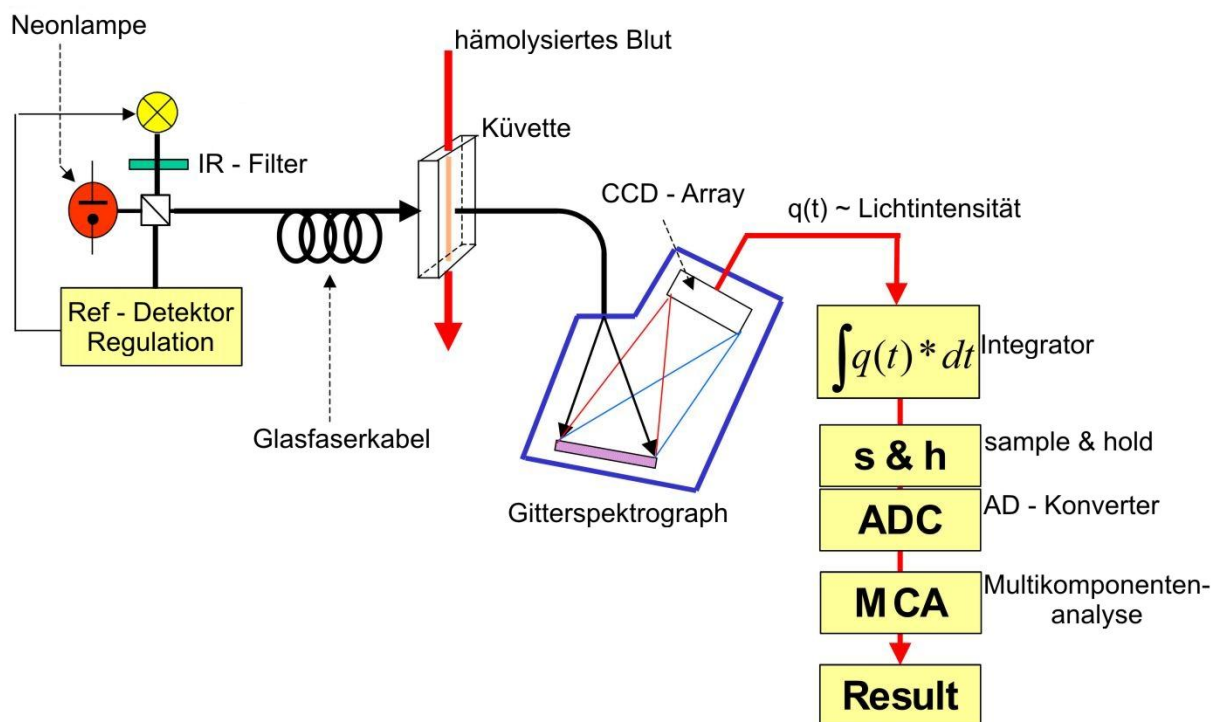
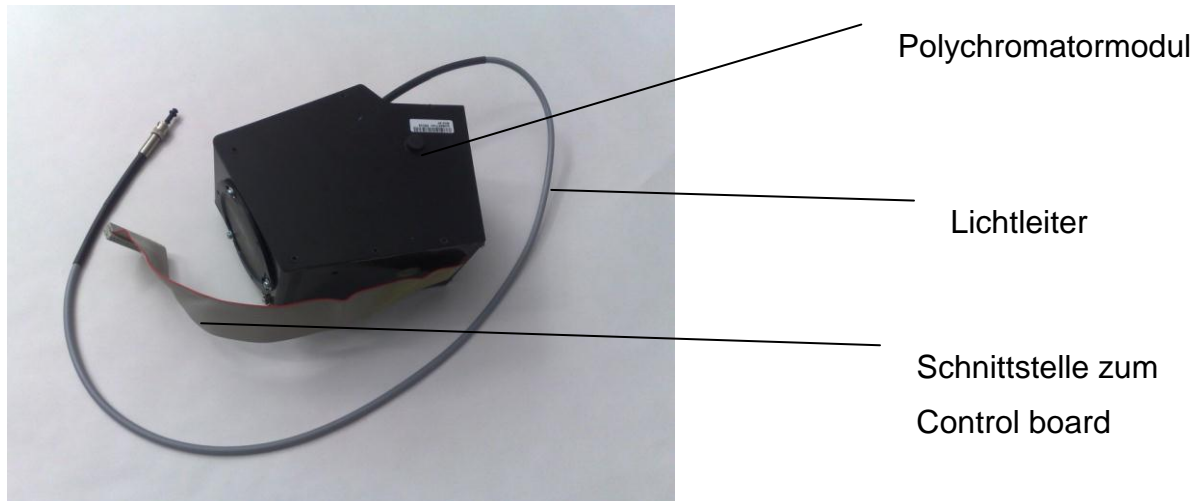


Abbildung 2: COOX – Messprinzip, Serienstand **cobas b 221** System, Quelle [2]

In der Küvette wird das Halogenlicht teilweise absorbiert. Diese Absorption ist charakteristisch für die Zusammensetzung der Probe. Im Polychromator wird das durchgelassene Licht in Einzelwellenlänge gebrochen und auf einem CCD – Array abgebildet. Aus dem resultierenden, elektrischen Signal wird dann die Konzentration der Derivate berechnet.

Das gesamte COOX - Modul besteht aus drei Komponenten (Abbildung 3):

1. dem COOX Control-Board (inkl. Lampeneinheit)
2. dem Lichtleiter
3. dem Polychromatormodul



*Abbildung 3: Polychromatormodul mit Lichtleiter und Schnittstelle zum Control board*

Alle drei Komponenten werden in Graz zusammengesetzt und anschließend mit mehreren Testvorrichtungen justiert. Erst wenn die Justage (siehe 1.5) der Komponenten erfolgreich war, werden diese ins Gesamtgerät eingebaut. Nach dem Einbau wird das Gerät 24 Stunden lang einem sogenannten Standby-Test unterzogen, in dem Kalibrationen und QC-Messungen (QC: Quality Control) durchgeführt werden (siehe 1.5.2). Die QC – Messungen werden mit drei verschiedenen Lösungen genau bekannter Konzentrationen durchgeführt, um die Sensorqualität zu beurteilen. Erst dann kommt das Gerät zu COOX Endvermessung (siehe 1.5.3). Um immer gleiche Proben für die Endvermessung zu verwenden, wird Rinderblut tonometriert (von *tónos*, *tóvoç*, griech.: „Druck, Spannung“ und *metron*, griech.: „das Maß“), d.h. es werden die zu messenden Parameter mittels Begasung eingestellt. Rinderblut wird als Probenmaterial verwendet, da es kostengünstig und in ausreichender Menge zu bekommen ist. Im Wesentlichen setzt sich der Prozess der Endvermessung aus vier Schritten zusammen:

1. Tonometrieren des Rinderblutes, sodass zwei verschiedene Proben zur Vermessung verfügbar sind (eine mit hoher und eine mit niedriger Sättigung)
2. Vermessung der beiden Proben an zwei Referenzgeräten

3. Vermessung am Prüfling (mind. 6 Messungen)
4. Bewertung und Ausfüllen des Prüfprotokolls

Diese Schritte alleine sind bereits zeitintensiv. Zudem kam es in der Vergangenheit immer wieder vor, dass ein Modul die Endvermessung nicht bestand, was weitere Schritte erforderlich macht. Einerseits wird mit einem anderen, neu tonometriertem Rinderblut die Messeserie wiederholt (auch mehrmals, falls das erfolgversprechend erscheint), andererseits wird das Modul ausgebaut und neu justiert. Dann werden die oben genannten Schritte wiederholt.

## 1.1 Aufgabenstellung

Die Schritte der Endvermessung sind sehr zeit- und kostenintensiv, besonders dann, wenn ein Modul negativ bewertet wird und weitere Maßnahmen getroffen werden müssen. In Verbindung mit dem sehr aufwendigen Aufbereiten des Rinderbluts entstehen so jährlich Testkosten von etwa 90.000 €. Die zentrale Aufgabenstellung dieser Arbeit ist daher wie folgt formuliert:

Es soll untersucht werden, ob es Wege gibt, den Aufwand der Endvermessung ohne Qualitätseinbußen zu reduzieren, oder das Verfahren durch einfachere bzw. kostengünstigere Prozessschritte zu ersetzen.

Dazu sind mehrere Schritte notwendig:

1. Analyse der bestehenden Daten aus dem MeCIS:  
Statistische Betrachtung der fehlerhaften Module aus der Endvermessung  
(Fehlerhäufigkeit, Differenzierung der Fehlerursachen)
2. Korrelationsuntersuchungen:  
Auffinden von Korrelationen von fehlerhaften Modulen mit  
fertigungsinherenten Parametern.
3. Erarbeitung und Darstellung eines Alternativkonzeptes der Endvermessung

## 1.2 Blut und Derivate

Blut besteht fast zur Hälfte aus roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die für den Transport von Sauerstoff und CO verantwortlich sind. Der Transport wird durch das Hämoglobin, oder besser, durch das Häm des Hämoglobinmoleküls bewerkstelligt. Ein Häm kann ein Sauerstoffmolekül binden. Da ein Hämoglobinmolekül aus vier Untereinheiten mit jeweils einer Proteinkette (Globin) und einem eisenhaltigen Porphyrinring (Häm) besteht, kann 1 mol Hb 4 mol Sauerstoff binden. Beim Sauerstofftransport wird in der Lunge Sauerstoff an das Hämoglobin gebunden (Oxyhämoglobin O<sub>2</sub>Hb) und in den Kapillaren wieder abgegeben (Deoxyhämoglobin HHb). In gleichem Maße wie Sauerstoff, kann auch CO an Hämoglobin gebunden werden (Carboxyhämoglobin COHb). Dabei ist die Affinität von CO zum Hämoglobin aber um den Faktor 350 höher als die von Sauerstoff. Das erklärt, warum bereits kleinste Mengen an CO lebensgefährlich sind. 0,06% CO in der Luft bewirkt z. B., dass etwa die Hälfte des Hämoglobin CO bindet. Zusätzlich steigert die Bindung von CO an ein Häm die Affinität von Sauerstoff an den übrigen Bindungsstellen, wodurch die O<sub>2</sub> – Abgabe beeinträchtigt wird. Methämoglobin (MetHb) entsteht, wenn das Eisen im Häm von Fe<sup>2+</sup> zu Fe<sup>3+</sup> oxidiert. Die Oxidation erfolgt dabei spontan und muss durch das Enzym Methämoglobinreduktase wieder in Fe<sup>2+</sup> übergeführt werden. [3] Die Summe aller Derivate entspricht dem totalen Hämoglobin (tHb).

Bilirubin entsteht als Abbauprodukt des Häms, welches beim Abbau von Hämoglobin aus Erythrozyten freigesetzt wird. Bilirubin wird von der Leber aufgenommen und mit der Galle in den Darm ausgeschieden. Es entsteht immer dann, wenn entweder vermehrt Erythrozyten abgebaut werden (Hämolyse, Struktur oder Enzymdefekte, Infektionen), oder wenn die Aufnahme in die Leber oder die Ausscheidung gestört sind (Unreife, Medikamente, Stoffwechsel- und Enzymdefekte, anatomische Störungen). [4]

## 1.3 Messverfahren

Wie bereits erwähnt, findet die Messung der Derivate auf optischem Wege statt. Jeder Ligand (lat. ligare = binden, Moleküle  $O_2$  und  $CO_2$ ), ändert die Wertigkeit des Eisens sowie die spektralen Eigenschaften des Häm. [5] Dadurch werden folgende typische Absorptionsmaxima der Derivate erzeugt (siehe auch Abbildung 4): „

- **Oxyhämoglobin (O<sub>2</sub>Hb):** hellrote Farbe; typische Schwächung des Blauanteils (Soret-Bande), 2 charakteristische Absorptionsbanden im gelben bzw. gelbgrünen Bereich des Spektrums (Maxima bei  $\lambda = 577$  nm und  $\lambda = 541$  nm).
- **Desoxyhämoglobin (HHb):** bläulich, violettrote Farbe, absorbiert das Licht im langwelligen Bereich etwas stärker und im kurzwelligen Spektralgebiet etwas schwächer als das O<sub>2</sub>Hb, mit einem absoluten Maximum bei einer Wellenlänge von 555 nm
- **Carboxyhämoglobin (COHb):** dunkelrot, mit einem absoluten Maximum bei einer Wellenlänge von 545 nm (ein weiteres bei  $\lambda = 575$  nm)
- **Methämoglobin (MetHb):** deutlich dunkler als Oxyhämoglobin, mit einem absoluten Maximum  $\lambda = 500$  nm“ [5]

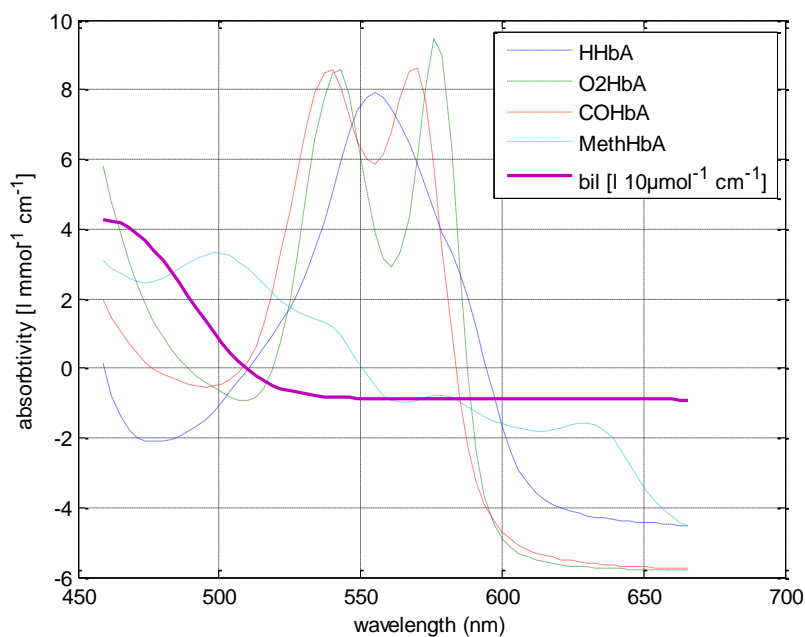


Abbildung 4: Absorptionsverlauf der Blutderivate und Bilirubin

Unter Anwendung des Lambert-Beer'schen Gesetzes können die Derivate bei den angegebenen Absorptionsmaxima bestimmt werden. In der Praxis wird, um eine gleichzeitige Bestimmung zu ermöglichen, ein Gleichungssystem aufgestellt.

- **Bilirubin (Bili):** Ausgehend von der Summenabsorption der Derivate werden folgende Größen gemessen bzw. berechnet: Einmal wird die Absorption gemessen und auf die Konzentration rückgerechnet ( $A_{\text{gem}} = c_{\text{gesch}} \cdot E \cdot d$ ) und einmal wird mit der geschätzten Konzentration die geschätzte Absorption ( $A_{\text{gesch}} = c_{\text{gesch}} \cdot E \cdot d$ ) berechnet. Nach Differenzbildung der gemessenen Absorption und der geschätzten Absorption wird aus dem Residualabsorptionsverlauf ( $A_{\text{res}} = A_{\text{gem}} - A_{\text{gesch}}$ ) die Bilirubinkonzentration berechnet. Anm.: Die Derivate können von Bilirubin unabhängig bestimmt werden, da diese mit Wellenlängen gemessen werden, bei denen keine Absorption durch Bilirubin stattfindet.

## 1.4 Aufzeichnungswerkzeuge

In den verschiedenen Prozessprüfschritten wird eine Vielzahl an Daten generiert, die als qualitätsrelevante Daten abgelegt werden müssen. Für die Aufzeichnung der Daten stehen drei Werkzeuge zur Verfügung, die im Folgenden beschrieben werden sollen.

### 1.4.1 MeCIS

Das MeCIS („Medical Component Information System“) ist ein computerunterstütztes Informationssystem zur Verwaltung und Verarbeitung von Test- und Montagedaten medizinischer Messgeräte [6]. Das bedeutet, dass alle fertigungsrelevanten Daten (Einzelkomponenten, Baugruppen und gesamtes Gerät) im MeCIS hinterlegt sind. Weiters werden alle Tests, die für diese Komponenten vorgeschrieben sind in diesem System gespeichert. Dabei handelt es sich um mechanische Tests (z. B. Ventilschaltverhalten), Einstellvorgänge (z. B. Justageprozess des Polychromatorgitters) und Tests am Gesamtsystem (z. B. Messgenauigkeit, fluidische Abläufe). Der Komponentenzusammenbau und Test erfolgt dabei laut

Herstell-Prüfvorschriften (HPV), die einerseits den Zusammenbau und andererseits die Akzeptanzkriterien der Tests genau beschreiben. Im MeCIS werden weiters alle Stammdaten der Komponenten erfasst, d. h. es ist zu jeder Zeit möglich festzustellen, welche Komponente in welchem Gerät eingebaut wurde und wie die einzelnen Testschritte verlaufen sind.

Zur Umgebung vom MeCIS gehören zahlreiche Auswertewerkzeuge, die u. a. Testberichte zur Gerätefreigabe erstellen. Abbildung 5 zeigt das Prüfkonzept, welches dem Fertigungsprozess der Gesamtgeräte von Roche Diagnostics Graz GmbH zugrunde liegt. Der zentrale Bereich dieses Konzeptes, das Kommunikationsmanagement, entspricht dem MeCIS.

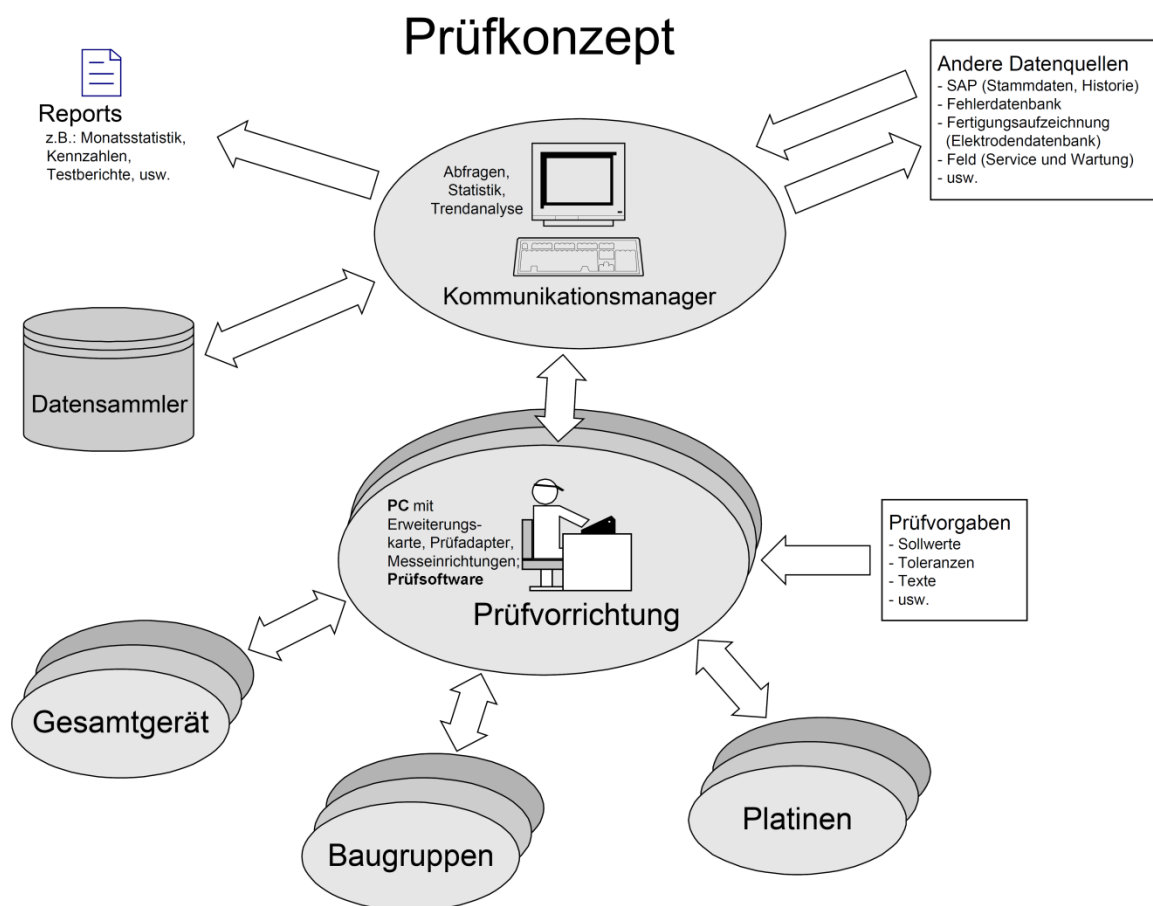


Abbildung 5: Prüfkonzepte welches vom MeCIS verwaltet bzw. unterstützt wird, Quelle: [6]



## 1.4.2 Logmonitor

Der Logmonitor ist ein von Roche Diagnostics Graz GmbH entwickeltes Werkzeug um Geräteaktionen (Messungen, QC-Messungen, Kalibrierungen, ...) aufzeichnen zu können. Es ist im Wesentlichen ein Werkzeug, welches die vom Gerät aufgezeichneten Daten in eine lesbare Form konvertiert. Im Unterschied zu den Daten, die der Kunde sieht, werden mit dem Logmonitor auch Zwischenergebnisse und Statusübergänge (z.B. von Messbereit zu Messung) aufgezeichnet. Dieses Werkzeug ermöglicht es Geräteaktionen in Echtzeit mit zu verfolgen und Gerätedaten nachträglich zu importieren. Diese werden dann als Text – Files abgespeichert und, wenn gewünscht, eine Datenbank damit befüllt.

## 1.4.3 LogDBAnalyzer

Der LogDBAnalyzer ist eine von Roche Diagnostics Graz GmbH entwickelte MS Access © Datenbank.

Die vom Gerät aufgezeichneten und in eine Logmonitor – Datenbank geschriebenen Daten bestehen nur aus Zahlen. Dazu werden mit jeder Logmessage vom Gerät eine eindeutige Identifikationsnummer, Zeilen- und Spaltenindizes sowie die Daten selbst gesendet. Der LogDBAnalyzer übernimmt die Aufgabe, die vom Logmonitor befüllten Datenbanken in eine vom Anwender lesbare Form zu bringen. D. h. es werden die Identifikationsnummern der Logmessages, sowie die Zeilen- und Spaltenindizes in einen lesbaren Text übersetzt. Beim Import der Logfiles werden die Daten bereits vorsortiert und in verschiedene Tabellen, wie z. B. Gerätedaten und Messungen separiert. Weiters sind in diesem Werkzeug einige Abfragen implementiert, die eine Analyse der Daten möglich machen. Dies wird nicht nur im Bereich der Gerätefertigung, sondern vor allem für die Analyse von Messdaten im Bereich der Forschung & Entwicklung angewandt.

Des Weiteren bietet der LogDBAnalyzer die Möglichkeit mehrere Datenbanken auf einmal zu importieren und mittels Abfragen die gewünschten Daten darzustellen.

## 1.5 Prüfschritte und Prozessbeschreibung

Abbildung 6 zeigt die Prozessschritte und die Datenbanken, in welchen die im jeweiligen Schritt erhobenen Daten gespeichert werden. In den folgenden Kapiteln sollen diese Prozessschritte und die daraus generierten Daten erklärt werden.

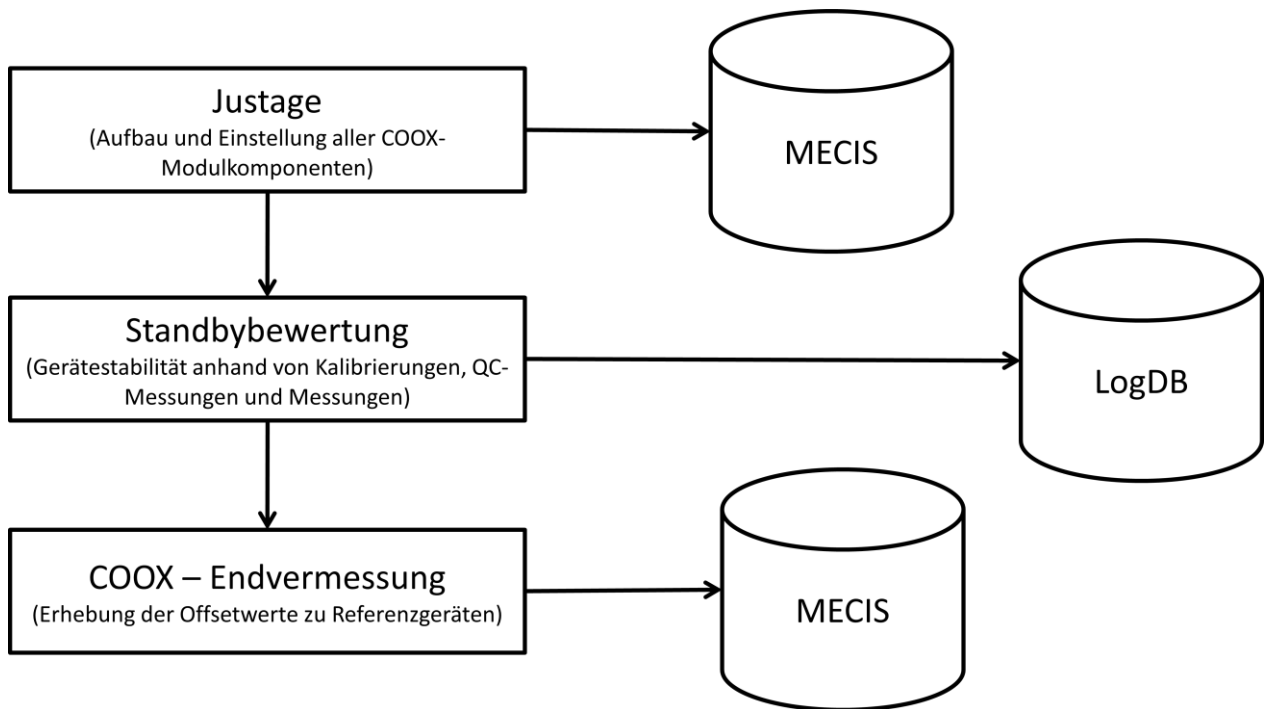


Abbildung 6: Prozesse der Gerätefreigabe und Datenbanken in denen die Prüfdaten aufgezeichnet werden

### 1.5.1 Justage

In diesem Prozessschritt werden alle Teilkomponenten des COOX – Moduls verschiedenen Tests unterzogen. Wichtig dabei ist, dass das Modul nicht im Gerät eingebaut ist und während des gesamten Tests mit keinerlei Flüssigkeiten in Berührung kommt. Hier werden lediglich optische Parameter bewertet. Alle erhobenen Daten werden im MeCIS gespeichert und dienen somit als eine Grundlage der in dieser Arbeit durchgeführten Auswertung.

Abbildung 7 zeigt den schematischen Aufbau einer COOX-Messeinheit inklusive einiger Einstellmöglichkeiten. Nicht dargestellt ist die Schnittstelle zum Prüf – PC.

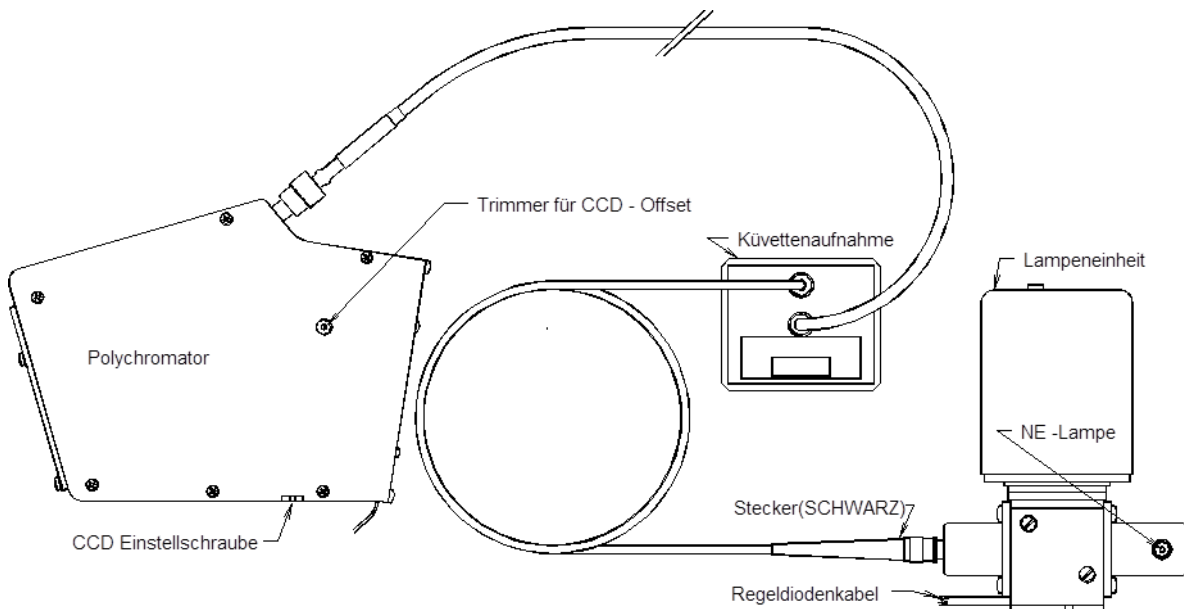


Abbildung 7: Schematischer Aufbau der COOX – Messeinheit (Quelle [7])

In der Justageübersicht lt. HPV [7] werden die verschiedenen Einstellmöglichkeiten mit der Polychromatorjustagevorrichtung wie folgt angegeben (siehe dazu auch Abbildung 7):,

a.) an der Lampeneinheit:

- die Neonlampe
- die Halogenlampe (alt: Strahlteiler)

b.) am Polychromator:

- die Position des Gitters
- die Kontrolle der Position des Gitters
- die Position des CCD's
- der Offset vom CCD
- und die Position des Lichtleiters

c.) an der Küvettenaufnahme

- das Umlenkprisma“ [7]

Für diese Arbeit ist es unerheblich, was bzw. wie genau die oben beschriebenen Einstellungen vorgenommen werden. Die Auflistung soll lediglich zeigen, welche Daten für die Analyse herangezogen werden können und woher diese stammen.

Zur Justage wird das Modul mit einem Prüf – PC verbunden und mittels der Prüfsoftware POTAL getestet. Um die optimale Einstellung zu erreichen, können, wie oben beschrieben, verschiedene Komponenten einzeln justiert werden. Die Reihenfolge des Prüf- und Justageablaufes ist in HPV [7] genau festgelegt. Weiter heißt es, dass im Anschluss an die Justage eine Endkontrolle des Gesamtsystems durchgeführt wird. Dazu wird eine Wellenlängenkalibration mit der Neonlampe aufgerufen und folgende Ergebnisse dargestellt bzw. im MeCIS gespeichert:

- Als Ergebniswerte erhält man die für die einzelnen Neonpeaks
  - gefundenen Integrationszeiten ( $T_i$ ),
  - die Position der Neonpeaks am CCD-Array (Pos),
  - die Bandbreite (BW, für die Wellenlängen bei 540 nm, 585 nm, 594 nm, 603 nm, 622 nm, 627 nm, 633 nm und 660 nm),
  - die Symmetrie (Sym, für die Wellenlängen bei 540 nm, 585 nm, 594 nm, 603 nm, 622 nm, 627 nm, 633 nm und 660 nm) und die

- Abweichung der Sollwellenlängen von den Istwellenlängen in 1/1000 nm(dWI).

Aus obiger Darstellung geht hervor, dass zur Charakterisierung bzw. Bewertung der COOX – Messeinheit acht verschiedene Peaks notwendig sind. Der Grund liegt im angewandten Verfahren der Wellenlängenkalibration. Ziel dieser Kalibration ist es, die einzelnen Pixel des CCD-Arrays zu den vom Polychromator abgebildeten Wellenlängen zuzuordnen. Dazu werden aus dem Neon – Spektrum acht Wertepaare (Wellenlänge und Pixelnummer) ermittelt. Diese bilden dann die Stützpunkte für ein Fitting mit einem Polynom dritten Grades:

$$\lambda = a_0 + a_1x + a_2x^2 + a_3x^3 \quad (1.1)$$

Die erreichte Kalibriergenauigkeit liegt im Bereich von  $\pm 5 \cdot 10^{-3}$  nm.

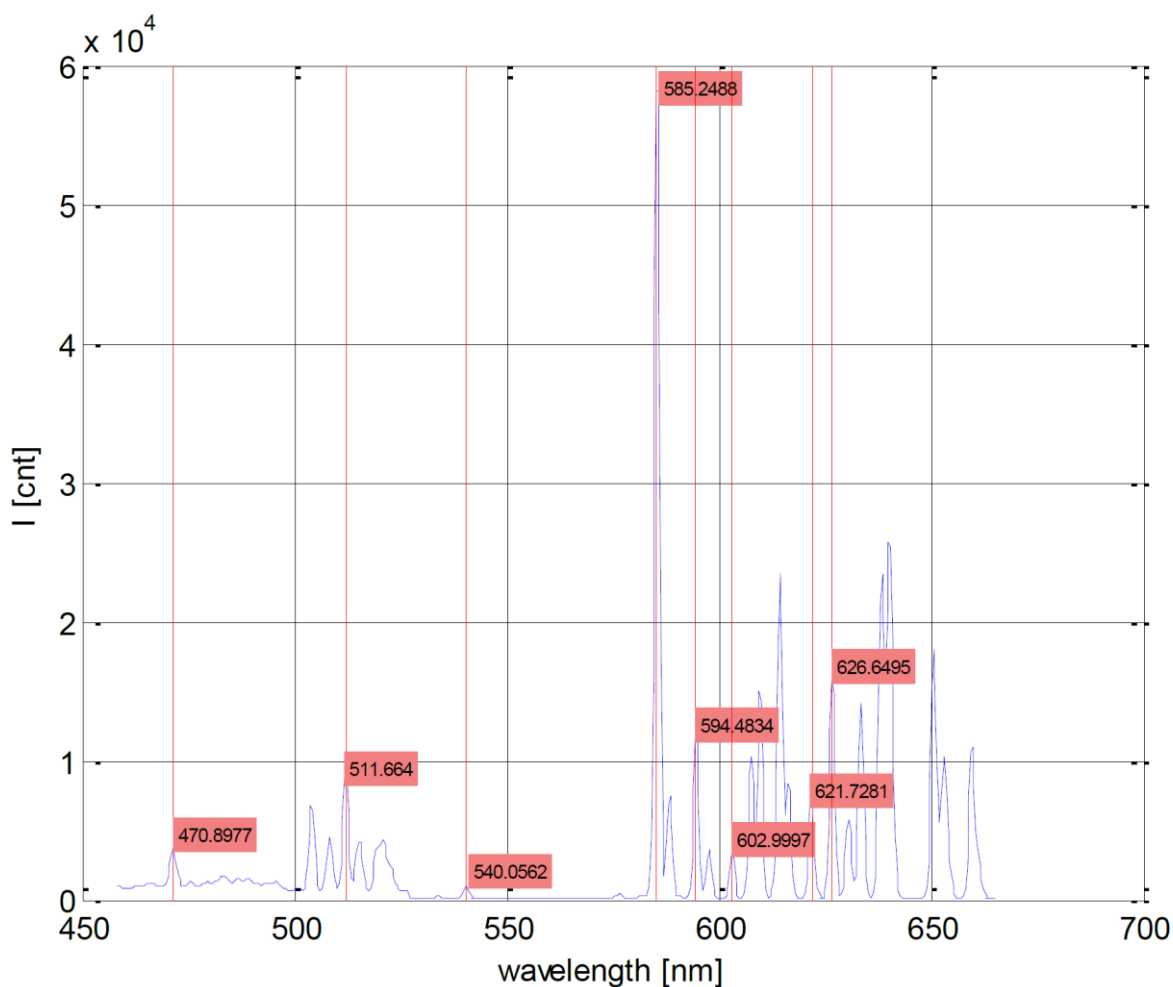


Abbildung 8: Neonspektrum, mit den verwendeten Kalibrationspeaks (Quelle [5])

## 1.5.2 Standbyverifikation

In der Standbyverifikation werden die Geräte hinsichtlich der fluidischen Abläufe und Gerätestabilität beurteilt. Dazu werden einerseits QC-Messungen mit drei verschiedenen Lösungen genau bekannter Konzentrationen zur Beurteilung der Sensorqualität durchgeführt (Als Akzeptanzkriterium der QC-Messungen ist in der HPV [8] die Einhaltung der für die QC-Materialien angegebenen Bereiche definiert).

Andererseits wird in der HPV [8] weiter gefordert, dass Belastungsmessungen mit Human- oder Rinderblut durchzuführen sind, wobei diese Messergebnisse nicht beurteilt werden. Außerdem werden verschiedene Kalibrationen ausgeführt.

Die Beurteilung erfolgt auf Basis der vom Gerät mitgeloggtten Daten. Hierzu wird im Unterschied zu Justage und COOX - Endvermessung nicht das MeCIS herangezogen, sondern die Gerätedaten mit dem oben erwähnten Werkzeug „Logmonitor“ aufgezeichnet.

Ein Logfile besteht immer aus LogmonitorIDs, die entweder mit Werten verknüpft sind, oder Statusmeldungen darstellen. Unten dargestellt ist als Beispiel ein Auszug eines solchen Textfiles am Beispiel vom Ende einer QC-Messung. Ausgegeben werden hier die Bereiche, in denen die Messergebnisse der QC-Messung liegen müssen („PC\_QC\_RANGES\_COOX\_R1“), sowie die Ergebnisse selbst („PC\_COOX\_VAL\_R1“). Am Ende der Messung wird mit einem Zeitstempel der Übergang zur Messbereitschaft des Gerätes ausgegeben („Ready Start“).

**Beispiel eines Logfiles:**

```

PC_QC_RANGES_COOX_R1
      lower_R higher_R
tHb      6.8      8.2
O2_func   68      76
O2Hb      43      51
HHb       16      20
COHb      21      26
MetHb     11      14
Slope     0.      0.
Bili      87 1.1e+002

PC_COOX_VAL_R1
      Value___ Flag_____
tHb      7.62      0
O2_func  71.89      0
O2Hb     46.57      0
HHb     18.21      0
COHb     23.14      0
MetHb    12.07      0
Slope     0.00      0
Bili     101.11     0

Date/Time 14.05.2009 13:25:30
Ready Start

```

Aus diesen Logfiles können somit die Kalibrierdaten extrahiert und mit den Daten der Justage verglichen werden, da am Ende der Justage wie oben beschrieben ebenfalls eine Kalibrierung ausgelöst wird. Im Unterschied zur Justage wird in der Standbyverifikation ein vollständig assembliertes Gerät verwendet, welches ohne weitere Umbauten an den Kunden geliefert wird. Das bedeutet, dass zu diesem Zeitpunkt alle Einzelkomponenten der COOX – Messeinheit zum ersten Mal zusammengesetzt, vermessen und kalibriert werden. Somit können Rückschlüsse auf den Kalibrieralgorithmus des Gerätes bzw. Fehler beim Einbau oder der Lagerung der Module geschlossen werden. Weiters kann die Lage der Messwerte der QC-Messungen eine Information über den Erfolg der danach stattfindenden Endvermessung geben.

**1.5.3 Endvermessung**

Die Endvermessung dient zum Feststellen eines möglichen systematischen Fehlers (Offsets) der COOX – Messeinheit mit einer genau bekannten Probe. Sind die Werte bekannt, werden sie sowohl auf dem Modul notiert, als auch im zugehörigen EEPROM gespeichert. Damit werden dann alle weiteren Messungen offsetkorrigiert. Für die Offseterhebung wird das zu prüfende Gerät mit zwei Referenzgeräten (Abbildung 9) nach einem detailliert beschriebenen Ablauf verglichen (siehe 1.5.3.1).

Die COOX - Messeinheit ist zu diesem Zeitpunkt bereits im **cobas b 221** System (Abbildung 10) verbaut.

Diese Prüfung stellt den letzten Qualitätssicherungsschritt vor der Verpackung und Auslieferung an den Kunden dar.



Abbildung 9: Roche / AVL Omni +



Abbildung 10: **cobas b 221** System

### 1.5.3.1 Ablauf

Als vorbereitende Maßnahme wird für die Endvermessung Rinderblut mit zwei verschiedenen Tonometereinstellungen tonometriert. Tonometrieren in diesem Zusammenhang bedeutet: Die Rinderblutprobe wird begast, sodass sich die Gase ( $O_2$  und  $CO$ ) an das Hämoglobin binden. Dabei entstehen zwei Referenzproben. Eine mit einer hohen Sättigung an  $O_2$  und  $CO_2$  und eine mit einer niedrigen Sättigung. Mit diesen zwei Referenzproben können die COOX-Parameter in der Endvermessung für den gesamten Messbereich bewertet werden. Die Herstellung von solchen Referenzproben ist notwendig, da damit eine deutlich erhöhte Derivatkonzentration der Proben erreicht wird. Rinderblut (und auch Humanblut) weist solche Konzentrationen (außer bei Krankheit) normalerweise nicht auf. Außerdem wird durch die genau definierten Tonometereinstellungen gewährleistet, dass die Proben und anschließende Messungen reproduzierbar sind. Laut der HPV [8] werden folgende Einstellungen verwendet:“

- RB1: ton. $O_2=60\%$ ,  $CO_2=5.2\%$ ,  $N_2=Rest$ , Tonometriedauer  $\geq 10min$ .
- RB2: ton.  $O_2=3,7\%$ ,  $CO_2=4,0 - 4,5\%$ ,  $N_2=Rest$ , Tonometriedauer  $\geq 30min$ .“

Weiters wird in HPV [8] gefordert, dass der pH - Wert der Proben in einem Bereich zwischen 7,3 und 7,5 liegen muss. Hierzu kann der  $CO_2$  - Wert für RB2 variiert



werden. Mit diesen so gewonnenen Blutproben werden nun alle zu prüfenden Geräte vermessen und mit den Messwerten der beiden Referenzgeräte verglichen. Dafür werden an den Referenzgeräten und am Prüfling jeweils sieben Messungen durchgeführt. Je nach Gerätebedarf werden die Geräte blockweise endvermessen. Dazu wird zuerst RB1 an den beiden Referenzgeräten und sofort im Anschluss an den Prüflingen vermessen. Danach werden die Messungen mit RB2 gleichermaßen durchgeführt. Alle erhobenen Daten (Referenz und Prüfling) werden im MeCIS zur Weiterverfolgung und als qualitätsrelevante Nachweise abgelegt.

In Abbildung 11 ist der detaillierte Ablauf der Endvermessung mit allen verwendeten Überprüfungen der Werte dargestellt. Aus dem Ablauf ist ersichtlich, dass die Offset – Berechnung nur mit RB1 durchgeführt wird. Im Zuge der Prüfung werden die Mittelwerte der Messreihe mit RB2 zuerst mit den erhobenen Offsetwerten korrigiert und dann mit den Zielwerten verglichen.

Im Wesentlichen gibt es drei Bewertungsschritte für die gemessenen Werte:

1. Überprüfung der Standardabweichung innerhalb der sieben Messungen jeweils für die beiden Referenzgeräte und die Prüflinge.
2. Kontrolle ob die erhobenen Offsetwerte innerhalb der lt. [8] definierten Grenzen liegen.
3. Kontrolle der mit den Offsets korrigierten Messergebnisse zum Zielwert.

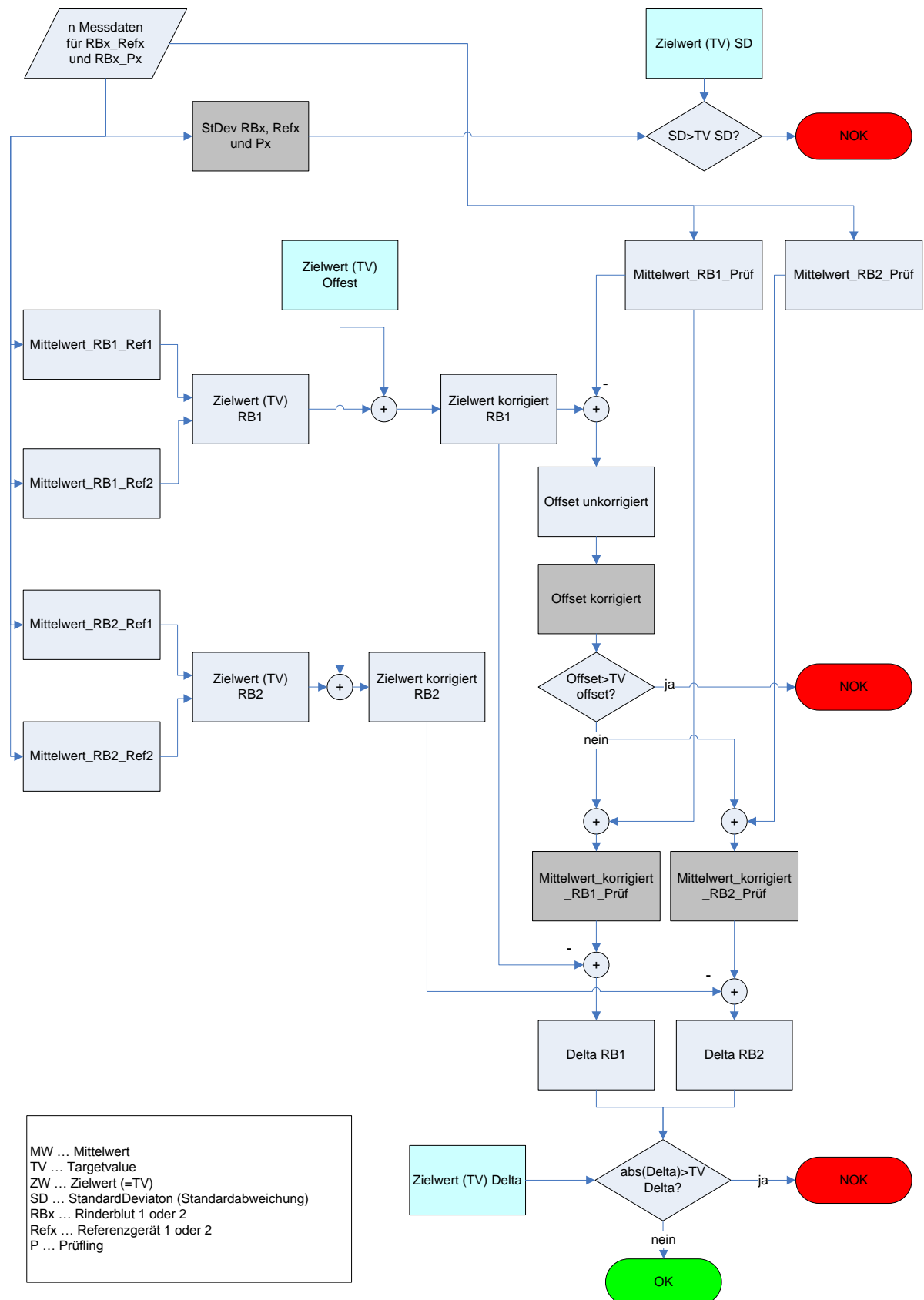


Abbildung 11: Ablauf der Offsetbewertung mit allen verwendeten Überprüfungen der Werte

### 1.5.3.2 Berechnungsschritte im Detail:

1. Berechnung der Standardabweichung für alle Datenreihen (Referenzgeräte mit RB1 und 2, sowie Prüfling)

$$StDev_{RBx_{Refx},RBx_P} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (1.2)$$

2. Diese so berechneten Standardabweichungen werden nun gegen die im MeCIS hinterlegten Grenzen geprüft.

$$StDev_{RBx_{Refx},RBx_P} = \begin{cases} OK, & Stdev \leq Grenzwert \\ NOK, & Sonst \end{cases} \quad (1.3)$$

3. Berechnung der Mittelwerte der Datenreihen (Referenzgeräte und Prüfling, je für RB1 und RB2)

$$\bar{x}_{RBx_{Refx},RBx_P} = \frac{\sum_{i=1}^n x_n}{n} \quad (1.4)$$

4. Berechnung der Zielwerte aus den Mittelwerten der Messungen an Referenzgerät 1 und 2 je für RB1 und RB2

$$ZW_{RBx} = \frac{\overline{x_{RBx_{Ref1}}} + \overline{x_{RBx_{Ref2}}}}{2} \quad (1.5)$$

5. Zu den so bestimmten Zielwerten wird der in der HPV [8] definierte Zielwert für den Offset addiert. Dadurch erhält man den korrigierten Zielwert für RB1 und RB2.

$$ZW_{korr\_RBx} = ZW_{RBx} + ZW_{Offset}(lt. HPV) \quad (1.6)$$

6. Nun erfolgt die Offsetberechnung für die Messreihen mit RB1

$$Offset_{unkorr,RB1} = ZW_{RB1} - \bar{x}_{RB1_P} \quad (1.7)$$

7. Dieser unkorrigierte Offset - Wert wird mittels EXCEL-Tool weiter verarbeitet. Im Wesentlichen wird eine Fehlerbudgetaufteilung vorgenommen. Daraus resultiert dann der korrigierte Offsetwert " $Offset_{korr}$ ".

8. An dieser Stelle erfolgt die zweite Überprüfung: Der korrigierte Offsetwert wird gegen die im MeCIS hinterlegten Grenzen geprüft. Die Überprüfung erfolgt dabei nur für die Messserien mit RB1.

$$Offset_{unkorr\_RB1} = \begin{cases} OK, & Offset_{unkorr\_RB1} \leq Grenzwert \\ NOK, & Sonst \end{cases} \quad (1.8)$$

9. Mit dem korrigierten Offset wird der zuvor erhobene Mittelwert des Prüflings für RB1 und RB2 korrigiert

$$MW_{korr\_RBx\_P} = \bar{x}_{RBx\_P} + Offset_{unkorr\_RB1} \quad (1.9)$$

10. Von diesen korrigierten Mittelwerten des Prüflings werden die vorher erhobenen Zielwerte der Referenz für RB1 und RB2 abgezogen.

$$\Delta_{RBx} = MW_{korr\_RBx\_P} - Offset_{unkorr\_RB1} \quad (1.10)$$

11. Damit ergibt sich einer Differenz (= Delta) die idealerweise gleich Null wäre. Dies ist aufgrund der Messtoleranzen der Referenzgeräte und des Prüflings in der Praxis allerdings nicht möglich. Daher wurde in der HPV [8] für jeden Messparameter des COOX-Moduls ein Grenzwert für den Absolutbetrag von Delta definiert. Die Überprüfung des Delta-Wertes ist der letzte Prozessschritt zur endgültigen Bewertung des COOX Moduls.

$$\Delta_{RBx} = \begin{cases} OK, & |\Delta_{RBx}| \leq Grenzwert \\ NOK, & Sonst \end{cases} \quad (1.11)$$

Beim Prozess der Endvermessung ist zu beachten, dass die Bewertung erst am Ende der gesamten Messserie, wenn alle Messdaten in das MeCIS eingepflegt wurden erfolgt. Das bedeutet: Obwohl z. B. die Prüfung der Standardabweichung (erster Prüfschritt) negativ ausgefallen ist, wird die Messserie fortgeführt.

Wie oben erwähnt (Kap. 1.5.3.1) sind im Rahmen der Endvermessung sieben Messungen durchzuführen. Lt. HPV [8] kann der Prüfer eine davon verwerfen (z.B. Standardabweichung = NOK, weil ein Messwert stark abweicht). Das bedeutet, für die Bewertung der Endvermessung sind mindestens sechs Messungen notwendig.

Ein Modul bekommt nur dann eine Freigabe, wenn alle drei Bewertungsschritte (siehe 1.5.3.1) positiv (= OK) bewertet wurden.

Wenn ein Modul in der Endvermessung negativ bewertet wird, gibt es keinen festgelegten Prozess, wie mit diesem Gerät / Modul verfahren wird. Es obliegt dem Prüfer, ob das Modul getauscht wird oder die Endvermessung wiederholt wird. Eine Wiederholung ist z. B. dann sinnvoll, wenn der Verdacht naheliegt, dass das Rinderblut an sich nicht in Ordnung war (z. B. falsche Lagerung), oder beim Tonometrieren ein Fehler passiert ist. Auch hier muss der Prüfer beurteilen wie oft eine Wiederholung sinnvoll ist und wann der Modultausch doch zielführender erscheint. Im Falle eines Modultauses wird ein neues Modul vom Lager in den Prüfling eingebaut und die Endvermessung damit wiederholt. Das entnommene Modul wird neu justiert und wieder auf Lager gelegt.

Zur Datenanalyse stehen alle, während der Endvermessung erhobenen Werte zur Verfügung. Dies sind alle erhobenen Einzelmesswerte der Referenzgeräte und der Prüflinge, sowie alle oben beschriebenen Zwischenergebnisse und Bewertungen, welche im MeCIS abgelegt werden.

Außerdem werden im MeCIS alle Daten (Messwerte und Testergebnisse) der Justage sowie der Endvermessung abgelegt. Diese sind den einzelnen COOX-Modulen und darin verbauten Baugruppen (Lichtleiter, Polychromator, PolyOX-Steuereinheit, Lampeneinheit) eindeutig zugeordnet. Weiters ist im MeCIS nachvollziehbar welches Modul in welches Gerät eingebaut wurde.

Damit ist es zu jeder Zeit möglich die Konfiguration eines **cobas b 221** Systems mit den zugehörigen Messdaten, sowie Ergebnissen und verbauten Modulen zu erheben.

Im Einzelnen können mit dem MeCIS z. B. folgende Frage- bzw. Aufgabenstellungen analysiert werden:

- Aus welchen Einzelkomponenten besteht ein COOX-Modul?
- Wie waren die Messwerte und Ergebnisse der Justage?
- Wann wurde das Modul justiert?
- In welchem Gerät wurde ein COOX-Modul eingebaut?
- Wie waren die Messwerte und Ergebnisse der Endvermessung?
- Wann wurde die Endvermessung durchgeführt?
- Wie oft wurde ein COOX-Modul endvermessen?

- Wie oft wurde ein COOX-Modul getauscht bevor das Gerät freigegeben werden konnte?
- Wer hat die Justage und die Endvermessung durchgeführt?
- Gegenüberstellung der Justagedaten mit den Endvermessungsdaten

# Kapitel 2

## Methoden zur Datenerfassung und Auswertung

Als Auswerte – Werkzeuge, sowie zur Darstellung der Ergebnisse, werden die beiden Programme Microsoft EXCEL (inkl. VBA) und MatLab herangezogen. Spezifische Befehle, die für die Auswertungen essentiell sind, werden in den folgenden Kapiteln erläutert.

Die Beschreibung der Methoden ist für diese Arbeit allgemein gültig. Wenn aufgrund der Ergebnisse der darauffolgende Schritt z. B. nach einer speziellen Filterung oder Einschränkung der Daten verlangt, wird dies in Kapitel 3 behandelt.

### 2.1 Datengewinnung

Zum Aufbereiten der Daten stehen zwei Werkzeuge zur Verfügung. Für die Endvermessungs- und Justagedaten kann das MeCIS herangezogen werden und der LogDBAnalyzer für die Daten der Standbyverifikation. Beide Werkzeuge verwenden, wie bereits erwähnt, Microsoft Access als Basis.

Obwohl die Datenaufbereitung ein wesentlicher Teil dieser Arbeit war, sollen in diesem Kapitel nur einige grundlegende Überlegungen dazu gestellt werden. Auf eine detaillierte Beschreibung der Strukturen der Abfragen und Tabellen wird verzichtet.

Für die Datenaufbereitung in Access werden die Abfragetypen

- Auswahlabfragen,
- Kreuztabellenabfragen,
- Tabellenerstellungsabfragen und
- Union – Abfragen

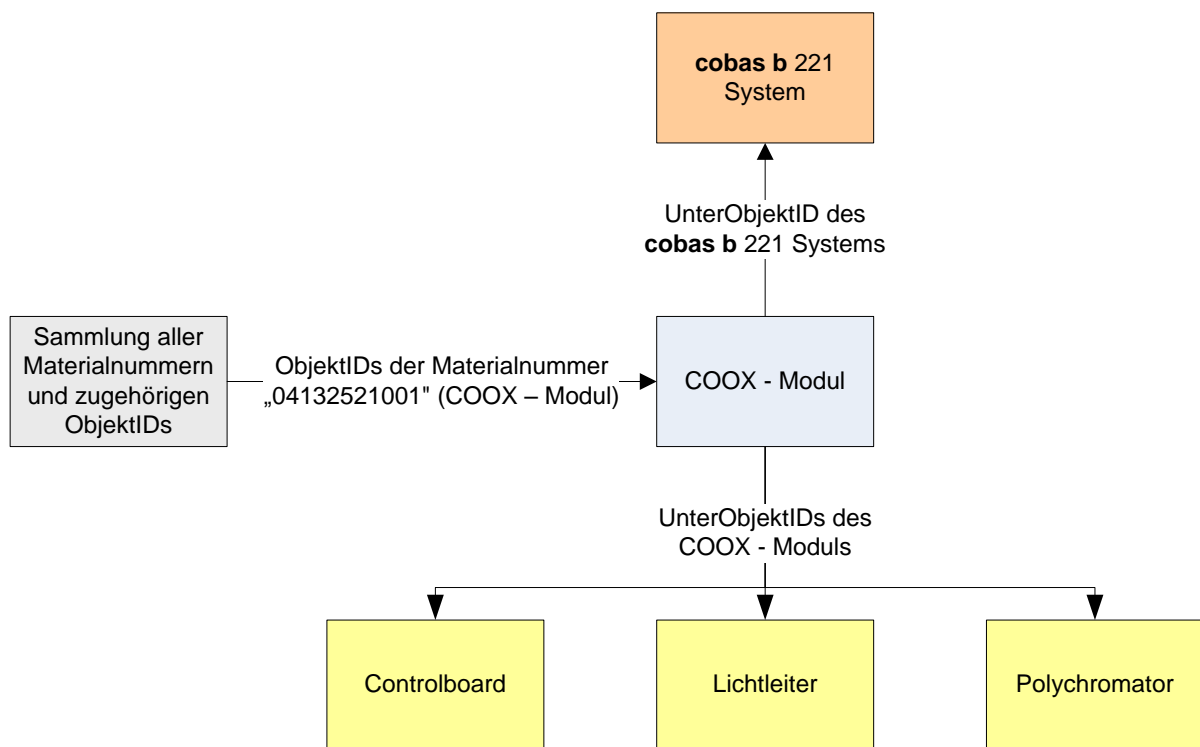
verwendet. Die ersten drei Abfragetypen werden für diese Arbeit als bekannt vorausgesetzt. Die Union – Abfrage stellt einen, möglicherweise nicht oft verwendeten und dem Leser nicht bekannten Typ dar und soll daher kurz erklärt werden. In der Hilfe von Access heißt es: „Eine Union-Abfrage kombiniert die Ergebnisssets von mehreren ähnlichen Auswahlabfragen“. [9] Das bedeutet: Mit diesem Abfragetyp ist es möglich, die Ergebnisse von Auswahlabfragen zusammenzufassen. Dies ist besonders dann nützlich, wenn sich die Spaltennamen in den Auswahlabfragen unterscheiden, aber ein gemeinsames Datenblatt gewünscht wird.

Ziel aller erstellten Abfragen und Tabellen ist es, mit einigen wenigen Top Level – Datensets die Auswertungen durchzuführen. Dabei werden diese als EXCEL – Arbeitsmappen exportiert. Dies ermöglicht sowohl eine weitere Bearbeitung in EXCEL, als auch den Import in MatLab.

### **2.1.1 MeCIS- und Justagedaten**

Für alle in einem Gerät verbauten Komponenten und das Gerät selbst, sind Materialnummern im MeCIS definiert. Jeder Test wird nach einer Prüfvorschrift durchgeführt, welche wiederum im MeCIS mit Namen und einer eindeutigen Nummer identifizierbar ist. Für ein COOX – Modul lautet die Materialnummer „04132521001“ und die Nummer der Prüfvorschrift "04699521001". Im MeCIS stellt jedes COOX – Modul, sowie alle verbauten Komponenten jeweils ein Objekt mit einer zugehörigen ObjektID dar. Die Komponenten des COOX – Moduls sind dabei sogenannte UnterObjektIDs. Aus Sicht des Gerätes, in welchem das Modul verbaut wurde, stellt das COOX – Modul die UnterObjektID dar (siehe Abbildung 12)





*Abbildung 12: Schematische Darstellung des Zusammenhangs der Komponenten über die ObjektIDs für COOX – Module im MeCIS*

Um nun zu den einzelnen Objekte (Komponenten) auch Messwerte, bzw. Testergebnisse darstellen zu können ist die sogenannte TestID notwendig. Diese stellt für jeden durchgeführten Test (Justage und Endvermessung) eine eindeutige Nummer dar, mit der alle Testergebnisse und Messwerte identifiziert werden können. Dazu werden im MeCIS alle TestIDs, die zu einer ObjektID durchgeführt wurden, verknüpft. Damit ist es möglich der ObjektID eines COOX – Moduls die durchgeführten Endvermessungen zuzuordnen (auch wenn die Endvermessung wiederholt wurde).

Mit diesen Informationen kann die Geschichte eines COOX – Moduls aus dem MeCIS extrahiert werden. Das Ergebnis einer solchen Darstellung könnte wie in Tabelle 1 aussehen.

Tabelle 1: Mögliche Darstellung der Geschichte eines COOX - Moduls

Endvermessung OID	DEV SNr	COOX SNr	Einbau-/ Testdatum	Ein-/ Ausbau	Materialnr	SubModul_OID/Test_ID/ DEV_OID	BEZEICHNUNG	Modul- Testergebnis
417035	a	b	26-Nov-07	E	04361768001	414989	LAMPENEINHEIT-BILIRUBIN 9720.12A/M18.0	
417035	a	b	26-Nov-07	E	04365577001	416958	POLYCHROMATOR BILIRUBIN 9720.12A/M10.0	
417035	a	b	26-Nov-07	E	04358058001	417036	POLYOX KX-CONTROL 9700LY3A/E00.0	
417035	a	b	26-Nov-07	E	03337154001	416616	cobas b 221<6>=Roche OMNI S6 System	
417035	a	b	04-Dez-07	T	04132521001	488853	PV COOX ENDVERMESSUNG OMNI S	-1
417035	a	b	11-Dez-07	T	04132521001	491681	PV COOX ENDVERMESSUNG OMNI S	-1
417035	a	b	13-Dez-07	A	04365577001	416958	POLYCHROMATOR BILIRUBIN 9720.12A/M10.0	
417035	a	b	13-Dez-07	E	04365577001	421600	POLYCHROMATOR BILIRUBIN 9720.12A/M10.0	
417035	a	b	15-Dez-07	T	04132521001	493768	PV COOX ENDVERMESSUNG OMNI S	1

Aus der dargestellten Tabelle lassen sich folgende Informationen ablesen:

Im Modul mit der Seriennummer b wurden am 26. Nov. 2007 die Submodule mit den UnterObjektIDs 414989, 416958 und 417036 eingebaut. Das Modul selbst wurde ebenfalls am 26. Nov. 2007 in ein **cobas b** 221 System mit der Seriennummer a eingebaut. Am 4. Und 11. Dez. 2007 wurde die Endvermessung mit den TestIDs 488853 und 491681 durchgeführt, beide Male mit negativem Ergebnis (-1). Daher wurde am 13. Dez. 2007 der Polychromator getauscht und die Endvermessung am 15. Dez. 2007 wiederholt, diesmal mit positivem Ergebnis.

Über die TestIDs der Endvermessung lassen sich die einzelnen Messwerte aus dem MeCIS extrahieren.

Bei den Testergebnissen wird zwischen Modultestergebnissen, Einzeltestergebnissen und Messwertbewertungen unterschieden. Im Falle der Endvermessung ist die Unterscheidung wie folgt definiert:

Messwertbewertung ... Ergebnis für einen einzelnen Messwert

Einzeltestergebnis ... Aggregiertes Ergebnis der Messwertbewertungen für ein Teilergebnis (z. B. Vermessung einer Messserie mit RB1)

Modultestergebnis ... Aggregiertes Einzeltestergebnis

Als Grundlage aller für diese Arbeit zu erstellenden Abfragen und Tabelle dienen die rot umrandeten MeCIS – Tabellen lt. Abbildung 13.

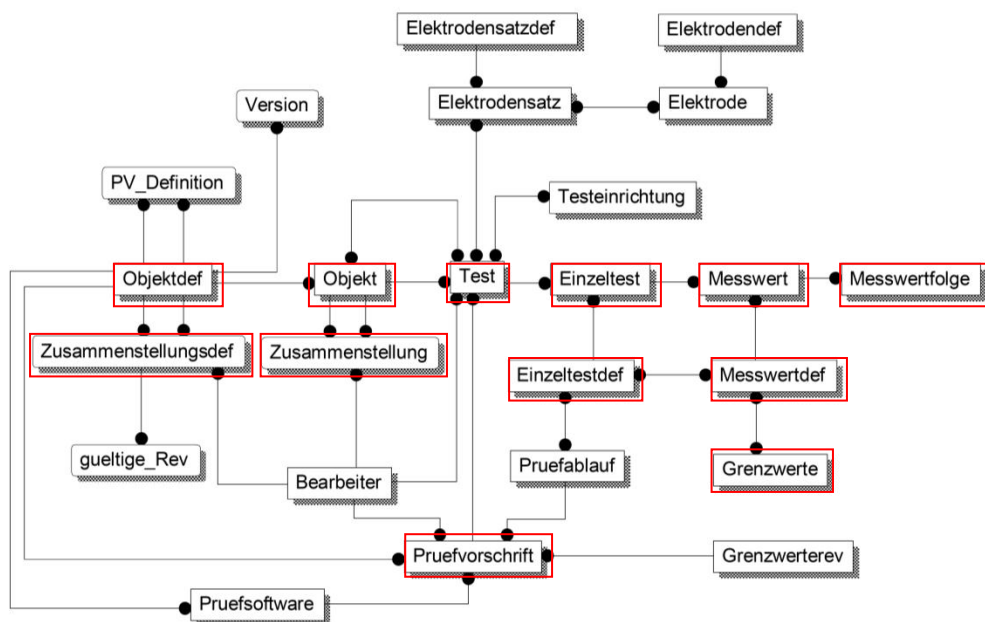


Abbildung 13: Strukturelle Darstellung der Tabellenverknüpfung des MeCIS. Quelle [6]

Da die Auswertung der Daten nicht von Fehlern beeinflusst werden soll, die bei den Referenzgeräten auftreten, dürfen folgende Fehlerfälle in der Basis für die Auswertung nicht vorkommen:

1. NOK – Bewertungen der Standardabweichungen der Messserien für die Referenzgeräte. Die Modulendvermessung würde negativ beurteilt werden, obwohl alle Daten der Prüflinge in Ordnung sind.
2. Messserien mit weniger als sechs Messungen, da bereits deswegen eine Modulendvermessung negativ beurteilt wird, im Prinzip aber von den Messergebnissen unabhängig ist.
3. Fehler bei der Aufzeichnung der Start- und Endzeit der Endvermessung
4. Die Daten sollen erst ab dem 01.03.2007 angezeigt werden, da das MeCIS erst ab diesem Zeitpunkt zur Verwendung freigegeben war. Etwaige frühere Daten werden als Testdaten angenommen und nicht ausgewertet.

Mit diesen Überlegungen und den oben beschriebenen Zusammenhängen können sämtliche Abfragen und Tabellen erstellt werden.

## **2.1.2 Standbyverifikation**

Will man die Daten der Standbyverifikation mit jenen des MeCIS kombinieren, gestaltet sich dies schwieriger als im vorangegangenen Kapitel der MeCIS – Daten. Der Grund dafür ist, dass die Daten der Standbyverifikation nicht im MeCIS eingetragen, sondern als Gerätelogfiles gespeichert werden. Alle diese einzelnen Gerätelogfiles können mittels LogDBAnalyzer in eine einzige Datenbank importiert werden (siehe auch Kapitel 1.4.2 und 1.4.3). Die Schwierigkeit besteht nun darin, dass es keine eindeutige Zuordnung der Gerätelogdaten mit denen des MeCIS gibt, da es sich um zwei verschiedene Systeme handelt. Die Zuordnung der Daten kann in diesem Fall nur über die Seriennummer des Gesamtgerätes und den Datum- / Zeitstempel der aufgezeichneten Daten bewerkstelligt werden.

Da die zu importierende Datenmenge sehr umfangreich ist, empfiehlt es sich mittels Vorfilterung nur Daten zu importieren, die für die benötigten Auswertungen herangezogen werden. Dazu ist es möglich im LogDBAnalyzer das Befüllen von nicht verwendeten Tabellen zu deaktivieren, aber auch mittels Anfügeabfragen eigens für diese Arbeit Tabellen zu erstellen.

## 2.2 Statistik

### 2.2.1 Korrelationsrechnung

Die Korrelationsrechnung stellt den Zusammenhang zweier Variablen dar [10]. Wenn z. B. ein Parameter der Justage mit einem anderen Parameter der Endvermessung sehr gut korreliert, wäre es möglich bereits zum Zeitpunkt der Justage das Ergebnis der Endvermessung zu bestimmen.

#### 2.2.1.1 Korrelationsrechnung nach Pearson

Die am häufigsten benutzte Korrelation ist die Produktmomenten – Korrelation nach Pearson:

$$r_{xy} = \frac{s_{xy}}{sd_x sd_y} \text{ mit } s_{xy} = \frac{1}{n-1} \sum_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) \quad (2.1)$$

Um die Ergebnisse der Produktmomenten – Korrelation interpretieren zu können, ist es notwendig über die Eigenschaften derselben Bescheid zu wissen:

1. „Ein einziger Ausreißer, genügend weit von den übrigen Daten entfernt, kann die Korrelation in jeder Stichprobe beliebig nahe an jeden möglichen Wert heranbringen.“ [10] Weiter heißt es: „Die Korrelation ist also nicht robust.“ Als robustere Alternative zur Korrelation nach Pearson wird die Rangkorrelation nach Spearman angegeben.
2. Sie misst nur den linearen Zusammenhang zweier Variablen [10]. Das bedeutet, ein niedriger Korrelationskoeffizient bedeutet nicht gezwungenermaßen, dass es keinen Zusammenhang zwischen beiden Variablen gibt. Es könnte ein nichtlinearerer Zusammenhang bestehen.

Da bei den zugrundeliegenden Daten Ausreißer (z. B. extreme Werte bei NOK-Bewertungen) zu erwarten sind, erscheint die Korrelationsrechnung nach Pearson nicht zielführend.

### 2.2.1.2 Korrelationsrechnung nach Spearman

„Ein Maß für den Zusammenhang zwischen zwei Variablen, das nicht nur den linearen Zusammenhang misst, gründet sich auf den Rängen: Die Spearmansche Rangkorrelation ist die einfache Korrelation zwischen den Rängen der  $x_i$  und den Rängen der  $y_i$ .“ [10].

$$r_{xy}^{(SP)} = \frac{SRang\langle X \rangle, SRang\langle Y \rangle}{sd_{Rang\langle X \rangle} sd_{Rang\langle Y \rangle}} \quad (2.2)$$

Es ist allerdings zu bemerken, dass nichtlineare Zusammenhänge nur dann erkannt werden, wenn beide Variablen einen monotonen Zusammenhang aufweisen. Ist dies nicht der Fall (z. B. paraboloider Zusammenhang), erkennt auch die Korrelation nach Spearman den Zusammenhang nicht.

Ein weiterer Vorteil der Rangkorrelation nach Spearman ist, dass die Verteilung von  $X$  respektive  $Y$  ignoriert wird. [10] Das bedeutet, mit dieser Methode können Zusammenhänge auch zwischen Stichproben unterschiedlicher bzw. nicht bekannter Verteilung festgestellt werden.

Da sowohl die Korrelation nach Pearson, als auch nach Spearman in der Literatur ausreichend beschrieben sind, wird auf eine detaillierte Erklärung der verwendeten Formeln verzichtet. MatLab stellt zur Berechnung der beiden Methoden die Funktion `corr(num,'type','<Type>')` zur Verfügung, wobei für „<Type>“ „Pearson“ oder „Spearman“ angegeben wird.

Will man nun angeben wie stark ein etwaiger Zusammenhang ist, ist es hilfreich den Korrelationskoeffizienten in verschiedene Bereiche zu klassifizieren (Tabelle 2):

Tabelle 2: Klassifizierung der Korrelationskoeffizienten in fünf Korrelationsbereiche,  
Quelle: [11]

Bereich Korrelationskoeffizient r	Bedeutung
$0 <  r  < 0,2$	Sehr geringe Korrelation
$0,2 <  r  < 0,5$	geringe Korrelation
$0,5 <  r  < 0,7$	Mittlere Korrelation
$0,7 <  r  < 0,9$	Hohe Korrelation
$0,9 <  r  < 1$	Sehr hohe Korrelation

## 2.2.2 Darstellung des Korrelationskoeffizienten

Rechenprogramme wie MatLab geben den Korrelationskoeffizienten in Matrizen aus, wobei sich die Darstellung des Korrelationskoeffizienten bei großen Matrizen in der Regel als schwierig erweist. Beispiel: Es sollen zwei Matrizen mit je 35 Spalten miteinander korreliert werden. Dies würde eine 35x35 Korrelationskoeffizienten-Matrix ergeben, die durch ihre Größe unübersichtlich ist. Daher wird auf die Darstellung der Koeffizientenmatrix verzichtet und nur der Bereich der maximal positiven und negativen Korrelation angegeben. Um sich nun doch einen Überblick über die Korrelationen zu verschaffen, wird die etwas unübliche Darstellung der Korrelationskarte gewählt. Dabei wird jedem Korrelationskoeffizienten eine Farbe zugeordnet, die dann in einer Grafik ähnlich der Darstellung von z.B. Hitzeverteilungen eingetragen wird. Hohe Korrelationen werden mit intensiveren Rottönen („wärmer“) dargestellt als niedrige. Mit obigem Beispiel würde sich eine Grafik mit 35x35 Bildpunkten ergeben (Abbildung 14). Die Zuordnung der Bildpunkte erfolgt dabei analog zur Koeffizientenmatrix mit Werten: Der Bildpunkt für z. B. Zeile 5 und Spalte 10 entspricht dem Korrelationskoeffizienten der Wertematrix an der Stelle 5, 10. MatLab stellt hierzu die Funktion *image* zur Verfügung.

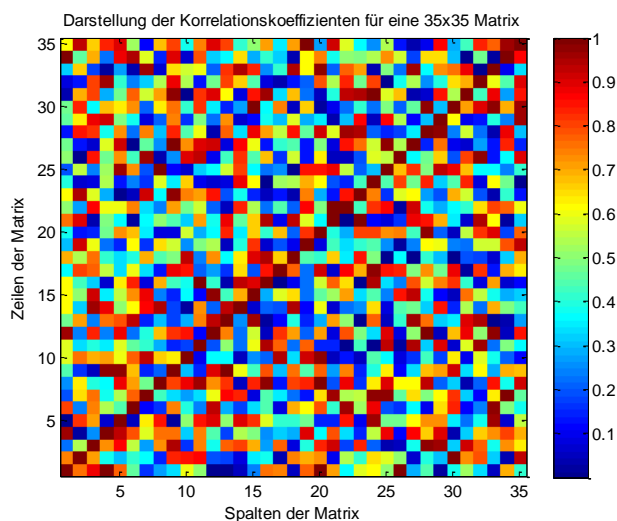


Abbildung 14: Beispiel zu Darstellung einer 35x35 Matrix als Korrelationskarte

Diese Darstellung soll Aufschluss über die Stärke der Korrelation geben. Dabei ist es unerheblich ob es sich dabei um eine positive oder negative Korrelation handelt. Daher wird nur der Absolutbetrag der Korrelationskoeffizienten dargestellt. Weiters wurden zur besseren Darstellung der Daten, die Zeilen und Spalten nach ihrem Mittelwert aufsteigend sortiert. Dabei wurde berücksichtigt, dass nur nach den ganzen Zeilen und den ganzen Spalten sortiert wird, damit die Zuordnung der Daten korrekt bleibt.

### 2.2.3 Darstellung nichtlinearer Zusammenhänge

Der Nachteil der Korrelationsrechnung nach Spearman ist, dass Nichtlinearitäten nur dann erkannt werden, wenn die Daten monoton zusammenhängen. Im Sinne einer vollständigen Analyse sollen daher die zugrunde liegenden Daten auf Nichtlinearitäten geprüft werden.

Für einen nichtlinearen Zusammenhang wäre es nun möglich, verschiedene nichtlineare Modelle in die Korrelationsrechnung zu implementieren (z. B. Parabelmodell), oder auf das Mittel der explorativen Datenanalyse, d.h. die visuelle Darstellung, zurückzugreifen. Dies hat zwar den Nachteil, dass mitunter sehr viele Grafiken zu analysieren sind, allerdings erscheint es in diesem Fall durchaus sinnvoll, um nicht wahllos nichtlineare Modelle zu untersuchen.



Als Mittel der Wahl gibt die Literatur [10] zur Darstellung von Korrelationen zweier Stichproben Streudiagramme an. Abbildung 15 soll dies verdeutlichen: Bei dieser Verteilung besteht ganz offensichtlich ein nichtlinearer Zusammenhang (in diesem Fall, ein paraboloider). Berechnet man den Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt dieser  $-0,08$  und man würde einen Zusammenhang ausschließen. Versucht man allerdings die Verteilung mit einem Polynom (hier 2. Ordnung) anzunähern und dann den Korrelationsfaktor zu berechnen, wird dieser gleich  $0,77$  und man schließt zurecht auf einen Zusammenhang 2. Ordnung.

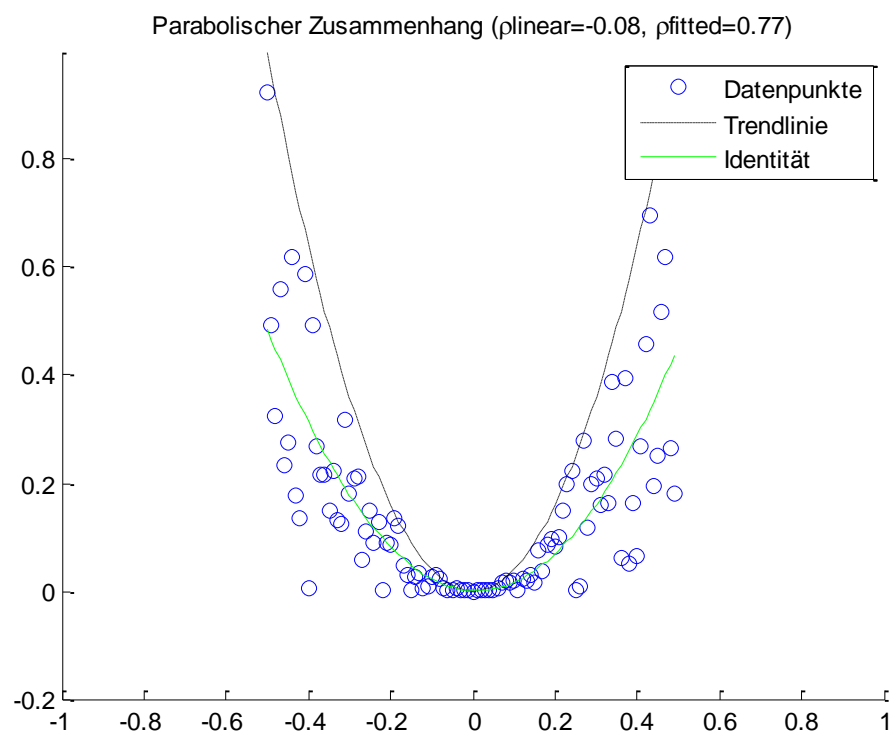


Abbildung 15: Darstellung eines nichtlinearen Zusammenhanges (Parabel).

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten für angenäherte Modelle erfolgt nun nicht mehr wie oben beschrieben, sondern nach folgendem Schema [12]:

$$r = \sqrt{1 - \frac{SSE}{SST}} \quad (2.3)$$

mit

$$SSE = \sum_{i=1}^n (y_i - y_{fit_i})^2 \text{ (Sum of squared Errors)} \quad (2.4)$$

und

$$SST = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \text{ (Sum of squared Totals)} \quad (2.5)$$

mit

$$e = y - y_{fit} \quad (2.6)$$

e	...	Fehlervektor
y	...	Vektor der Variablen
y <sub>fit</sub>	...	angenäherte Werte (z.B. nach dem Least Squares – Verfahren)

MatLab stellt für die Darstellung von Streudiagrammen den Befehl *scatter* zur Verfügung. Allerdings kann so nur jeweils ein Parameter der Justagedaten mit einem Parameter der Endvermessungsdaten dargestellt werden. Der Nachteil dabei ist, dass dann ca. 600 Grafiken erstellt werden würden. Als Alternative dazu wurde der Befehl *gplotmatrix* verwendet. Dieser kann eine von den Eingangsmatrizen abhängige Anzahl an Plots in einer Grafik gemeinsam darstellen. In diesen Grafiken dargestellt werden:

- Datenpunkte (Werte der Justagedaten zu den Endvermessungsdaten)
- Lineare Trend- oder Ausgleichsline (eingezeichnet nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate)
- Lineare Identitätslinie (Linie bei der alle Datenpunkte exakt übereinstimmen würden (Steigung = 1, Schnittpunkt mit der y – Achse = 0))
- Linearer Korrelationsfaktor (Korrelationsfaktor aus der linearen Korrelationsrechnung nach Spearman)

Da es sich bei den zu korrelierenden Daten um Daten unterschiedlicher Einheiten und Wertebereichen handelt, müssen diese zur Darstellung normiert werden. Die Normierung erfolgt durch Mittelwertbefreiung und Division durch die Standardabweichung nach [10]:

$$Data_{norm} = \frac{(Data - mean(Data))}{stdv(Data)} \quad (2.7)$$

Neben der Unabhängigkeit von Wertebereichen und Einheiten ergibt sich nach [10] noch ein weiterer Vorteil: Zur Darstellung wird immer der gleiche Maßstab verwendet, wodurch der Vergleich vereinfacht wird.

## 2.3 Streulichtmessung

„Man versteht unter Streulicht jene Strahlung, die bei einer festen Wellenlängeneinstellung den Monochromator verlässt, aber eine völlig andere Wellenlänge hat, als die gewählte.“ [13]

Dies bedeutet, dass am CCD-Array an einer bestimmten Pixelposition eine Wellenlänge detektiert wird, die gar nicht vorhanden ist. Und weiter heißt es: „Die Ursachen sind vielfältig und vorwiegend instrumenteller Art: Unregelmäßigkeiten des Gitters, zufällige Reflexionen im Inneren des Monochromators, verschmutzte oder gealterte Oberflächen der optischen Elemente - um nur die häufigsten Ursachen zu nennen.“ [13]

Die obige Definition gilt gleichermaßen für einen Polychromator, da der einzige Unterschied darin besteht, dass mehrere Wellenlängen vorhanden sind. Das bedeutet, dass aus dem Spektrum des einfallenden Lichtes nicht nur eine Wellenlänge gefiltert wird (Monochromator), sondern mehrere Wellenlängen räumlich aufgefächert erfasst werden können.

Die Gehäuseinnenseite des Polychromatormoduls ist mit einem schwarzen Lack überzogen. Dadurch wird erreicht, dass auf das Gehäuse auftreffende Strahlung absorbiert wird. Im Zuge des Herstellungsprozesses des Gehäuses sind Verunreinigungen an der Innenseite nicht auszuschließen. Dies können z. B. raue Oberflächen, unzureichende Lackierung oder Schmutz sein. Wenn Licht auf diese

Defekte trifft, kommt es zu Streulicht, welches im ungünstigsten Fall vom Detektor zusätzlich aufgenommen wird.

Das Polychromatorgehäuse wird von einem externen Lieferanten hergestellt und an Roche Diagnostics geliefert. Um den oben genannte Effekten vorzubeugen, wurde einerseits der Herstellungsprozess des Lieferanten genau beurteilt und andererseits werden die Gehäuse in der Wareneingangskontrolle von Roche Diagnostics geprüft. Allerdings werden nicht 100% der Gehäuse beurteilt, sondern nur Stichproben. Daher soll in dieser Arbeit der Effekt von Streulicht untersucht werden.

Das Prinzip von zwei Möglichkeiten wie Streulicht detektiert werden kann, wird in Abbildung 16 dargestellt:  $\lambda_1$  wird aufgrund von Verschmutzungen am Polychromatorgitter (z. B. Staub) falsch detektiert. Für  $\lambda_3$  ist die Ursache der Falschdetektion eine Reflexion am Gehäuse, welche z. B. durch unzureichende Lackierung zustande kommen könnte. Einzig  $\lambda_2$  wird korrekt detektiert.

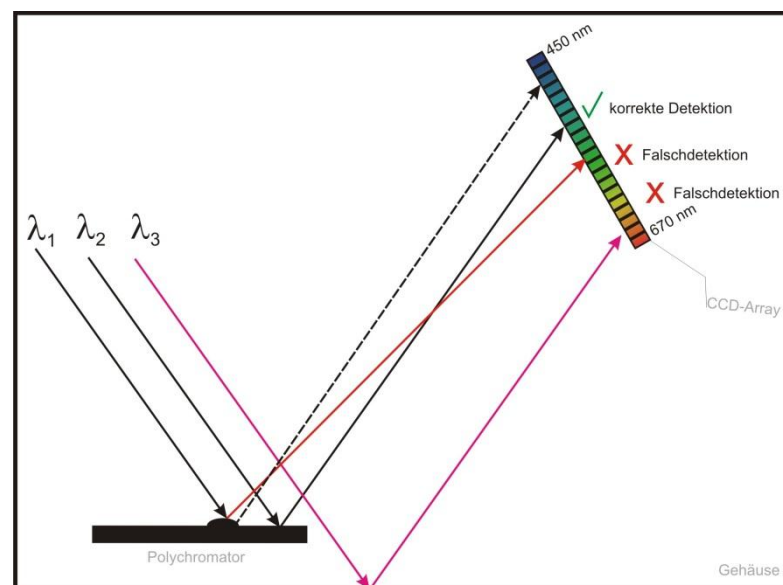


Abbildung 16: Prinzip der Detektion von Wellenlängen, durch ein verschmutztes Polychromatorgitter ( $\lambda_1$ ), oder durch Gehäusefehler ( $\lambda_3$ ) detektiert werden.  $\lambda_2$  wird korrekt detektiert.

### 2.3.1 Verfahren

Um ein System auf Streulicht untersuchen zu können, benötigt man eine Lichtquelle, die das Licht schmalbandig emittiert (z. B. Laser), oder aber man verwendet optische Filter. Mit optischen Filtern kann aus dem Spektrum der verwendeten Lichtquelle eine bestimmte Wellenlänge selektiv gefiltert werden. Das bedeutet: Wenn am Detektor im Bereich der gefilterten Wellenlänge Licht detektiert wird, muss es sich dabei um Streulicht handeln.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung von sogenannten Bandenfiltern. Diese haben die Eigenschaft über mehrere Durchlass- und Absorptionsbanden zu verfügen [14]. Dies kann auf die Streulichtmessung bezogen von Vorteil sein, da man mehrere Wellenlängen gleichzeitig filtern kann.

Aus Kostengründen bzw. Verfügbarkeit des Testequipments wurde für die Streulichtmessung der optische Bandenfilter „BG36“ (Dicke 3 mm) gewählt.

Aus dem, lt. Hersteller angegebenen, Extinktionsverlauf (Abbildung 17) ist ersichtlich, dass der Filter zwei hohe Peaks aufweist. Die Extinktion liegt dabei für den ersten Peak fast bei 5 und beim zweiten über 7. Das bedeutet, dass das einfallende Licht für diese Bereiche um den Faktor  $10^5$  bzw.  $10^7$  abgeschwächt wird. Aufgrund dieser hohen Absorption eignen sich diese Bereiche zur Streulichtuntersuchung besonders gut, da Wellenlängen in diesen Bereichen fast vollständig absorbiert werden. Als Lichtquelle wurde dabei eine Halogen-Lampe verwendet, wie sie auch in den fertigen Geräten Anwendung findet.

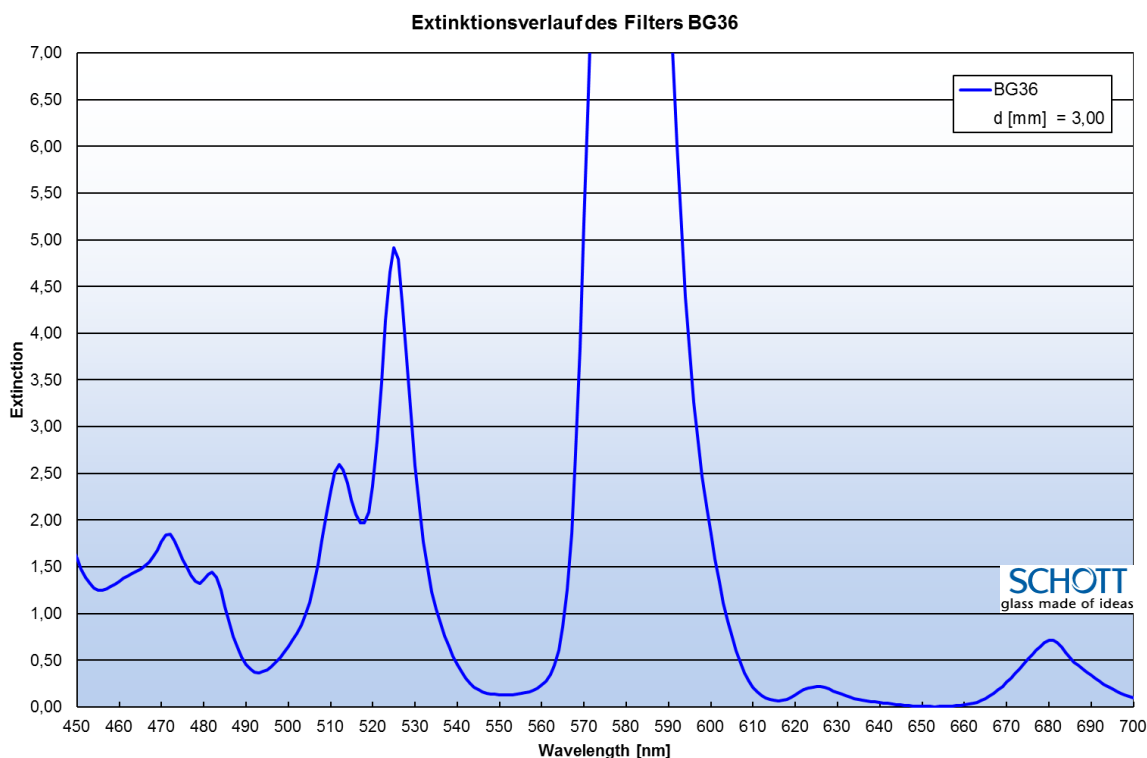


Abbildung 17: Extinktionsverlauf des Bandenfilters BG36 [15]

Frühere Streulichtuntersuchungen von Roche Diagnostics zeigten dass, für die beiden in Abbildung 17 sichtbaren hohen Peaks, die erreichbare Absorption bei einem Wert von 3 liegt. Das bedeutet, dass die gemessene Intensität um den Faktor 1000 niedriger ist als die eingestrahlte. Dieser Wert wird als Grenzwert für die Untersuchungen herangezogen. Es soll für eine Stichprobe von Modulen untersucht werden, ob bei einer Streulichtmessung der Grenzwert von 3 bei den beiden Peaks überschritten wird. Die Stichprobe soll sich aus Modulen zusammensetzen, deren Bewertung in der Endvermessung negativ war und solchen, bei denen die Bewertung noch nicht durchgeführt wurde.

### 2.3.2 Messtechnischer Aufbau

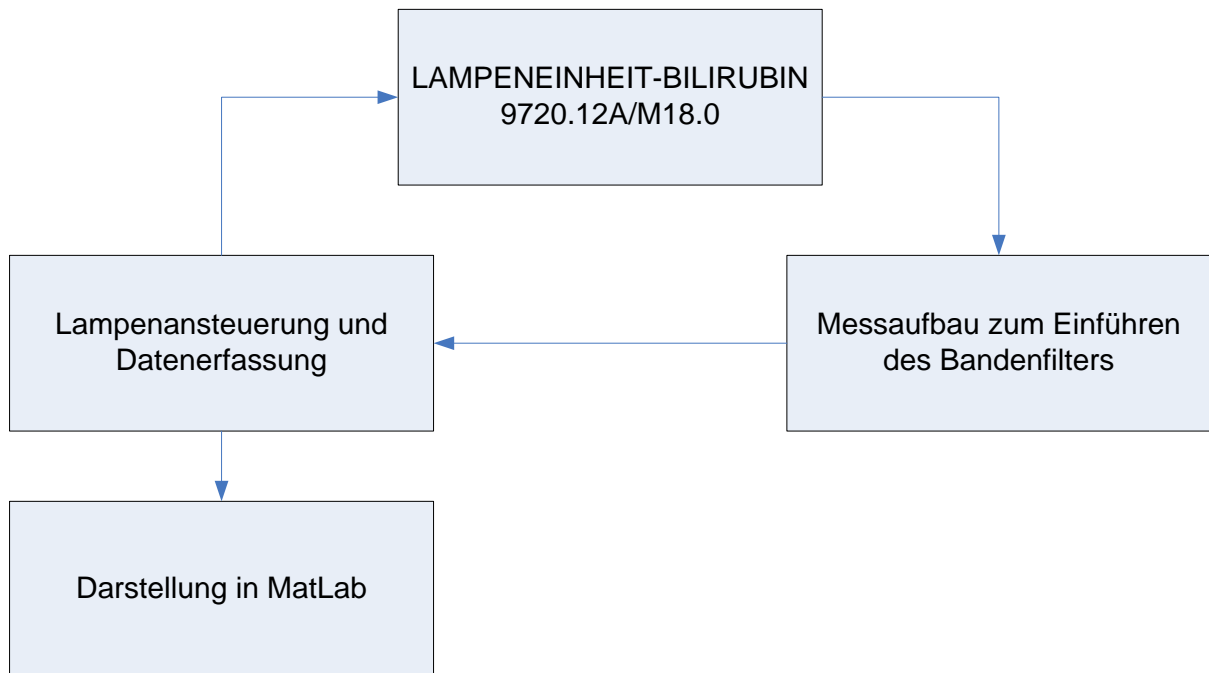


Abbildung 18: Schematischer Aufbau der Streulichtmessung

Zur Ansteuerung und Datenerfassung wird die firmeninterne Software „pxmess30“ verwendet. Die Software erfüllt folgende Aufgaben:

1. Kommunikation zum Spektrometer
2. Lampenansteuerung
3. Datenerfassung

### 2.3.3 Absorptionsmessung

Von der Lampeneinheit wird das Weißlicht mittels der Strahleinkopplung in den Messaufbau appliziert. Zum Erreichen der maximalen Intensität an der Strahlauskopplung dient die verschiebbare Fokussierlinse. Nach dem Einstellen der maximalen Intensität wird der Abstandshalter, sowie der Shutter angebracht. Abbildung 19 zeigt den verwendeten Messaufbau:

- 1) Strahleinkopplung der weißlicht Halogen - Lampe,
- 2) Fokussierlinse,
- 3) Abstandhalter um den Bandenfilter einführen zu können,
- 4) Shutter,
- 5) Strahlauskopplung zum Polychromator,
- 6) Bandenfilter BG36

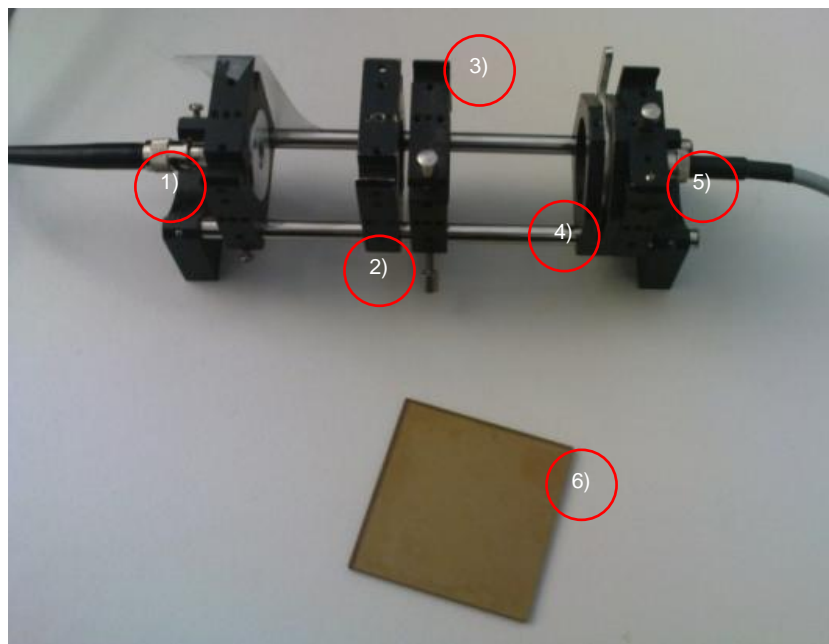


Abbildung 19: Messaufbau zum Generieren der Messwerte für hell, dunkel und Referenz.



Nach dem Lambert – Beer´schen Gesetz [16] berechnet sich die Absorption (oft auch Extinktion bezeichnet) aus

$$A = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) \quad (2.8)$$

$I_0$  Eintrittsintensität

$I$  Austrittsintensität

Auf die Streulichtmessung in diesem Kapitel angewandt, entspricht  $I_0$  der detektierten Strahlung ohne Filter und  $I$  der mit Filter. Um systematische Fehler in der Messung ausschließen zu können, wird außerdem das Dunkelspektrum ermittelt. Dies entspricht jenem Spektrum welches am CCD – Array ohne eingeschaltete Lichtquelle bzw. bei unterbrochenem Strahlengang erzeugt wird und kommt durch die Grundladung und dem damit verbundenen Leckstrom der einzelnen Pixel zustande. Zur Messung ist im Versuchsaufbau (Abbildung 19) der Shutter eingebaut worden.

Zur Bestimmung der Absorption sind daher drei Messungen notwendig:

1. Messung ohne Filter BG36
2. Messung mit Filter BG36
3. Messung mit unterbrochenem Strahlengang (Shutter geschlossen)

Pro Messung ergibt sich ein Spektrum von 512 Messwerten mit einer Auflösung von 0,4 nm. Um Ungenauigkeiten oder Fehler bei der Durchführung der Schritte 1 bis 3 zu minimieren, werden diese Schritte dreimal wiederholt und aus den gewonnenen Daten der Mittelwert gebildet. Damit erweitert sich Gleichung ( 2.8 ) zu

$$A = \log\left(\frac{\overline{I_0 - I_{dunkel}}}{\overline{I - I_{dunkel}}}\right) \quad (2.9)$$

$I_0$  Eintrittsintensität

$I$  Austrittsintensität

$I_{dunkel}$  Referenzintensität

Zur Beurteilung werden die, nach Gleichung ( 2.9 ), erhobenen Absorptionswerte grafisch dargestellt und auf Grenzüberschreitungen geprüft (siehe 2.3.1).



# Kapitel 3

## Ergebnisse

### 3.1 Datentabellen und Abfragen

Als zentrale Tabelle wurde die Tabelle „\_\_tbl\_ZUS\_COOX\_History“ erstellt. Diese stellt die gesamte Geschichte eines COOX-Moduls inkl. aller Endvermessungen und Modulein- und Ausbauten dar. Weiters wird in dieser Tabelle angegeben in welchem Gerät das COOX-Modul verbaut wurde.

Für die Auswertungen werden zudem folgende Abfragen verwendet:

*Tabelle 3: Auflistung der für die Datenauswertung erstellten MS Access - Abfragen, sowie einer Beschreibung. Zusätzlich wird angegeben in welchem Kapitel die Abfrage zur Anwendung kommt.*

Name der Abfrage	Beschreibung	Verwendung in Kapitel
___Bqry_BEW_COOX_EV_RefOK	Messwertbewertungen aller COOX - Parameter	3.2 Fehlerverteilung und Kombination der Ausfälle
___Bqry_All_EVNOK_BiliRB2-Werte_zu_JustageDaten_LE	Alle Werte für Bilirubin für RB2 bei denen die Endvermessung mit NOK bewertet wurde (Modultestergebnis) für die einzelnen Module	Kapitel 3.3 Korrelation
___Bqry_All_EVNOK_BiliRB2-Werte_zu_JustageDaten_LL		
___Bqry_All_EVNOK_BiliRB2-Werte_zu_JustageDaten_PolyChromator		
___Bqry_All_EVOK_BiliRB2-Werte_zu_JustageDaten_LE	Alle Werte für Bilirubin für RB2 bei denen die Endvermessung mit OK bewertet wurde (Modultestergebnis) für die einzelnen Module	
___Bqry_All_EVOK_BiliRB2-Werte_zu_JustageDaten_LL		
___Bqry_All_EVOK_BiliRB2-Werte_zu_JustageDaten_PolyChromator		
___Bqry_AlIRB2PX_Bili_delta	Alle Werte für Bilirubin RB2Px_delta	3.5 Lage der Messwerte

## 3.2 Fehlerverteilung und Kombination der Ausfälle

Wie in 1.5.3 beschrieben, besteht im Falle einer negativen Bewertung der Endvermessung die Möglichkeit, diese zu wiederholen oder das Modul zu tauschen. In diesem Kapitel wird dargestellt inwieweit ein Modultausch oder die Wiederholung der Endvermessung zu einer positiven Bewertung derselben geführt hat.

Bem.: Die Untersuchung ist nur für das Polychromatormodul sinnvoll, da die Lampeneinheit, der Lichtleiter und das Control-Board im Aufzeichnungszeitraum nie aufgrund einer vorherigen negativen Bewertung der Endvermessung getauscht wurden.

Betreffend die COOX-Endvermessung wurde als Datenquelle im MeCIS eine Datenbankabfrage erstellt, die einen Überblick über alle, in einem Gerät (**cobas b** 221 System) verbauten Einzelmodule des COOX-Moduls (Lichtleiter, KX-Controlboard, Lampeneinheit und Polychromatormodul) ausgibt. Diese Abfrage soll angeben, welcher Lichtleiter, welches COOX-Control board, welche Lampeneinheit und welcher Polychromator in einem Gerät verbaut wurden, und wie deren Test ausgefallen ist. Gemeinsam mit dem Testdatum der Endvermessung und dem Einbaudatum der Module gibt diese Abfrage einen historischen Überblick über die Anzahl der Tests, der getauschten Module und des jeweiligen Testergebnisses. Tabelle 4 beschreibt zum besseren Verständnis alle Spalten die zur Auswertung notwendig sind, um zu untersuchen inwieweit ein Modultausch oder die Wiederholung der Endvermessung zu einer positiven Bewertung derselben geführt hat.

Tabelle 4: Auflistung und Beschreibung der für die Auswertung notwendigen Daten

Feldname	Beschreibung
Endvermessung_OID	ObjektID der gesamten Endvermessung
COOX_SNR	Seriennummer des COOX – Moduls
Einbau-/Testdatum	Zeitpunkt zu dem ein Modul getestet wurde (Endvermessung) oder ein Modul in das COOX-Modul oder in das fertigen Gerät eingebaut wurde (Einbaudatum)
SubModul_OID/ Test_ID/DEV_OID	SubModul_OID: ObjektID der SubModule aus denen ein COOX – Modul aufgebaut ist TestID: TestID der Endvermessung DEV_OID: ObjektID des Gesamtgerätes ( <b>cobas b 221</b> System) in welchem ein COOX-Modul (inkl. Submodule), für das die Endvermessung durchgeführt wurde, verbaut wurde
Materialnummer	Numerische Identifizierung der Materialnamen (Modulnamen)
BEZEICHNUNG	Vollständige Bezeichnung der Materialnummer: <b>cobas b 221</b> <6>=Roche OMNI S6 System POLYOX KX-CONTROL 9700LY3A/E00.0 PV COOX ENDVERMESSUNG OMNI S POLYCHROMATOR BILIRUBIN 9720.12A/M10.0 LAMPENEINHEIT-BILIRUBIN 9720.12A/M18.0 <b>cobas b 221</b> <4>=Roche OMNI S4 System <b>cobas b 221</b> <2>=Roche OMNI S2 System LICHTLEITER BILIRUBIN 9720.12A/M19.0
Typ	Ein- / Ausbau oder Test
Modultestergebnis	Modultestergebnis der Justage oder Endvermessung

### 3.2.1 Modultausch und mehrfach - Endvermessung

Abbildung 20 zeigt das Ergebnis der Auswertung. Bemerkenswert ist, dass nur durch die Wiederholung der Endvermessung, d. h. ohne Modultausch, fast 100% der vermessenen Module positiv bewertet wurden. Dies zeigt den hohen Einfluss der verwendeten Rinderblutproben.

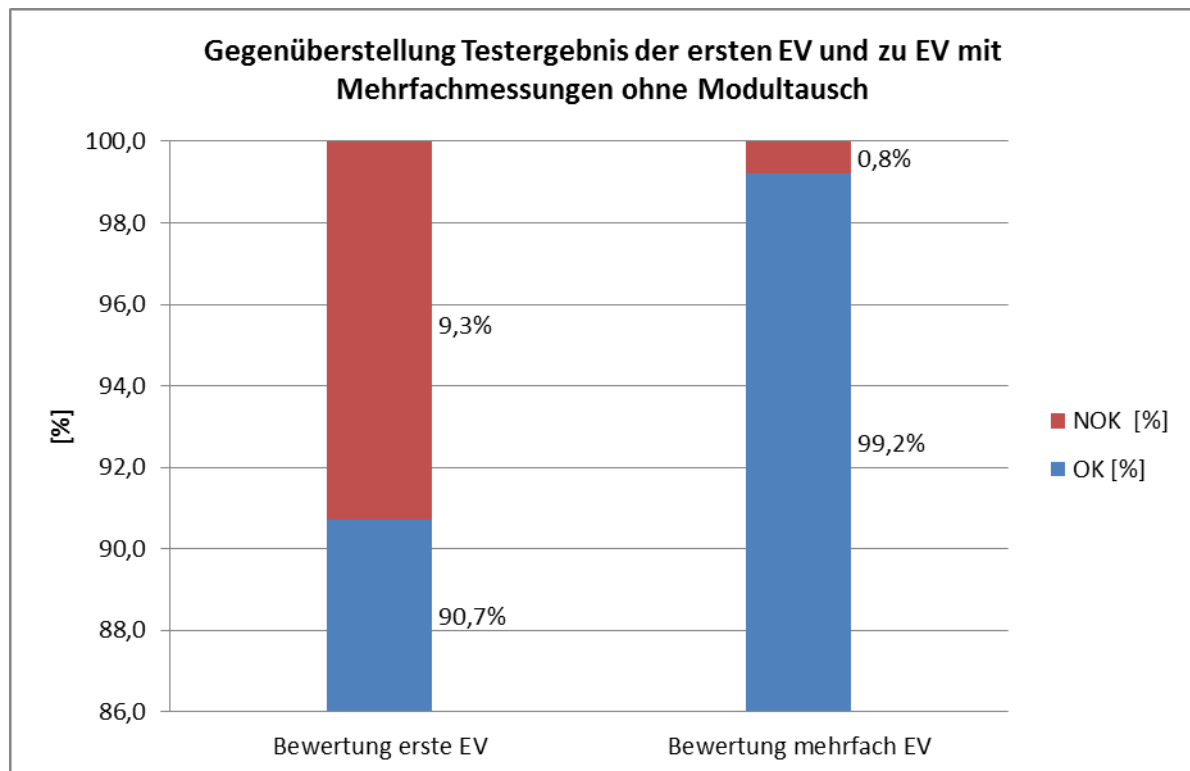


Abbildung 20: Gegenüberstellung der Endvermessungsbewertung nach der ersten Durchführung und mit wiederholten Vermessungen

### 3.2.2 Kombinationen der Ausfälle

Von 2932 Messdatensätzen im Beobachtungszeitraum (01.03.2007 bis 22.04.2010) wurden 415 Tests mit NOK bewertet. Datensätze, die aufgrund von Fehlern der Referenzgeräte negativ bewertet wurden, werden hier nicht betrachtet. In Abbildung 21 wird dargestellt, welche Messparameter in welcher Kombination wie oft ausfielen, sowie deren prozentueller Anteil auf die Summe der Ausfälle. Angezeigt werden nur jene Parameter, für die mindestens ein Ausfall detektiert wurde. Zum Vergleich wird weiters angezeigt, bei wie vielen Messungen kein einziger Wert negativ beurteilt wurde.

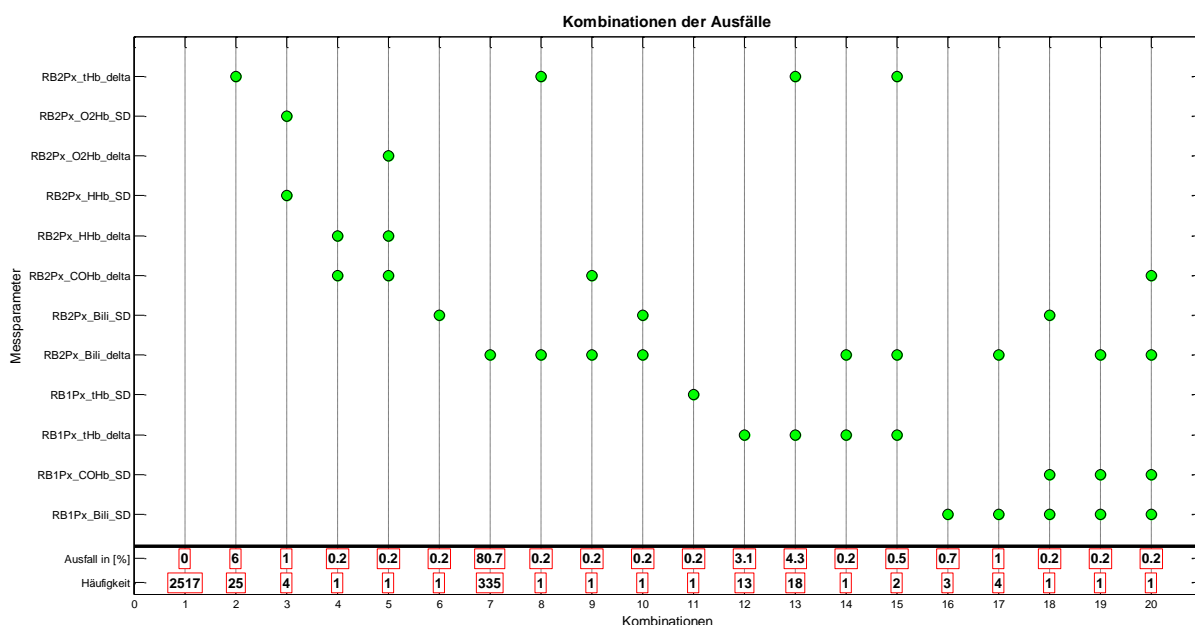


Abbildung 21: Graphische Darstellung der Kombinationen, in welcher die einzelnen Messparameter ausfallen.

Die Abbildung 21 zeigt deutlich eine vergleichsweise hohe Anzahl an Ausfällen nur für den Messwert „RB2Px\_Bili\_delta“. Alleine dadurch können ca. 81% aller Ausfälle erklärt werden.



## 3.3 Korrelation

### 3.3.1 Datenaufbereitung

In Kapitel 3.2.2 wurde bereits gezeigt, dass 81% aller Ausfälle durch den Wert für RB2PX\_Bili\_delta zustande kommen. Daher konzentriert sich die Korrelationsanalyse auf diesen Parameter.

Für die folgenden statistischen Analysen ging es nun darum für den Bilirubindelta – Wert für RB2 zu analysieren, ob ein Zusammenhang zwischen den in der Justage aufgenommenen Daten und denen der Endvermessung besteht. Dafür wurden die Daten jeweils als Gesamtheit und getrennt in OK- und NOK-Bewertungen der Endvermessung untersucht.

Zu diesem Zweck wurden im MeCIS die Daten folgendermaßen gefiltert bzw. Abfragen erstellt:

1. Filtern aller Daten bei denen kein Ausfall detektiert wurde
2. Filtern aller Daten bei denen nur der Parameter „RB2PX\_Bilirubin\_Delta“ mit NOK bewertet wurde.

Die Daten wurden dabei so zusammengestellt, dass für jede Endvermessung die korrespondierenden Justagedaten von Lichtleiter, Lampeneinheit und Polychromator gemeinsam in einer Zeile angezeigt werden. Weiters wurde nicht nur der Bilirubindelta – Wert sondern alle Bilirubin – Werte für RB2 mit einbezogen (sowohl vom Prüfling als auch vom Referenzgerät), da diese für das Zustandekommen des Bilirubindelta – Wertes verantwortlich sind (siehe 1.5.3). In den Daten nicht enthalten sind Datensätze, für die die Referenzgeräte ein NOK ausgeben (z. B. Standardabweichung NOK). Die Namen der verwendeten Abfragen werden in Tabelle 3 angeführt.

Die so erhobenen Daten entsprechen einer Stichprobe aus der Grundgesamtheit aller Daten. Mittels statistischer Analysen soll nun überprüft werden, ob von diesen Stichproben auf die Grundgesamtheit geschlossen werden kann. Auch wenn alle Daten (OK und NOK bewertete) gemeinsam betrachtet werden, entspricht das immer noch einer Stichprobe, da die Endvermessung auch nach der Extraktion

weitergeführt wird, was wiederum heißt, dass nur eine begrenzte Datenmenge zur Verfügung steht.

### **3.3.2 Korrelation Justage mit Endvermessung**

Theoretisch wäre es möglich gewesen die Anzahl der Parameter aus den Justagedaten, die mit den Daten der Endvermessung korreliert werden sollen zu minimieren: Dazu könnte die Korrelation der Parameter innerhalb der Justagedaten berechnet werden. Wenn nun z. B. die Parameter A und B stark korrelieren, dann haben sie denselben Informationsgehalt und einer der beiden kann weggelassen werden.

Da aber die genauen Einflussfaktoren auf die Werte der Endvermessung nicht bekannt sind bzw. erst festgestellt werden sollen, werden um einen Informationsverlust zu vermeiden, alle Parameter aus der Justage mit denen der Endvermessung verglichen.

Folgende Daten werden für die Korrelationsrechnung, je für den Polychromator, den Lichtleiter und die Lampeneinheit herangezogen:

- Alle Daten (OK - und NOK - Bewertungen gemischt)
- Nur mit NOK (in der Endvermessung) bewertete Datensätze
- Nur mit OK (in der Endvermessung) bewertete Datensätze

### 3.3.2.1 Wertebereich – lineare Berechnung

Tabelle 5 zeigt den Wertebereich der Korrelationskoeffizienten sowie die Klassifizierung anhand Tabelle 2, für die oben angegebenen Stichproben.

Tabelle 5: Wertebereiche und Klassifizierung der Korrelationsfaktoren (maximal positiv und negativ)

		Korrelation - Wertebereich		Klassifizierung	
		maximal negativ	maximal positiv	maximal negativ	maximal positiv
<b>Verwendete Daten</b>	Alle Daten Lampeneinheit	-0,15	0,19	Sehr geringe Korrelation	Sehr geringe Korrelation
	Alle Daten Lichtleiter	0,08	0,11	Sehr geringe Korrelation	Sehr geringe Korrelation
	Alle Daten Polychromator	-0,31	0,20	geringe Korrelation	Sehr geringe Korrelation
	EV NOK Daten Lampeneinheit	-0,14	0,19	Sehr geringe Korrelation	Sehr geringe Korrelation
	EV NOK Daten Lichtleiter	-0,09	0,12	Sehr geringe Korrelation	Sehr geringe Korrelation
	EV NOK Daten Polychromator	-0,25	0,21	geringe Korrelation	geringe Korrelation
	EV OK Daten Lampeneinheit	-0,21	0,24	geringe Korrelation	geringe Korrelation
	EV OK Daten Lichtleiter	-0,19	0,26	Sehr geringe Korrelation	geringe Korrelation
	EV OK Daten Polychromator	-0,26	0,15	geringe Korrelation	Sehr geringe Korrelation

### 3.3.2.2 Korrelationskarten – lineare Berechnung

#### 1. Alle Datensätze (OK- und NOK-Bewertete gemischt)

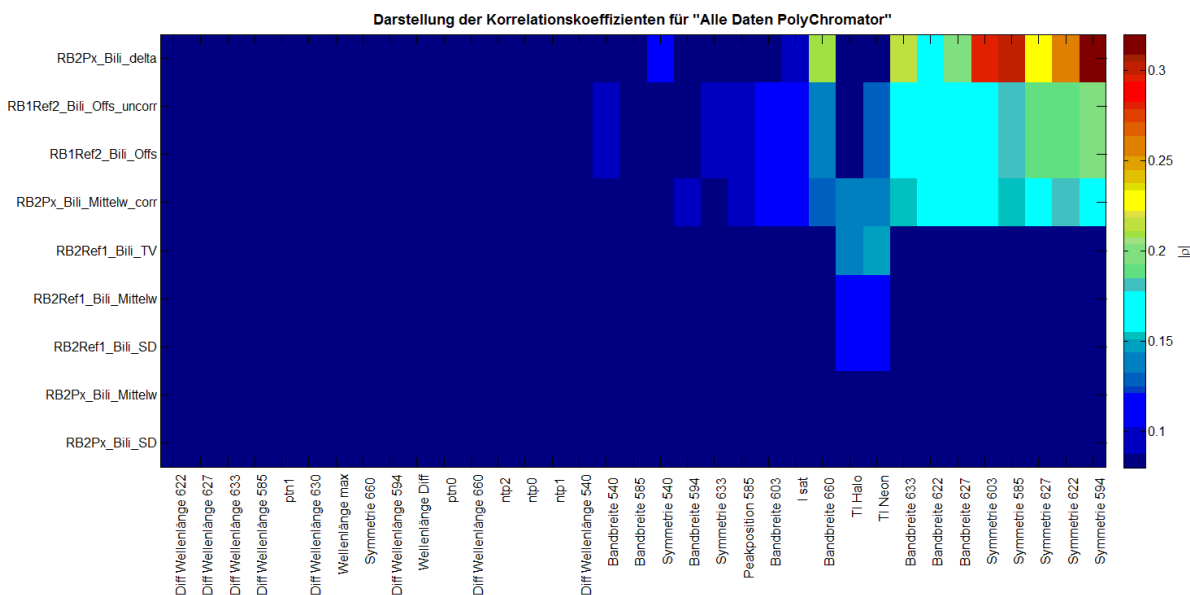


Abbildung 22: Korrelationskarte aller Daten des Polychromators



Abbildung 23: Korrelationskarte aller Daten des Lichtleiters

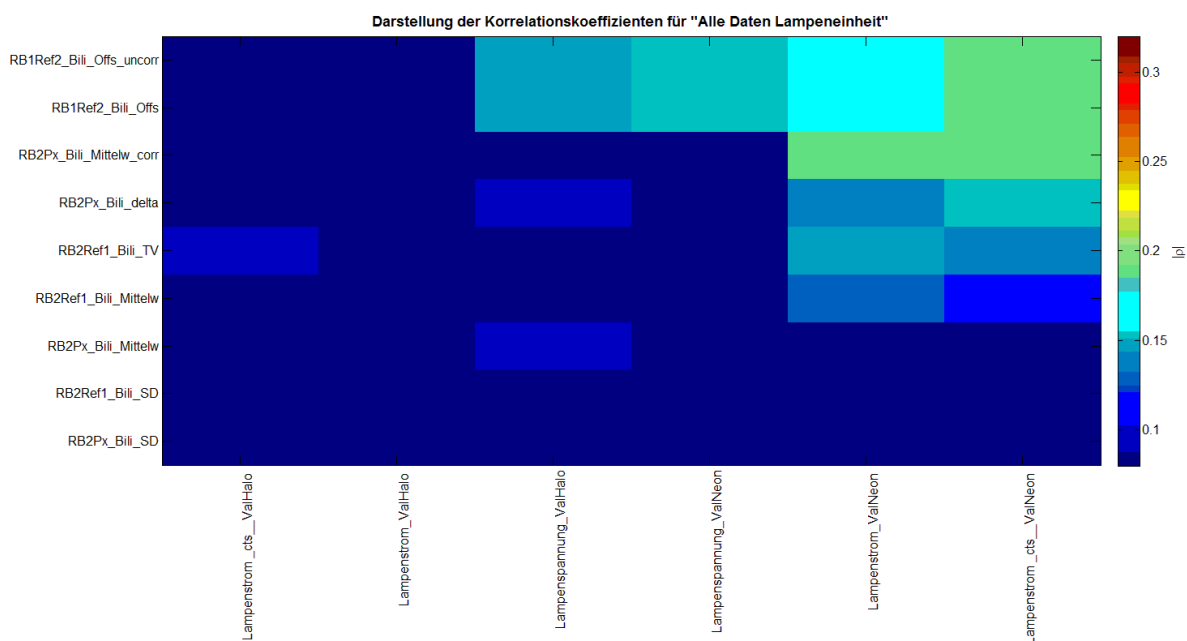


Abbildung 24: Korrelationskarte aller Daten der Lampeneinheit

2. Nur jene Datensätze, für die der Bilirubindelta -Wert für RB2 mit OK bewertet wurde

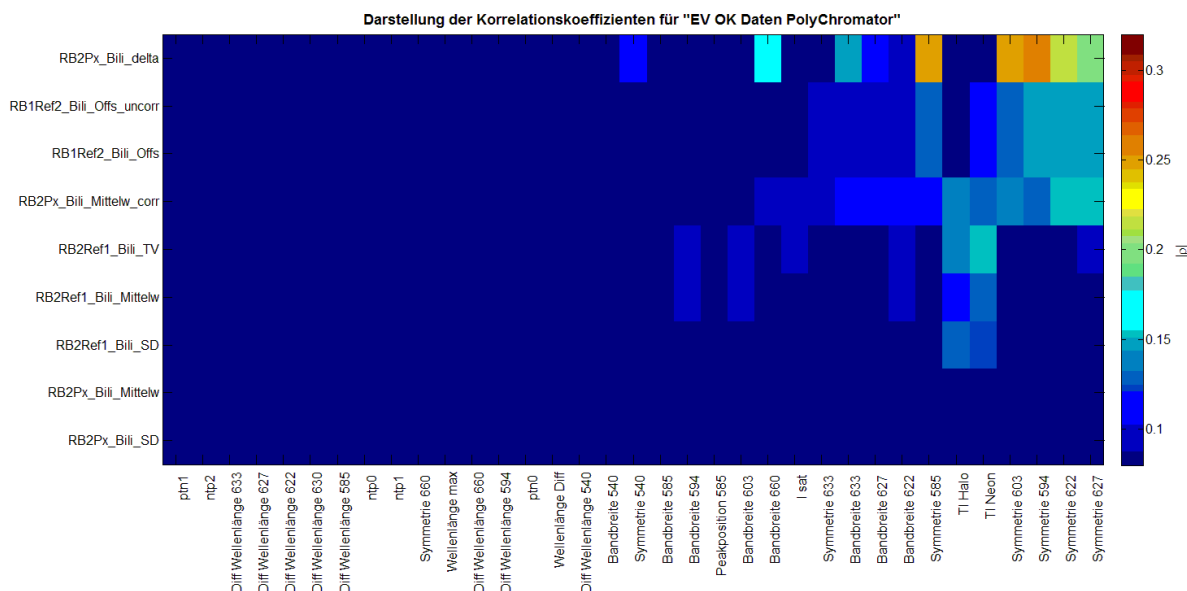


Abbildung 25: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit OK bewerteten Daten für den Polychromator

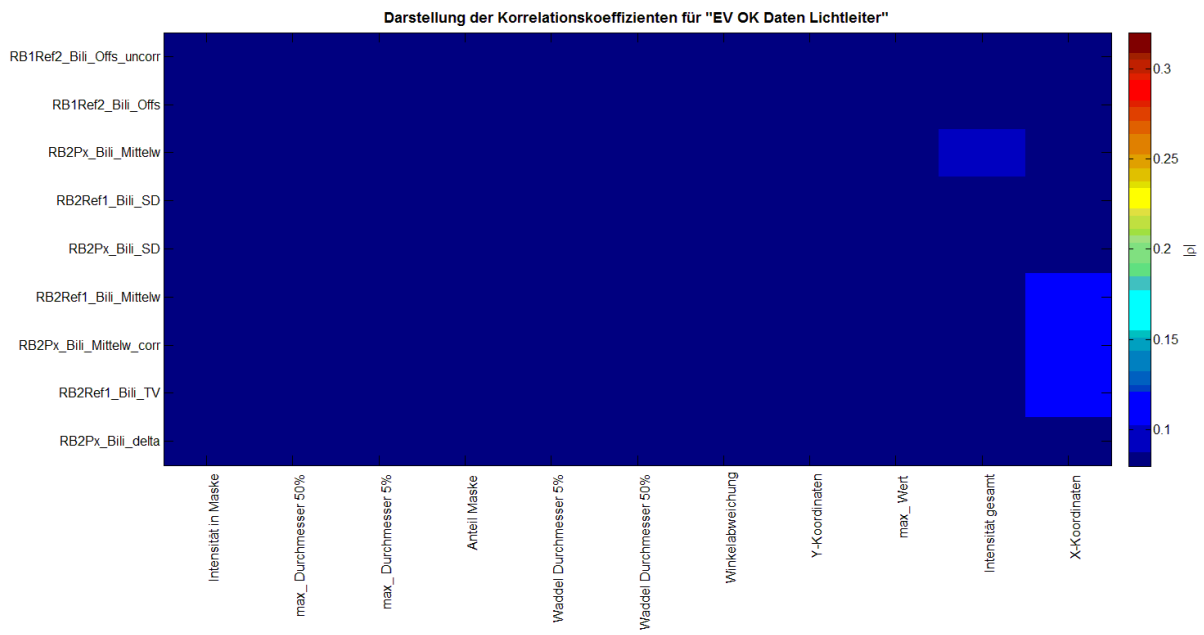


Abbildung 26: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit OK bewerteten Daten für den Lichtleiter

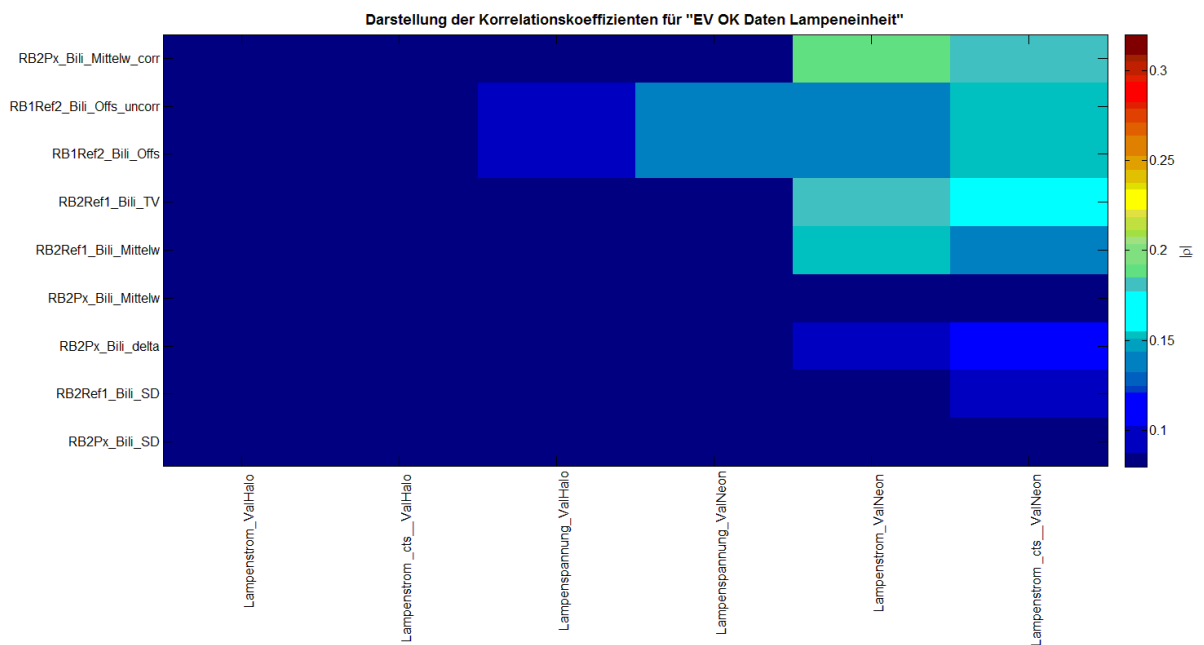


Abbildung 27: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit OK bewerteten Daten für die Lampeneinheit

3. Nur jene Datensätze, für die der Bilirubindelta – Wert für RB2 mit NOK bewertet wurde

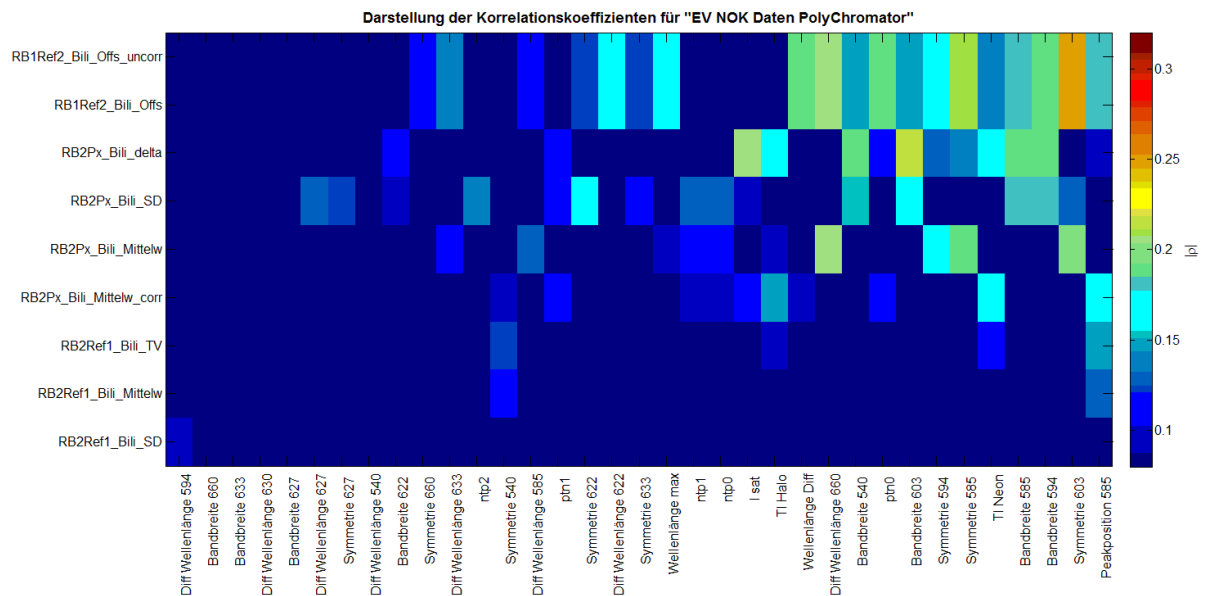


Abbildung 28: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit NOK bewerteten Daten für den Polychromator

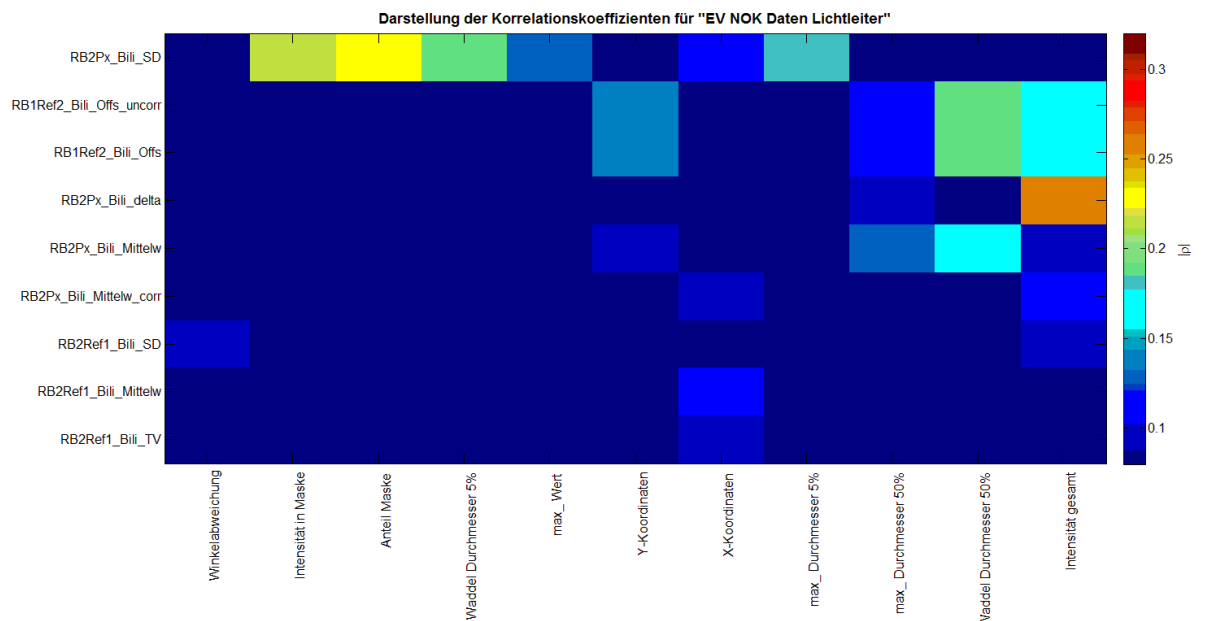


Abbildung 29: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit NOK bewerteten Daten für den Lichtleiter

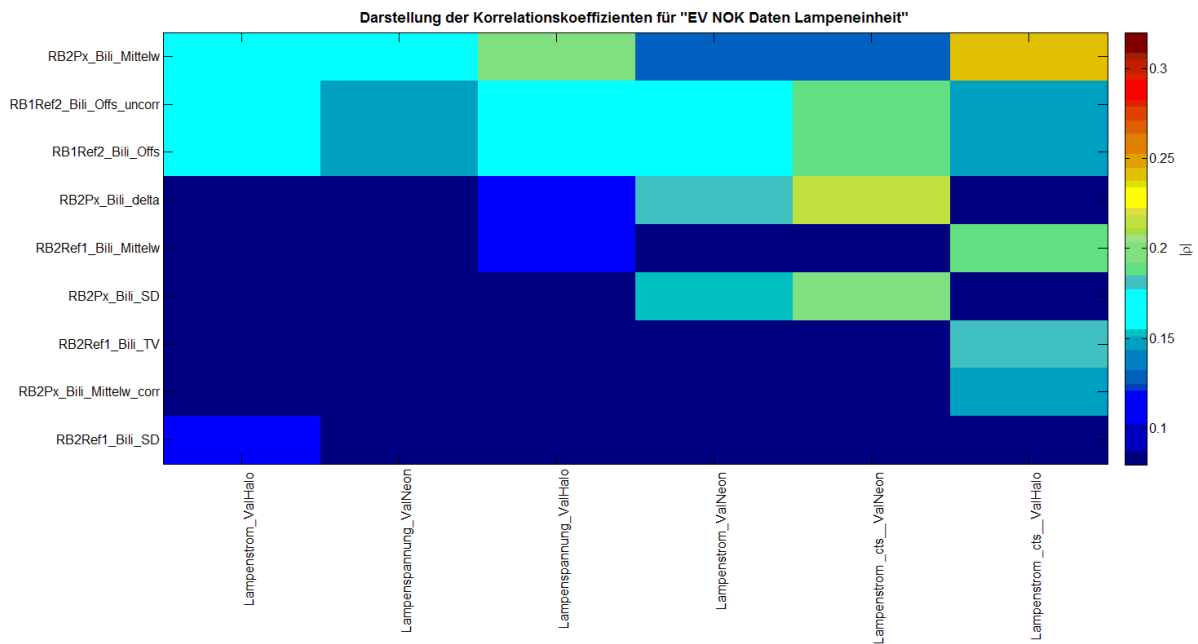


Abbildung 30: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit NOK bewerteten Daten für die Lampeneinheit

### 3.3.2.3 Untersuchung auf nichtlineare Korrelationen

Alle Stichproben bzw. die Kombination derselben wurden mit den in 2.2.3 beschriebenen Methoden der explorativen Datenanalyse untersucht. Dabei wurden für alle Kombinationen der Justagedaten mit den Endvermessungsdaten Streudiagramme erstellt und beurteilt. Abbildung 31 zeigt ein Beispiel der Diagramme anhand dessen die weitere, explorative Analyse möglicher Zusammenhänge durchgeführt wurde. Obwohl Streudiagramme auch den linearen Zusammenhang zeigen, wurde die Analyse nur auf nichtlineare Zusammenhänge durchgeführt. Der lineare Zusammenhang wurde bereits mittels Korrelationsrechnung in den Kapiteln 3.3.2.1 und 3.3.2.2 untersucht.



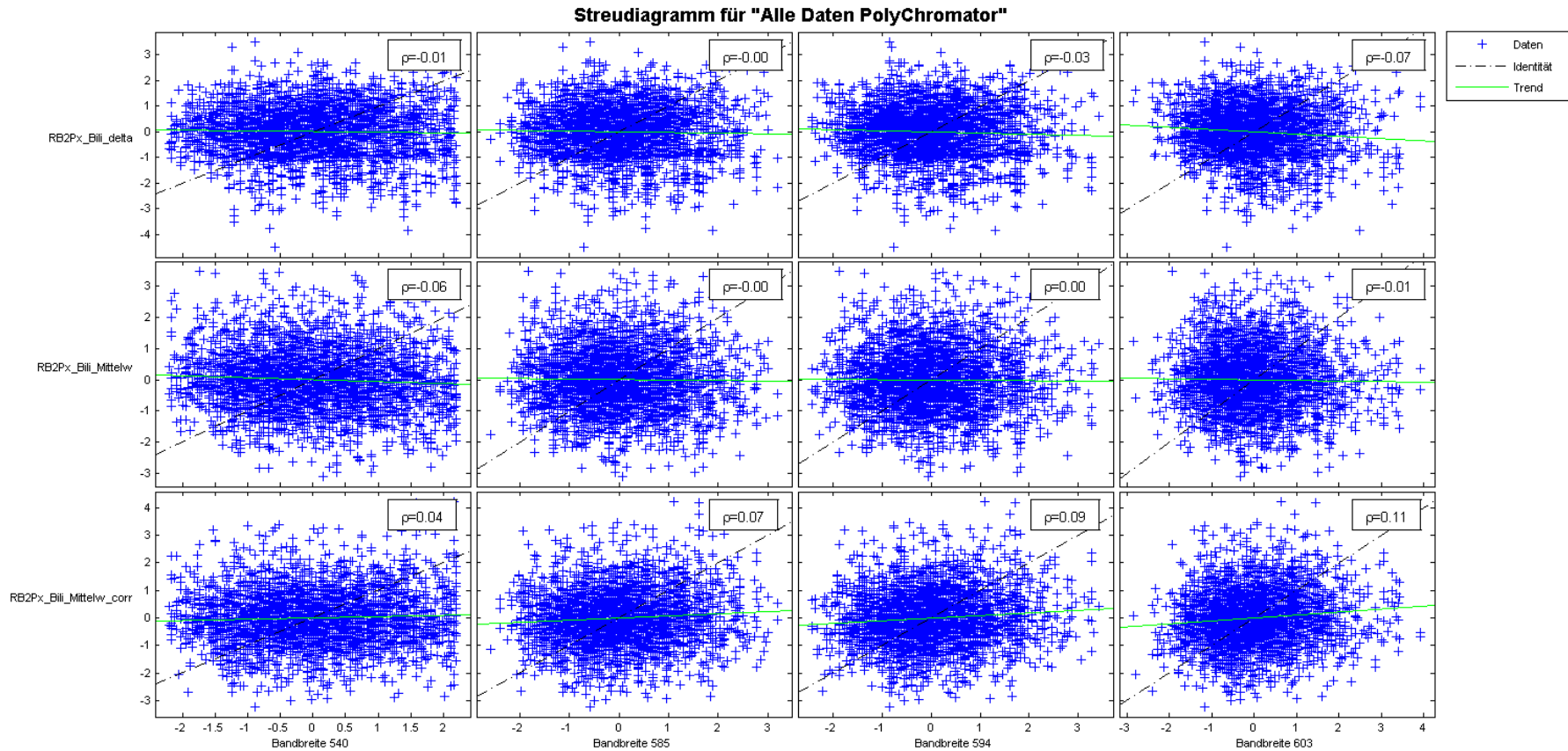


Abbildung 31: Streudiagramm zur Untersuchung auf nichtlineare Zusammenhänge.

Alle anderen Diagramme stellen sich gleich oder sehr ähnlich dar und zeigen so wie Abbildung 31 keinen erkennbaren, nichtlinearen Zusammenhang

### 3.3.2.4 Interpretation der Korrelationsergebnisse

Der Wertebereich aus Kapitel 3.3.2.1, sowie die Abbildungen in Kapitel 3.3.2.2 zeigen lt. Klassifikation in Tabelle 2 (Kapitel 2.2.1) sehr geringe, bis geringe Korrelationen. Ein möglicher Grund ist, dass die Daten nichtlinear korrelieren. Dies wurde in Kapitel 3.3.2.3 untersucht. Es hat sich gezeigt, dass keine nichtlineare Korrelation vorliegt. Dies lässt den Schluss zu, dass es zwar einen Zusammenhang gibt, dieser aber gering ist, und es somit mittels Korrelationsanalyse nicht möglich ist, von den Daten der Justage auf die Ergebnisse der Endvermessung zu schließen.

## 3.4 Standby – Verifikation

Wie unter Kapitel 1.5.2 erwähnt, werden im Zuge der Standby – Verifikation drei QC – Level vermessen. Die Fragestellung lautete nun: Kann anhand der QC – Messergebnisse beurteilt werden, wie ein COOX-Modul in der Endvermessung bewertet werden wird?

Das Akzeptanzkriterium wird in HPV [8] formuliert: „Die Limits im Beipackzettel des Combitrols müssen immer eingehalten werden. Werden die Limits nicht eingehalten, kann dieser Test wieder von Level 1 beginnend bis Level 3 maximal zweimal wiederholt werden. Die Einhaltung der Reihenfolge ist vom Benutzer sicherzustellen. Sollte das Testkriterium auch bei den Wiederholungen nicht erreicht werden ist das Gerät zu reparieren oder sind die Elektroden zu tauschen!“

Als Folge dieses Akzeptanzkriteriums ist eine Gruppenbildung der QC – Messwerte nur innerhalb der QC – Limits zu erwarten (durch Werte außerhalb der Limits würde bereits zu diesem Zeitpunkt das COOX – Modul getauscht). Daher wurden Werte die außerhalb der QC – Limits gemessen wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

### 3.4.1 Datenaufbereitung

Mit Hilfe des Werkzeugs „LogDBExtractor“ wurden alle (ab 01.03.2007 bis 22.04.2010) Gerätelogfiles in eine Access – Datenbankstruktur übernommen. Zwischen dem MeCIS und den extrahierten Daten kann nur bzgl.

Geräteseriennummer (nicht COOX-Modulseriennummer), des Testdatums der Endvermessung und des Datums der QC-Messungen eine Verbindung hergestellt werden. Diese Aufgabe übernimmt ein, dafür entworfener VBA – Code der direkt im LogDBExtractor implementiert wurde.

Die historischen Gerätedaten aus dem MeCIS wurden dabei so aufbereitet, dass nur Datensätze mit einem positiven Testergebnis der Endvermessung und solche bei denen RB2PXBiliDelta alleine mit NOK bewertet wurde, vorkommen. An den Code wurden dabei folgende Anforderungen gestellt:

1. Für alle QC-Messungen, deren Datum kleiner ist als das der als nächstes durchgeführten Endvermessung, wird das Testergebnis der Endvermessung für die jeweilige QC-Messung übernommen.
2. Der Code erkennt etwaige Ein-/Ausbau – Arbeiten bzgl. COOX – Modul am Gerät
3. Bei wiederholten Endvermessungen wird nur das letzte Testergebnis in die QC-Messungen übernommen.
4. Wenn zwischen zwei Endvermessungen ein Modultausch erfolgt ist, dem eine neuerliche Endvermessung nachfolgt, werden alle QC – Messungen, die nach der vorherigen Endvermessung, aber vor der nachfolgenden Endvermessung durchgeführt wurden, mit dem Ergebnis der Endvermessung aktualisiert.
5. Alle QC-Messungen, die nach der letzten Endvermessung durchgeführt wurden, werden mit diesem letzten Testergebnis aktualisiert. Der Grund dafür ist der in der HPV [8] angegebene Ablauf, wonach nach einem Ersatzteilaustausch (z. B. COOX-Modul) die Stabilitätskontrolle wahlweise vor oder nach einer neuerlichen Endvermessung stattfinden kann.

### **3.4.2 Darstellung und Ergebnis**

Mit den so erhobenen Daten ergeben sich die im Folgenden angeführten Diagramme. Zum un stetigen Verlauf der eingezeichneten Grenzen sei folgendes

bemerkt: Im Zuge des Aufzeichnungszeitraumes kam es öfter vor, dass die Bewertungsgrenzen geändert wurden. Dies resultiert in einem Sprung nach oben, respektive nach unten im Verlauf der Grenzen. Dass nun kurz nach dem ersten Sprung weitere kürzere Sprünge im Verlauf eingezeichnet sind, hat die Ursache darin, dass nach einem Grenzwechsel trotzdem die alten, auf Lager liegenden QC-Materialien mit den alten Grenzen vermessen werden.

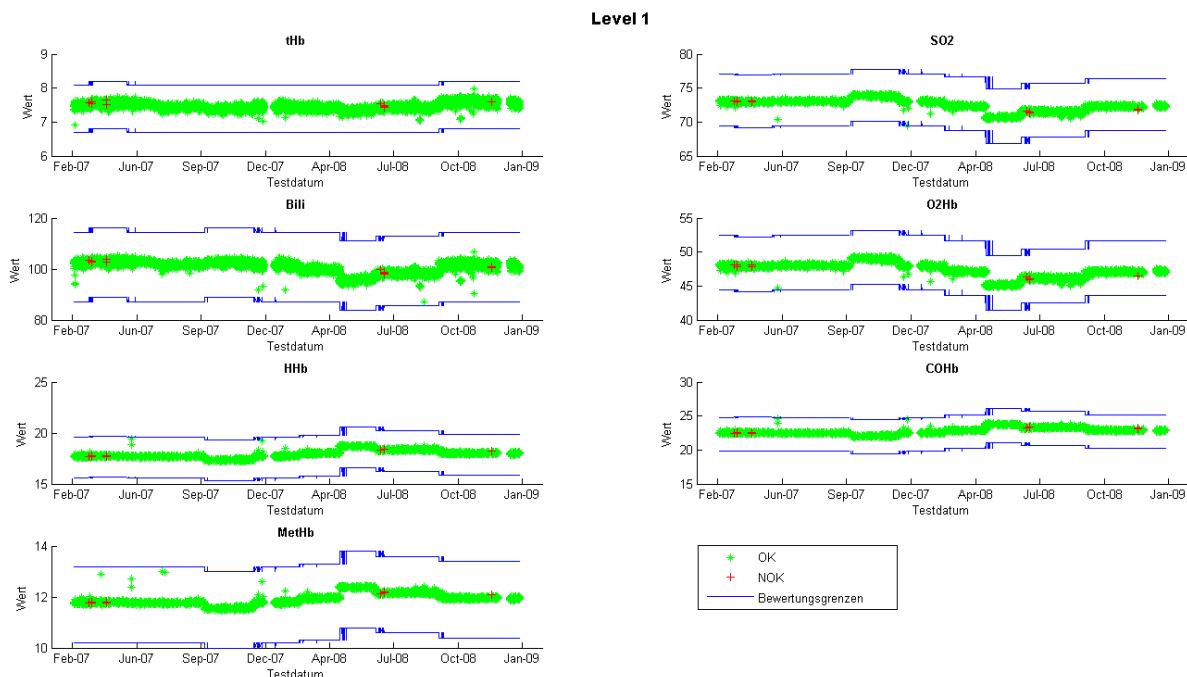


Abbildung 32: Darstellung der QC – Messergebnisse für Level1

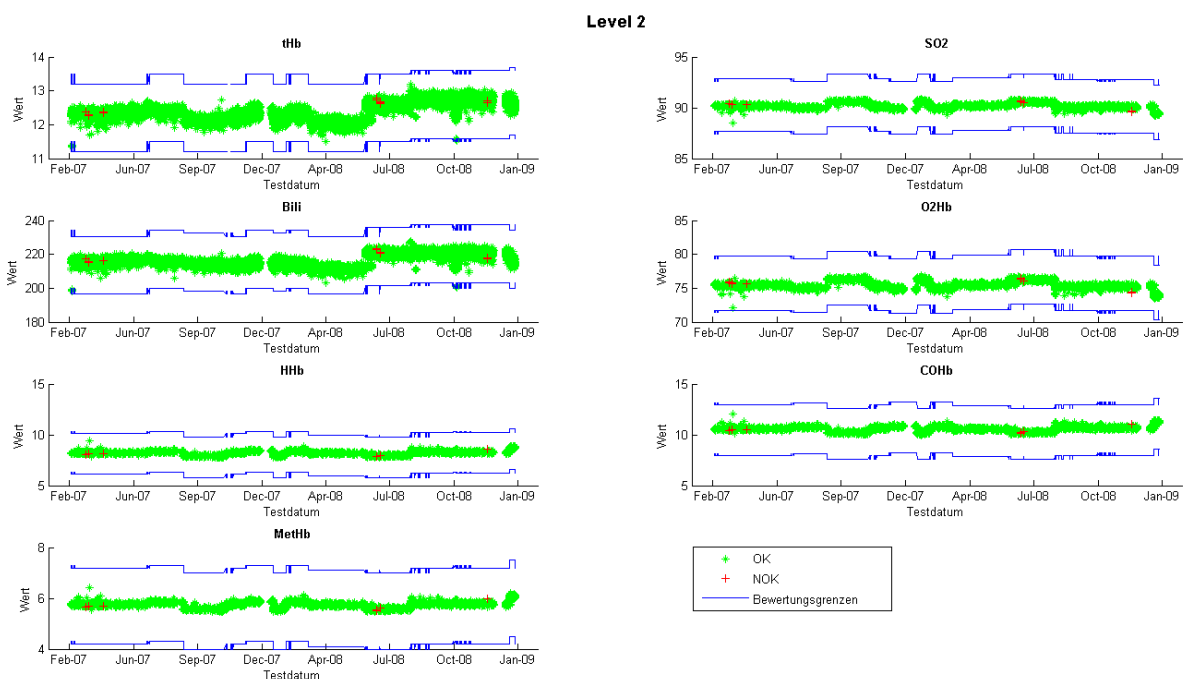


Abbildung 33: Darstellung der QC – Messergebnisse für Level2

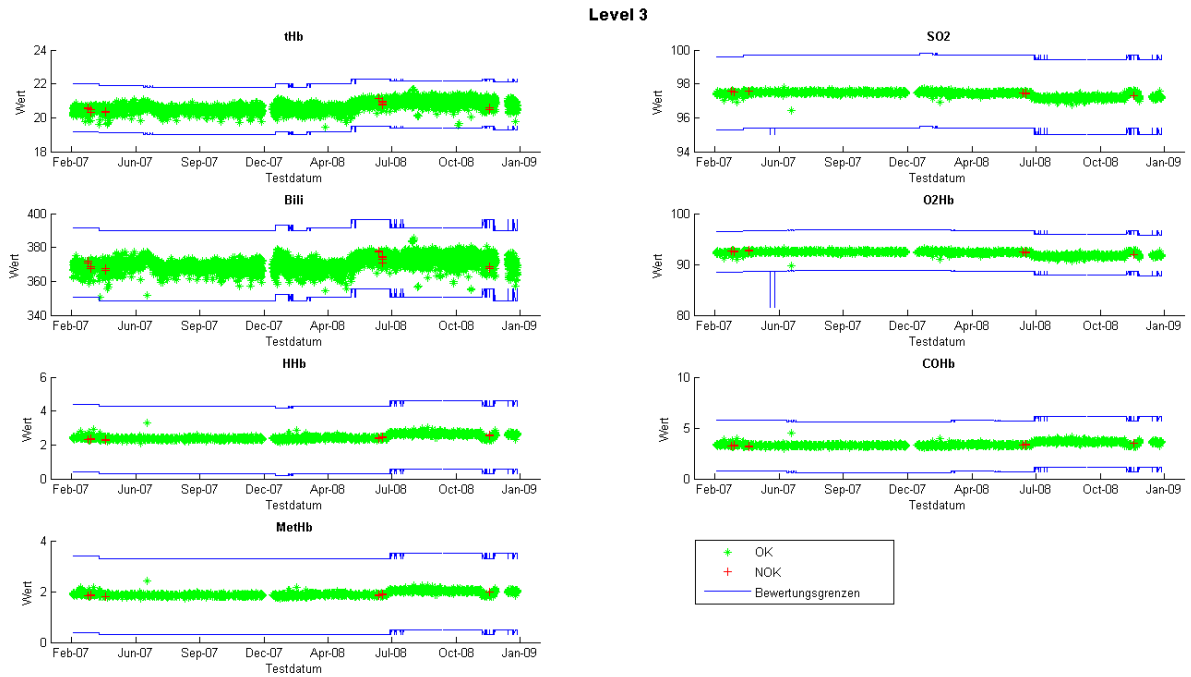


Abbildung 34: Darstellung der QC – Messergebnisse für Level3

Abbildung 32 bis Abbildung 34 zeigen die QC-Messergebnisse im Beobachtungszeitraum für die QC – Level eins bis drei. Eingezeichnet werden dabei die Bewertungsgrenzen, sowie die Messwerte mit der Unterscheidung ob die Endvermessung positiv, oder negativ beurteilt wurde.

In den Abbildungen fällt auf, dass wesentlich weniger NOK-Bewertungen aufscheinen, als in Kapitel 3.2 angegeben. Der Grund hierfür liegt in der Prozessdefinition der Prüfschritte, die in HPV [8] angegeben sind und soll in Abbildung 35 verdeutlicht werden.

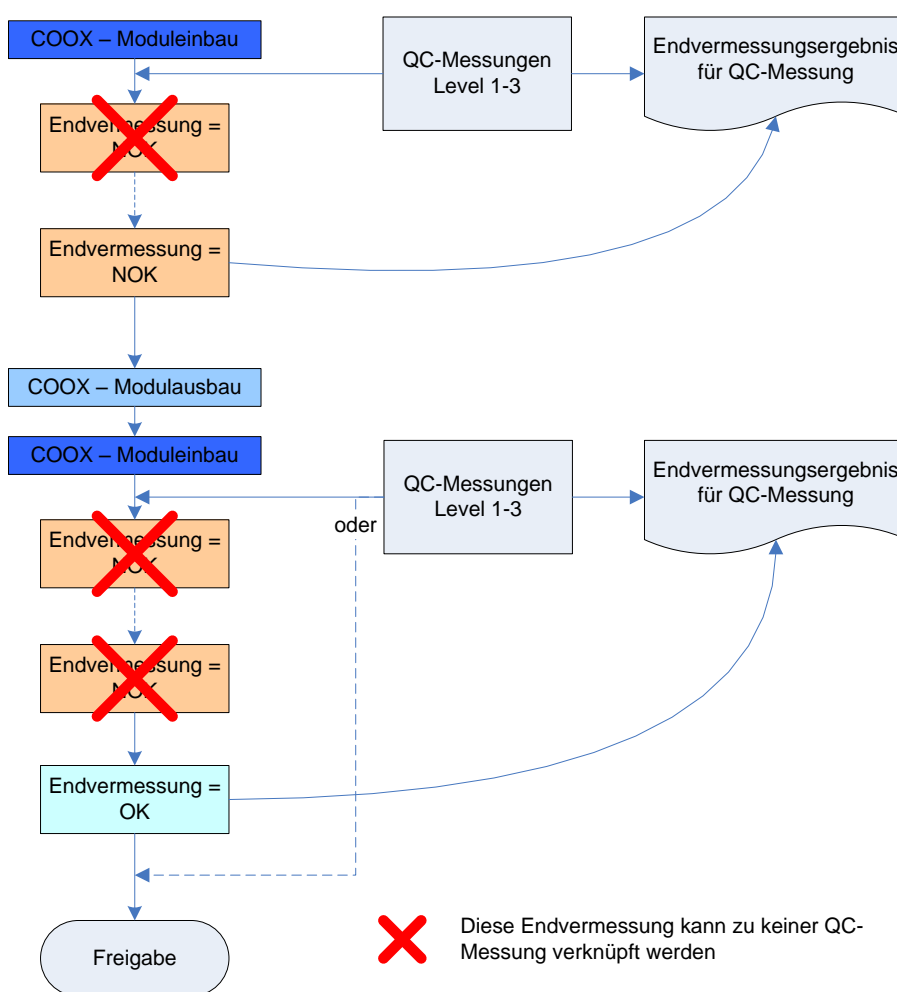
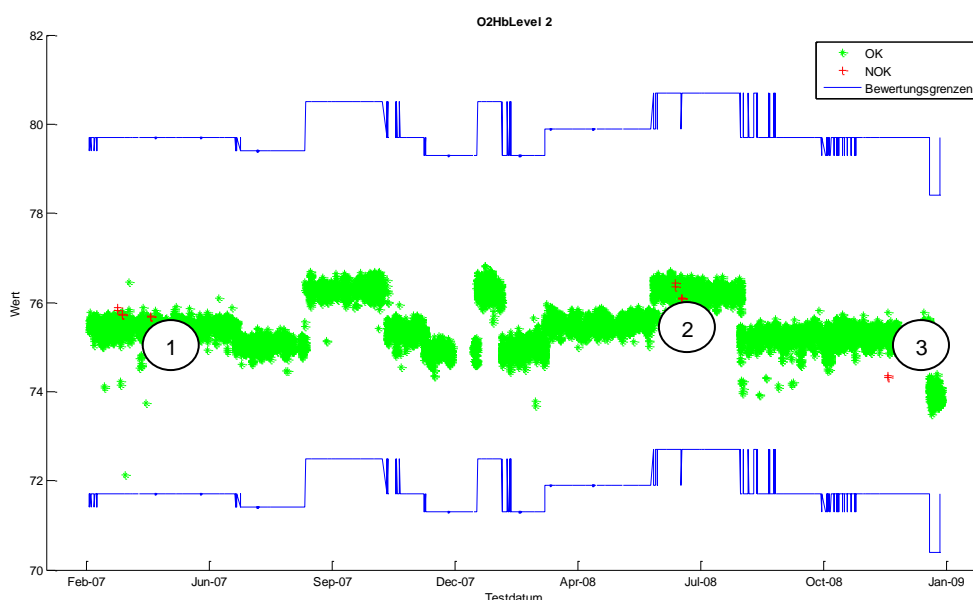


Abbildung 35: Verknüpfung der Testergebnisse der Endvermessung zu den QC-Messwerten der Standbyverifikation

Laut HPV werden die QC-Messungen im Zuge der Standbyverifikation nach einem Moduleinbau bzw. Tausch, oder am Ende einer Endvermessung durchgeführt. Es ist nicht gefordert, zwischen wiederholten Endvermessungen QC – Messungen durchzuführen. Daher können nur die Endergebnisse einer wiederholten Endvermessung zu den QC – Messergebnissen verknüpft werden. Diese Tatsache erklärt warum in Abbildung 32 bis Abbildung 34 weniger NOK-Endvermessungen dargestellt werden, als in Kapitel 3.2 angegeben werden.

Die oben angeführten Diagramme stellen sich ähnlich dar und werden im Folgenden anhand von O2Hb für Level zwei erläutert (Abbildung 36).



*Abbildung 36: Interpretation der QC - Ergebnisse anhand des Beispiels für O2Hb für Level 2*

Im Vergleich zum Bereich der Messdaten, die in der Endvermessung mit OK beurteilt wurden, sind die Daten der NOK – Endvermessungen im Bereich 1 deutlich an der oberen Grenze der Streuung der Messpunkte angesiedelt. Für Bereich 2 ist diese Aussage nicht zutreffend. Die Daten liegen im mittleren Bereich der mit OK bewerteten Daten. Bereich 3 ist besonders hervorzuheben: Hier unterscheidet sich der Streubereich, der in der Endvermessung mit OK bewerteten Daten, deutlich zu den mit NOK bewerteten. Zu bemerken ist dazu allerdings, dass es sich bei diesen mit NOK bewerteten Daten nur um zwei Datensätze handelt, und diese im Vergleich zu den mit OK bewerteten keinesfalls statistisch repräsentativ sind. Weiters wurden

für die genannten Bereiche unterschiedliche Bewertungsgrenzen verwendet. Es scheint eine gewisse Abhängigkeit vom Bereich der Bewertungsgrenzen für die QC vorzuliegen, wodurch die Aussage „Die Daten können anhand der QC-Messungen in OK und NOK klassifiziert werden“ für den Bereich drei, nicht aber allgemein zulässig ist.

Eine andere, objektivere Darstellung, welche die eben getroffene Aussage bestätigt, ist die Receiver Operator Characteristic Curve (ROC). Sie gibt die Güte eines Klassifikators bzw. dessen Ergebnis an, indem Sensitivität und Spezifität aufgetragen werden. Anders gesagt gibt sie an, wie viel Prozent der Daten die richtig klassifiziert wurden und wie viel Prozent der Daten fälschlicherweise als richtig eingeordnet wurden. Bei einer idealen ROC - Kurve steigt die Sensitivität zunächst steil an und erst dann steigt die falsch positiv Rate. Abbildung 37 zeigt die ROC – Kurve für O2Hb, gemessen mit QC Level 2, für die Klassifikation der Ergebnisse der Endvermessung bezogen auf die QC – Messungen der Standbyverifikation (nach Formel ( 3.1 ))

$$\text{Bewertung Endverm.} = \begin{cases} \text{OK,} & \text{QCMesswert O2Hb, L2} < \text{Grenzwert} \\ \text{NOK,} & \text{QCMesswert O2Hb, L2} \geq \text{Grenzwert} \end{cases} \quad (3.1)$$

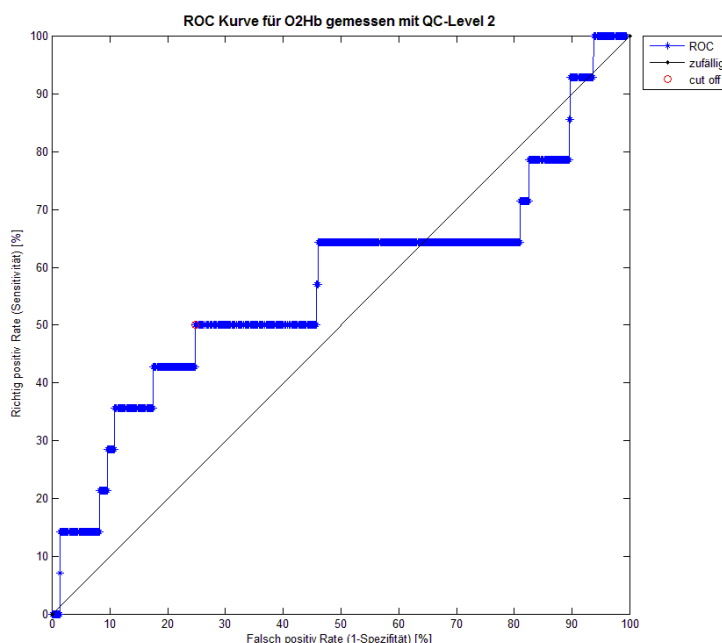


Abbildung 37: ROC - Kurve für O2Hb, gemessen mit QC Level 2



Es zeigt sich, dass die Kurve nahe der Diagonalen liegt, welche einen Zufallsprozess darstellt. Auch der theoretische Grenzwert (cut off; Kontaktpunkt einer 45° ansteigenden Tangente an die ROC-Kurve [17]) stellt keine sinnvolle Unterscheidungsgrenze bei der die Sensitivität ausreichend hoch, aber die falsch positiv Rate niedrig ist.

### 3.5 Lage der Messwerte

Da fast alle negativen Beurteilungen in der Endvermessung durch den Delta - Wert von Bilirubin für RB2Px erklärt werden können, aber weder die Korrelationsuntersuchung noch der explorativen Datenanalyse und die Klassifikation signifikante Ergebnisse brachte, soll im Folgenden näher untersucht werden, wie sich die Messwerte darstellen. Es wurden nur Werte für die Untersuchung herangezogen, bei denen das Bilirubin Delta allein, d. h. nicht in Kombination mit anderen Parametern ausfiel (die Summe der Ausfälle mit anderen Parametern ist vernachlässigbar).

In der Literatur [10] werden Mittelwert und Streuung als bekannteste „Kennzahlen“ einer Verteilung angegeben. Diese sollen nun auch für die zugrunde liegende Verteilung der Messwerte für  $\Delta$ Bilirubin angegeben werden.

Dabei ist zu beachten, dass sowohl Mittelwert als auch Streuung durch etwaige Ausreißer in den Werten stark beeinflusst werden können. Daher müssen die Werte vor der statistischen Analyse bzw. Angabe der Kennzahlen und daraus abgeleiteten Aussagen auf Ausreißer geprüft werden. Eine weitere Voraussetzung für die vollständige Charakterisierung der Verteilung durch Mittelwert und Streuung ist, dass die Daten näherungsweise der Normalverteilung folgen.

Als robustere Alternative könnte statt dem Mittelwert der Median und statt der Standardabweichung die mittlere absolute Abweichung (MAD) verwendet werden.

[10]

### 3.5.1 Ausreißer und Verteilung

Zur Ausreißerelimination gibt es einige automatische Verfahren bzw. Tests die allerdings immer eines gemeinsam haben: Sie setzen immer ein Wissen a priori über die Verteilung voraus. Das ist im speziellen:

1. Handelt es sich um normalverteilte Daten oder nicht (z.B. schiefe Verteilung)
2. Wie viele Ausreißer sollen gefunden werden (z.B. Walsh – Test)

Abhängig von diesem Wissen werden die Verfahren gewählt und implementiert. Da es sich bei der aktuellen Problemstellung nur um eine Verteilung handelt und die Auswertung ohnehin nur einmal durchgeführt wird, wurde darauf verzichtet automatische Verfahren anzuwenden. Stattdessen wird der sogenannte QQ – Plot herangezogen, bei dem sowohl die Verteilung, als auch Ausreißer dargestellt werden. Das Ergebnis für  $\Delta$ Bilirubin RB2Px zeigt Abbildung 38:

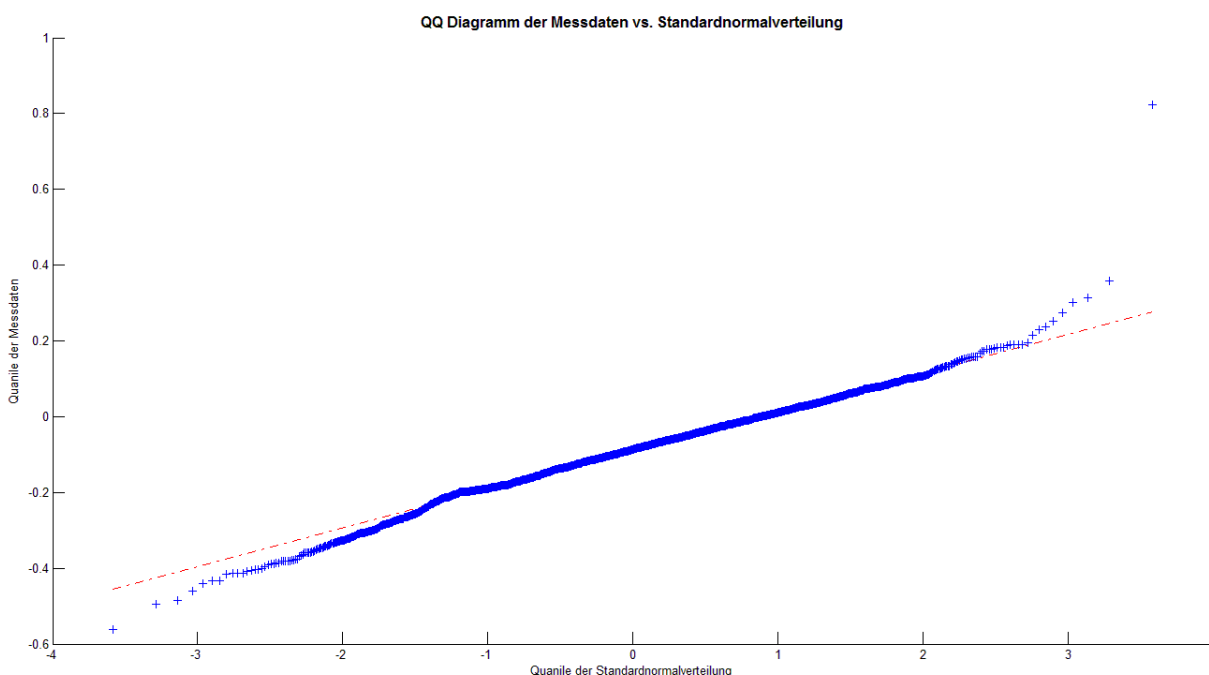


Abbildung 38: QQ - Plot für  $\Delta$ Bilirubin für RB2Px

Es ist ersichtlich, dass fast alle Werte im Bereich von -0,6 mg/dl bis 0,4 mg/dl liegen und näherungsweise der Normalverteilung folgen. Deutlich außerhalb dieses Bereiches ist ein Messwert von ca. 0,8 mg/dl zu sehen. Dieser Wert stellt einen Ausreißer dar und wird in die weiteren Analysen nicht einbezogen.

### 3.5.2 Darstellung der Messwerte

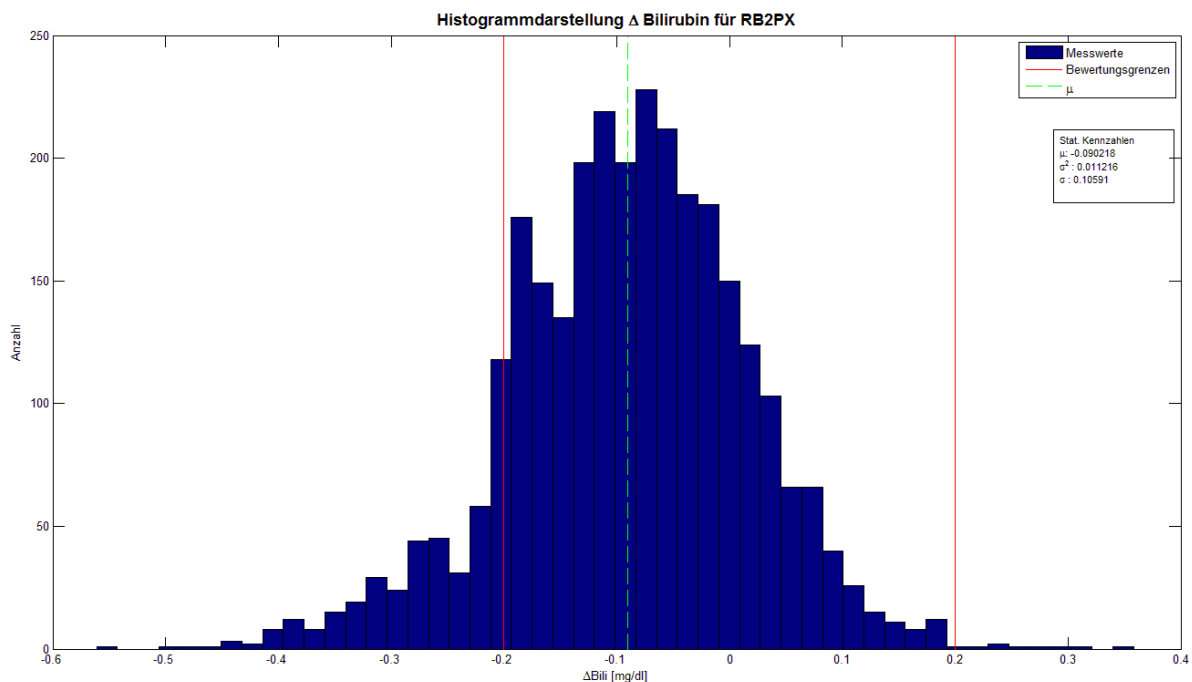


Abbildung 39: Verteilung der gemessenen Werte für „RB2Px\_Bili\_delta“

Aus Abbildung 39 ist eine Linksverschiebung der Messwerte (Mittelwert  $< 0$ ) ersichtlich. Da die Bewertungsgrenzen symmetrisch um Null definiert sind und damit diese Mittelwertverschiebung nicht berücksichtigen, werden im unteren Bereich mehr Messwerte negativ beurteilt als notwendig.

Es empfehlen sich daher mehrere Lösungen:

1. Die Beurteilungsgrenzen werden um den Offset korrigiert
2. Die gemessenen Daten werden mittelwertkorrigiert
3. Die im Vergleich zu den Spezifikationen sehr engen Beurteilungsgrenzen werden hinterfragt und ggf. erweitert.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob es überhaupt sinnvoll ist die Beurteilungsgrenzen zu erweitern und wenn ja, um wie viel.

Im Datenblatt des **cobas b 221** Systems wird die Richtigkeit des Bilirubin Messwertes mit 1,2 mg/dl angegeben. Das bedeutet, dass der gemessene Wert für Bilirubin um maximal  $\pm 1,2$  mg/dl abweichen darf. Die Beurteilungsgrenzen der PolyOx-Endvermessung werden sehr viel enger mit  $\pm 0,2$  mg/dl angegeben.

Als theoretischer Hintergrund sei erwähnt, dass die verwendeten Rinderblutproben nativ kein bis sehr wenig (deutlich unter dem spezifizierten Messbereich) Bilirubin enthalten.

Aufgrund der fehlenden Bilirubin-Absorption ist das Residual-Spektrum hauptsächlich vom Messrauschen des Gesamt-Systems beeinflusst, wobei in Kapitel 3.2 bereits gezeigt wurde, dass die Haupteinflussgröße dafür bei der Probe selbst (Trübung, etc.) zu finden ist. Nachdem das Residual-Spektrum in diesem Fall hauptsächlich aus Messrauschen besteht, ist natürlich auch der daraus berechnete Wert für Bilirubin stark rauschbehaftet (Messrauschen um Null).

Die Überprüfung des Bilirubin-Bias zwischen den Referenzgeräten und den Testsystemen in der PolyOx- Endvermessung kann daher nur zur Feststellung grober Abweichungen dienen. Die sehr engen Beurteilungsgrenzen (0,2 mg/dl) sind um den Faktor 6 niedriger als die erlaubte Abweichung ( $\pm 1,2$  mg/dl) und somit nicht sinnvoll. Ausgehend von den absoluten  $\Delta$ Bilirubin – Werten würden sich folgende Grenzwerte ergeben: upper adjacent = 0,334 mg/dl, d.h. alle Werte  $>0,334$  mg/dl sind theoretisch als Ausreißer zu bewerten (vergleiche Abbildung 40). Anmerkung: „upper adjacent“ in einem Boxplot entspricht der größten normalen Beobachtung einer Werteverteilung. [10]

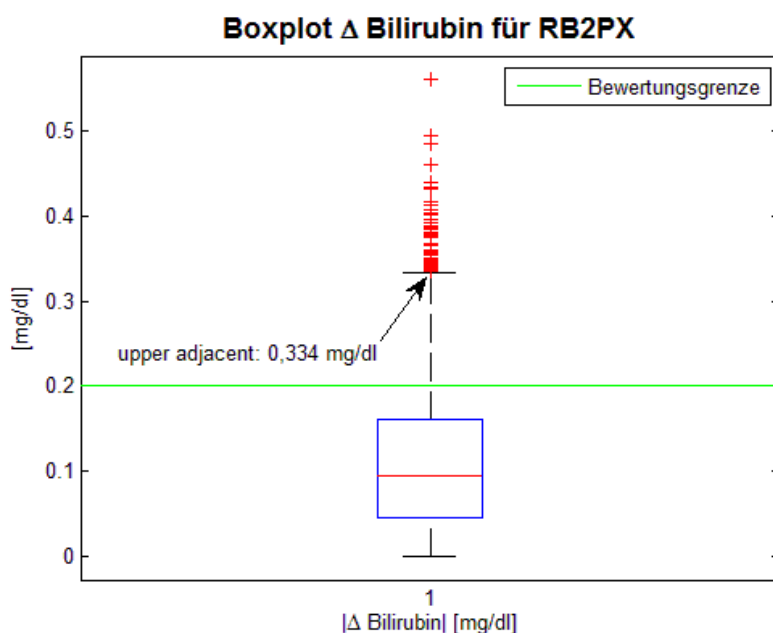


Abbildung 40: Boxplot-Darstellung des Absolutwertes für  $\Delta$ Bilirubin

Da der Abstand zur maximal erlaubten Abweichung von 1,2 mg/dl, immer noch sehr hoch ist, könnten die Bewertungsgrenzen auf  $\pm 0,4$  mg/dl angehoben werden. Als weiterer Grund, die Grenze statt auf 0,334 mg/dl auf 0,4 mg/dl anzuheben, sei erwähnt, dass die Differenz (0,076 mg/dl) messtechnisch nicht relevant ist da diese außerhalb der Anzeige - Auflösung liegt (Angezeigt wird eine Nachkommastelle).

Mit dieser Grenzänderung lägen die Bewertungsgrenzen immer noch um den Faktor 3 unter der maximal erlaubten Abweichung. Die Forderung nur grobe Ausreißer festzustellen wäre auch so noch erfüllt.

*Tabelle 6: Angabe der Ausbeute (erste Endvermessung positiv bewertet) für verschiedene Anpassungen der Messwerte bzw. der Bewertungsgrenzen*

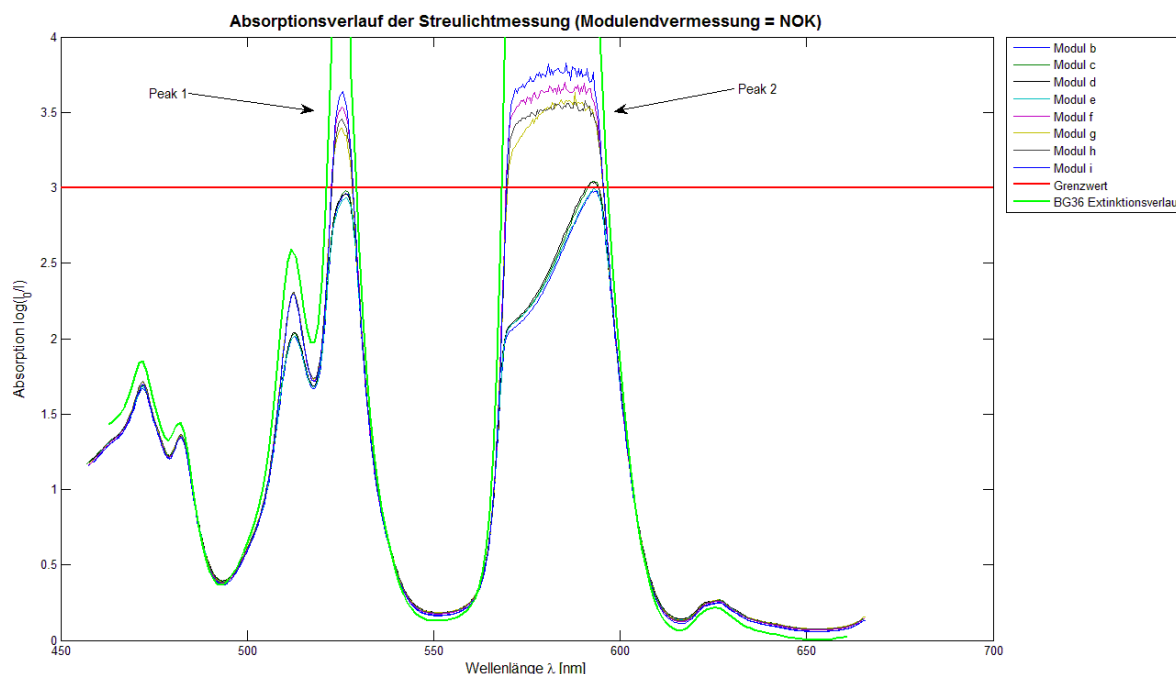
vorgenommene Korrektur	Ausbeute in [%]
Ausbeute ohne Korrektur	88,23%
Ausbeute nach Mittelwertkorrektur der Bewertungsgrenzen	93,82%
Ausbeute nach Mittelwertkorrektur der Messwerte	95,84%
Ausbeute nach Erweiterung der Bewertungsgrenzen auf 0,4 mg/dl	99,45%
Ausbeute nach Grenzerweiterung und Mittelwertkorrektur der Messwerte	99,93%

Aus Tabelle 6 würde sich die beste Ausbeute (fast 100%) ergeben, wenn sowohl die Messwerte um den Offsetwert korrigiert, als auch die Bewertungsgrenzen angehoben würden (Anmerkung: Ausbeute in diesem Zusammenhang bedeutet, dass die Endvermessung beim ersten Mal positiv bewertet wird). Dagegen spricht der sehr hohe Aufwand die Mittelwertkorrektur in den Bewertungsalgorithmus der MeCIS zu implementieren. Laut den Regulatorien ist dann nämlich der aufwendige Prozess einer Revalidierung und einer Evaluierung durchzuführen. Damit würde gewährleistet werden, dass trotz der Änderungen am Messsystem die Spezifikationen hinsichtlich Präzision und Genauigkeit weiterhin eingehalten werden. Die zweitbeste Möglichkeit wäre, nur die Bewertungsgrenzen zu erweitern (vergleiche Tabelle 6). Damit würde sich eine Erhöhung der Ausbeute auf 99,5% ergeben. Auch hier kommt natürlich der Change Management Prozess ins Spiel. Die Änderung ist allerdings nicht so gravierend, da es sich lediglich um das Ändern einer Konfiguration handelt. Somit ist der Kosten- / Nutzenfaktor mit dieser Anpassung am besten.

### 3.6 Streulichtmessung

Als Stichprobe wurden 24 Module vermessen. Von acht Modulen war bereits bekannt, dass sie in der Endvermessung mit NOK bewertet wurden. Die anderen 16 Module wurden aus dem Fertigungsprozess abgezweigt und vor dem Einbau ins Gerät streulichtvermessen.

Mit den unter 2.3 beschriebenen Methoden ergeben sich folgende Darstellungen für die Streulichtmessung an jenen Modulen, die in der Endvermessung mit NOK bewertet wurden:



*Abbildung 41: Intensitätsverlauf der Absorption vom Streulichtversuch bei Modulen die in der Endvermessung mit NOK bewertet wurden.*

Wie bereits in 2.3.1 erwähnt, zeigt der Filter BG36 zwei relativ hohe Peaks im Absorptionsverlauf. Sie werden daher zur Bewertung des Streulichtes herangezogen.

Während der Entwicklung des COOX – Moduls wurde durch Untersuchungen gezeigt, dass die beiden größten Peaks im Intensitätsverlauf über einer Absorption von 3 liegen. Dieser Grenzwert wird für die Bewertung des Streulichtes herangezogen.

In den Absorptionsverläufen aus Abbildung 41 ist zu erkennen, dass einige Module (4 Stück) den Grenzwert von 3 deutlich unterschreiten. Eine mögliche Ursache wäre der optische Filter BG36 selbst. Da er aber in den betrachteten Bereichen eine wesentlich höhere Absorption aufweist (vgl. Abbildung 41) ist hier von Streulicht auszugehen. Das bedeutet, dass im optischen System ein Defekt vorliegt. Die anderen 4 Module zeigen keinen nennenswerten Streulichteinfluss.

Aus diesem Versuch ist zu erkennen, dass 50% der vermessenen Module aufgrund von Streulicht in der Endvermessung mit NOK bewertet wurden.

Eine Untersuchung an den betroffenen Modulen zeigte, dass am CCD – Array eine Glasabdeckung vorhanden war. Diese wird als Schutz des Bauelements vom Hersteller aufgebracht, ist aber vor dem Einbau ins COOX – Modul zu entfernen. Der Grund des hohen Streulichtanteils ist, dass zwischen der Oberfläche des CCD – Arrays und der Glasabdeckung Licht reflektiert wird. Deswegen treffen einzelne Wellenlängen auf Pixel, an denen sie fälschlicherweise detektiert werden.

Abbildung 42 zeigt schematisch den Strahlengang zweier Wellenlängen ( $\lambda_1$  und  $\lambda_2$ ):  $\lambda_1$  wird durch den Filter BG36 absorbiert und dürfte daher am CCD – Array auch nicht detektiert werden.  $\lambda_2$  wird ungefiltert detektiert. Allerdings kommt es auch zu Reflexionen, wodurch  $\lambda_2$  an Pixelpositionen detektiert wird, wo sie nicht vorhanden sein dürfte.

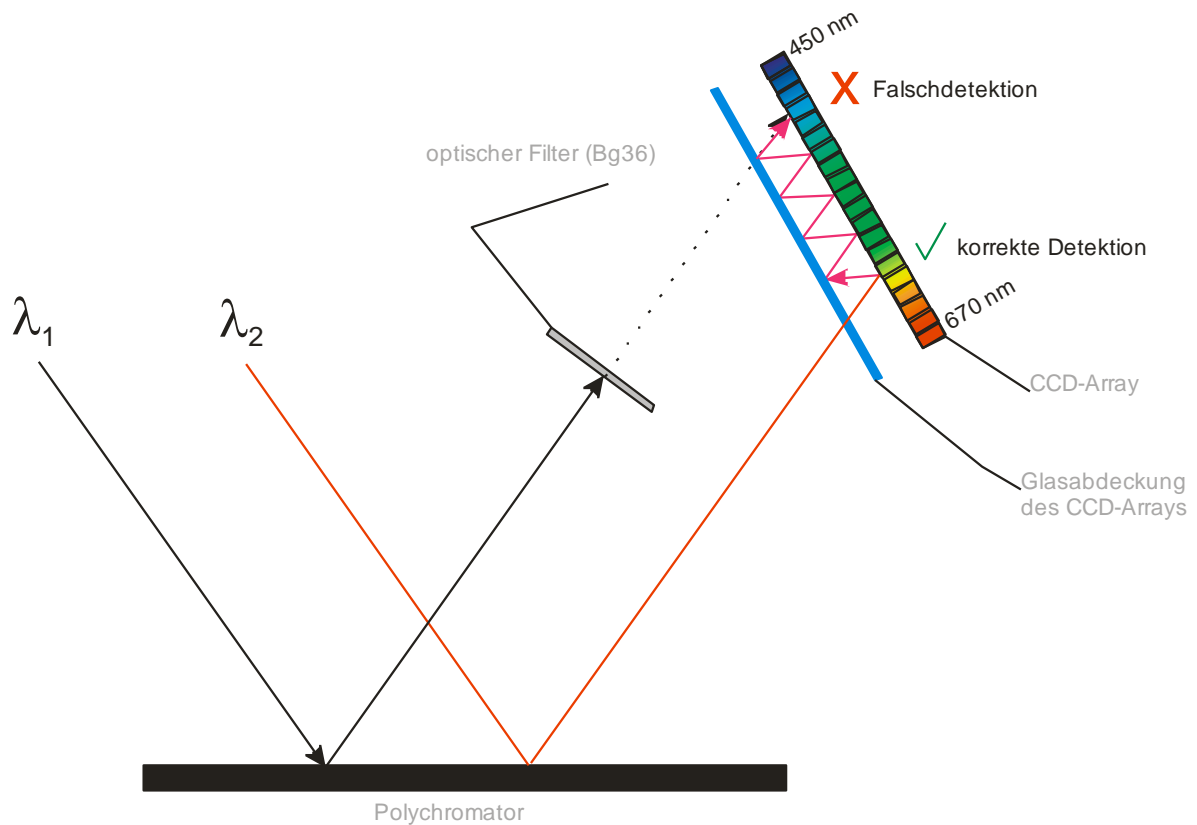
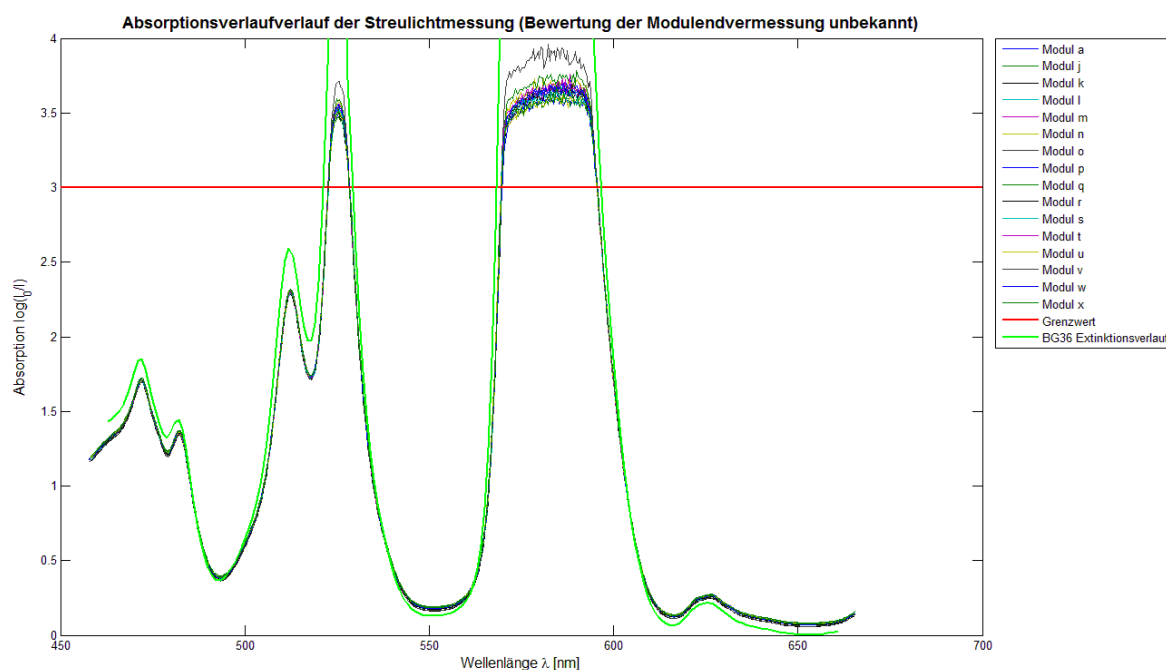


Abbildung 42: Schematische Darstellung der Ursache von Streulicht durch die am CCD-Array befindlichen Glasabdeckung.

Jene Module, die vor dem Einbau ins Gerät aus dem Fertigungsprozess abgezweigt wurden, zeigen keinen auffälligen Streulichtanteil (siehe Abbildung 43). Daher wurden diese wieder der Gerätefertigung übergeben und in Geräten verbaut.





*Abbildung 43: Intensitätsverlauf der Absorption vom Streulichtversuch bei Modulen, die vor dem Einbau in die Geräte vermessen wurden*

Die Streulichtmessung hat gezeigt, dass Fertigungsfehler verlässlich erkannt werden können. Es wäre also sinnvoll die Streulichtmessung als Testschritt im Modultest anzuwenden. Da dies aber Zeit benötigt (Bereitstellung Testequipment, Validierung, einbinden in das MeCIS, usw.) und Kosten verursacht, wäre eine weitere Möglichkeit zur Minimierung von Fertigungsfehlern, wiederkehrende Schulungen zu organisieren. Diese könnten mit vergleichsweise wenig Aufwand bereits zu besseren Ergebnissen führen.

Kritisch angemerkt sei, dass eine vollständige Untersuchung hinsichtlich Streulicht mit dem Filter BG36 nicht möglich ist. Dazu wären andere Maßnahmen (z. B. durchstimmbare Laser) notwendig mit denen es möglich ist, schmalbandiges Licht zu erzeugen, um fest zu stellen, welche Wellenlängen (Bereiche) welches Streulicht hervorrufen.



# Kapitel 4

## Zusammenfassung und

## Diskussion

Das in der Aufgabenstellung formulierte Ziel, ein Alternativkonzept für die Endvermessung zu erarbeiten, sprich die Endvermessung durch andere Maßnahme zu ersetzen, konnte nicht erreicht werden. Die Gründe hierfür seien im Folgenden zusammengefasst.

Abbildung 44 zeigt welche Komponenten des COOX – Moduls (und des Hämolyators) in der Standbyverifikation und der Endvermessung geprüft werden, bzw. wo es redundante Prüfschritte gibt. Es zeigt sich, dass sowohl der Polychromator als auch die Lampeneinheit in der Standbyverifikation und der Endvermessung gleichermaßen geprüft werden. Die Hämolyse wird allerdings erst in der Endvermessung tatsächlich geprüft, da erst dort Vollblut vermessen wird. Eventuell können weiterführende Untersuchungen zeigen, dass eine Prüfung des Hämolyators mit Vollblut gar nicht notwendig ist, bzw. durch andere, nicht blutige Verfahren ersetzt werden kann. Wenn das zuträfe und ein Zusammenhang der QC-Messergebnisse mit denen der Endvermessung bestünde, könnte die Standbyverifikation aus Sicht des COOX – Moduls entfallen. Allerdings wird diese von den anderen Messparametern des untersuchten Blutgasanalyseystems benötigt, weshalb ein Verzicht auf die Standbyverifikation nicht möglich ist. Weiters

wäre ein Verzicht der Endvermessung nur dann möglich, wenn die Überprüfung der Genauigkeit und Präzision der Messwerte bzw. die Erhebung der Offsetwerte durch andere Maßnahmen ersetzt werden könnte. Das würde eine zuverlässige Vorhersage der Messergebnisse der Endvermessung mittels der Justagedaten oder denen der Standbyverifikation voraussetzen.

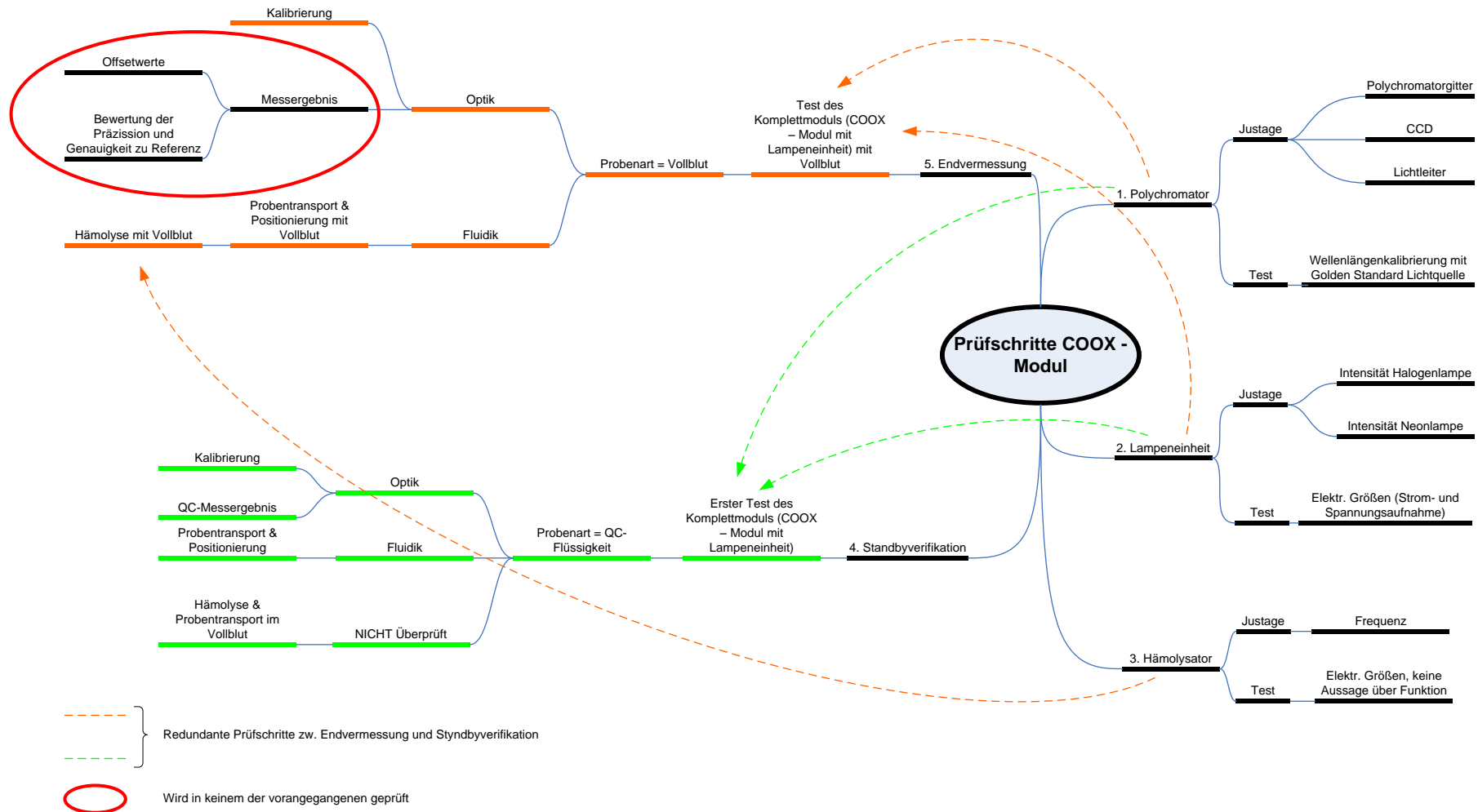


Abbildung 44: Darstellung der Tests der Justage, sowie der Prüfschritte des Gerätes und der Redundanzen zu Justagetests

Es wurde gezeigt, dass fast alle negativen Bewertungen der Endvermessung auf Bilirubin, gemessen mit RB2, zurückzuführen sind. Bemerkenswert ist, dass ohne Modultausch, d. h. nur durch Wiederholung der Endvermessung mit einer neuen Blutprobe, die Endvermessung positiv ausfiel. Dadurch zeigt sich der enorme Einfluss der verwendeten Proben. Dieser erklärt auch, warum mit der Korrelationsrechnung weder ein Zusammenhang (linear oder nichtlinear) zwischen den, bei der Justage erhobenen Daten, noch denen in der Standbyverifikation zu den Ergebnissen der Endvermessung festgestellt werden konnte. Eine Vorhersage der Testergebnisse anhand der Justagedaten oder der Daten der Standbyverifikation ist also nicht möglich.

Optimierungspotential besteht auf jeden Fall beim verwendeten Probenmaterial für die Endvermessung. Rinderblut ist offensichtlich starken Schwankungen unterlegen, die einerseits auf die gelieferte Qualität, andererseits auf das Tonometrieren und die Lagerung zurückzuführen sind. Es eignet sich nur bedingt um reproduzierbar immer die gleichen Eigenschaften als Probenmaterial zu gewährleisten. Rinderblut als Probe wurde also als der kritischste Teil der des Endvermessungsprozesses erkannt. Daher ist man bestrebt Alternativen zu finden. Eine Möglichkeit die Endvermessung zu optimieren, d. h. die Wiederholungen zu minimieren, wäre statt des verwendeten Rinderblutes andere Probenmaterialien zu verwenden. Als Beispiel sei hier das Produkt „Hemoxitrol“ der Fa. Eurotrol genannt (Abbildung 45): Bei dieser Lösung handelt es sich um lyophilisiertes (gefriergetrocknetes) Rinderblut mit vordefinierten Konzentrationen der Hämoglobinderivate. Der Hersteller gibt an, dass sich diese Lösung zur Verifikation von Genauigkeit und Präzision für die CO – Oximetrie eignet.

[18]



*Abbildung 45: Hemoxitrol der Fa. Eurotrol, Quelle [18]*

Bei der Analyse des Berechnungs- und Bewertungsprozesses wurde beschrieben, dass für Bilirubin eigentlich nur Messrauschen um Null bewertet wird, da in Rinderblut kein Bilirubin zu erwarten ist. Daher sollte überlegt werden die Prüfung für Bilirubin zu eliminieren. Weiters hat sich bei der Untersuchung der Messwerte für Bilirubin gezeigt, dass aufgrund der im Vergleich zu den Spezifikationen unnötig engen Grenzen, die Endvermessung zu oft negativ beurteilt wird. Bereits eine Erweiterung der Grenzen von 0,2 mg/dl auf 0,4 mg/dl würde die Ausbeute der Endvermessung von ca. 81% auf fast 100% erhöhen (vergleiche dazu Tabelle 6). Außerdem sind die Daten mit einem systematischen Fehler behaftet, der eine Korrektur des Messsystems notwendig machen würde. Allerdings liegt die Abweichung weit unterhalb der von Roche Diagnostics angegebenen Genauigkeit, wodurch der Nutzen im Vergleich zum Aufwand in keiner Relation steht. Jede Anpassung des Messsystems oder der Berechnung im MeCIS würde aus Firmensicht einen relativ hohen Aufwand bedeuten (Revalidierung des MeCIS bzw. Erstellung und Freigabe einer neuen Gerätesoftware). Aus Kosten- / Nutzensicht erscheint eine Anhebung der Grenzen als die sinnvollste Optimierungsvariante. Diese Anhebung ist eine reine Konfigurationsänderung des MeCIS und bedarf keiner weiteren Aktivitäten.

Die Streulichtmessung hat gezeigt, dass der menschliche Faktor auch nicht außer Acht gelassen werden darf. Bei den untersuchten Modulen wiesen 50% einen zu hohen Streulichtanteil auf. Dieser war auf eine nicht entfernte Glasabdeckung am CCD Array zurückzuführen. Die anderen Module wiesen keine Anomalien bzgl. Streulicht auf. Daher erscheint eine 100% - Prüfung, sprich die Einführung der Streulichtmessung als eigenen Prüfschritt in der Justage, als nicht sinnvoll. Es sollte allerdings angeregt werden, eine engmaschigere Wiederholung von Mitarbeiterschulungen durchzuführen.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit wurden für ein neues Projekt bereits zum Teil umgesetzt und zeigen bereits Erfolge (Verbesserung der Ausbeute der Endvermessung). Mit Hemoxitrol, als Blutersatz, wurden bereits Messreihen durchgeführt und die Daten mit denen von Vollblutmessungen verglichen. Es hat sich

gezeigt, dass die Messergebnisse durchaus vergleichbar sind. Für Messungen im Labor wurde Hemoxitrol bereits eingesetzt. Für einen breiteren Einsatz (z. B. in der Endvermessung) spricht dagegen, dass Hemoxitrol in der Anschaffung im Vergleich zu Rinderblut teurer ist und außerdem nur in kleinen Mengen geliefert wird. Weiters handelt es sich bei dieser Probenart um eine wässrige Lösung (Lösungsmittel + Lyophilisat) wodurch, wie oben erwähnt, die Prüfung der Hämolyse nicht durchgeführt werden kann.



## Literaturverzeichnis

- [1]. **Roche Diagnostics GmbH.** *cobas b 221 System Gebrauchsanweisung.* D-68298 Mannheim, Deutschland : s.n., 2006.
- [2]. **H.Rüther, G.Schweiger.** *OmniS benchtop analyzer with new parameters and additional.* Graz : Roche Diagnostics, 2003.
- [3]. **Lang.** *Basiswissen Physiologie.* s.l. : Springer, 2000. ISBN 3-540-66692-3.
- [4]. **Reinhardt.** *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter.* s.l. : Springer, 2007. ISBN 13 987-3-540-71898-7.
- [5]. **Schlaminger.** Diplomarbeit. *Entwicklung eines Oxymeter - Moduls mit integriertem Hämolsator zur Bestimmung von Hämoglobinderivaten im Vollblut.* 2008.
- [6]. **U., Klinger.** Diplomarbeit. *Entwurf und Realisierung eines computerunterstützten Informationssystems zur Verwaltung und Verarbeitung von Daten medizinischer Meßgeräte.* Technische Universität Graz : s.n., 2000.
- [7]. **Roche Diagnostics GmbH, Rybar M.** personal communication.
- [8]. **Roche Diagnostics GmbH, Perner M.** personal communication.
- [9]. **office.microsoft.com.** Hilfe und Anleitungen zu Access - Office.com. [Online] <http://office.microsoft.com/de-de/access-help/>.
- [10]. **Prof. Dr. Stahel, Werner A.** *Statistische Datenanalys.* 5. Auflage. s.l. : Vieweg. ISBN 978-3-8348-0410-5.

- [11]. **W., Kessler.** *Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio und Prozessanalytik.* s.l. : WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007. ISBN: 978-3-527-31262-7.
- [12]. **Samprit Chatterjee, Ali S. Hadi.** *Regression analysis by example.* s.l. : John Wiley and Sons, 2006. ISBN 0471746967.
- [13]. **K., Gatterer.** A.o. Univ. Prof. Dr. *Einführung in die Spektrophotometrie.* [Skriptum]. s.l. : TU-Graz, Institut für Physikalische und Theoretische Chemie. VO-Nr.: 635.021.
- [14]. ITOS - Gesellschaft für Technische Optik mbH. [Online] <http://itos.de/deutsch/schott/farbglass/farbglass.php>.
- [15]. Advanced Optics SCHOTT AG. [Online] [Zitat vom: 03. 04 2012.] [http://www.schott.com/advanced\\_optics/german/filter/index.html](http://www.schott.com/advanced_optics/german/filter/index.html).
- [16]. **Adam, Läuger, Stark.** *Physikalische Chemie und Biophysik.* 4. Auflage. s.l. : Springer-Verlag, 2003. ISBN 3-540-00066-6.
- [17]. wikipedia. [Online] 2012. [http://de.wikipedia.org/wiki/Receiver\\_Operating\\_Characteristic](http://de.wikipedia.org/wiki/Receiver_Operating_Characteristic).
- [18]. Eurotrol B.V. [Online] 2011. <http://www.eurotrol.com/index.php/products/hemoglobin-testing/57>.
- [19]. **Roche Diagnostics GmbH, Stimpfl P.** personal communication.

# Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: <b>cobas b</b> 221 System</i>	2
<i>Abbildung 2: COOX – Messprinzip, Serienstand <b>cobas b</b> 221 System, Quelle [2]</i>	3
<i>Abbildung 3: Polychromatormodul mit Lichtleiter und Schnittstelle zum Control board</i>	4
<i>Abbildung 4: Absorptionsverlauf der Blutderivate und Bilirubin</i>	7
<i>Abbildung 5: Prüfkonzepte welches vom MeCIS verwaltet bzw. unterstützt wird, Quelle: [6]</i>	9
<i>Abbildung 6: Prozesse der Gerätefreigabe und Datenbanken in denen die Prüfdaten aufgezeichnet werden</i>	11
<i>Abbildung 7: Schematischer Aufbau der COOX – Messeinheit (Quelle [7])</i>	12
<i>Abbildung 8: Neonspektrum, mit den verwendeten Kalibrationspeaks (Quelle [5])</i>	14
<i>Abbildung 9: Roche / AVL Omni +</i>	17
<i>Abbildung 10: <b>cobas b</b> 221 System</i>	17
<i>Abbildung 11: Ablauf der Offsetbewertung mit allen verwendeten Überprüfungen der Werte</i>	19
<i>Abbildung 12: Schematische Darstellung des Zusammenhangs der Komponenten über die ObjektIDs für COOX – Module im MeCIS</i>	26
<i>Abbildung 13: Strukturelle Darstellung der Tabellenverknüpfung des MeCIS. Quelle [6]</i>	28
<i>Abbildung 14: Beispiel zu Darstellung einer 35x35 Matrix als Korrelationskarte</i>	33

<i>Abbildung 15: Darstellung eines nichtlinearen Zusammenhanges (Parabel).</i>	34
<i>Abbildung 16: Prinzip der Detektion von Wellenlängen, durch ein verschmutztes Polychromatorgitter (<math>\lambda_1</math>), oder durch Gehäusefehler (<math>\lambda_3</math>) detektiert werden. <math>\lambda_2</math> wird korrekt detektiert.</i>	37
<i>Abbildung 17: Extinktionsverlauf des Bandenfilters BG36 [15]</i>	39
<i>Abbildung 18: Schematischer Aufbau der Streulichtmessung</i>	40
<i>Abbildung 19: Messaufbau zum Generieren der Messwerte für hell, dunkel und Referenz.</i>	41
<i>Abbildung 20: Gegenüberstellung der Endvermessungsbewertung nach der ersten Durchführung und mit wiederholten Vermessungen</i>	48
<i>Abbildung 21: Graphische Darstellung der Kombinationen, in welcher die einzelnen Messparameter ausfallen.</i>	49
<i>Abbildung 22: Korrelationskarte aller Daten des Polychromators</i>	53
<i>Abbildung 23: Korrelationskarte aller Daten des Lichtleiters</i>	53
<i>Abbildung 24: Korrelationskarte aller Daten der Lampeneinheit</i>	54
<i>Abbildung 25: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit OK bewerteten Daten für den Polychromator</i>	54
<i>Abbildung 26: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit OK bewerteten Daten für den Lichtleiter</i>	55
<i>Abbildung 27: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit OK bewerteten Daten für die Lampeneinheit</i>	55
<i>Abbildung 28: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit NOK bewerteten Daten für den Polychromator</i>	56
<i>Abbildung 29: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit NOK bewerteten Daten für den Lichtleiter</i>	56
<i>Abbildung 30: Korrelationskarte der in der Endvermessung mit NOK bewerteten Daten für die Lampeneinheit</i>	57

<i>Abbildung 31: Streudiagramm zur Untersuchung auf nichtlineare Zusammenhänge.</i>	58
<i>Abbildung 32: Darstellung der QC – Messergebnisse für Level1</i>	61
<i>Abbildung 33: Darstellung der QC – Messergebnisse für Level2</i>	62
<i>Abbildung 34: Darstellung der QC – Messergebnisse für Level3</i>	62
<i>Abbildung 35: Verknüpfung der Testergebnisse der Endvermessung zu den QC-Messwerten der Standbyverifikation</i>	63
<i>Abbildung 36: Interpretation der QC - Ergebnisse anhand des Beispiels für O2Hb für Level 2</i>	64
<i>Abbildung 37: ROC - Kurve für O2Hb, gemessen mit QC Level 2</i>	65
<i>Abbildung 38: QQ - Plot für <math>\Delta</math>Bilirubin für RB2Px</i>	67
<i>Abbildung 39: Verteilung der gemessenen Werte für „RB2Px_Bili_delta“</i>	68
<i>Abbildung 40: Boxplot-Darstellung des Absolutwertes für <math>\Delta</math>Bilirubin</i>	69
<i>Abbildung 41: Intensitätsverlauf der Absorption vom Streulichtversuch bei Modulen die in der Endvermessung mit NOK bewertet wurden.</i>	71
<i>Abbildung 42: Schematische Darstellung der Ursache von Streulicht durch die am CCD-Array befindlichen Glasabdeckung.</i>	73
<i>Abbildung 43: Intensitätsverlauf der Absorption vom Streulichtversuch bei Modulen, die vor dem Einbau in die Geräte vermessen wurden</i>	74
<i>Abbildung 44: Darstellung der Tests der Justage, sowie der Prüfschritte des Gerätes und der Redundanzen zu Justagetests</i>	78
<i>Abbildung 45: Hemoxitrol der Fa. Eurotrol, Quelle [18]</i>	80

# Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Mögliche Darstellung der Geschichte eines COOX - Moduls</i>	27
<i>Tabelle 2: Klassifizierung der Korrelationskoeffizienten in fünf Korrelationsbereiche, Quelle: [11]</i>	32
<i>Tabelle 3: Auflistung der für die Datenauswertung erstellten MS Access - Abfragen, sowie einer Beschreibung. Zusätzlich wird angegeben in welchem Kapitel die Abfrage zur Anwendung kommt.</i>	45
<i>Tabelle 4: Auflistung und Beschreibung der für die Auswertung notwendigen Daten</i>	47
<i>Tabelle 5: Wertebereiche und Klassifizierung der Korrelationsfaktoren (maximal positiv und negativ)</i>	52
<i>Tabelle 6: Angabe der Ausbeute (erste Endvermessung positiv bewertet) für verschiedene Anpassungen der Messwerte bzw. der Bewertungsgrenzen</i>	70